

# המופיליה A נרכשת והתזמון במתן הטיפול המוסט את מערכת החיסון

תקציר:

המופיליה נרכשת היא מחלה אוטואימונית הפוגעת בנשים ובגברים, ובמחצית מהנפגעים ללא גורם נלווה ברור. שיעור התמותה בעקבות תחלואה זו עשוי להגיע עד 50% ולכן נדרשים אבחון וטיפול מהירים. האבחנה נעשית במטופל עם דימום ותבחין PTT (partial thromboplastin time) מאורך שאינו מתוקן בתבחין ערבוב עם פלסמה תקינה. רמת הנוגדנים מוערכת ביחידות בטסדה ומעל 5 יחידות היא נחשבת רמה גבוהה למצב זה. הטיפול בחולה עם רמה גבוהה של נוגדנים כולל מתן פקטור שמונה, פרותרומבין קומפלקס, פקטור שבע רקומביננטי ו־Tranexamic Acid, יחד עם טיפול אימונומודולטורי המכיל סטרואידים, ציקלופוספמיד, ריטוקסימב ואימונוגלובולינים. התזמון של מתן הריטוקסימב שנוי במחלוקת: האם לתת את התרופה כקו טיפול ראשון או כקו טיפול שני? לפי הספרות הקיימת, הנשענת על מסד נתונים של חולים עם המופיליה נרכשת, מתן הריטוקסימב כקו טיפול ראשון העלה את ההישרדות של המטופלים מבלי להעלות את שיעור הזיהומים, בהשוואה למתן סטרואידים או מתן סטרואידים יחד עם ציקלופוספמיד. במאמר זה אנו מתארים גברת בת 79 שנים שהסתמנה עם דימומים נרחבים בגביים. אבחון מהיר וטיפול הכולל פקטור שמונה, Tranexamic Acid, סטרואידים, ציקלופוספמיד וריטוקסימב כקו טיפול ראשון, סייעו להחלמתה המלאה של המטופלת במעקב של שנה לאחר האירוע.

יריב קרסו<sup>3,1</sup>  
רון הופמן<sup>3,1</sup>  
ענת קרן פוליטנסקי<sup>3,2,1</sup>  
בנימין ברנר<sup>3,1</sup>  
יונה נדיר<sup>3,1</sup>

<sup>1</sup>יחידת הקרישה, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה  
<sup>2</sup>מעבדת הקרישה, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה  
<sup>3</sup>הפקולטה לרפואה, טכניון, מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

מילות מפתח: המופיליה; PTT; תבחין ערבוב פלסמה; ריטוקסימב.  
KEY WORDS: Hemophilia; PTT; Plasma mixing study; Rituximab.

שייכים יותר מהמארתרוזיס, הדימום האופייני בהמופיליה A מלידה. כמו כן, הדימום עלול להתרחש ביותר מאזור אנטומי אחד, והוא לרוב חמור יותר מזה המתרחש בהמופיליה A מלידה [3]. דווח על מספר חולים בהמופיליה B נרכשת, אם כי מחלה זו נדירה אף יותר מהמופיליה A נרכשת.

## מפרשת החולה

מטופלת בת 79 שנים הלוקה ביתר לחץ דם, בתת פעילות של בלוטת התריס, בתרומבוציטוזה ראשונית (essential thrombocytosis ET) שבגינה טופלה בעבר בהידראה, ובאוסטאופורוזיס, פנתה לבית החולים בשל נפיחות, כאב ואדמומיות ברגל שמאל בנוסף לנפיחות וכאב בכתף ויד שמאל. סימנים ותסמינים אלו הופיעו ימים ספורים טרם פנייתה. באנמנזה חוזרת מהמטופלת היא שללה אירוע של חבלה באזורים אלו. כמו כן החולה שללה אירועי דימום בעבר. בקבלתה לחדר מיון הייתה יציבה המודינמית, ללא חום גבוה, במשקל 63 ק"ג. בבדיקתה הגופנית בלטה נפיחות של שני הגפיים התחתונים ולאורך יד שמאל. בבדיקות הדם המוגלובין 9.5 ג'ד/ל, טסיות 567,000 מיקרו/ל'. תפקודי כליות, אנזימי כבד ואלקטרוליטים פורשו כתקינים. בבדיקת תפקודי הקרישה PT (prothrombin time) תקין, PTT (partial thromboplastin time) מוארך 58.3 שניות (ערכי הנורמה 32–22 שניות), ולאחר תבחין ערבוב עם פלסמה לא הודגם תיקון. בדיקת פקטור שמונה

