מודעות לעמילואידוזיס

עבור מטופלים ורשת התמיכה שלהם, כולל רופאים, אחיות וסטודנטים לרפואה



מהדורה שלישית

פורסם באוקטובר 2026.

חוברת זו נוצרה בהנחיית קבוצות תמיכה בעמילואידוזיס. תודה מיוחדת לרופאים Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Mathew Maurer, Ahmad Masri, Nelson Leung, Suzanne Lentzsch, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder ו-Paula Schmitt.

בעוד שהמידע הנכלל כאן נועד להיות מדויק, מדעי הרפואה מתקדמים כל הזמן. על כן, התוכן של פרסום זה מוצג למטרות חינוכיות בלבד. הוא אינו מיועד לייעוץ רפואי. יש לדון בכל ההחלטות הנוגעות לטיפול רפואי עם רופא מוסמך.

איור © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

תמונת שער: עמילואידוזיס מתרחשת לעתים קרובות אצל אנשים בגיל העמידה ואנשים מבוגרים, אך גם בקרב מטופלים בשנות ה-30 או ה-40 לחייהם, ולעתים אף צעירים יותר.

תוכן העניינים

1	סקירה כללית קצרה	1
2	מהי עמילואידוזיס?	2
3	סוגים של עמילואידוזיס	7
4	אבחון	17
5	טיפולים	27
6	מרכזי עמילואידוזיס עיקריים	37
7	משאבים ברשת	39

1. סקירה כללית קצרה

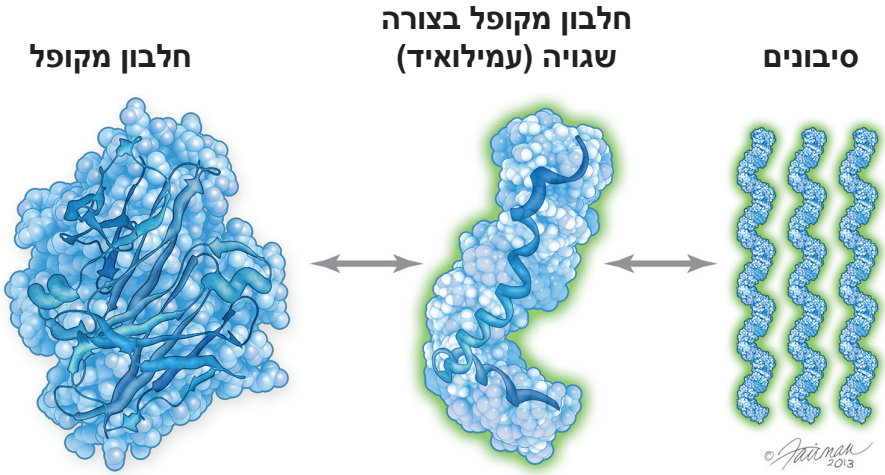
כל החלבונים הרגילים בגופנו מתכלים וניתנים למחזור. עמילואידוזיס היא מחלה שבה חלבונים חריגים מתקפלים בצורה שגויה ויוצרים סיבונים העמידים לפירוק. סיבוני חלבון העמילואיד יוצרים משקעים ומצטברים ברקמות הגוף. אם עמילואיד מצטבר בכליות, בלב, בכבד, במערכת העיכול או בעצבים, הוא גורם לאיברים אלה לתפקד בצורה ירודה. התסמינים של עמילואידוזיס הם תוצאה של תפקודם החריג של האיברים המעורבים. הסבירות שאיבר מסוים יהיה מעורב תלויה בחלבון הבסיס שמתקפל בצורה שגויה. בהתאם לאיברים המעורבים, המטופלים יחוו חלק מהתסמינים הבאים: ירידה בלתי מוסברת במשקל, עייפות, קוצר נשימה, קצף בשתן, דפיקות לב, נפיחות (בבטן, בקרסוליים וברגליים), היווצרות חבורות בקלות, תסמונת מנהרת שורש כף היד, היצרות מותנית של תעלת עמוד השדרה, קרע בגידים או נימול ועקצוץ בכפות הידיים והרגליים. אלה הם ביטויים של נזק לאיברים, או הפרעה בתפקוד שלהם, כתוצאה מחלבון העמילואיד. טיפולים נועדו לעצור את ייצור חלבוני העמילואיד, או לייצב אותם כדי למנוע מהם להתקפל בצורה שגויה וליצור סיבונים. קיים גם מחקר מתמשך עבור פיתוח טיפולים בעלי פוטנציאל להמסת משקעי עמילואיד קיימים. ללא טיפול, המחלה המערכתית עלולה להיות מסכנת חיים. לכן, אבחון מוקדם ומדויק הוא המפתח לקידום תוצאות טובות.

2. מהי עמילואידוזיס?

לאורך חיינו, הדנ"א שלנו מקודד את ייצורן של מולקולות קטנות הנקראות חלבונים. חלבונים אלה מספקים את המבנה והתפקוד של כמעט כל התהליכים הביולוגיים של החיים. אנזימים המאפשרים לתאים שלנו לתפקד, הורמונים המשפיעים על הגדילה וחילוף החומרים של הגוף שלנו, ונוגדנים היוצרים את התגובה החיסונית שלנו הם כולם דוגמאות לחלבונים בפעולה. כמעט כל דבר בגופנו - החל מצבע העיניים שלנו, נשיאת חמצן בדם שלנו, ועד לשאלה האם אנו יכולים לעכל מזונות מסוימים - נקבע על ידי החלבונים שאנו מייצרים.

לאחר ייצורם בגוף, החלבונים מתקפלים באופן טבעי לצורה מסוימת. קיפול טבעי זה של החלבון הוא מה שמאפשר לו לתפקד באופן תקין. במילים פשוטות, כאשר חלבונים מתקפלים כראוי, הם עובדים כמתוכנן, ואנחנו נהנים מבריאות טובה יחסית. כאשר חלבונים מתקפלים בצורה שגויה, זה משפיע על היכולת של גופנו לתפקד, ועם הזמן בעיות עלולות להתעורר .

חלבונים שמתקפלים בצורה שגויה עשויים להיווצר בשל שינויים בקוד הגנטי שלנו (מוטציות), גורמים הקשורים לדלקת כרונית, או פשוט כתוצאה מהזדקנות. ללא קשר, הגוף שלנו בדרך כלל מסוגל לזהות ולהסיר חלבונים חריגים אלה. עם זאת, במקרים מסוימים, אנו מייצרים יותר חלבונים חריגים ממה שהגוף שלנו יכול להתמודד איתו, או שאנחנו לא מסוגלים לפרק ולהסיר את החלבונים בכלל. טעויות בייצור ובעיבוד חלבון (דבר הנקרא פרוטאוסטזיס) קשורות למחלות רבות.





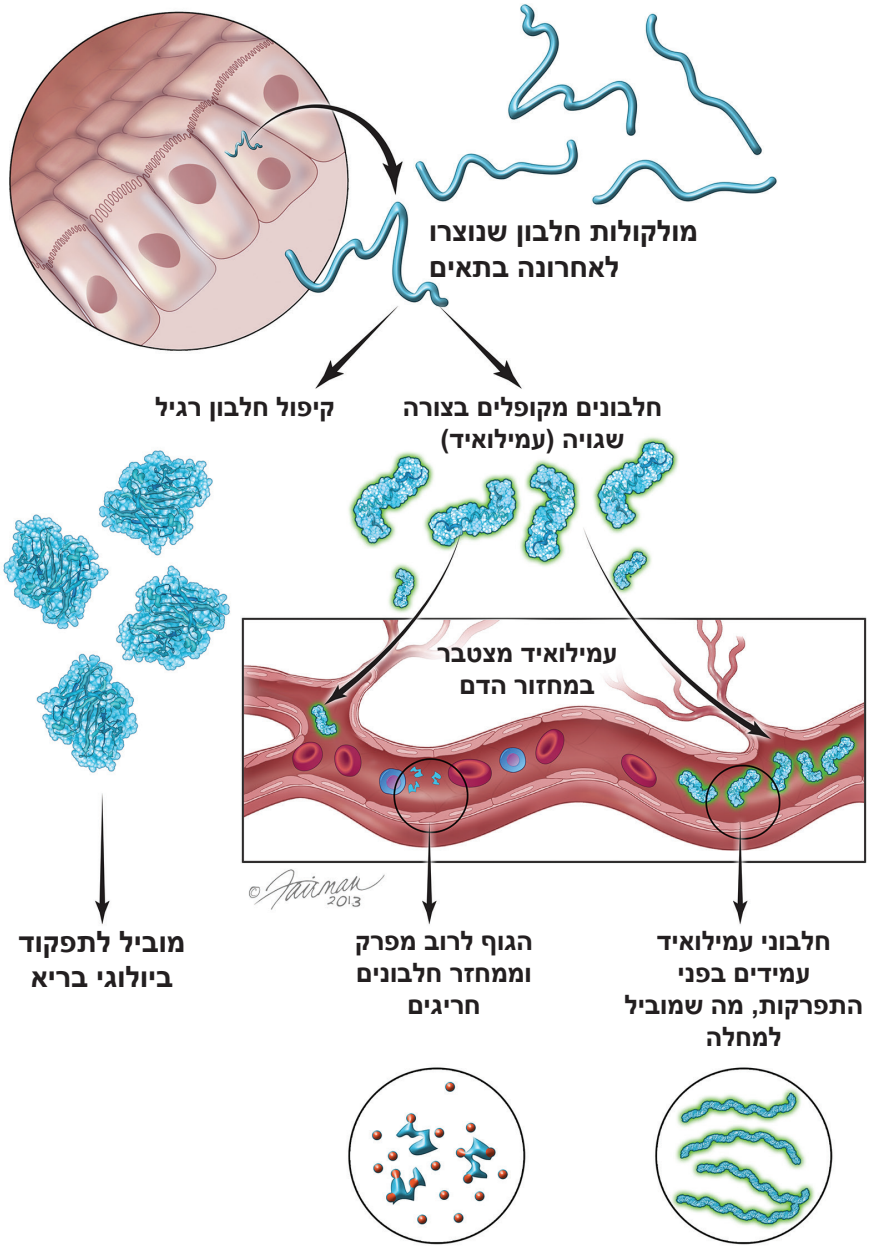
מבט מיקרוסקופ סריקה אלקטרוני של סיבי עמילואיד

עמילואיד הוא חומר הנוצר על ידי קיפול שגוי של חלבונים. עמילואיד נקשר יחדיו לסיבים ליניאריים קשיחים (סיבונים) המצטברים ברקמות ובאיברים.

באופן כללי, עמילואידוזיס (נהגית עַמִילוֹאִידוֹזִיס) היא סוג אחד ברשימה הולכת וגדלה של הפרעות הנובעות מקיפול לא תקין של חלבונים. אמנם ישנם סוגים שונים ורבים של עמילואידוזיס, אך בכל המקרים החלבונים שהתקפלו בצורה שגויה, הנקראים עמילואידים, מקבלים צורה מסוימת המקשה על הגוף לפרקם. מקורו של השם "עמילואיד" נובע מלטינית ומשמעותו "כמו עמילן", כי פעם חשבו שהוא עשוי ממולקולות סוכר מורכבות. מאוחר יותר הוכח כי הוא מורכב מחלבונים שהתקפלו בצורה שגויה. הקיפול השגוי מאפשר לחלבוני העמילואיד להיקשר יחדיו ליצירת סיבים ליניאריים קשיחים (סיבונים) המצטברים באיברים וברקמות של גופנו. בהתאם למקום שבו מצטברים העמילואידים, כגון בכליות, בלב ובעצבים, מופיעים תסמינים שונים ומצבים שעלולים להיות מסכני חיים.

