

Trombofiilia ja rasedus

Riina Vibo¹, Anne Kirss², Aive Liigant¹, Janika Kõrv¹ – ¹TÜ närvikliinik, ²TÜ naistekliinik

rasedus, insult, trombofiilia

Trombofiilia ehk hüperkoagulatiivne seisund võib olla pärilik või omandatud. Päriliku trombofiilia põhjustena tuntakse mitmete koagulatsioonitegurite puudulikkust (proteiin S, proteiin C, antitrombiin III defitsiit ja aktiveeritud proteiin C resistentsus). Trombofiilia peamisteks kliinilisteks ilminguteks on jalgade süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia või mõlemad üheskoos. Haruldased on tromboos pindmistes, aju või vistseraalsetes veenides. Artiklis on esitatud haigusjuht, kus 25aastasel patsiendil tekkisid seoses rasedusega mitmed trombootilised tüsistused.

Tromboosi tekkimise eeldusteks on veenistaasi, hüübimise suurenemise ning veresoone seina kahjustuse olemasolu. Raseduseaegsete füsioloogiliste muutuste tõttu on selleks kõik tingimused olemas, kuna aeglustub veenivere vool progesterooni veresoone seina lõõgastava toime tõttu ning suureneb ka hüübivus ja väheneb fibrinolüütiline aktiivsus. Sünnitusega võib kaasneda väikese vaagna veresoonte kahjustus. Kui rasedal esineb lisaks ka trombofiilia, siis on tromboosi esinemine raseduse ajal küllaltki sage. Pärilike kaasasündinud hüübimissüsteemi defektide, eelkõige proteiin S (P-S), proteiin C (P-C), antitrombiin III (AT III) defitsiidi ja aktiveeritud proteiin C (APC) resistentsuse, samuti omandatud antifosfolipiidsündroomi korral esineb sagedamini ka raseduse patoloogiat. Kõige enam on nendel naistel täheldatud väga varajast rasket preeklampsiat ja loote üsasisesest kasvupeetust, tihti juba enne trombofiilia diagnoosimist (1, 2).

Haigusjuht

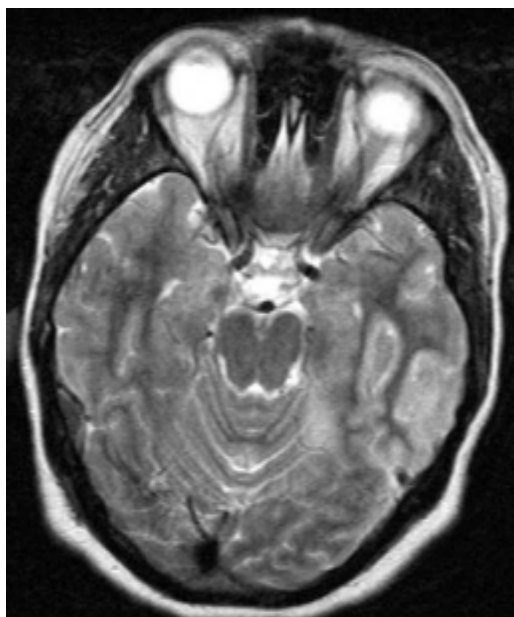
2000. aasta veebruaris diagnoositi 25aastasel patsiendil raseduse 24. nädalal eklampsia ja HELLP-sündroom (H – *hemolysis*, EL – *elevated liver enzymes*, LP – *low platelets*). Sügavalt enneaegne laps sünnikaaluga 420 g suri esimesel elupäeval. Uuesti pöördus patsient TÜ Kliinikumi naistekliinikusse arsti vastuvõtule 2002. a maikuu lõpul (raseduse kestus 12 nädalat), kurtes peavalu. Arvestades 2 aastat tagasi esinenud väga varajast

eklampsiat ja HELLP-sündroomi, tehti biokeemilised analüüsid, mis olid normis.

Järgneval päeval leidis patsiendi elukaaslane oma naise voodist teadvusetuna lamamast. Kiirabi saabudes oli patsient pindmises koomas (Glasgow' koomaskaala oli 6 (1+1+4) palli), stabiilse hemodünaamikaga. Kümne minuti möödudes patsient ärkas, kuid sõnalist kontakti temaga ei saanud. Patsient toodi kiirabiga erakorralise meditsiini osakonda.