## הקדמה

המופיליה A נרכשת היא מחלה אוטואימונית הנגרמת על ידי נוגדנים עצמיים מעכבים כנגד פקטור שמונה. היארעות המחלה מוערכת ב-1.5:1,000,000 בשנה ועולה עם הגיל [1–3]. למרות היותה מחלה נדירה, נודעת חשיבות רבה להכיר את תסמיניה, מאחר שאיחור באבחון ובטיפול עלול לגרום לעלייה משמעותית בתחלואה ובתמותה כתוצאה מדימום נרחב. בעוד שהמחלה מלידה (congenital) פוגעת בזכרים, זו הנרכשת פוגעת הן בגברים והן בנשים. במחצית לערך מהחולים ניתן לזהות גורם ראשוני דוגמת מחלות ממאירות טמומות (solid tumors) או המטולוגיות (12%), הריון (8%), מחלות אוטואימוניות דוגמת זאבת אדמנתית מערכתית (systemic lupus erythematosus - SLE), דלקת מפרקים שגרוניתית (rheumatoid arthritis) (12%), זיהומים (4%) או נטילת תרופות כגון אנטיביוטיקה, קלופידוגרל ואינטרפרון (3%). מחצית מהחולים הם אידיופטיים [1–4].

הדימומים המתרחשים בהמופיליה A נרכשת שונים מאלו המתרחשים בהמופיליה A מלידה. לרוב הדימום מתרחש באופן עצמוני, ורק במיעוט מהם מתרחש הדימום כתוצאה מחבלה – באנשים ללא אנמנזה אישית או משפחתית של דימום. לרוב המטופל מפתח דימום תת עורי, דימום משמעותי לשריר או לחלל האחור צפקי, אפיסטקסיס, מטרוראגיה, המטוריה, דימום למערכת העיכול ודימום במוח. כל אלו



יעילותם מתבסס על ממצאים קליניים ובמידת הצורך נתמך בדימות [5]. ניתן להוסיף לטיפול ההמוסטטי *tranexamic acid*, פרט למקרי דימום של מערכת השתן, מחשש לחסימה כתוצאה מיצירת קרישי דם. מחשש לאירועים פקקתיים-תסחיפיים הטיפול במשלב הטיפולי חייב להתבצע בהירות [5]; (2) המרכיב השני בטיפול – טיפול מדכא חיסון (אימונוסופרסיבי) – כל המטופלים עם המופיליה A נרכשת זקוקים לטיפול בתרופות שתכליתן לבלום את הנוגדנים. הטיפול המקובל כקו ראשון הינו סטרואידים (פרדניזולון 1 מ"ג/ק"ג) לבד או בשילוב עם ציקלופוספמיד (1–2 מ"ג/ק"ג) למשך 6 שבועות [5]. אף הטיפול בריטוקסימב הוכח כיעיל. מטופלים עם כייל נוגדנים גבוה (מעל 100 יחידות בטסדה) יזדקקו לעתים לטיפול תוקפני יותר הכולל את שלוש התרופות הנ"ל, אימונוגלובולינים ואף את השילוב ביניהן כלומר, סטרואידים, ציקלופוספמיד, ריטוקסימב, וגם אימונוגלובולינים. לגבי הטיפול בריטוקסימב כקו טיפול ראשון, פורסם מעט מידע בספרות בנושא. רק לאחרונה פורסם *Cochrane Database analysis* שהמסקנה שלו היא שאין מספיק נתונים בספרות לענות על שאלה זו [6]. המאמר הגדול ביותר שפורסם בנושא מתבסס על מסד נתונים ופורסם בעיתון *Blood* [7]. ממחקר זה עולה שהזמן עד השגת הפוגה בקבוצה שקיבלה כטיפול קו ראשון משלב הכולל ריטוקסימב, היה ארוך יותר מקבוצה שקיבלה רק סטרואידים או סטרואידים עם ציקלופוספמיד. נכתב גם שקשה לפענח התוצאות שנלקחו ממסד הנתונים כיוון שיתכן כי המטופלים שהוחלט לתת להם ריטוקסימב כקו טיפולי ראשון היו חולים קשים במיוחד. יחד עם זאת, נמצא שבחולים שטופלו עם סטרואידים בלבד (142 חולים) ההישרדות עד תום המעקב ועדות לחוסר נוגדנים לפקטור שמונה היו ב-70% ו-60%, בהתאמה. בחולים שטופלו עם סטרואידים וציקלופוספמיד (83 חולים) היו 64% ו-62%, בהתאמה. לעומת זאת, בחולים שטופלו עם ריטוקסימב (51 חולים) 78% ו-71%, בהתאמה. כך שיותר מטופלים שרדו והיו

