

פקקת ורידים בילדים - מחקר קוהורט במרכז שלישוני

תקציר:

הקדמה: פקקת ורידים נדירה בילדים, אך סיבוכיה רבים ואף קטלניים. הקשר בין גורמי הסיכון לפקקת ומשך הטיפול והסיבוכים, נגזרו עד כה על פי מידע בספרות ופרוטוקולים ייעודיים לחולים מבוגרים, לנוכח הסדרות הקטנות יחסית שדווחו עד עתה בילדים. מחקרים אחרונים על היארעות פקקת ורידים ואירוע מוח (stroke) בילדים הראו כי ייתכן קשר בין היארעות פקקת ונוכחות גורמי סיכון גנטיים לקרישיות יתר, בייחוד כשמשולב בהם גורם סיכון חולף (כגון אשפוז ממושך, מחלה ממארת, צנתר מרכזי).

מטרת המחקר: בדיקת קוהורט שאובחן במרכז שלישוני, כדי לאפיין את מקרי הפקקת ולהעריך את חשיבותם של גורמי הסיכון והשפעתם על סוג הטיפול ומשכו. **שיטת המחקר:** איסוף רטרוספקטיבי של נתונים שנאספו באופן פרוספקטיבי במרכז הרפואי שיבא.

תוצאות ומסקנות: בשנים 2014-2017 נאספו בבית החולים לילדים בתל השומר 76 מתוך 150 חולים בפקקת ורידים חדה שהופנו למוסדנו ועברו מעקב מלא. מרביתם אובחנו עם פקקת ורידים בגף העליון. גורמי הסיכון השכיחים היו נוכחות צנתר ורידי מרכזי וסרטן. קרישיות יתר אובחנה בשליש לערך מהמטופלים. מרבית הילדים טופלו בהפרין נמוך משקל לפחות למשך שלושה חודשים, וכ-13% מהם ממשיכים בטיפול נוגד קרישה ממושך מעל שנתיים מתחילת המעקב. גורמי סיכון גנטיים לקרישיות יתר או לנוכחות סרטן לא השפיעו על התוצאה הטיפולית בקבוצת הילדים שחקרנו.

דיון וסיכום: הנתונים בקבוצת המחקר מתאימים לספרות הפדיאטרית ומעידים על כך שמרבית אירועי הפקקת בגיל צעיר קשורים להימצאות צנתר מרכזי וסרטן ולפיכך מופיעים בגף העליון. סוג הסרטן או נוכחות קרישיות יתר לא השפיעו על תוצאות הטיפול, אם כי היו קשורים למשך הטיפול. ניתן לראות כי לגורמי הסיכון חשיבות בפתוגנזה של פקקת ורידים בילדים והם משפיעים על החלטות לטיפול ממושך נוגד קרישה.

איילת גברי בקר¹
אהרון לובצקי²
אסף ברג²
גילי קנת²

¹מחלקת ילדים ב', בית החולים על שם אדמונד ולילי ספרא, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן; הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב ²המכון הארצי להמופיליה והמכון לקרישת הדם ומכון עמליה בירון לחקר קרישת הדם, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן; הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח: קרישת דם; פקקת; ילדים; קרישיות יתר; צנתר מרכזי.

KEY WORDS: Deep Venous Thrombosis (DVT); Pediatric; Thrombophilia; Central Venous Line

הקדמה

פקקת ורידים עמוקים (Deep Venous Thrombosis - DVT) היא אירוע לא שכיח באוכלוסייה הפדיאטרית ולרוב נובעת משילוב של גורמי סיכון נסיבתיים וגנטיים תרומבופיליים. השכיחות השנתית נאמדת ב-0.07/10,000-0.14 ילדים או 5.3 ל-10,000 ילדים מאושפזים. מתוך כלל הילדים, היארעות פקקת גבוהה במיוחד בילודים ובמתבגרים (בשל נוכחות גורמי סיכון ייחודיים נרכשים בקבוצה זו). בילודים, שהם קבוצת הסיכון הגבוהה ביותר, שכיחות פקקת מדווחת היא בערך 5.1/100,000 לידות חי בשנה, או 24 ל-10,000 יילודים מאושפזים בטיפול נמרץ גנים. מחלות לב מלידה הן גורם סיכון, וכן אלח דם ואספיקציה סב לידתית. חוסר בשלות מערכת הקרישה בילודים, מעלה אף היא את הסיכון בשל רמות נמוכות מהרגיל של חלבונים מעכבי קרישה [1-3]. גורמי

