

Vuokko Nummi, Jenni Heikkinen-Eloranta, Mirka Sivula ja Anna-Elina Lehtinen

Verenvuotosairaudet naisilla

Perinnöllisiin verenvuotosairauksiin liittyy erilaisia vuoto-oireita, ja naisilla oirekuvassa korostuvat gynekologiset ja obstetriset vuodot. Näitä esiintyy usein terveilläkin naisilla, mutta oireiden yhteydessä tulisi tunnistaa verenvuotosairauksille tyypilliset piirteet. Vuototaipumuspotilaan anamneesi kartoitetaan hyödyntämällä standardoitua ja validoitua vuoto-oirekyselyä, joka auttaa tunnistamaan verenvuotosairaudet ja kohdentamaan diagnostiikkaa. Yleisimpiä verenvuotosairauksia naisilla ovat von Willebrandin tauti, lievä hemofilia (kantajuus), muut hyytymistekijäväjeet sekä verihutaleiden toimintahäiriöt. Hoidossa ja seurannassa korostuvat raudanpuuteanemian ehkäisy ja taustalla olevien runsaiden kuukautisvuotojen tunnistaminen ja hoito sekä synnytysten, toimenpiteiden ja leikkausten huolellinen suunnittelu ja hoito hyvän hemostaasin varmistamiseksi.

Perinnöllisten verenvuotosairauksien tutkimus ja hoito ovat historiallisesti keskittyneet vaikeaan hemofiliaan, jota esiintyy X-kromosomaalisen periytymisen vuoksi pääasiallisesti miehillä (1). Sen sijaan yleisimmän perinnöllisen verenvuotosairauden, von Willebrandin taudin (vW-tauti) oireet korostuvat lisääntymisiässä olevilla naisilla. von Willebrandin taudin ja muiden naisilla esiintyvien verenvuotosairauksien tunnistaminen, diagnosointi ja seuranta ovat edelleen puutteellisia (2).

Runsait kuukautisvuodot ja synnytykseen liittyvät vuodot ovat yleisiä myös terveillä naisilla ja johtavat harvoin epäilyyn poikkeavasta vuototaipumuksesta, vaikka taustalla olisi muita, perinnölliselle verenvuotosairaudelle tyypillisiä vuoto-oireita. Lisähaasteita verenvuotosairauksien diagnosointiin ja potilaiden ohjaamiseen tuovat erityisosaamista vaativa laboratoriodiagnostiikka sekä vuotosairauksien luokitteluun ja nimeämiseen aiemmin liittyneet epäselvyydet (3). Viime vuosina onkin kehitetty ja validoitu verenvuoto-oirekyselyitä, jotka auttavat tunnistamaan vuotosairauksia (4). Lisäksi vW-taudin, naisilla esiintyvän hemofilian sekä verihutaleiden toimintahäiriöiden määrittelyä ja diagnostisia algoritmeja on päivitetty ja selkeytetty (5–7).

Vuoto-oireiden kartoitus

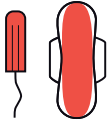


Verenvuotosairauksista kärsivillä naisilla esiintyy vaihtelevasti yleistyneeseen vuototaipumukseen sopivia oireita: lisääntynyttä mustelmataipumusta, nenäverenvuotoja, pienten haavojen ja suun limakalvojen vuotoja sekä hammas- ja muihin toimenpiteisiin sekä leikkauksiin liittyviä poikkeavia vuotoja. Yleisin oire ovat kuitenkin runsaat kuukautisvuodot (8).

Runsait kuukautiset. Jopa 30 % naisista kokee jossain elämänvaiheessa kuukautisensa runsaiksi, ja noin puolet heistä hakeutuu tästä syystä lääkärin arvioon (9). Edelleen 15–30 %:lla naisista, jotka ovat tutkimuksissa runsaiden kuukautisvuotojen vuoksi, todetaan verenvuotosairaus (8,10–11). Tätä osataan yleensä epäillä helpommin nuorilla, mutta verenvuotosairauksia todetaan kaikenikäisillä runsaista kuukautisvuodoista oireilevilla (12).

Objektiivisen määrittelyn mukaan runsas kuukautisvuoto on säännöllinen, toistuva runsas vuoto, jonka määrä yhden kuukautiskierron aikana on yli 80 ml. Käytännössä oma arvio runsaasta vuodosta riittää yleensä diagnoosiin. Naisilla ei välttämättä kuitenkaan ole hyvää käsitystä normaalin kuukautisvuodon määrästä (13). Iso osa naisista, joilla myöhemmin tode-

Kuukautisvuodon määrän arviointi

Täytä taulukko kuukautisvuodon aikana. Merkitse vuotopäivän kohdalle käyttämiäsi siteiden tai tamponien määrä niiden kostumisasteen mukaan (valitse parhaiten sopiva vaihtoehto).

Siteen tai tamponin kostumisaste	Siteiden tai tamponien määrä vuotopäivää kohti							Kerroin	Pisteet
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.		
								20	
								5	
								1	
									Yhteensä

KUVA 1. Kuukautisvuodon määrän arviointi kuvatestin avulla (9). Jos yhteenlaskettu pistemäärä on vähintään 185 pistettä, runsaan vuodon todennäköisyys on 75–86 %. Kuvatestin avulla pystytään tunnistamaan poikkeavan runsas vuoto ja tämän avulla kohdentamaan jatkotutkimukset ja suunnittelemaan hoito.

taan verenvuotosairaus, kertoo nuoruudessaan pitäneensä anemisoivia, sairauspoissaoloihin johtaneita kuukautisvuotojaan normaaleina.