19.3% (ערכי הנורמה 55%–170%). בבדיקת בטסדה הודגמה נוכחות נוגדן מעכב בגובה 22 יחידות. בדיקת על שמע (US) דופלר של הגפיים התחתונות לא הודגמה פקקת של הוורידים העמוקים, מצב אופייני למחלה מיאלופרוליפרטיבית. הופעת דימומים נרחבים על פני הגפיים של המטופלת העלתה חשד לדימום משמעותי לרקמות הרכות ובשילוב עם הממצאים המעבדתיים נקבעה אבחנה של המופיליה A נרכשת.

**דיון**

אבחון המחלה מחייב בשלב הראשון חשד קליני שצריך להתעורר במצב של אירוע דם עצמוני, לרוב באדם מבוגר או באישה בתקופה הבתר לידתית. יחד עם זאת, לא כל המטופלים מסתמנים עם דם. השלב השני הוא הדגמת הארכת PTT, בנוכחות PT תקין, בהיעדר טיפול בהפרין. הארכת PTT אינה מתוקנת בתבחין ערבוב שבו מערבבים פלסמה של המטופל עם פלסמה של אדם בריא ביחס 1:1. לעיתים יש תיקון מיידי, אך לאחר הדגרה של שעתיים בטמפרטורה של 37 מ"צ יש שוב התארכות של ה-PTT, ולכן כשמתעורר חשד משמעותי לנוכחות נוגדנים, מומלץ לבצע גם את הבדיקה לאחר הדגרה של שעתיים. ממצאי מעבדה אלו מעלים אבחנה מבלדת הכוללת נוגדי קרישה של זאבת (*lupus anticoagulant*) ומחלת חסר (*Von-Willebrand factor*) נרכשת. ההחלטה על המשך בירור נוכחות נוגדנים נקבעת על פי הממצאים הקליניים. באירוע פקקת (תרמבוטי) תיבדק אפשרות של נוגד קרישה מזאבת (*lupus anticoagulant*) ובאירוע דם תיבדק נוכחות נוגדנים לגורמי קרישה כגון *Von-Willebrand factor* או פקטור שמונה. לעומת זאת, PTT מתוקן בבדיקת הערבוב מחשיד לחסר של גורם (פקטור) קרישה [2]. אישוש האבחנה מבוצע על ידי הוכחת רמת פקטור שמונה נמוכה וקיום נוגדנים כנגדו, לרוב מסוג IgG1 ו-IgG4, באמצעות בדיקת בטסדה [2]. בבדיקה זו נקבע כייל הנוגדנים על ידי דילולים עוקבים של פלסמת המטופל עם פלסמה של אדם בריא. יחידת בטסדה אחת מוגדרת כהופכי (*inverse*) של דילול פלסמת המטופל, אשר מפיך שארית פעילות בשיעור של 50% כאשר מערבבים את פלסמת המטופל עם כמות קבועה של פלסמה תקינה. כל ערך מעל 5 יחידות בטסדה נחשב לגבוה (תרשים 1 – בירור המעבדה המומלץ ל-PTT מאורך) [5].

