

דממת (המופיליה) בארץ הקודש

תקציר:

הקדמה: דממת (המופיליה) היא מחלה תורשתית בתאחיזה לכרומוזום X, הנגרמת כתוצאה מחסר בחלבון קרישה (פקטור) VIII או IX בדממת מסוג A או B, בהתאמה. לרוב התחלואה היא על רקע אנמנזה משפחתית ומיעוטה נובע ממוטציה חדשה. המחלה מתאפיינת בדימומים לשרירים, למיפרקים ולאיברים פנימיים.

מטרות: בחינת אופן ההסתמנות של חולי דממת בישראל ואבחונם, ואיתור גורמים לעיכוב בקביעת האבחנה.

שיטות מחקר: איסוף מידע רטרוספקטיבי ממסד הנתונים הממוחשב לגבי התסמינים ואופן ביצוע האבחנה של חולי דממת בין 1.1.10 עד ה־31.12.17.

תוצאות: במהלך תקופת המחקר אובחנו 104 ילדים הלוקים בדממת. שיעור של 15% לוקים בדממת מסוג B ו־85% מהחולים לוקים בדממת מסוג A. בחולים עם אנמנזה משפחתית של דממת נקבעה האבחנה על פי רוב בסמוך ללידה על ידי בדיקת aPTT ובדיקת רמת גורם (פקטור) הקרישה הרלבנטי. אבחון דממת בחולים ללא אנמנזה משפחתית ידועה (סך הכול 40 חולים אקראיים) בוצע בעקבות חשד קליני. סיבוכים סב־לידתיים נצפו בשישה מתוך 104 החולים. התסמין הנפוץ ביותר בעת האבחנה היה דמם מוגבר לאחר ברית המילה. בקרב 6/21 החולים שחוו דמם מוגבר לאחר ברית המילה חל איחור באבחנה. דמם מסכן חיים (שהצריך אשפוז בטיפול נמרץ או מתן דם) נצפה ב־12 תינוקות.

דיון ומסקנות: בישראל, אבחון מחלת הדממת מתבצע בגיל מוקדם יותר ממדינות אירופה, כנראה בשל ביצוע ברית מילה בילוד. בשנים האחרונות נולדו בארץ פחות חולים עם דממת משפחתית כתוצאה מאיתור נשאות ומתן יעוץ גנטי. במצבים של דמם מוגבר לאחר ברית המילה יש לבצע בדיקת aPTT ו־PT כדי לשלול אפשרות של הפרעת דמם. עם קביעת האבחנה של דממת, יש להפנות את החולים למרכז הארצי להמופיליה.

אסף אריה בר^{2,1}
רימה דרדיק^{2,1}
שרינה לוי־מנדלוביץ'^{2,1}
תמי ברוטמן ברזני^{2,1}
דליה בשרי¹
גילי קנת^{2,1}

¹המרכז הארצי להמופיליה והמכון לקרישת הדם, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח: המופיליה; ברית מילה; דימום; תרכיזי קרישה.
KEY WORDS: Hemophilia; Circumcision; Bleeding; Coagulation factors

להתפתח נוגדנים כנגד תרכיזי הקריש, ומצב כזה מחייב טיפול בתרופות עוקפות נוגדן [5].

האזכור הראשון של דממת הוא ככל הנראה בתלמוד, במסכת "יבמות". בדיון שבו השתתפו חכמי התלמוד בעיר ציפורי, מסופר על יולדת ששני בניה הקודמים דיממו למוות לאחר ביצוע ברית־מילה. בשאלה האם יש למול את הבן השלישי הכריעו חכמי התלמוד כי אין למול את הילד, מאחר שקיים סיכון לחייו, לנוכח העובדה שבמשפחה זו יש, כנראה, מחלה תורשתית של הבנים הזכרים עם נטייה מוגברת לדימום [6].

מטרות

המטרות היו בחינת אופן ההסתמנות והאבחון של חולי דממת בישראל ואיתור גורמים לעיכוב בקביעת האבחנה.

