

נוירופתיה מוטורית כהסתמנות של עמילואידוזיס מערכתית ראשונית

תקציר

עמילואידוזיס ראשונית מערכתית היא מחלה לא שכיחה, שבה שרשראות קלות של אימונוגלובולינים שוקעות ברקמות כעמילואיד וגורמות להפרעה בתפקוד האיבר שבו הן מצטברות. התסמינים הראשוניים הם לרוב עייפות וירידה במשקל, והסתמנויות שכיחות כוללות תסמונת נפרוטית, קרדיומיופתיה, נוירופתיה היקפית ושריעות הכבד (הפטומגליה). בבדיקה היסטולוגית, ניתן לראות מידה מסוימת של משקעי עמילואיד בכל אחד מאיברי הגוף פרט למערכת העצבים המרכזית. בניגוד להיעדר המעורבות של מערכת העצבים המרכזית במחלה, ניתן לזהות נוירופתיה היקפית ב־17%–36% מכלל החולים.

ההסתמנות האופיינית היא נימול בכפות הרגליים, תחושת שריפה וכאב עם זרמים חשמליים וירידה בתחושת כאב וטמפורטורה בחלקים הרחיקניים של הגפיים. תסמונת תעלת מנהרת כף היד אף היא שכיחה יחסית ומופיעה ב־21% מכלל חולי עמילואידוזיס. תסמיני כאב ותסמינים אוטונומיים נובעים מההשפעה העיקרית של מחלה זו על סיבי עצב תחושתיים בעלי קוטר קטן. במאמר זה, אנו מדווחים על פרשת חולה ייחודית של עמילואידוזיס מערכתית, אשר הסתמנה עם נוירופתיה אקסונלית מוטורית. המטופל נתן הסכמה מדעת להיכלל במחקר.

מאור מרמלשטיין^{1,3}פליקס בנינגר^{1,3}עידית תמיר^{2,3}¹מחלקת נוירולוגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה²מחלקת נוירוכירורגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה³הפקולטה למדעי הרפואה והבריאות, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח: עמילואידוזיס; נוירופתיה; חסימת מעי; ארגמנת/פורפורה; עמילואיד.

Keywords: Amyloidosis; Neuropathy; Conduction block; AL amyloid; Congo-red.

הקדמה

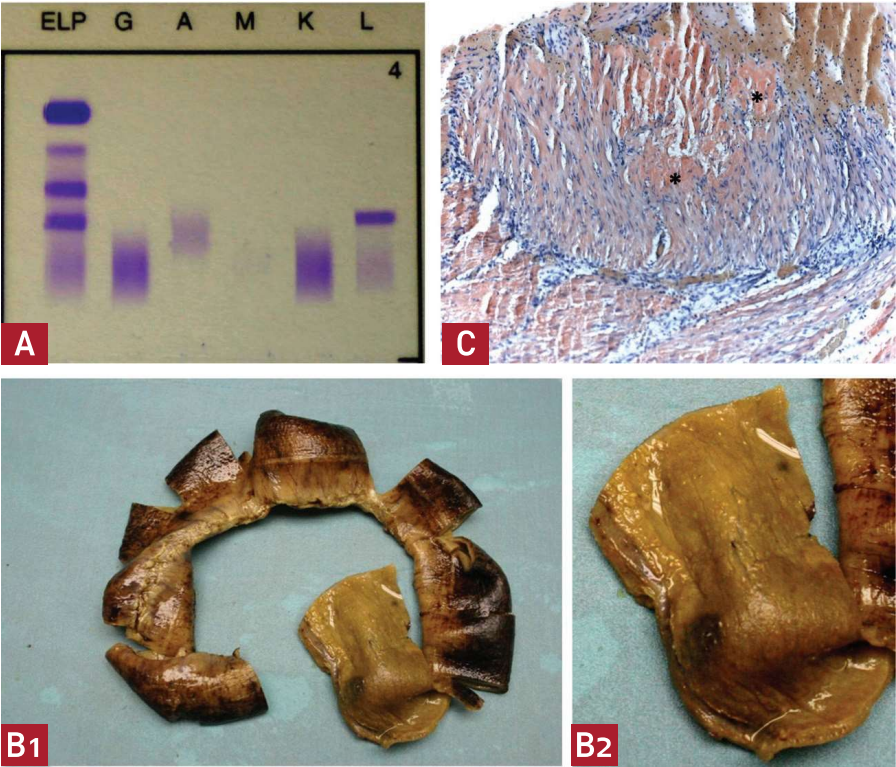
עמילואיד הוא לא מסיס אשר מתקפל ומצטבר בצורה של סיבים ברקמות הגוף השונות. מחלת האמילואידוזיס מתייחסת לכל מצב שבו מצטבר חלבון העמילואיד בחלל החוץ תאי ופוגע בתפקוד הרקמה. האטיולוגיה הנפוצה לעמילואידוזיס היא עמילואידוזיס מערכתית ראשונית, שמקורה בהפרעת בתאי פלסמה המייצרים שרשראות קלות עם פוטנציאל לקיפול ושקיעה לא נאותה כעמילואיד ברקמות הגוף. העמילואיד שוקע בכליות, הלב, הכבד, מערכת העיכול והעצבים ההיקפיים. נוירופתיה היקפית מופיעה ב־17%–36% ממטופלי עמילואידוזיס מערכתית ראשונית, והביטוי הקליני הוא בהפרעת תחושה בגפיים המרוחקות באופן סימטרי הכוללת נימול, תחושת שריפה וכאבים. בנוסף, קיימת הפרעה אוטונומית המתבטאת באורטוסטטיזם, בהפרעות בתפקוד בלוטות הזיעה, בתחושת שובע מוקדמת לאחר ארוחה, באין אונות, בשלשולים או בעצירות [1–3].