Yksinkertainen tapa tunnistaa runsaat kuukautisvuodot on seuraavien kysymysten läpikäyminen (9). Kuinka tiheään kuukautissuojia pitää vaihtaa? Onko käytössä useampi kuin yksi kuukautissuoja kerralla? Tuleeko vuodossa kookkaita hyytymiä? Esiintyykö ylivuotoa (lakanoihin, vaatteisiin)? Onko kuukautisvuotoihin liittynyt raudanpuuteanemiaa? Kuinka paljon kuukautiset vaikuttavat arkielämään? Lisäksi on kehitetty kuvatesti, jonka perusteella voidaan arvioida, onko vuoto poikkeavan runsasta (KUVA 1). Kuvatestiä käytetään käytännön työssä vähän, mutta siitä olisi apua oireen tunnistamisessa ja määrittelyssä.

Myös verenvuotosairauksissa runsaiden kuukautisvuotojen taustalla saattaa olla lisätekijänä kohtuperäisiä syitä, kuten myoomia, adenomyosia tai polyyppeja. Yhdessä tutkimuksessa näitä oli vuotosairauksia sairastavilla jopa normaali-verrokkeja enemmän, mahdollisesti

koska ne pahentavat jo olemassa olevaa vuoto- taipumusta ja tulevat todennäköisemmin diagnosoiduiksi (14). Gynekologinen arvio onkin oleellinen osa selvittelyä myös verenvuotosairauksia potevilla.

Perhesuunnittelu, raskaus ja synnykseen liittyvät verenvuodot. Vaikeita vuotosairauksia sairastavat naiset sekä hemofilian mahdolliset kantajat kannattaa ohjata jo raskauden suunnitteluvaiheessa ja viimeistään raskauden aikana monialaiseen naistentautien, hematologian ja perinnöllisyyslääketieteen arvioon. Perinnöllisyysneuvonnan lisäksi käydään läpi esimerkiksi alkio- ja sikiödiagnostiikan mahdollisuudet ja rajoitukset (tapauksissa, joissa sairauden geneettinen syy on tiedossa tai mahdollista selvittää), raskauden aikainen alustava hoito ja seuranta sekä synnytyksen suunnittelu.

Raskaudenaikaiset vuodot ovat verenvuotosairauksissa harvinaisia. Osassa sairauksista oireet lieventyvät raskauden aikana. Esimerkiksi tyypin 1 vW-tauti usein korjaantuu raskaudenaikaisen fysiologisen vW-tekijän aktiivisuuden

suurenemisen takia hyytymisjärjestelmän valmistautuessa synnytykseen, ellei vaje ole huomattava (alle 20 %) (15). Ei ole viitteitä siitä, että vuoto-sairauksiin liittyisi tahatonta lapsettomuutta tai lisääntynyttä keskenmenoriskiä. Poikkeuksina ovat FXIII -puutos sekä fibrinogeenin puutos tai toimintahäiriöt, joihin liittyy lisääntynyt keskenmenoriski (16).

Synnytykseen liittyvä poikkeava vuoto johtuu harvoin äidin verenvuotosairaudesta, ja yleensä taustalla ovat obstetriset ja kirurgiset syyt (17). Jos anamneesissa ei ole muita vuoto-oireita, on taustalla oleva vuotosairaus epätohdennäköinen, mutta hyvä anamneesi on avainasemassa (18). Tyypillisempää verenvuotosairauksille ovat viivästyneet synnytyksen jälkeiset vuodot vuorokaudesta 12 viikkoon synnytyksen jälkeen. Niitä esiintyy esimerkiksi vW-tautia sairastavilla normaalia enemmän niissäkin tilanteissa, kun sairaus on tiedossa (19). Tämä johtuu siitä, että synnytyksen jälkeen raskauden aikana suurentuneet vW-tekijän ja hyytymistekijä VIII:n (FVIII) aktiivisuudet pienenevät muutamassa vuorokaudessa (20).

Mikäli verenvuototautia sairastavalla naisella on synnytyksen yhteydessä hyytymistekijäkorvaushoidon tarvetta, tulee tämä huomioida ja suunnitella jo hyvissä ajoin raskauden aikana. Synnytykset tulee keskittää yliopistosairaaloihin, joissa on mahdollista seurata lääkevastetta laboratoriotutkimuksin, ja myös konsultaatiopalvelut ovat saatavilla päivystysaikana.

POTILAS 1. Vajaa 50 -vuotias nainen lähetettiin naistentautien päivystykseen runsaan kuukautisvuodon vuoksi. Pikahegoglobiinipitoisuus terveystasemalla oli 74 g/l. Kuukautisvuodot olivat muuttuneet viisi vuotta aiemmin selkeästi aiempaa runsaammiksi.

Hänellä oli diagnosoitu kuusivuotiaana keskivaikkea tyypin 2A vW-tauti. Hänen äidillään oli sama sairaus. Lapsuuden jälkeen nainen ei ollut ollut seurannassa missään vuotosairautensa vuoksi, mutta häneltä oli operoitu hyytymistekijäsuojassa hemorraginen munasarjakysta.

