

# פגם בגן TRMU - מחלת כבד בלבד או מחלה רב־מערכתית?

תקציר:

**הקדמה:** פגמים דו־אלליים בגן TRMU גורמים למחלת כבד. המידע על מעורבות של המחלה מחוץ לכבד מועט.

**מפרשת החולה:** מדווח על שני חולים שטופלו במרכז שניידר לרפואת ילדים בשל אי ספיקת כבד סוערת בגיל צעיר משישה חודשים, חמצת לקטית וחלבון עוברי מוגבר. בשניהם נצפתה מעורבות מחוץ לכבד שכללה: תת פעילות של בלוטת התריס, אנמיה מאקרוציטית, מיקרוקפליה והיפוטוניה. שניהם טופלו שמרנית. במעקב של עד כשנה נצפתה החלמה קלינית ומעבדתית מלאה, למעט שריעות (הגדלה) קלה של הכבד בבדיקה גופנית ותת תפקוד בלוטת התריס. קצב הגדילה חזר להיות תקין.

**דיון:** דווח על 19 פרשות חולים נוספים בספרות, 13 מתוכם מישראל. ב־31% (6/19) מהחולים תוארה מעורבות מחוץ לכבד שכללה: מחלת שריר, קרדיומיופתיה, פרוטאינוריה ושריעות הכליות (כליות מוגדלות), ליקוי בולבארי, שינויים בחומר הלבן בבדיקת דימות של המוח והפרעת גדילה. שיעור התמותה הכולל היה 24% (5/21). בחולים ששרדו (76%, 16/21) נצפתה החלמה מלאה קלינית ומעבדתית. בישראל מרבית החולים (10/15) הם ממוצא יהודי תימני; הומוזיגוטיות לפגם Y77H נצפתה בלעדית באוכלוסייה זו. שיעור ההישרדות והחלמה בחולים בעלי גנוטיפ זה היה 100%.

**סיכום:** פגם ב־TRMU גורם לאי ספיקת כבד קשה עם מהלך סוער ומסכן חיים. במרבית החולים (76%) נצפו מהלך הפיך והחלמה ממחלת הכבד, ובפרט בגנוטיפ השכיח בישראל. יש לעקוב אחר מעורבות חוץ רב מערכתית מחוץ לכבד. על רופאי הילדים להיות מודעים להפרעה זו; בתינוק ממוצא תימני המסתמן עם אי ספיקת כבד מומלץ לשקול בירור גנטי בשלב מוקדם של הליכי האבחון.

מרב גיל־מרגוליס<sup>1</sup>  
יעל מזר־גלזברג<sup>6,2</sup>  
אנה תובר<sup>6,5</sup>  
שי אשכנזי<sup>6,3,1</sup>  
אברהם זכריה<sup>6,4</sup>  
דפנה מרום<sup>6,1</sup>

<sup>1</sup>המחלקה לרפואת ילדים א', <sup>2</sup>המכון לגסטרואנטרולוגיה, תזונה ומחלות כבד, <sup>3</sup>היחידה למחלות זיהומיות בילדים, <sup>4</sup>המחלקה לאשפוז יום ילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל <sup>5</sup>המכון לפתולוגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה <sup>6</sup>הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

אי ספיקת כבד; TRMU; מחוץ לכבד ("חוץ־כבדי"); יהודי־תימני.  
TRMU; Liver failure; Extra-hepatic; Jewish-Yemenite

מילות מפתח:  
KEY WORDS

## הקדמה

אי ספיקת כבד בתקופת הינקות היא מצב מסכן חיים אשר מתבטא בהפרעה בשגשוג, בהקאות, בצהבת, במיימת בהיפראמנמיה, ובסיכון להיפוגליקמיה ולדמם. ללא השתלת כבד קיים סיכון למהלך מתקדם עד אי ספיקת כבד סופנית ומוות [1]. האבחנה המבדלת רחבה וכוללת זיהומים, מומים מבניים, ליקויים בחילוף חומרים, הפרעות בתוך הכבד ומחוצה לו, תסמונות גנטיות ומחלות רב מערכתיות הכוללות גם ביטוי בכבד כגון אי ספיקת לב או לייפת כיסיתית [2].

נוכחות חמצת לקטית מעלה חשד כי מחלת הכבד משנית לפגם בחילוף חומרים, ובפרט לפגם בתפקוד המיטוכונדריה. בשנת 2009 דווח על 13 ילדים מישראל, שמונה מהם ממוצא יהודי תימני, שחלו באי ספיקת כבד קשה מלווה בחמצת לקטית. תשעה ילדים (מהם שבעה ממוצא יהודי תימני) שרדו והחלימו לחלוטין ממחלתם ללא צורך בהשתלת כבד. פגם בגן tRNA (TRMU) 5-methylaminomethyl-2-thiouridylate methyltransferase, העובר בתורשה אוטוזומית רצסיבית, זוהה כגורם למחלתם [1]. בהמשך דווח על שישה חולים נוספים מחוץ לישראל [3-5]. מעט מאוד ידוע על נוכחות הסתמנות מחוץ לכבד בחולים עם פגם ב־TRMU, למעט סיכון לליקוי שמיעה באנשים הנושאים וריאנט גנומי ב־TRMU ומוטציה נוספת בגן המקודד ל־RNA ריבוזומי מיטוכונדרי [6].

