

אלפא-טריפטזמיה תורשתית - אבחנה חדשה, תסמינים מוכרים

תקציר:

תאי הפיטום מוכרים עקב תפקידם בתגובה האלרגית, ומעורבותם במחלות כגון תסמונת שפעול תאי הפיטום ומסטוציטוזיס מערכתית. אחד מהחלבונים המופרשים בתגובה לשפעול תאי פיטום הוא טריפטזה. לאחרונה התבססה אבחנה חדשה - אלפא טריפטזמיה תורשתית אשר נגרמת עקב ריבוי במספר העותקים של הגן המקודד ליצירת אלפא-טריפטזה. לתסמונת זו תסמינים אופייניים, וכן מאפיינים ביוכימיים וגנטיים ייחודיים. במאמר זה אנו מדווחים על פרשת החולה הראשונה אשר אובחנה בישראל כלוקה באלפא-טריפטזמיה תורשתית. מודגשים במאמר התסמינים האופייניים, הבירור הביוכימי והגנטי הנדרש לצורך קביעת האבחנה, ואפשרויות הטיפול.

ענת כהן אנגלר¹
רונית קונפינו כהן^{2,1}
יוסף מקורי^{2,1}

¹היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, המרכז לחקר מחלות תאי פיטום על שם הרברט, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא
²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: טריפטזה; אלפא-טריפטזמיה תורשתית.
:KEY WORDS Hereditary alpha-tryptasemia ;Tryptase

תאי הפיטום המתבטאת בהסתמנות קלינית אופיינית המלווה ברמה מוגברת וקבועה של טריפטזה בדם. תופעה זו מוגדרת כאלפא-טריפטזמיה תורשתית [2,3].

הקדמה

תאי פיטום (mast cells) מוכרים כתא המרכזי בתגובה האלרגית, בעיקר זו המתווכת על ידי נוגדנים מקבוצת ה-IgE. ההסתמנות הקלינית האופיינית לשפעול תאי הפיטום היא תוצאת ההשפעה הביולוגית של מגוון המתווכים הכימיים המופרשים מתאים אלו בעקבות שפעולם. תופעות אלה כוללות ביטויים קליניים כמו נזלת אלרגית, חרלת (אורטיקריה) ואנפילקסיס. לאחרונה הוגדרה תסמונת שפעול תאי הפיטום (mast cell activation syndrome – MCAS) המוגדרת על פי קיומם של שלושה קריטריונים: תופעות קליניות המערבות לפחות שתי מערכות (כמו קוצר נשימה, אנגיואדמה, תפרחת, כאבי בטן ושלשול), עלייה משמעותית ברמת אחד ממתווכי תאי הפיטום - טריפטזה בדם ההיקפי בסמוך להתקף (חצי שעה עד שעתיים מתחילתו), והקלה משמעותית בעוצמת ההתקפים ובתכיפותם בעקבות טיפול במייצבי תאי פיטום ו/או בחוסמי מתווכים כמו נוגדי היסטמינים, חוסמי לויקוטריאנים וכדומה.

מפרשת החולה

מדווח במאמרנו על אישה בת 52 שנים, ברקע דלקת כרונית במפרק הכסל (סקרואליאיטיס), מטופלת בסלזופירין. הופנתה לבירור מרפאת אלרגיה עקב אירועים חוזרים ונשנים של חרלת (אורטיקריה) ואנגיואדמה, ובנוסף התקפים של כאב בטן ושלשול, במקביל לכאב במפרקי האגן והברכיים. ההתקפים נמשכו מספר ימים בכל פעם, וביניהם היו מספר ימים של הפוגה. בבדיקתה הגופנית נמצאה גמישות יתר של מפרקי כפות הידיים. בירור נרחב של מערכת העיכול שכלל הדמית טומוגרפיה מחשבית, קולונוסקופיה וגסטרוסקופיה - לא העלה ממצא חריג. בדיקת לשד העצם הייתה תקינה אף היא. בחשד לקיומה של תסמונת שפעול תאי הפיטום, נלקחה רמת טריפטזה בסיסית שנמצאה מוגברת במקצת - 12.2 ננוג'מ"ל (טווח הנורמה = 0 - 11.4 ננוג'מ"ל). בדיקה זו בוצעה שלא בסמוך להתקפים שתוארו לעיל.