Vuoto ei gynekologisessa statuksessa näyttänyt erityisen runsaalta, mutta potilaan vastikään vaihtama kuukautisside painoi yli 500 g. Kohdussa todettiin kookas submukoottinen myooma. Hän sai punasolusiirtoja, hyytymiskorvaushoitoa ja rautainfuusion.

Muut gynekologiset vuodot. Verenvuotosairauksia sairastavilla naisilla on myös kierukan asennuksiin, raskaudenkeskeytyksiin, keskenmenoihin ja munasarjakystiin sekä ovulaatioon liittyviä verenvuotoja (21,22).

Verenvuotosairauksien diagnostiikka

Vuoto-oireet. Kun epäillään poikkeavaa verenvuototaipumusta, oireet kartoitetaan systemaattisesti käymällä läpi vuoto-oirekysely, joka pohjautuu kansainväliseen ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) -kyselyyn (**TAULUKKO**) (4). Kyselyn avulla voidaan laskea potilaskohtainen pistemäärä, jolloin yli 3 pistettä miehillä ja yli 5 naisilla viittaa poikkeavaan yleistyneeseen vuototaipumukseen.

ISTH-BAT-vuoto-oirekysely on validoitu ja tunnistaa kliinisesti merkittävät verenvuotosairaudet. Sen hyödyntämistä suositellaan jo perusterveydenhuollossa arvioitaessa, kenelle kannattaa järjestää tarkemmat hyytymistekijätutkimukset perustuen objektiivisesti todettuun poikkeavaan vuototaipumukseen (5). Vuoto-oirekyselyn tulos ennustaa myös vuotoriskiä vW-taudissa ja verihituleiden toimintahäiriöissä (23,24).

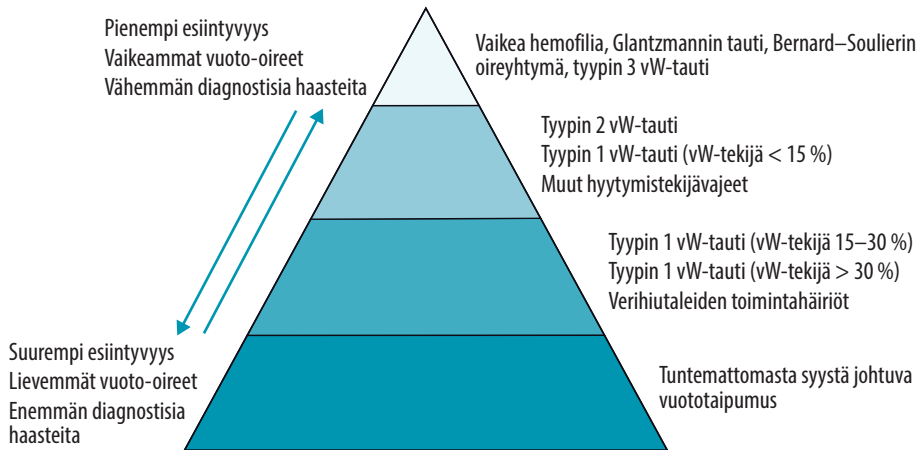
Pelkkä vuoto-oirekyselyn pistemäärä ei kuitenkaan kerro koko totuutta, sillä pisteytyksessä ei esimerkiksi huomioida sitä, kuinka usein oireita on. Haastattelussa olisi tärkeää kiinnittää

Leikkaushoitoon ei haluttu edetä vaikean lihavuuden vuoksi. Potilaan painoindeksi oli 52 kg/m².

Kahden seuraavan vuoden aikana naisella oli kymmenen 1–5 vuorokauden hoitojaksoa naistentautien vuodeosastolla vuotojen vuoksi. Hän kuvasi elämänsä pyörivän vuotojen ympärillä ja niitä peläten. Nainen sai hyytymiskorvaushoitoa sairaalassa ja välillä polikliinisesti, ja raudanpuutetta korjattiin toistetusti. Hänelle asennettiin kaksi kertaa hormonikierukka, joka poistui molemmilla kerroilla nopeasti vuotojen myötä. Hän käytti suuriannoksista traneksaamihappoa, keltarauhashormonivalmistetta ja myoomaa pienentävää hormonilääkitystä. Myooman angioembolisatiot tehtiin kahdesti, ja jälkimmäisen hoitotulos oli lopulta hyvä.

TAULUKKO. Verenvuoto-oirekysely. Poikkeavaa vuototaipumusta epäiltäessä vuoto-oireet kartoitetaan systemaattisesti käymällä läpi vuoto-oirekysely, joka perustuu ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) -kyselyyn (4). Taulukon lisäksi haastattelijan tulee luotettavaa arviota varten perehtyä myös julkaisun tarkempiin kirjallisiin ohjeisiin. Kyselyn avulla voidaan laskea potilaskohtainen pistemäärä, jolloin arvot yli 3 miehillä ja yli 5 naisilla viittaavat poikkeavaan vuototaipumukseen.

