

Alterazioni emostatiche in pazienti affetti da patologia tiroidea lo studio MITH

Massimo Garofano¹, Massimo Franchini², Silvia Crestani², Federico Pasin¹, Giacomo Caramaschi³, Isabella Terenziani³, Franco Manzato³, Pier Paolo Vescovi¹

Riassunto. Le alterazioni dell'emostasi rilevabili in pazienti con patologie tiroidee costituiscono un fenomeno di comune riscontro. Da un lato la condizione di ipertiroidismo si associa a un aumentato rischio di natura trombotica, dall'altro in ipotiroidismo grave è rintracciabile una tendenza emorragica; al contrario, l'ipotiroidismo subclinico pare correlarsi con aumentato rischio trombotico. Lo studio prospettico, unicentrico e osservazionale MITH (Mantua Investigation on Thyroid and Haemostasis), di cui si presentano i risultati, si propone di valutare i parametri coagulativi in pazienti con patologia tiroidea, di stabilire la prevalenza delle alterazioni emostatiche nelle varie condizioni, analizzarne le implicazioni cliniche e la risposta alla terapia instaurata.

Parole chiave. Ipotiroidismo subclinico, ipertiroidismo, emorragia, trombosi, emostasi.

Introduzione

Le alterazioni del sistema emostatico e fibrinolitico costituiscono un fenomeno comune nei pazienti con patologie tiroidee. Queste anomalie variano da alterazioni di laboratorio sub-cliniche a coagulopatie clinicamente significative e, seppur raramente, a gravi e manifeste complicanze emorragiche o tromboemboliche¹⁻⁵. In accordo con recenti dati della letteratura, le alterazioni del sistema coagulativo associate a patologie tiroidee rappresentano, principalmente, la conseguenza degli effetti esercitati dagli ormoni tiroidei sulla sintesi dei vari fattori emostatici e fibrinolitici, sulla loro attività e la loro clearance. Non da ultimo lo stato di eccesso o di carenza ormonale tiroidea influenza il processo emostatico primario, agendo direttamente sui processi di maturazione, proliferazione e funzionalità piastrinica. Inoltre, i meccanismi auto-immuni alla base di alcune tireopatie possono modificare ulteriormente il processo emostatico secondario e il sistema di fibrinolisi. Infine, la diversa struttura e composizione del coagulo trombotico evidenziabile in corso di distiroidismo può rendere conto dell'alterato processo fibrinolitico⁶⁻⁹.

Haemostatic abnormalities in patients with thyroid disorders: the MITH study.

Summary. Haemostasis alterations are a common phenomenon in patients with thyroid diseases. On the one hand the condition of hyperthyroidism is associated with an increased risk of thrombotic events, second nature in severe hypothyroidism can be found a haemorrhagic tendency, as opposed to the subclinical hypothyroidism seems to correlate with increased thrombotic risk. The prospective, single center, observational MITH study (Mantua Investigation on Thyroid and Haemostasis), whose results are presented, aims to evaluate coagulation parameters in patients with thyroid disease, to establish the prevalence of haemostatic abnormalities in various conditions, to analyse the implications and clinical response to therapy established.

Key words. Bleeding, haemostasis, hyperthyroidism, hypothyroidism, subclinical, thrombosis.

Sebbene sia opinione comune che individui affetti da ipotiroidismo manifestano generalmente una tendenza emorragica mentre i pazienti ipertiroidici presentano un aumentato rischio di complicanze trombo-emboliche, sia a carico del compartimento arterioso sia di quello venoso, i dati più recenti della letteratura hanno evidenziato che l'interazione tra le alterazioni della funzionalità tiroidea e l'emostasi è ben più complessa di quanto inizialmente creduto. Se l'ipotiroidismo clinico è associato a un elevato rischio emorragico, l'ipotiroidismo subclinico (condizione di rialzo dei valori di TSH in presenza ancora di frazioni libere normali) può associarsi a un aumentato rischio trombotico. L'ipertiroidismo, sia esso clinico che subclinico, è invece generalmente riconducibile a uno stato di ipercoagulabilità e a un ridotto e alterato processo fibrinolitico. D'altro canto invece il profilo emostatico in caso di ipotiroidismo dipenderebbe strettamente dal grado e dalla gravità della ridotta funzionalità ormonale tiroidea¹⁰.

