CASO CLÍNICO

Síndrome de von Willebrand adquirido y tiroiditis de Hashimoto

Acquired von Willebrand Syndrome and Hashimoto's Thyroiditis

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado[(1)], Dra. Ivana Chiri Porcel[(1)], Dr. Pedro Cardona Flores[(1)], Dr. Marco Antonio Rossell Lopez[(1)], Dra. Bárbara Kathryn Barbehito Espinoza[(1)], Dra. Lis Angélica Alvarez Vallejos[(1)] Dra. Ximena Condori Flores[(1)].

Resumen:

El síndrome de von Willebrand adquirido (aVWS) asociado con hipotiroidismo es raro en niños y se diagnostica principalmente durante el período peripuberal en el contexto de la tiroiditis de Hashimoto.

Describimos el caso de una adolescente de catorce años de edad, atendida por presentar sangrado menstrual abundante. El examen físico reveló piel pálida y seca, bradicardia y bocio.

Exámenes de laboratorio: Tirotropina (TSH) elevada y niveles bajos de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L); valores elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina. Por otro lado, valores bajos de hemoglobina, de fibrinógeno y del cofactor de ristocetina del factor von Willebrand. Se diagnosticó sangrado uterino anormal, hipotiroidismo severo, tiroiditis de Hashimoto y aVWS. El tratamiento con levotiroxina condujo a la resolución del sangrado menstrual, la normalización de los parámetros de coagulación y los niveles de T4L, T3L y TSH. El nivel de hemoglobina se normalizó con la administración de hierro.

En pacientes con aVWS e hipotiroidismo, el tratamiento con levotiroxina resulta en la normalización del factor von Willebrand, como se evidenció en nuestra paciente.

Cuando ocurren eventos hemorrágicos de origen poco claro, se debe considerar un trastorno tiroideo, realizando los estudios de laboratorio correspondientes.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2025; 63 (3): 153-8: Síndrome de von Willebrand adquirido, tiroiditis de Hashimoto, sangrado uterino anormal.

Abstract:

Acquired von Willebrand syndrome (aVWS) associated with hypothyroidism is rare in children and is primarily diagnosed during the peripubertal period in the context of Hashimoto's thyroiditis.

We describe the case of a fourteen-year-old girl who presented with heavy menstrual bleeding. Physical examination revealed pale, dry skin, bradycardia, and goiter.

Laboratory tests showed elevated thyrotropin (TSH) and low levels of free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3); elevated levels of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies. Hemoglobin, fibrinogen, and ristocetin cofactor levels of von Willebrand factor were also low. The diagnosis included abnormal uterine bleeding, severe hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, and aVWS. Levothyroxine treatment led to the resolution of menstrual bleeding, normalization of coagulation parameters, and normalization of free T4, free T3, and TSH levels. Hemoglobin levels normalized with iron administration.

In patients with aVWS and hypothyroidism, levothyroxine treatment results in the normalization of von Willebrand factor, as demonstrated in our patient.

When bleeding events of unclear origin occur, a thyroid disorder should be considered, and appropriate laboratory studies should be performed.

Keywords:

Rev Soc Bol Ped 2025; 63 (3): 153-8: Acquired von Willebrand syndrome, Hashimoto's thyroiditis, abnormal uterine bleeding

(1) Departamento de Pediatría. Hospital Santa Cruz. Caja Petrolera de Salud.

Conflicto de intereses: Los autores indican que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.
Artículo aceptado el 29/08/25.

Introducción:

El síndrome de von Willebrand adquirido (aVWS) es un raro trastorno hemorrágico caracterizado por síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio similares a los observados en la enfermedad hereditaria de von Willebrand (VWD). A diferencia del aVWS, la VWD es el resultado de mutaciones en el gen del factor von Willebrand (VWF)[1].

El aVWS se caracteriza por una tendencia adquirida de sangrado en un paciente con antecedentes personales y familiares negativos de sangrado, causado por una concentración o función reducida del factor de von Willebrand (VWF)[2].

Se han descrito diversas causas del aVWS, incluyendo neoplasias hematológicas malignas, trastornos inmunológicos, causas cardiovasculares y algunos medicamentos[2].

Según su etiología el aVWS se ha clasificado[1]:

* aVWS por consumo: defectos cardíacos congénitos, soporte circulatorio mecánico.
* aVWS inmunológico: trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo (tiroiditis).
* aVWS inducido por fármacos: ácido valproico, ciprofloxacina.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con aVWS tiene un trastorno linfoproliferativo, el 20% una causa cardiovascular, incluida la estenosis aórtica y los dispositivos de asistencia ventricular izquierda, el 15% una neoplasia mieloproliferativa (principalmente trombocipemia esencial) y otras causas que ocurren con menos frecuencia[2].