Vuodon tyyppi	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Nenäverenvuodot	Ei	Yli 5 kertaa vuodessa tai kesto yli 10 minuuttia	Yhteydenotto lääkäriin	Tamponointi, muu paikallishoito tai traneksaamihappo	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Mustelma- taipumus	Ei lainkaan tai merkitysettömän vähän	Vähintään 5 yli 1 cm:n kokoista mustelmaa	Yhteydenotto lääkäriin	Laajat hematoomat	Spontaani hematooma ja verivalmiste
Vuodot pienistä haavoista	Ei ollenkaan tai merkitysettömän harvoin	Yli 5 kertaa vuodessa tai kesto yli 10 minuuttia	Yhteydenotto lääkäriin	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Ien- ja suulima- kalvuodot	Ei	Kesto yli 10 minuuttia	Usein tai spontaanisti, yhteydenotto lääkäriin	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen tai traneksaamihappo	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Vuoto hampaan- poiston jälkeen	Ei poistoja tai vuotoa poistojen yhteydessä	Lisääntynyt tai pitkittynyt vuoto yhden poiston jälkeen, hakeutuminen hoitoon	Lisääntynyt tai pitkittynyt vuoto kahden poiston jälkeen, hakeutuminen hoitoon	(Uudelleen)ompele tai tamponointi	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Maha-suolikana- van vuodot	Ei tai merkitysettömiä	Vuotoja (ei mahahaavaa, portahypertensiota, peräpukamia tai angiodyplasioita)	Yhteydenotto lääkäriin	Vuodon tyrehtyttäminen toimenpitein ja/tai traneksaamihappo	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Verivirtsaisuus	Ei	Makroskooppinen	Yhteydenotto lääkäriin	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, rautalääkitys	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Leikkauksivuodot	Ei leikkauksia tai ei vuotoa leikkauksen yhteydessä	Lisääntynyt tai pitkittynyt vuoto yhden leikkauksen jälkeen, hakeutuminen hoitoon	Lisääntynyt tai pitkittynyt vuoto 2 leikkauksen jälkeen, hakeutuminen hoitoon	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen ja/tai traneksaamihappo	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Lihaverenvuodot	Ei koskaan	Traumaattinen, ei hoitoa	Spontaani, ei hoitoa	Spontaani tai traumaattinen, hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini	Spontaani tai traumaattinen, kirurginen interventio tai verensiirto
Nivelverenvuodot	Ei koskaan	Traumaattinen, ei hoitoa	Spontaani, ei hoitoa	Spontaani tai traumaattinen, hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini	Spontaani tai traumaattinen, kirurginen interventio tai verensiirto
Keskushermosto- vuodot	Ei koskaan	–	–	Subduraalinen	Intrakraniaalinen
Kuukautisvuodot	Ei	Yhteydenotto lääkäriin tai suojien vaihto alle 2 tunnin välein tai hyytymisiä ja yli-vuotoa	Rautalääkitys, hormonaalinen hoito tai traneksaamihappo	Hormonaalinen hoito ja traneksaamihappo tai menarkesta lähtien, yli 12 kk	Päivystyksellinen sairaalahoito tai hysterektomia tai veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini
Synnytyksen- jälkeinen vuoto	Ei synnytystä tai ei vuotoa	Yhteydenotto lääkäriin tai jälkivuoto yli 6 viikkoa	Rautalääkitys tai traneksaamihappo	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini, kirurginen toimenpide	Tehohoitoa tai leikkausta vaativa toimenpide



KUVA 2. Verenvuototautien suhteellinen esiintyvyys, vuoto-oireiden vaikeus ja diagnostiset haasteet (27). Pyramidin huipulla ovat vaikeat vuototaudit, jotka ovat harvinaisia mutta yleensä helposti tunnistettavissa. Pyramidin alaosassa olevat vuotohäiriöt ovat yleisempiä, oireet ovat lievemmät ja diagnostiikkaan liittyy enemmän ongelmakohtia.

vW-tauti = von Willebrandin tauti, vW-tekijä = von Willebrand -tekijä

huomiota myös oireiden puutteeseen, eli jos potilaalle on tehty leikkauksia ilman vuoto-ongelmia, se puhuu kliinisesti merkittävää vuoto-sairautta vastaan. Myös potilaiden itse täyttämä vuoto-oirekysely on validoitu vW-taudissa, ja poikkeavan tuloksen perusteella tulisi harkita tarkempia selvittelyjä (25). Vuoto-oirekyselyn yhteydessä kartoitetaan myös sukuanamneesi.

Laboratoriodiagnostiikka. Verenvuotosairauksien laboratoriodiagnostiikan tulkinassa auttaa ymmärrys hyytymisjärjestelmän toiminnasta (26). Alkututkimuksiin kuuluvat verenkuvasta sekä hyytymisen seulontakokeet, tromboplastiiniaika (TT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT). Yleisimmät verenvuototaudit eivät kuitenkaan tyypillisesti näy seulontatesteissä.