L'influenza degli ormoni tiroidei a livello del sistema coagulativo-fibrinolitico è mediata dall'interazione ormone-recettore a vari livelli, primitivamente epatico e midollare, ma, altrettanta rilevanza riveste il sistema endotelio-vascolare. Risulta di assoluta centralità il ruolo svolto proprio dalle cel-

¹Dipartimento Medico, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova; ²Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova; ³Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova. Pervenuto il 12 agosto 2013.

lule endoteliali e sotto-endoteliali nella complessa orchestrazione di meccanismi pro- e anti-coagulanti sotto lo stimolo ormonale tiroideo, direttamente o indirettamente mediato dall'interazione ormone-recettore¹¹. Lo stato ipercatecolaminergico in corso di tireotossicosi è in grado inoltre di promuovere la sintesi di fattori connessi all'adesività piastrinica (fattore di von Willebrand - VWF), di promuovere l'adesione stessa mediante espressione di molecole ad hoc o ancora di catalizzare la sintesi de novo di enzimi. La patogenesi della coagulopatia nelle disfunzioni tiroidee è riconducibile a effetti diretti e indiretti dell'eccesso o della carenza degli ormoni tiroidei sulla maturazione e sulla funzionalità piastrinica, sulla sintesi, sull'azione e sul catabolismo di molteplici fattori della complessa cascata coagulativa e del successivo processo fibrinolitico oltre che sull'architettura stessa del coagulo¹¹⁻¹⁴.

Gli studi pubblicati sinora sulla correlazione esistente tra tireopatie e alterazioni dell'emostasi-fibrinolisi sono in numero limitato, condotti su casistiche numericamente ristrette o in singoli isolati casi clinici, fatto che limita fortemente la consistenza scientifica dei risultati ottenuti e delle interessanti osservazioni deducibili.

Lo scopo di questo studio prospettico, il Mantua Investigation on Thyroid and Haemostasis (MITH), è di verificare l'associazione tra disturbi dell'emostasi e patologie tiroidee nei pazienti dell'AO Carlo Poma di Mantova; valutarne la prevalenza e la portata da un punto di vista laboratoristico e clinico-anamnestico; infine, analizzarne le implicazioni cliniche e la risposta alla terapia instaurata per la patologia tiroidea.

Materiali e metodi

In questo studio prospettico unicentrico osservazionale, sono arruolati tutti i pazienti afferenti all'Ambulatorio Divisionale di Medicina dell'AO Carlo Poma di Mantova per patologie tiroidee, generalmente inviati dal medico di medicina generale. A ciascuno è somministrato un questionario anamnestico completo con particolare riferimento all'anamnesi emorragica e trombotica personale e familiare; vengono calcolati il bleeding score e il thrombotic score^{15,16}. Alla prima visita, al paziente vengono prelevati campioni di sangue per l'esecuzione dello screening di primo livello (APTT, PT per la valuta-

zione dell'emostasi secondaria), PFA-100, collagene-ADP e collagene-epinefrina, per la valutazione dell'emostasi primaria, fibrinogeno, D-dimero per la valutazione dell'attivazione della coagulazione e conta piastrinica. In caso di alterazione degli esami coagulativi, si eseguono i test di secondo livello volti all'identificazione di eventuali deficit acquisiti dei fattori della coagulazione e la diagnosi di una sindrome acquisita di von Willebrand eventualmente correlata al distiroidismo. Un follow-up a 3 e 6 mesi è infine teso a verificare la modificazione dell'assetto emostatico in rapporto alla terapia instaurata per la patologia tiroidea. Durante il follow-up viene controllata l'eventuale modificazione del quadro clinico emorragico/trombotico in relazione alla risposta alla terapia per la patologia tiroidea e valutata la necessità di terapia appropriata nei pazienti con discoagulopatia che vanno incontro a procedure chirurgiche/invasive. La figura 1 mostra la flow-chart dello studio. Tutti i pazienti forniscono il consenso informato firmato prima dell'arruolamento nello studio.