מפרשת החולה

גבר בן 80 שנים אושפז לבירור תלונות של כאבי בטן

ימנית עליונה והקאות מאומצות המופיעים לאחר ארוחה. ברקע הרפואי המטופל היה לרוב בריא, פרט לחולשה רחיקנית (דיסטלית) של שרירי הרגליים אשר הייתה אי-סימטרית תחילתה והתקדמה לאיטה במהלך חמש השנים שקדמו לאשפוזו. המטופל לא הלן על כאב, נימול, ירידה בתחושה או התכווצויות שרירים. בירור קודם שעבר כלל בדיקת CT של עמוד שדרה מותני שהיה תקין, וכן בדיקת הולכה עצבית שהדגימה מהירות הולכה איטית בסיבים המוטוריים של העצבים הטיביאליים, ירידה במשרעת פוטנציאלי הפעולה המוטוריים בכל העצבים שנבדקו (העצב הטיביאלי, הפרונאלי והמדיאני), אובדן הולכה תחושתית בעצבים הסוראליים והארכת החביון התחושתית בעצבים המדיאנים המחשיד ללכידה תת-קלינית של העצב המדיאני בתעלת שורש כף היד (התעלה הקרפלית). אלקטרומיוגרפיה הדגימה שינויים נוירוגניים בכל השרירים שנבדקו, יותר בולטים בשרירים הרחיקניים. ממצאים אלו הצביעו על נוירופתיה היקפית סנסורימוטורית בינונית-חמורה עם נזק אקסונלי משמעותי. האטיולוגיה לנוירופתיה לא נמצאה למרות בירור מקיף.

בבדיקתו באשפוז ניתן היה להתרשם מרגישות בטן ימנית עליונה, בצקות ברגליים, אכימוזות פריאורביטליות ותפרחת ארגמנתית (פורפורית). בבדיקתו הנוירולוגית הדגימה חולשת



תמונה 1:
A1. אלקטרופורזה חיסונית מהסרום המראה הדגשה מוגברת לפרופרוטאין של שרשראות קלות מסוג למבדה (L);
B1. מקטע חתוך של ג'גונום של המטופל לאחר הסתמנותו עם חסימת מעי תפקודית חדה. המעי הדק בצקתי ומורחב, עם נקודות דם מרובות (1). תמונת תקריב המדגימה את השטח כפי הרירית במעי הדק (2);
C1. צביעת קונגו אדום של מקטעי ג'גונום שקועים בפרפין. כוכביות מדגימות את משקעי העמילואיד בשכבת השריר (מוסקולריס פרופריה).