Valveneuroloog diagnoosis täielikku sensomotoorset afaasiat. Koljusisese ekspansiooni välistamiseks teostati **magnetresonantsmograafiline (MRT)** uuring peaajust, kus leiti ebateravalt piirdunud signaalitõusuga hajusad kolded vasemas temporaalsagaras T2- ja FLAIR-režiimis (vt jn 1). Muutuste tekkepõhjus jäi ebaselgeks. Diagnoosi täpsustamiseks teostati **lumbaalpunksioon**. Saadi hemorraagiline liikvor, mistõttu jäi subarahnoidaalse ja/või ajusisese hemorraagia kahtlus. Esinenud teadvushäire võimalikuks põhjuseks peeti epileptilist krampihoogu.

Järgmiseks hommikuks neurointensiivravi osakonnas oli patsiendil kõnehäire taandunud. Teostati **kompuutertomograafiline** uuring peaajust, kus kirjeldati kontusioonikoldeid, subarahnoidaalset ja intraterebraalset hemorraagiat vasemas ajupoolkeras (vt jn 2). Võimalik traumaatiline ajukahjustus oli aga anamneesi alusel vähetõenäoline.



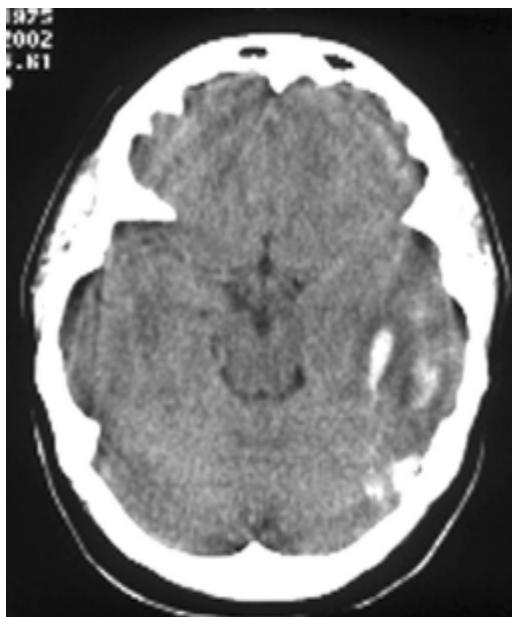
Joonis 1. MRT-uuring peaajust T2-režiimis: ebateravalt piirdunud signaalitõusuga hajusad kolded vasemas oimusagaras.

Võimaliku arteriovenoosse malformatsiooni kahtluse tõttu tehti peaaaju veresoonte **angio-graafiline** uuring, mis oli patoloogilise leiuta. Alates kolmandast haigusjärgsest päevast jätkus ravi neuroloogiaosakonna üldpalatis.

Kuuenda ravipäeva hommikul tekkis patsiendil generaliseerunud epileptiline krampihoo ning kõnehäire süvenes. Alustati krambivastast ravi ning teostati **elektroentsefograafiline** uuring, mille järgi esines aju bioelektrilise aktiivsuse üldine aeglustumine, domineerides vasakul oimu-otsmikupiirkonnas, selgeid epileptilisi laenguid esile ei tulnud.

Günekoloogi konsultatsiooni kohaselt oli raseduse kulg normaalne. Lisaks tehti ultraheliuuring (UH), mille alusel loote seisund oli hea.

Kümnendaks ravipäevaks püsis kerge kõnetakistus. Intrakraniaalse hemorraagia põhjuse täpsustamiseks, mõeldes ka võimalikule venoossele infarktile, teostati korduv MRT-uuring koos **magnetangiograafiaga** (MRA). Vasemas oimusagaras leiti alaägedas faasis hemorraagiad. MRA alusel olid ajuarterid normipärased,

