

# חסר נרכש של פקטור (גורם) קרישה VIII שהופיע במהלך היריון

תקציר:

המופיליה A נרכשת על רקע חיסוני (אימוני) נחשבת למחלה נדירה. ההסתמנות הקלינית מתאפיינת בנטייה לדמם ולעיתים בתמותה מדימומים, בעיקר כאשר הסיבה להופעת הנוגדנים אינה קשורה להיריון. נוגדנים כנגד גורם (פקטור) VIII יכולים להופיע מסיבות שונות כולל מחלות אוטואימוניות, תרופות, שאתות ממאירות, לאחר לידה, וביותר מחצי מהחולים הסיבה אינה ברורה. במאמר זה אנו מדווחים על פרשת חולה שפיתחה נוגדנים כנגד גורם (פקטור) VIII ולקתה בדימומים לתקופה ממושכת. המחלה מופיעה ללא אנמזה אישית או משפחתית של נטייה לדמם ולכן האבחון מציב קושי. אבחון מהיר וטיפול מתאים יכול לשפר את הפרוגנוזה של חולים אלה ולמנוע דם משמעותי.

נגיב דלי<sup>2,1</sup>  
מרט קשליקוב<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>מכון המטולוגי ובנק הדם, מרכז רפואי זיו, צפת  
<sup>2</sup>הפקולטה לרפואה על שם עזריאלי אוניברסיטת בראילן, צפת

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

היריון; לידה; המופיליה נרכשת; פקטור VIII; בדיקת בטסדה.  
.Pregnancy; Labor; Acquired hemophilia; Factor VIII; Bethesda assay

## הקדמה

ייצור נוגדנים עצמיים כנגד פקטורי קרישה נחשב למחלה נדירה, וייצור נוגדנים כנגד פקטור (גורם) VIII הוא השכיח ביותר בין פקטורי הקרישה השונים [1-4]. רוב הנוגדנים הם מסוג IgG. שכיחות המחלה היא 1.3-1.5 מיליון חולים למיליון תושבים בשנה. רוב החולים הם מבוגרים מעל גיל 50 שנים, פרט לנשים שאובחנו במהלך היריון או אחרי לידה [1]. סיבות לייצור נוגדנים עצמיים כנגד פקטור קרישה VIII הן שונות. קיים קשר למצבים פיזיולוגיים (תקופת היריון ואחרי לידה) ופתולוגיים (ממאירות, מחלות אוטואימוניות). בתפקודי קרישה אין תיקון להארכה בערכי activated partial Thromboplastin time (א-פ-ט-ט) על ידי פלסמה תקינה (בדומה לנוגד קרישה זאבתי - lupus anticoagulant). באחת ממטות האנליזות הגדולות הכייל (titer) הממוצע של הנוגדן היה 10 BU (Bethesda units) ורמה ממוצעת של פקטור VIII הייתה סביב 2% [5].

טיפול בדמם פעיל עשוי לכלול דסמופרסין, תרכיזי פקטור קרישה VIII, תרכיז של activated prothrombin complex (FEIBA) או פקטור VIIa רקומביננטי. החלטה על סוג הטיפול תלויה בחומרת הדמם. המטרה העיקרית של הטיפול היא להפחית את רמת הנוגדן כנגד פקטור קרישה VIII. אפשרויות הטיפול רבות וכוללות סטרואידים במינון גבוה ללא או עם טיפול אימונוסופורסיבי (ציקלופוספמיד, אזאטיופריין), מתן אימונוגלובולינים דרך הוריד, או טיפול בריטוקסימב. לעתים טיפול מוצלח במחלת הבסיס כמו ממאירות או מחלה אוטואימונית יכול לגרום להפוגה במחלת הדמם [6-8].