Los mecanismos por los cuales estos trastornos causan aVWS incluyen anticuerpos específicos o autoanticuerpos inespecíficos que forman complejos inmunes circulantes y conducen a una mayor eliminación del VWF, adsorción del VWF en células malignas o mayor estrés de cizallamiento, lo que resulta en una escisión excesiva del VWF[2].

En una minoría de pacientes, el aVWS es causado por la disminución de la síntesis del VWF (como en el hipotiroidismo), la escisión del VWF mediada por plasmina, asociada con hiperfibrinólisis, o un mecanismo desconocido (enfermedad de almacenamiento de glucógeno; algunos medicamentos)[2].

Los principales síntomas del aVWS son sangrado mucocutáneo leve a moderado (equimosis, epistaxis, menorragia, sangrado del tracto gastrointestinal) o sangrado excesivo después de un trauma o procedimientos quirúrgicos, particularmente cuando es bajo el nivel de FVIII:C (actividad coagulante del factor VIII en el plasma sanguíneo)[3].

El aVWS resulta en una diátesis hemorrágica, no solo debido a la reducción del nivel de VWF, sino también debido a la disminución concomitante de FVIII. Por lo tanto, el espectro de sangrado varía desde hemorragias nasales, hematomas cutáneos, hematuria y hemorragias gastrointestinales, hasta hemorragias articulares y musculares[2].

En condiciones de trauma mayor o cirugía, el aVWS es relevante y puede ser la razón de un sangrado extenso. También pueden ocurrir hemorragias intracraneales potencialmente mortales, aunque raras[1].

En ausencia de antecedentes familiares de sangrado, el diagnóstico de aVWS se basa en las pruebas de laboratorio utilizadas para diagnosticar VWD[3].

El diagnóstico del aVWS se basa en el historial del paciente, la falta de antecedentes familiares y la evaluación de laboratorio[2]:

* Pruebas anormales de hemostasia primaria y secundaria.
* Prolongación del APTT (tiempo de tromboplastina parcial activada).
* Disminución de la actividad del cofactor de von Willebrand mediada por ristocetina (VWF:RCo), prueba de laboratorio que evalúa la capacidad del factor de von Willebrand (VWF) para interactuar con las plaquetas en presencia de ristocetina.

* Disminución de la actividad del cofactor VWF:ristocetina (VWF:RCo) u otra prueba funcional comparable (VWF:GPIbM, actividad del VWF medida a través de su interacción con la glicoproteína Ib en las plaquetas) y la actividad de unión al colágeno (VWF:CB).
* Disminución del antígeno del VWF (VWF:Ag).
* Disminución de la actividad del factor VIII (FVIII:C).

Se han descrito los siguientes criterios diagnósticos del aVWS[1]:

* Pérdida de multímeros HMW del VWF.
* Disminución de la capacidad del VWF para interactuar con el colágeno.
* Disminución de los niveles del VWF:cofactor de ristocetina.
* Menor actividad VWF:GPIbR.
* Menor relación de VWF:CB/VWF:Ag
* Menor relación de VWF:RCo/VWF:Ag
* Menor relación de VWF:GPIbR/VWF:Ag

El aVWS asociado con hipotiroidismo es raro en niños y se diagnostica principalmente durante el período peripuberal en el contexto de la tiroiditis de Hashimoto. Difiere de las otras formas de aVWS, porque se evidencia una disminución de la síntesis y liberación del VWF, no asociada con una vida media reducida, debido a los autoanticuerpos o a los cambios estructurales secundarios en los multímeros del VWF[1].

Respecto al tratamiento, son tres los objetivos en los pacientes con aVWS: El control del sangrado agudo, la prevención del sangrado en situaciones de alto riesgo y la remisión o cura estable del síndrome[3].

La eliminación del trastorno subyacente es el único enfoque potencialmente curativo. Cuando el tratamiento de la condición asociada no es factible, la remisión parcial no siempre mejora los síntomas hemorrágicos[3].

En lo que respecta a las terapias hemostáticas, se han utilizado diferentes medicamentos: desmopresina (DDAVP), concentrados de VWF/FVIII, agentes antifibrinolíticos, inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas (HDIVIg), plasmaféresis y factor activado recombinante VII (rFVIIa)[3].

Caso clínico:

Describimos el caso de una adolescente de catorce años de edad, atendida por presentar sangrado menstrual abundante en las últimas dos semanas.

Antecedente de importancia: Menarca a los once años.

El examen físico reveló piel pálida y seca, bradicardia (56 latidos/minuto) y bocio (palpable y visible con la cabeza extendida).