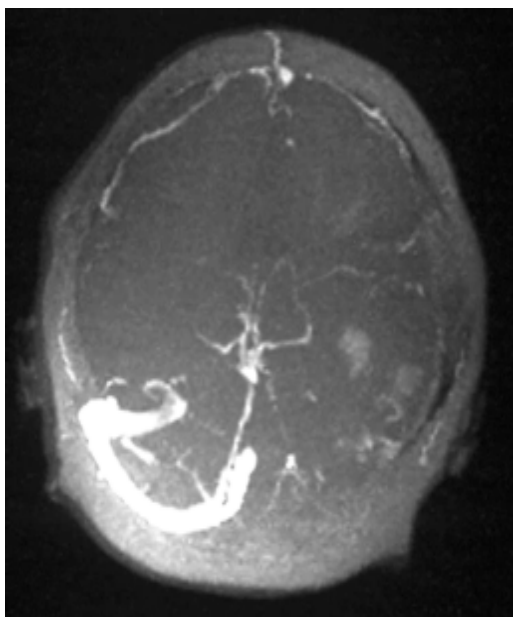


Joonis 2. KT-uuring peaajust: hemorraagiakolded vasemas oimusagaras.

venoosel kujutisel ei tulnud nähtavale vasem *sinus transversus* (vt jn 3). Seega oli tegemist **vasemapoolse *sinus transversus'* tromboosiga**.

Ajusisese hemorraagia tõttu antikoagulantravi ei alustatud. 2 nädalat pärast haigestumist suunati patsient vasema sääre "näriava" valu ja pisut kõrgeenenud vererõhu (140/90 mm Hg) tõttu lisauuringutele TÜ Kliinikumi naistekliiniku sünnieelsesesse osakonda. **Doppleri ultraheli-uuring** mõlema jala veenidest oli normipärane. Loode vastas raseduse 14. nädalale, lootevee hulk oli normaalne. Vere- ja uriinianalüüsid, hüübivusnäitajad olid normis ning antifosfolipiidsündroomile ja süsteemsele erütematoossele luupusele viitavad analüüsid olid negatiivsed.

Kuna patsiendil jalaveenide tromboosi ei sedastatud ja rahuolekus oli vererõhk 120/75 mm Hg, lubati ta koju. Poolteist kuud pärast haigestumist (raseduse kestus 18 nädalat) kahtlustati UH-uuringul algavat loote kasvupeetust (mahajäämus 2 nädalat). Doppleri ultraheliuuringul sedastati, et platsentaarverevoolu



Joonis 3. MRA peaaugust TOF-režiimis: venoosel kujutisel ei tule nähtavale vasem sinus transversus.

häirimise risk on suurenenud (*a. umbilicalis*’es verevoolu resistentsuse tõus ehk verevoolu I klass, *a. uterina*’s kahepoolne “notch”-fenomen).

Aju venoosse tromboosiga patsiendil eeldati ka platsenta vereringehäire trombootilist päritolu, mistõttu konsulteeriti korduvalt neuroloogiga ning otsustati alustada antikoagulant- ja antiagregant-ravi, kuigi ajuhemorragia tekkest oli möödunud vaid 6 nädalat. Kasutati madalmolekulaarset hepariini (fragmiini 5000 TÜ) ja atsetüülsalitsüülhapet 100 mg üks kord päevas.

Edasine jälgimine toimus üks kord nädalas: hinnati patsiendi vererõhu väärtusi, proteinuuria olemasolu või puudumist ning ultraheliuuringu abil loote kasvu. Raseduse 20. nädalaks oli loote kasvu mahajäämus juba 3 nädalat ning ka lootevee hulk oli vähenenud. Et patsient soovis siiski rasedust jätkata, jätkati ka ravi endises mahus. 24. rasedusnädalal diagnoositi loote üsasise surm. Seekord preeklampsia diagnoosimiseks alust ei olnud.

Patoanatomilise diagnoosi kohaselt oli tegemist morfoloogiliselt normipärase arenguga tütarlapse lootega, mille küpsusaste vastas

gestatsiooniajale 19–20 nädalat (kasvupeetus 4 nädalat). Platsenta hattudes leidus organiseerumistunnustega infarktikoaldeid ja trombe, mis patoanatoomi arvates võisid olla kujunenud sekundaarsena verevarustushäirete foonil.

Raseduse katkemise järel viidi patsient üle varfariinravile, esialgu annuses 9 mg päevas, hiljem vähendati doosi 6 mg-ni. Varfariinravi otsustati jätkata kahe kuu vältel. Neuroloogiliselt oli patsient paranenud, antiepileptiline ravi lõpetati.

Hüübimisnäitajad enne varfariinravi alustamist: P-PT 40% (norm 70–130), INR 1,55 (norm 0,85–1,25), proteiin C 72% (norm 70–130), proteiin S 41% (norm 70–130), APC-R 87,2 sek (norm 120–300). Analüüside alusel diagnoositi **proteiin S defitsiiti ning APC resistentsust**.

