

Koljusisesed verevalumid tõelise polütsüteemiaga haigel kerge trauma järel

Väino Sinisalu¹, Artur Vetkas¹, Marju Hein², Dagmar Loorits³

Eesti Arst 2017;
96(8):474–477

Saabunud toimetusse:
09.11.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
25.08.2017
Avaldatud internetis:
27.09.2017

¹ TÜ Kliinikumi närvikliinik,
² TÜ Kliinikumi hematoloogia
ja onkoloogia kliinik,
³ TÜ kliinikumi
radioloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Väino Sinisalu
vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
koljusisesed verevalumid,
tõeline polütsüteemia,
hüübimishäired, kerge
trauma

Tõelise polütsüteemia diagnoosiga 54aastasel naishaigel kujunesid pärast kerget traumat – omalt jalalt kukkumist – ajusisene ja subduraalne verevalum vasemas ajupoolkeras. Hospitaliseerimise ajal oli haige teadvusel, pareesideta, esines sensomotoorne afaasia. Patsient oli polütsüteemia ravi katkestanud 5 aastat tagasi. Vereanalüüside järgi esines haigel trombotsütopeenia, trombotsüütide funktsiooni häire ja koagulopaatia. Vajalik oli vältimatu operatsioon ja vere hüübivuse parandamiseks manustati haigele värskest külmutatud plasmat, desmopressiini ja traneksaamhapet. Operatsioon ja operatsioonijärgne periood kulgesid tüsistusteta, kõnehäire taandus. Hematoloogi hinnangul oli haigel polütsüteemia arenenud müelofibroosiks. Edasiseks raviks määrati hüdroksükarbamiid.

Naispatsient, 54 aastat vana, oli töökaaslaste sõnul hommikul tööle tulnuna kummaliselt käitunud, kolleegidega ei suhelnud, tema kõne oli arusaamatu, ta ei mõistnud ka teiste öeldut. Töökaaslased kutsusid kiirabi, haige transporditi TÜ Kliinikumi erakorralise meditsiini osakonda. Saabudes oli haige teadvusel, Glasgow' koomaskaala järgi oli skoor 14 punkti, pareese ei tuvastatud. Esines väljendunud sensomotoorne afaasia, mistõttu kontakt temaga oli raskendatud. Lähedaste andmetel oli ta eelmisel päeval omalt jalalt trepil kukkunud, vahetult selle järel enesetunne oluliselt häiritud ei olnud.

Haige vaatlusel torkas silma tema esilevõlvunud kõht ning mitmed hematoomid näol ja parema silma ümber. Digiloo andmetel oli patsienti aastatel 2007–2011 ravinud TÜ Kliinikumi hematoloog tõelise polütsüteemia tõttu. Raviks oli määratud hüdroksükarbamiid (Hydrea) ning vereanalüüs oli ravi foonil püsinud normaalsena. Hilisematel aastatel polnud patsient enam ravile ilmunud ja retsepte ei pikendatud.

Kompuutertomograafilisel (KT) uuringul ilmnes vasemal otsmikusagaras võimalikule korduvale veritsemisele viitav segatihedusega äge ajusisene verevalum, vasemal oimu- ja kiirusagara kohal äge subduraalne hematoom (vt pilt 1). Lisaks oli paremas silmakoopas 3 × 2 cm ovaalne hematoom, mis põhjustas eksoftalmi.

Ultraheliuuringul (UH) kõhuõones verevalumit ei sedastatud, aga ilmnes põrna suurenemine. Maks ja põrn olid ühtlase struktuuriga, kõhukoopas vaba vedelikku ei olnud.



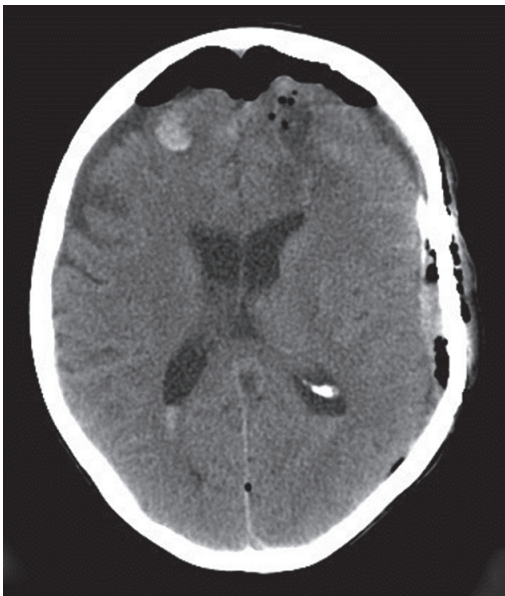
Pilt 1. Kompuutertomograafiline natiivuuring peast. Vasakus frontaal-sagaras on võimalikule korduvale veritsemisele viitav segatihedusega äge intratserebraalne hemorraagiakolle. Vasakul temporoparietaalsel on äge subduraalne hemorraagia.