לנוכח זאת, ניתן להבין שתגובה אלרגית המצוינת לעיל והמתווכת על ידי IgE תיכלל בהגדרה ה"ל של MCAS ותוגדר כ-MCAS משני לגירוי חיצוני (secondary MCAS). במקרים אלו רמת הטרפטזמה הבסיסית היא תקינה. לעומת זאת, תופעות הקשורות לשגשוג תאי פיטום עקב מוטציה ספציפית בקולטנים על פני תאים אלו, כמו מסטוציטוזיס, יוגדרו כ-MCAS ראשוני (primary MCAS). במקרים אלו, רמת הטרפטזמה גבוהה באופן קבוע. במקרים מסוימים, יש הסתמנות קלינית אופיינית העונה על הקריטריונים שצוינו לעיל, אך ללא גורם חיצוני ברור וללא אבחנה של מסטוציטוזיס מערכתית. לפיכך מוגדר מצב זה כ-MCAS אידיופטי [1]. לאחרונה, דווח על פרעה נוספת בתפקוד

שילוב של התלונות המתוארות עם רמת טריפטזה גבוהה, ללא גירוי חיצוני ברור ובדיקת לשד עצם תקינה, העלה חשד לאלפא-טריפטזמיה תורשתית. לפיכך, נבדק הגן המקודד לאלפא טריפטזה. בדיקה זו העלתה נוכחות שני עותקים של מקטע הגן TP5AB1. החולה טופלה בחוסמי קולטני היסטמין מסוג H-1 ו-H-2 ובחוסמי לויקוטריאנים (montelukast), שהביאו להקלה בתסמינים שתוארו לעיל. להרחבת הבירור ואישוש האבחנה, נבדקה רמת טריפטזה גם באחותה, שאינה סובלת מתסמינים רלבנטיים, וגם בה נמצאה רמה גבוהה של 12.5 ננוג'מ"ל.

דיון

טבלה 1:

אבחנה מבדלת של רמת טריפטזה בסיסית גבוהה

המקור התאי של הטריפטזה	אבחנה
מילובלסטטים, בזופילים, תאי פיטום	מחלות מילופרוליפרטיביות
בזופילים צעירים שבטיים	מחלות מילופרוליפרטיביות בזופיליות
תאי פיטום שבטיים	ליקמיה אאוזינופילית כרונית FIP1L1/PDGFRA POS
תאי פיטום חד שבטיים	מסטוציטוזיס מערכתית (systemic mastocytosis)
תאי פיטום	אלפא טריפטזמיה משפחתית
תאי פיטום	מחלת כליות חמורה / אי ספיקת כליות

הרגיש בנוסף, קיימת שכיחות מוגברת של הפרעות בעור (כגון גרד ממושט ונטייה להסמקה), גמישות יתר במפרקים, כאבי מפרקים, דיסאוטונומיה המתבטאת בתת לחץ דם אורטוסטטי, בפלפיטציות, בדופק מואץ (טכיקרדיה), בנטייה לעילפון, ובתלונות על כאב כרוני ועייפות כרונית. תגובות אנפילקטיות לעקיצת דבורה אף הן דווחו בשכיחות מוגברת. הטיפול מותאם אישית לפי התסמינים. לתסמינים בעור ולתסמינים במערכת העיכול מומלץ טיפול בחוסמי קולטן היסטמין מסוג H1 ו-H2, בהתאמה. בחולים עם תסמינים מערכתיים חמורים או אנפילקסיס, יש לנסות לזהות גורם הדק כמקובל במצבים אלו, להנחות להימנעות בהתאם לתוצאות הברור, ולצייד במזרק אדרנלין אוטומטי (אפיפן) [3,2]. מאחר שבשלב זה המידע הקליני אודות המחלה דל ביותר, אין עדיין קווים מנחים או עדויות ברורות לגבי אפשרויות הטיפול.

