

אבחון מעבדה בשיטות שונות של הפרין משרה תרומבוציטופניה - ניסיון של מרכז רפואי גדול בישראל

תקציר:

הקדמה: חשיפה להפרין המשרה תרומבוציטופניה (heparin-induced thrombocytopenia - HIT) קשה מאוד לאבחון. אבחון חשיפה להפרין המשרה תרומבוציטופניה מסתמך על שילוב בין אבחנה קלינית ואבחנה במעבדה, המאפשר לאתר נוכחות נוגדים כנגד תצמיד של 4 platelet activating factor ושל הפרין. איתור הנוגדים כנגד התצמיד יכול להתבצע בשיטה אימונולוגית ובשיטה פונקציונאלית. למרות היישום הנרחב של שיטות סקר אימונולוגיות, יש צורך גם בבדיקות הפונקציונאליות שמתבצעות במעבדות מומחיות מועטות בלבד.

מטרות: בחינת הניסיון של מרכז רפואי ראשי באבחון קליני ומעבדתי כשעולה חשד להפרין המשרה תרומבוציטופניה.

שיטות מחקר: סקירה רטרוספקטיבית במאגר נתוני המעבדה ההמטולוגית של תוצאות ובדיקים עם חשד להפרין המשרה תרומבוציטופניה, שעברו בירור במעבדה לאבחון הפרין המשרה תרומבוציטופניה (המ"ת) בשתי שיטות אימונולוגיות שונות בתקופות זמן שונות, בין השנים 2008-2011 בשיטת PaGIA ובין השנים 2012-2016 בשיטת Milenia. בחלק מהחולים שקיבלו תוצאה גבולית או חיובית בוצע המשך בירור בבדיקה פונקציונאלית של איגור טסיות דם לאבחון הפרין המשרה תרומבוציטופניה.

תוצאות: בדיקת סקר אימונולוגית בוצעה עבור 412 חולים שנחשד כי נחשפו להפרין המשרה תרומבוציטופניה. נמצא הבדל בשיעור התוצאות השליליות המאובחנות באמצעות שתי השיטות האימונולוגיות השונות. בשיטת ה-Milenia היה שיעור התוצאות השליליות הכוזבות גבוה משיטת ה-PaGIA - 75% לעומת 63% באופן מובהק סטטיסטית (P=0.03). כמו כן, בשיטת ה-Milenia התקבלו פחות תוצאות גבוליות מאלה שהתקבלו בשיטת ה-PaGIA 14% לעומת 18%, בהתאמה. שיעור הבדיקות החיוביות באיגור טסיות בשיטת Milenia היה 51.7% לעומת 25% בשיטת ה-PaGIA. מכלל התוצאות האימונולוגיות הגבוליות, 36% מהנבדקים עם תוצאה גבולית ב-PaGIA הציגו נוגדים שאינם סגוליים (specific) להפרין בתבחין הפונקציונאלי, לעומת 10% מהתוצאות הגבוליות שהתקבלו ב-Milenia. תוארו מחלות הרקע, סיבוכים ושיעור ההישרדות של 14 נבדקים חיוביים להמ"ת שנמצאו נתוניהם הקליניים לצורך ניתוח.

מסקנות: בדיקת הסקר בשיטת Milenia שיפרה את האבחון האימונולוגי להפרין המשרה תרומבוציטופניה במעבדה להמטולוגיה במרכז הרפואי רמב"ם, מאחר שהעלתה את מספר התוצאות השליליות והקטינה את מספר התוצאות הגבוליות בבדיקת הסקר. לא בכל תוצאה חיובית בבדיקה האימונולוגית מתקבלת גם תוצאה חיובית בשיטה הפונקציונאלית. נודעת חשיבות רבה בהמשך בירור של כל תוצאה גבולית או חיובית בבדיקות הסקר בשיטה הפונקציונאלית, כדי לאשש נוכחות נוגדים פעילים של הפרין המשרה תרומבוציטופניה וכדי למנוע אבחון שגוי.