Vereanalüüside tulemused on esitatud tabelis 1. Analüüside põhjal tuvastati haigel kerge aneemia ja väljendunud hüübimishäired. Naatriumi, kaaliumi, veresuhkru, kreatiniini ja C-reaktiivse valgu sisaldus seerumis oli normi piires.

Haige kliinilist seisundit ja KT-uuringu leidu arvestades oli vajalik vältimatu operatsioon. Vere hüübivuse parandamiseks ordineeris anestezioloog haigele kohe värskest külmutatud vereplasmata, veenisisesi traneksaamhapet ja desmopressiini ning alustati operatsiooni. Tehti kaks kraniotoomiat – vasemale frontaalsele ning vasemale temporoparietaalsele – ning mõlemad hematoomid eemaldati. Suurenenud kalduvust veritsemisele operatsiooni ajal ei olnud. Järgmisel päeval tehtud KT-uuringul oli näha, et hematoomid on eemaldatud ja uut veritsemist operatsioonilooži ei tuvastatud (vt pilt 2).

Edasi haige seisund järk-järgult paranes, kõnevõime hakkas taastuma. Hematoloogi arvates oli kliiniliste tunnuste alusel tõeline polütsüteemia tõenäoliselt arenenud müelofibroosiks. Edasiseks raviks määrati Hydrea 0,5 g kaks korda päevas. Haige suunati 6. päeval pärast hospitaliseerimist taastusravile kohalikku haiglasse.

2 kuud hiljem saabus patsient hematoloogi korduvale konsultatsioonile. Haige oli rahuldavas üldseisundis, kaebusteta,



Pilt 2. Postoperatiivne kompuutertomograafiline natiivuurint peast. Hemorraagiad vasakust otsmikusagarast ja vasakult subduraalruumist on eemaldatud.

Tabel 1. Vereanalüüside tulemused

| Mõõdetud näitaja | Leitud väärtus | Referentsväärtus |
|---|----------------|------------------|
| Erütrotsüütide arv, $10^{12}/l$ | 4,37 | 3,90–5,20 |
| Hemoglobiini sisaldus, g/l | 114 | 117–153 |
| Leukotsüütide arv, $10^9/l$ | 29,8 | 3,8–8,8 |
| Neutrofiilide % | 88,8 | 40–80 |
| Trombotsüütide arv, $10^9/l$ | 129 | 145–390 |
| Protrombiini aeg INR | 1,62 | 0,80–1,20 |
| Protrombiini aktiivsus, % | 40,0 | üle 70 |
| Aktiveeritud tromboplastiini aeg, sek | 49,2 | 28,0–40,0 |
| Trombotsüütide funktsiooni uuring: | | |
| PFA- Col/Epi (trombotsüütide funktsiooni uuring kollageeni ja adrenaliiniga), sek | üle 300 | 84–160 |
| PFA- Col/Epi, sek | 156 | 68–121 |

kõhu palpatsioonil oli tuntav hepatosplenomegalia. Neuroloogiline leid oli normis, patsient kõneles vabalt.

Vaatamata spetsiifilisele ravile olid vereanalüüsi näitajad paari kuuga oluliselt halvemaks muutunud, neutrofiilne leukotsütoos süvenenud $44,1 \cdot 10^9/l$, valgeverivalemis esines nn vasakulenihe blastideni. Hemoglobiini sisaldus veres oli endiselt 114 g/l, trombotsüütide arv oli normaliseerunud $306 \cdot 10^9/l$. Esinesid muutused maksaanalüüsid: aluselise fosfataasi sisaldus oli 277 U/l (norm 35–105), gamma-



Pilt 3. Kompuutertomograafia veenisises kontrastainega kõhust ja vaagnast, koronaartasapinnaline rekonstruktsioon. Väljendunud hepato- ja splenomegalia.

glutamüüli transferaasi sisaldus 91 U/l (norm < 40). Hepatiitide viirusmarkereid veres ei leidunud. Korrati hüübimisteste, varem leitud trombotsüütide funktsioonihäire ja koagulopaatia püsisid.