לנוכח האמור לעיל, המלצתנו כיום היא להפנות את החולה לבירור ביוכימי – בדיקת טריפטזה בסיסית ובירור גנטי, במקרים של מטופלים הסובלים משילוב תסמינים של שתי מערכות או יותר מתוך הבאים:

ממצאים התקפיים של הסמקה בעור, גרד או חרלת (אורטיקריה), תופעות דיסאוטונומיות כגון דופק מואץ (טכיקרדיה) או טכיקרדיה אורטוסטטית (POTS), תופעות פונקציונליות של מערכת העיכול כגון כאבי בטן התקפי ושלשול כרוני, תנועות יתר של מפרקים כגון Ehler's Danlos, ובחשד לשפעול יתר של תאי הפיטום על פי הקריטריונים שצוינו לעיל.

לסיכום

מובא במאמרנו תיאור של חולה הלוקה באלפא-טריפטזמיה משפחתית. זוהי אבחנה חדשה שהיא ככל הנראה שכיחה יחסית באוכלוסייה. יש צורך בהעלאת המודעות לאבחנה זו ולאפשרויות הבירור והטיפול בחולים אלו.

מחבר מכותב: יוסף מקורי

היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית
 המרכז לחקר מחלות תאי פיטום על שם הרברט
 מרכז רפואי מאיר, רחוב טשרניחובסקי
 כפר סבא 44281
 טלפון: 09-7472718
 פקס: 09-7472362
 דוא"ל: ymekori@gmail.com

טריפטזה היא חלבון המיוצר על ידי תאי פיטום ובזופילים. החלבון קיים בשתי תצורות, אלפא וביתא. שתי תצורות החלבון קיימות בצורה שאינה פעילה (protryptase) ותצורת הביתא גם עוברת תהליך חיתוך אשר הופך את החלבון לפרוטאזה פעילה (tryptase). בצורתו שאינה פעילה, החלבון מופרש באופן קבוע למחזור הדם, הן בתצורת אלפא והן בתצורת ביתא. לא זוהה עד כה תפקיד פיזיולוגי לחלבון בצורתו הזו. בצורתו הפעילה, הטריפטז מאוחסן באברוני ההפרשה של תאי הפיטום והבזופילים (אם כי כמותו גבוהה בהרבה בתאי הפיטום). בעת שפעול התאים, לדוגמה, בעת תגובה אלרגית מתווכת IgE, משוחרר הטריפטז אל מחזור הדם יחד עם היסטמין וחלבונים מתווכי דלקת שונים [4]. בדיקת המעבדה הנוהגת כיום מתייחסת לרמתו הכוללת של טריפטזה (אלפא וביתא). עלייה משמעותית ברמת טריפטזה המעידה על שפעול תאי פיטום מוגדרת כעלייה של 20% מעל למצב הבסיסי + 2. דהיינו, אם הרמה הבסיסית של טריפטזה היא 5 ננוג'מ"ל, הרי שעלייה לרמה שמעל 8 ננוג'מ"ל (5x1.2) (+ 2) תיחשב למשמעותית ותיחוס לשפעול תאי הפיטום [1] – כל זאת בפרק הזמן הסמוך לתחילת ההסתמנות הקלינית ולא יאוחר מארבע שעות לאחר מכן. הסיבה לכך היא שבניגוד להיסטמין, המתפרק במהירות לאחר הפרשתו מתאי הפיטום, רמת טריפטזה בדם מגיעה לשיאה כשעה לאחר תחילתו של אירוע שחרור הגרנולות ויורדת בהדרגה לאחר מכן, עם מחצית חיים של כשעתיים [5].