מטר של מעי דק נכרת וקצוות המעי חוברו לדופן הבטן כאילאוסטומיה ופיסטולה מוקוזלית. בדיקה פתולוגית של המעי שנכרת גילתה השטחה של הרירית ומוקדי דם מרובים (תמונה 1B). חתכים מהדגימה הפתולוגית של המעי אשר שוקעו בפרפין הדגימו משקעים אמורפים בשכבת השריר אשר נצבעו בצביעת קונגו אדום (תמונה 1C) ונראו ירוקים תחת אור מקוטב. לא הייתה עדות למשקעי עמילואיד בגנגליונים של הפלקסוס המייננטי. עקב כך, בוצעה אבחנה של עמילואידוזיס מערכתית בהתבסס על ממצאי האנדוסקופיה, עיבוי שכבת הרירית של המעי וארוע של חסימת המעיים תפקודית. הנוכחות של פרהפרוטאין עם שרשראות קלות בסרום התאים לאבחנה של עמילואידוזיס מערכתית ראשונית. מספר חודשים לאחר מכן, המטופל פנה שנית למיון עם ארוע נוסף של חסימת מעיים. הוא אושפז ונותח, ובסופו של דבר נפטר במהלך האשפוז מסיבוכים מערכתיים.

דיון

עמילואידוזיס אינה מחלה אחת בודדת, אלא מושג הכולל מחלות שמתרחשות בהן שקיעה חוץ תאית של חלבון פיברילרי שאינו נמס באיברים וברקמות [2,3]. בעמילואידוזיס ראשונית, הפיברילות של העמילואיד מכילות שברי שרשראות קלות של אימונוגלובולינים [2]. התהליך שבו חלבונים קודמנים (פרקורסורים) מייצרים פיברילות הוא מולטיפקטוריאלי ושונה בסוגים שונים של עמילואיד [4]. בעמילואידוזיס מערכתית ראשונית

גפיים תחתונים עם Foot drop דו"צ והליכת Steppage, ירידה ברפלקסים בגפיים התחתונים, אך ללא חסר סנסורי אובייקטיבי בבדיקה הקלינית. עקב אצירת שתן הוכנס קטטר שתן. בדיקת שתן הדגימה פרוטאינוריה, עם ערכי קראטינין תקינים. צילום חזה היה תקין. באקג ניתן היה לראות ירידה בוולטאז' בכל הערוצים. אקו לב הדגים עיבוי דפנות חדרי הלב עם הפרעה רסטרקטיבית במילוי דיאסטולי. בדיקת טומוגרפיה מחשבית (CT) של הבטן והאגן הדגימה עיבוי ממושט (דיפוזי), הרחבה של דופן מערכת העיכול מהוושט ועד לכרכשת (המעי הגס) הרחיקנית ושלפוחית שתן מוגדלת.

עקב ירידה בערכי המוגלובין באשפוזו הנוכחי ובדיקה חיובית לדם סמוי בצואה, בוצעה בדיקה אנדוסקופית של מערכת העיכול. גסטרוסקופיה פוענחה כתקינה פרט להשטחה קלה בקפלי הקיבה. ביופסיה של דופן הקיבה נקלחה ובהמשך נמצאה חיובית למשקעי עמילואיד בצביעת קונגו אדום ולפיצול אור ירוק תפוח (Apple-green birefringence) תחת אור מקוטב. בנוסף, תחת מיקרוסקופ אלקטרון ניתן היה לזהות פיברילות של עמילואיד לאורך רירית הקיבה. אלקטרופורזה של חלבוני הסרום גילתה פרה-פרוטאין מונוקלונלי של IgG עם שרשרת קלה מסוג למבדה (תמונה 1A).

במהלך תקופת האשפוז, המטופל חווה אירועים חוזרים של כאב בטן מלווה בהקאות שתוארו כ-Coffee ground. עקב כך המטופל עבר לפרוטומיה חוקרת, שבה נמצאו דם חופשי בחלל הצפק ומעי דק באורך של מעל מטר אשר היה מורחב, אטוני ובצקתי עם נקודות דם מרובות. מעל חצי

ולמעשה תהליך נפרד מהעמילואידוזיס המערכתית, במיוחד לנוכח המאפיינים הלא שגרתיים של הנזירותיה במטופל שלנו והיעדר ביופסית עצב סוראלי לאישוש מעורבות העצבים ההיקפיים בעמילואידוזיס.

האבחנה המבדלת של פולינורופתיה היקפית אשר מתחילה באופן אי סימטרי היא בעיקרה לאטיולוגיות דלקתיות כגון וסקוליטיס, CIDP לא אופייני ו-Multifocal motor neuropathy. במקרים נדירים יותר קיימת אטיולוגיה זיהומית כגון צרעת, או טראומטית/קומפרסיבית כמו שקיימת בחולי (HNPP) Hereditary Neuropathy with Pressure Palsies, אך אבחנות אלו שונות בקצב התפתחותן והסתמנותן הקלינית מהמטופל שלנו. תסמונת Distal acquired demyelinating polyneuropathy אשר מתבטאת עם חולשת שרירים רחיקנית אופיינית לפארא-פרטאינמיה, אך זו מסתמנת עם חלבון IgM אופייני ונוגדן מסוג Anti MAG, ואף לא מתאימה להסתמנות הקלינית הנוכחית בה הודגם חלבון IgG מוגבר.