Patsiendile tehti KT-uuring hepatosplenomegaalia täpsemaks hindamiseks (vt pilt 3). Suurenenud maksa mõõdud aksiaalsetel kujutistel olid 26 × 14 cm, distaalne kontuur ulatus niudeluu harjadest distaalsemale. Maksas esines hulgaliselt hüpodensseid koldeid läbimõõduga kuni 6 mm. Põrn oli samuti tugevasti suurenenud, mõõdud 15 × 34 × 23 cm, põrnas leiti enam perifeerses osas hüpovaskulariseeritud alasid. Põrna distaalne kontuur oli 45 mm sümfüüsist kõrgemal.

Patsiendi ravi korrigeeriti, Hydrea annus suurendati 2 grammini päevas. Vereanalüüsi kontroll määrati 2 nädala pärast. Haige edasist ravi jäi jälgima ja korraldama hematoloog.

ARUTELU

Kirjeldatud haigusjuht on näide eri erialade arstide tulemuslikust koostööst potentsiaalselt eluohtliku tüsistuse ravimisel kroonilist verehaigust põdeval patsiendil.

Tõeline polütsüteemia (*polycytemia rubra vera*, PV) on üks kroonilise müeloproliiferatiivse haiguse vorm, mida iseloomustab müeloidse koe proliferatsioon, mille tulemusel suureneb erütrotsüütide hulk veres. PVd tuleb eristada sekundaarsest polütsüteemiast, mispuhul on samuti suurenenud erütrotsüütide arv veres, kuid see ei ole põhjustatud müeloidse koe proliferatsioonist. Polütsüteemia võib kujuneda ka näiteks kroonilise hüpoksilise seisundi tõttu kroonilist kopsuhaigust põdevatel isikutel, ka pikemat aega kõrgmäestikus viibimisel või ka muudel sarnastel põhjustel.

PV diagnoosimise peamiseks kriteeriumideks peetakse vere hemoglobiinisisaldust üle 185 g/l meestel ja 165 g/l naistel või 25% võrra suuremat erütrotsüütide arvu veres võrreldes referentsväärtusega ja geeni JAK 2 (ingl *Janus kinase 2*) mutatsioone (1).

PV on suhteliselt harva esinev haigus, esinemissageduseks Eestis on 2,4 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, sagedamini haigestuvad mehed ja üle 60 aasta vanused isikud (2).

PV avastatakse sageli juhuslikult muudel põhjustel tehtud vereanalüüside järgi. Haigusega seotud sümptomiteks peetakse

väsimust, peavalu, peapööritust, nägemishäireid. Avaldatud 1545 PV-haige kliinilise pildi analüüsil leiti lisaks hemoglobiinisisalduse ja erütrotsüütide arvu suurenemisele veres veel teisi haigusi: 46%-l haigetest esines arteriaalne hüpertensioon, 38%-l suurenenud põrn, 36%-l nahasügelus, 23%-l trombootilised tüsistused ja 4%-l hemorraagilised tüsistused. Haigete keskmine elulemus oli selle uuringu alusel 18,9 aastat (3). Prantsusmaal tehtud 763 müeloproliiferatiivse haigusega patsiendi analüüsil ilmnis, et ajuveresoonkonna tüsistusi esines harva, vaid 4,3%-l haigetest. Neist enamikul oli tegemist aju isheemiliste tüsistustega, ainult 3%-l kujunes aju hemorraagia (4).

Ligi viiendikul haigetest progresseerub PV müelofibroosiks. See on müeloidse metaplaasia vorm, kus erinevate morfoloogiliste tunnustega ja hematopoeetilise võimekusega tüvirakud prolifereruvad luuüdis, maksas, põrnas ja teistes kudedes. Luuüdis võib hematopoeetiline kude asendada fibrooskoega (5). Kirjeldatud juhul oli haigel hematoloogi hinnangul välja kujunenud müelofibroos ning seetõttu esinesid tõsised hemostaasi häired – nii primaarse hemostaasi häire kui ka koagulopaatia. Trombotsüütide funktsioonihäire aluseks peetakse PA korral ehituslikult ebanormaalseid vereliistakuid, on leitud ka trombotsüütide pinnaretseptorite defekte (6, 7). Koagulopaatia põhjuseks tuleb kirjeldatud juhul pidada kasvajaliste rakkude infiltratsioonist põhjustatud maksafunktsiooni häiret.

Kirjeldatud juhul soodustasid hüübimishäired subduraalse ja ajusisese hemorraagia teket suhteliselt kerge trauma järel. Hüübimishäirete korrigeerimiseks manustati haigele trombotsüütide funktsiooni toetamiseks desmopressiini (vasopressiini sünteetiline analoog). Ravimi toime on kohene: suureneb 8. hüübimisfaktori, von Willebrandi faktori ja koe plasminogeeni aktiveerija sisaldus veres ning oluliselt paraneb trombotsüütide agregatsioon (8). Ravimi soovitatav optimaalne doos on 0,3 µg/kg veenisisesi.