דיון: על מנת להגיע לאבחון מעבדה של הפרין המשרה תרומבוציטופניה, יש לבצע תחילה בדיקת סקר לאיתור נוגדני הפרין המשרה תרומבוציטופניה. בתוצאות בדיקת סקר שלילית ניתן לשלול נוכחות נוגדנים כנגד המשרה תרומבוציטופניה אם קיימת סבירות קלינית נמוכה להימצאותם. כאשר מתקבלת תוצאת בדיקת סקר גבולית או חיובית, יש צורך לבצע המשך בירור בבדיקה פונקציונאלית להפרין משרה תרומבוציטופניה.

לסיכום: אבחון הפרין המשרה תרומבוציטופניה הוא דוגמה למצב קליני חמור המצריך שיתוף פעולה הדוק בין הקלינאי לצוות המעבדה כדי לקבוע אבחנה בהקדם.

ענת קרן פוליטנסקי^{2,1}
רון הופמן^{3,1}
יונה נדיר^{3,1}
בנימין ברנר^{3,1}
גלית שריג^{3,2,1}

¹יחידת הקרישה, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה
²מעבדה המטולוגית, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה
³הפקולטה לרפואה, טכניון, מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

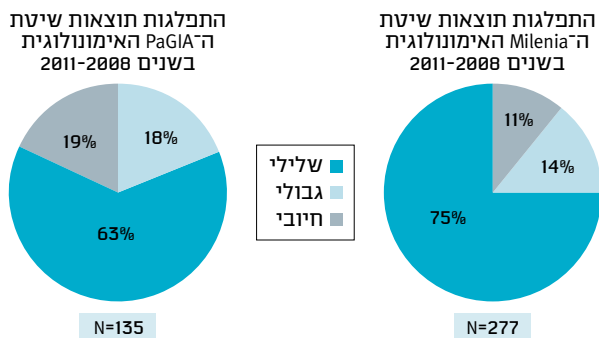
הקדמה

שיטת Milenia: בוצעה במעבדה בין השנים 2012–2016 ונבחנו בה 277 חולים. שיטה אימונולוגית של, Biotec GmbH, Gießen, Germany ובה 5 מיקרול' נסיוב הוטענו בקסטה אופקית בתוספת 2 טיפות בופר, התוצאות נקראו לאחר 10 דקות. **איגור טסיות דם:** שיטה פונקציונאלית ספקטרוטומוטרית לזיהוי נוגדנים פעילים להמ"ת המבוצעת באמצעות מכשיר אגרומטר (Helena AggRAM). פלסמה עשירה בטסיות דם הופקה משני תורמים בריאים לפחות על ידי סכרוז של חמש דקות ב-120 גרם. סך הכול 150 מיקרול' מהפלסמה הודגרו עם 25 מיקרול' ריכוזים עולים של הפרין (0 יח"מ"ל, 0.1 יח"מ"ל, 1 יח"מ"ל, 10 יח"מ"ל, 100 יח"מ"ל) או קלקסאן (0 יח"מ"ל, 0.1 יח"מ"ל, 1 יח"מ"ל, 10 יח"מ"ל) למשך 15 דקות. בסיומה הוספו 75 מיקרול' מדגימת הנסיוב של הנבדק ונמדד השינוי במעבר האור המעיד על שיעור איגור הטסיות. כל הנבדקים שאובחנו עם המ"ת חיובי או גבולי הועברו ברגע האבחון לטיפול בתכשיר פונדפרינוקס (Arixtra) ללא חשיפה נוספת להפרין או לקלקסאן. התיקים הרפואיים של 14 נבדקים בעלי תוצאה חיובית בשיטת Milenia ובשיטה הפונקציונאלית להמ"ת נסקרו ומתוכם בוצע ניתוח של שיעור התמותה, שיעור ההישרדות, מחלות הרקע והסיבוכים הקליניים במהלך אשפוזם.

תוצאות

מכלל הבדיקות הפונקציונאליות שנעשו בתקופת המחקר בשנים 2008–2016 באיגור טסיות דם, 77% מהבדיקות בוצעו בנבדקים שנחשפו להפרין ו-23% מהבדיקות בוצעו לנבדקים שנחשפו לקלקסאן. מתוך הדגימות שנבדקו עם חשד להמ"ת בתבחינים האימונולוגיים, 63% מהדגימות שנבדקו ב-PaGIA היו שליליות לעומת 75% מהדגימות שנבדקו בשיטת Milenia, והבדל זה בשיעור הבדיקות השליליות בכל תבחין הגיע למובהקות סטטיסטית (p=0.03). 18% מהדגימות שנבדקו ב-PaGIA היו גבוליות לעומת רק 14% דגימות גבוליות שנמצאו ב-Milenia (ללא הגעה למובהקות סטטיסטית). פילוח התוצאות של שני התבחינים האימונולוגיים מובא בתרשים 1.