סיכון נרכשים לפקקת ורידים עמוקים (deep venous thrombosis - DVT) ולתסחיף ריאתי בילדים כוללים חסר תנועה ממושך, מחלה ממארת, אלח דם, שימוש בצנתר ורידי מרכזי ועוד [4-6]. בילדים מתרחשים אירועים אידיופטיים (בהיעדר גורם סיכון) במידה פחותה מההיארעות במבוגרים. יותר מ-50% מאירועי DVT בילדים ויותר מ-80% מאירוע DVT בילודים נצפים בילדים עם צנתר מרכזי, זאת לנוכח נוכחות גוף זר בווריד והחדרת תרופות (חלקן היפראוסמוטיות כגון תמיסות להזנת על תוך ורידים) שעלולים לגרום לפגיעה באנדותרל. מחלה ממארת גורמת אף היא לסיכון מוגבר להיווצרות DVT, ואף להישנות Venous Thromboembolism - VTE [7-9].

מצבים תרומבופיליים תורשתיים ונרכשים עלולים להתבטא לראשונה כפקקת ורידים עמוקים (DVT) או כתסחיף ריאתי. שכיחות תרומבופיליה גנטית שונה בארצות העולם: בשלושה מחקרי קוהורט של אוכלוסיית ילדים עם פקקת

החד בילדים עם גורם סיכון מוכח ופתור. טיפול ממושך יותר מקובל בילדים עם VTE אידיופטי או בילדים עם שילוב תרומבופיליה גנטית משמעותית וגורמי סיכון כרוניים [14]. VTE בילדים היא מחלה חמורה הכרוכה בהשפעות ארוכות טווח, בסיכונים לפגיעה באיברים חיוניים ואף עלולה להסתיים בתמותה עקב מהלך סוער בשלב החד. שארית הפיק (thrombus) מודגמת בכ-50% מהחולים (לא כולל את הקרישים שנוצרו לאור צנתר מרכזי בילדים עם מחלה ממארת). תסמונת בטר פקקתית (PTS – Post Thrombotic Syndrome) נגרמת ביותר משליש מהילדים [15–18]. עלייה ברמת פקטור 8 וברמת די-דימר בדם היא סמן פרוגנוסטי גרוע המעלה את הסיכון ללקות בתסמונת זו, להישנות פקקת ולסיבוכים מאוחרים [18]. לפי מיקום הקריש הראשוני, תיתכן הופעת סיבוכים נוספים כגון דלדול הכליה, יתר לחץ דם, הרס תפקוד הכליה, פגיעה ניורולוגית, אירוע מוח או פורפוריה פולמיניס. הפגיעות הללו עלולות לגרום לירידה משמעותית ולפגיעה באיכות החיים של הילד ומשפחתו.

מטרות

המטרות במחקר היו בדיקת נתונים לגבי היארעות, מהלך וטיפול של פקקת ורידים בילדים במרכז השלישוני שלנו. המחקר בוצע על ידי ניתוח מידע רפואי מגיליונות ילדים מאושפזים וילדים במעקב מרפאת הקרישה וכלל: בירור האם ההחלטות בנוגע למשך וסוג הטיפול הושפעו מנוכחות גורמי סיכון זמניים (ניתוח, צנתר מרכזי) או קבועים (קרישיות יתר מוכחת בבדיקות דם) ובירור תוצאה סופית בילדים עם קרישי דם: החלמה מלאה, תיעול חלקי מחדש (partial re-canalization), הישנות פקקת, סיבוכים לטווח ארוך או תמותה.