לסיכום

קיום מחלה רב מערכתית והימצאות נוגדנים חד-שבטיים (מונוקלונליים) באלקטרופורזה מכוונים לאבחנה של עמילואידוזיס מערכתית ראשונית, שאישושה נקבע על פי תוצאות ביופסיה. יחד עם זאת, עמילואידוזיס מערכתית עשויה להיות קשה לאבחון עקב הסתמנויות קליניות מגוונות, ובאפשרות למעורבות של איבר יחיד בהסתמנות המחלה למשך זמן רב יחסית. פרשת החולה במאמרנו מדגימה תופעה זו בזיהוי נזירותיה היקפית חמש שנים טרם ההתפתחות של עמילואידוזיס מערכתית. על פי פרשת החולה במאמרנו והדיווחים בספרות, הנוכחות של נזירותיה היקפית ללא אטיולוגיה ברורה מצריכה מעקב צמוד אחר המטופל, עם דגש על הצטברות סימנים למחלה מערכתית.

(AL), החלפת חומצות אמיניות במיקומים מסוימים באזור המשתנה של השרשראות הקלות מתרחשת בתדירות גבוהה הרבה יותר בהשוואה לאימונוגלובולינים שאינם עמילואיד - מצב הגורם כנראה לחוסר יציבות של השרשראות הקלות, ומגביר את הסיכוי לפיברילוגנזיס [2].

כתלות במיקום ובכמות משקעי העמילואיד, יכולים להגרם למטופל תסמינים שונים. המגוון הרב של התסמינים והסימנים הקליניים בחולים אלו יכול לגרום לקושי ולאיחור באבחון המחלה. ההסתמנות הלא אופיינית של פרשת החולה במאמר זה היא נזירותיה היקפית מעורבת שהיא בעיקרה מוטורית אקסונלית המתפתחת לאט ובהדרגה, חמש שנים לפני הופעת תסמינים אחרים של המחלה. מאוחר יותר, מרכיב נוסף אוטונומי הופיע, אשר התבטא כהפרעה בתפקוד שלפוחית השתן ובחסימה תפקודית חדה (אקוטית) של המעי הדק. מנגד, קיימת עדות אלקטרופיזיולוגית למעורבות תת-קלינית של תסמונת תעלת כף היד (קרפלית), כפי שהודגמה בהארכת החביון התחושותי בעצבים המדיאנים וירידה בפוטנציאל הפעולה המוטורית. תסמונת תעלת כף היד (Carpal tunnel syndrome) היא שכיחה יחסית ומופיעה ב-21% לערך מכלל הלוקים בעמילואידוזיס [5], כאשר חלק לא מבוטל ממטופלי אמילואידוזיס מדגים מעורבות אי תסמינית של המחלה בעצבים ההיקפיים שתודגם רק במבחני הולכה עצביים [6].

נזירותיה היקפית היא המרכיב הראשוני במחלת עמילואידוזיס מערכתית ראשונית ב-15% לערך מהמטופלים [4]. יחד עם זאת, היא לרוב סימטרית, אקסונלית, סנסורית ואוטונומית, המתבטאת בנימול בכפות הרגליים, תחושת שריפה וכאבים עם מרכיב של זרמי חשמל וירידה בתחושת כאב וטמפרטורה בחלקים הרחיקניים של הגפיים [6]. במרבית המטופלים, בשלב הראשון יש מעורבות של סיבים תחושתיים בעלי קוטר קטן, הגורמת להפחתה באותות התחושתיים, עם אובדן תחושת הכאב והטמפרטורה ובהמשך אובדן גם של תחושת המצב והרטט. בהמשך, מופיעים תסמינים אוטונומיים לרבות ירידת לחץ דם תנוחתית, שלשולים, אין אונות והפרעה בתפקוד שלפוחית השתן. מעורבות מוטורית סימטרית תיתכן בשלבים מתקדמים מאוד של המחלה [6].