בעוד שעמילואידוזיס ידועה מאז המאה ה-19, רק בעשורים האחרונים הבשילה ההבנה שלנו לגבי המחלה. נכון להיום, זוהו 42 חלבונים שונים, אשר בעת קיפול שגוי, קשורים לעמילואידוזיס. הצורות העיקריות מתוארות בסעיף הבא. סוגים נוספים של קודמני חלבון שיכולים להוביל להיווצרות עמילואידים ממשיכים להתגלות באמצעות מחקר מתמשך.

על אף שהיסטורית האמינו כי זהו מצב נדיר, מחקר מהזמן האחרון מצביע על כך שסוגים מסוימים נפוצים יותר ממה שחשבו בעבר. לדוגמה, השכיחות של עמילואידוזיס מסוג AL היא כ-74,000 אנשים בכל שנה ברחבי העולם, עם כ-4,000 אנשים שאובחנו בצפון אמריקה לבדה. מדובר בכחמישית מהשכיחות של מיאלומה נפוצה, ושכיחות דומה לזו של לימפומה מסוג הודג'קין או לוקמיה מיאלוגנית כרונית. עמילואידוזיס מסוג ATTR, שהיא בעלת צורות תורשתיות וקשורות לגיל, שכיחה יותר מסוג AL, ומהווה עד 10-15% מהמקרים של אי-ספיקת לב עם גודש בקרב קשישים. עם זאת, לעתים קרובות מפספסים את האבחון. מכיוון שבאופן היסטורי היא נתפסת כמחלה נדירה מאוד, ייתכן שסטודנטים לרפואה ורופאים לא יצפו לראות עמילואידוזיס בפרקטיקה שלהם. יתר על כן, מכיוון שהתסמינים הלא ספציפיים (למשל, עייפות



חלבונים שמתקפלים בצורה שגויה עלולים להיווצר בגלל סיבות גנטיות, או בגלל גורמים אחרים הקשורים לדלקת כרונית או להזדקנות.

או קוצר נשימה) עשויים להיות מיוחסים בטעות לגורמים נפוצים יותר למחלות ריאה ולמחלות לב וכלי דם, סביר מאוד שהשכיחות בפועל של עמילואידוזיס גדולה יותר מזו המוכרת כיום. חיוני שרופאים ופתולוגים ישקלו קיום עמילואידוזיס במטופלים עם תסמינים מרמזים (הנדונים בסעיף 4). בהתחשב בצביעה הייחודית ובתכונות הכימיות של חלבוני העמילואיד, זה עניין פשוט לבדוק את קיום המחלה. אבחון מוקדם ומדויק חיוני עבור המטופלים כדי להפיק תועלת מהטיפולים הזמינים (הנדונים בסעיף 5).

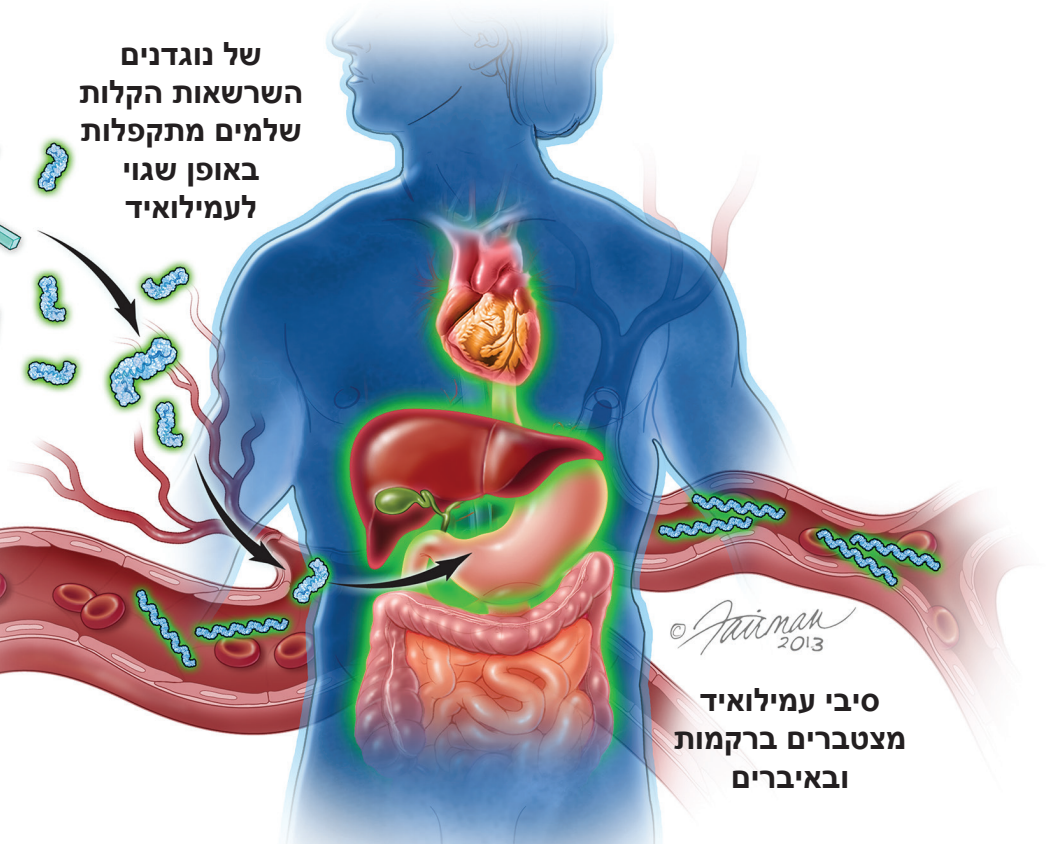
3. סוגים של עמילואידוזיס

ישנם חלבונים רבים ושונים בגופנו שיכולים להתקפל באופן שגוי ולייצר עמילואידוזיס. הנטייה ליצור חלבונים חריגים יכולה לעבור בתורשה מהורינו או אפילו לנבוע ממוטציות דנ"א ספונטניות. במקרים מסוימים, עמילואידוזיס נובעת ממחלות דלקתיות או זיהומיות כרוניות, או (לעתים נדירות) מדיאליזה כלייתית לטווח ארוך. חלק ניכר מהמקרים נגרם על ידי מצב של מח העצם שיש לו קווי דמיון עם סוג של סרטן דם הנקרא מיאלומה נפוצה.

כאשר חלבוני העמילואיד מצטברים במחזור הדם שלנו, הם בסופו של דבר יוצרים משקעים באיברים וברקמות כסיבוני עמילואיד. משקעים אלה עלולים לפגוע במערכות איברים מרובות או להיות מוגבלים (מקומיים) לאזור אחד של הגוף. עמילואידים בדרך כלל יוצרים משקעים בכליות, בלב ובעצבים. הכבד, הטחול, דרכי העיכול, העור ודרכי הנשימה עלולים אף הם להיות מושפעים. על אף שקודמני החלבונים שמובילים לעמילואידוזיס מגיעים בצורות וגדלים שונים, כולם חולקים מבנה דומה של קיפול שגוי כאשר הם יוצרים משקעי עמילואיד. ניתן לסווג את הסוגים השונים של עמילואידוזיס על פי הקודמן החלבון המעורב. כפי שניתן לראות בטבלה 1 (בדף ממול), נעשה שימוש במערכת שמות נוחה, כך שהקידומת "A" מתייחסת לעמילואיד, ולאחר מכן קיצור לחלבון הגורם. לדוגמה, AL פירושו עמילואיד הנגזר מנוגדני שרשראות קלות; AA פירושו חלבון סרום עמילואיד A; ו-ATTR פירושו עמילואיד מטרנסתירטין.

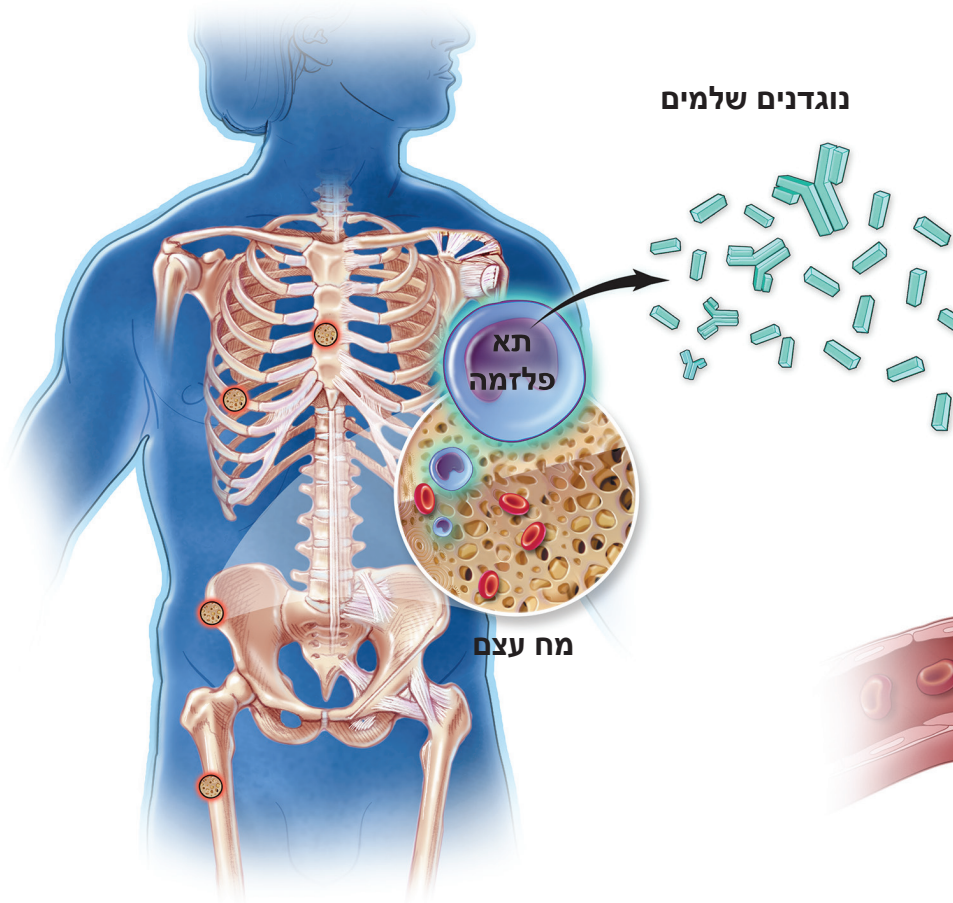
סוג	מקור העמילואיד (קודמן חלבון)	תסמונת
AL, AH, ALH	תאי פלזמה במח העצם (שרשראות קלות או כבדות של אימונוגלובולין, או שתיהן)	צורה ראשונית של עמילואידוזיס, הדומה למיאלומה נפוצה, המשפיעה על הכליות, הלב, הכבד, מערכת העיכול והעצבים.
AA	חלבון דלקתי במחזור הדם (עמילואיד A בסרום)	משני למחלות דלקתיות וזיהומיות כרוניות, המשפיעות על הכליות והכבד.
ALECT2	תאי דם לבנים (גורם כימוטקטי של לויקוציטים 2)	נפוצה במיוחד בקבוצות אתניות מסוימות, משפיעה על הכליות והכבד.
$A\beta_2M$	חלבון בסרום במחזור הדם (β_2-מיקרוגלובולין)	קשורה לדיאליזה, משפיעה על המפרקים והגידים.
ATTR	חלבון מוטנטי וזן בר המיוצרים בכבד (טרנסתירטין)	**ATTRv:** יכולה להיות תורשתית עם מעל 130 מוטציות, משפיעה על מערכת העצבים, מערכת העיכול, הלב, ובמקרים נדירים הכליות. מוטציית 122I/V142I משפיעה על 4% מהאמריקאים השחורים, וגורמת למחלות לב. **ATTRwt:** לא תורשתית, נקראת זן הבר, נפוצה יותר וגורמת למחלות לב אצל קשישים.
AFib	חלבון מוטנטי המיוצר בכבד (פיברינוגן A שרשרת אלפא)	תורשתית, משפיעה על הכליות.
AApoAI	חלבון סרום במחזור הדם (אפוליפרוטאין IA)	תורשתית, משפיעה על הכבד, הלב, הכליות והעצבים.
ALys	חלבון סרום במחזור הדם (ליזוזים)	תורשתית, משפיעה על מערכת העיכול והכליות.
AGel	חלבון סרום במחזור הדם (גלסולין)	תורשתית, משפיעה על העיניים, העור, העצבים והכליות.
Localized	תאי פלזמה ברקמות מקומיות (שרשראות קלות של אימונוגלובולין)	לרוב מתרחשת בשלפוחית השתן, בעור ובדרכי הנשימה.