שיטות המחקר

במחקר הנוכחי ערכנו סקירה רטרוספקטיבית של נתונים שנאספו באופן פרוספקטיבי לגבי כל מקרי הפקקת החדשים אשר אובחנו בבית החולים לילדים ספרא, במרכז הרפואי תל השומר, בין השנים 2014–2017. באוכלוסיית המחקר נכללו ילדים בטווח הגילים 0–18 שנים שטופלו או עדיין מטופלים בבית החולים עם פקקת ורידים שאבחונה הוכח בבדיקת דימות. לא הוכללו פגים, מקרי פקקת ללא תוצאה חד משמעית בבדיקת רנטגן בבית החולים שלנו (פקקת שאובחנה במכון חיצוני, בית חולים אחר, במכשיר לצד המיטה וכדומה), וחולים עם פקקת ורידים מוכחת שתאריך תחילת הפקקת או תאריך תחילת הטיפול אינם ברורים. המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי המוסדית.

בדקנו נתונים לגבי היארעות, טיפול ומהלך של פקקת ורידים בילדים במרכז השלישוני שלנו – תוך ניתוח מידע רפואי מגיליונות ילדים מאושפזים וילדים במעקב מרפאת הקרישה. במחקר זה ניסינו לברר האם ההחלטות בנוגע למשך וסוג הטיפול הושפעו מנוכחות גורמי סיכון זמניים (ניתוח, צנתר מרכזי) או קבועים (קרישיות יתר מוכחת בבדיקות דם). במסגרת המעקב אחר הקוהורט נאספו נתונים לגבי הפרוגנוזה והתחלואה בילדים חולי הפקקת, תועדו החלמה מלאה, תיעול חלקי מחדש (רקליניזציה), סיבוכים לטווח ארוך, הישנות פקקת או תמותה.

ורידים מישראל וגרמניה הודגמו שכיחות והסתמנות קלינית של פקקת בילדים נשאי קרישיות יתר גנטית יחד עם גורם סיכון נרכש, חולף. היארעות קרישי הדם בילדים עם אבחנת VTE וחסר באנטי-תורמבין, חסר חלבון C או חסר חלבון S עלולה להגיע עד לשיעור של 9%. בקוהורט הישראלי-גרמני, נצפתה שכיחות גבוהה של הישנות VTE בילדים לאחר הפסקת הטיפול בנוגדי קרישה: 38% בילדים עם חסר באנטי-תורמבין, 24% עם חסר בחלבון C ו-6.6% עם חסר בחלבון S [10–13].

בטבלה 1 מובאת מטה-אנליזה של מחקרי קוהורט פרוספקטיביים בילדים עם פקקת. לפי טבלה זו, נוכחות תרומבופיליה גנטית ונוגדני פוספוליפידים מעלה משמעותית את הסיכון להיארעות פקקת בילדים. בניגוד למבוגרים, שבהם קיימים מודלים וחוקים מנבאים להופעת פקקת סביב מצבי סיכון (אשפוזים, ניתוחים) המבוססים על היארעות גורמי סיכון, סימנים ותסמינים, בילדים אין חוקים מנבאים שכאלו. תסמיני הפקקת תלויים באזור בו הופיעה החסימה הוורידית, לפיכך במקרי חשד קליני לפקקת יש לבצע סקירת על שמע (US) של הווריד עם דופלר באזור המשוער. טומוגרפיה מחשבית אנגיוגרפית היא בדיקת הבחירה לאבחון תסחיף ריאתי. פקקת ורידים של גתות המוח (brain sinuses) תאובחן על פי בדיקות טומוגרפיה ממוחשבת או תהודה מגנטית, עם בדיקת דימות מתאימה של הזרימה בכלי הדם הרלבנטיים.

הטיפול הראשוני ב-VTE הוא מתן טיפול נוגד קרישה או ממש קרישים (תרומבוליטי) במצבי קיצון. לרוב מקובל מתן נוגד קרישה מסוג הפרין או הפרין נמוך משקל (Low-Molecular Weight Heparin). לאחר המצב החד (acute), ניתן להמשיך בהפרין נמוך משקל או לעבור לטיפול פומי בוורפרין תוך מעקב אחר INR במעבדה.

