

דף מידע זה הוכן במטרה לספק הבנה ומידע כללי בקשר למחלות העמילואיד לסוגיהן

עמילואידוזיס הינו שם [כללי] של קבוצת מחלות נדירות שתוארו לראשונה לפני למעלה מ- 150 שנה. בדרך כלל עמילואידוזיס הנה מחלה של אנשים באמצע החיים ומבוגרים יותר, על אף שהמחלה מאובחנת גם אצל אנשים בשנות השלושים לחייהם. במחלות העמילואידוזיס השונות יש תהליך פתולוגי עיקרי של שקיעת חלבון עמילואיד ברקמות ובאיברים שונים בגוף והן מתמיינות על פי **סוג** החלבון השוקע כעמילואיד. הצטברות העמילואיד עשויה להיות מקומית או רב-מערכתית.

בכל שנה כ- 3000-5000 **מקרים חדשים** של עמילואידוזיס ראשונית AL Amyloidosis מאובחנים בארה"ב וגם מקרים רבים נוספים של עמילואידוזיס תלויית-גיל ועמילואידוזיס תורשתית מסוג ATTR. בישראל, על פי הסטטיסטיקה "היבשה" אמורים היו להיות מאובחנים מדי שנה כ- 70 איש עם עמילואידוזיס ראשונית. בפועל מאובחנים הרבה פחות בגלל מצב של תת-אבחון או אבחון שגוי.

הסימפטומים של המחלה אינם ספציפיים ויכולים לכלול את התופעות הבאות: עייפות, ירידה במשקל, תחושת מלאות, "נמלול" בגפיים התחתונות, קוצר נשימה, קצב לב בלתי סדיר, קצף בשתן ולעיתים גם לשון מוגדלת.

עמילואידוזיס מערכתית

בעמילואידוזיס מערכתית יש שקיעה של עמילואיד בשרירים, רקמות חיבור, איברים ומערכת העצבים ההיקפית. הסוגים הנפוצים ביותר של עמילואידוזיס מערכתית הינם: עמילואידוזיס ראשונית AL Amyloidosis, עמילואידוזיס שניונית AA Amyloidosis ועמילואידוזיס תורשתית שהסוג הנפוץ ביותר שלה הוא ATTR.

התפיסה בעבר היתה שעמילואידוזיס ראשונית הינה הסוג הנפוץ ביותר של המחלה אולם התפתחויות חדשות של טכניקות אבחון שינו קו מחשבה זה.

עמילואידוזיס ראשונית הינה הפרעה של תאי פלסמה במוח העצם הקשורה למיאלומה נפוצה והמקור שלה אינו ידוע. מוח העצם מייצר תאי דם אדומים ולבנים, טסיות ונוגדנים (אשר הינם חלבונים). במקרה של עמילואידוזיס ראשונית תאי פלסמה במוח העצם מייצרים מקטעי חלבונים אשר הקיפול שלהם לקוי ואלה נודדים בגוף, נאספים ומצטברים באיברים שונים – דבר הגורם לכשל בתפקוד האיברים אם ייצור העמילואיד אינו מופסק.

עמילואידוזיס ראשונית עשויה להשפיע על איבר בודד או על מספר איברים. הצירופים העיקריים של מעורבות רב-איברית הינם: לב/כליות, לב/מערכת העיכול וכליות/ מערכת העצבים ההיקפית כאשר מעורבות של הכליות והלב - הינה הנפוצה ביותר. מטרת הטיפול בעמילואידוזיס ראשונית היא להרוס את תאי הפלסמה הפתולוגיים.

עמילואידוזיס מסוג TTR

סוג זה של עמילואידוזיס יכול לעבור בתורשה או להתפתח באופן ספונטני. התפתחויות אחרונות בטכניקות אבחון מעלות את הסברה שסוג זה של עמילואידוזיס הינו הנפוץ ביותר. **בצורה התורשתית** הנקראת גם **ATTRm** (m = חלבון מוטנטי) המחלה קיימת כתוצאה מלמעלה מ- 100 מוטציות גנטיות מלידה, הגורמות לקיפול בלתי תקין של חלבון TTR המיוצר בכבד ושקיעתו של החלבון הלקוי, כעמילואיד, ברקמות ובאיברי מטרה. על פי רוב, הסימפטומים של מחלה זו באים לידי ביטוי רק בגילאי אמצע החיים ובדרך כלל מערבים את הלב ואת מערכת העצבים וגורמים לכשל לבבי או נוירופתיה היקפית.

אם לאדם כלשהו יש את אחד הגנים המוטנטיים, לכל אחד מילדיו יש סיכוי של 50% לקבל את המוטציה בתורשה (קוראים לזה Autosomal Dominant) אולם לא כל האנשים עם הגנים המוטנטיים בהכרח יחלו ולזה קוראים Incomplete Penetrance. אנשים מסוימים יפתחו רק כמות קטנה של עמילואיד בגופם ויתכן שבגופם של אחרים כלל לא יצטבר החלבון.

הצורה הבלתי-תורשתית של עמילואידוזיס מסוג TTR נקראת ATTRwt (Wild type / genetically normal protein). סוג זה נקרא בעבר עמילואידוזיס מערכתית / לבבית תלויית-גיל (Senile Amyloidosis). מחלה זו מאובחנת בעיקר בגברים בני שישים ויותר ממוצא אירופאי.

אבחנה של עמילואידוזיס

האבחנה מתחילה בבדיקה גופנית מקיפה ומתבססת על ההיסטוריה הרפואית של החולה. הסימפטומים מהם סובלת החולה מסייעים בקביעת הבדיקות שיש לערוך.