תרשים 1: ההתפלגות הסטטיסטית של תוצאות שתי הערכות האימונולוגיות. בתרשים השמאלי בדיקת PaGIA שנערכה בשנים 2008-2011. בתרשים הימני בדיקת Milenia שנערכה בין השנים 2012-2016. ההבדלים בין התוצאות השליליות הגיעו למובהקות סטטיסטית (P=0.03)



הפרין משרה תרומבוציטופניה (המ"ת) (Heparin-induced thrombocytopenia) הינו מצב של קרישת יתר אשר ללא טיפול מתאים עלול לסכן חיים. המצב נגרם כאשר מולקולות הפרין או הפרין בעל משקל מולקולארי נמוך, כגון קלקסאן, נקשרות ל-platelet factor 4 (PF4) ונוצרים נוגדנים מסוג IgG כנגד התצמיד. הנוגדנים מובילים לשפעול טסיות וגורמים לקרישת יתר ולתרומבוציטופניה [1]. המדד הקליני הנפוץ ביותר לאבחון המ"ת הוא ניקוד ה-4Ts הניתן על פי מדדים של מידת התרומבוציטופניה, תזמון התרומבוציטופניה ביחס למתן ההפרין, הימצאות קרישים בחולה והיעדרות גורמים נוספים של אבחנה מבודלת. הגישה כיום על פי ההנחיות היא כי אם תוצאת הניקוד הקליני היא בינונית או גבוהה, יש צורך לאשש מצב של המ"ת באמצעות תבחין מעבדה [2].

באמצעות שיטות מעבדה פונקציונאליות ניתן להבחין בהימצאות נוגדנים פעילים כנגד תצמיד הפרין ו-PF4 [3]. אולם שיטות אלו נעשות רק במעבדות מומחיות עם אנשי מקצוע מוכשרים. השיטות מסובכות ליישום, קיימים קשיים בנייתוח התוצאות, והזמן עד לקבלת תשובה עשוי להתארך אף מספר ימים. על כן, פותחו ברבות השנים שיטות סקר אימונולוגיות המשמשות לחיזוי המ"ת, שמבוססות על זיהוי נוגדנים מסוג IgG או IgM ונועדו להקל על האבחון במעבדה [4]. שיטות הסקר האימונולוגיות הללו הן לרוב קלות לביצוע ומהירות, כך שהזמן למתן תשובה מתקצר לפחות משעה. לכל שיטה יש את מדדי הרגישות והסגוליות (ספציפיות) שלה, והמעבדה המבצעת היא זו שמחויבת להביא לידיעת הקלינאים את היתרונות, החסרונות והמגבלות של השיטה האימונולוגית והפונקציונאלית שהיא מבצעת. השיטה האימונולוגית שהייתה נהוגה במעבדה להמטולוגיה ברמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, הוחלפה בשנת 2012 לשיטה אימונולוגית אחרת לאחר ביצוע הליך תיקוף כמקובל. במחקר זה סקרנו באופן רטרוספקטיבי את תוצאות הבדיקות האימונולוגיות והפונקציונאליות של דגימות הנבדקים שנשלחו לבירור המ"ת בין השנים 2008–2016.

מטרת: לבצע ניתוח של אופן ויעילות אב של מרכז רפואי גדול בישראל.

שיטות מחקר

נערך מחקר רטרוספקטיבי של איסוף נתונים ממאגר המידע במעבדה להמטולוגיה ברמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, זוהו בו 412 חולים שעברו בירור להמ"ת בין השנים 2008–2016.

שיטת PaGIA: בוצעה במעבדה בין השנים 2008–2011 ונבחנו בה 135 חולים. שיטה אימונולוגית של חברת Biorad, Munich Germany שבה 10 מיקרול' נסיוב הוטענו בכרטיסיית ג'ל אנכי בתוספת 150 μm בופר עם פולימר מצופה בתצמיד PF4-Heparin, לאחר חמש דקות בוצע סכרוז למשך עשר דקות ונקראו התוצאות מהג'ל.

