



Zespół nabytego niedoboru czynnika von Willebranda w przebiegu głębokiej pierwotnej niedoczynności tarczycy u chorej z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruzołowej typu III

Acquired von Willebrand's disease in the course of severe primary hypothyroidism in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 3

Monika Łubińska, Renata Świątkowska-Stodulska, Ewa Kazimierska, Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Gdańsk

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 20-letniej chorej, obserwowanej w kierunku choroby von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) z powodu obfitych i przedłużających się miesiączek, krwawień po zabiegach stomatologicznych oraz obniżonej aktywności czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). Ze względu na kliniczne cechy niedoczynności tarczycy wykonano diagnostykę w kierunku tej choroby, rozpoznając głęboką niedoczynność tego gruczołu na podłożu choroby Hashimoto. Po wyrównaniu czynności tarczycy uzyskano normalizację aktywności vWF oraz ustąpienie objawów vWD. W związku z tym rozpoznano zespół nabytego niedoboru czynnika von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*). Ostatecznie, po pojawieniu się kolejnych objawów chorobowych typowych dla miastenii uogólnionej, rozpoznano autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*) typu III z nużliwością mięśni i bielactwem. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (1): 34–37)

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, czynnik von Willebranda, autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej

Abstract

The case of a 20-year old female, who had been followed because of von Willebrand disease (vWD) was presented in this paper. She had a past history of menorrhagia and bleeding after dental procedures and the activity of von Willebrand factor (vWF) was decreased. Because of suggestive clinical features, the workup for hypothyroidism was performed and the patient was found to have severe hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis. After the institution of replacement therapy with levothyroxine, von Willebrand factor activity returned to normal range and symptoms of von Willebrand disease disappeared. Based on these findings, the diagnosis of acquired von Willebrand syndrome (AvWS) due to hypothyroidism was made. The development of myasthenia led to the final diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS) with myasthenia gravis and vitiligo. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 34–37)

Key words: hypothyroidism, von Willebrand factor, autoimmune polyglandular syndrome

Wstęp

Choroba von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) jest jedną z najczęściej występujących skaz krwotocznych. U jej podłoża leży niedobór adhezyjnej glikoproteiny osocza zwanej czynnikiem von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). Czynnikiem ten odgrywa bardzo istotną rolę w utrzymaniu hemostazy, posiada on dwukierunkowy wpływ na procesy krzepnięcia — wiążąc się z glikoproteinami błon powierzchniowych płytek krwi pośredniczy w ich agregacji oraz w adhezji do śródbłonnka ściany naczyń krwionośnych, a także

tworząc kompleks z VIII czynnikiem krzepnięcia ochrania go przed proteolizą [1].

Wrodzona postać vWD jest zdecydowanie częściej występującym zaburzeniem krzepnięcia, chociaż nabyta postać tej choroby stanowi także istotny problem kliniczny, mimo że istnieje możliwość jej wyleczenia. Jako przyczyny nabytego niedoboru vWF wymienia się różne jednostki chorobowe, w przebiegu których dochodzi bądź do zaburzenia jego syntezy, bądź do wzmożonej degradacji. Do takich jednostek chorobowych zalicza się między innymi niedoczynność tarczycy oraz choroby autoimmunologiczne [2, 3].



Lek. Monika Łubińska, dr hab. med. Krzysztof Sworczak, Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: 058 349 28 40, faks: 058 349 28 41, e-mail: m.lubinska@wp.pl, ksworczak@poczta.onet.pl

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) to najczęstsza postać zapalenia i przyczyna niedoczynności tego gruczołu. Występuje w każdej grupie wiekowej, z częstością do 2% w całej populacji, zdecydowanie częściej u kobiet. Choroba ta charakteryzuje się infiltracją tarczycy przez limfocyty oraz obecnością krążących w surowicy autoprzeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (TPOAb, *anti-thyroid peroxidase antibodies*) i/lub przeciwko tyreoglobulinie (TgAb, *anti-thyroglobulin antibody*). U podłoża zmian prowadzących do rozwoju choroby Hashimoto leżą zaburzenia odpowiedzi immunologicznej zależne od limfocytów Th1. Szczególną rolę przypisuje się aktywności cytotoksycznych limfocytów T, które odpowiadają za niszczenie komórek pęcherzykowych tarczycy. Ich aktywacja zależy między innymi od antygenu CTLA-4 (CD152), który odgrywa rolę jej inhibitora. Opisano silny związek między występowaniem polimorfizmu genu CTLA-4 (49 A/G, -318 C/T) oraz występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy o typie Hashimoto [4].