I dati continui distribuiti normalmente vengono espressi come media (\pm deviazione standard) e analizzati utilizzando lo Student *t* test. I dati continui distribuiti non-normalmente vengono espressi come mediana (range) e analizzati con il Kruskal-Wallis test. I dati categorici vengono analizzati con il test Chi-quadro. Un valore di $p < 0,05$ viene considerato statisticamente significativo.

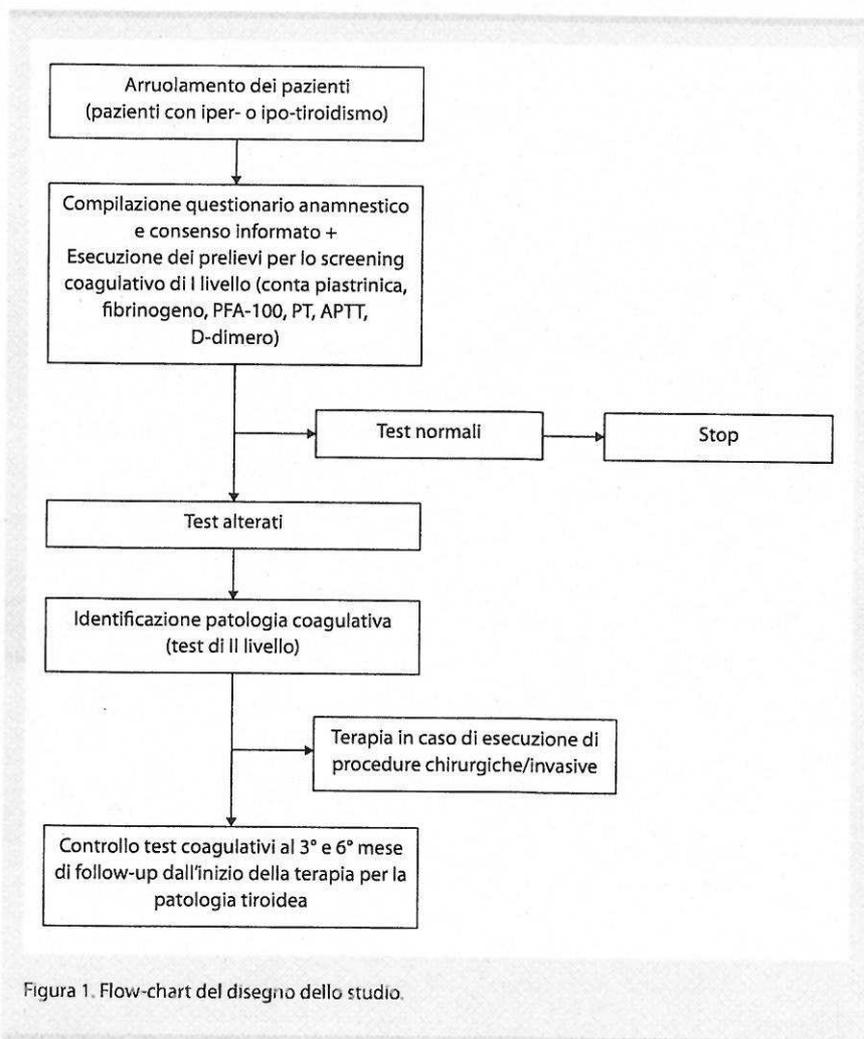


Figura 1. Flow-chart del disegno dello studio.

