

# ארגמנת של קרישה וחסר טסיות דם (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP) במטופלת שלקתה בסרטן שד

תקציר:

נשאית BRCA1 בת 49 שנים התקבלה לכריתת שד דו־צדדית בעקבות ממאירות שד שמאל (לאחר למפקטומיה והקרנות באותו השד בעבר) ולשחזור מידי באמצעות מרחיבי רקמה. לאחר הניתוח הופיעו סימני זיהום בשד שמאל, שבועיים טופלה באנטיביוטיקה. כעבור מספר ימים הופיעו סימנים נירולוגיים קלים, שבועיים עברה בירור נרחב, ויום למחרת עברה אירוע של פרוקסים. בד בבד עם הופעת הסימנים הקליניים, הופיעו תרומבוציטופניה ואנמיה, אשר לוו בשברי תאים במשטח דם היקפי ובירידה בפעילות ADAMTS13. מכלול הסימנים והתסמינים הוביל לאבחנה של ארגמנת של קרישה וחסר טסיות דם (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP), אשר נגרמה ככל הנראה מן הטיפול האנטיביוטי. המטופלת החלה טיפול בפלסמפרזיס ובסטרואידים עם רזולוציה של הממצאים.

יעלה בן נפתלי  
אורי סמואל דואק  
יהודה אולמן

המחלקה לכירורגיה פלסטית ומשחזרת,  
רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות  
האדם, חיפה

לסיכום, על מחלה זו לעלות באבחנה המבדלת במקרים דומים חרף היותה נדירה ביותר, בשל ההשלכות הרות האסון במקרה של כישלון באבחון ובטיפול.

מילות מפתח: סרטן שד; שחזור שד; ארגמנת של קרישה וחסר טסיות דם; ADAMTS13.  
:KEY WORDS Breast cancer; Breast reconstruction; TTP; ADAMTS13; Thrombocytopenia

## הקדמה

ארגמנת של קרישה וחסר טסיות דם (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP) היא הפרעה נדירה במערכת הקרישה, המתאפיינת בהיווצרות קרישי דם זעירים בעורקיקים ובנימיות ברחבי הגוף (מיקרואנגיופטיה פקקתית) ובתצרוכת מוגברת של טסיות המובילה לתרומבוציטופניה. במרבית החולים התופעה נגרמת בשל ירידה ברמות הפרוטאזה ADAMTS13, אשר אמונה על ביקוע פקטור וון-וילברנד (von Willebrand factor - VWF) הפרותרומבוטי, ובכך מתחילה את קסקדת פירוקו [1]. TTP היא מצב חירום רפואי, וללא טיפול מתאים החולה נמצא בסכנת חיים [1, 2]. תופעה זו עשויה להיות נרכשת (כגון כתוצאה מתגובה אוטואימונית), או לנבוע מחסר תורשתי (כגון מוטציה בגן ADAMTS13). במקרה של חשד קליני, יש לבצע הערכה כוללת ולהעניק טיפול בשלב מוקדם ככל האפשר, שכן בטיפול הולם סיכויי ההישרדות עשויים להגיע אף ל-90% [1-4].

Anemia) ותרומבוציטופניה. התסמינים ההתחלתיים כוללים לרוב עייפות, קוצר נשימה, ארגמנת, פטכיות או דימומים אחרים. אולם לעיתים התלונות מינוריות ולא ספציפיות כגון כאבי ראש, חולשה וסחרחורת בלבד (flu-like symptoms). כמו כן, TTP מערבת לעיתים קרובות את מערכת העיכול ואת מערכת העצבים המרכזית, ועובדה זו עשויה להתבטא בתסמינים. מעורבות הכליה ניתנת לאבחון בביופסיה, אך אי סיפקת כליות חדה היא נדירה [1-3].

האבחנה מתבססת על התסמינים הקליניים ועל בדיקות המעבדה (אנמיה מיקרואנגיופטיה ותרומבוציטופניה), ומקבלת משנה תוקף ב-TTP נרכשת עם מדידת פעילות נמוכה של ADAMTS13. הטיפול הוא בהחלפת פלסמה באופן דחוף, ובסטרואידים [1, 2, 6, 7]. בפרשת החולה הנוכחי אנו מדווחים על מטופלת במחלקה לכירורגיה פלסטית בבית החולים רמב"ם, אשר אובחנה עם TTP נרכשת.