עם תוצאת Milenia חיובית ואיגור טסיות חיובי. שיעור דומה של 37.5% ושל 38% מהדגימות החיוביות ב-PaGIA וב-Milenia פורש כשלילי באיגור טסיות, בהתאמה. כמו כן, באופן דומה לנתוני הדגימות הגבוליות, גם בדגימות החיוביות 37.5% מתוצאות ה-PaGIA החיוביות הציגו נוגדנים שאינם סגוליים להפרין בתבחין הפונקציונאלי לעומת 10% בלבד מהדגימות החיוביות ב-Milenia. בגלל המספרים הנמוכים של בדיקות ה-PaGIA להם בוצע המשך בירור בשיטה הפונקציונאלית, לא ניתן היה להבחין בהבדלים בעלי משמעות סטטיסטית מובהקת בנתונים הללו.

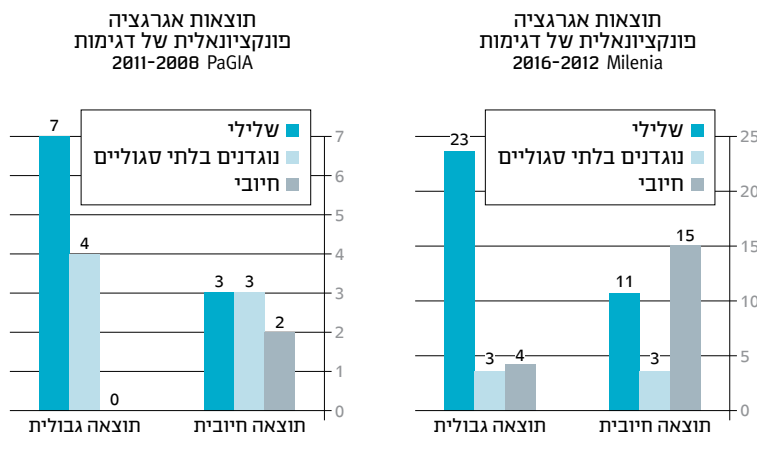
מתוך מאגר הנתונים ניתן היה למצוא פרטים עבור 14 נבדקים שיצאו חיוביים מבחינה מעבדתית להמ"ת בשיטת ה-Milenia ובשיטת איגור הטסיות הפונקציונאלית בין השנים 2016-2012. בטבלה 3 מסוכמים הממצאים הקליניים של החולים הללו. שיעור התמותה במהלך האשפוז בבית החולים היה 42.8% (6 חולים), שני חולים נוספים נפטרו לאחר שחרורם מבית החולים. שיעור ההישרדות היה זהה לשיעור התמותה בבית החולים ועמד אף הוא על 42.8% (6 חולים). שיעור של 50% מהחולים לקו טרם אשפוזם הנוכחי באי ספיקת כליות ומרביתם עברו טיפולי דיאליזה. חלק מהחולים סבלו גם ממחלות רקע אחרות כגון מחלות קרדיוסקולאריות, סרטן וגורמים מסכנים אחרים. שיעור של 28.5% מהחולים היו בתהליך של אלח דם (sepsis) בזמן אשפוזם וב-14.3% (2 חולים) התפתחה פקקת בורידים עמוקים (DVT). בנוסף, 28.5% מהחולים (4 חולים) היו בריאים לפני הגעתם לאשפוז ולא לקו ככל הנראה במחלות רקע, מהם שני חולים נפטרו במהלך האשפוז מדימום במוח, ואילו שניים מהם שוחררו מהאשפוז ללא סיבוכים כלשהם.

