

## Vuototaipumuksen selvittely – tutkimuspaketin (P –Vuotot, KL 3355) tekopaikka ja sisältö muuttuvat 12.5.2008

<b>Tutkimus</b>	3355	P-Vuotot	Vuototaipumuksen selvittely
<b>Osatutkimukset</b>		P –TT P –APTT P –Trombai P –Fibr P –FV P –FVII P –FVIII P –FIX P –FXIII P –vWFRCo P –vWF-Ag	P –Tromboplastiiniaika P –Tromboplastiiniaika, aktivoitu, partiaalinen P –Trombiiniaika P –Fibrinogeeni P –Hyytymistekijä V P –Hyytymistekijä VII P –Hyytymistekijä VIII P –Hyytymistekijä IX P –Hyytymistekijä XIII P –von Willebrand –tekijä, ristoseitiinikofaktori P –von Willebrand –tekijä, antigeeni
<b>Tarvittaessa osatutkimuksia</b>		P –FII P –FX P –FXI P –FXII	P –Protrombiini P –Hyytymistekijä X P –Hyytymistekijä XI P –Hyytymistekijä XII
<b>Asiantuntijat</b>	lääkäri Riitta Lassila, riitta.lassila@hus.fi, 040 5175547; lääkäri Lotta Joutsu-Korhonen, lotta.joutsu-korhonen@hus.fi, 050 427 2402; kemisti Jari Leinonen, jari.leinonen@hus.fi, 050 427 0591		
<b>Indikaatiot</b>	Kliinisesti merkittävä, yleistynyt, pitkään kestänyt tai perinnölliseksi epäilty vuototaipumus, joka ei johdu vaikeasta trombosytopeniasta, trombosyyttien toimintahäiriöstä tai perustaudista. Von Willebrandin taudin (VWD) epäily tai poissulku. Hyytymistekijävajeesta johtuva vuototauti tai sen epäily.		
<b>Asia</b>	Vuototaipumuksen selvittely –tutkimuspaketin (P -Vuotot) sisältö muuttuu ja tutkimuksen tekopaikka vaihtuu HUSLABiin 12.5.2008.		
	<p>SPR Veripalvelun P –Vuotot –tutkimukseen (sisältö: P –TT, P –APTT, P –FV, P –FVII, P –FX, P –FVIII, P –FXIII, P –vWFRCo, P –FII) verratuna uusina osatutkimuksina pakettiin sisältyvät P –Trombai, P –Fibr, P –FIX ja P –VWF-Ag. Lisäksi tehdään osatutkimukset P –FII, P –FX, P –FXI ja P –FXII, mikäli seulontatutkimuksissa on poikkeavaa (kts. tulkinta).</p> <p>Tutkimuksia tehdään arkisin ja vastaukset lausuntoineen ovat valmiina noin viikon kuluessa. Kliinisen tarpeen mukaan tutkimusta varten näytteen voi ottaa päivystysaikanaikin. Kaikki tutkimukset tehdään nykyisin jo laajassa käytössä olevilla hyytymisanalysointilaitteilla pyrkimyksenä analytiikan yhdenmukaistaminen. Näyteastia muuttuu yhdenmukaiseksi muiden hyytymistutkimusten kanssa (HUSLABin hyytymistutkimusputki, 109 mM Na-sitraatti, 2.7 ml). Tekopaikkavaihdoksen myötä menetelmissä tapahtuu muutoksia, minkä vuoksi tutkimusten viitearvot muuttuvat (kts. osatutkimus). Osatutkimuksia voi tilata myös erillisenä (kts. ohjekirja ko. tutkimus). Koko P –Vuotot –tutkimuspaketin hinta alenee.</p>		
<b>Lähetä</b>	Vuototaipumuksen selvittely /HUSLAB <a href="http://www.huslab.fi/lahteet">www.huslab.fi/lahteet</a>		

## Näyteastia

Hyytymistutkimusputki, 109 mM Na-sitraatti, 3 x 2.7 ml.

Näyte säilyy erottelematta huoneenlämmössä 8 tuntia. Lähetys huoneenlämpöisenä. Jos näytettä ei voida toimittaa määritettäväksi 8 tunnin sisällä, näyte sentrifugoidaan (15 min 2500 g) ja plasma erotellaan muoviputkiin ja pakastetaan. Lähetys pakastettuna.

