

Wenn die Schilddrüse die Gerinnung durcheinander bringt



Andrea Bösch-Willi^a, Lea Slahor^b, Roman Gaudenz^a

^a Innere Medizin, Kantonsspital Nidwalden, Stans

^b Endokrinologie, Kantonsspital Luzern

Fallbeschreibung


Eine 53-jährige Patientin tritt in somnolentem Zustand auf die Notfallstation ein. Fremdanamnestic litten sie seit zehn Tagen an Diarrhoe und Erbrechen und klagte seit drei Tagen über Kopfschmerzen, die im Verlauf an Stärke zunahm. Die Patientin hatte plötzlich am Telefon nicht mehr geantwortet, worauf die Angehörigen sie zu Hause aufsuchten und auf die Notfallstation brachten. Die Patientin war bei Eintritt somnolent, Blutdruck 120/70 mm Hg, Puls 115/min, Atemfrequenz 20/min, Temperatur 37,3 °C. Isokore Pupillen mit prompter direkter und indirekter Lichtreaktion, kein Meningismus. Nach Hydrierung Aufklaren und GCS 15, der neurologische Status war bis auf eine Dysästhesie im Bereich des linken Oberschenkels unauffällig. Der kardiopulmonale Status war unauffällig.

Im CT von Schädel und Hals mit Kontrastmittel zeigte sich eine Sinusvenenthrombose links, welche die oberen Abschnitte der Vena jugularis interna sowie den Sinus sigmoideus und Sinus transversus links betraf. Es bestand ein Verdacht auf einen venösen Stauungsinfarkt links temporookzipital, keine intrakranielle Blutung (Abb. 1  und 2 .

Nach der Diagnose einer Sinusvenenthrombose wurde mit einer therapeutischen Liquefaktion und Überwachung auf der Intensivstation begonnen. Am Folgetag waren keine neurologischen Ausfälle mehr vorhanden, und die Patientin wurde auf die Normalstation verlegt. Die Patientin klagte jedoch über leichte Kopfschmerzen und ein Ohrensausen links. Am sechsten Hospitalisationstag kam es zu einem generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall. Das CT des Schädels zeigte einen unveränderten Befund, insbesondere keine Einblutung. Nach Rücksprache mit dem Neurologen wurde eine Therapie mit einem Antiepileptikum (Levetiracetam) begonnen. Im Verlauf kam es zu keinem weiteren Krampfanfall, und die Kopfschmerzen sowie das Ohrensausen nahmen ab. Es wurde auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon umgestellt.

Auf der Suche nach der Ätiologie der Sinusvenenthrombose wurde eine Malignomsuche durchgeführt, die keine Hinweise auf ein Tumorleiden ergab. Ebenso war ein rheumatologisches Screening unauffällig.

Aufgrund einer Tachykardie wurden die Schilddrüsenwerte bestimmt. Der TSH-Wert war supprimiert bei erhöhten freien Schilddrüsenwerten (fT₄ 37 pmol/l, fT₃ 14 pmol/l). Die Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper waren erhöht (Titer 10,5 U/l), die Anti-TPO-Antikörper normwertig. Palpatorisch fand sich eine normal grosse Schilddrüse, sonographisch keine Schilddrüsenknoten,

hingegen eine vermehrte Perfusion (Abb. 3 ). Die Konjunktiven waren leicht injiziert, vereinbar mit einer diskreten endokrinen Orbitopathie. Somit lag bei positiven TRAK (Anti-TSH-Rezeptor-Antikörpern) und entsprechendem sonographischen Befund die Neudiagnose eines Morbus Basedow vor. Es wurde eine Behandlung mit Carbimazol und einem Betablocker begonnen.

Verlauf nach Entlassung

Fünf Monate nach Austritt ist die Funktionslage der Schilddrüse unter thyreostatischer Therapie mit noch 5 mg Carbimazol euthyreot. Regelmässig werden die Schilddrüsenwerte kontrolliert. Die thyreostatische Therapie muss für insgesamt mindestens 12–18 Monate nach erreichter euthyreoter Schilddrüsenfunktion weitergeführt werden.