מסקנות

מחקרים העלו, כי לתבחין ה-PaGIA יש רגישות (sensitivity) של 96.5% וסגוליות (specificity) של 93.7% וכי לתבחין ה-Milenia יש רגישות של 98.4% וסגוליות של 90.3% [4]. מאחר שנמצא כי יכולת החיזוי השלילית (negative predictive value) של שתי השיטות היא גבוהה, ניתן לשלול חשד להמ"ת בקבלת תוצאה שלילית בתבחין אלו. אולם מאחר שיכולת החיזוי השלילית שלהם אינה 100%, אם עולה חשד קליני גבוה להמ"ת, לא ניתן לשלול המ"ת גם בתוצאה אימונולוגית שלילית. כיוון שבמחקר זה שיעור הבדיקות השליליות בשיטת ה-Milenia היה גבוה באופן מובהק סטטיסטית משיעור הבדיקות השליליות בשיטת ה-PaGIA, ומאחר ששיעור הבדיקות הגבוליות בשיטת ה-Milenia נמצא נמוך יותר משיעור הבדיקות הגבוליות בשיטת ה-PaGIA, הרי שלתבחין ה-Milenia יש יכולת לשמש כבדיקת

תרשים 2:

תוצאות אגרציה פונקציונאלית בשתי בדיקות הסקר. תוצאות תבחין פונקציונאלי באגרומטר שבוצעו עבור תוצאות חיוביות וגבוליות של בדיקות הסקר האימונולוגיות. בתרשים השמאלי בדיקת PaGIA שנערכה בשנים 2008-2011. בתרשים הימני בדיקת Milenia שנערכה בשנים 2012-2016. תוויות הנתונים בעמודות מציינות את מספר החולים בכל קטגוריה



נמצאו הבדלים משמעותיים בין שתי השיטות האימונולוגיות שבהן התקבלה תוצאה חיובית או גבולית אשר נשלחו להמשך בירור בבדיקה פונקציונאלית. במהלך השנים 2008-2011, רק ל-38% מהנבדקים שקיבלו תוצאה חיובית או גבולית בשיטה האימונולוגית בוצע המשך בירור עם הבדיקה הפונקציונאלית, לעומת 83% מהנבדקים בין השנים 2012-2016. בתרשים 2 מודגמת פריסת הנתונים ההשוואתיים בין התוצאות הגבוליות והתוצאות החיוביות בשתי השיטות האימונולוגיות לבין התוצאות הפונקציונאליות אשר בוצעו בהמשך הבירור של הנבדקים. בנייתוח התוצאות הגבוליות בשיטות האימונולוגיות נמצא, כי 36% מתוצאות ה-PaGIA הגבוליות הציגו נוגדנים שאינם סגוליים להפרין בתבחין הפונקציונאלי לעומת 10% מהדגימות הגבוליות ב-Milenia. שאר הדגימות הגבוליות בתבחין ה-PaGIA (64%) פורשו כשליליות בתבחין הפונקציונאלי. בתבחין ה-Milenia, ב-13% מהתוצאות הגבוליות התקבלה תוצאה חיובית בבדיקה הפונקציונאלית וב-77% מהן התקבלה תוצאה שלילית בבדיקה הפונקציונאלית.

בניתוח התוצאות החיוביות בשתי השיטות האימונולוגיות ניתן לראות בפילוח התוצאות, כי רק 25% מהדגימות החיוביות בתבחין ה-PaGIA שעברו תבחין פונקציונאלי פורשו כחיוביות באיגור טסיות (אגרציה), לעומת 52% מהדגימות

טבלה 1:

הנתונים הקליניים של 14 נבדקים עם תוצאת תבחין אימונולוגי ופונקציונאלי חיובי להמ"ת. המספרים בטבלה מציינים את כמות החולים בכל קטגוריה

תמותה באשפוז	רקע קליני						מספר מטופלים (N=14)
	כשל כליות	מחלה קרדיוסקולרית	סרטן	גורם סיכון אחר	ללא גורמי סיכון ידועים	פקקת ורידים עמוקים	
6	6	4	1	2	4	2	14