Vuototaipumuksen selvittelyn pakettitutkimus (P-Vuotot, Huslab ja Fimlab) on ensisijainen jatkotutkimus, jonka perusteella voidaan diagnosoida hyytymistekijävajeet sekä vW-tauti. Seulontatutkimukset sekä vuototaipumuspaketti tutkitaan yksikössä, jossa epäily poikkeavasta verenvuototaipumuksesta herää, ja ne voidaan ohjelmoida myös perusterveydenhuollon kautta. Löydöksistä konsultoidaan tarvittaessa hematologia. Vuototaipumuspaketti ei kata verihäiriöitä, vaan niitä epäiltäessä lähdetään yleensä liikkeelle pe-

rifeerisen veren sivelynäytteestä sekä verihäiriöiden funktiotutkimuksesta platelet function analyzer (PFA) -laitteella, jonka saatavuus ja hyödyntäminen vaihtelevat paikallisesti.

Vuotosairauksien laboratoriodiagnostiikassa vaikeimmat ja harvinaisimmat sairaudet ovat yleensä kohtalaisen suoraviivaisia diagnosoida, kun taas lievempiin, yleisempiin sairauksiin liittyy enemmän haasteita (KUVA 2) (27). Vuototaipumustutkimukset tehdään kliinisesti rauhallisessa tilanteessa. Esimerkiksi infektiot, traumat ja raskaus vaikuttavat hyytymistekijöihin ja verihäiriöiden toimintaan. Toisaalta mikäli potilas vuotaa akuutisti, tulee tutkimukset tehdä päivystyksellisesti, jotta voidaan arvioida, tarvitaanko hyytymiskorvaushoitoa välittömästi.

Geenianalyysit ovat yleistyneet viime vuosina myös verenvuotosairauksien diagnostiikassa. Niiden merkitys korostuu perinnöllisyysneuvonnassa sekä sairauksista erityisesti verihäiriöiden toimintahäiriöissä (5).

Eri verenvuotosairaudet naisilla

von Willebrandin tauti on yleisin perinnöllinen verenvuotosairaus. Sen esiintyvyys väestössä on noin 1/1000 (28). Tauti johtuu vW-tekijän vajeesta tai toimintahäiriöstä, joka johtaa primaarihemostaasin toimintahäiriöön

ja tyypillisiin iho- ja limakalvovuotoihin (5). Sairaus vaikuttaa siis etenkin naisiin, ja kaksi kolmasosaa potilaista on naisia.

von Willebrandin tauti jaotellaan tyyppin 1 (vW-tekijän osittainen vaje), tyyppin 2 (vW-tekijän toimintahäiriö) ja tyyppin 3 (vW-tekijän puutos) alaluokkiin. Mitatut vW-tekijä- ja FVIII-aktiivisuudet yhdessä vuoto-oireanamennein kanssa kertovat taudin vaikeudesta. Vaikka osa vW-tautia sairastavista on lieväoireisia arkielämässään, osalla vuototaipumus on vaikea, ja lievissäkin tapauksissa toimenpiteisiin ja leikkauksiin tulee varautua hyytymiskorvaushoidon turvin. Nykyiset suositukset korostavat verenvuoto-oireiden merkitystä diagnostiikassa, ja oireisella henkilöllä alle 50 %:n vW-tekijän aktiivisuus sopii vW-tautiin (5). Lievästi pienentyneiden aktiivisuuksien (30–50 %) kohdalla vuoto-oireiden kriittinen arvio on tärkeää ja kuuluu yksikköön, jossa on kokemusta vW-taudista.

Tyyppin 1 vW-taudissa vuototaipumus saattaa korjaantua ikääntymisestä ja muista tekijöistä johtuvien hyytymisjärjestelmän muutosten

POTILAS 2. Lähes 50-vuotiaan naisen isällä ja pojalla oli vaikea A-hemofilia. Poika sai diagnoosin vastasyntyneenä suvussa tiedossa olevan hemofilian vuoksi ja käytti varhaislapsuudesta profylaktista hyytymiskorvaushoitoa.

Naisella oli nuoruudessaan runsaat kuukautiset ja monesti anemiaa. Häneltä oli poistettu yksi maitohammas ilman vuoto-ongelmia, mutta viisaudenhampaanpoiston jälkeisen vuodon vuoksi hän joutui hakeutumaan hammaslääkäriin toistamiseen. Synnytys oli sujunut normaalisti, mutta sitä seurasi pitkittyneesti runsasta jälkivuotoa. Hänellä oli talvisin toistuvia nenäverenvuotoja, joita oli elektrokoaguloitu ja tamponoitu useita kertoja päivystyksessä.

Nainen oli itse yhteydessä hematologian klinikan kuultuaan potilasyhdistyksen (SHY) luennon hemofiasta naisilla. Vuoto-oirekyselystä hän sai 9 pistettä. Hänellä todettiin laboratoriotutkimuksissa pienentynyt FVIII-aktiivisuus (21 %, viitealue 60–160 %), joka sopi lievän A-hemofilian diagnoosiin. Hänelle annettiin potilaskortti päivystystilanteita varten, ja hänet otettiin hematologian klinikan seurantaan. Vuotta myöhemmin oikeaan lonkkaan tehtiin tekonivelleikkaus hyytymistekijäsuojassa ilman vuoto-ongelmia.

myötä, mutta näin ei tapahdu aina. Hyytymistekijäaktiivisuuksien seuranta ajoittain onkin perusteltua erikoissairaanhoidossa tai sen ohjeistamana, jotta potilaat saavat asianmukaisen hoidon akuuttitilanteissa, traumojen ja kiireellisten leikkausten yhteydessä. Lieväoireisten potilaiden seuranta ei kuitenkaan käytännössä aina toteudu.