## Tulkinta

Vuototaipumus voi olla perinnöllinen tai hankittu. P –Vuotot –tutkimuksen indikaationa on perinnöllisen, pysyvän, yleistyneen vuototaipumuksen selvittely. Akuutteja, vaikeita vuototilanteita varten suositellaan P –Hyyttek (8665, P –Hyytymistutkimus, suppea) –tutkimusta ja/tai yksittäisiä hyytymistutkimuksia (vrt. osatutkimukset).

Vuototaipumus voi olla primaarihemostaasista (trombosyytit, von Willebrandin tekijä, veren solut ja viskositeetti), hyytymisjärjestelmästä (plasman hyytymistekijät) tai verisuoniperäisistä syistä tai näiden yhdistelmistä johtuvaa.

Vuototaipumuksen laboratorioselvittely tehdään vain kliinisin perustein ja huolellinen anamneesi on olennainen osa diagnostiikkaa. Tätä varten on olemassa vuoto-oirekysely ([www.huslab.fi/lahetteet](http://www.huslab.fi/lahetteet) -kaavake: vuoto-oirekysely), joka on avuksi potilasta haastatellessa. Lisäksi ennen P –Vuotot –tutkimuksen tilaamista suositellaan, että hoitava lääkäri arvioi hemostaasin seulontakokeet: P –TT, P –APTT ja B –PVKT (hematokriitti, trombosyytit) sekä mahdollisesti trombosyyttien funktiotutkimuksen (B –TrFuPFA, 8076). Lisäksi tulee huomioida hankinnaiset syyt, kuten maksan vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, massiivi vuoto ja sen jälkitila, DIK sekä hemostaasiin vaikuttavat lääkitykset: varfariini, hepariini, FXa- tai trombiini-inhibiittorit, ASA, dipyridamoli, NSAID- ja SSRI-lääkkeet sekä tietyt luontaistuotteet (etenkin omega-3). Em seikat tulee myös kirjata läheteeseen ([www.huslab.fi/lahetteet](http://www.huslab.fi/lahetteet) - vuototaipumus). On syytä muistaa, että tutkimus on otettu tietyinä, yhtenä ajankohtana, ja tulokset edustavat sen hetkistä kliinistä tilannetta.

P –Vuotot –tutkimuksessa selvitetään pääasiassa hyytymisjärjestelmän tekijöitä sekä primaarihemostaasin osalta von Willebrandin tekijän aktiivisuutta ja pitoisuutta. Tutkimukseen kuuluvat seuraavat osatutkimukset: P –TT, P –APTT, P –Trombai, P –Fibr, P –FV, P –FVII, P –FVIII, P –FIX, P –FXIII, P –vWFRCo ja P –VWF-Ag. Lisäksi tehdään täydentäviä osatutkimuksia, jos seulontatesteissä saadaan poikkeavia tuloksia:

- 1) Jos tromboplastiiniaika on poikkeava (P –TT < 70%), tehdään P –FII ja P –FX.
- 2) Jos aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika on pidentynyt, ilman että samanaikaisesti trombiiniaika on pidentynyt (P –APTT >33 s ja P –Trombai <25 s), tehdään P –FXI ja P –FXII.

### ***P –TT, P –FII, P –FVII, P –FX***

Tromboplastiiniaika (P –TT) mittaa hyytymistekijöiden II, VII ja X yhteisvaikutusta: tulos on lähes sama kuin matalimman em. hyytymistekijän aktiivisuus. Tarkoituksena on seuloa pysyvä, perinnöllinen yksittäisen hyytymistekijän vajuus. P-TT on matala K-vitamiinin vajauksessa, esim. varfariinihoidon aikana, parenteraalisessa nutritiossa, dieetärisistä syistä, imeytymishäiriöissä ja joskus laajakirjoisten antibioottihoitojen yhteydessä. Jos tromboplastiiniaika on pidentynyt (P –TT < 70%), tehdään erillisinä osatutkimuksina P –FII ja P –FX. P –FVII tehdään rutiinisti, sillä hyytymistekijä VII:n lievä aleneminen ei välttämättä näy tromboplastiiniajan pidentymisenä (epäherkkä). Hyytymistekijöiden II, VII ja X ns. kriittiset hemostaattiset tasot ovat n. 20%.