Exámenes de laboratorio (tabla 1): El perfil tiroideo mostró una hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevada: 89 mIU/L (referencia: 0,35-4,94) y niveles bajos de tiroxina libre (T4L): 0,12 ng/dL (referencia: 0,70-1,48) y triyodotironina libre (T3L): 0,35 pg/mL (referencia: 1,68- 3,67). También se observaron valores elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb): 639 UI/mL (referencia: 0-15) y anticuerpos antitiroglobulina (TgAb): 981 UI/mL (RI 0-100).

Por otro lado, niveles bajos de hemoglobina: 9,8 g/dL (referencia: 11,3-14,5), de fibrinógeno: 164 mg/dL (referencia: 200-400) y del cofactor de ristocetina del factor von Willebrand (vWF:RCo): 34% (referencia: 60-200).

Se diagnosticó sangrado uterino anormal, hipotiroidismo severo, tiroiditis de Hashimoto y síndrome de von Willebrand adquirido (aVWS).

El tratamiento con levotiroxina (100 mcg/día) condujo a la resolución del sangrado menstrual abundante después de cuatro días, la normalización de los parámetros de coagulación y los niveles de T4L y T3L en la cuarta semana y de la concentración de TSH en la sexta semana de terapia. El nivel de hemoglobina se normalizó con la administración de hierro.

Tabla 1.- Exámenes de laboratorio

	Diagnóstico	Primer mes de tratamiento
TSH (0,35-4,94 mUI/L)	89	6,07
T4L (0,70-1,48 ng/dL)	0,12	0,93
T3L (1,68- 3,67 pg/mL)	0,35	2,05
Anti TPO (0-15 UI/mL)	639	
Anti TG (0-100 UI/mL)	981	
Hemoglobina (11,3-14,5 g/dL)	9,8	11,4
Fibrinógeno (200-400 mg/dL)	164	303
vWF:RCo (60-200%)	34	108

Discusión:

El aVWS comprende trastornos hemorrágicos en los que el VWF es cualitativa o cuantitativamente anormal. El principal hallazgo del aVWS es la pérdida de multímeros de alto peso molecular (HMW) del VWF que conduce a una función deteriorada del VWF (defecto cualitativo). La pérdida de multímeros HMW del VWF resulta en una disminución de la capacidad del VWF para interactuar con el colágeno y/o con las plaquetas, lo que es identificable por la disminución de los niveles de VWF:capacidad de unión al colágeno (VWF:CB) y/o cofactor de ristocetina VWF (VWF:RCo), respectivamente[1].

Los trastornos subyacentes que conducen al aVWS, lo hacen a través de diferentes mecanismos. En pacientes con hipotiroidismo, el síndrome es causado por la disminución de la síntesis del VWF cualitativamente normal; lo que se revierte mediante la terapia con levotiroxina. En la mayoría de los otros trastornos, la síntesis del VWF en los megacariocitos y en las células endoteliales, al igual que su liberación en la circulación son normales, de modo que el aVWS se produce por otros mecanismos de acción[3].

Según la gravedad, el aVWS se ha clasificado en [4]:

* aVWS leve: VWF:Ag y/o VWF:RCo entre el 30 y el 50%.
* aVWS moderado: VWF:Ag y/o VWF:RCo entre el 10 y el 30%.
* aVWS grave: VWF:Ag y/o VWF:RCo ≤10%.

Los efectos del hipotiroidismo en la coagulación de la sangre se documentaron por primera vez en la década de 1960; sin embargo, los mecanismos subyacentes aún no se han aclarado de manera concluyente. Se ha descrito una tendencia hemorrágica con cambios generales en el sistema de coagulación y la asociación entre el aVWS y el hipotiroidismo[5].

El hipotiroidismo se relaciona tanto con un estado hipocoagulable como con un estado hipercoagulable[5].

En 1965, Simone et al. reportaron niveles significativamente reducidos de los factores FVIII, FIX y FXI en pacientes con hipotiroidismo[6].

Posteriormente se describió en pacientes con hipotiroidismo manifiesto, el aumento del tiempo de sangrado, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada, además de la disminución de la actividad del FVIII y de la actividad del VWF, anomalías que revierten con el tratamiento con levotiroxina[6].

El hipotiroidismo subclínico se relaciona a un estado protrombótico, asociándose con un aumento del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el fibrinógeno (FIB)[7].

También se ha descrito, en pacientes con hipotiroidismo subclínico, la disminución de los valores del factor de von Willebrand, de antitrombina III y de la actividad del factor VIII[8].

Es importante pesquisar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y un estado protrombótico,

para detectar los primeros signos de enfermedad cardiovascular. El tromboembolismo y la enfermedad cardiovascular están relacionados con varias alteraciones de los indicadores hemostáticos de la coagulación y el sistema fibrinolítico[8].