בדומה לפרוטוקולים במבוגרים, משך הטיפול המומלץ כיום בנוגדי קרישה הוא שלושה חודשים לפחות ממועד האירוע

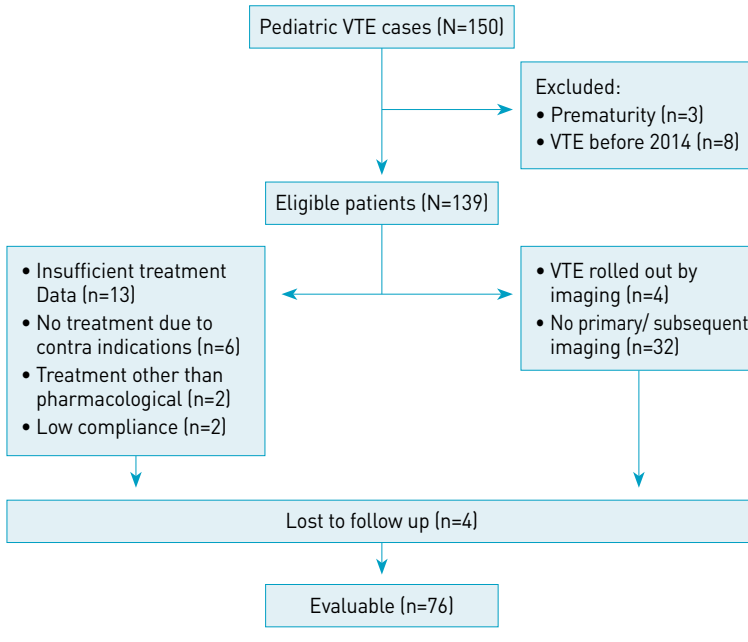
טבלה 1:

גורמי הסיכון הגנטיים לקרישיות יתר לפי הספרות הפדיאטרית OR = Odds ratio ביחס סיכון 19,18,13-18,11 עם 95% CI = Confidence Interval

יחס סיכון OR (CI 95%)	תרומבופיליה מורשת
פקקת ורידים ראשונה	
7.7 (4.4-13.4)	חסר חלבון C
5.8 (3.0-11.0)	חסר חלבון S
9.4 (3.3-26.7)	חסר אנטי-תורמבין
3.6 (3.8-4.8)	פקטור G1691A V
2.6 (1.6-4.4)	פקטור G20210A II
4.9 (2.2-10.9)	גורם קרישה זאבתי - לופוס אנטיקואגולנט/ נוגדנים כנגד פוספוליפידים
9.5 (4.9-18.4)	תרומבופיליה משולבת
הישנות פקקת ורידים	
2.4 (1.2-4.4)	חסר חלבון C
3.1 (1.5-6.5)	חסר חלבון S
3.0 (1.4-6.3)	חסר אנטי-תורמבין
1.4 (0.4-1.2)	פקטור G1691A V
2.1 (1.01-3.5)	פקטור G20210A II
4.5 (4.5-6.9)	תרומבופיליה משולבת

תרשים 1:

התפלגות אירועי הפקת בתקופת המחקר ופילוח המקרים שלא נכללו בניית



גת של המוח, בווריד החלול העליון, בפרוזדור הימני, בווריד החלול התחתון, בווריד שער הכבד, בווריד הכלייה, או בווריד מתלה המעי העליון) היו צעירים יותר לעומת פקת בגף העליון, באופן שהיה מובהק סטטיסטית ($P=0.0001$). בחולי סרטן, 78% מאירועי הפקת (ללא שינוי משמעותי בין שאת טמומה לממאירות המטולוגית) היו בגף העליון לעומת 41.7% בלבד מאירועי הפקת בגף העליון בחולים ללא סרטן, ואף הבדל זה היה מובהק סטטיסטית ($P=0.001$). ברוב חולי הסרטן (85.4%) נמצא צנתר ורידי מרכזי בנוכחות פקת, הצנתר היה ברובו מסוג Picline (47 חולים), ולשאר החולים היה צנתר מסוג היקמן (2), Port (1) וליין מרכזי שהוכנס לצד מיטת החולה בטיפול נמרץ [1]. לפיכך, ברור שקיים קשר בין סרטן, צנתר ורידי מרכזי ופקת של הזרוע העליונה (89.4% מהחולים עם פקת בגף העליון בנוכחות צנתר מרכזי לעומת 26.7% חולים אחרים עם פקת בנוכחות צנתר מרכזי), וגם קשר זה נמצא מובהק סטטיסטית ($P=0.0001$). נוכחות זיהום בעת הופעת הפקת שכיחה יותר בחולים ללא סרטן (38.9%) לעומת חולי הסרטן (9.8%), זוהי עדות לכך שזיהום הוא גורם סיכון משמעותי בפני עצמו לפקת בחולים ללא צנתר מרכזי ($P=0.003$).