שיטות מחקר

המרכז הארצי להמופיליה הוא מרכז שלשוני רב־תחומי המטפל בכ־1,000 חולים עם מחלות דמם קשות. המרכז מספק טיפול רב־תחומי לכ־670 חולי דממת. המחקר כלל איסוף מידע מוקדם אנונימי רטרוספקטיבי ממסד הנתונים הממוחשב לגבי

הקדמה

דממת (המופיליה) היא מחלה תורשתית בתאחיזה לכרומוזום X, הנגרמת כתוצאה מחסר בחלבון קרישה (פקטור) VIII או IX בדממת מסוג A או B, בהתאמה. רוב התחלואה בדממת היא בשל אנמנזה משפחתית, ושיעור נמוך בלבד מהתחלואה מקורו במוטציה חדשה [1]. המחלה מתאפיינת בדימומים לשרירים, למיפרקים ולאיברים פנימיים. מקובל לסווג את חולי הדממת לפי דרגות חומרה של חסר תרכיזי הקרישה בדם. בחולי דממת קלה (פעילות גורם הקרישה בדם היא 6%–40%) דימום יופיע לרוב רק לאחר חבלה או בשלב הסב־ניתוחי. לעומת זאת, חולי דממת קשה (רמת פקטור קרישה בדם 0%–1% בלבד) לוקים בדימומים עצמוניים אף ללא חבלה.

דממת בדרגת חומרה בינונית (פעילות גורם קרישה בדם 2%–5%) מתאפיינת בנטייה משתנה לדמם התלוי באנמנזה של החולים ובקיום גורמי סיכון נוספים או בפולימורפיזמים גנטיים של קרישות יתר [2,3]. הטיפול בדממת קשה מבוסס על מתן קבוע של תרכיזי קרישה, בתדירות של בין פעמיים לשלוש בשבוע, במתן לתוך הווריד, כדי למנוע דימומים נשנים למיפרקים ונכות בגיל צעיר [4]. בשליש מהחולים בדממת קשה מסוג A וב־5% מהלוקים בדממת קשה מסוג B עלולים

עם סיבוכים כאמור, שניים פיתחו נוגדנים לתרכיזי קרישה. בתקופת המחקר עברו סך הכול 20 חולי דממת קשה (כולם חולים אקראיים) ברית מילה ללא הכנה על ידי תרכיזי קרישה. בקרב 16/20 דווח על דם מוגבר לאחר ברית המילה ובכל הילודים הללו בוצעה פנייה לבדיקת רופא. בקרב 12/16 מהחולים הדמם הצריך אשפוז במסגרת טיפול נמרץ או קבלת עירויי דם. שמונה חולי דממת קלה ובינונית עברו ברית מילה ללא הכנה בתרכיזי קרישה, 5/8 חוו דם מוגבר לאחר הברית, מהם חולה אחד נזקק למנת דם ואשפוז בטיפול נמרץ.

בקרוב 6/21 מהחולים שחוו דם מוגבר לאחר הברית (מהם כאמור 16 חולי דממת קשה ועוד חמישה חולי דממת בדרגת חומרה קלה יותר), חל איחור באבחנה. בקרב 2/6 מתוך מקור האיחור ניתן בהמשך טיפול מקומי (במשך מספר ימים) על ידי המוהל טרם ההפנייה לבירור בבית חולים. בארבעה חולים מקור האיחור האבחוני היה אי נטילת בדיקת aPTT או התעלמות מתוצאת aPTT מוארכת, בכלל זה שני חולים שטופלו במסגרת טיפול נמרץ ונזקקו לעירויי דם.