Kaks nädalat pärast raseduse katkemist (kolm kuud pärast haigestumist) pöördus patsient arsti poole *claudicatio intermittens*’i tunnustega vasakus jalgas (valu tekib 200 m läbimisel). Perifeerne pulss jalgadel ei olnud palpeeritav. Doppleri ultraheliuuringul leiti vasemal pindmise reiearteri alumise ja keskmise kolmandiku piiril oklusioon, säärearterid ei olnud avastatavad. Paremal esines oklusioon põlveõndlaarteris, säärearterites oli nõrk vool jälgitav.

Konsulteeriti veresoontekirurgiga, kes diagnoosis **reiearteri tromboosi vasemal** ja **põlveõndlaarteri tromboosi paremal** ning soovitas jätkata varfariinravi. Kuna patsiendil oli tekkinud arteriaalse süsteemi tromboos, mis ei ole rasedusele omane, otsustati konsulteerida reumatoloogi ning hematoloogiaga.

Reumatoloogi arvates süsteemse sidekoehaiguse või süsteemse vaskuliidiga tegemist ei olnud, kuna ultraheliuuringul oli veresoontes tromboos, mitte soone seina muutused, st vaskuliit.

Hematoloogi konsultatsiooni kohaselt sobis leid pigem primaarsele hüübimishäirele (näiteks P-S defitsiit). Otsustati jätkata ravi varfariiniga 6 kuu vältel. Arvestades raseduse mõju hüübimistegurite sisaldusele veres, on 6 kuu möödudes plaanis teha ravivaba periood ning määrata uuesti P-S ning APC-R, et kinnitada diagnoosi.

Insult ja rasedus

Ajuveenide või siinuste tromboos võib esineda igas vanuses, kuid haigestumus on sagedam naistel nooremates vanuserühmades ning seda seostatakse raseduse, sünnituse ning rasedustimulatsioonide hormoonide kasutamisega.

Siinustromboosi tekkimisel on peamiselt tegemist vere suurenenud hüübivusega väga erinevatel põhjustel (rasedus, trombotsütoemia, antifosfolipiidsündroom, pahaloomulised kasvaja, koagulatsioonitegurite puudulikkus vms). Veeni umbumisest põhjustatud insult võib olenevalt sulguse kohast anda väga erineva kliinilise pildi. Kõige sagedamini tromboseeruvad *sinus sagittalis superior* ja *sinus transversus*. Iseloomulik on, et sümptomid ei korreleeru ühegi konkreetse arteri varustusala, pigem on tegemist kas koljusisese rõhu tõusu, epileptilise või difuusse entsefalopaatilise sündroomiga.

Koljusiseste veenide tromboos on kõikjal maailmas aladiagnoositud (3), sest 1) veeni sulguse tagajärjel tekivad vereringe pais soodustab veenide rebenemist ning seega ajusisese hemorraagia teket, mistõttu algpõhjus – tromboos – jääb sageli diagnoosimata; 2) kompuutertomograafiline uuring viitab siinustromboosile vaid 1/3-l juhtudest. Siinustromboosi diagnoosimise parim meetod on MRA, mis toob nähtavale trombi ning mida on vajadusel lihtne korrata.

Rasedus ja sünnitus kuuluvad protrombootiliste seisundite hulka ning seega on naised sel eluperioodil ka trombootilistest tüsistustest enam ohustatud. Insulti seoses raseduse või sünnitusega esineb suhteliselt harva, ent eri uuringute tulemused on väga varieeruvad. Prantsusmaal tehtud uuringu andmetel esineb ca 4,3 (4) ja Kanadas 26 juhtu 100 000 sünnituse kohta (5).

Kõige sagedamini tekib insult vahetus sünnitusjärgses perioodis ning kuni pooltel juhtudest on ta seotud eklampsiaga (4). Samuti on leitud, et riski suurendavad kõrgem vanus, mitme kaasuva haiguse olemasolu, keisrilõige ning tugev hüperemees raseduse ajal (3).