הסבירות שטיפול במינונים גבוהים של פקטור שמונה במקרה של דימום עצמוני על רקע המופיליה A נרכשת עם כייל נוגדנים גבוה יהיה יעיל כטיפול יחיד היא נמוכה. לפיכך, הטיפול בדימום על רקע המופיליה A נרכשת כולל שני מרכיבים נוספים: (1) המרכיב הראשון – יצירת המוסטזיס על ידי טיפול בתרופות המוסטטיות עוקפות פקטור שמונה, דוגמת *prothrombin complex concentrates* (PCC), המכיל פרוטרומבין ואת הפקטורים VII IX X (או פקטור VII משופעל ריקומביננטי *Novoseven*). טרם בוצע מחקר המשווה באופן ישיר את יעילות האחד לעומת מול השני. בצד יעילותם בעצירת דימום יש לזכור שהשימוש בתכשירים אלו מגביר הסיכון לאירועים פקקתיים-תסחיפיים, כולל אירועי מוח חמורים (*stroke*), ויש להפסיק את הטיפול בהם בעת השגת המוסטזיס. יתרה מכך, כיום לא קיימות בדיקות המאפשרות בדיקת יעילותם *In vivo* ולא ניתן לחזות את תגובת המטופל לטיפול. מסיבה זו, המעקב אחר

במיתאם הטוב ביותר לשיפור הקליני הייתה בדיקת ה-PTT. במהלך האשפוז בוצעו מספר בדיקות שמטרתן לשלול גורם ראשוני להפרעת הקרישה. לנוכח האנמנזה של ירידה במשקל וירידה בתיאבון בוצעה טומוגרפיה מחשבית (CT) של בית החזה הבטן והאגן, אשר הודגמה בה קשרית בגודל 0.8 ס"מ בטוחה הימנית, וכן הודגמו שני נגעים היפודנסיים בכליה השמאלית, ככל הנראה כיסות (ציסטות). כמו כן, החולה נבדקה על ידי רופא נשים שלא אבחן מחלה ממאירה במערכת המין הנקבית. בדיקת ANA (anti-nuclear antibody) שלילית. מבחינת תרופותיה הקבועות שכללו טיפול להורדת לחץ דם, אספירין ותירוקסין, לא מתוארת בספרות עלייה בשכיחות המופיליה A נרכשת בעקבות טיפול תרופות אלו. המטופלת לקתה במחלה מיאלופרוליפרטיבית מסוג Essential thrombocytosis, אך מתוך עיון בספרות, קבוצת מחלות זו אינה מתוארת כקשורה להתפרצות ההמופיליה הנרכשת. כיום, כשנה לאחר האירוע, המטופלת מרגישה טוב, PTT תקין, ואין עדות לנוכחות נוגדנים לפקטור שמונה בבדיקות שנשנות.

### לסיכום

על פי הספרות, שיעור התמותה בחולים מבוגרים עם המופיליה נרכשת הוא כ-50% [2]. אנו סבורים שהאבחון המהיר שנעשה יחד עם התחלת טיפול שכלל משלב מדכא חיסון (אימונוסופרסיבי) של סטרואידים, ציקלופוספמיד וריטוקסימב תרם להתאוששות המוצלחת של המטופלת. אין בספרות המלצות מתי התזמון הנכון של מתן הריטוקסימב האם לתת אותו מיד עם האבחנה או לחכות ולתת אותו רק אם לא תהיה הטבה תחת סטרואידים ואימונומודולטורים כדוגמת ציקלופוספמיד. אנו סבורים שכאשר המטופל מבוגר – לנוכח העובדה ששיעור התמותה גבוה מאוד, ונוכח העובדה שהשפעת הטיפול מדכא החיסון ניכרת רק לאחר מספר ימים, ולפי העדות התומכת על שיעור הישרדות גבוה יותר במטופלים בתרופה זו – יש לשקול לתת את הריטוקסימב במסגרת הקו הטיפולי הראשון [7].