## מפרשת החולה

צעירה בת 23, נשואה עם שני ילדים, לרוב בריאה, ללא טיפול קבוע בתרופות. אושפזה במחלקת נשים במוסדנו במאי 2015 ועברה ניתוח חיתוך דופן ("קיסרי") עקב שליית פתח. לאחר

הניתוח נצפתה ירידה ברמת המוגלובין ובבדיקת טומוגרפיה מחשבתית (CT) של הבטן הודגמה דמומת (המטומה) באזור הניתוח. היא קיבלה מספר מנות דם. בתפקודי קרישה נצפתה הארכה בערכי APTT עד 55 שניות (נורמה 25-33 שניות) והארכה קלה בערכי Prothrombin time (PT) שיוחסו לדמם שנצפה לאחר הניתוח לחיתוך הדופן. שתי לידות קודמות הסתיימו באופן תקין, ובאנמזה אישית ומשפחתית נשללה מחלת דמם. המטופלת לא הופנתה לבירור המטולוגי לאחר שחרורה.

באוגוסט 2015 אושפזה במחלקה פנימית במוסדנו בשל החמרה באנמיה ועדות לתמס דם (המוליזה) וכאבי מפרקים (ברכיים, פרקים קטנים של כפות ידיים ורגליים). בבירור שנעשה התגלה תבחין קומבס ישיר חיובי, ושאר הבירור לתמס דם לא חיסוני פורש כשלילי. בהמשך חל שיפור עצמוני בערכי המוגלובין ונעלמו סימני תמס הדם ללא כל טיפול בתרופות. החולה הגיעה למרפאתנו לראשונה באוקטובר 2015, למעשה חמישה חודשים לאחר הלידה, בעקבות דימומים בעור, באותה תקופה המוגלובין תקין, ולא הייתה עדות לתמס דם. שאר מרכיבי הספירה היו תקינים. בבדיקה גופנית נצפו דמומות (המטומות) מרובות עצמוניות בידיים וברגליים. בבירור שנערך נצפתה הארכה בערכי APTT עד 66 שניות וערכי PT היו תקינים. ניסיון לתיקון על ידי פלסמה תקינה כשל, אך ההסתמנות הזו לא התאימה לנוגד קרישה זאבתי מבחינה קלינית. בשל הנטייה לדמם בוצעו בדיקות לפקטורי קרישה במסלול APTT שגילו רמת פקטור קרישה VIII נמוכה מאוד מתחת ל-1%. בירור למחלת פון וליברנד פורש כשלילי. בהמשך, ועל ידי השימוש בשיטת בטסדה אובחנה החולה עם נוגדן נגד פקטור קרישה FVIII שנרכש לאחר הלידה (ויותר סביר במהלך ההיריון) – עובדה שיכולה להסביר את הדמם שהופיע לאחר הלידה) עם כייל נוגדנים גבוה של 160 יחידות בטסדה.

החולה טופלה ב-solumedrol דרך הווריד במינון גבוה למשך שלושה ימים, ובהמשך טופלה בפרדניזון דרך הפה במינון 1

דמם בעקבות ניתוח הפריעה לאבחון מהיר יותר. נוגדנים נגד פקטור קרישה VIII הגיעו לרמה גבוהה מאוד חודשים אחרי לידה, החולה המשיכה לסבול מדימומים עצמוניים (דמומות תת עוריות, דימומים לרקמות רכות). כמו כן, ובניגוד למהלך קליני אופייני להמופיליה A נרכשת הקשורה להיריון, לא נצפתה הפוגה עצמונית או אף הטבה בהמשך, אלא ההפך, החולה הגיעה למרפאתנו כחצי שנה לאחר לידה עם דימומים משמעותיים. הייתה אומנם תגובה למתן סטרואידים, אך התגובה הייתה איטית וחלקית, נשארו רמות נמוכות של פקטור VIII. טיפול בריטוקסימאב גרם לתגובה יעילה וממושכת. לפי הספרות יש היגיון במתן טיפול בריטוקסימאב, במיוחד כאשר ריכוז הנוגדנים גבוה מ-100 יחידות בטסדה, מתוארים שיעורי תגובה טובים של כ-70% במיוחד כאשר הטיפול בריטוקסימאב ניתן במישלב עם תרופה מדכאת חיסון נוספת [13]. בפרשת החולה שלנו, כייל הנוגדנים היה 160 יחידות בטסדה, ואכן מתן הטיפול בריטוקסימאב גרם לשיפור ניכר קליני ומעבדתי עם עלייה תלולה ומתמשכת ברמת פקטור VIII עד רמה תקינה, ובמקביל לירידה משמעותית בריכוז הנוגדן. תהליכים אוטואימוניים נוספים שליוו את המחלה היו לדוגמה כאבי מיפרקים בנוסף לסימני תמס דם אוטואימוני שפסק עצמונית.