סיבוכים רפואיים באשפוז			
דימום מוחי	ספטיס	כשל כליתי	פקקת ורידים עמוקים
4	4	1	2

הם מנחים לשלוח דגימת המ"ת לאבחון במעבדה. באופן זה מצטמצם מספר הבדיקות השנתיות הנשלחות למעבדה, והקשר ההדוק בין המעבדה לרופאים המומחים בנוגע לכל חולה וחולה מסייע בהליך האבחון התקין של מצבי המ"ת [7]. קיימות שיטות אימונולוגיות ופונקציונאליות רבות אשר פותחו לאבחון נוגדנים של המ"ת [4], לשיטות הללו יש ספי רגישות וסגוליות אשר חשוב להכיר [8,4]. כל מעבדה הבוחרת את השיטה המתאימה עבורה צריכה לשקול כמכלול את כל הנתונים המובאים על השיטה לרבות, יכולת זיהוי הנוגדנים, מהירות הביצוע, נוחות, בהירות התוצאה, איכות התוצאה, הדירות, אמינות ומחיר הבדיקה. קיימות בדיקות אימונולוגיות איכותיות כגון PaGIA ו-Milenia אשר תלויות במבצע הבדיקה, וקיימות בדיקות אימונולוגיות כמותיות המקנות תוצאה מספרית מדויקת כגון ELISA, והבדיקות במכשור האוטומטי של HemosIL chemiluminescent ו-HemosIL latex agglutination. על אף תפוצתן הרחבה, הבדיקות האימונולוגיות אינן יכולות להיות במרכז תהליך אבחון המעבדה לזיהוי המ"ת. אנו סבורים, וכך גם רבים אחרים, שהן יכולות לשמש כבדיקות סקר בלבד, כך שקיים צורך לאשש או לשלול כל תוצאה חיובית או גבולית בביצוע של המשך בירור בבדיקה פונקציונאלית [8,4,2]. האבחון צריך להסתמך בעיקרו על האבחון הקליני כך שתוצאות המעבדה יכולות לחזק ולתמוך באבחנה הקלינית.

יש לתת את הדעת על הגורמים לכך שבין השנים 2008–2011 בוצעו פחות המשכי בירור לאשרור המ"ת בשיטה הפונקציונאלית לעומת השנים 2012–2016. הסיבה לכך אינה חוסר אמינות, ודאות או ספקות הנובעים מהשיטות האימונולוגיות השונות, אלא בשינוי במדיניות הרופאים מומחי הקרישה במרכז הרפואי רמב"ם בעקבות שינויים בהנחיות הבינלאומיות [2]. בעבר, בהתאם להנחיות, היה מקובל להתייחס כהמ"ת חיובי לנבדקים בעלי ניקוד 4Ts גבוה המלווים בבדיקה אימונולוגית חיובית ללא צורך באשרור התוצאה בשיטה פונקציונאלית, גם בנבדקים בעלי 4Ts נמוך עם תוצאה אימונולוגית גבולית או חלשה נהוג היה להתייחס כשלייליים ללא אשרור נוסף. בשנים האחרונות אנו מבצעים לכל נבדק גבולי או חיובי בבדיקת הסקר גם בדיקה פונקציונאלית לאשרור מצב ההמ"ת [6,2]. אנו רואים במחקר זה כי חולים רבים עם תוצאה חיובית בבדיקת סקר מקבלים תוצאה שלילית בבדיקה הפונקציונאלית. ללא המשך בירור היו חולים אלה מוגדרים כחולי המ"ת, והיו צריכים להימנע מחשיפה להפרין ונגזרותיו למשך כל חייהם, עובדה היכולה ליצור סיבוכים קליניים מיותרים. בצורה מנוגדת לכך, יש נבדקים אשר יצאו גבוליים בבדיקת הסקר אולם יצאו חיוביים בהמשך הברור הפונקציונאלי, ללא המשך בירור הכרחי זה החולים לא היו מאובחנים כהלכה וייתכן והיו בסכנת חיים עקב כך. אין בידנו תיעוד של תוצאת ניקוד ה-4Ts של הנבדקים במחקר ויש צורך בהמשך מחקר מקיף כדי להשוות בין תוצאת ה-4Ts של הנבדקים באבחון הקליני, לבין תוצאת האבחון במעבדה ולמהלך קליני שלהם (השינוי ברמת הטסיות, התגובה לטיפול וכדומה), כדי להגיע למסקנות מקיפות בנושא.

במחקר זה קיימות מספר מגבלות. ראשית, עקב מספר הנבדקים המצומצם עם תוצאה חיובית בשיטת ה-PaGIA באיגור טסיות דם, איננו מצליחים להגיע להבדלים בתוצאות

סקר יעילה יותר בהפחתת כמות המשכי הבירור והצורך לבצע בדיקות פונקציונאליות. במחקרנו, יכולת זו לא באה לידי ביטוי עקב שינוי במדיניות הקלינאים בשנים 2012–2016, מאחר שבשנים הללו בוצעו בפועל יותר המשכי בירור בבדיקה הפונקציונאלית, ושתי השיטות האימונולוגיות לא הורצו במקביל על אותן הדגימות לשם השוואה בין השיטות.