Hemofilia. Miehillä A-hemofilian (FVIII-vaje) ilmaantuvuus on 25/10 000 syntyntä poikalasta ja B-hemofilian (FIX-vaje) 5/10 000 (29). Jokaista hemofiliaa sairastavaa miestä kohden on 1,6-kertainen määrä hemofiliaa kantavia naisia (30). Heillä hyytymistekijäaktiivisuudet ovat keskimäärin noin 50 % (viitearvo 60–160 %). Toisen X-kromosomin sattumanvaraisesti tapahtuvan solutason inaktivoitumisen (lyonisaatio) vuoksi aktiivisuudet kuitenkin vaihtelevat, ja noin 30 %:lla kantajista ne ovat selvästi pienentyneet. Nykysuositusten mukaan, jos FVIII/FIX-aktiivisuudet ovat alle 40 %, tulisi asettaa lievän, keskivaikean tai vaikean hemofilian diagnoosi myös naisille eikä puhua pelkästään kantajuudesta (6). Termin kantaja käyttäminen johtaa monesti vuoto-oireiden väheksymiseen.

Hemofiliaa sairastavilla naisilla on raportoitu etenkin runsaita kuukautisvuotoja, suun limakalvojen vuotoja sekä hampaanpoiston ja synnytyksen jälkeisiä vuotoja, mutta myös vaikean hemofilian tyypillisintä oiretta, nivelverenvuotoja (31). Myös osalla hemofiliaa kantavista naisista, joilla hyytymistekijäaktiivisuudet ovat normaalit, esiintyy vuoto-oireita. Mahdollinen selitys tälle on se, että hyytymistekijäaktiivisuudet eivät suurene odotetusti esimerkiksi leikkausten yhteydessä hyytymisjärjestelmän aktivoituessa (32).

Suomessa hemofiliaa on diagnosoitu harvoilla naisilla. HUS:n hyytymishäiriöyksikössä on seurannassa ainoastaan alle kymmenen hemofiliaa sairastavaa naista, vaikka määrän tulisi esiintyvyyden mukaan olla moninkertainen.

Muut hyytymistekijävajeet fibrinogeeni (FI)-, FII-, FV-, FVII-, FX-, FXI- ja FXIII-vajeet, ovat harvinaisempia kuin hemofilia. Hyytymistekijävajeet näkyvät tyypillisesti pidentyneenä APTT:nä tai pienentyneenä TT-arvona, lukuun ottamatta FXIII-vajetta, joka ei näy

hyytymisen seulontakokeissa. Fibrinogeenivaje näkyy pidentyneenä trombiiniaikana.

Harvinaisten hyytymistekijävajeiden hoitoa ja potilasohjausta hankaloittaa hyytymistekijäaktiivisuuksien huono korrelaatio vuoto-oireisiin esimerkiksi FVII- ja FXI-vajeissa (16). Vuoto-oireita esiintyy lievästä vaikeisiin, ja tyypilliset oireet vaihtelevat eri hyytymistekijävajeiden välillä jonkin verran. Esimerkiksi vaikeaan FXIII-puutokseen liittyy aivoverenvuodon riski. Runsaat kuukautisvuodot ovat tyyppioire kaikissa hyytymistekijävajeissa.

Fibrinogeenin vajeen ja toimintahäiriöiden (hypo- tai dysfibrinogenemia) erityispiirteenä on se, että osalla potilaista häiriö johtaa vuoto- taipumukseen ja osalla tukostaipumukseen.

Verihiutaleiden toimintahäiriöt. Naisilla, joilla on runsaat kuukautisvuodot, verihiiutaleiden toimintahäiriöt ovat vW-taudin jälkeen yleisin verenvuotosairaus (33). Verihiutaleiden toimintahäiriöt ovat heterogeeninen ryhmä sairauksia, joissa on primaarimostaasin häiriö ja oireet ovat yleensä samankaltaiset kuin vW-taudissa.

Vaikeimmat perinnölliset verihiiutaleiden toimintahäiriöt, Glanzmannin trombastenian ja Bernard–Soulierin oireyhtymä, ovat hyvin harvinaisia. Lievät verihiiutaleiden toimintahäiriöt ovat yleisempiä, ja niihin voi liittyä trombosytopeniaa, mutta trombosyyttimäärä voi myös olla täysin normaali (34).

Tunteimatton syy. Merkittävällä osalla potilaista, joita tutkitaan vuototaipumuksen vuoksi hematologian klinikoissa, ei löydy spesifistä diagnoosia (35). Tällöin voidaan puhua tuntemattomasta syystä johtuvasta vuototaipumuksesta.

Verenvuotosairauksien hoito

Verenvuotosairauden toteamisen jälkeen tarkka diagnoosi ja toimintaohjeet merkitään sairauskertomuksen riskitietoihin, potilaat saavat potilasohjauksen ja heille annetaan potilaskortti päivystystilanteita varten (36). Kaikissa verenvuotosairauksissa vältetään vuototaipumusta lisääviä lääkityksiä, kuten asetyylisalisyylihappoa ja tulehduskipulääkekuureja, etenkin ennen toimenpiteitä ja leikkauksia. Vuototaipumukseen

vaikuttavia luontaistuotteita (esimerkiksi omega-3 rasvahapot) ei suositella.