## לסיכום

ייצור נוגדנים נגד פקטור קרישה VIII נחשב לסיבה נדירה למחלת דמם נרכשת. בדרך כלל החולים הם מבוגרים שגילם מעל 50 שנים עם מחלות רקע (ממאירות, מחלות אוטואימוניות) או נשים בגיל הפוריות שמפתחות מצב זה במהלך ההיריון או אחרי לידה. מאחר שהמחלה נדירה ובהיעדר אנמנזה חיובית אישית או משפחתית לנטייה לדמם, האבחון קשה ולרוב מתעכב. הפרוגנוזה ברוב המקרים טובה בעיקר במקרים הקשורים להיריון. נוכחות ריכוז גבוה של נוגדנים מעל 100 יחידות בטסדה מצדיקה מתן טיפול במבטרה בשילוב עם טיפול מדכא מערכת חיסונית נוסף, כדי להפחית במהרה את ריכוז הנוגדן. תיתכנה תחלואה ותמותה מחוסר נרכש של פקטור קרישה VIII, ולכן חיונית העלאת המודעות למחלה. ●

### מחבר מכותב: נגיב דלי

המכון להמטולוגיה ובנק הדם  
מרכז רפואי זיו, ת.ד. 1008, צפת 13100  
טלפון: 04-6828119  
פקס: 04-6828103  
דוא"ל: nagib.d@ziv.health.gov.il

## ביבליוגרפיה

1. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T & al, Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80:55-63.
2. Hauser I, Schneider B & Lechner K, Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference

מ"ג/ק"ג/יום. חל שיפור מבחינת הנטייה לדמם. בנוסף לשיפור בתפקודי קרישה APTT ירד ל-59 שניות, רמת פקטור VIII עלתה ל-1%, כייל (טיטר) הנוגדנים כנגד פקטור FVIII ירד מ-BU 160 עד BU 80.

בהיעדר תגובה מספקת למתן הסטרואידים הוחלט לתת טיפול ב-Anti-CD20 Rituximab במינון 375 מ"ג/מ"ר, סך הכול ארבע מנות בתדירות של פעם בשבוע. מינון הפרדניזון הורד בהדרגה. לאחר הטיפול פסקו הדימומים העצמוניים ונצפתה עלייה הדרגתית מתמשכת ברמת פקטור קרישה VIII בדם, 4% במאי 2016, 22% בנובמבר 2016, 34% בינואר 2017 ו-95% במרץ 2018.

## דיון

הופעת נוגדנים נגד פקטור קרישה VIII נחשבת לסיכון נדיר של ההיריון. הסיכון אופייני יותר ללידה ראשונה [3]. שיעור של כ-20% מכלל חולי המופיליה A נרכשת קשורים להיריון. ברוב החולים נוגדנים מופיעים בין 1-4 חודשים לאחר הלידה, 60 ימים בממוצע [9,2]. הופעת נוגדנים במהלך ההיריון נדירה מלווה לרוב בדמם קשה בלדן. נוגדנים נעלמים לאחר הלידה במספר חודשים בממוצע 30 חודשים לאחר הלידה ואינם מופיעים שוב בהריונות עתידיים ברוב המקרים [8]. לעתים רחוקות המחלה נשנית בהריונות עתידיים ומופיעים שוב נוגדנים כנגד פקטור VIII ובשל היותם מסוג IgG יכולים לעבור שליה ולגרום לדמם מסכן חיים בעובר [1,10,6,11]. הנוגדנים נקשרים ל-C2 או ל-A2 שדה (דומיין) של פקטור VIII [4-6]. נוגדנים עם כייל נמוך (פחות מ-5 BU) נעלמים מהר יותר והפרוגנוזה ארוכת הטווח של החולים טובה מאוד. נוגדנים בכייל גבוה יותר (מעל 5BU) עשויים לגרום לדימומים קשים, ונשארים בזרם הדם תקופה ארוכה של שנים חרף טיפול מדכא מערכת חיסון (סטרואידים, אימונוגלובולינים, טיפול רעלני) [12].