אי ספיקת כבד משנית לפגם בגן TRMU נמנית כיום עם קבוצה חדשה וייחודית של מחלות מיטוכונדריות הפיכות המאופיינת במהלך קליני סוער בגיל הינקות עם סיכוי גבוה להחלמה מלאה, נסיגת כל התסמינים והיעדר נזק משני ארוך טווח באותם תינוקות ששורדים את השלב החד. מהלך זה מנוגד להסתמנות המוכרת יותר של מחלות מיטוכונדריות המאופיינת לרוב במהלך מתקדם, ומלווה בתחלואה רב מערכתית ובשיעורי תמותה גבוהים. מלבד TRMU, זוהו עד כה שלושה גנים נוספים: MTTE, EARS2 ו־MTO1, שפגם בתפקודם גורם למיופתיה, למחלת חומר לבן ולגרעיני בסיס במוח ולמחלה של שריר הלב, בהתאמה [7]. לאחרונה פורסם תיאור בתינוקות ממוצא יהודי תימני שהסתמנה בגיל תשעה שבועות עם אי ספיקת כבד וחמצת לקטית סוערת משנית לחסר Cytochrome C oxidase, שלרוב מתואר במיופתיה [8]. במאמר המובא להלן מדווח על שני תינוקות ממוצא יהודי תימני שטופלו במרכז שניידר לרפואת ילדים, עקב אי ספיקת כבד קשה במהלך השנה הראשונה לחייהם. שניהם נמצאו הומוזיגוטים לפגם ב־TRMU, ובשניהם נמצאה מעורבות משמעותית מחוץ לכבד.

## מפרשות החולים

### מפרשת חולה 1:

תינוקת בת חצי שנה להורים בריאים ממוצא תימני, שאינם קרובי משפחה, אושפזה לבירור עקב הקאות חוזרות, שבירת

**טבלה 1:**

נתונים אפידמיולוגיים, קליניים ומעבדתיים בשני החולים המדווחים

חולה 2		חולה 1		גיל (חודשים)
כיום	אשפוז	כיום	אשפוז	
7	5	21	4	
25-10	3 (25)	50	15 (50)	אחוזון משקל (בלידה)
אין מידע	10 (25)	50	15 (75)	אחוזון היקף ראש (בלידה)
25	25 (50)	אין מידע	15 (15)	אחוזון אורך (בלידה)
לא	כן (40)	לא	כן (14-49)	היפוגליקמיות (מ"ג/ד"ל) (טווח)
לא	לא	לא	כן	הקאות דמיות
57/115	724/995	64/90	680/969	אספרטט אמינוטרנספראזה / אלניו אמינוטרנספראזה (יחידות בינלאומיות/ליטר)
188/363	963/376	59/740	250/1284	GGT/פוספטטזה בסיסית
0.8/0.3	23.5/12.3	0.7/0.1	6.1/3.3	סך (מ"ג/ד"ל) (בילירובין ישיר)
3.9	2.3	3.5	1.9	אלבומין
1.09	3.35	1.04	2.57	INR
9.9/90.5	7.7/94.2	10.7/92	7.1/111.3	המוגלובין (ג'"/ל) (MCV)
237	48	281	72	טסיות/ממ <sup>3</sup>
16	200	24	55	לקטט (מ"ג/ד"ל)***
76	65-330	148	59-220	אמוניה (מ"ג/ד"ל) (טווח)***
3.3/12.74	9.5/8.85	1.239/14.13	10.9/11.29	TSH/TT4*
אין מידע	1899	אין מידע	27321	חלבון עוברי יח' (ל')

\*ערכים תקינים: TSH=0.6-6.2 mIU/L; free T4= 11.4-20.9 pmol/L  
 \*\*ערכים תקינים: 0.2-20 מיליגרם/דציליטר  
 \*\*\*ערכים תקינים: 25-94 מיקרוגרם/דציליטר