Hyytymän liukenemisen eli fibrinolyysin estäjää traneksaamihappoa käytetään lievien vuoto-oireiden hoidossa sekä lisälääkityksenä kaikissa vuotohäiriöissä. Merkittävien vuotojen ja leikkausten yhteydessä annetaan hyytymistekijävalmistetta tai trombosyyttejä korjaamaan vaje diagnoosin mukaan. Leikkauksia ja toimenpiteitä varten laaditaan hyvissä ajoin kirjallinen suunnitelma vuotojen ehkäisemiseksi. Vaikeimmissa tautimuodoissa potilaat saavat hyytymistekijävalmisteita ehkäisevänä kotihoitona.

Desmopressiinia, joka vapauttaa endoteelisoluiista vW-tekijää ja FVIII:ä hyödyntäen elimistön omia hyytymistekijävarastoja, voidaan käyttää vW:ssä ja lievässä A-hemofiliassa lyhytaikaisessa hoidossa, jos vaste on tiedossa. Intranasaalisen valmisteen osalta pitkä saatavuusongelma rajoittaa käyttöä.

POTILAS 3. Vähän yli 20-vuotias nainen hakeutui tutkimuksiin huimauksen vuoksi, ja hänellä todettiin sattumalöydöksenä pienentynyt TT-arvo (20 %, viitealue 70–130 %). Jatkotutkimuksissa vuototaipumuspaketissa FVII oli alle mittausrajan (alle 5 %), ja potilaan isällä todettiin lievä FVII-vaje (56 %, viitealue 76–170 %), mikä viittasi perinnölliseen häiriöön. Diagnoosiksi asetettiin FVII-puutos.

Nainen kertoi, ettei hänellä ollut vuoto-oireita ja kuvaili kuukautisvuotojaan normaaleiksi. Vuoto-oirekyselystä hän sai 3 pistettä, sillä hampaanpoiston jälkeinen vuoto oli vaatinut uudelleentikkauksen. Laboratoriotutkimuksissa oli ollut yli kymmenen vuoden ajan lievä anemia (hemoglobiinipitoisuus 105–120 g/l) ja raudanpuute (ferritiinipitoisuus 5–10 µg/l). Hän oli käyttänyt ajoittain lyhyitä rautakuureja.

Jatkotutkimuksina tehtiin gastroskopia ja kolonoskopia normaalilöydöksin. Kuukautisvuodoista tarkemmin kysyttäessä selvisi, että vuoto kesti seitsemän päivää. Runsaan vuodon päiviä oli neljä, jolloin hän käytti sekä sidettä että tamponia ja vaihtoi suoja tiheimmillään 1–2 tunnin välein päivisin. Potilas sai kertaalleen suonensisäisen rautainfuusion, ja hänelle aloitettiin yhdistelmäehkäisytabletit. Seurannassa kuukautisvuodot vähenivät ja hemoglobiinipitoisuus pysyi normaalina.

Ydinasiat

- ▶ Naisilla verenvuotosairauksien tyypilliset oireet ovat runsaat kuukautisvuodot ja niihin liittyvä raudanpuuteanemia, jotka ovat yleisiä myös terveillä.
- ▶ Runsaista kuukautisvuodoista oireilevan huolellinen anamneesi on avuksi jatkotutkimuksia arvioitaessa.
- ▶ Vuoto-oirekysely auttaa tunnistamaan poikkeavan vuototaipumuksen.
- ▶ Verenvuotosairauksien oikea-aikainen diagnosointi mahdollistaa hyvän hoidon ja seurannan sekä hemostaasin osalta turvalliset leikkaukset ja synnytykset sekä perinnöllisyysneuvonnan.

Runsaiden kuukautisvuotojen hoitolinjat ovat yleensä samat kuin muillakin naisilla (9). Traneksaamihappo on ensilinjan lääkitys vW-taudissa (37). Yhdistelmäehkäisytabletit ja

hormonikierukka ovat monilla tehokkaita hoitomuotoja.

Etenkin lisääntymisiässä olevilla verenvuotosairauksia sairastavilla naisilla hemoglobiini- ja rautavarastojen seuraminen on perusteltua, jotta potilaat eivät anemisoidu ja raudanpuute voidaan korjata ajoissa.

Lopuksi

Tietoisuus verenvuotosairauksista naisilla on viime vuosina lisääntynyt, ja useita erilaisia kansainvälisiä tietoisuuskampanjoita on järjestetty (**TIETOLAATIKKO**). Vuotosairauksista kärsivien naisten oikea-aikaisessa diagnostiikassa ja hoidon ja seurannan järjestämisessä on edelleen parantamisen varaa. Hyvä yhteistyö perusterveydenhuollon, neuvolan, naistentautien ja hematologian välillä edistävät potilaiden hyvää hoitoa (38). Vertaistukea voi saada potilasyhdistyksen kautta (hemofilia.fi). ■

VUOKKO NUMMI, LT, sisätautien erikoislääkäri, kardiologiaan erikoistuva lääkäri
Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus
Sydän- ja keuhkokeskus, Jorvin sairaala, HUS

JENNI HEIKKINEN-ELORANTA, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Naistentaudit ja synnytykset, HUS ja Helsingin yliopisto