בניתוח הנתונים ההשוואתיים בין תוצאות השיטות האימונולוגיות השונות לבין תוצאת השיטה הפונקציונאלית שלא הגיעו לכדי מובהקות סטטיסטית ניתן להקיש מספר מסקנות. ראשית, מרבית התוצאות האימונולוגיות הגבוליות יצאו שליליות באיגור טסיות, ובתבחין ה-Milenia היו יותר תוצאות גבוליות שהתבררו כשליליות מאלה שבתבחין ה-PaGIA. מאחר שארבעה נבדקים היו גבוליים ב-Milenia אך התבררו כחיוביים בתבחין הפונקציונאלי, אנו ממליצים, בהתאם לספרות המקצועית, לבצע המשך בירור בתבחין פונקציונאלי גם לנבדקים שבדיקת הסקר שלהם גבולית, חלשה או לא ברורה, כדי שלא להחמיץ את אבחנתם החיובית [8,4,2]. שיעור של 38% מבדיקות ה-PaGIA הגבוליות ו-38% מהחיוביות הראו נוגדנים שאינם סגוליים להפרין בתבחין איגור הטסיות, בניגוד ל-10% בלבד מהבדיקות הגבוליות ומהבדיקות החיוביות בשיטת ה-Milenia. עובדה זו יכולה להעיד על חוסר הסגוליות שבזיהוי הנוגדנים כנגד התצמיד הפרין+PF4 בשיטת ה-PaGIA בנוכחות נוגדנים אחרים. פורסם בספרות כי נוגד קרישה זאבתי (lupus anticoagulant) גורם לקבלת תוצאה חיובית כוזבה (false positive) בבדיקת ה-PaGIA, וייתכן שישפיעו גם על תוצאות ה-PaGIA במחקרנו [9].

בקבלת תוצאה חיובית בבדיקת הסקר אין להניח כי תתקבל גם תוצאה חיובית בבדיקה הפונקציונאלית. ניתן לראות כי 52% מכלל הבדיקות החיוביות ב-Milenia ורק 25% מהבדיקות החיוביות ב-PaGIA התגלו כחיוביות בהמשך הבירור בבדיקה הפונקציונאלית. אי המשך בירור לאחר קבלת תוצאה אימונולוגית חיובית עשוי להוביל לקביעת אבחנה חיובית כוזבה לנבדק, תוך סיכנון בסיבוכים קליניים עקב מניעת חשיפה שלא לצורך להפרין.

מבדיקת הנתונים הקליניים של 14 החולים שבדיקתם הייתה חיובית להמ"ת בבדיקת מעבדה בתבחין ה-Milenia ובתבחין הפונקציונאלי, ניתן להסיק כי זהו מצב חד (acute) הגורם לשיעור תמותה גבוה של כ-43%. מרבית הנבדקים הם חולים במצב מורכב הלוקים במחלות רקע רבות, עובדה המקשה על האבחנה הקלינית שלהם. אולם יש גם חולים ללא מחלות רקע הלוקים בהמ"ת לאחר החשיפה להפרין או לקלקסאן, וגם בחולים אלה קיים חשש רב לסיבוכים ואף לסיכון של 50% תמותה.

דיון

מרכזים רפואיים רבים בארץ ובעולם נאבקים, אף בימים אלו, ליצירת הליך אבחון תקין ויעיל למצבי המ"ת הן בהיבט הקליני והן בהיבט המעבדתי [6,5]. אנו סבורים שהצלחנו להגיע למודל אבחון יעיל למצבי המ"ת. האבחון המתחיל בהיבט הקליני מבוצע רק על ידי ייעוץ מטעם רופאים מומחים מיחידת הקרישה. הרופאים המומחים מבצעים סקירה של כל חולה החשוד בהמ"ת, ורק בניקוד 4Ts הגדול מ-4 יחידות

שוונות כדי להסיק מסקנות מובהקות בנוגע לאבחון המדויק ביותר של מצבי המ"ת.