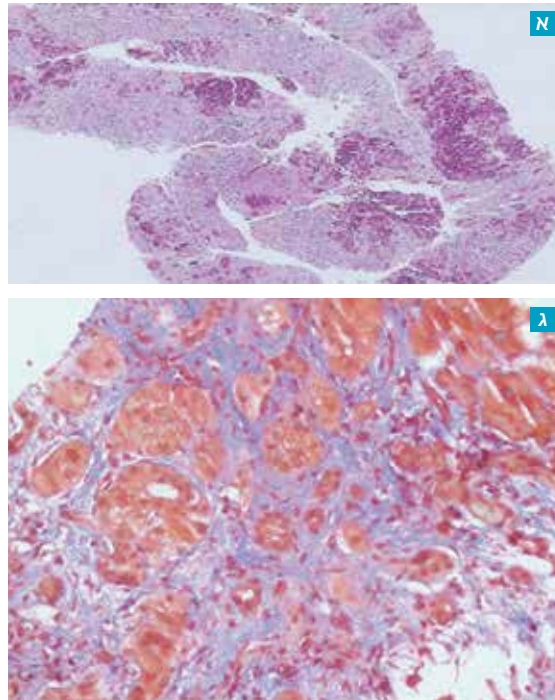
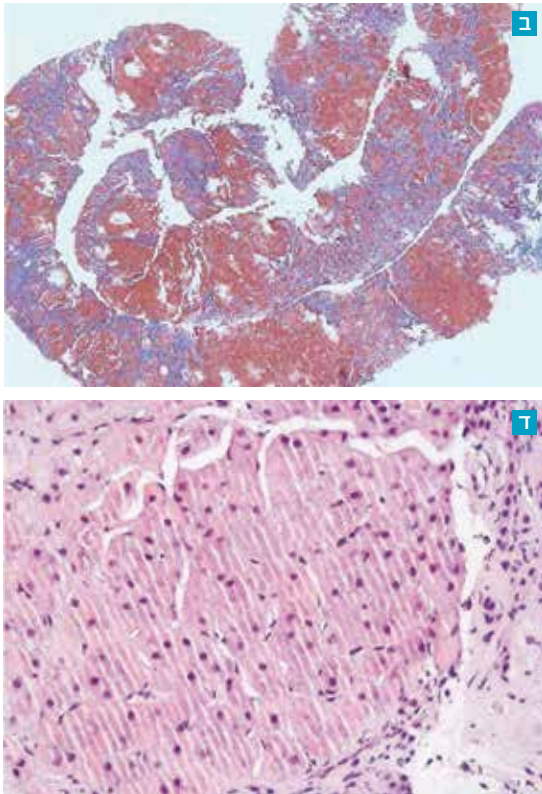
האשפוז נצפתה תת פעילות ראשונית של בלוטת התריס. רמות אמוניה היו תקינות בקבלה ועלו בימים הראשונים לאשפוזו לרמות גבוהות ביותר (טבלה 1). בסקירת על שמע של הבטן הודגמו בצקת בדופן המרירה (כיס המרה), מיימת, דרכי מרה תקינות. במשפחתו, אחות בת שבע שנים שטופלה בגיל ארבעה חודשים בשל אי ספיקת כבד ונמצאה הומוזיגוטית לפגם Y77H בגן TRMU. בדיקת הילד איששה שאף הוא הומוזיגוטי לאותו פגם. בימים ראשונים לאשפוזו נצפתה החמרה מתמדת במצבו שהתבטאה בצקת ממושטת קשה (Anasarca) מלווה בקושי בנשימה, בחמצת לקטית ובהיפראמוניה מתגברות, ורמות נמוכות של טסיות דם וסוכר בדם. הילד נזקק להנשמה תחת הרדמה ביחידה לטיפול נמרץ ילדים למשך שישה ימים, וכן לעירווי אלבומין, למוצרי דם, לביקרבונט ולהזנה לתוך הווריד דרך צנתר מרכזי. בנוסף טופל הפעוט ב-TACE אצטיל ציסטאין במינון זהה למקובל בהרעלת אקמול [10,9]. בשל היפוגליקמיות והקאות, חודשה הזנה אנטרלית בצנרור למעי הצם בהדרגה ובהזלפה קבועה רציפה במשך 24 שעות של תזונה, תחילה עם חומצות שומן בינוניות, ובהמשך תמ"ל בסיסי עם תוספת פוליקוזה (עד הגעה ל-glucose delivery מרבי של 19 מ"ג/ק"ג/דקה). הילד חלה בזיהום בשתן מקנדידה שטופל בפלוקונזול פומי על פי רגישות. לנוכח ההלך הקשה של המחלה, נעשה בירור לשלילת מצבים נוספים לאי ספיקת כבד. נמצאה סרולוגיה חיובית (נוגדני IgM) ל-CMV. PCR ל-CMV בדם התאים לעומס נגיפי של 750 עותקים. ניתן טיפול בגנציקלוויר (Gancyclovir) לתוך הווריד למשך שבועיים עד ירידה ל-150 עותקים של הנגיף בדם. סך הכול אושפז הפעוט במשך 37 ימים סך הכול, כולל 18 ימי אשפוז ביחידה לטיפול נמרץ ילדים.

אחוזוני גדילה, חוסר עלייה במשקל מגיל ארבעה חודשים ועיכוב התפתחותי מוטורי. בבדיקה גופנית היפוטוניה כללית, בצקות בכפות הידיים והרגליים, וכבד מוגדל ונוקשה. בדיקות המעבדה במהלך האשפוז מובאות בטבלה 1. מעבר לערכים הצפויים באי ספיקת כבד, בלטו חמצת לקטית, רמת פיברינוגן נמוכה ורמות מוגברות של חלבון עוברי. בנוסף נצפו אנמיה מאקרואציטית ותת פעילות של בלוטת התריס (טבלה 1). רמות אמוניה בהתקבלות היו תקינות, אך בהמשך האשפוז נצפו תנודות עם רמות מוגברות. בסקירת על שמע של הבטן הודגם כבד מוגדל והדי, ונשללה חסימה בדרכי המרה. בירור דימותי, מטבולי בסיסי וזיהומי מקובל במחלת כבד פורש כשלילי. בבדיקה מולקולארית נמצאה הילדה הומוזיגוטית למוטציה Y77H בגן TRMU.