קביעת סוג העמילואידוזיס בו יש לטפל נקראת **Typing**. הסיווג הינו חלק קריטי בתהליך האבחון ובהחלטה על טיפול מתאים לחולה. החשיבות של Typing קשורה לעובדה שטיפולים ותרופות שונים במהותם מתאימים לסוגים שונים של עמילואידוזיס.

בעמילואידוזיס ראשונית מבצעים בדיקות כגון: FLC (שרשראות קלות), אלקטרופורזה וביופסיה (של שומן בטני, מוח עצם או איבר החשוד כפגוע), NTproBNP, Alk-phos, חלבון בנס גיונס בשתן, אבחנת דגימה של רקמות על ידי טכניקה הנקראת Congo Red Staining ועוד. ב – 10% מחולי עמילואידוזיס ראשונית, בדיקת "הזהב" – FLC – אינה נותנת אינדיקציה על קיום המחלה ולכן נדרשת אחת משתי בדיקות מיוחדות שעדיין אינן קיימות בארץ אולם מבוצעות בחו"ל High Resolution או Mass Spectrometry או Immunofixation.

לעמילואידוזיס ATTR משני הסוגים אין כיום בדיקות דם יעילות. בתהליך האבחנה משתמשים בבדיקת הדמיה ספציפית של הלב. אם יש חשד שסוג העמילואידוזיס הוא תורשתי יש לבצע **בדיקה גנטית** לאישוש או שלילה.

טיפול בעמילואידוזיס

לפי דבריו של פרופסור מרליני (אחד מגדולי הרופאים בתחום העמילואידוזיס), אבני היסוד של ניהול העמילואידוזיס הן:

- אבחון מוקדם
- סיווג מדויק של סוג המחלה
- טיפול מותאם לרמת סיכון סבירה
- מעקב הדוק על החולה
- טיפול תומך יעיל

הטיפולים בעמילואידוזיס שונים בכל סוג של המחלה. המטרות העיקריות של הטיפולים הינן הארכת תוחלת חיים, הקטנה של הנזק באיברים ושיפור באיכות החיים.

על פי חומרת הפגיעה באיברים, המצב הכללי וגילו של החולה ופרמטרים נוספים עשויה להתבצע השתלת מוח עצם, ניתנים פרוטוקולים שונים של כימותרפיה בשילוב תרופות נוספות ולעיתים מבוצעות השתלת לב / השתלת כבד. לאחרונה מתקיימים ניסויים קליניים של תרופות המפרקות את העמילואיד שהצטבר באיברים (להבדיל מטיפולים כימותרפיים שמטרתם להפסיק את ייצור העמילואיד).

בעמילואידוזיס שניונית AA Amyloidosis - היות והעמילואידוזיס נגרמת על ידי מחלת בסיס דלקתית או זיהומית, מטפלים במקור של הדלקת ו/או הזיהום.

ניסויים קליניים

ניסויים קליניים הם אספקט חשוב בתהליך הפיתוח של תרופות חדשות. ההחלטה אם להשתתף בניסוי קליני תלויה אך ורק בחולים. חולים המשתתפים בניסוי קליני מקבלים מידע מקיף על התאמה לקריטריונים של הניסוי, תכנית הטיפול, המטרה ותופעות לוואי אפשריות. בחלק מהניסויים קיימת אפשרות שחלק מהמטופלים יקבלו תרופת פלסבו (אין בו); דבר הכרחי לקביעת יעילות ובטיחות התרופה. לא כל המשתתפים בניסוי קליני יפיקו תועלת מכך אולם לאיסוף המידע מהניסוי יש חשיבות גדולה לפיתוח טיפולים לחולי עמילואידוזיס עתידיים.

טיפול תומך

יש בעיות ספציפיות הנגרמות מתהליך שקיעת העמילואיד באיברים ואלה מחייבות התייחסות. טיפול תרופתי להורדת בצקת בלשון אשר גורמת לשאיפת נוזלים לריאות. שימוש בגרבי לחץ, הרמת רגליים ומתן משתנים לבצקת הנובעת ממעורבות כלייתית או לבבית. דיאטה ותרופות מותאמות על ידי קרדיולוג מומחה לעמילואידוזיס וטיפול על ידי גסטרואנטרולוג בחולים הסובלים משלשולים או תחושת מלאות.

פרוגנוזה

בעשור האחרון התעוררה תקווה עבור חולים שאובחנו **בשלב מוקדם** של מחלתם, המקבלים טיפול לפני שעומס העמילואיד בגוף הופך לגדול מכדי להתגבר עליו. ב ATTR תורשתית הפרוגנוזה תלויה במוטציה הגנטית של המחלה, הסימפטומים, הביטויים של המחלה והשלב בו אובחנה. ATTRwt הינה המחלה שהתפתחותה היא האיטית ביותר אולם חולים רבים סובלים מבעיות רפואיות אחרות המסבכות את הטיפול, בגלל הגיל המבוגר בו נעשית האבחנה.

סיכום

על אף שריפוי לעמילואידוזיס והסיבות להיווצרות חלק מסוגי המחלה עדיין לא נמצאו, הצפי עבור חולי עמילואידוזיס השתפר מאוד בעשור האחרון, במיוחד כשהאבחון הוא בשלבים המוקדמים של המחלה. מטרת המידע המובא בדף זה היא לספק מידע כללי על המחלה והטיפול בה. חשוב להבין שלמרות ההתקדמות באפשרויות הטיפול יש עדיין דברים רבים שיש לגלות. לא ידוע כיצד חלבונים ושרשראות קלות מייצרים עמילואיד, איך לעצור את השרשראות הקלות מלהתאגד יחד וליצור עמילואיד והדרך המדויקת בה תהליך זה גורם למחלה. התשובות לשאלות אלה ואחרות חשובות לפיתוח המתמשך של טיפול ויובילו אותנו למטרה והיא: ריפוי.