טבלה 1: דוגמאות לעמילואידוזיס. מערכת מתן השמות משלבת "A" עבור עמילואיד עם קיצור נוסף עבור שם החלבון העומד בבסיס המחלה.



בעמילואידוזיס מסוג AL, תאי פלזמה במח העצם מייצרים יותר מדי נוגדנים מסוג "שרשרת קלה חופשית". חלבונים אלה מתקפלים בצורה שגויה לעמילואיד, מצטברים בדם, ויוצרים משקעים במערכות איברים רבים.

להלן תיאור קצר של עמילואידוזיס מסוג AL, עמילואידוזיס מסוג AA, צורות שונות של עמילואידוזיס תורשתית, עמילואידוזיס מסוג זן הבר ATTR; וכן ALECT2, עמילואידוזיס הקשורה לדיאליזה, ועמילואידוזיס מקומית.



עמילואידוזיס מסוג AL

עמילואידוזיס מסוג AL (או ראשונית) נחשבה בעבר לצורה הנפוצה ביותר של המחלה; עם זאת, ATTR מזן הבר הפכה לאחרונה לסוג שאובחן בתדירות הגבוהה ביותר, במיוחד במטופלים מבוגרים יותר.

AL מתחילה במח העצם, הרקמה הרכה הממלאת את חללי העצמות שלנו, שם נוצרים תאי דם אדומים ולבנים. סוג אחד של תאי דם לבנים, הנקראים תאי פלזמה, מייצר נוגדנים המגנים עלינו מפני זיהומים. חלבוני נוגדנים אלה (אימונוגלובולינים) מורכבים ממולקולות של שרשרת קלה וכבדה. בדרך כלל, תאי הפלזמה שלנו מייצרים נוגדנים שלמים, והגוף שלנו מפרק חלבונים אלה וממחזר אותם לאחר זמן קצר. עם זאת, ב-AL נוצרות יותר מדי שרשראות קלות שאינן מורכבות ומקופלות בצורה שגויה. לא ניתן לפרק ביעילות "שרשראות קלות חופשיות" אלה (ובמקרים נדירים, שרשראות כבדות שהתקפלו בצורה שגויה). הן נקשרות יחד ליצירת סיבוני עמילואיד שמצטברים בחלל החוץ-תאי של איברים ורקמות. בדרך זו, תפקודו התקין של הגוף נפגע. בעיות מתעוררות בדרך כלל באיבר אחד או יותר: כליה, לב, כבד, טחול, עצבים, מעיים, עור, לשון, רקמה רכה או כלי דם.

עמילואידוזיס מסוג AA

עמילואידוזיס מסוג AA (או משנית) נובעת מרמות מוגברות של חלבון סרום עמילואיד A במחזור הדם. רמת האמיליואיד A בסרום עולה בדם שלנו כתגובה טבעית לזיהום ולדלקת. באופן כללי, אם למטופל יש זיהום או מצב דלקתי במשך שישה חודשים או יותר, הוא נמצא בסיכון לפתח AA. דוגמאות למצבים דלקתיים כרוניים שיכולים לגרום לעמילואידוזיס מסוג AA כוללות מחלה ראומטית (כגון דלקת מפרקים שגרונית של גיל הילדות וגיל הבגרות), מחלת מעיים דלקתית, שחפת, דלקת עצם כרונית, זאבת, ותסמונות חום תורשתיות כגון קדחת ים-תיכונית משפחתית (FMF). עם טיפול במצב הדלקתי הקיים, צורה זו של עמילואידוזיס נפוצה פחות. משקעי עמילואיד מתחילים בדרך כלל בכליות, אך הכבד, הטחול, קשרי הלימפה, הלב והמעיים יכולים להיות מושפעים גם כן.

עמילואידוזיס תורשתית של טרנסתירטין

(hATTR או ATTRv)

עמילואידוזיס תורשתית, כפי שהשם מרמז, נובעת משינוי (מוטציה או וריאנט) בגן המקודד לחלבון המושפע. מוטציות עוברות בדרך כלל בתורשה מההורים.

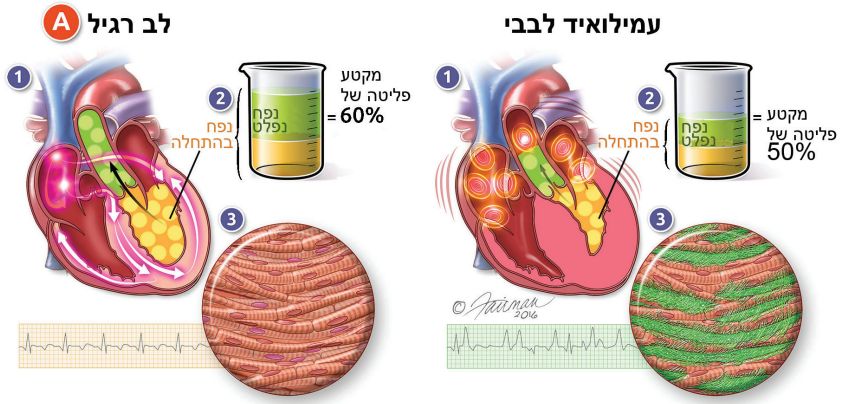
לעתים נדירות, מוטציה חדשה לגמרי שלא עברה בתורשה מהורה מתרחשת בדנ"א של אדם, אשר יכולה לאחר מכן לעבור לדורות הבאים. הצורה הנפוצה ביותר של עמילואידוזיס תורשתית, נובעת ממוטציות j מכונה לעתים קרובות ATTRv או "ATTR וריאנט", אך נכתב גם כ-hATTR (TTR תורשתית) או ATTRm (TTR שעבר מוטציה). TTR הוא חלבון המסייע בהובלת תירוקסין (הורמון בלוטת התריס) וכן רטינול (ויטמין A) ברחבי הגוף. ישנן יותר מ-130 מוטציות ידועות של RTT שגורמות לחלבון להפוך לבלתי יציב ולגרום לו להתקפל בצורה שגויה לעמילואיד. הדבר משפיע על איברים מרובים, במיוחד מערכת העצבים והלב, עם תסמינים המתרחשים לרוב באמצע החיים ועד גילאים מאוחרים. אם בעיקר העצבים מושפעים, המצב ידוע כעמילואיד תורשתי או וריאנט עם פולינוירופתיה (NP-vRTTA); אם בעיקר הלב מושפע, הוא ידוע כעמילואיד תורשתי או וריאנט עם קרדיומיופתיה (MC-vRTTA).

המוטציה הנחקרת ביותר של TTR ברחבי העולם נקראת Val30Met, הגורמת לנזק לעצבים ולעתים לבעיות בלב. מוטציה נפוצה נוספת בארצות הברית היא Thr60Ala, הגורמת להתעבות של שריר הלב ולפגיעה עצבית ומתרחשת לרוב אצל אנשים ממוצא אירי, במיוחד באזור הרי האפלצ'ים של ארצות הברית. בעוד שעמילואידוזיס המתווכת על ידי טרנסתירטין (ATTRv) מתרחשת במשפחות מכמעט כל מוצא אתני, קיימת גרסה אחת של TTR, V122I/V142I, שנפוצה במיוחד בקרב אנשים מאוכלוסיות אפרו-אמריקאיות ואפרו-קריביות. ההערכה היא כי

3-4% מהאמריקאים השחורים נושאים גרסה זו של גן ה-TTR, שווה ערך ליותר מ-1.35 מיליון אנשים הנושאים את הוריאנט בארה"ב בלבד. בשל כך, ATTRv מהווה חלק גדול מכלל המקרים של עמילואידוזיס המתרחשים בקרב אמריקאים שחורים (25% מכלל המקרים של עמילואידוזיס באוכלוסייה זו). חשוב שרופאים יתייחסו לכך כגורם אפשרי לאי-ספיקת לב בקרב אמריקאים שחורים.

עמילואידוזיס של טרנסתירטין מזן הבר (ATTRwt)

עמילואידוזיס של טרנסתירטין מזן הבר (ATTRwt - בעבר נקראה מערכתית סנילית או קשורה לגיל) היא לרוב מחלה מאוחרת שנרכשת, ולא תורשתית. במילים אחרות, אין מוטציה בגן TTR בצורה זו של ATTR. משקעי עמילואיד מצטברים בגוף מחלבוני טרנסתירטין תקינים (מזן הבר). משקעי עמילואיד של ATTRwt מצטברים בעיקר בלב של אנשים מבוגרים יותר. החולים המושפעים חווים לרוב תסמינים לבביים שמתקדמים לאט. בין אם היא תורשתית או מזן הבר, עמילואידוזיס המתווכת על ידי TTR נחשבת לנפוצה יותר מאשר עמילואידוזיס מסוג AL, אם כי לעתים קרובות היא אינה מאובחנת. לדוגמה, משקעי ATTR לבביים נמצאים אצל עד 20-25% מכלל האנשים מעל גיל 75 שנים. ההצטברות הזו משמעותית מספיק כדי לגרום לאי-ספיקת לב עם גודש במקרים מסוימים, על אף שעשוי להיראות כאילו תפקוד המשאבה של הלב נשמר במחקרים דיאגנוסטיים כמו אקו לב (אולטרסאונד של הלב). על אף השימוש הקודם במילה "סנילי" כדי לתאר קבוצה זו של סוגי משנה של עמילואידוזיס, למצב זה אין קשר לסניליות או לדמנציה.



ATTR גורמת לעתים קרובות לאי-ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור (HFpEF).

עמילואידוזיס מסוג ALECT2

אחת התוספות האחרונות לרשימת חלבוני העמילואיד היא ALECT2, הנגזרת מחלבון המיוצר על ידי תאי דם לבנים (לויקוציטים). מחלה זו מופיעה לרוב בקרב ילידים אמריקאים, מקסיקנים ואנשי האומות הראשונות. היא נצפתה גם בהודו ובמזרח התיכון. אף על פי שקיים מחקר מתמשך על הסיבה לכך ש-LECT2 מתקפל בצורה שגויה ויוצר משקעי עמילואיד באנשים המושפעים מכך, אין ראיות ברורות לכך ש-ALECT2 היא תוצאה של מוטציות גנטיות. בדומה לסוגים הקשורים לגיל של עמילואידוזיס מערכתית, ATTRwt ואלה הרשומים בסעיף להלן ("סוגים אחרים של עמילואידוזיס"), משקעי עמילואיד נוצרים מחלבונים שאינם עוברים מוטציה (זן הבר). צורה זו של המחלה עלולה להיות מאובחנת באופן שגוי או שלא מאובחנת מספיק. מחקר אחד, אף הציע כי ALECT2 הוא סוג נפוץ למדי של עמילואיד בכליות, במיוחד בקרב מטופלים בעלי מוצא מקסיקני. בניתוח של דגימות כליה המכילות עמילואיד, ALECT2 היה הסוג השלישי הנפוץ ביותר שנמצא (2.5%), בהשוואה ל-(86%) AL, (1.4%) ATTR-ו (7%) AA.