Nach Austritt wurde bei der Patientin eine Thrombophilieabklärung unter laufender oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon durchgeführt. Die Abklärung ergab eine heterozygote Prothrombinmutation. Die Kollegen der Hämatologie empfehlen eine Antikoagulation über mindestens zwei Jahre.

Sechs Monate nach Austritt wurde ein unauffälliges EEG aufgezeichnet. Es war in der Zwischenzeit unter Therapie mit Levetiracetam zu keinem weiteren epileptischen Anfall gekommen. Das Antiepileptikum wurde in der Folge ausgeschlichen.

Diskussion

Als Ursache der Sinusvenenthrombose kommen bei der Patientin mehrere Faktoren in Frage: die Dehydratation aufgrund der Diarrhoe, die Thrombophilie mit der heterozygoten Prothrombinmutation sowie die Autoimmuntyreopathie Morbus Basedow. Auf Letztere möchten wir in der Folge eingehen.

In einer grossen Follow-up-Studie aus Schweden fand sich ein Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bei Patienten mit einem Morbus Basedow war das Risiko für eine Lungenembolie im ersten Follow-up-Jahr um das 6,5-Fache erhöht, danach sank das Risiko kontinuierlich. Andere autoimmune Erkrankungen, wie zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes, sind auch nach über zehn Jahren Follow-up mit einem erhöhten Thromboserisiko vergesellschaftet [1].

Zwei Fallbeschreibungen zeigen, dass bei einer 39-jährigen und einer 22-jährigen Patientin mit Sinusvenen-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 1
CT Schädel mit Kontrastmittel (axialer Schnitt): Thrombose im linken Sinus transversus (Pfeil).

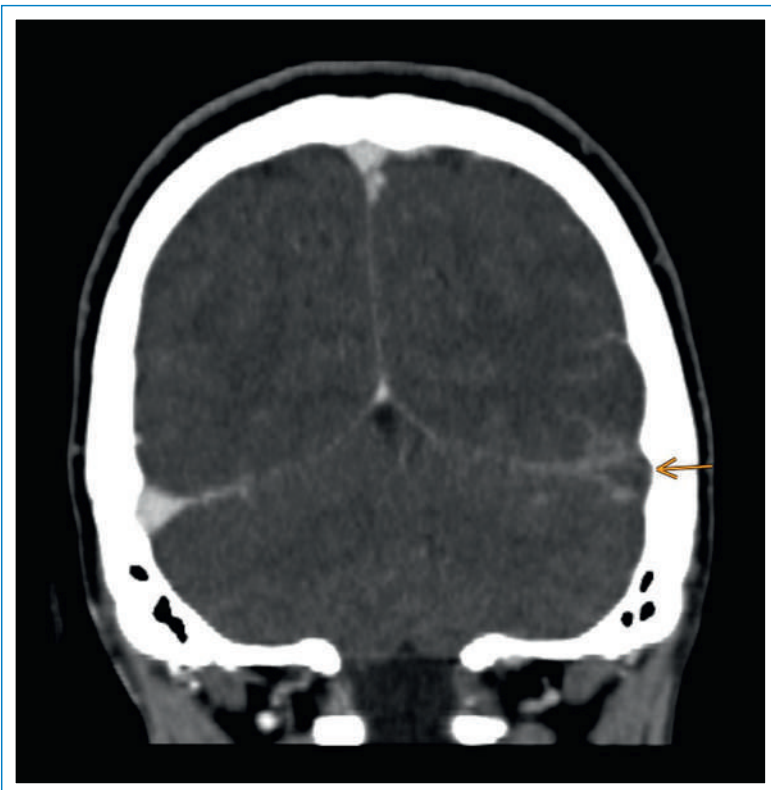


Abbildung 2
CT Schädel mit Kontrastmittel (koronarer Schnitt): Thrombose im linken Sinus transversus (Pfeil).

thrombose ausser einer Hyperthyreose keine anderen Ursachen für eine Hyperkoagulabilität eruiert werden konnten, so dass die Schilddrüsenerkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für zerebrale venöse Thrombosen zu sein scheint [2, 3].