שיעור קרישיות היתר שנבדקה אצל החולים ונמצאה חיובית היה זהה בין קבוצת חולי הסרטן (36.1%) לקבוצת חולים ללא סרטן (34.3%) ללא הבדל משמעותי סטטיסטי ($P=0.87$). רק שלושה חולים היו עם אנמנזה משפחתית ידועה של קרישיות יתר. בחולים שאובחנו עם קרישיות היתר, רובם היו בסיכון גבוה להופעת פקת (סיכון גבוה כלל בירור חיובי לקרישיות יתר, למעט הטרזיגוטיות לפקטור v ליידין והטרזיגוטיות לפרותרומבין שנכנסו תחת קבוצת הסיכון הנמוך). בנוסף נכללו הומוזיגוטים ל-MTHFR.

הטיפול הראשוני בתרופות היה ברובו בהפרין נמוך-משקל

טבלה 2:

הגיל הממוצע לפי מיקום הופעת הפקת

סוג פקת	מספר חולים	ממוצע ± סטיית תקן
פקת גף תחתון	6	5.66 ± 4.87
תסחיף ריאתי	2	42 ± 52
גף תחתון + תסחיף	1	11.3
גף עליון	47	10.35 ± 5.20
פקת אחרת	28	5.11 ± 5.02
סה"כ	76	8.35 ± 5.68

עבור כל פרמטר מדיד חושבו ממוצע וסטיית תקן. האנליזה הסטטיסטית בוצעה באמצעות תוכנת SPSS, תוך שימוש בתבחיני t למשתנים כמותיים. ערכי $P < 0.05$ הוגדרו כמובהקים סטטיסטית. בנוכחות קבוצות קטנות יותר והתפלגות בלתי נורמלית תבחין מתאים (מאן-וויטני) או השוואות באמצעות השימוש במבחן (ANOVA Analysis Of Variance).

תוצאות

במהלך תקופת המחקר אובחנו בבית החולים 150 חולים בפקת חדה ראשונית. מתוכם הוכחו 76 חולים שבידינו נתונים מלאים לגביהם. התפלגות מקרי הפקת בתקופת המחקר ופילוח החולים שלא נכללו בניית (אנליזה) מסיבות שונות מובאים בתרשים 1.

החולים כללו 41 זכרים ו-35 נקבות. הגיל הממוצע היה 8.35 שנים עם סטיית תקן 5.68 ±, הגיל החציוני היה 7.45 שנים (טווח הגילים: 0.02–17.85 שנים, טווח רבעוני 25%–75% היה 3.81–13.68 שנים). אף על פי שהגיל החציוני בזכרים (6.74) היה נמוך מהגיל החציוני בנקבות (9.19), לא נמצא הבדל סטטיסטי בין קבוצות הגילים ($P=0.246$). הגיל הממוצע לא היה שונה משמעותית בין האוכלוסייה הלבנה שאינה ערבית (47 ילדים בגיל חציוני של 7.84 שנים) לבין האוכלוסייה הערבית (29 ילדים בגיל חציוני של 6.33 שנים), אם כי נמצאה נטייה לשונות בהשוואת ממוצעי הגילאים (6.9 לעומת 9.25, $P=0.08$ ובתבחין לא פרמטרי מאן וויטני אף $P=0.065$) המעידה על הופעת פקת בילדים ערביים בגיל צעיר יותר.

מתוך כלל החולים עם פקת הופיעו 40 אירועי פקת בחולים עם ממאירות (22 עם ממאירות המטולוגית, 18 עם שאתות טמומות – solid tumors) והשאר ללא ממאירות. חמישה ילדים לקו במום בלב, מתוכם שלושה חולים עם פקת שהופיעה לאחר הניתוחים. בארבעה ילדים בלבד תועד חסר תנועה ממושך טרם אבחון הקריש. שתי נערות נטלו גלולות למניעת הריון סביב הופעת הפקת. שמונה עשר חולים הגיעו כשהם כבר לוקים בזיהום, אך רק ב-14 מהם הייתה הוכחה לזיהום חיידקי (בארבעה ילדים זיהום נגיפי או פטרייתי). הגיל החציוני והממוצע של הופעת פקת בחולי ממאירות המטולוגית (9.3 שנים), שאתות טמומות (9.5 שנים) וללא מחלה ממאירה (7.13 שנים) לא היו שונים באופן משמעותי ($P=0.206$).