Konsekwencją kliniczną zaburzeń zachodzących w chorobie Hashimoto mogą być stan eutyreozy oraz subkliniczna i jawna niedoczynność tarczycy. Wyróżnia się postać z obecnością wola lub z tarczycą zanikową. Zdarza się także, że jednocześnie występuje zapalenie tarczycy typu Hashimoto z pozatarczycowymi objawami nadczynności tego gruczołu (*Hashitoxicosis*) [5].

Często choroba ta współwystępuje z innymi jednostkami chorobowymi, również o autoimmunologicznym podłożu. Wśród wielu z nich wymienia się między innymi: autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej, bielactwo czy miastenię [6–8].

Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 20 lat przyjęto do Kliniki z powodu niedokrwistości sideropenicznej oraz w celu ponownej diagnostyki w kierunku vWD. Chorą obserwowano w Poradni Hematologicznej z powodu obniżonej aktywności vWF, przedłużających się, obfitych miesiączek oraz niedokrwistości sideropenicznej.

W momencie przyjęcia do Kliniki chora zgłaszała typowe objawy niedokrwistości, takie jak: osłabienie znacznego stopnia, złą tolerancję wysiłku, trudności w koncentracji, ponadto przedłużające się i obfite miesiączki (konsultacja ginekologiczna — nie stwierdzono ginekologicznego podłoża objawów), osłabienie mięśniowe oraz zwiększenie masy ciała. W badaniu przedmiotowym z odchyłeń stwierdzono: znaczne spowolnienie ruchowe, apatię, nadwagę — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 26,9 kg/m², bladą, chłodną, suchą i łuszczącą się skórę, ciche tony serca oraz bielactwo.

Na podstawie badań laboratoryjnych wykazano: niedokrwistość sideropeniczną (Hb — 9,4 g/dl; MCV — 78,7 fl; Hct 29%; Fe — 38 µg/dl); hipercholesterolemię z hipertriglicydemią; obniżoną aktywność vWF w kilkakrotnych pomiarach, oscylującą w granicach 40–55% (N 50–150); nieznacznie wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) — 37–40 s (N 28–36), ujemne badanie w kierunku przeciwciał przeciw czynnikom krzepnięcia, upośledzoną agregację płytek: po kolagenie — 47,3% (N 77–87), po adenozyndifosforanie (ADP, *adenozyno-5'-difosforan*) — 51,5 (N 80–92), po epinefrynie — 53,5% (N 82–90), spontaniczną 5,7% (N 8–11) oraz graniczny czas krwawienia 8 minut (N < 8).

W związku z klinicznymi cechami niedoczynności tarczycy wykonano badania określające jej czynność. Stwierdzono (kilkakrotnie) bardzo wysokie stężenie tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) — 438 mU/l (N: 0,34–4,94), nieoznaczalne wartości wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxin*) — poniżej 5 pmol/l (N: 9,01–19,05), niskie wolnej trijodotyroniny (fT3, *free tri-iodothyronine*) — 1,68 pmol/l (N: 2,63–5,7) oraz obecność przeciwciał przeciw tarczycowym przeciwko tyreoperoksydazie (TPOAb) — 640 IU/ml (N < 50). W wykonanym USG tarczycy stwierdzono obraz typowy jak dla przewlekłego procesu zapalnego — tarczycę o małej objętości, hipoechogenną i niejednorodną; prawy płat — 10 × 9 × 28 mm, lewy płat — 9 × 7 × 32 mm.

W EKG stwierdzono bradykardię zatokową 56–60/min i niski woltaż zespołów komorowych. W badaniu ECHO stwierdzono płyn w worku osierdziowym (do 8 mm) oraz nieco upośledzoną kurczliwość całego serca, bez innych nieprawidłowości. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzono zapalenie błony śluzowej żołądka z infekcją *Helicobacter pylori* oraz chorobę wrzodową dwunastnicy. W pozostałych badaniach laboratoryjnych (m.in. stężenie erytropoetyny, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, pozostałych czynników krzepnięcia), w badaniu szpiku, RTG klatki piersiowej oraz w badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłeń od normy.