In einer Metaanalyse wurden aus insgesamt 29 Artikeln (publiziert zwischen 1982 und 2011) die vorhandenen Daten zu den Effekten der Hyperthyreose auf die Hämostase gesammelt [4]. Die Hyperthyreose erhöht über diverse Mechanismen das Thromboserisiko: Es finden sich eine Fibrinogenerhöhung sowie eine Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Die PAI-1-Erhöhung führt zu einer Reduktion der Plasminogen-Aktivierung, woraus eine verminderte Fibrinolyse resultiert. Weiter wird eine Verminderung des Protein C beobachtet, was mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden ist. Eine Erhöhung des Von-Willebrand-Faktors führt zu einer verstärkten Plättchenfunktion und zu einer verkürzten Gerinnungszeit [1, 4].

Hyperthyreote Patienten sind einerseits hypermetabol und haben eine erhöhte Sensitivität für die Effekte von Katecholaminen. Diese führen zu einer Ausschüttung des Von-Willebrand-Faktors aus den Endothelien. Dies erhöht einerseits die Thrombozyten-Adhäsion, andererseits steigt damit auch der Faktor VIII, da der Von-Willebrand-Faktor das Trägerprotein des Faktors VIII ist. Der erhöhte Faktor VIII verkürzt laborchemisch die aPTT und ist klinisch mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden [2].

Die Veränderungen im Gerinnungssystem sind sowohl bei subklinischer als auch klinisch manifester Hyperthyreose, bei endogener (autoimmuner) und exogener (Einnahme von Schilddrüsenhormonen) Ätiologie zu finden. Man geht davon aus, dass bei der endogenen Hyperthyreose die Aktivierung des Immunsystems für die Hyperkoagulabilität verantwortlich ist. Es scheint jedoch auch einen direkten Einfluss der peripheren Schilddrüsenhormone auf die Synthese von Gerinnungsfaktoren und fibrinolytischen Proteinen zu geben, dies durch das Thyroid-Rezeptor-vermittelte Hochregulieren von Gentranskription in Leber- und Endothelzellen. Hierdurch erklärt sich, dass auch eine exogene Hyperthyreose, bei der das Immunsystem ja nicht involviert ist, zu einem erhöhten Thromboserisiko führt [4].

Die Korrektur einer allfälligen Hyperthyreose ist also ein wichtiger Teil der Therapie einer Sinusvenenthrombose [2–4].

Fazit für die Praxis

- Bei Sinusvenenthrombosen sollte die Funktionslage der Schilddrüse (TSH- und fT4-Wert) geprüft werden. Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper (Anti-TSH-Rezeptor-AK und Anti-TPO-AK) ist bei Nachweis einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose zu ergänzen. Bei bestätigter Autoimmunthyreopathie empfiehlt sich die Suche nach weiteren Manifestationsformen im Sinne eines polyglandulären Autoimmunsyndroms (z.B. Diabetes mellitus, Perniziösa, Zöliakie, Hypocortisolismus).