בטבלה 2 מודגם הגיל הממוצע לפי מיקום הופעת הפקת. לציין כי רוב אירועי הפקת הופיעו בגף העליון (47 חולים). חולי פקת שהסתמנה באזורים אחרים בגוף (פקת בווריד

מגיעה ברובה לצורך טיפול כנגד הסרטן, וידוע כי שכיחות חלק מגורמי הסיכון הגנטיים לקרישיות יתר גבוהה יותר באוכלוסייה הערבית לעומת האוכלוסייה הישראלית שאינה ערבית [19].

הנטייה המוגברת בילדים חולי סרטן לאירועי פקת יכולה להיות מוסברת על ידי מספר מנגנונים: פגיעה אפשרית באנדותרל בשל פריצה מכאנית של השאתות (tumors) לדפנות כלי דם או בשל ניתוחים, ביופסיות וכדומה. האשפוזים הממושכים של החולים עלולים להיות קשורים לחוסר תנועה שהוא כשלעצמו גורם סיכון נוסף להיארעות פקת. כימותרפיה משפיעה על ההמוסטזיס עקב השפעה ישירה על חלבוני ההמוסטזיס, פגיעה בתאי אנדותל או בעקבות סיבוכים כדוגמת אלח דם משני לדיכוי חיסוני (אימוני) [9,7,4]. הטיפול בסטרואידים בילדים חולים במחלות ממאירות המטולוגיות מגביר אף הוא את הסיכון לקרישיות יתר עקב יצירת פקטורים פרו-קואגולנטים FXII, FXI, FIX, FVIII, FVII, FV כמו גם עיכוב לפרוטאוליזיס, כדוגמת PAI-I, anti-plasmin וירידה בחלבונים ממיסי קרישים (פיברינוליטיים), tPA ופולסמינוגן [7-10]. בנוסף, לצורך הטיפול קיים ברוב החולים צנרת מרכזי שמהווה גורם סיכון בפני עצמו, ועל כן ריבוי אירועי הפקת בגף העליון. לפיכך ברור הקשר בין סרטן, צנרת ורידי מרכזי ופקת של הזרוע לעומת מקרי פקת אחרים בנוכחות צנרת מרכזי [7-10].

בקבוצת המחקר שלנו, נוכחות זיהום היא גורם סיכון משמעותי נוסף לפקת, בשל שפעול מערכת הקרישה בנוכחות מחלה זיהומית חדה או בשל חסר תנועה ממושך הנלווה למחלה הזיהומית שגורמת ריתוק למיטה [4-6]. שיעור קרישיות יתר היה זהה בין חולי הסרטן לקבוצת חולים ללא סרטן; קרישיות יתר או נוכחות סרטן לא השפיעה על התגובה לטיפול; ולא נמצא קשר הדוק בין נוכחות סרטן על סוגיו לתוצאת הטיפול. רוב הילדים טופלו בהפרין נמוך-משקל, כמקובל בסדרות הפדיאטריות עד עתה. כמו כן, קבוצה קטנה התחילה טיפול במסגרת מחקר נוגדי קרישה פומיים חדשים בילדים [20]. תוצאות סופיות של מחקרים בין-לאומיים מסוג זה טרם פורסמו, אך לנוכח נוחות המתן והניטור של תרופות אלה ניתן לקוות כי הם יהיו חלופה טיפולית הולמת בעתיד [20].