### ***P –APTT, P –FVIII, P –FIX, P –FXI, P –FXII, P –Trombai***

P –APTT mittaa sisäisen hyytymisreitien tekijöiden (XII, XI, IX, VIII, X, V, II ja I) yhteisvaikutusta. Tarkoituksena on seuloa pysyvä, perinnöllinen yksittäisen hyytymistekijän vajuus. Seulontatutkimuksena APTT-tutkimus on yksinään

epäspesifinen ja epäherkkä, joten joka tapuksessa näytteestä tutkitaan myös P –FVIII ja P –FIX. Vuotohäiriöistä hemofilia A ja B, vaikeat muut hyytymistekijävajeet (esim. maksan vajaatoiminta tai DIK) tai vasta-aineet pidentävät APTT-arvoa. Jos P –APTT on pidentynyt, mutta trombiiniaika ei ole pidentynyt (P –APTT >33 s ja P –Trombai <25 s, ts. APTT:n pidentyminen ei johdu hepariinista), tehdään P –FXI ja P –FXII. Hyytymistekijöiden VIII ja IX ns. kriittiset hemostaattiset tasot ovat n. 40% ja FXI:n n. 30%. Trombiiniaika (P –Trombai) –tutkimuksella selvitetään mahdollista perinnöllistä fibrinogeenin rakenteellista poikkeavuutta (dysfibrinogenemia), joka voi aiheuttaa vuototaudin (tällöin trombiiniaika on pidentynyt). Hepariiinihoito pidentää APTT:ta ja toisaalta näytteenoton hepariinikontaminaatio on poissuljettava. P –Trombai -tutkimuksella suljetaan pois hepariiinihoito tai -kontaminaatio, joka voi vaikuttaa muiden tutkimustulosten tulkintaan. Trombiiniaika on pidentynyt hepariini-, fibrinolyysi- ja trombiini-inhibiittorihoitojen yhteydessä sekä fibrinogeenitason ollessa matala. Samoin trombiiniaika on pidentynyt, jos näytteessä on runsaasti fibrinoin hajoamistuotteita. Tukoshäiriöissä fosfolipidivasta-aineisiin voi liittyä APTT-arvoa pidentävä lupusantikoagulantti.

### ***P -FV***

Hyytymistekijä V on K-vitamiinista riippumaton hyytymistekijä, joka kuuluu ns. ulkoiseen hyytymisjärjestelmään. FV:n perinnöllinen vaje (toistetusti alentunut aktiivisuus ilman sekundaarisia syitä) on harvinainen. FV laskee mm. maksasairauksissa (alentunut synteesi) ja lisääntyneen kulutuksen yhteydessä (DIK, akuutti vuoto). FV:n ns. kriittinen hemostaattinen taso on n. 25%.

### ***P -FXIII***

Hyytymistekijä XIII-vaje ei tule esiin P –TT- tai P –APTT -tutkimuksissa, joten P –FXIII -määritys tehdään aina osana P –Vuotot –tutkimusta. Perinnöllisessä FXIII-vajauksessa FXIII-aktiivisuus on hyvin matala. FXIII:n ns. kriittinen hemostaattinen taso on n. 5%. Hankinnaiset syyt, kuten massiivi vuoto tai DIK, voivat alentaa aktiivisuutta.

### ***P –Fibr***

Fibrinogeenin (P –Fibr, hyytymistekijä I) pitoisuus on alentunut harvinaisessa perinnöllisessä fibrinogeenin vajauksessa sekä mm. vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (alentunut synteesi) ja DIK:ssä (lisääntynyt kulutus). Akuutissa maksavauriossa fibrinogeenipitoisuus laskee varsin hitaasti sen pitkän puoliintumisajan takia (T<sub>1/2</sub> n. 120 h). Liutushoidon aiheuttama systeeminen fibrinolyysi alentaa fibrinogeenipitoisuutta huomattavasti. Fibrinogeenin ns. kriittinen hemostaattinen pitoisuus on n. 0,5-1 g/l. Fibrinogeenipitoisuus nousee mm. akuutin faasin reaktioiden yhteydessä. Pysyvästi korkea fibrinogeenipitoisuus on koronaaritaudin itsenäinen riskitekijä. Trombiiniestäjähoitossa (mm. lepirudiini) saadaan virheellisen matalia mittaustuloksia.