דם לדני (וגילני) שכיח יותר אם הנוגדנים הופיעו במהלך ההיריון, לעומת זאת אם הנוגדנים הופיעו שבועות אחרי לידה אופייני יותר דמם לרקמות רכות או דמומות תת עוריות [3]. ייתכן דמם לתוך מיפרקים, אך שכיחותו נמוכה מאוד בהשוואה להמופיליה מלידה. אבחון של המופיליה A נרכשת מחייב מודעות וניסיון של הרופא המטפל. לחולים אלה אין אנמנזה אישית או משפחתית של נטייה לדמם, ועובדה זו מקשה על אבחון מהיר. אך השילוב של הארכה בררנית בתפקודי קרישה ב-APTT כאשר PT תקין, ללא תיקון בתערובת עם פלסמה תקינה והסתמנות קלינית של נטייה לדמם, צריכים להעלות את החשד לאפשרות של הופעת נוגדן כנגד פקטור קרישה ולהתחיל טיפול בהקדם האפשרי.

הפרוגנוזה של החולים עם המופיליה A נרכשת הקשורה להיריון, טובה. הנוגדנים מופיעים לאחר הלידה, ברוב החולים הם לא מגיעים לכייל גבוה ונעלמים עצמונית מספר חודשים לאחר מכן. מקרי מוות מדימום הם נדירים. דווח בספרות על חולות ספורות שלקו בהמופיליה A נרכשת הקשורה להיריון שהופיעה לפני הלידה או קרוב אליה, ובנשים אלה דווח על דימומים לדניים קשים במהלך הלידה.

המהלך שמתואר כאן אינו טיפוסי להמופיליה A נרכשת הקשורה להיריון. הנוגדנים הופיעו עוד לפני לידה, גרמו לדמם משמעותי לאחר ניתוח חיתוך הדופן, והסברה של

to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.

3. *Franchini M & Mannucci PM, Acquired haemophilia A: a 2013 update. Thromb Haemost* 2013; 110:1114-20.

4. *Kessler CM & Knöbl P, Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. Eur J Haematol* 2015;95 Suppl 81:36-44.

5. *Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F & al, Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol.* 2003;121(1):21-35.

6. *Hay CR, Brown S, Collins PW & al, The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Br J Haematol.* 2006;133(6):591-605.

7. *Collins PW, Treatment of acquired hemophilia A. J Thromb Haemost.* 2007;5(5):893-900.

8. *Kruse-Jares R, Kempton CL, Baudo F & al, Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol.* 2017;92:695-705.

9. *Michiels JJ, Acquired hemophiliain women postpartum: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2000; 6:82-6.

10. *Mytopher K, Dudebout J, Card R & Gilliland B, Acquired hemophilia A presenting post partum. CMAJ* 2007;177:339-40.

11. *Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne & al, Pregnancy-associated acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. BJOG* 2012;119:1529-37.

12. *Solymoss S, Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. Am J Hematol* 1998;59:1-4.

13. *Collins P, Baudo F, Knoebl P & al, Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood* 2012; 120:47-55.