מהלך האשפוז התאפיין באי ספיקת כבד מתקדמת, שהתבטאה בהפרעה קשה, בשגשוג ובהאטה בהתפתחות. בנוסף, אובחנו מיימת קשה ובצקת ממושטת (Anasarca), היפואלבומינמיה קיצונית (טבלה 1), דם מדליות, תפקודי קרישה לא תקינים, אירועים נשנים של היפוגליקמיה ומספר אירועי בקטרמיה. כמו כן נצפתה עצירה בקצב גדילת היקף הראש, עם ירידה של למעלה משני אחוזונים בהשוואה להיקף הראש בלידה. המעקב והטיפול הרב תחומי בלידה כלל, מלבד צוות מחלקת הילדים, גם מומחים בגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, דיאטנים, פיזיותרפיסטים ושיקום, מומחים לטיפול נמרץ ילדים, מומחים למחלות מטבוליות, גנטיקאים, מומחים ברדיולוגיה פולשנית, צנתור כלי דם ומרדימים. הטיפול כלל הזנה לתוך הווריד בעירווי מרכזי, משתנים, מוצרי דם, תרופות אנטיביוטיות רחבות טווח ו-TACE אצטיל ציסטאין במינון זהה לזה המקובל בפגיעה בכבד עקב הרעלת אקמול [10,9]. בשל הקאות והיפוגליקמיות, נזקקה להזנה רציפה 24 שעות ביממה בצנרור, בתזונה מועשרת שהכילה חומצות שומן בינוניות, תוספות פוליקוזה וקורנפלור, מנעה היפוגליקמיות ואפשרה מתן 150 קק"ל/ק"ג ליממה בתזונה אנטרלית. לנוכח תת פעילות בלוטת התריס טופלה החולה באלטירוקסין. בסקירת על שמע נשנית של הכבד הודגם ממצא במרכז הכבד שנחשד למום מבני בכלי דם. בחשד שממצא זה מחמיר את אי ספיקת הכבד בוצעה טומוגרפיה מחשבית בשילוב עם אנגיורפיה, והודגם בה דלף בין מערכת שער הכבד ל-Portosystemic shunt, שהיה כנראה מלידה ולא משני לאי ספיקת הכבד. בצנתור לא ניתן היה לסגור את כלי הדם המזין לנוכח החמרה קלינית ומעבדתית באי ספיקת הכבד, היפוגליקמיות עמידות עד 14 מ"ג/ד"ל בצום קצר של כשעה, ובירור לסיבה נוספת שניונית להיפוגליקמיה שהעלה תוצאה שלילית, עלו שתי שאלות: (1) האם המחלה מוסברת על ידי הפגם ב-TRMU בלבד, או שמא קיים גורם נוסף? (2) צורך בהשתלת כבד בהקדם. בביופסיה של הכבד הודגמו צמקת כבד קשה עם ליפפת (תמונה 1) ועדות למחלה מיטוכונדרית. לא נצפה גורם אחר למחלת הכבד. בגסטרוסקופיה הודגמו דליות בשליש התחתון של הוושט ובחלק העליון של הקיבה. הילדה אושפזה למשך כולל של כחמישה חודשים (במספר אשפוזים נפרדים), ותחת טיפול שמרני שתואר לעיל נצפה שיפור קליני ומעבדתי (טבלה 1).

**מפרשת חולה 2:**

תינוק בן חצי שנה אושפז לבירור עקב אי ספיקת כבד. בבדיקתו היפוטוניה, שריעות הכבד (כבד מוגדל), בצקת בגפיים, ירידה באחוזוני משקל והיקף ראש מאחוזון 25 בלידה לאחוזון 3 ו-10, בהתאמה. בדיקות המעבדה מובאות בטבלה 1. בנוסף לעדות לאי ספיקת כבד, בלטו חמצת לקטית משמעותית ואנמיה מאקרואציטית. תפקודי תריס היו תקינים בהתקבלותו, אך במהלך



**תמונה 1:**

**א.** ביופסיה של הכבד בפרשת חולה 1 גלילי רקמת כבד המראים אזורים חיוניים ואזורי תמט וצביעת PAS, הגדלה X 100  
**ג.** רקמת כבד קשרייתית (נודולרית) ולייפת בולטת כולל לייפת סינוסואידית (צביעת Masson Trichrome, הגדלה X 400, בהתאמה)  
**ד.** שינויים אונקוציטיים ותפיחות תאי כבד (צביעת H&E, הגדלה X 400).

בשמונה ובתשעה חולים, בהתאמה. דווח בעבר בישראל על שלושה עשר חולים (טבלה 2, חולים 3–15), מהם שמונה ממוצא יהודי תימני. כל החולים הסתמנו במהלך מחצית השנה הראשונה לחייהם עם אי ספיקת כבד וחמצת לקטית. בחולה מספר 6 (טבלה 2) הייתה מעורבות מחוץ לכבד שהתבטאה במחלה של שריר הלב (Dilated cardiomyopathy), כליות מוגדלות ופרוטאינוריה נרחבת שחלפה רק לאחר מספר חודשים.

תשעה חולים שרדו. בכלם הודגם שיפור קליני וביוכימי כעבור 2–3 שבועות, תפקודי הכבד חזרו לתקין תוך 3–4 חודשים. גודל הכבד נסוג לתקין תוך שלושה חודשים עד שלוש שנים; 5/8 החולים ממוצא יהודי-תימני הומוזיגוטים למוטציה Y77H בגן TRMU. כולם שרדו את השלב החד של המחלה ולא חוו הישנות במעקב (הארוך מביניהם נמשך 14 שנים); 4/13 מהחולים נפטרו. בשני החולים החדשים שתיארנו הודגמו אנמיה מאקרוציטית בנוכחות חומצה פולית וויטמין B12 תקינים, תת-פעילות של בלוטת התריס ומיקרוקפליה (ירידה של שני אחוזונים בהיקף הראש).

בחולים שדווח עליהם מחוץ לישראל (חולים 21–16, טבלה 2) [3–5] דווח בעיקר על תסמינים נירולוגיים ועל עדות למחלת שריר ראשונית בביופסיה של שריר. התסמינים כללו מיקרוקפליה (חולים מספר 19,21 טבלה 2), ושינויים בחומר לבן ובגרעיני בסיס בבדיקת דימות של המוח (חולים מספר 3,5, טבלה 2), פטוזיס וליקויים בתפקוד בולבארי. לא ניתן לדעת אם לקוי זה משני לחולשת שרירים או לחולשה עצבית. מוצאם האתני אינו אחיד ותוארו מוטציות שונות בגן TRMU. 5/6 החולים הללו שרדו והחלימו ממחלתם. בשניים (חולים 20,21) נמצאו בסקירת על שמע קשריות בכבד.