רמת טריפטזה בסיסית נבדקת 24 שעות לפחות לאחר האירוע החשוד לשפעול תאי הפיטום. רמה תקינה של טריפטזה בדם היקפי מוגדרת כ- < 11.4 ננוג'מ"ל, אולם במחקרים עדכניים נמצאה ב-4%-6% מהאוכלוסייה הכללית רמה בסיסית מוגברת [3,2]. ברוב המטופלים, הגורם והמשמעות של ממצא אקראי זה אינם ידועים. רמות טריפטזה בתסמונת האלפא טריפטזמיה הן גבוהות במעט מהסף העליון של רמת טריפטזה בדם (בדרך כלל בין 8-20 ננוג'מ"ל), בעוד שבמצבים כמו מסטוציטוזיס מערכתית ערכי הטריפטזה גבוהים משמעותית (< 20 ננוג'מ"ל) ועולים ככל שהמחלה מתקדמת ומסת התאים גדלה [6]. אבחנה מבדלת של עליית ריכוז הטריפטזה הבסיסי בדם מובאת בטבלה 1. אלפא-טריפטזמיה תורשתית מתאפיינת ברמת בסיס גבוהה במקצת של טריפטזה או ברמה שהיא בטווח העליון של הנורמה, זאת בעקבות הכפלה או שילוש של הגן המקודד ליצירת אלפא-טריפטזה (TPSAB1) הנמצא על הזרוע הקצרה של כרומוזום 16. בהתאם למספר העותקים העודפים, עולה רמת הטריפטזה הבסיסית, ועולה גם שכיחות התסמינים המדווחים [3,2]. ההפרעה הגנטית עוברת בתורשה אוטוזומית דומיננטית. בקרב אנשים אצלם זוהה ריבוי עותקים של TPSAB1, נמצאו רמות טריפטזה שגבוהות מ-8 ננוג'מ"ל, כאשר הרמה הממוצעת בעקבות עותק כפול של הגן היא 15±5 ננוג'מ"ל ובעקבות עותק משולש 24±6 ננוג'מ"ל [3,2]. התסמינים הקליניים המאפיינים מחלה זו הם כאלה אשר לרוב נחשבים כ"פונקציונליים" ומערבים מספר מערכות. התסמינים הנפוצים ביותר הם במערכת העיכול: כאב בטן, שלשול, צרבת ותסמינים המדמים את תסמונת המעי

ביבליוגרפיה

1. Valent P, Akin C, Bonadonna P & al, Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019 doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
2. Lyons & Jonathan J, Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Aug;38(3):483-495.
3. Lyons JJ, Stotz SC, Chovanec J & al, A common haplotype containing functional CACNA1H variants is frequently coinherited with increased TPSAB1 copy number. *Genet Med*. 2018 Apr;20(5):503-512.
4. Akin C, Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):349-355.
5. Schwartz LB, Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:594-8.
6. Metcalfe DD & Mekori YM, The pathology and pathogenesis of mastocytosis. *Ann Rev Pathol: Mechanisms of Disease*, 2017 Jan 24;12:487-514.

כרוניקה

הדבקת עובדי בריאות בארה"ב בנגיף קורונה החדש



במספר סוגיות שרובן מתייחסות למיעוט בפירוט הנתונים, כולל שימוש בציוד מגן אישי, או נוכחות בביצוע פרוטוקולים יוצרי ארוסולים. המחברים מדגישים את חשיבות שמירה על בריאות צוותי הרפואה, ונקיטת אמצעי מיגון אישי, כולל נשמיות N95 או לפחות מסכה כירורגית במקרה של חוסר.

Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 14 April 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6external icon>.

איתן ישראלי

המרכז לבקרת מחלות ומניעתן בארה"ב פרסם נתונים על הדבקת עובדי בריאות עד לתאריך 9 באפריל 2020. דווח על 9282 אנשי צוות רפואי (HCP) שנדבקו, בגיל חציוני של 42 שנים ו-73% מהם נשים. על פי הצהרות 1423 עובדים, 55% נחשפו במקום העבודה, 27% בבית מקרוב משפחה, 13% בקהילה ו-5% הצהירו על חשיפות משולבות. לא מצוין בפירוט במאמר האם בקרב עובדי הבריאות נכללים גם עובדי מעבדות, אך מאופי העבודה ניתן להניח כי חלקם מזערי אם בכלל קיים. מתוך כל הנדבקים בכל קבוצות הגיל, נזקקו כ-8.5% לאשפוז, 2.1%-4.9% לטיפול נמרץ ו-0.3%-0.6% נפטרו (27 איש סה"כ). מחקר זה לוקה