## מפרשת החולה

במרץ 2017 אושפזה באופן אלקטיבי במחלקה לכירורגיה פלסטית בבית החולים רמב"ם נשאית BRCA1 בת 49 שנים, לניתוח כריתת שדיים דו־צדדית, בשל ממאירות שד שמאל (צד ימין מניעתית), ולשחזור מידי דו־שלבי מבוסס משתלים (משמע: בנייתוח הראשון משתמשים במרחיבי רקמה, אשר לאחר ניפוח הדרגתי באופן אמבולטורי

TTP נרכשת ניתנת לאבחון בין היתר על ידי הערכת רמות אנזים ה-ADAMTS13, וזאת על ידי מדידת פעילותו, המוגדרת כחסר חמור במקרה של פעילות הנמוכה מ-10% מהטווח התקין. פעילות נמוכה זו מאששת את האבחנה [1, 5]. שכיחות המחלה בקרב מבוגרים היא 3:1,000,000 ובקרב ילדים 1:10,000,000 [5], ומאפייניה הקלאסיים הם אנמיה המוליטית מיקרו־אנגיופטיה (Microangiopathic Hemolytic, MAHA)



אנטיביוטי [6–9]. פרשת חולה לא פשוטה זו מדגישה את חשיבות הטיפול הרב-דיסציפלינרי במסגרת בית חולים, ואת ערכה של האבחנה המבדלת הרחבה, הכוללת בתוכה גם אבחנות נדירות; שכן, במקרה של TTP, טיפול מהיר ויעיל הוא מציל חיים.

### לסיכום

בעת הופעת תרומבוציטופניה חמורה, בשילוב עם אנמיה ותסמינים נוירולוגיים, יש לכלול באבחנה המבדלת ארגמנת של קרישה וחסר טסיות דם (TTP). בעיה רפואית זו מחייבת אבחון מהיר וטיפול הולם המציל חיים.

#### מחברת מכותבת: יעלה בן נפתלי

המחלקה לכירורגיה פלסטית ומשחזרת, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם רחוב העלייה השנייה 23 א', חיפה  
 yeelab@gmail.com :דוא"ל

בפרשת החולה שהוצגה דווח על מטופלת שלקתה ב-TTP והציגה הסתמנות קלינית שעיקרה נוירולוגית (כאבי ראש, תסמינים נוירולוגיים ופרקוס) לצד קפיצה חדה וחד פעמית בחום גופה ("פיק"). ללא תפרחת ארגמנתית, הפטכיות האופייניות או אכימוזות [10]. בבדיקות מעבדה הודגמו עלייה בקריאטינין, תרומבוציטופניה, אנמיה, סכיסטוציטים במשטח היקפי, רמת ADAMTS13 נמוכה ורמת נוגדנים גבוהה. בעקבות הממצאים החלה לקבל טיפול בפלסמפרזיס במישלב עם סטרואידים. תגובתה לטיפול הייתה טובה: התסמינים חלפו וערכי המעבדה חזרו לטווח התקין. התופעה הייתה נרכשת, ככל הנראה בעקבות טיפול אנטיביוטי, ייתכן על רקע הטיפול בטווצין.

אומנם במתן טיפול הולם שיעורי ההישרדות גבוהים, אך ב-TTP נרכשת חלק מהמטופלים סובלים מאירוע חוזר, ומצב זה מחייב אותם להיות במעקב לכל חייהם [1]. המטופלת ממשיכה במעקב המטולוגי במוסדנו, לצד הטיפול האונקולוגי המשלים. TTP היא תופעה רפואית נדירה, ומתי מעט פרשות החולים שתוארו בספרות על TTP נרכשת כתוצאה מטיפול

### ביבליוגרפיה

- George J & Cuker A, Acquired TTP: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 2018).
- <https://www.uptodate.com/contents/acquired-ttp-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- George JN & Nester CM, Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014; 371:654.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA & al, Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1676.
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR & al, Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. Blood Adv 2017; 1:590.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA & al, Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1676.
- Bulvik S, Ben-Tal O, Shimoni Z & al, Pulsed high-dose dexamethasone in resistant immune thrombotic purpura. Harefuah. 1996 Jul;131(1-2):18-20, 71.
- Stein GY, Blickstein D, Orlin J & al, Long-term response to rituximab in patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Isr Med Assoc J. 2011 Jul;13(7):398-401.
- Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR & al, Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood. 2015 Jan.
- Aster RH & Bougie DW, Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2007;357(6):580-587.
- George JN, Raskob GE, Shah SR & al, Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. Ann Intern Med. 1998;129(11):886-890.
- James NG & Cuker A, Drug-induced thrombotic microangiopathy. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 2018).
- [https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy?search=DRUG%20INDUCED%20TTP&source=search\\_result&selectedTitle=1~46&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy?search=DRUG%20INDUCED%20TTP&source=search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1)
- Brain MC, Dacie JV & Hourihane DO, Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. Br J Haematol 1962; 8:358.