Rozpoznano głęboką pierwotną niedoczynność tarczycy na podłożu choroby Hashimoto, niedokrwistość sideropeniczną, zapalenie błony śluzowej żołądka z infekcją *Helicobacter pylori*, chorobę wrzodową dwunastnicy oraz zaburzenia miesiączkowania z podejrzeniem vWD.

U chorej włączono suplementację L-tyroksyną, początkowo zaczynając od dawki 12,5 µg/d. i stopniowo ją zwiększając, oraz leczenie eradykacyjne *Helicobacter pylori*. Po 4 miesiącach terapii uzyskano normalizację TSH (1,01 mU/l) i fT4 (16,5 pmol/l). Jednocześnie obniżeniu uległ BMI — 22,4 kg/m², nastąpiła wyraźna poprawa samopoczucia, zauważalna zarówno subiektywnie, jak i przez członków rodziny chorej oraz unormowały się

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych chorej z niedoczynnością tarczycy i nabytym zespołem von Willebranda — najważniejsze nieprawidłowości

Table I. Results of laboratory investigations in a patient with hypothyroidism and acquired von Willebrand syndrome — main abnormalities

Wartości referencyjne	Przed leczeniem L–T4	Po leczeniu L–T4
vWF: Ac (50–150%)	49	111
vWF (vWF: Ag) (50–200%)	56	118
VIIIF (50–200%)	65	128
APTT (28–36 s)	37; 40	26
Czas krwawienia (< 8 min)	8	NB
TSH (0,34–4,9 mIU/l)	438; 409	1,01
fT3 (2,2–5,5 pmol/l)	1,68	NB
fT4 (9–24 pmol/l)	< 5,1	16,5
Anti-TPO (< 50 IU/ml)	640	NB
Hb (12–16 g/dl)	9,4	12,3
MCV (79–95 fl)	78,7	86,2
Fe (37–145 µg/dl)	38	79

APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; anti-TPO (*antibodies against thyroid peroxidase*) — przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie; Fe — żelazo; fT3 (*free tri-iodothyronine*) — wolna trijodotyronina; fT4 (*free thyroxin*) — wolna tyroksyna; Hb (*haemoglobin*) — hemoglobina; MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocyta; ND (*not done*) — nie badano; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — tyreotropina; vWF: Ac (*von Willebrand factor ristocetin co-factor activity*) — aktywność czynnika von Willebranda /kofaktora rystocetyny; vWF (vWF: Ag) (*von Willebrand factor antigen*) — antygen czynnika von Willebranda; VIIIF — czynnik VIII krzepnięcia.

miesiączki. W pozostałych badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe parametry morfologii krwi: Hb — 12,3 g/dl; MCV — 86,2 fl; Hct — 36,9%, prawidłowe stężenie żelaza (Fe) — 79 µg/dl; 2-krotnie kontrolowana aktywność vWF wynosiła 80–110% oraz prawidłowy był profil lipidowy (tab. I). W kontrolnej gastroskopii obraz był prawidłowy.

Pacjentka przez 5 kolejnych miesięcy czuła się bardzo dobrze. Po tym okresie wystąpiły nowe objawy, takie jak: opadanie lewej powieki, zaburzenia połykania oraz oddychania. Stan chorej był powodem hospitalizacji na Oddziale Neurologii. Na podstawie dalszego postępowania diagnostycznego (m.in.: obecności przeciwciał przeciwko receptorom dla acetylocholinyl — miano 2,2 nmol/l przy normie < 0,25 nmol/l i wyniku dodatnim > 0,4 nmol/l) rozpoznano u chorej miastenię uogólnioną, a następnie rozpoczęto leczenie pirydostyminą i prednizonem. Ze względu na stwierdzoną w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) przetrwałą grasicę chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego i usunięcia tego organu. Chora pozostaje pod opieką Poradni Endokrynologicznej

i Neurologicznej. Istotne dla dalszej dyskusji jest, że nie stwierdzono u pacjentki zaburzeń czynności kory nadnerczy.