Los pacientes con hipotiroidismo manifiesto moderado (TSH 10-50 mU/L) tienden a presentar estados hipercoagulables con disminución de la actividad fibrinolítica y alto riesgo de enfermedad cardiovascular, a diferencia de aquellos con hipotiroidismo manifiesto severo, con niveles de TSH >50 mU/L, que tienden a presentar estados hipocoagulables con aumento de la actividad fibrinolítica[5], como se observó en nuestra paciente.

Ordookhani y col. reportaron la asociación entre un estado hipocoagulable con el hipotiroidismo manifiesto, a diferencia del hipotiroidismo subclínico que está relacionado con un estado hipercoagulable (protrombótico)[5].

El trastorno de coagulación más común en el hipotiroidismo es el aVWS. También se han reportado niveles reducidos de FIX, FX y FXI. Asimismo se ha descrito el aumento de la actividad del fibrinógeno y niveles reducidos de otros factores de coagulación[9].

La terapia del hipotiroidismo disminuye tanto el riesgo de hemorragia como el de trombosis[5].

Se ha evidenciado la restauración del nivel del VWF en pacientes con hipotiroidismo, cuando alcanzan el estado eutiroideo con la terapia de reemplazo con levotiroxina[10].

Por otro lado, el valor elevado de T4 libre se asocia con el aumento de las concentraciones de VWF y FVIII, del riesgo de tromboembolismo venoso y de accidente cerebrovascular[10].

En el hipertiroidismo, tanto en su forma subclínica como en la manifiesta, se incrementan los niveles de diversos marcadores de trombogénesis, incluyendo el fibrinógeno, factor X y factor de von Willebrand, mostrando un aumento de la incidencia de trombosis[11].

Nuestra paciente presentaba sangrado menstrual anormal o sangrando uterino anormal (SUA), término referido al sangrado del cuerpo uterino que es anormal en frecuencia, regularidad, duración y volumen. En adolescentes, las causas de SUA incluyen trastornos hemorrágicos, anomalías de la coagulación y plaquetas, disfunción tiroidea, síndrome de ovario poliquístico de inicio temprano (SOP), hiperplasia suprarrenal congénita atípica y, en casos raros, tumores secretores de estrógenos como los tumores de células granulosas[12].

El manejo de los episodios de sangrado depende en gran medida de la causa del aVWS. En cuanto al pronóstico, éste es favorable en pacientes con aVWS e hipotiroidismo, en quienes el tratamiento con levotiroxina resulta en la normalización del VWF[2], como se evidenció en nuestra paciente.

El aVWS es reversible con el tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto[1].

Cuando ocurren eventos hemorrágicos de origen poco claro, se debe considerar un trastorno tiroideo, realizando los estudios de laboratorio correspondientes[5].

Referencias bibliográficas:

1) Sandrock K, Glonnegger H, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome in Children. Hamostaseologie. 2022; 42(2):117-122.
2) Leebeek F. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. Hemasphere. 2021; 5(6):586.
3) Franchini M, Mannucci P. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica. 2020; 105(8):2032-2037.
4) Stuijver D, Piantanida E, van Zaane B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism. Haemophilia. 2014; 20(3):326-32.
5) Hoffmann M, Knoll S, Baqué P. The Influence of Hypothyroid Metabolic Status on Blood Coagulation and the Acquired von Willebrand Syndrome. J Clin Med. 2023; 12(18):5905.
6) Elbers L, Fliers E, Cannegieter S. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. J Thromb Haemost. 2018; 16(4):634-645.

7) Atia Y, Mohammed S, Abdullah S. Effects of subclinical hypothyroidism in type II diabetes mellitus patients on biochemical, coagulation, and fibrinolysis status. J Adv Pharm Technol Res. 2024; 15(2):130-134.

8) Xu Q, Wang Y, Shen X. The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Coagulation and fibrinolysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:861746.

9) Ordookhani A, Burman K. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. Int J Endocrinol Metab. 2017; 15(2): 42649.

10) Ellervik C, Mora S, Kuś A. Effects of Thyroid Function on Hemostasis, Coagulation, and Fibrinolysis. Thyroid. 2021; 31(9):1305-1315.

11) Debmalya S, Saumitra R, Singh M. Interplay between cardiovascular and thyroid dysfunctions. Endocr Regul. 2022; 56(4):311-328.

12) Vimalambigai K, Sasikala R, Logeswari B. Evaluation of Etiological Factors Associated with Abnormal Uterine Bleeding Among Teenage Girls in a Tertiary Care Center. Cureus. 2024; 16(8): 68268.