### ***P –vWFRCo, P –vWF-Ag***

Von Willebrand -tekijä (VWF) on tärkeä primaarihemostaasin ylläpitäjä. VWF pysäyttää trombosyytit verivirrasta spesifisten reseptorien välityksellä ja kiinnittää trombosyytit verisuonivauriopaikkaan. VWF toimii myös FVIII-kantajaproteiinina ja suojaa sitä inaktivaatiolta. VW-taudissa VWF:n määrä ja/tai aktiivisuus on alentunut, mikä johtaa vuototaipumukseen. VW-taudin diagnosoimiseksi tai poissulkemiseksi tutkitaan sekä VWF-aktiivisuus (P –vWFRCo) että -pitoisuus (P –vWF-Ag).

P –Vuotot –tutkimuksessa mahdollisesti esiintulevat poikkeavat löydökset tulee aina kontrolloida kliinisen tilanteen mukaan. Vasta toistetusti alentunut hyytymistekijätaso on osoitus pysyvästä tilasta. Tarvittaessa voidaan kontrolloida erikseen yksittäinen hyytymistekijä (esim. P –FII, P –FV, P –FVII, P –FVIII, P –FIX, P –FX, P –FXI, P –FXII, P –FXIII) tai toisaalta suunnata jatkotutkimukset VW-taudin poissulkuun tai osoitukseen. Tästä tulee lausunnossa suositus.

Jos vuototaipumuksen selvittely –tutkimuksessa ei tule esille poikkeavaa, vaikka kliininen vuototauti on todennäköinen (vrt. vuoto-oirekyselyssä selvät löydökset), syynä voi olla mm. primaarihemostaasin häiriö, jonka aiheuttaa trombosyyttidefekti. Tätä varten erotusdiagnostisina tutkimuksina voidaan käyttää mm. B –TrFuPFA (8067) ja/tai B –TrMulti (20562, HUS:n erikoissairaanhoidon tilattavissa). Toisaalta potilaan saama hoito voi peittää mahdollisen vuototaudin (vrt. korvaushoito). VWF-taso nousee tilapäisesti akuutin infektion, verenvuodon, leikkauksen, fyysisen rasituksen, raskauden ja synnytyksen aikana, jolloin VW-tautia sairastavalla voidaan saada normaalia tasoa olevia tuloksia (tauti peittyi). Toisaalta tutkimus ei kata mahdollisia verisuoni- tai kudospäisiä tai muita osatutkimusten ulkopuolelle jääviä tekijöitä (esim.  $\alpha$ 2-antiplasmiini).

Tutkimuksesta annetaan lausunto.

**Tiedustelut** Meilahden sairaalan laboratorio, Hyytymistutkimukset, puh. (09) 471 74303

<b>Allekirjoitukset</b>	Lotta Joutsu-Korhonen erikoislääkäri Hyytymishäiriöiden osaamiskeskus HUSLAB p. 050 427 2402	Jari Leinonen sairaalakemisti Hyytymishäiriöiden osaamiskeskus HUSLAB p. 050 427 0591	Riitta Lassila osastonylilääkäri Hyytymishäiriöiden osaamiskeskus HUSLAB ja HUS Sisätaudit p. 040 5175547
-------------------------	---	--	--

**Jakelu** Laboratoriojakelu  
HUS-piirin sairaaloiden laboratoriot  
Espoon, Helsingin ja Vantaan perusterveydenhuollon ylilääkärit  
Peijaksen sairaalan lääkärit  
Jorvin sairaalan ylilääkärit  
Jorvin sairaalan osastot  
Lohjan yli- ja apulaisyylilääkärit  
Länsi-Uudenmaan sairaalan lääkärit ja osastonhoitajat  
Porvoon ylilääkärit  
HUSLABin intranet-sivut  
HUSLABin Internet-sivut  
Ulkopuoliset asiakkaat  
HUS:n kliiniset toimialat