Risultati

Nei 24 pazienti arruolati (21 di sesso femminile, 3 di sesso maschile) dal marzo 2011 al marzo 2013, l'età media è di 49 anni; il gruppo di pazienti con ipotiroidismo subclinico è costituito da 12 pazienti, il gruppo degli ipertiroidi ne annovera 11 più 1 con riscontro anche di carcinoma differenziato. La tabella 1 mostra le caratteristiche e gli esami di laboratorio (parametri basali) dei 24 pazienti arruolati nello studio. In entrambi i gruppi non sono state rilevate alterazioni del profilo emometrico, in particolare della conta o del volume piastrinico. Complessivamente, anomalie laboratoristiche emostatiche sono state riscontrate in 7/24 (29,2 %) pazienti (4 ipertiroidi e 7 ipotiroidi). Lo studio della funzione emostatica primaria, condotto mediante l'analisi del PFA 100 Collagene/Epinefrina e Collagene/ADP, ha individuato in una paziente (paziente n. 8) con ipertiroidismo (TSH soppresso, FT4: 3,76 ng/dl; FT3: 10,22 pg/ml) un significativo accorciamento del tempo di sanguinamento rispetto ai limiti di normalità (60 e 55 secondi; intervallo di normalità del tempo di chiusura: 79-164 sec per Collagene/Epinefrina; 55-112 sec per Collagene/ADP). Questo anomalo riscontro agli esami di screening basale è stato poi riconfermato al follow-up a tre mesi ma con parziale correzione indotta da terapia con tiamazolo (73 e 70 sec). Questa stessa paziente ha presentato inoltre un significativo incremento del D-dimero basale (628 ng/ml), successivamente rientrato nell'intervallo di normalità dopo i tre mesi di adeguata terapia anti-tiroidea (378 ng/ml). L'anamnesi trombotica (secondo il modello di Caprini, "thrombosis risk factor assesment")¹⁶, a ulteriore conferma del profilo pro-coagulante, nella stessa paziente ha riscontrato un rischio assai elevato per eventi veno-occlusivi (punteggio: 6, rischio massimo, 40%-80%) così come, complessivamente, in altri 6 pazienti (punteggio >5): tre di questi con ipotiroidismo subclinico (pazienti n. 7, n. 13 e n. 21), 2 con ipertiroidismo conclamato (pazienti n. 14 e n. 24), uno con carcinoma tiroideo (paziente n. 9). In altri 4 pazienti (pazienti n. 10, n. 15, n. 16 e n. 22), 3 dei quali con ipertiroidismo (pazienti n. 15, n. 16 e n. 22), l'analisi del rischio trombotico mediante interrogazione anamnestica è risultata indicativa per elevato rischio trombotico (punteggio >4, rischio elevato, 20%-40%). Complessivamente lo score trombotico in 11 pazienti sui 24 totali (45,8%) è risultato indicativo di rischio elevato o molto elevato: 7 gli ipertiroidi, 4 gli ipotiroidi subclinici. In conclusione, il 58% degli individui ipertiroidi (7 su 12) ha presentato un elevato rischio trombotico mediante valutazione anamnestica. Di questi, la paziente affetta da carcinoma (paziente n. 9) presentava anche un elevato valore di D-dimero (1351 ng/ml) oltre a mostrare valori di TSH ridotti (0,23 uU/ml).

Nessuno dei 23 pazienti ha invece mostrato alterazioni relative al rischio emorragico, valutato mediante stratificazione anamnestica specifica (quantitative bleeding assessment method, BATs nel-

la versione condensata)¹⁵. Tre i casi di aumento del fibrinogeno plasmatico basale, due nel gruppo ipertiroidi (pazienti n. 11 e n. 15), uno appartenente al gruppo degli ipotiroidi (paziente n. 3).