לסיכום

ישנן שיטות סקר אימונולוגיות ושיטות פונקציונאליות רבות לאבחון מצבי המ"ת, יש לבחור את השיטות המתאימות ביותר עבור המעבדה והמרכז הרפואי. הבדיקה הפונקציונאלית, על אף הקשיים בביצועה, הינה הכרחית לדעתנו על מנת להגיע לאבחנה של המ"ת בכל מקרה של תוצאה חיובית או גבולית בבדיקת הסקר. האבחנה הקלינית הינה האבחנה המרכזית בחשד למצבי המ"ת, כאשר התבחנים המעבדתיים יכולים לחזק ולתמוך בה. עבודה משותפת של המעבדה ושל הרופאים המומחים בתחום הקרישה מיעלת ומשפרת את היכולת האבחנתית של מצבי המ"ת.

מחברת מכותבת: ענת קרן פוליטנסקי

המעבדה להמטולוגיה, יחידת הקרישה, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה
 טלפון: 04-7773523
 דוא"ל: anat_keren@rambam.health.gov.il

בעלות משמעות סטטיסטית מובהקת. שנית, מאחר שלא בוצעה בדיקה פונקציונאלית לנבדקים שתוצאת בדיקתם בבדיקות הסקר הייתה שלילית, איננו יכולים להגיע לנתונים משלנו אודות הרגישות והסגוליות של שתי בדיקות הסקר שביצענו, ואיננו יכולים לקבוע בוודאות שלא לנו תוצאות שהן שליליות כזובות (false negative). חסר במחקר הנדבך הקליני של פירוט ותייעוד האבחנה שבוצעה בעזרת ניקוד ה-4Ts, וכן המהלך הקליני של החולים לאחר קבלת תוצאות המעבדה וההתאמה בין האבחנה הקלינית, האבחנה במעבדה והשינויים הקליניים במצב הנבדק. מגבלה נוספת במחקר היא שבוצע ניתוח נתונים קליניים עבור 14 נבדקים בלבד שתוצאתם הייתה חיובית בשיטה האימונולוגית והפונקציונאלית, מאחר שלא היו בידנו נתונים קליניים מספקים על שאר הנבדקים במאגרי הנתונים, וקבוצת המחקר קטנה מכדי שאפשר יהיה להסיק מסקנות. הנתונים במחקר זה מתייחסים לשיטה פונקציונאלית אחת בלבד של בדיקת איגור טסיות דם מתורם בריא בנסיוב הנבדק עם ריכוזים עולים של הפרין/קלקסאן. בגלל נקודות התורפה הללו של המחקר אנו ממליצים על ביצוע מחקר פרוספקטיבי, רב מרכזי, מתוכנן היטב, אשר ישלב בין מרכזים שונים המשתמשים בשיטות אימונולוגיות ובשיטות פונקציונאליות

ביבליוגרפיה

<p>1. Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J & al, Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterisation of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. <i>Thromb Haemost</i>, 1994; 71: 247-251.</p> <p>2. Linkins LA, Dans AL, Moores LK & al, Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical</p>	<p>Practice Guidelines. <i>Chest</i>, 2012;141: e495S-e530S.</p> <p>3. Isenhardt CE & Brandt JT, Platelet aggregation studies for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Am J Clin Pathol</i>, 1993; 99(3): 324-30.</p> <p>4. Nagler M & Bakchoul T, Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced Thrombocytopenia. <i>Thromb Haemost</i>, 2016; 116: 823-834.</p> <p>5. Lim MY, Foster J, Rourke A & al, Initial and long term impact of a multi-disciplinary task</p>	<p>force in the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. <i>JTH</i>, 2018; 45:130-134.</p> <p>6. Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y & al, Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. <i>JTH</i>, 2011; 9: 2498-500.</p> <p>7. Warkentin TE, Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)</p>	<p>and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. <i>Thromb Haemost</i>, 2016;813-822116.</p> <p>8. Favaloro EJ, Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? <i>Am J Hematol</i>. 2018; 93: 308-314.</p> <p>9. Pauzner R, Greinacher A, Selleng K & al, False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. <i>JTH</i>, 2009; 7: 1070-1074.</p>
--	--	--	---