לסיכום

פקת ורידים חדה בילדים נפוצה בגילים הצעירים בנוכחות מחלה סרטנית וצנתרים ורידיים מרכזיים. מרבית אירועי הפקת מסתמנים בגף העליון בשל נוכחות גורמי סיכון אלה. קרישיות יתר ממלאת ככל הנראה תפקיד בפתוגנזה של היארעות הקריש. עם זאת, סוג הסרטן או נוכחות קרישיות יתר לא השפיעו על תוצאת הטיפול בנוגדי קרישה. משך הטיפול בנוגדי קרישה הושפע מסוג הקריש, התקדמות ההחלמה ונוכחות גורמי סיכון כולל קרישיות יתר. ●

מחברת מכתבת: גילי קנת

המרכז הארצי להמופיליה והמכון לקרישת הדם ומכון עמליה בירון לחקר קרישת הדם
מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621, רמת גן
טלפון: 03-5307341, פקס: 03-5351806
דוא"ל: gili.kenet@sheba.health.gov.il

טבלה 3:

תגובה קלינית לטיפול ביחס לנוכחות שאת וסוגה

	נוכחות שאת וסוגה			מספר	תגובה קלינית
	ללא שאת	שאת טמוה	שאת המטולוגית		
סה"כ	25	14	17	56	
אירוע ראשון	44.6%	25.0%	30.4%	100.0%	% מתגובה קלינית
הישנות	8	4	4	16	
הישנות	50.0%	25.0%	25.0%	100.0%	% מתגובה קלינית
תמותה	2	0	2	4	
תמותה	50.0%	0%	50.0%	100.0%	% מתגובה קלינית
סה"כ	35	18	23	76	
סה"כ	47.4%	23.7%	28.9%	100.0%	% מתגובה קלינית

(70 חולים), לעיתים הפרין או במספר מקרים בודדים טיפול אחר כדוגמת פלסמה או תרומבוקטומיה. המינון בתחילת הטיפול היה ברובו מינון מלא, קרי 2 מ"ג/ק"ג. לעיתים היה צורך להתאים מינון בהתאם לרמות אנטי Xa או בהתאם לרמות הטסיות במידה וקיימת תרומבוציטופניה. בהמשך הטיפול הועברו ארבעה חולים לטיפול במסגרת מחקר בנוגד קרישה פומי חדש - ריווארוקסאבן (קסרלטו). רוב הילדים טופלו בהפרין נמוך-משקל למשך שלושה חודשים לפחות, כ-13% ממשיכים בטיפול נוגד קרישה ממושך מעל שנתיים מתחילת המעקב. קבוצת הילדים שקיבלו טיפול נוגד קרישה ממושך התאפיינה בנוכחות קריש משמעותי (תסחיף ריאתי, קריש בלב שלא עבר רזולוציה, קריש בווריד החלול התחתון), סרטן פעיל (שחייב המשך מתן טיפול מונע בנוגדי קרישה) או קרישיות יתר משמעותית בבדיקות הבירור.

קרישיות יתר או נוכחות סרטן לא השפיעו על התגובה לטיפול, קרי היעלמות הקריש באופן מלא או חלקי או הישנות קריש. שיעור של 73.3% מהחולים עם קרישיות יתר הגיבו תגובה מלאה לטיפול (הפקת חלפה), בהשוואה ל 71.7% חולים ללא קרישיות יתר שהגיבו תגובה מלאה לטיפול (p=0.879). בנוסף, לא נמצא קשר הדוק בין נוכחות סרטן על סוגיו לתוצאת הטיפול: 81.8% מהחולים עם השאתות (tumors) ההמטולוגיות, 66.7% מהחולים עם השאתות הטמומות (solid tumors) ו-69.4% מהחולים ללא השאתות הגיבו לטיפול עם חלוף הפקת (p=0.489). קרישיות יתר גם לא נמצאה כמנבאת תוצאה קלינית, וכנזכר לעיל הופעה או סוג של הסרטן - כמפורט בטבלה 3.

במהלך תקופת המחקר נפטרו ארבעה ילדים מסיבוכי פקת ממושטת בנוכחות סרטן או מחלה זיהומית קשה (טבלה 3).

מסקנות ודיון

הנתונים בקבוצת המחקר מתאימים לספרות הפדיאטרית ומעידים על כך שפקת ורידים עשויה להיות מחלה קשה ואף קטלנית. מרבית אירועי הפקת בגיל צעיר קשורים להימצאות צנרת מרכזי וסרטן ולפיכך מופיעים בגף העליון.