עמילואידוזיס מסוג $A\beta_2M$

עמילואידוזיס מסוג $A\beta_2M$ (או הקשורה לדיאליזה) יכולה להתרחש במטופלים הסובלים מאי-ספיקת כליות, המקבלים דיאליזה במשך שנים רבות. חלבון בסרום, במחזור הדם, בטא-2 מיקרוגלובולין (β_2M), מצטבר בדם מכיוון שאינו מסוגל לעבור דרך מסנן הדיאליזה. זו עשויה להיות פחות בעיה עם מסנני דיאליזה מודרניים, ונראה שהשכיחות של צורה זו של עמילואידוזיס יורדת כתוצאה מכך. בצורה זו של עמילואידוזיס, סיבים המורכבים מ-β_2M מצטברים ברקמות, במיוחד במפרקים ובגידים. זה גורם לכאב, לנוקשות ולנוזל במפרקים, כמו גם לתסמונת מנהרת שורש כף היד.

סוגים אחרים של עמילואידוזיס

בנוסף למוטציות RTT תורשתיות רבות ושונות שנצפו ב-vRTTA, קיימות מוטציות אחרות בגנים, עבור חלבונים שונים המובילים לעמילואידוזיס. על אף שזה נדיר מאוד, חלק מהם כוללים: AFib (נגזרת משרשרת אלפא פיברינוגן A; אין לבלבל עם בעיית הלב הנפוצה פרפור פרוזדורים, אשר גם כן נקראת לרוב "A-Fib"); AApoAI (נגזרת מאפוליפרוטאין IA); ALys (נגזרת מליזוזים); AGel-ו (נגזרת מגלסולין).

כמו כן, בעוד ש-ATTRwt היא הצורה הנפוצה ביותר של עמילואידוזיס הקשורה לגיל, דוגמאות אחרות לעמילואידוזיס הקשורה לגיל כוללות: APro (נגזרת מפרולקטין); ACal (נגזרת מקלציטונין); AIAPP (נגזרת מאמילין); ו-AANF (מגורם נתריורטי פרוזדורי). בכל אחד מהן, העמילואידוזיס נגרמת על ידי קיפול שגוי של חלבונים מזן הבר שלא עברו מוטציה (בדיוק כמו ב-ATTRwt).

עמילואידוזיס מקומית

על אף שהצורות העיקריות של עמילואידוזיס מערכתית מתוארות לעיל, חשוב להכיר בכך שמשקעים עמילואידים עשויים להתרחש מדי פעם באזורים מבודדים של הגוף, ללא עדות למחלה מערכתית. משקעים

מקומיים ודמויי גידול אלה מתרחשים לרוב בשלפוחית השתן ובדרכי הנשימה (למשל, קנה הנשימה או הריאות). משקעים אובחנו גם בעין ובסביבתה, במערכת העיכול, בעור ובחזה. לרוב, משקעי העמילואיד המקומיים מורכבים מחלבוני שרשרת קלה של אימונוגלובולין (כמו בעמילואידוזיס מסוג AL). עם זאת, בעמילואידוזיס מקומית, תאי הפלזמה החריגים המייצרים את השרשראות הקלות העמילואידיות נמצאים ברקמות המושפעות, ולא במח העצם.

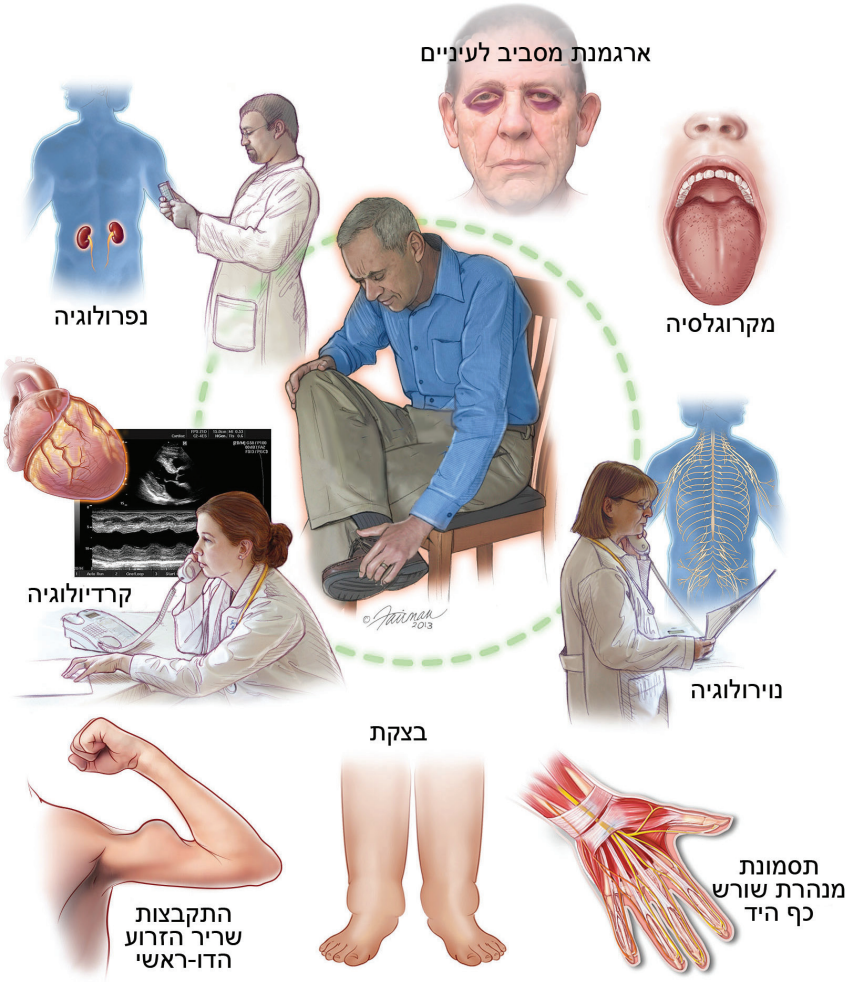
סוגים אחרים של עמילואידוזיס שאינם מערכתיים קשורים לחלבונים הורמונליים, להזדקנות או לאזורים ספציפיים בגוף. מקרה מיוחד של עמילואידוזיס מקומית הוא אנגיופתיה עמילואידית מוחית (CAA). בעוד הגורם עדיין לא ידוע, אצל אנשים מסוימים, אנגיופתיה עמילואידית מוחית עשויה להיות תורשתית. חלבוני עמילואיד מצטברים בדפנות העורקים של המוח, מה שמגביר את הסיכון לשבץ, דמנציה ודימום. על אף שמצב נוירולוגי זה נצפה בעיקר בחולים מבוגרים יותר, הוא אינו קשור למחלת אלצהיימר.

4. אבחון

במובנים מסוימים, לרוב קשה לזהות עמילואידוזיס. התסמינים שלה מעורפלים ולא ספציפיים, ולעתים קרובות הם מחקים את אלה של מצבים נפוצים יותר. לדוגמה, קוצר נשימה יכול להצביע על מחלת לב הקשורה לבעיות רפואיות נפוצות הרבה יותר כגון יתר לחץ דם, אי-ספיקת לב או מחלת ריאות. דוגמה נוספת היא המצאות חלבון בשתן ("פרוטאינוריה"), היכולה להתרחש במצב של פגיעה בכליות הקשורה לעמילואיד. מכיוון שמחלות נפוצות הרבה יותר כמו סוכרת יכולות גם הן לגרום לחלבון בשתן, ספקי שירותי בריאות אינם חושבים בדרך כלל על עמילואידוזיס בהתחלה.

עמילואידוזיס מופיעה בדרך כלל אצל אנשים בגיל העמידה ואנשים מבוגרים יותר, אך היא יכולה להתרחש גם בגילאי ה-30 וה-40 ולעתים גם באנשים צעירים יותר. בהתאם למקום בגוף שבו הם מופיעים, משקעי עמילואיד עלולים לגרום לירידה במשקל, עייפות, קוצר נשימה, סחרחורת בעמידה, נפיחות בקרסוליים וברגליים, נימול ועקצוץ בכפות הידיים והרגליים, קצף בשתן, התקפים של עצירות ושלשולים לסירוגין, ותחושת מלאות זמן קצר לאחר האכילה. תסמונת מנהרת שורש כף היד נצפית לעתים קרובות עם מטופלי עמילואידוזיס מסוג AL ו-ATTR, והיצרות מותנית של עמוד השדרה יכולה להיות תכופה גם אצל מטופלי ATTR. כמו כן, אם למטופל נוצרות חבורות בקלות, במיוחד סביב העיניים (ארגמנת מסביב לעיניים), או שיש לו לשון מוגדלת (מקרוגלוסיה), עמילואידוזיס מסוג AL היא קרוב לוודאי הגורם.

גם כאשר קבוצה של תסמינים נמשכת ומחמירה, רופאים רבים אינם חושבים על (או זוכרים) מחלה לא נפוצה וחבויה כגון עמילואידוזיס. לא נדיר שאדם הסובל מהמחלה יראה מספר רופאים, על פני תקופה של חודשים רבים או אפילו שנים, לפני שיישקל אבחון של עמילואידוזיס.



התסמינים לעתים קרובות מעורפלים, ומחקים את אלה של מצבים נפוצים אחרים. לכן, גישה רב-תחומית בקרב רופאים מומחים היא חיונית לאבחון. במקרים מסוימים, סימנים לעמילואידוזיס הם לשון מוגדלת (מקרוגלוסיה) או חבורות סביב העיניים (ארגמנת מסביב לעיניים).

חלק מהמטופלים מפתחים אי-ספיקת איברים לפני שמבוצעת אבחנה נכונה. למעט עמילואידוזיס מסוג ATTR המערבת את הלב, אותה ניתן לאבחן בסריקת דימות מיוחדת הנדונה בפירוט בהמשך חוברת זו, האבחנה לעמילואיד מאושרת תמיד על ידי ביופסיה. בעת ביצוע ביופסיה, חשוב ביותר שהפתולוג יהיה מודע בנוגע לאבחנה החשודה, כדי להבטיח בדיקה מתאימה של הדגימה (ראה סעיף הבא). ללא המידע הקליני, הפתולוג יכול לשקול רק אבחנות נפוצות יותר ולפספס עמילואידוזיס.

בעוד שעמילואידוזיס יכולה להשפיע רק על איבר אחד, היא גורמת לעתים קרובות לבעיות מערכתיות (כלומר, היא משפיעה על יותר ממערכת איברים אחת). האיברים המעורבים לרוב בעמילואידוזיס ראשונית הם הכליות (כ-70% מהמטופלים), הלב (60%), מערכת העצבים (30%) ומערכת העיכול (10%). לכן, השילוב של מחלת כליות, לב, עצבים, מערכת העיכול ו/או כבד – ללא סיבה ברורה אחרת – צריך להנחות רופאים לבדוק עמילואידוזיס.