בתקופת המחקר, בתשעה מן החולים (כולל 6/21 שדימומו לאחר הברית ועוד שלושה חולי דממת קלה יותר שלא חוו דימום משמעותי לאחר הברית) האבחון נקבע בגיל מאוחר יותר, שנע בין ארבעה חודשים לארבע וחצי שנים. במרביתם של האבחונים המאוחרים בילדים בוצע הבירור בעקבות נטייה לשטפי דם בעור ורק בחולה אחד התסמין הראשוני היה דם במיפרק בגיל שישה חודשים.

הגיל החציוני לתחילת טיפול מונע בחולי דממת קשה השתנה במהלך תקופת המחקר וירד לאחרונה לגיל של שנה, גם בהיעדר דימום משמעותי קודם. בתחילת תקופת המחקר 2012–2015 הילדים הלוקים בדממת קשה הונחו להתחיל טיפול מונע ראשוני בתרכיזי קרישה סביב גיל שנתיים ימים או לאחר הופעת דימום ראשון למיפרק. שיעור הילדים שפתחו נוגדנים לתרכיזי קרישה לא השתנה במהלך תקופת המחקר ועמד על כ-30% בממוצע מחולי דממת מסוג A.

דיון ומסקנות

מרבית חולי הדממת בישראל לוקים בדממת מסוג A, בדומה לנתונים העולמיים המצביעים על דממת מסוג A בשיעור של 1/5,000 לידות זכר ודממת מסוג B ב-1/30,000 לידות זכר [7]. בעוד שיחס התחלואה האקראית (sporadic) לעומת אנמנזה משפחתית בקרב חולי הדממת הקשה היה כמעט שווה (29:30), הרי שבדממת קלה ובינונית במרבית החולים נמצאה אנמנזה משפחתית של דממת, ויחס החולים עם אנמנזה משפחתית לעומת חולים אקראיים עמד על 36:10. נראה שההבדל האמור בהתפלגות בין מקרי הדממת הקשה לבין מקרי הדממת הבינונית והקלה מקורו בתוכנית מניעה המונהגת במרכזנו הכוללת איתור נשאות דממת בדרגה קשה (קרובות משפחה של חולי דממת) וביצוע ייעוץ גנטי תוך מתן אפשרות לאבחון עובר טרום השרשה. כמו כן, בחלק מההריונות של עוברים עם דממת קשה בוצעה הפסקת היריון. דימומים תוך גולגולתיים נצפו בפחות מ-2% מן הילודים. שיעור דומה של דימומים נמצא במחקרים רב מרכזיים באירופה. דווח בהם על קבוצה של 508 ילודים שלקו בהמופיליה, ו-3.5% מהם חוו דימומים חוץ ותוך גולגולתיים אשר הנפוץ מבינם היה

טבלה 1:

נתונים דמוגרפיים בקרב חולי דממת

סוג הדממת וחומרתה	קיימת אנמנזה משפחתית	ללא אנמנזה משפחתית קודמת
דממת קשה A	22	27
דממת קשה B	7	3
דממת בינונית A	7	2
דממת בינונית B	3	1
דממת קלה A	20	6
דממת קלה B	6	1
סך הכול	64	40

טבלה 2:

הסתמנות הדמם הראשוני בחולי דממת ללא אנמנזה משפחתית

אתר הדמם הראשוני	גיל בעת הדמם הראשון	
	30-0 ימים (מס' = 31)	1-54 חודשים (מס' = 9)
ראש (כולל צפלה הטומה ודוממת (המטומה) תת-גלאליית)	5/31	0
דמם בברית	22/31	1/9
ריריות הפה (מוקוזה אורלית)	0	1/9
דימום במיפרק	0	1/9
דיקור עקב	4/31	0
דמם בבדיקות דם	0	2/9
דמומות (המטומות) בעור / רקמות רכות	0	4/9

התסמינים ואופן ביצוע האבחנה של חולי דממת בין 1.1.10 עד 31.12.17. מחקר זה אושר על ידי ועדת הלסינקי המוסדית.