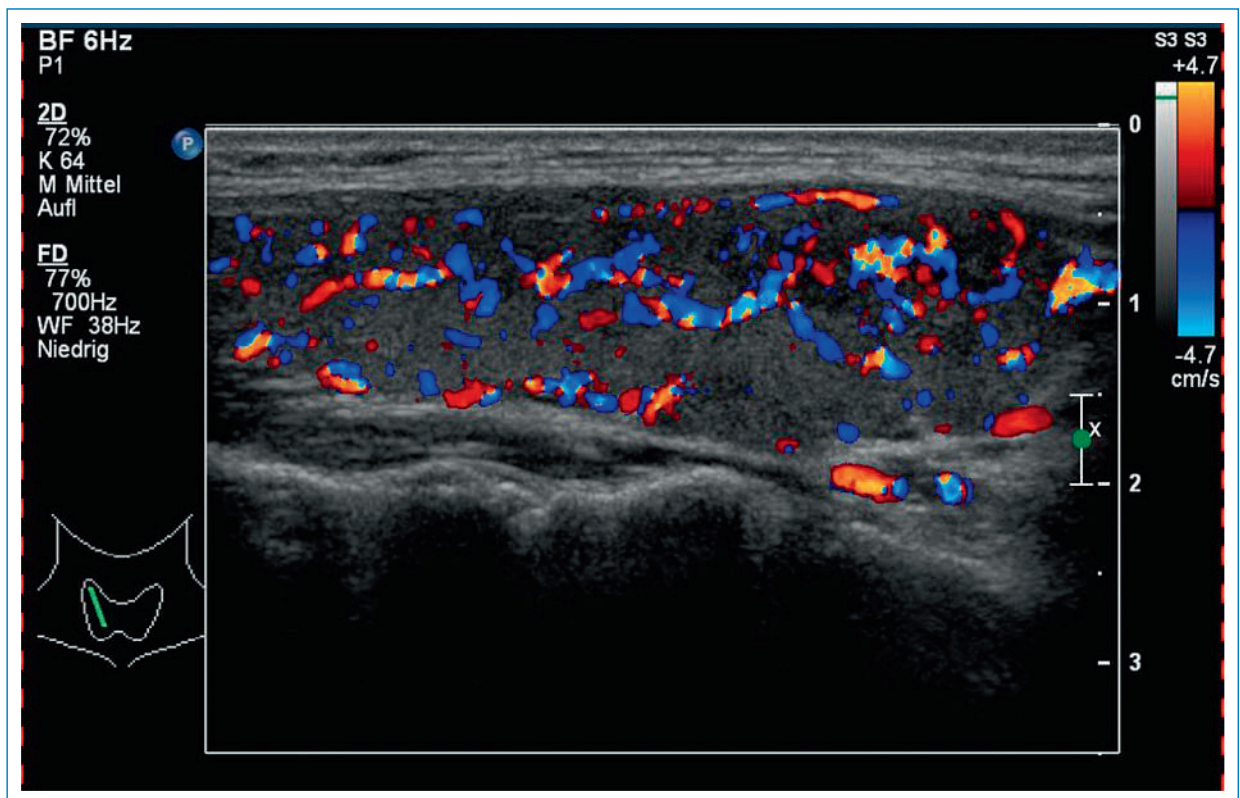


Abbildung 3
Sonographie der Schilddrüse: aufgelockertes Parenchym, hypervaskularisiert.

- Die Behandlung der Hyperthyreose unter oraler Antikoagulation kann zu signifikanten INR-Schwankungen führen: Einerseits ist Carbimazol ein Vitamin-K-Antagonist, wodurch der INR ansteigen kann, andererseits führt die Therapie der Hyperthyreose zu einem langsameren Metabolismus der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wodurch der INR sinken kann.
- Bei jungen Frauen sollte man die gynäkologische Anamnese nicht vergessen. Kombinierte Östrogen-Gestagen-Präparate müssen wegen ihrer thrombogenen Eigenschaften gestoppt und durch Gestagen-Monopräparate oder nicht hormonelle Kontrazeptiva ersetzt werden. Falls eine orale Antikoagulation notwendig ist, sollte auf eine gute Antikonzeption geachtet werden (teratogene Effekte).
- Bei hyperthyreoten Patienten sollte die perioperative bzw. situationsabhängige Thromboseprophylaxe besonders sorgfältig beachtet werden, zum Beispiel Immobilisation während längerer Flugreisen.

Danksagung

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die hilfreichen Anmerkungen aus hämatologischer Sicht danken wir herzlich Prof. Dr. med. W. Wuillemin, Chefarzt Hämatologie, Kantonsspital Luzern.

Korrespondenz:

Dr. med. Roman Gaudenz
Klinik Innere Medizin
Kantonsspital Nidwalden
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
[roman.gaudenz\[at\]ksnw.ch](mailto:roman.gaudenz[at]ksnw.ch)

Literatur

- 1 Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders. A nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;379:244–9.
- 2 Dai A, Wasay M, Dubey N, Giglio P, Bakshi R. Superior sagittal sinus thrombosis secondary to hyperthyroidism. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9:89–90.
- 3 Hermans E, Mariën P, De Deyn P. Sinus sigmoideus thrombosis secondary to grave's disease: a case description. *Case Rep Neurol*. 2011; 3:203–9.
- 4 Stuijver D, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes D, Gerdes V, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors. *Thromb Haemost*. 2012;108:1077–88.