Arteriaalse insuldi sekundaarse profülaktika põhimõtted on hästi teada ning neid kasutatakse üle maailma. Siiani puuduvad küllaldased uuringud ning ravi- ja profülaktikasoovitused rasedusega seotud insuldi käsitluses, mistõttu ravi tugineb kliinilisele kogemusele (6).

Trombofiilia ja rasedus

Trombofiilia ehk hüperkoagulatiivne seisund võib olla pärilik või omandatud (vt tabel 1). Päriliku trombofiilia põhjustena tuntakse mitmete koagulatsioonitegurite puudulikkust (2).

Kirjanduse andmetel on suhteliselt sagedaseks põhjuseks mutatsioon viienda hüübimisteguri G1691A geenis (nn Leideni tegur), mutatsioon protrombiini (tegur II) G20210A geenis ja homosügootne C677T mutatsioon metüül-tetrahydrofolaatide reduktaasi geenis. Viimati mainitud kolme geenimutatsiooni Eestis kliinilises praktikas määrata ei saa. Kaudselt on võimalik määrata Leideni teguri olemasolu, kuna see väljendub kliiniliselt APC resistentsusena, kuid selle analüüsi põhjal pole võimalik öelda, kas geenimutatsioon on hetero- või homosügootne (2).

Trombofiilia esinemissagedus varieerub suure ulatuses sõltuvalt sellest, kas uuritakse terveid või veenitromboosiga patsiente. Veenitromboosiga haigete hulgas esineb enam APC resistentsusega (18,8%) ning P-S defitsiidiga (2,4%) patsiente. Kui uurida valikuliselt alla 50aastasi perekondliku veenitromboosiga patsiente, kellel on olnud korduvaid (kaks või enam) tromboosiepisoode, siis on APC-R ja P-S defitsiidi esinemissagedus veelgi suurem (vastavalt 40% ja 4,3%). Kuna Leideni teguri leid on suhteliselt sage, siis võib ühel patsiendil esineda korraga ka mitu kaasasündinud trombo-

Tabel 1. Trombofiilia sagedasemad põhjused

Pärilikud	Omandatud
AT III defitsiit	Trauma
Proteiin C defitsiit	Antifosfolipiidsündroom
Proteiin S defitsiit	Rasedus
Aktiveeritud proteiin C resistentsus	Varasem tromboos anamneesis
Düsfiibrinogeneemia	
Homotsüsteineemia	

fiilia põhjustajat. Nelja uuringu metaanalüüsi tulemusena, kus osales 677 patsienti ja nende pereliiget, selgus, et tromboosi esinemissagedus oli 13–25%, kui leiti vaid APC-R, kuid 73–92% isikutel, kel lisaks APC resistentsusele oli ka P-S, P-C või AT-III defitsiit (2, 7).

Trombofiilia peamiseks kliinilisteks ilminguteks on jalgade süvaveenitromboos, kopsuarteri tromboos või mõlemad üheskoos. Haruldased on tromboos pindmistes, aju või vistseraalsetes veenides. Enam kui pooltel juhtudest on tromboos provotseeritud operatsioonist, kõrgest east, rasedusest, suukaudsete rasestumisvastaste tablettide või hormoonasendusravi preparaatide tarvitamisest. Trombofiilia olemasolul on raseduse ajal või puerpeeriumis tromboosirisk kahekorda suurem kui naistel, kellel trombofiiliat ei ole (2, 8, 9).

Tromboosi ravi rasedatel

Praegu peetakse tromboosi valikravimiks rasedatel madalmolekulaarset hepariini, mida kasutatakse poole suuremas annuses kui väljaspool rasedust. Ravi jätkub kuni sünnituseni ning vähemalt 6 nädalat pärast sünnitust. Trombofiilia esinemisel teostatakse antikoagulantravi 6 kuud pärast sünnitust. Et varfariin on teratogeenne, siis raseduse ajal seda kasutada ei tohi, küll aga sünnituse järel, sest varfariin ei eritu rinnapiima (1, 2, 10).

Optimaalne aeg trombofiilia testide tegemiseks on 6 kuud pärast tromboosi, kui on vaja teha otsus, kas jätkata antikoagulantravi või mitte. Kuna varfariinravi mõjutab P-C ja P-S kontsentratsiooni vereseerumis, siis nende testide tegemise ajaks tuleb patsient uuesti üle viia ravile madalmolekulaarse hepariiniga või teha antikoagulantravis paus (2, 8, 9).