ההסתמנות הקלינית הקלאסית המתוארת לעיל שונה מזו המתוארת בפרשת החולה במאמרנו, של נזירותיה עם מרכיב מוטורי דומיננטי מוקדם. בנוסף, הנזירותיה בחולה המתואר התקדמה באיטיות רבה והקדימה תסמינים מערכתיים אחרים של המחלה בחמש שנים. זמן השהיה כל כך ארוך בין הסתמנות הנזירותיה לבין הופעת התסמינים המערכתיים הוא יוצא דופן מאוד בעמילואידוזיס מערכתית ראשונית. תסמיני הפולינורופתיה הסנסוריים והאוטונומיים האופייניים שפורטו לעיל עשויים להקדים את תסמיני המחלה המערכתית ב-25% מהחולים עם ביטוי של פולינורופתיה תסמינית, ובנוסף דווח על חולים שבהם תסמינים אלו הקדימו את אבחנת האמילואידוזיס המערכתית בארבע שנים [7]. תיאורטית, איננו יכולים לשלול את האפשרות שהנזירותיה הייתה מסיבה אחרת

מחברת מכותבת: עידית תמיר

המחלקה נזירותיה רפואית

מרכז רפואי רבין

רחוב ז'בוטינסקי 35, מיקוד 49100,

פתח תקווה

דוא"ל: iditta1@clalit.org.il

ביבליוגרפיה

1. *Beydoun SR, Darki L.* Paraproteinemic Neuropathies. Continuum (Minneapolis, Minn). 2023;29(5):1492-1513. doi:10.1212/CON.0000000000001294.
2. *Falk RH, R.L. Comenzo, and M. Skinner,* The systemic amyloidoses. N Engl J Med, 1997. 337(13): p. 898-909.
3. *Karacostas D, Soumpourou M, Mavromatis I & al.* Isolated myopathy as the initial manifestation of primary systemic amyloidosis. J Neurol. 2005 Jul;252(7):853-4. doi: 10.1007/s00415-005-0764-5. Epub 2005 Mar 8. PMID: 15742103.
4. *Ropper, A.H. and K.C. Gorson,* Neuropathies associated with paraproteinemia. N Engl J Med, 1998. 338(22): p. 1601-7.
5. *Kyle, R.A. and M.A. Gertz,* Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol, 1995. 32(1): p. 45-59.
6. *Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S.* Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. Eur J Neurol. 2011;18(4):604-610. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03215.x
7. *Duston MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS.* Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. Arch Intern Med. 1989 Feb;149(2):358-60. PMID: 2537065.
8. *Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA.* Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2008;83(11):1226-1230. doi:10.4065/83.11.1226.

כרוניקה

תגובה צפויה של תעשיית הטבק להפחתת תקן הניקוטין



בסיגריות

הסיגריה כולל הוספת אלקלואידים או דריבטיבים סינתטיים של ניקוטין. הוספת מרכיבי אמוניה תהפוך את הניקוטין לזמין יותר, והוספת מרכיבי סימפונות תגביר את השאיפה והקליטה של ניקוטין. הוספת חומרים מגבירים את הקשירה לקולטנים של ניקוטין-אצטיל כולין במוח ותגביר את תגובת הסיפוק. החוקרים מציגים שיטות צפויות נוספות של תעשיית הטבק לעקוף את התקן המחמיר, ומזהירות חוקרים ורשויות בריאות להתכונן לגלות את ה"טריקים" העתידיים של תעשייה זאת. יחד עם זאת, האם אין הם נותנים רעיונות מקוריים לתעשייה כיצד לעקוף את התקן? (NEJM 2024;390: 1639).

איתן ישראלי

רשות המזון והתרופות בארה"ב שוקלת לקבוע תקן חדש לכמות הניקוטין בסיגריות, כזה שלא יגרום להתמכרות. **אלי הלאני** וחב' צופים מראש מה תהיה תגובת תעשיית הטבק, כדי לעקוף הנחיה זאת. אחת הגישות היא שינוי מילוי הסיגריות והמסנן כדי להגביר את העברת הניקוטין. גישה אחרת היא להגביר את ריכוז הניקוטין סמוך לפה המעשן, או להשתמש בנייר העטיפה ספוג ניקוטין (כזה שעושי מעלי טבק) דבר שיהפוך סיגריה למעין סיגר קטן שעליו לא חל תקן הפחתת הניקוטין. שינויים צפויים גם במסנני הסיגריות, קיצורם, סילוקם, או הספגתם בניקוטין. דרך נוספת צפויה היא שינוי כימי של הרכב