במחקר הודגם כי פקת בילדים ערבים מופיעה בגיל צעיר יותר מהופעתה באוכלוסייה שאינה ערבית. מספר השערות עולות על הדעת: האוכלוסייה הערבית המטופלת במוסדנו

ביבליוגרפיה

1. Young G, Albisetti M, Bonduel M & al, Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 2008;118:1373-82.
2. Schmidt B & Andrew M, Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*, 1995;96: 939-43.
3. Massicotte MP, Dix D, Monagle P & al, Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *The Journal of pediatrics*, 1998;133:770-76.
4. Sridhar DC, Maher OM & Rodriguez NI, Pediatric Deep Venous Thrombosis Associated With Staphylococcal Infections: Single Institutional Experience. *J Pediatr Hematol Onc*, 2018;40:e73-76.
5. Faustino EVS, Central Venous Catheter-Associated Deep Venous Thrombosis in Critically Ill Children. *Semin Thromb Hemost*, 2018;44:52-56.
6. Jaffray J & Young G, Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2018;65(3), Review.
7. Spavor M, Halton J, Dietrich K & al, Age at cancer diagnosis, non-O blood group and asparaginase therapy are independently associated with deep venous thrombosis in pediatric oncology patients: a risk model. *Thromb Res*, 2016;144:27-31.
8. Paul S, Cott J & Raffini L, Nelson textbook of pediatrics - edition 20, Hemorrhagic and Thrombotic Diseases, Hemostasis, p. 2379-2383.
9. Athale UH & Chan AK, Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. In: Seminars in thrombosis and hemostasis 2007 Jun (Vol. 33, No. 04, pp. 416-426). Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
10. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D & al, Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2016;14:1749-58.
11. Limperger V, Franke A, Kenet G & al, Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. An observational multicentre cohort study. *Thromb Haemost*, 2014;112:478-85.
12. Limperger V, Klostermeier UC, Kenet G & al, Clinical and laboratory characteristics of children with venous thromboembolism and protein C-deficiency: an observational Israeli-German cohort study. *Brit J Haematol*, 2014;167:385-93.
13. Klostermeier UC, Limperger V, Kenet G & al, Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2015;114:426-33.
14. Young G, How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood*, 2017;130: 1402-1408.
15. Avila ML, Pullenayegum E, Williams S & al, Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. *Blood*, 2016;128:1862-69.
16. Avila ML, Duan L, Cipolla A & al, Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. *Blood*, 2014;124:1166-73.
17. Revel-Vilk S, Brandao LR, Journeycake J & al, Standardization of post-thrombotic syndrome definition and outcome assessment following upper venous system thrombosis in pediatric practice. *J Thromb Haemost*, 2012;10:2182-85.
18. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R & Manco-Johnson MJ, Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *New England J Med*, 2004;351:1081-88.
19. Seligsohn U & Lubetsky A, Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med*. 2001 Apr 19;344:1222-31.
20. Abdulsattar Y, Bhambri R & Nogid A, Rivaroxaban (xarelto) for the prevention of thromboembolic disease: an inside look at the oral direct factor xa inhibitor. *Pharmacy and Therapeutics*, 2009;34:238.

כרוניקה

שאתות במוח בילדים



מצאו בדגם עכבר שהמוטציה לעיל בהיסטון 3.3H גררה תאי גזע עצביים להתחדש. כאשר מוטציה זאת צורפה לשני גנים מסרטנים אחרים, התפתחו בעכברים גליומות בגזע המוח, שהיו דומות לאלה המתפתחות באדם. בשאתות אלה נצפה ביטוי מוגבר של גנים הקשורים להתפתחות תאי עצב - עובדה התומכת בהשערה שגליומות בילדים הן מחלות התפתחות.

איתן ישראל

התחלואה בסרטן בילדים נובעת לרוב ממוטציות סומטיות בגנים המקודדים לבקרים אפיגנטיים דוגמת היסטונים. לדוגמה, כ-80% מגליומות הנקראות P16, שהן שאתות מוח בילדים, כוללות מוטציה סגולית בהיסטון 3.3H, שבה מוחלפת החומצה האמינית ליזין במקום 27 במתיונין. מוטציה זו פוגעת בפעילות מעכבת שיעתוק של ההיסטון, אך לא ברור משפיעה פגיעה זו על הופעת שאתות. **לארסון** וחב' (Cancer Cell 2019;35:140)