כרוניקה

## התינוק הקטן ביותר בעולם במשקל 268 גרם שרד ושוחרר לביתו



אף היא בגרמניה (252 ג') בשנת 2015. מעניין יהיה לשמוע מה עולה בגורלם של תינוקות אלה בהמשך חייהם (<https://www.reuters.com/article/us-japan-baby-smallest/worlds-smallest-baby-boy-goes-home-from-japan-hospital-idUSKCN1QG1MZ>).  
איתן ישראלי

בטוקיו, יפן, שרד התינוק הקטן ביותר בעולם. התינוק במשקל 268 גרם, הוצא מרחם אימו בניתוח לחיתוך הדופן לאחר שאובחן כי לא עלה במשקל בזמן ההיריון. התינוק טופל באינקובטור במשך חמישה חודשים, והגיע למשקל של 3.2 ק"ג. בשיא הקודם של תינוק זכר ששרד היה בגרמניה (274 גרם) בשנת 2009, תינוקות

כרוניקה

## התחממות כדור הארץ והשפעותיה על הבריאות



אנצפליטיס, מחלות ליים, מלריה, נגיף מערב הנילוס, נגיף השקע האפריקני זיקה. בין המחלות שעלולות להתפרץ עקב איכות מים ירודה נמנים זיהומי קמפילובקטר, כולרה, קריפטוספורידיום, לפטוספירה ואצות רעילות. תופעות שיתגברו עקב איכות אוויר ירודה כוללות הרעת מצבי גנחת הסימפונות (אסתמה) ומחלות מערכת הנשימה, אלרגיות של דרכי הנשימה ומחלות לב וכלי דם. איכות ובטיחות המזון שיפגעו יגרמו לתת תזונה, מחלות דרכי העיכול דוגמת הרעלות מזון עקב זיהומי סלמונלה או רעלני פיטוריות. בנוסף, יש לצפות לפציעות ומקרי מוות עקב פגעי מזג אוויר קיצוני, בצד פגיעות בבריאות הנפש, ומוות עקב חום קיצוני. המחברים סבורים כי אנשי מקצועות הבריאות ממלאים תפקיד חשוב בגישה לשינויי האקלים. הם יכולים לתמוך במערכות בריאות בפיתוח שיטות להתמודד עם שינוי זה ולהפחית את נזקי הבריאות הצפויים, ולשתף פעולה עם רשויות האמונות על נושאי הבריאות והסביבה כדי למתן את הנזקים בעתיד לבוא כתוצאה מהתחממות כדור הארץ.

איתן ישראלי

מגמת ההתחממות של כדור הארץ אינה מוטלת בספק, והטמפרטורה העולמית הממוצעת עלתה במעלה אחת לעומת התקופה הטרומ תעשייתית. חלק הארי של העלייה התרחש משנת 1970, תקופה שתרמה 0.8 מעלה להתחממות. מומחים מייחסים עלייה זו להגברת ריכוז הפחמן הדו-חמצני באטמוספירה, שהיה 280 חלקים למיליון (חל"מ) בעבר וכיום הוא כ-410 חל"מ. גז חממה זה נשאר באוויר שנים רבות, ו-20% ממנו עשויים להשאר עד 1,000 שנים. כבר דובר רבות על השפעת התחממות זו על הבריאות, וסקירה בנושא זה התפרסמה בכתב העת NEJM על ידי היינס ראבי (NEJM 2019;380:263).

החוקרים מזהירים כי אם לא יינקטו צעדים לעצירת התופעה, יש לצפות להגברה משמעותית בתחלואה ובתמותה, עקב מחלות הקשורות בהתחממות, בטיב האוויר, בתת תזונה, ועקב מחלות זיהומיות המועברות על ידי נשאים (וקטורים). החוקרים טוענים כי במקביל, יש לצפות להפחתה בתפוקת העבודה בקרב העובדים בעיקר בקווי רוחב נמוכים. בין הדוגמאות המובאות במאמר נמנות: המחלות הזיהומיות הנגרמות על ידי נגיפי דנגי, צ'יקונגוניה, נגיפי