נמצא כי שינויים פולימורפים ונשאות של מוטציה A10S (באלל אחד או שניים) ב-TRMU, בשילוב עם פגם בגן המקודד ל-12S rRNA המיטוכונדרי, משפיעים על החומרה של לקות שמיעה [6].

מאז שחרורם נמצאים שני הילדים במעקב רב תחומי. נכון לכתיבת המאמר, החולה הראשונה במעקב למעלה משנה, והשני במעקב כשלושה חודשים. שניהם במגמת חזרה לקצב גדילה תקין (טבלה 1). הם מקבלים תזונה פומית מותאמת גיל, והתפתחותם תקינה לגילם. בחולה 1 הכבד והטחול עדיין מוגדלים בבדיקה הגופנית (5 ס"מ ו-3 ס"מ תחת קשת הצלעות, בהתאמה), אך במעבדה נצפה נרמול של כל המדדים למעט טרנסאמינזות מוגברות מעט (טבלה 1). בסקירת על שמע הודגמו קשריות (Nodules) ברקמת הכבד והממצא בכלי הדם שתואר לעיל. בפרשת החולה השני הטחול והכבד עדיין מוגדלים בבדיקה הגופנית, אך בנסיגה (3 ס"מ ו-2 ס"מ תחת קשת הצלעות בהתאמה). במעבדה עדיין אנמיה מאקרוציטית ואנזימי כבד מוגברים, אך במגמת שיפור. יתר הבדיקות, לרבות טסיות, גלוקוזה, אלבומין, תפקודי קרישה ולקטאט, תקינים.

**דיון**

פגם בגן TRMU כגורם לאי ספיקת כבד תואר רק לאחרונה [1]. בספרות מודגש המהלך הייחודי של מחלת הכבד, הכוללת אי ספיקה קשה, מהלך סוער, אך עם סבירות גבוהה יחסית להחלמה מלאה ונסיגת כל תסמיני המחלה. קיים מיעוט נתונים לגבי מחלה מחוץ לכבד. מאחר ש-TRMU פעיל במיטוכונדריה במספר רב של רקמות הגוף (USCS genome browser), ייתכן שפגמים בתפקודו יגרמו למחלה גם באיברים נוספים מלבד הכבד.

נתונים אפידמיולוגיים וקליניים בחולים מישראל ובעולם: בטבלה 2 מוצגים הנתונים האפידמיולוגיים, הקליניים והגנוטיפיים בקרב 21 חולים שאובחנו עם פגם ב-TRMU ומדווחים בספרות (כולל שני החולים המתוארים לעיל). ביופסיות כבד ושריר בוצעו

**טבלה 2:**

נתונים אפידמיולוגיים, קליניים ומעורבות מחוץ לכבד בחולים עם פגם ב-TRMU

מקרא	מס'	מוצא	מין	גיל (חודשים)	אחוזונים / משקל / אורך ה"ר*	היפּו-גליקמיות	הקאות דמיות	לקטט mg/dL	חלבון עוברי (אU/ו)	מעורבות מחוץ לכבד	שרידות (גיל במעקב (אחרון)	גנוטיפ	כבד ביופסיית	שריר ביופסיית
	1	יהודי תימני	ז	4	15/15/15	כן	כן	55	27321	אנמיה מאקרוציטית, מיקרוצפליה, תת פעילות של בלוטת התריס	חי (שנתיים)	Y77H/Y77H	שחמת, לייפת	-
	2	יהודי תימני	ז	5	10/25/3	כן	לא	200	917	אנמיה מאקרוציטית, מיקרוצפליה, תת פעילות של בלוטת התריס	חי (7 ח')	Y77H/Y77H	לא בוצעה	-
(10)	3	יהודי תימני	ז	6	5/25/10	כן	לא	*5.5	1066	?	חי (שנתיים)	Y77H/Y77H	שגשוג צינוריות מרה, שינוי שומני, לייפת	פעילות נמוכה של מכלול 4
	4	יהודי תימני	ז	4	3/3>10	כן	לא	*4.5	34000	?	חי (9 ח')	Y77H/Y77H	שגשוג צינוריות מרה, שינוי שומני, הצטברות ברזל	-
	5	יהודי תימני	?	2	?	לא	לא	*20	726	?	חי (10 ש')	/Y77H	-	פעילות נמוכה של מכלול (קומפלקס) 4
	6	יהודי תימני	?	3	?	?	?	*6.6	?	קרדיומיופטיה, נפרומגליה ופרוטאינוריה	חי (10 ש')	Y77H/Y77H	-	פעילות נמוכה של מכלולים 4-2
	7	יהודי תימני	?	4	?	?	?	*7	?	?	חי (8 ש')	Y77H/Y77H	-	-
	8	יהודי תימני	?	4	?	?	?	*20	?	?	חי (14 ש')	Y77H/Y77H	-	-
	9	יהודי תימני	?	3	?	?	?	*30	?	?	נפטר	Y77H/ c.706-1G>A	-	-
	10	יהודי תימני	ז	6	10/-/-	?	?	*3.2	?	?	חי (שנתיים)	L233F/A10S	תסנין דלקתי, שגשוג צינוריות מרה, שינוי שומני, לייפת	-
	11	ערבי	?	1	?	?	?	*19	?	?	נפטר	V279M/ c.500-510 del	-	-
	12	ערבי	?	6	?	?	?	?	?	?	חי (שנתיים)	G272D/G272D	-	-
	13	אשכנזי	ז	1	?	?	?	*20	?	?	חי (5 ש')	/G14S	-	פעילות נמוכה של מכלולים 4-1
	14	אלג'יר	?	1	?	?	?	*7	?	?	נפטר	MIK/MIK	-	פעילות נמוכה של מכלולים 4-1
	15	אלג'יר	?	2	?	?	?	*10	?	?	נפטר	MIK/MIK	-	פעילות נמוכה של מכלולים 4-1
(3)	16	אנגליה	ז	לידה	?	?	?	*3.2	?	פטוסיס, מעורבות נשימתית, חולשה, ליקוי בולבארי	חי (10 ש')	/A10S	--	פעילות נמוכה של מכלול 4
(3)	17	אירלנד	ז	1.5	אין מידע	אין מידע	?	7-18	?	ליקוי בולבארי, אות מוגבר בתלמוס ב-MRI	חי (4 ש')	V279M / IVS11-3,CG	נמק תאים, שינוי שומני	פעילות נמוכה של מכלול 4
(4)	18	מקסיקו, גרמניה	ז	4	<3	כן	לא ידוע	12.4	**990	מחלת שריר	חי (שנתיים)	G238A afsX14/ (R36)ins A,V,R	לייפת וצמקת הכבד	פעילות נמוכה של מכלולים 4-1
(5)	19	אירופה, המזרח הרחוק	ז	3	<3	כן	כנראה (דליות) מדממות	50	28780	מחלת שריר, עיכוב במיאליניזציה, מיקרוצפליה	נפטר (8 ח')	V279M/ c.248+1G>A	צמקת הכבד	-