In riferimento all'emostasi secondaria, nessuna alterazione è stata riscontrata per quanto concerne il tempo di protrombina (INR compreso tra 0,9 e 1,09), mentre in una sola paziente (paziente n. 10) con ipotiroidismo subclinico è stato segnalato l'accorciamento dell'APTT (0,78). In questo stesso caso, le indagini di secondo livello basali hanno identificato alterazioni a carico dei fattori IX, VIII, XI e XII (>150%) a riprova di un'iper-attivazione della via intrinseca e della via comune della coagulazione. Tale assetto coagulativo contraddistinto da un ridotto tempo di tromboplastina per iperattivazione dei fattori propri della via intrinseca si correla con aumentato rischio tromboembolico. Un analogo quadro può essere rilevato anche in individui affetti da diabete mellito o in individui con ipertiroidismo clinicamente manifesto. Nei limiti di normalità invece i livelli di VWF antigene (VWF:Ag) e cofattore ristocetico (VWF:RCo), rispettivamente 99% e 83%.

Discussione e conclusioni

I dati di questo studio prospettico osservazionale risultano coerenti con i recenti dati della letteratura, secondo cui le alterazioni dell'emostasi nei pazienti con patologie tiroidee costituiscono un fenomeno di comune riscontro. Infatti, circa il 30% dei pazienti arruolati nella nostra casistica ha dimostrato almeno un'alterazione allo screening coagulativo proposto dal nostro studio. Le anomalie dell'assetto coagulativo e fibrinolitico associate alla condizione di ipotiroidismo e ipertiroidismo sono ascrivibili all'azione diretta degli ormoni tiroidei sulla sintesi dei vari fattori coagulativi. La disfunzione endoteliale vascolare, considerata elemento centrale nel processo aterogenetico e nell'ipertensione arteriosa, riveste un ruolo di assoluta centralità anche in corso di distiroidismo. L'azione degli ormoni tiroidei, infatti, influenza direttamente l'attività endoteliale di sintesi e di clearance di svariati fattori emostatico-fibrinolitici. La correzione della patologia tiroidea con riequilibrio della funzionalità ormonale si accompagna alla completa normalizzazione dell'equilibrio emostatico e fibrinolitico. L'ipertiroidismo si caratterizza così con l'accorciamento dell'APTT e con l'incremento di fibrinogeno¹¹. D'altronde, la stessa condizione di ipertiroidismo sperimentale indotto mediante somministrazione esogena di L-tiroxina si correla con uno stato ipercoagulativo. In ipertiroidismo l'incremento generalizzato della protidosintesi epatica di fattori quali il fattore VIII, IX e X, l'elevazione in circolo di reattanti di fase acuta (proteina C3 del complemento e PCR), l'over-espressione di fattore tissutale da parte di macrofagi e cellule endoteliali e l'attivazione in toto dello stesso endotelio vascolare (mediato da espressione di molecole d'adesione quali E-selectina, VCAM-1), rendono

conto dello stato di ipercoagulabilità. Dall'altro lato, la particolare composizione del network fibrinico, costituito da fibre più sottili, maggiormente infittite configuranti pori di piccolo calibro, determinano un'architettura compatta e con maggior resistenza alla lisi. In conclusione, l'aumentato rischio trombotico in corso di ipertiroidismo conclamato si realizza per la concomitante attivazione dei meccanismi pro-coagulanti, per una ridotta capacità di lisi del coagulo, peraltro intrinsecamente più resistente, e per un certo milieu infiammatorio sistemico e locale endoteliale.

L'anomalia coagulativa che contraddistingue l'emostasi primaria in corso di ipotiroidismo conclamato, oltre ad alterazioni primitive a carico delle piastrine, ricalca molto da vicino la malattia di von Willebrand: una riduzione sierica del fattore o una sua alterata funzionalità infatti esitano direttamente in un significativo allungamento del tempo di sanguinamento, test che esplora proprio l'interazione piastrine-endotelio. L'attività del fattore stesso esplorata mediante il test cofattore ristocetico conferma la sua ridotta funzionalità quando anche la quota circolante risulti nella norma. Complessivamente in corso di ipotiroidismo, la diminuzione del fattore VIII circolante associata alla ridotta quota di VWF determinano allungamento del tempo di sanguinamento e dell'APTT. In aggiunta, l'iperattività fibrinolitica causata dallo sbilanciamento dei modulatori fisiologici del complesso sistema litico, rende conto della tendenza emorragica quale somma, da una parte di ridotta attività emostatica e, dall'altra di incrementata capacità fibrinolitica¹⁷⁻²⁰. Ancora una volta, la correzione farmacologica della patologia tiroidea è in grado di ripristinare l'assetto ormonale e il profilo coagulativo correggendo quindi anche i relativi profili di rischio.