Kirjeldatud juhul viitasid vere protrombiini aja ja aktiveeritud toromboplastiini aja pikenemine ning protrombiini aktiivsuse protsendi (PT) vähenemine koagulopaatiale. Selle korrigeerimiseks manustati haigele värskest külmutatud plasmat ja selle soovituslikuks doosiks on 10–15 mg/kg (9).

Vere fibrinolüütilise aktiivsuse vähenemiseks manustati veenisisesi traneksaamhapat.

Haige saabudes tehtud KT-uuringul kirjeldas radioloog vasemas frontaalsagaras võimalikule korduvalle veritsemisele viitavat ägedat ajusisest hemorraagiakollet, vasakul temporaalsel ilmestus äge subduraalne hemorraagia. Vaatamata ulatuslikele verdumiskolletele oli haige seisund suhteliselt stabiilne, ei olnud aju pitsumisele viitavaid nähte. See võib omakorda osutada sellele, et haigel esinesid hüübimishäired ning hemorraagiad kujunesid aegamööda.

Suurbritannia hematoloogistandardite komitee soovitusel tuleks rutiinselt kõigil haigetel enne operatsiooni või invasiivset protseduuri määrata veres trombotsüütide arv, PT ja aktiveeritud protrombiini aeg (APTT) ning vajaduse korral kõrvalekalded korrigeerida (10).

Need soovitusel on aktuaalsed ka tänapäeval, kuna trombootiliste tüsistuste ennetuseks määratakse paljudele haigetele antikoagulante ja antiagregante, samuti elavad rahuldavas kompensatsioonis paljud haiged, kel on maksakahjustus ja sellest tulenevad hüübimishäired.

Taanis Funeni maakonna andmetel tehtud uuringus suurenes aastaks 2004 antitrombootilist ravi saavate isikute arv 4,25 korda võrreldes aastaga 2000 ning samas suurenes ka maoverejooksuga haigete arv (11). Äsja avaldatud uuringus, kuhu olid kaasatud andmed Taani haigestumisregistrist, suurenes seal aastatel 2000–2015 oluliselt subduraalse hemorraagia (SH) tõttu ravitute arv. Kui aastal 2000 oli SH esinemissagedus 10,9 juhtu 100 000 isikuaasta kohta, siis aastaks 2015 oli see 19,0 juhtu 100 000 inimaasta kohta. Seda seostatakse antiagregantide ja antikoagulantide laialdasema kasutamisega (12).

Kokkuvõtteks tahame kirjeldatud juhu abil juhtida tähelepanu ammu tuntud teadmisele – vajadusele igakülgset uurida haigeid, kel seisab ees operatsioon või invasiivne protseduur, sealjuures hinnata ka hemostaasi seisundit. Hemostaasi hindamise vajalikkus tuleb üha enam päevakorda seoses antitrombootilise ravi laialdasema rakendamisega, aga samuti maksakahjustusega haigete pikema elulemusega.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Intracranial haematomas in a patient with polycythemia vera after mild trauma

Väino Sinisalu¹, Artur Vetkas¹, Marju Hein², Dagmar Loorits³

A 54 year-old female patient with polycythemia vera developed subdural and intracerebral haemorrhages after a minor head trauma caused by fall. At the time of hospitalisation the patient was conscious, had no paresis, but presented with severe sensorimotor aphasia. Blood analysis displayed thrombocytopenia, thrombocyte function disorder and coagulopathy. As emergency surgery was required because of the intracranial haematomas, the patient received freshly frozen plasma, desmopressin and tranexamic acid to improve coagulation. During surgery and in the immediate postoperative period no complications developed. Aphasia improved gradually. The consulting haematologist described this case as a polycythaemia that developed into myelofibrosis. Hydroxycarbamide was prescribed for treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
- Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:171–3.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874–81.
- Ong E, Barraco F, Nighoghossian N, et al. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:703–8.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2507–13.
- Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 2016;9:18.
- Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood Reviews* 2010;24:227–32.
- Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis. *Ann Hematol* 1994;69:173–80.
- Wong MP, Droubachevskaja N, Chipperfield KM, et al. Guidelines for frozen plasma. *BCMJ* 2007;49:311–9.
- Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2008;140:496–504.
- Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
- Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritsch M, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;317:836–46.

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Väino Sinisalu
 vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Keywords:
 intracerebral haemorrhages, polycythemia vera, coagulopathy, mild trauma