טבלה 2 - המשך:

מקרא	מס'	מוצא	מין	גיל (חודשים)	אחוזונים / משקל / אורך / ה"ר*	היפּו-גליקמיות	הקאות דמיות	לקטט mg/l IdL	חלבון עוברי (KU/ו)	מעורבות מחוץ לכבד	שרידות גיל במעקב (אחרון)	גנוטיפ	ביופסיית כבד	ביופסיית שריר
(5)	20	אירופה	ז	4	תקין	כן	לא ידוע	100	100600	?	חי (שנתיים)	V279M/c.649G>A	לייפּת ושינוי שומני	-
	21	מצריים	ז	יומיים	<3	כן	לא ידוע	60	208000	מיקרוקפלי	חי (ש' 5)	L233F/L233F	לייפּת וצמקת	-

מדווח על שבעה חולים הומוזיגוטים לפגם זה (חולים 1-4, 6-8, טבלה 2), חולה נוסף הטרוזיגוט למוטציה זו ולמוטציה שנייה לא ידועה (חולה 5, טבלה 2). שיעור ההישרדות וההחלמה המלאה בחולים אלו היה 100%, זאת בניגוד לחולים עם גנוטיפ שזעלם היה שיעור ההישרדות 60% (8/13). ייתכן כי גנוטיפ הומוזיגוטי למוטציה Y77H מקנה פרוגנוזה טובה יותר. לנוכח שיעור הנשאות הגבוה ביהודים ממוצא תימן והסבירות הגבוהה להחלמה עולה השאלה: האם יש מקום לשקול הכללה של בדיקה זו בבדיקות הסקר הטרומ לידה המוצעות לאוכלוסייה בישראל או בתוכנית סקר הילודים לאיתור מוקדם של תינוקות המצויים בסיכון לפתח אי ספיקת כבד ו/או מחלה רב מערכתית.

לא ידוע על ליקוי שמיעה בחולים עם מוטציות דו-אלליות בגן TRMU. בחולים שלנו לא עלה חשד קליני לליקוי שמיעה ולא בוצעה בדיקת שמיעה.

סך הכול מתוך 21 חולים, בשמונה (38%) תוארה מחלה מגוונת ומשמעותית מחוץ לכבד. לנוכח מיעוט הדיווח בחלק מהחולים, ייתכן ששיעור המעורבות מחוץ לכבד גבוה יותר. כמו כן, לא ניתן להעריך קשר בין גנוטיפ לנוכחות מחלה מחוץ לכבד. שיעור ההחלמה ושיעור ההישרדות הם 76% (16/21). בחולים הומוזיגוטים למוטציה Y77H ובחולים שזו המוטציה היחידה שזוהתה אצלם, היה שיעור ההחלמה וההישרדות 100%. בחולים עם מוטציות שונות מ-Y77H בגן TRMU היה שיעור התמותה 38% (5/13).

לסיכום

פגם ב-TRMU גורם למחלת כבד קשה עם מהלך סוער ומסכן חיים. במרבית החולים (76%) המהלך של אי ספיקת כבד הוא הפיך, עם החלמה מלאה מבחינה קלינית, מעבדתית והיסטולוגית. במקביל למחלת הכבד תיתכן מעורבות מחוץ לכבד הכוללת מחלת שריר, מחלת לב, תת פעילות של בלוטת התריס, אנמיה מאקרופיטית, פרוטאינווריה וכליות מוגדלות, מיקרוקפליה, לקוי בולבארי, שינויים בחומר לבן בבדיקת דימות של המוח והפרעת גדילה. ביהודים ממוצא תימני, הגנוטיפ השכיח הוא מצב הומוזיגוטי למוטציה Y77H. ייתכן שגנוטיפ זה קשור עם סיכויי החלמה ושיעורי הישרדות גבוהים. על רופאי הילדים להיות מודעים להפרעה זו. בתינוק המסתמן עם אי ספיקת כבד ונשללה מחלה חסימתית; יש לשקול פגם ב-TRMU כסיבה למחלה. בתינוק ממוצא יהודי תימני מומלץ לשקול בדיקה למוטציה Y77H בשלב מוקדם של האבחון.