תוצאות

במהלך תקופת המחקר אובחנו במרכזנו 104 ילדים עם דממת. נתוני סוג הדממת וחומרתה מובאים בטבלה 1. 15% מן החולים אובחנו עם דממת מסוג B ו-85% מהחולים עם דממת מסוג A. סך הכול 59 חולים אובחנו עם דממת קשה (57%). בחולים עם אנמנזה משפחתית של דממת, נקבעה האבחנה על פי רוב בזמן סמוך לאחר הלידה בביצוע בדיקת aPTT ובבדיקת רמת גורם (פקטור) הקרישה הרלבנטי בדם. אבחון דממת בחולים שלגביהם לא היה ידוע על אנמנזה משפחתית (סך הכול 40 חולים אקראיים) בוצע בעקבות חשד קליני. מתוך קבוצה זו, 30 חולים אובחנו עם דממת בדרגה קשה. תסמיני הדמם אשר הובילו לקביעת אבחנה באקראי מובאים בטבלה 2.

סך הכול 31 חולי דממת אובחנו כבר בתקופת הילוד. תשעה חולים אובחנו בסמוך ללידה, מהם חמישה בגין דמומות (המטומות) וארבעה שאובחנו בשל דם מוגבר מן העקב לאחר ביצוע בדיקות סקר ילוד. דם מוגבר לאחר הברית היה התסמין הראשוני הנפוץ ביותר והופיע בקרב 23/40 החולים האקראיים. סיבוכים סב לידתיים נצפו בשישה מתוך 104 החולים. ארבעה ילודים פיתחו דימומים חוץ גולגולתיים שחייבו מתן דם בשניים מהם. שני ילודים נוספים פיתחו דם תת-גלאלי. שני ילודים מן הקבוצה יולדו בלידה מכשירינית (ואקום). אף ילוד לא פיתח דמם תוך חדר. בהמשך המעקב מתוך ששת החולים

נזקקו למנות דם או לאשפוז במסגרת יחידה לטיפול נמרץ ילדים [13]. בדומה לנעשה במדינות מערביות אחרות, גם בישראל לאורך תקופת המחקר – התחלת טיפול מונע הוקדמה לגיל צעיר יותר לאורך תקופת המחקר [14]. התחלה מוקדמת של טיפול לא נמצאה כמעלה שכיחות יצירת נוגדנים.

לסיכום

בנתונים שסוכם ממאגר חולים גדול במרכז המופיליה שלישוני עולה, כי אבחון מחלת הדממת בישראל מתבצע בגיל מוקדם יותר מהאבחון במדינות אירופה, כנראה בשל ביצוע ברית מילה בילוד. העובדה כי בשנים האחרונות נולדו בארץ פחות חולים עם דממת משפחתית קשה לעומת חולים אקראיים או חולים במשפחות מוכרות הלוקים בדממת בדרגת חומרה קלה, מעידה על החשיבות שבאיתור נשאות למניעת דממת במשפחות. כשנשאית דממת ממשפחה מוכרת מגיעה ללידה עדיף להימנע מלידת מכשירים בשל סיכון לדמם במוח. במצבים של דמם מוגבר לאחר ברית המילה, יש לבצע בדיקת aPTT ו-PT כדי לשלול אפשרות של הפרעת דמם. עם קביעת האבחנה של דממת יש להפנות מיד את החולים הפנייה ישירה. למרכז הארצי להמופיליה לצורך קבלת טיפול כוללני המצוות הרב תחומי, כולל השתתפות בקבוצות תמיכה (לפי גילאי הילדים) הסבר ומחקרים על תרופות חדשות. ●

מחבר מכותב: אסף אריה ברג

המרכז הארצי להמופיליה והמכון לקרישת הדם
מרכז רפואי שיבא תל השומר 52621, רמת גן
פקס: 03-5351806
דוא"ל: assaf.barg@sheba.health.gov.il