ארבעת המצבים הקליניים הנפוצים ביותר שבהן יש לשקול עמילואידוזיס הם:

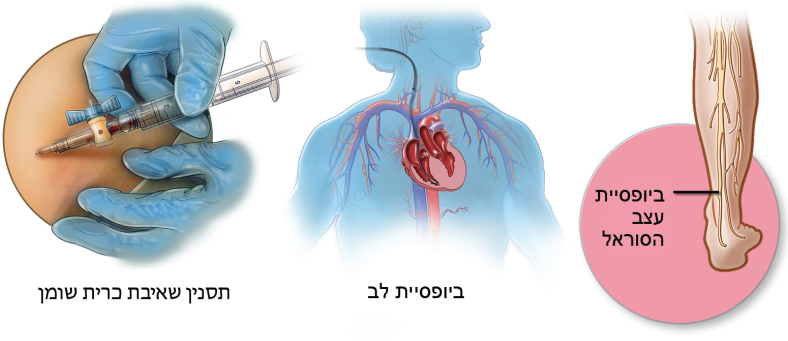
1. *אובדן כמויות אדירות של חלבון בשתן (פרוטאינוריה; נקראת גם תסמונת נפרוטית) דבר זה מצביע על מעורבות של הכליות.*
2. *לב נוקשה או מעובה (קרדיומיופתיה מגבילה) כפי שניתן לראות באקו לב; מתח נמוך שנצפה באלקטרוקרדיוגרמה (אק"ג); קצב לב לא סדיר (אריתמיה) העמיד לטיפול קונבנציונלי, וקשור לעתים קרובות ללחץ דם תקין או נמוך; או אי-ספיקת לב בלתי מוסברת. ממצאים אלה מצביעים על מעורבות של הלב.*
3. *כבד מוגדל (הפטומגליה) ללא רקע צריכת אלכוהול או הסבר אחר, לעתים קרובות עם בדיקות דם חריגות בכבד, כולל עלייה ברמת אלקליין פוספטאז. הדבר מצביע על מעורבות הכבד.*

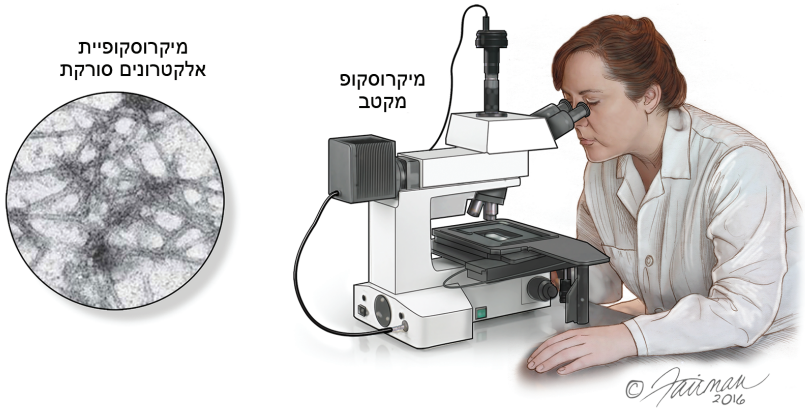
4. נימול, עקצוץ או כאב באצבעות הידיים או הרגליים (נוירופתיה היקפית), תסמונת מנהרת שורש כף היד (במיוחד כאשר היא משפיעה על שתי הידיים), או התקפים של עצירות ושלשול לסירוגין, עם או בלי תחושת סחרחורת עקב ירידה בלחץ הדם בעת עמידה (נוירופתיה אוטונומית). תסמינים אלה עשויים להצביע על מעורבות עצבית.

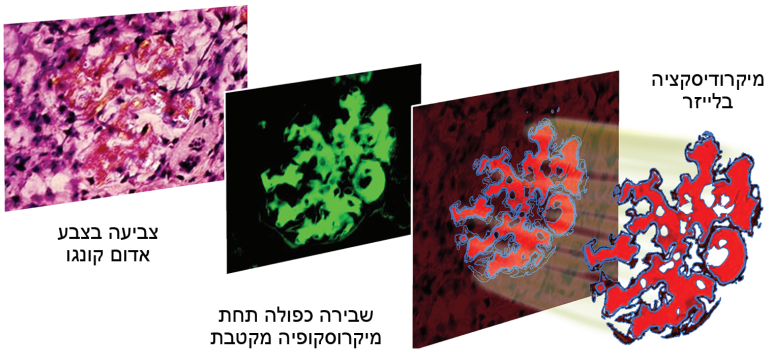
בדיקות לאבחון עמילואידוזיס

ברגע שיש חשד לעמילואידוזיס, גילוי מוקדם והערכה מדויקת חיוניים עבור המטופלים כדי להפיק תועלת מהטיפולים הרבים הזמינים כיום (הנדונים בסעיף הבא). בדיקות דם ושתן עשויות לספק רמזים על האבחנה, אך יש לאשר את האבחנה באמצעות ביופסיית רקמה או באמצעות סוג מיוחד של סריקת CT (מיפוי סינטיגרפיה גרעינית) של הלב במטופלים עם חשד לעמילואידוזיס לבבית מסוג ATTR. כאשר קיימת מעורבות לבבית, יהיה צורך לשלול עמילואידוזיס מסוג AL על ידי ביצוע בדיקות דם ושתן מסוימות.

כאשר יש חשד לעמילואידוזיס מסוג AL או כאשר האפשרות לא נשללה על ידי בדיקות דם ושתן, השיטה המקובלת ביותר לאיתור משקעי עמילואיד היא על ידי ביצוע צביעה בצבע "אדום קונגו", על דגימת רקמה משאיבת כרית שומן וביופסיית מח עצם. בעוד שניתן לקחת ביופסיות מהחניכיים, מהעצבים, מהכליה, מהכבד, מהלשון, מהלב, מהחלחולת או מאיברים אחרים, הדרך הקלה ביותר לקבל דגימת רקמה היא שאיבת שומן מהבטן. בהליך זה, שהוא פולשני במידה מועטה מאוד, עור הבטן מאולחש עם הרדמה מקומית ומחט משמשת לביצוע שאיבת שומן קצרה מתחת לעור. הדגימה המתקבלת היא בדרך כלל בגודל של גרגר חומוס או מחק עיפרון. בשל המבנה המקופל באופן שגוי המשותף לכל האמיליואידים, הם מקבלים צבע ורוד כאשר נצבעים בצבע אדום קונגו ונצפים תחת מיקרוסקופ רגיל, ומראה אופייני בצבע ירוק-תפוח כאשר נצפים תחת מיקרוסקופ מקטב.







השיטה המקובלת ביותר לאיתור אמילואידוזיס היא על ידי צביעת דגימת הרקמה בצבע אדום קונגו, אשר נראית בצבע ירוק-תפוח כאשר מתבוננים בה תחת מיקרוסקופ מקטב. מיקרודיסקציה בלייזר ולאחריה ספקטרומטריית מסה יכולים לקבוע את סוג העמילואיד בכמעט 100% מהמקרים.

במקרה של עמילואידוזיס מסוג AL, שאיבת כרית השומן וביופסיה של מח עצם הן שתיים מהבדיקות הראשוניות שיבוצעו. אם שאיבת כרית השומן וביופסיית מח העצם שליליות לעמילואידוזיס, אך החשד למחלה נותר גבוה, יש לבצע ביופסיה ישירה של האיבר המעורב (למשל, הלב, הכליות או הכבד). אם עמילואיד קיים ברקמה שעברה ביופסיה, צביעה בצבע אדום קונגו תניב אבחנה סופית בכמעט 100% מהמקרים. חשוב שלפתולוג העובד על הביופסיה יהיה ניסיון עם צביעה בצבע אדום קונגו, מאחר שצביעת יתר של דגימת הרקמה עשויה להוביל לתוצרות שגויות. בדיקה של הרקמה עם מיקרוסקופיית אלקטרונים תציג את המבנה הקלאסי של סיבוני עמילואיד, והיא מועילה באישור נוכחותם.

קביעת סוג העמילואידוזיס

ההוכחה כי עמילואיד קיים באיבר היא רק תחילת התהליך. בשלב הבא יש לקבוע איזה סוג של עמילואיד גורם למחלה על מנת לתכנן טיפול מתאים ומותאם אישית. בכל המקרים, זיהוי סוג העמילואיד חייב להתבסס על הערכת משקעי החלבון החריגים ברקמות המושפעות. מומלץ כי בדיקה נוספת זו המבוצעת על דגימת הרקמה, תבוצע במרכז המתמחה בעמילואידוזיס (ראה סעיף 6) עם כלי אבחון מתוחכמים העומדים לרשותו. יש לשקול גם התייעצות עם מומחים במרכז כזה אם, לאחר בדיקה מקומית מקיפה, עדיין נותר חשד לאבחון של עמילואידוזיס אך האבחנה עדיין לא בוססה.

ב-98% מהמטופלים עם עמילואידוזיס מסוג AL, בדיקת דם פשוטה המודדת את רמות השרשראות הקלות מסוג קאפה ולאמבדה החופשיות בסרום, בשילוב עם מדדים לחלבונים חד-שבטיים בסרום ובשתן (אלקטרופורזה בסרום ובשתן עם אימונופיקסציה) תציג רמות גבוהות באופן לא פרופורציונלי מסוג זה או אחר בכ-98% מהמטופלים עם עמילואידוזיס מסוג AL. בדיקה זו היא לעתים קרובות אחת המוקדמות ביותר שיבוצעו. ביופסיית מח עצם, כאמור לעיל, חושפת לעתים קרובות משקעי עמילואיד ובכמעט בכל המקרים, את תאי הפלזמה

החריגים (השבטיים) המייצרים את השרשראות הקלות הפגומות, היוצרות עמילואיד. תאים אלה מזוהים באמצעות צביעה מיוחדת (אימונוהיסטוכימיה) או טכניקות מיון תאים (ציטומטריית זרימה).

אם בדיקות אלה שליליות, יש לחקור צורות אחרות של המחלה כולל סוגי ה-ATTR. ניתן לבצע בדיקות מולקולריות וגנטיות על דגימות דם כדי לראות אם למטופל יש את אחד מסוגי העמילואיד התורשתיים (למשל, TTR, פיברינוגן, ליזוזים, אפוליפופרוטאינים AI ו-AII, וגלסולין). אם לאדם יש מוטציה כזו, אז לילדיו יש סיכוי של 50% לרשת אותה. יש להדגיש כי נוכחות מוטציה גנטית אינה מבטיחה שאדם יפתח עמילואידוזיס. כמו כן ייתכן, אך נדיר, לפתח סוגים לא תורשתיים של עמילואידוזיס (כגון AL או AA) גם כאשר אתה נשא של מוטציה או וריאנט גנטי הקשורים לעמילואידוזיס תורשתית, או אפילו לפתח שני סוגים של עמילואידוזיס בו זמנית. עבודת הבילוש המסובכת הנדרשת כדי למיין מקרים מסוג זה, דורשת לעתים קרובות את המומחיות הקלינית ואת בדיקות האבחון המתקדמות, הזמינות רק במרכזי עמילואידוזיס גדולים.

מובן שחלק מהאנשים מסתייגים להיבדק עבור מחלה גנטית. בארצות הברית, חוק אי-האפליה על רקע מידע גנטי (GINA), מחוקק כי מטופלים שיש להם נטייה תורשתית למחלות, כגון עמילואידוזיס, אינם יכולים להיות מופלים לרעה ביחס לתעסוקה או ביטוח בריאות. מומלץ למטופלים להיפגש עם יועץ גנטי מורשה לפני הבדיקה.