מחברת מכותבת: דפנה מרום

מחלקת ילדים א', מרכז שניידר לרפואת ילדים  
רחוב קפלן 14, פתח תקווה 49202  
טלפון: 03-9253680  
פקס: 03-9253958  
דוא"ל: dmarom@clalit.org.il

ביבליוגרפיה

- Zeharia A, Shaag A, Pappo O & al, Acute Infantile Liver Failure Due to Mutations in the TRMU Gene. The American Journal Of Human Genetics, 2009; 85: 401-407.
- Boamah L & Balistreri W, Evaluation of Patients with Possible Liver Dysfunction. Kliegman, Stanton, St.Geme, Schor, Behrman (Eds); 2011; Nelson Textbook of Pediatrics;

טיפול שמרני וביופסיה של הכבד באי ספיקת כבד משנית לפגם בגן TRMU:

שני הפעוטות שעליהם מדווח במאמרנו היו מועמדים להשתלת כבד, והם ובני משפחתם החלו בהכנה להליך זה. הדגשנו את הסיכון הגבוה להיפוגליקמיה עמידה שהייתה לשני החולים, אשר טופלה בהצלחה בשילוב עם הזנה לתוך הווריד ותזונה מועשרת בצינור בהזלפה קבועה ורציפה במשך 24 שעות ביממה. שני הילדים טופלו ב-אצטיל ציסטאין. תפקיד TRMU הוא לבצע תיר-איון (thiomodification) של tRNA מיטוכונדרי (mt-tRNA). לצורך כך מקבל TRMU קבוצת גופרית מציסטאין. תהליך זה מופרע בנוכחות מוטציות ב-TRMU, ולכן הועלתה אפשרות שעל ידי מתן ציסטאין בעודף ניתן יהיה לשפר את התפקוד של החלבון ולאפשר איון תקין של mt-tRNA. חולה מספר 18 (טבלה 2) [4] טופלה שמרנית, כולל תוספי קרניטין, ביוטין, ריבופלבין וקואנזים 10Q. היא נזקקה לאשפוז כחודש בלבד, ובגיל שנתיים מתוארת התפתחות פסיכומטורית תקינה, ללא התלקחויות נוספות של המחלה. לא ניתן בשלב זה להעריך את ההשפעה של טיפולים אלו על המהלך הקליני של המחלה.

אחת ההתלבטויות שעלתה הייתה הצורך בביופסיה של הכבד. בשני הילדים שתיארנו, בוצעה האבחנה של פגם בגן TRMU בשלב מוקדם מאוד של האבחון. בשל המהלך הקשה עלתה אפשרות שלילדים סיבה נוספת למחלתם. בילדה הראשונה הודגמה בביופסיה פגיעה קשה ביותר ברקמת הכבד, שתאמה תיאורים מקבילים בילדים עם מחלה משנית לפגם ב-TRMU [1, 3-5]. בבירור נרחב נשללה אטיולוגיה נוספת למחלתה, למעט מום מבני בכלי דם בשער הכבד שהשפעתו לא הייתה ברורה. בילד השני ייתכן שזיהום חד ב-CMV תרם למהלך המחלה הקשה שלו. בשל אנמנזה משפחתית של אחות שחלתה אף היא במחלת כבד משנית ל-TRMU (חולה מספר 3, טבלה 2), נמנענו מביצוע ביופסיה של הכבד בפעוט זה.

מחלת כבד משנית לפגם בגן TRMU בישראל:

מתוך אתר משרד הבריאות עולה, כי שיעור הנשאות של מוטציה Y77H בגן TRMU בקרב יהודים ממוצא תימני הוא 1:40 [11]. כעת

- Philadelphia; Elsevier Saunders, 347.1: 1378-1381.
3. Uusimaa J, Jungbluth H, Fratter C & al, Reversible Infantile Respiratory Chain Deficiency is a Unique, Genetically Heterogenous Mitochondrial Disease. J Med Genet, 2011;48: 660-668.
  4. Schara U, Kleist-Retzow J, Lainka E & al, Acute Liver Failure With Subsequent Cirrhosis as the Primary Manifeststion of TRMU Mutations. J Inherit Metab Dis, 2011;34:197-201.
  5. Gaignard P, Gonzales E, Ackermann O & al, Mitochondrial Infantile Liver Disease due to TRMU Gene Mutations: Three New Cases. JIMD Reports; 2013; 117-123.
  6. Guan M, Yan Q, Li X & al, Mutations in TRMU Related to Transfer RNA Modification Modulates the Phenotypic Expression of the Deafness-Associated Mitochondrial 12S Ribosomal RNA Mutations. The American Journal Of Human Genetics, 2006;79: 291-302.
  7. Boczonadi, Reversible Infantile Mitochondrial Diseases. J Inherit Metab Dis; 2015; 38: 427-435
  8. Lev & al, Reversible Fulminant Lactic Acidosis and Liver Failure in an Infant with Hepatic Cytochrom-C Oxydase Deficiency. J Inherit Metab Dis; 2002; 25: 371-377
  9. Zlotkin SH & Anderson GH, The Development of cystationase activity during the first Year of Life Pediatr Res, 1982; 16:65-68.
  10. Zlotkin SH & Cherian MG, Hepatic Metallothionein as a Source of Zinc and Cysteine During the First Year of Life. Pediatr Res; 1988; 24:326-329.
  11. המחלקה לגנטיקה קהילתית, משרד הבריאות, <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/Genetics>.