In caso invece di ipotiroidismo subclinico o, ancora, di insufficienza tiroidea cronica per non ottimale compenso farmacologico, si assiste a una tendenziale riduzione dell'attività fibrinolitica con conseguente rischio trombotico. Proprio l'ipofibrinolisi potrebbe rappresentare un elemento di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e di patologie dell'apparato cardiovascolare che si realizzano in corso di parziale insufficienza tiroidea²¹.

Sebbene la decisione di trattare farmacologicamente i pazienti affetti da ipotiroidismo subclinico si basi sull'ipotesi di alleviare i sintomi eventualmente presenti, di ridurre il rischio ateromasi e di prevenire la progressione verso una condizione di franco ipotiroidismo, il benefico ruolo della terapia con L-tiroxina anche sulla funzionalità emostatica e sul relativo rischio trombotico deve essere preso in considerazione per la finale decisione terapeutica.

I dati di questo studio sembrano confermare la tendenziale correlazione tra alterazioni emostatiche e patologie tiroidee, con particolare riferimento all'ipercoagulabilità in caso di ipotiroidismo subclinico e ipertiroidismo conclamato. La prosecuzione dell'analisi su una più ampia popolazione di pazienti potrà chiarire il grado e il tipo di alterazione dell'emostasi nelle varie situazioni di affezione tiroidea.

Take home messages

- Questo studio prospettico ha analizzato le alterazioni emostatiche e le implicazioni cliniche nei pazienti con patologie tiroidee.
- Anomalie coagulative laboratoristiche sono state riscontrate in circa il 30% dei pazienti, mentre circa il 60% dei pazienti ipertiroidi ha presentato un elevato rischio trombotico alla valutazione anamnestica.
- I risultati di questo studio confermano l'associazione tra alterazioni emostatiche e patologie tiroidee, con particolare riferimento all'ipercoagulabilità in caso di ipotiroidismo subclinico ed ipertiroidismo conclamato.

Bibliografia

1. Simone JV, Abildgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med* 1965; 273: 1057-61.
2. Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology* 2006; 11: 203-8.
3. Erem C, Ersoz HO, Kartu SS, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 345-50.
4. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 1-7.
5. Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi PP. Thyroid dysfunction and haemostasis: an issue still unresolved. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 288-94.
6. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3006-12.
7. Hooper JMW, Stuijver DJF, Orme SM, et al. Thyroid dysfunction and fibrin network structure: a mechanism for increased thrombotic risk in hyperthyroid individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 97: 1463-73.
8. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 2007; 92: 1065-71.
9. Chadarevian R, Brukert E, Leenhardt L, et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
10. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, et al. Endothelial function in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 345-50.
11. Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 362-5.
12. Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1816-24.
13. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 439-51.
14. Vescovi PP, Favoloro EJ, Lippi G, et al. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 7-10.

15. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for haemostatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1143-8.
16. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (2 Suppl 5): 12-9.
17. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 131-7.
18. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 2003; 13: 971-5.
19. Akinci B, Comlekci A, Ali Oczan M, et al. Elevated thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in overt and subclinical hypothyroid patients were reduced by levothyroxine replacement. *Endocr J* 2007; 54: 45-52.
20. Squizzato A, Gerdes VEA. Thyroid disease and haemostasis: a relationship with clinical implications? *Thromb Haemost* 2008; 100: 727-8.
21. Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocr* 2009; 36: 110-8.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Massimo Franchini
Azienda Ospedaliera Carlo Poma
Dipartimento di Medicina Trasmfusionale ed Ematologia
Strada Lago Paiolo 10
46100 Mantova
E-mail: massimo.franchini@aopoma.it