Dyskusja

Zespół nabytego niedoboru czynnika von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand's syndrome*) jest rzadką postacią skazy krwotocznej i dotychczas niewiele doniesień na ten temat pojawiło się w piśmiennictwie. Typowymi, różnie nasilonymi objawami, podobnie jak w postaci wrodzonej, są: krwawienia z nosa, skłonność do siniaczenia, przedłużone krwawienia po skaleczeniach, zabiegach stomatologicznych, chirurgicznych oraz obfite i przedłużone miesiączki, często prowadzące do niedokrwistości. Wyniki badań laboratoryjnych pozwalające rozpoznać AvWS to obniżona aktywność i/lub obniżenie stężenia vWF. Czasy: APTT oraz krwawienia najczęściej także są nieprawidłowe (wydłużone). Zespół nabytego niedoboru czynnika von Willebranda może wystąpić w przebiegu wielu schorzeń, takich jak: niedoczynność tarczycy, choroby autoimmunologiczne, gammopatie monoklonalne, chłoniaki złośliwe, choroby mieloproliferacyjne, choroby infekcyjne, guzy lite, choroby metaboliczne, zdekompensowana marskość wątroby, czy też wrodzone wady zastawkowe serca [2, 3, 9]. Mechanizmami prowadzącymi do obniżenia aktywności vWF są: zaburzenia występujące w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych — obecność specyficznych i niespecyficznych autoprzeciwciał formujących kompleksy immunologiczne z vWF, wzmożona enzymatyczna proteoliza vWF lub też wiązanie się vWF z komórkami nowotworowymi [2, 3, 9–12]. W przypadku niedoczynności tarczycy, obniżoną aktywność vWF tłumaczy się hamującym wpływem niedoboru tyroksyny na syntezę białek [2, 3, 9, 10, 13, 14].

Leczenie chorób, które prowadzą do powstania AvWS, stwarza możliwość wyeliminowania zarówno klinicznych cech skazy krwotocznej, jak również jej laboratoryjnych wykładników. Tym ważnym aspektem różni się nabyta postać vWD od postaci wrodzonej.

W opisywanym przypadku autorzy niniejszej pracy stwierdzili niedoczynność tarczycy dużego stopnia na podłożu autoimmunologicznego zapalenia tego gruczołu, nabyty niedobór vWF, niedokrwistość sideropeniczną, zapalenie błony śluzowej żołądka, chorobę wrzodową, infekcję *Helicobacter pylori* oraz zaburzenia miesiączkowania jako wynik AvWS i hipotyreozy. Niedokrwistość stanowi częsty objaw występujący w niedoczynności tarczycy i wiąże się z upośledzoną syntezą hemoglobiny, upośledzonym wchłanianiem żelaza w przewodzie pokarmowym, jak również nadmierną utratą żelaza wskutek obfitych miesiączek. W wyżej opisanym przypadku wystąpiły dodatkowe czynniki,

takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka z owrzodzeniem dwunastnicy, które potencjalnie mogłyby być źródłem przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego oraz infekcja *Helicobacter pylori* [15, 16]. Wspomniane, obfite i przedłużone miesiączki miały związek z obniżeniem aktywności vWF, którego synteza prawdopodobnie została zmniejszona w związku z głębokim niedoborem tyroksyny. Zależność tę potwierdzono efektami leczenia substytucyjnego L-tyroksyną — normalizacja miesiączek oraz prawidłowe kontrolne oznaczenia aktywności vWF. Choroba Hashimoto, którą rozpoznano, to obecnie najczęstsza postać niedoczynności tego gruczołu. Często także współwystępuje z innymi schorzeniami o autoimmunologicznym podłożu. Wymienia się między innymi autoimmunologiczną chorobę wątroby, autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej, bielactwo, chorobę Leśniowskiego-Crohna, chorobę trzewną, miastenię, idiopatyczną plamicę małopłytkową, łysienie plackowate, mieszaną chorobę tkanki łącznej, toczkę trzewną oraz pierwotną marskość żółciową wątroby. Często współwystępuje z zespołem Downa i Turnera [5, 7, 17].

Grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzujące się niedoczynnością kilku gruczołów wydzielania wewnętrznego nazwano autoimmunologicznymi zespołami niedoczynności wielogruzołowej (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*). Wyróżnia się trzy jego typy. W typie pierwszym (APS I) najczęściej występuje niedoczynność przytarczyc i kory nadnerczy, drożdżycy i dystrofia ektodermalna [6, 7, 18]. W typie drugim (APS II) występuje pierwotna niedoczynność kory nadnerczy i autoimmunologiczna choroba tarczycy, najczęściej choroba Hashimoto (zespół Schmidta) oraz cukrzyca typu 1 (zespół Carpentera) [6, 7, 19]. W typie trzecim (APS III) nie stwierdza się zaburzeń czynności kory nadnerczy. Rozpoznaje się ten zespół, jeżeli u chorego wystąpią 2 z 4 chorób autoimmunologicznych, takie jak: niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, niedokrwistość złośliwa, bielactwo/łysienie. W zależności od kombinacji jednostek chorobowych dodatkowo wyróżnia się trzy podtypy: APS IIIa — gdy występuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z cukrzycą typu 1, APS IIIb — autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z niedokrwistością złośliwą i APS IIIc — autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z bielactwem lub łysieniem, lub innymi chorobami autoimmunologicznymi narządowośwoistymi, jak: miastenia czy choroba trzewna [6, 7, 20].

W wyżej opisywanym przypadku chorej, u której stwierdzono autoimmunologiczną chorobę tarczycy,

bielactwo oraz miastenię uogólnioną, rozpoznano APS typ IIIc.

Niniejszy przypadek opisano w celu zwrócenia uwagi na możliwość rozwoju nabytej postaci vWD w przebiegu różnych schorzeń, między innymi pierwotnej niedoczynności tarczycy. Znaczenie problemu podnosi fakt, że vWD — jej genetycznie uwarunkowana postać — jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną i wymaga szczególnego postępowania z chorym, odpowiedniego zabezpieczenia hemostazy przed zabiegami oraz konieczność leczenia niedokrwistości. Pamiętając o występowaniu postaci nabytej, przed rozpoznaniem wrodzonej vWD, należy więc wykluczyć ewentualne zaburzenia (w tym niedoczynność tarczycy) prowadzące do rozwoju AvWS i zastosować w takim przypadku leczenie przyczynowe.

Piśmiennictwo

- Lopaciuk S. Choroba von Willebranda u kobiet. Pol Arch Med Wewn 2000; CIII Suplement: 11–15.
- Dalton RG, Savidge GF, Matthews KB. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. Lancet 1987; 1: 1007–1009.
- Michiels JJ, Budde U, van der Planken M i wsp. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 14: 401–436.
- Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S i wsp. Thyroid autoantibody production is influenced by exon 1 and promoter CTLA-4 polymorphisms in patients with Hashimoto thyroiditis. Int J Immunogenet 2006; 33: 87–91.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne 2005; t 1: 1069–1070.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne 2005; t 1: 1171–1174.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983–2992.
- Tsao CY, Mendell JR, Lo WD i wsp. Myasthenia gravis and associated autoimmune diseases in children. J Child Neurol 2000; 15: 767–769.
- Galli-Tsinopoulou A, Stylianou C, Papaioannou G i wsp. Acquired von Willebrand's syndrome resulting from untreated hypothyroidism in two prepubertal girls. Haemophilia 2006; 12: 687–689.
- Will A. Paediatric acquired von Willebrand syndrome. Haemophilia 2006; 12: 287–288.
- Pareti FI, Lattuada A, Bressi C i wsp. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic stenosis. Circulation 2000; 102: 1290–1295.
- Mohri H, Motomura S, Kanamori H i wsp. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. Blood 1998; 91: 3623–3629.
- Blesing NE, Hambley H, Mc Donald GA. Acquired von Willebrand's disease and hypothyroidism: report of a case presenting with menorrhagia. Postgrad Med J 1990; 60: 474–476.
- Concha NR, Borzone VMA, Castillo NM i wsp. Acquired von Willebrand disease as an unusual manifestation of primary hypothyroidism: Report of two cases. Rev Med Chil 2005; 133: 813–816.
- Dubois S, Kearney DJ. Iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. Am J Gastroenterol 2005; 100: 453–459.
- Kazimierska E, Podlaska M. Niedokrwistość w niedoczynności tarczycy. Pol Arch Med. Wewn 2002; CVI: 6, 575–579.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med 2004; 350, 20: 2068–2079.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2843–2850.
- Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol 2004; 137: 225–233.
- Papi G, Salvatori R, Ferretti G i wsp. Thyroid hemiagenesis and autoimmune polyglandular syndrome type III. J Endocrinol Invest 2003; 26: 1160–1161.