MIRKA SIVULA, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

ANNA-ELINA LEHTINEN, dosentti, osastonylilääkäri, kliinisen hematologian erikoislääkäri
Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET
Vuokko Nummi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (CSL Behring, Sobi)

Jenni Heikkinen-Eloranta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Alexion)

Mirka Sivula: Luentopalkkio/ asiantuntijapalkkio (Alexion AstraZeneca rare disease, Takeda, CSLBehring)

Anna-Elina Lehtinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, Biomarin, CSL Behring, NovoNordisk, Octapharma, Roche, SOBI, Takeda), tutkimusrahoitus (NovoNordisk, Roche, SOBI)

TIETOLAATIKKO

Tietoisuuskampanjoita naisten verenvuotosairauksista

Let's Talk Period (<https://letstalkperiod.ca/>), kanadalainen

Know Your Flow (<https://www.knowyourflow.ie>), irlantilainen

Better You Know (<https://betteryouknow.org>), yhdysvaltalainen

Foundation for Women & Girls with Blood Disorders (<https://www.fwgbd.org>), kansainvälinen

KIRJALLISUUTTA

1. Ikkala E, Helske T, Myllylä G, Nevanlinna HR, Pitkänen P, Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *Br J Haematol.* 1982;52(1):7-12.
2. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5(1):51-4.
3. James PD. Women and bleeding disorders: diagnostic challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020(1):547-52.
4. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neuner C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2063-5.
5. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280-300.
6. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, Mahlangu JN, Othman M, Peyvandi F, Rotellini D, Winikoff R, Sidonio RF. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1883-7.
7. <https://www.nordhemophilia.org/frontpage/bleeding-disorders/platelet-disorders/>
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998; 351(9101):485-9.
9. Runsaat kuukautisvuodot. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen Ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 3.4.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
10. Phillip CS, Faiz A, Dowling N, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):61-6.
11. Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):202.e1-202.e7.
12. Edlund M, Blombäck M, von Schoutz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol.* 1996; 53(4):234-238.
13. Higham JM, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 82(1):73-6.
14. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia.* 2003; 9(3):292-7.
15. Pacheco LD, Saade GR, James AH. Von Willebrand Disease, Hemophilia, and Other Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2023;141(3):493-504.
16. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol.* 2023 Feb 7. Epub ahead of print.
17. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol* 2012;87(suppl 1):S16-22.
18. Kadir RA, Kingman CE, Chi C, Lee CA, Economides DL. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? *Haemophilia* 2007;13:178-81.
19. Pierce-Williams RAM, Makhamreh MM, Blakey-Cheung S, Gao Z, Al-Kouatly HB. Postpartum Hemorrhage in Patients with Type 1 von Willebrand Disease: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(2):219-28.
20. Maybury HJ, Waugh JJ, Gornall A, Pavord S. There is a return to non-pregnant coagulation parameters after four not six weeks postpartum following spontaneous vaginal delivery. *Obstet Med.* 2008;1(2):92-4.
21. Li S, Fang Y, Li L, et al. Bleeding assessment in haemophilia carriers. High rates of bleeding after surgical abortion and intrauterine device placement: a multicentre study in China. *Haemophilia.* 2020;26(1):122-8
22. Seidizadeh O, Aliabad GM, Mirzaei I, Yaghoubi S, Abtin S, Valikhani A, Naderi M. Prevalence of hemorrhagic ovarian cysts in patients with rare inherited bleeding disorders. *Transfus Apher Sci.* 2022 Dec 17.
23. Gresole P, Falcinelli E, Bury L, Pecci A, Alessi MC, Borhany M, Heller PG, Santoro C, Cid AR, Orsini S, Fontana P, De Candia E, Podda G, Kannan M, Jurk K, Castaman G, Falaise C, Guglielmini G, Noris P; BAT-VAL Study Investigators. The ISTH bleeding assessment tool as predictor of bleeding events in inherited platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1364-71.
24. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, Schiavoni M, Peyvandi F, Rodeghiero F, Mannucci PM. (2014) The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood.* 123, 4037-44.
25. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(5):e384-8.
26. Nevzorov I, Szanto T, Helin T, Joutsri-Korhonen L, Lassila R. Veren hyyttymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset. *Duodecim.* 2022;138(2):145-53
27. Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb;17(2):257-270. doi: 10.1111/jth.14363. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30562407.
28. Mäkipernaa A. Monimuotoinen ja muuntuva von Willebrandin tauti. *Duodecim* 2018;134(15): 1458-66
29. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-6.
30. Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia.* 2010;16:842.
31. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia.* 2021;27 Suppl 3:75-81.
32. Candy V, Whitworth H, Grabell J, et al. A decreased and less sustained desmopressin response in hemophilia A carriers contributes to bleeding. *Blood Adv.* 2018;2(20):2629-36.
33. O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(2): 122-7
34. Hayward CPM, Moffat KA, Brunet J, et al. Update on diagnostic testing for platelet function disorders: What is practical and useful? *Int J Lab Hematol.* 2019;41(suppl 1):26-32.
35. Baker RI, O'Donnell JS. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood.* 2021;138(19):1795-804.
36. <https://hematology.fi/wp-content/uploads/2022/05/Pysyva-verenvuototaipumus.pdf>
37. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326.
38. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008 Mar;14(2):361-74.