#### מחברת מכתבת: יונה נדיר

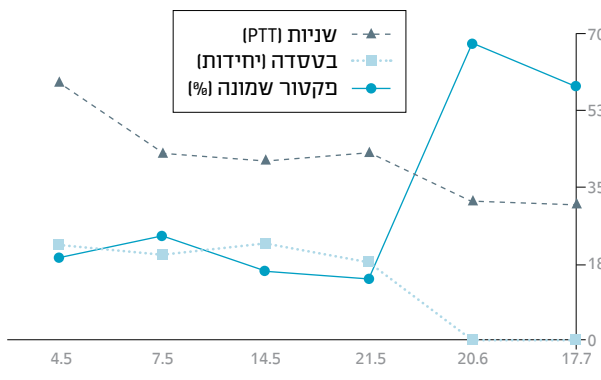
יחידת הקרישה, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה

טלפון: 04-7773520

דוא"ל: y\_nadir@rambam.health.gov.il

### תרשים 2:

תיאור של תוצאות בדיקות PTT, תבחין בטסדה ורמת פקטור שמונה לאורך חודשיים מהאבחנה. ניתן לראות שתבחין PTT ורמת הנוגדנים לפי תבחין הבטסדה ירדו ורמת פקטור שמונה עלתה במעקב לאורך התקופה של חודש מאיילולי. התבחין שהיה בהתאמה הכי טובה למהלך הקליני של החולה היה ה-PTT



ללא הישנות המחלה בקבוצה שקיבלה ריטוקסימב. מבחינת שיעור הזיהומים שתועדו: בקבוצה שקיבלה סטרואידים 16% מהמטופלים, בקבוצה של סטרואידים וציקלופוספמיד 27% מהמטופלים ובקבוצה של ריטוקסימב 12% מהמטופלים. ניתן להבין שהטיפול בריטוקסימב לא העלה את שיעור הזיהומים וייתכן שהוא אף הפחית שיעור זה.

בפרשת החולה הנוכחית, האבחנה של המופיליה A נרכשת נקבעה במהירות והטיפול החל כעבור מספר שעות מהתקבלותה לבית החולים. בפרט, הוחל טיפול בפרדניזון, בציקלופוספמיד, בריטוקסימב וב-Tranexamic Acid. כמו כן הוחל טיפול בפקטור שמונה במינון 2,000 יחידות פעמיים ביום. תחת טיפול זה חלה החמרה קלינית, בפרט מבחינת הנפיחות ברגל, וחלה ירידה של ההמוגלובין עד 7.4 ג'ג/ד"ל. לעומת זאת, בבדיקות תפקודי הקרישה שנלקחו לפני מתן המנה הבאה של פקטור שמונה, הודגמה התקצרות PTT. כעבור שלושה ימים נראה שיפור קליני עקבי. תוצאות תבחין ה-PTT, בטסדה ורמת פקטור שמונה לאורך האשפוז מובאים בתרשים 2. בדיקת פעילות פקטור שמונה, כמו גם בדיקת כילל הנוגדנים, אינן מנבאות באופן אמין את המהלך הקליני [2]. במטופלת שלנו, בשלושת השבועות הראשונים, בדיקת הדם שהייתה

### ביבליוגרפיה

1. Baudo F & de Cataldo F, The problem of acquired hemophilia. Blood. 2015; 125: 1052-3.
2. Kessler CM, Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. Eur J Haematol. 2015; 95 Suppl 81: 36-44.
3. Franchini M, Castaman G, Coppola A & al, Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. Blood Transfus. 2015; 13: 498-513.
4. Kruse-Jarres R, Acquired bleeding disorders in the elderly. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015: 231-6.
5. Tiede A, Scharf RE, Dobbelstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. Hamostaseologie. 2015; 35: 311-8.
6. Jiang L, Liu Y, Zhang L, Santoro C & Rodriguez, Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: Jul 2017 Epub.
7. 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.