צפלהמטומה [8]. בחולים במרכזנו, בשניים מהחולים הדימום נצפה בלידה מכשירנית, ובאחד מהם הייתה אנמנזה משפחתית של דממת. ההנחיות הקליניות ממליצות להימנע מלידה מכשירנית בילוד עם חשד לדממת, אך אין הנחיה לביצוע לידה בנייתוח חיתוך הדופן ("ניתוח קיסרי") בכל חשד לדממת [9]. איחור באבחון דממת נמצא במחקרים במדינות שונות. בסקר שנערך בבריטניה בקרב 28 חולי דממת ללא אנמנזה משפחתית, נמצא שגיל האבחון הממוצע עמד על 29.5 חודשים ובקרב חולי דממת קשים עמד גיל האבחנה על 18 חודשים. איחור בקביעת האבחנה נמצא ב-80% מחולי הדממת במחקר האמור. התסמין הנפוץ ביותר בגינו בוצעה פנייה לבדיקה רפואית היה נטייה לשטפי דם בעור [10]. בסקר שנערך בשבדיה בקרב 140 חולי דממת קשה ובינונית עמד גיל האבחון הממוצע של החולים בדרגה הקשה על תשעה חודשים, ואילו בקרב חולי דממת בינונית עמד גיל האבחנה הממוצע על 22 חודשים [11]. בדומה לממצאים בישראל, במחקר פרוספקטיבי שנכללו בו 580 חולי דממת בארצות הברית שאובחנו עד גיל שנתיים, דמם בברית המילה היה התסמין הנפוץ ביותר בעת ההסתמנות [12]. ביחס לנתונים ממדינות זרות – אבחנת דממת בישראל מתרחשת בגיל מוקדם יותר מאשר באירופה. הממצאים בישראל דומים לאלו אשר מדווחים בארצות הברית. הסבר אפשרי לאבחון המוקדם בישראל ובארה"ב ביחס לאירופה הוא כי מרבית האוכלוסייה בישראל ובארצות הברית עוברת ברית מילה בתקופת הילוד.

בניגוד לילדים שעברו ברית מילה לאחר הכנה במתן תרכיזי קרישה, שבהם לא נצפו דימומים משמעותיים, הרי שביצוע ברית בחולי דממת ללא הכנה עלול להיות מלווה בתחלואה משמעותית [13]. ניתן להסיק זאת מן העובדה ש-75% מהחולים שעברו ברית מילה ללא מתן מראש של תרכיזי קרישה אלו

ביבליוגרפיה

- Kasper CK & Lin JC, Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia*, 2007;13:90-92.
- Franchini M, Montagnana M, Targher G & al, Interpatient phenotypic inconsistency in severe congenital hemophilia: a systematic review of the role of inherited thrombophilia. *Semin Thromb Haemost*, 2009; 35: 307-312.
- Vyas S, Enockson C, Hernandez L & Valentino LA, Towards personalizing haemophilia care: using the Haemophilia Severity Score to assess 178 patients in a single institution. *Haemophilia*, 2014;20:9-14.
- Ljung R, Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. *Thromb J*, 2016;14:30.
- Ljung RCR, How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*, 2018;180:501-510.
- Rosner F, Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med*, 1969;70:833-837.
- Carcao M, The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost*, 2012;38:727-734.
- Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescuré C & al, Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol*, 2012;156:374-382.
- Chalmers E, Williams M, Brennan J & al, Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*, 2011;154:208-215.
- Minhas HL & Giangrande PL, Presentation of severe haemophilia—A role for accident and emergency doctors? *Emerg Med J*, 2001;18:246-249.
- Ljung R, Petrini P & Nilsson IM, Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*, 1990;79:196-200.
- Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J & al, Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009; 15: 1281-90.
- Barg AA, Levy-Mendelovich S, Lalezari S & al, Neonatal circumcision in patients with haemophilia is safe - a single centre experience. *J Haem Pract*, 2017;4(1).
- Marijke van den Berg H, Preventing bleeds by treatment: new era for haemophilia changing the paradigm. *Haemophilia*, 2016;22(suppl 5):9-13.