חשוב לציין, שלפעמים ההיסטוריה הרפואית האחרת של המטופל מספקת רמזים לגבי הסוג הסביר ביותר של עמילואידוזיס. עבור מטופלים עם מצבים דלקתיים או זיהומיים כרוניים, או דיאליזה כלייתית לטווח ארוך, השיקול העיקרי יהיה עמילואידוזיס מסוג AA או $A\beta_2M$, בהתאמה. שבץ חוזר או דמנציה מתקדמת עם עדות לדימומי מוח קטנים

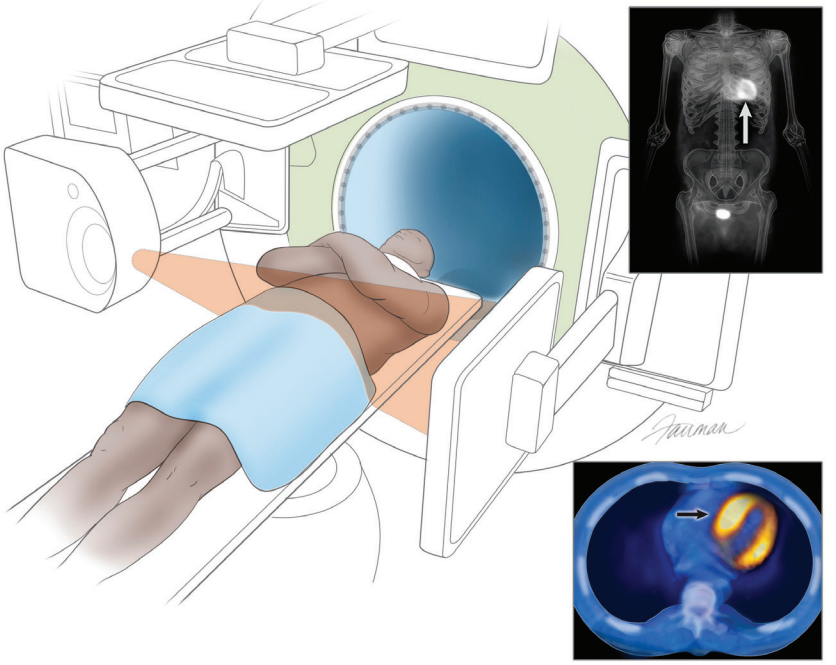
נשנים ב-MRI מצביעים על אנגיופתיה עמילואידית מוחית (CAA). אצל אדם מעל גיל 50, המציג אי-ספיקת לב עם גודש ועם עובי קיר מוגבר באקו לב, בהיעדר יתר לחץ דם, השיקול העיקרי יהיה עמילואידוזיס מסוג ATTR מזן הבר (ATTRwt).

בינתיים, ההתקדמות הנוכחית בתחום הפרוטאומיקה, מבטיחה לחולל מהפכה באבחון המדויק של עמילואידוזיס. פרוטאומיקה כרוכה בחקר כל אוסף החלבונים באורגניזם או בסביבה. שלא כמו טכניקות אימונוכימיה סטנדרטיות, אשר במקרים רבים לא מאבחנות במדויק איזה קודמן חלבון אחראי על משקעי העמילואיד, פרוטאומיקה יכולה לזהות את החלבון הספציפי במשקעי העמילואיד עם או ללא קיום מוטציות גנטיות. מיקרודיסקציה בלייזר ולאחריה ספקטרומטריית מסה (LMD-MS) היא הטכניקה המובילה בבדיקת סוג העמילואידוזיס. על מנת לבצע את הבדיקה, דגימות חיוביות לאדום קונגו מנותחות ומפורקות לרכיבים קטנים יותר של מולקולות חלבון (הנקראות פפטידים). לאחר מכן, הפפטידים מנותחים באמצעות תהליך המכונה "כרומטוגרפיה נוזלית בשילוב ספקטרומטריית מסה עם אלקטרוספריי", המכונה גם ספקטרומטריית מסה או LMD-MS, בקיצור. מחקרים הראו כי ל-LMD-MS יש את היכולת לזהות את חלבוני העמילואיד הידועים ביותר בדיוק של כמעט 100%, כמו גם את היכולת לאפיין חלבונים חדשים. צורות מסוימות של עמילואידוזיס אשר לא הצליחו לאבחן בעבר בצורה מספקת, כגון Val122Ile, וריאנט של TTR הגורם לעמילואידוזיס לבבית בקרב אמריקאים שחורים, וחלבון הבר ALECT2 הגורם למחלת כליות במטופלים ממוצא מקסיקני, מזוהים בקלות באמצעות LMD-MS.

כפי שהוזכר קודם לכן, יש מצב אחד שבו ניתן לאבחן עמילואידוזיס לבבית ללא ביופסיה. אם יש חשד לעמילואידוזיס לבבית מסוג ATTR, ניתן לבצע אבחנה באמצעות סריקת רפואה גרעינית, Tc-99m PYP

(סריקת פירופוספט) בארצות הברית, DPD/HMDP באירופה. אם ישנה ספיגה חריגה של הסמן בלב יחד עם ממצאי MRI אקוקרדיוגרפיים או לבביים טיפוסיים, ואם בדיקות הדם והשתן בסינון ל-AL שליליות, ניתן לאשר את האבחנה של ATTR. יש לציין כי סוגים אחרים של עמילואידוזיס כגון AL או אפוליפופרוטאין יכולים לעתים לגרום לתוצאה חיובית בסריקת רפואה גרעינית, כמו גם בעיות טכניות אחרות, כגון הצטברות דם. האבחנה של עמילואידוזיס בהתבסס על דימות לב בלבד, דורשת מומחיות רבה ועליה לכלול קרדיולוגים ו/או מומחים לרפואה גרעינית עם ניסיון בהערכת עמילואידוזיס.

לסיכום, אבחון של סוג מסוים של עמילואידוזיס דורש הערכה של גורמים קליניים כגון גיל, מוצא אתני, היסטוריה משפחתית, היסטוריה רפואית אישית, יחד עם בדיקות אבחון מתקדמות.



לאחר שלילת עמילואידוזיס מסוג AL על ידי בדיקת שרשרת קלה חופשית בסרום ואלקטרופורזה ואימונופיקסציה של חלבון בסרום/שתן, ניתן להשתמש בסריקת מיפוי עצמות טקנציום-99m פירופוספט (סריקת PYP) ככלי לא פולשני לאבחון עמילואידוזיס מסוג ATTR.

5. טיפולים

רופאים מסוימים נהגו להניח שלא ניתן לעשות דבר עבור מטופל עם עמילואידוזיס. זה פשוט לא נכון, במיוחד כאשר טיפולים יעילים אושרו על ידי סוכנויות תקינה במדינות רבות.

תוך עבודה עם צוות של רופאים - כולל המטולוגים, קרדיולוגים, נפרולוגים ונוירולוגים, בין היתר - חשוב לקבל אבחנה חד-משמעית ומדויקת של המחלה בהקדם האפשרי. בחירת הטיפול האופטימלי תלויה בידיעת סוג העמילואידוזיס והאיברים המושפעים, וחייבת גם לקחת בחשבון גורמים כמו מצבו של המטופל, גילו והעדפותיו האישיות. אם לא מטפלים בהם בזמן, משקעי עמילואיד ימשיכו לגרום נזק לרקמות עד להתרחשות אי-ספיקת איברים, ואף מוות.

יש להתייחס לטיפול בעמילואידוזיס כתהליך בן שני חלקים:

(1) ניהול התסמינים לקידום רווחתו של המטופל, שיפור איכות החיים, התפקוד והארכת ההישרדות.

(2) הפחתה או ייצוב של חלבון העמילואיד כדי למנוע היווצרות מתמשכת של משקעי עמילואיד.

במקרים מסוימים, אם ייצור של חלבון חריג מופסק, משקעי עמילואיד קיימים יכולים להיספג מחדש, ולאט לאט לאורך זמן ניתן לשחזר את תפקוד האיברים.

ישנן שלוש גישות כלליות לשיבוש ההיווצרות וההצטברות של חלבוני עמילואיד, אשר משתנות בהתאם לסוג העמילואידוזיס. האסטרטגיה הנפוצה ביותר היא להפסיק את ייצור קודמן החלבון הגורם למחלה. שיטה שנייה משתמשת בטיפול תרופתי כדי לייצב את המבנה הרגיל של קודמן החלבון, ובכך למנוע ממנו להתקפל בצורה שגויה לעמילואיד. אסטרטגיה שלישית, בניסויים קליניים נכון לזמן כתיבה זה, היא להתמקד ישירות במשקעי עמילואיד, בין אם באמצעות אסטרטגיות חיסוניות ניסיוניות או על ידי ייצוב סיבוני העמילואיד כך שהגוף יוכל למוסס אותם בקלות רבה יותר. מומחי עמילואידוזיס יכולים לסייע בסקירת הטיפולים הטובים ביותר עבור כל מקרה ולבחון כל תופעת לוואי פוטנציאלית.

עמילואידוזיס מסוג AL

עבור עמילואידוזיס מסוג AL (או ראשונית), צורה של המחלה שמאובחנת לעתים קרובות, מעורבות איברים נרחבת הינה נפוצה. ללא טיפול, זמן ההישרדות הממוצע הוא כ-18-12 חודשים, ורק כ-6 חודשים עבור מטופלים עם תפקוד לב לקוי באופן חמור. כאשר מאובחנים מוקדם מספיק ועם הטיפול המתאים, חולים רבים יכולים לחיות עם איכות חיים טובה במשך עשרות שנים. המטרה בטיפול היא להפחית את מספר החלבוני הנוגדנים בעלי השרשרת הקלה הלא תקינים המיוצרים על ידי תאי הפלזמה.

בעבר, התרופות הכימותרפיות מלפלן (melphalan, הידועה גם כאלקראן [Alkeran]) או ציקלופוספמיד (cyclophosphamide, או ציטוקסן [Cytoxan]) היו הבחירה הראשונה שנעשה בה שימוש, בדרך כלל בשילוב עם דקסמטזון (dexamethasone), סטרואיד אשר ביחד עם תרופות אלו יוצר סינרגיה כדי להרוג את תאי הפלזמה. תרופות אלו ואחרות שימשו לטיפול במיאלומה נפוצה (סרטן תאי פלזמה), ומאחר שלכימותרפיה עלולות להיות תופעות לוואי, כולל בחילה, הקאות, נשירת שיער, זיהום ועייפות קיצונית, המינונים ו/או לוחות הזמנים של התרופות שונו לעתים קרובות, או הופסקו לטובת תרופות וטיפולים חדשים יותר.

טיפול הקו הראשון המועדף הנוכחי, שאושר לאחרונה על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי, הוא שילוב של דראטומומאב (daratumumab, דרזלקס-פאספרו [Darzalex-Faspro]), עם בורטזומיב (bortezomib, וולקייד [Valcade]), ציקלופוספמיד (ציטוקסן) ודקסמטזון (דקאטרון [Decadron]). דראטומומאב מכוונת למולקולת CD38 על תאי הפלזמה. נוגדנים חדשים יותר המכוונים לתאי פלזמה בדרכים שונות, מפותחים כטיפול במיאלומה נפוצה ובסרטני דם אחרים, וסביר להניח שהם ייבדקו בסופו של דבר גם נגד עמילואידוזיס מסוג AL. כללנו, בסוף סעיף זה, קוד QR לסריקה המציג חלק מהטיפולים המשמשים עבור AL נכון לזמן כתיבה זו. רבים מהם נמצאים בניסויים קליניים ובמחקרים עבור מטופלי עמילואידוזיס ראשונית.