כרוניקה

## השפעת חלב סויה וחלב בקר על חומציות הפה



בעוד שהירידה ב־pH בנוכחות חיידקי *Streptococcus mutans* לאחר 10 דקות הייתה זניחה במשקאות חלב בקר, הרי שבמשקאות על בסיס סויה חלה ירידה משמעותית ב־pH. גם יכולת החציצה (בופר) של משקאות חלב בקר הייתה גבוהה משמעותית מזו של המשקאות על בסיס סויה. בנוסף, רמות הסיידן המסיס היו גבוהות יותר במשקאות על בסיס חלב בקר בהשוואה למשקאות סויה, זאת למרות שרמות הסיידן הכללי היו דומות בשני סוג המשקאות. החוקרים מסכמים, כי משקאות על בסיס סויה בעלי פוטנציאל אצידוגני גבוה יותר בהשוואה למשקאות על בסיס חלב בקר, ועל כן משקאות על בסיס סויה עשויים להיות בעלי פוטנציאל קריוגני גבוה (Dashper & al, J Dent;2012;40:736).

איתן ישראלי

משקאות סויה הם תוצאה של מיצוי פולי סויה במים, ולעיתים קרובות מוצגים כתחליף בריא לחלב בקר. המטרה במחקר המוצג הייתה לבחון את הפוטנציאל האצידוגני של משקאות סויה לעומת משקאות חלב בקר. במחקר נבדקה מידת יצור החומצה על ידי חיידקי *Streptococcus mutans* בחלב סויה ובחלב בקר במבחנה, ברמת pH קבועה של 6.5 או 5.5, באמצעות מדידת הירידה ב־pH במהלך 10 דקות. באמצעות בדיקה זו נקבע מידת החציצה (בופריזציה) של החומצה במשקאות וריכוזי הסיידן והפוספט (כללי ומסיס). תוצאות המחקר הראו כי שיעור ייצור החומצה על ידי חיידקי *Streptococcus mutans* במשקאות חלב בקר היה נמוך פי 5-6 ברמת pH של 6.5 בהשוואה למשקאות על בסיס סויה, ונמוך פי 3-5 ברמת pH של 5.5.

כרוניקה

## חיסון נגד שפעת באמצעות מדבקות במקום זריקות



הוערכה בתבחין עיכוב המאגלוטיציה. ממצאי המחקר הצביעו על כך שהמדבקות נסבלו היטב על ידי הנכללים עם תגובות מקומיות מתוננות וללא השפעות לוואי קיצוניות. בהשוואה לזריקות, היו התגובות מדרגה 2 או 3 מתוננות יותר בקבוצת המדבקות. יחד עם זאת, במקבלי המדבקות היו תופעות גרד מקומיות. הן מקבלי המדבקות והן מקבלי הזריקות הגיבו בהופעת נוגדנים בנסיוב בכייל דומה והערכת ההגנה לאחר 28 יום הייתה זהה בשתי הקבוצות. בקבוצת המדבקות 65% ייצרו נוגדנים לנגיף מ־B לעומת 32% בקבוצת הזריקות. כמו כן, מדדי ההתחסנות היו דומים בין הקבוצה שהרכיבה בעצמה את המדבקות לבין זו שטופלה על ידי עובד בריאות, נתון המעיד על פשטות השימוש בשיטה זו לציבור, ו־70% מהנכללים העדיפו מדבקות על פני זריקות או על חיסון בריסוס לאף. החוקרים סוברים כי שיטה זו תשפר את קבלת החיסון בקרב הציבור ותגביר את היקף כיסוי החיסונים.

איתן ישראלי

כדי להפחית את הסיכון להתפרצות שפעת כמגפה, מנסות רשויות הבריאות לחסן מידי שנה לפחות 75% מהאוכלוסייה הבוגרת ובאווני שיעור את עובדי הבריאות. למרות שאיפה זו, שיעורי קבלת החיסונים הם כ־50% בלבד. חלק מהתופעה מוסברת בחשש של הציבור מזריקות ומהשפעות הלוואי הנלוות אליהן. מזה מספר שנים נעשים ניסויים לחסן נגד שפעת בעזרת מדבקות מחטים זעירות, המכילות אותם זני תרכיב ומדבקות על העור. במחקר חדש בשלב 1 נבדקו הבטיחות, האימונווגניות והקבלה של שיטה זו (Lancet 2017;390:627). החוקרים סיווגו 100 נכללים לארבע קבוצות: האחת חוסנה בזריקות, השנייה במדבקות שהותקנו על ידי עובד בריאות, השלישית במדבקות בהרכבה עצמית, והרביעית במדבקות המכילות אינוב. מבחינת בטיחות התרכיב, עקבו החוקרים אחר הנכללים להופעת תגובה במקום ההזרקה עד שבועה ימים לאחר מכן, ולבדיקת השפעות לוואי בדרגה 3 עקבו אחר הנכללים עד 180 יום. תגובה חיסונית