Naistele, kellel on pärilik trombofiilia ja kel on anamneesis tromboos, loote surnult sünd või kolm ja enam seletamatut iseeneslikku raseduse katkemist, tuleks rakendada ravi madalmolekulaarse hepariiniga kogu raseduse vältel ning vähemalt kuus nädalat pärast sünnitust (8, 10).

Kokkuvõte

Kirjeldatud haigusjuhu analüüsi ning diagnoosimise teeb keeruliseks väga heterogeenne kliiniline pilt (nii arteriaalne kui venoosne tromboos, eklampsia ja HELLP-sündroom anamneesis jm). Insult raseduse varajases staadiumis ei ole samuti tavaline, vaid seostub sagedamini sünnituse ning vahetu sünnitusjärgse perioodiga (3, 4).

Arteriaalne tromboos on enam iseloomulik omandatud trombofiiliale, näiteks antifosfolipiidsündroomi korral, kuid vaatamata antifosfolipiidantikehade kolmekordsele määramisele seda haigust meie patsiendil diagnoosida ei saanud. Kuna anamneesis ei sobi vaid P-S defitsiidi ning APC resistentsuse diagnoosiga, võib patsiendil esineda laiaulatuslikum koagulatsioonisüsteemi defekt. Võimalik, et tegemist on ka mõne haruldase hüübimisdefektiga, mida hetkel Eestis diagnoosida ei saa.

Pärast pool aastat kestnud varfariinravi on plaanis teha kordusanalüüsid trombofiilia suhtes ning määrata homotsüsteiinisisaldus veres. Varfariinravi ajal tuleks rasestumist vältida, kuid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada ei tohi, sest östrogeenid suurendavad trombootiliste tüsistuste riski (11). Rasestumise korral on plaanis alustada kohe ravi madalmolekulaarse hepariiniga. Hetkel on patsient veel varfariinravigil ning tunneb end hästi, trombootilisi episoodide kordunud ei ole.

Tööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 5537).

Kirjandus

1. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258–65.
2. Seligsohn U, Lubetsky A. Medical progress: genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med* 2001;344:1222–31.
3. Lanska DJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2002;31:1274–82.
4. Sharshar T. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. *Stroke* 1995;26:930–6.
5. Jaigobin C. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948–51.
6. Lamy C. Ischemic stroke in young women. *Neurology* 2000;55:269–74.
7. Koeleman BPC, van Rumpft D, Bertina RM, et al. Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995;74:580–3.
8. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *New Engl J Med* 2000;342:424–5.
9. Ros HS, Lichtenstein P, Cnattingius S, et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: How can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:198–203.
10. Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M, Blickstein D, Lahav J, Merlob P. Low-molecular-weight heparin for thrombophilic pregnant women. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:209–13.
11. Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis. *Am J Obst Gynecol* 1999;180(6 Pt 2):S375–82.

Summary

Thrombophilia and pregnancy

Thrombophilia is a hypercoagulative state which can be congenital or acquired. Congenital thrombophilia is caused by deficiencies of certain coagulation factors (protein S, protein C, antithrombin III deficiency or activated protein C resistance). The main clinical syndromes of thrombophilia are deep venous thrombosis in legs, pulmonary embolism, or both, more rarely in the superficial, cerebral or visceral veins. In more than half of all cases, thrombosis is triggered by operation, older age, pregnancy or oral contraceptives. Women who have thrombophilia, carry an eightfold higher risk of developing thrombosis during pregnancy or in puerperium compared with healthy women. The preconditions of thrombosis are venous stasis, increased coagulation and vascular wall damage. Physiological changes during pregnancy favour thrombosis: progesterone causes venodilation and stasis; also hypercoagulation and de-

creased fibrinolysis occur as well.

Thrombosis of the cerebral veins or the dural sinuses can occur in any age, but peak incidence occur among young women due to pregnancy, childbirth and use of oral contraceptives. Stroke in pregnancy or in puerperium, is relatively rare and is usually related to eclampsia.

Low molecular weight heparin is currently recommended for the treatment of thrombosis in pregnancy. Treatment is continued throughout pregnancy and for at least 6 months after delivery.

We present a case report of a 25-year-old woman who suffered from several thrombotic events during pregnancy.

Riina.Vibo@klinikum.ee