דרך שונה בה ניתן פוטנציאלית להשתמש בנוגדנים לטיפול בעמילואידוזיס מסוג AL היא על ידי שימוש בהם כדי להתמקד ישירות במשקעי העמילואיד של השרשרת הקלה שהצטברו בגוף (ולא בתאים שיוצרים את השרשראות הקלות החריגות, כפי שדאראטומומאב עושה).
"מכלים" אלה מהווים גישה ניסיונית הנחקרת כעת בניסויים קליניים. על ידי התמקדות במשקעי העמילואיד בצורה זו, מערכת החיסון יכולה לזהות, להחליש ולהסיר אותם בצורה יעילה יותר.

טיפולים אימונולוגיים חדשים יותר כוללים נוגדנים דו-ספציפיים וטיפול בתא T עם קולטני אנטיגן כימריים (CAR-T). נוגדנים דו-ספציפיים הם סוג של נוגדנים שיכולים להתמקד בשתי מולקולות שונות, שאחת מהן היא CD3, חלבון המבוטא בתאי T. המטרה השנייה היא לעתים קרובות חלבון המבוטא על תאי פלזמה, כגון BCMA, GPRC5D, או FCRH5. קיימים כיום נוגדנים דו-ספציפיים מרובים המאושרים במיאלומה נפוצה, שניתן להשתמש בהם גם בעמילואידוזיס ראשונית, כולל טקליסטמאב (teclistamab, BCMA x CD3), אלרנאטמאב (elranatamab, BCMA x CD3), לינוסלטמאב (linvoseltamab, BCMA x CD3), טלקטמאב (talquetamab, GPRC5D x CD3). טיפול CAR-T הוא סוג חדש יותר של טיפול, שבו תאי T נאספים מהטופלים ולאחר מכן מהונדסים כדי לבטא קולטן חדש שיכול לזהות מולקולות כגון BCMA על תאי פלזמה. שני טיפולי CAR-T מוכווני BCMA מאושרים כיום במיאלומה נפוצה, ide-cel ו-cilta-cel, ונעשה בהם שימוש בעמילואידוזיס מסוג AL. ישנם ניסויים קליניים הנמצאים בעיצומם, אשר בוחנים נוגדנים דו-ספציפיים וטיפולי CAR-T, בעמילואידוזיס מסוג AL.
במטופלים שנבחרו בקפידה, הוכח כי מינון גבוה מאוד של כימותרפיה (מלפלן תוך-ורידי) בשילוב עם השתלת תאי גזע הינו יעיל. תאי גזע נמצאים במח העצם, והם התאים שמתפתחים לסוגים שונים של תאי דם תקינים, כולל תאי דם אדומים ותאי דם לבנים. לאחר שתאי הפלזמה החריגים נהרסים באמצעות מינונים גבוהים של כימותרפיה, מח העצם מתחדש עם תאי גזע טריים שנאספו בעבר מגופו של המטופל עצמו (דבר זה נקרא "השתלה אוטולוגית". הסוג השני של השתלת תאי גזע, "השתלה אלוגנאית", באמצעות תאי תורם, אינו משמש לטיפול בעמילואידוזיס מסוג AL). כימותרפיה ולאחריה השתלת תאי גזע, משיגה לעתים קרובות תגובה מצוינת עם שיפור משמעותי או ייצוב של תפקוד

האיברים. עם זאת, לא כל המטופלים יכולים לסבול משטר טיפול אגרסיבי זה, במיוחד אלה עם בעיות לב מתקדמות או ליקוי אוטונומי משמעותי.
ניתן להוריד רשימה של טיפולים (מאושרים וניסיוניים) הנמצאים כעת בשימוש ו/או בניסויים קליניים באמצעות סריקת קוד ה-QR הבא:

עמילואידוזיס מסוג AA

עמילואידוזיס מסוג AA (או משנית) שכיחה פחות במדינות מפותחות לאחר שנמצאו טיפולים למצבים הדלקתיים הרבים שיכולים לעורר מחלה זו (למשל, דלקת מפרקים שגרונית, מחלת קרוהן וקדחת ים-תיכונית משפחתית).
בעמילואידוזיס מסוג AA, הצטברות העמילואיד היא בדרך כלל הדרגתית מאוד. שיעור ההישרדות הוא לעתים קרובות יותר מ-10 שנים, במיוחד עם טיפול במחלת כליות. במקרים מסוימים, למשל במצבין עם זיהומים לא מטופלים, כמו דלקת העצם או שחפת, משקעי עמילואיד עשויים להצטבר מהר יותר. בכל המקרים, עמוד התווך של הטיפול הוא טיפול בזיהום הקיים או במצב הדלקתי. דבר זה מאט או עוצר את הצטברות העמילואיד המתקדמת על ידי הפחתת קודמן החלבון הזורם במחזור הדם, עמילואיד A בסרום. עבור אותם מטופלים עם אי-ספיקת כליות, דיאליזה והשתלת כליה הם טיפולים אפשריים.
חשוב לציין, בהשתלת כליה, אם החלבון החריג שגרם לפגיעה המקורית בכליות אינו מטופל, עמילואיד עשוי בסופו של דבר להופיע בכליות שנתרמו.
הדבר נכון לגבי כל סוגי העמילואידוזיס, ולא רק לגבי עמילואידוזיס מסוג AA.

ATTRv (עמילואידוזיס תורשתית)

בעמילואידוזיס מסוג ATTRv, הלב ומערכת העצבים הם האזורים המושפעים הנפוצים ביותר. כאשר בעיקר הלב מעורב, ניתן להתייחס אליה כ-ATTR-CM וכאשר בעיקר העצבים מעורבים, ניתן להתייחס אליה כ-ATTR-PN. ללא

התערבות, בהתאם למוטציה הספציפית, שיעור ההישרדות נע בין 5-15 שנים מתחילת התסמינים של המחלה.
במשך שנים רבות, מכיוון שרוב חלבון הטרנסתירטין מיוצר בכבד, השתלת כבד באמצעות כבד מגופה או מקטע מהכבד של תורם חי בריא היה הטיפול הסופי. מכשולים פוטנציאליים להשתלת כבד כוללים מצב בריאותי ירוד של מטופלים רבים עם ATTRv, וכן חוסר זמינות של תורמי כבד. לאחרונה, עם הזמינות של טיפולים רפואיים מאושרים, ותרופות חדשות הנמצאות בפיתוח, השתלת כבד כבר אינה טיפול נפוץ בארצות הברית ובמדינות רבות אחרות.

טיפולים חדשים אלה, מתמקדים בשתי שיטות כלליות למניעת משקעי עמילואיד הנוצרים מחלבון ה-TTR שהתקפל בצורה שגויה. קבוצת תרופות אחת פועלת על ידי הפחתת כמות ה-TTR המיוצר על ידי הכבד (משתיקי גנים), והאחרת פועלת על ידי שלילת יכולתו של TTR לעבור קיפול שגוי לסיבוני עמילואיד (מייצבים).
הראיות מראות כי על ידי הפחתת החלבון החריג העלול להפוך לעמילואיד, תפקוד האיברים יכול להשתפר. שני משתיקי גנים המאושרים כיום על ידי מנהל המזון והתרופות בארה"ב לטיפול הם ווטריסירן (vutrisiran, אמבוטרה [Amvuttra]) ואפלונטרסן (eplontersen, ווינואה [Wainua]). כאשר תרופות אלה נקשרות ל-mRNA היעד של ה- TTR המשמש כתבנית לייצור חלבון TTR, ה-mRNA מפורק על ידי התא וממוחזר, ובכך מונע ממנו לשמש לייצור חלבון TTR. במילים פשוטות, "אין TTR mRNA = אין חלבון TTR, וכשאין חלבון TTR = אין היווצרות של עמילואיד TTR". בעוד המטרה היא לעצור את התקדמות המחלה עם תרופות אלה, כמה מטופלים דיווחו גם כן על שיפור התסמינים שלהם.

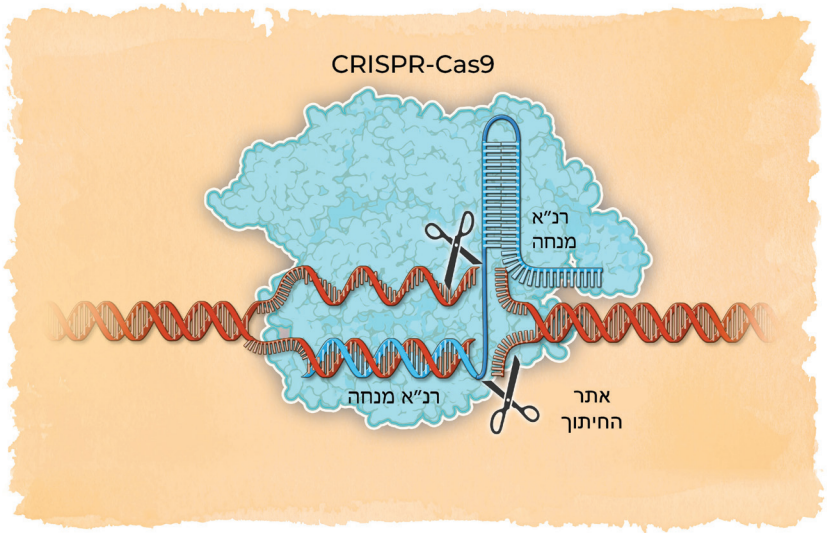
המייצב הראשון המאושר על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי עבור מטופלי ATTR הוא טפמידיס (tafamidis, וינדמקס [Vyndamax]). תרופה זו מונעת מה-TTR המוטנטי להתקפל בצורה שגויה לעמילואיד. המייצב השני שקיבל אישור ממנהל המזון והתרופות האמריקאי היה אקורמידיס (acoramidis, אטרובי [Attruby]) בעוד מייצב נוסף שיכול לשמש, שלא על-פי ההתוויה, הוא דיפלוניזל (diflunisal, דולוביד [Dolobid]). תרופות פומיות אלה הן מולקולות קטנות הנקשרות לקודמני החלבונים ומייצבות את המבנה שלהם, כך שהם לא יוצרות סיבוני עמילואיד ומצטברים בגוף.

כמו גם בעמילואידוזיס מסוג AL, נחקרים כעת טיפולים שונים בנוגדנים אשר יכולים להתמקד ישירות במשקעי העמילואיד שהצטברו בגוף. טיפולים אלה, שלרוב נקראים מכלים, נמצאים כעת בניסויים קליניים. על ידי התמקדות במשקעי העמילואיד בצורה זו, מערכת החיסון יכולה לזהות, להחליש ולהסיר אותם בצורה יעילה יותר.

ATTRwt (עמילואידוזיס זן הבר)

(לשעבר "עמילואידוזיס מערכתית סנילית או קשורה לגיל")

בעמילואידוזיס של טרנסתירטין מזן הבר (ATTRwt) אשר נקראת לעתים קרובות ATTR-CM, הלב הוא האיבר המושפע ביותר. הפרוגנוזה תלויה בדרך כלל בכמה הלב נפגע עד למועד אבחון המטופל.



עריכת גנים לטיפול בעמילואידוזיס מסוג ATTR הנמצאת כעת בניסויים קליניים

הטיפולים המאושרים כיום על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי הם שני המייצבים טפמידיס (וינדמקס) ואקורמידיס (אטורבי), והמשתיק ווטריסירן (אמבוטרה). טיפולים אלה נדונו בפירוט רב יותר בסעיף הקודם של ATTRv. בחלק מהמקרים הקשים יותר, כאשר המטופל עומד בקריטריונים מחמירים, ניתן לשקול השתלת לב.

ניסוי קליני נוסף עבור ATTRv ו-ATTRwt הוא CRISPR. מאחר שצורות מסוימות של עמילואידוזיס הן תוצאה של מוטציה בגן הכלול בתוך הדנ"א של אדם, ניתן לתהות האם יש דרך להתמקד ישירות בגן עצמו או האם לערוך אותו כדי לתקן את הבעיה. תיאורטית, יכולות להיות לכך יתרונות על פני כמה מגישות הטיפול שנידונו. בעוד ש"משתיקי הגנים" יפסיקו במידה רבה את ייצור חלבון ה-TTR על ידי פירוק ה-mRNA של TTR, הם לא עושים דבר כדי להפחית את הקצב שבו ה-mRNA של TTR מיוצר מתבנית גן ה- DNA של ה-TTR מלכתחילה. זו הסיבה מדוע תרופות אלו (וטיפולים אחרים כמו מייצבים, אשר מתמקדים בחלבון עצמו) צריכות להלקח על בסיס מתמשך כדי להיות יעילות. עם זאת, אם הדנ"א עצמו נערך לצמיתות כך שלא ניתן יהיה עוד לייצר mRNA עבור גן מסוים, לא יהיה צורך להתמקד באופן מתמשך ב-mRNA או החלבון של TTR. הודות להתקדמות מדעית עדכנית בשם CRISPR, דבר זה עשוי להיות אפשרי בקרוב. CRISPR יכולה לשמש לעריכת גנים בצורה מדויקת והינה התקדמות כה גדולה על פני טכניקות עריכת גנים ישנות, עד שממציאי CRISPR זכו בפרס נובל לכימיה לשנת 2020. כיום קיים מחקר שוטף על השימוש ב-CRISPR כטיפול בעמילואידוזיס. בעוד היתרונות נראים ברורים, יש לבצע מחקר נוסף כדי לחקור כל תופעות ארוכות טווח שעלולות לגרום לאירועים חריגים חמורים.

ניתן להוריד רשימה של טיפולים (מאושרים וניסיוניים) שנעשה בהם שימוש כעת באמצעות סריקת קוד ה-QR הבא:

עמילואידוזיס מסוג $A\beta_2M$

בעמילואידוזיס מסוג $A\beta_2M$ (או הקשורה לדיאליזה), השתלת כליה נחשבת לאפשרות הטיפולית הטובה ביותר לשליטה בתסמינים. ממברנות דיאליזה בעלות תכולת נחושת נמוכה עשויות למנוע או לעכב את התפרצות המחלה.

עמילואידוזיס מקומית

עבור משקעי עמילואיד המתרחשים באזורים מבודדים, כגון שלפוחית השתן או דרכי הנשימה, ישנן מספר גישות להאטת התקדמות המחלה. לאחר שמחלה מערכתית נשללה, ניתן לשקול הסרה כירורגית, הקרנה וטיפול בלייזר. ברבים מהמקרים השפירים יותר, בהם איכות החיים אינה מהווה בעיה, ייתכן שימליצו על טיפול בתסמינים או ללא טיפול כלל יחד עם בדיקות תכופות. כמו בכל צורה של עמילואידוזיס, מומלץ למטופלים לעבור בדיקות תקופתיות כדי לנטר את מצבם. למרבה המזל, רוב המטופלים עם עמילואידוזיס מקומית אינם ממשיכים לפתח עמילואידוזיס מערכתית הדורשת כימותרפיה. עבור אנגיופתיה עמילואידית מוחית (CAA), המשפיעה על המוח, הגישה הטיפוסית היא להבטיח כי לחץ דם גבוה, הידוע גם כיתר לחץ דם, מטופל היטב וכי כל התרופות המפחיתות את קרישת הדם כגון מדללי דם או אספירין נבדקות בקפידה לגבי האם היתרונות שלהן עולים על סיכוני דימום.

ישנם גם טיפולים שיכולים לעזור להפחית את התסמינים ב-CAA כגון תרופות שעוזרות לשפר את הזיכרון או כאלו שמטפלות באירועים הנוירולוגיים הזמניים המופיעים בחלק מהמטופלים עם CAA. עדיין לא הוכח כי תרופות מאטות את התקדמות ה-CAA.

טיפול בתסמינים של עמילואידוזיס

חשוב מאוד לטפל לא רק בגורמים הבסיסיים של עמילואידוזיס, אלא גם בתסמינים של המחלה. הדבר יבטיח את איכות החיים ואריכות החיים של המטופל.

המטופל יוכל לבצע פעילויות רגילות ויומיומיות אם הוא מסוגל. עם זאת, אם מתרחשת עייפות או קוצר נשימה, ייתכן שיהיה צורך לנוח. על המטופל לא לאמץ את עצמו מעבר להמלצות הרופא.

כדי לטפל בתסמינים הקשורים לעמילואיד המערב את הכליות ואת הלב, ייתכן שהמטופלים יצטרכו ליטול תרופה משתנת כדי להגביר את ייצור השתן, כפי שנרשם על ידי הרופאים שלהם; להגביל את כמות המלח בתזונה שלהם; או לגרוב גרביים אלסטיות ולהרים את רגליהם כדי להפחית את הנפיחות.
לפעמים חולים שהיו להם בעבר לחץ דם גבוה כבר לא דורשים נוגדי יתר לחץ דם, מפני שלחץ הדם יכול להיות נמוך מסיבות שונות. מטופלים החווים לחץ דם נמוך מאוד, עשויים להזדקק לתרופות כדי להעלות את לחץ הדם שלהם ולמנוע סחרחורת או תחושת עילפון.
עבור מערכת העיכול, מזונות או תרופות מסוימות יכולים לעזור עם שלשול ועצירות. לפעמים שינויים תזונתיים עשויים לעזור להקל על התסמינים או לשמור על משקל הגוף.

על אף שהתסמינים הנובעים מנזק לעצבים (נוירופתיה) יכולים להשתפר עם לקיחת טיפול יעיל נגד עמילואידוזיס, עלולים לקחת 12-24 חודשים או יותר עבור העצבים להתאושש. בזמן ההמתנה לבירור האם שיפור זה אכן מתרחש, ניתן להשתמש בתרופות להקלה על הכאב. ניתן ליטול אותן דרך הפה או למרוח אותן על העור. עבור אי-נוחות, עקצוץ או צריבה, השימוש במכשיר

מעסה רגליים עם מים חמים, במשך 15 דקות לפני השינה יכול לסייע בשינה. המים החמים והרטט, מעוררים עצבים שאינם עצבים של כאב וחוסמים את העצבים מעבירי הכאב. לעיתים קרובות מועיל שמומחים (רופאי לב או כליות) שמכירים עמילואידוזיס יסייעו בניהול התסמינים. שירותים מועילים אחרים כוללים ריפוי פיזי או תעסוקתי כדי לשמור או להחזיר כוח ותפקוד תוך כדי טיפול. מטפלים בבצקת לימפטית המתמחים בטיפול בנוזל שמצטבר ברגליים או ברקמות אחרות יכולים גם הם להיות בעלי ערך. השתלת איברים גם כן נחשבת לאפשרות במקרים קשים יותר.

השתתפות במחקר קליני

ניסויים קליניים הם מחקרים הבודקים דרכים חדשות לאבחון וטיפול במחלות. מחקר כזה הינו חיוני על מנת לשפר את הבנתנו לגבי עמילואידוזיס וכדי לפתח טיפולים יעילים יותר. הטיפולים הזמינים כיום פותחו כולם באמצעות מחקר קליני, והם ממשיכים להשתפר דרכו. עכשיו חולים יכולים להשיג הפוגה עמידה ולטווח ארוך עבור המחלה שלהם, יחד עם שיפור במערכות איברים עיקריות.

עבור מטופלים מתאימים, קיימת הזדמנות להשתתף בניסויים קליניים. טיפולים חדשים נבדקים בניסויים קליניים כדי לקבוע אם הם טובים כמו הטיפולים המקובלים הקיימים, או טובים יותר. כל הניסויים הקליניים המוצעים חייבים להיות מאושרים ומפוקחים על ידי ועדת ביקורת מוסדית (IRB). ועדת הביקורת המוסדית מורכבת מרופאים, מדענים וכן חברי וועדה שאינם מתחום המדע (שעשויים לכלול אנשי דת או אנשים אחרים שאינם מומחים). הם נמצאים שם כדי להבטיח את בטיחות המשתתפים בניסויים קליניים.

ההשתתפות בניסויים קליניים הינה מרצון חופשי לחלוטין, והמטופלים המשתתפים חותמים על טופס הסכמה מדעת. זה גם בסדר לפרוש מהניסוי בכל עת. במקרים רבים, עלות הטיפול עשויה להיות מכוסה כחלק מהמחקר.

מעורבות במחקר קליני עשויה לאפשר למטופלים להפיק תועלת מטיפולים ניסיוניים חדשים לפני שהם זמינים באופן נרחב. בטווח הארוך, הדבר מוביל לשיפור התרופות והטיפולים עבור כולם. כדי ללמוד אילו ניסויים קליניים מגייסים כעת, ניתן להתייעץ עם מרכזי העמילואידוזיס או לבקר באתר ClinicalTrials.gov. כמו כן, מטופלים יכולים לחפש באתר PubMed.gov כדי למצוא מאמרים מדעיים שעברו סקירת עמיתים על מחקר שכבר הושלם.



אבחון מוקדם ומדויק, יחד עם תוכנית טיפול מותאמת אישית, הם המפתח להשגת תוצאות חיוביות עבור מטופלים ומשפחות. עם קהילת תמיכה נרחבת של ספקי שירותי בריאות ועמיתים, אינך לבד.

6. מרכזי עמילואידוזיס עיקריים

אנו מבינים שישנן סיבות שונות לכך שחלק מהמטופלים אינם יכולים לעזוב את מדינת מגוריהם לצורך טיפול או חוות דעת שניה. ישנם רופאים מוסמכים רבים המסייעים באבחון וטיפול בעמילואידוזיס. כמטופלים, אינכם לבד. בארה"ב, ניתן ליצור קשר עם קבוצות התמיכה בעמילואידוזיס לקבלת עזרה והדרכה. נא לשלוח דוא"ל לכתובת Info@AmyloidosisSupport.org.

לאגודה הבינלאומית לעמילואידוזיס יש מדריך זמין למרכזי טיפול באמילואידוזיס. האתר שלהם הוא https://www.isaamyloidosis.org/. אם אתם מרכז עמילואידוזיס אך אינכם רשומים במדריך האגודה הבינלאומית לעמילואידוזיס, או שיש לכם שאלות כלשהן, נא ליצור קשר עם info@isaamyloidosis.org.

אם את/ה מטופל/ת או מטפל/ת ואינך יכול/ה למצוא מרכז בקרבתך, נא לשלוח דוא"ל לכתובת info@AmyloidosisSupport.org לקבלת מידע נוסף.

קונסורציום המחקר לעמילואידוזיס סיפק לנו את הכלי הבא למציאת מרכזי טיפול וניסויים קליניים שעבורם מטופלים עשויים להתאים. נא לסרוק את קוד ה-QR לפרטים נוספים. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. משאבים מקוונים

למידע נוסף, כולל פגישות תמיכה מקומיות ווירטואליות, ניתן לבקר באתר:

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

משאבים מועילים אחרים כוללים:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  /mm713.org//asb
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

משאב זה התאפשר באמצעות מענק נדיב מאת

The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

וחברות האבחון והטיפול הבאות:





















התוכן של פרסום זה לא הושפע על ידי נותני החסות שלנו.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com