

תסמונת וויסקוט אולדריץ' - WAS מדריך לחולים ולבני משפחתם

תסמונת וויסקוט אולדריץ' - WAS מדריך לחולים ולבני משפחתם

תרגום לעברית: טלי סידר

תודות: העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט אולדריץ' (ע.ר.) מודה לפרופ' עמוס עציוני ופרופ' חנה תמרי על הערותיהם המועילות ועזרתם בהתאמת תוכן המדריך לישראל.



© 2012, Wiskott-Aldrich Foundation, All Rights Reserved
www.wiskott.org



העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט אולדריץ' (ע"ר)
The Israeli Wiskott Aldrich Syndrome association (R.A)

© 2012, העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט אולדריץ' (ע.ר.), כל הזכויות שמורות

תוכן עניינים

5.....	מבוא
6.....	תיאור
7.....	תסמינים
10.....	גורמים
12.....	אבחון
13.....	סוגי WAS
15.....	פרוגנוזה
15.....	צעדים ראשונים לאחר אבחון
17.....	הטיפול ב-WAS
20.....	ניהול זיהומים
23.....	ניהול דימום
26.....	טיפול בעור
27.....	הריון ו-WAS
30.....	ניסויים קליניים
31.....	נספח א': השתלת מח עצם
35.....	נספח ב': ריפוי גני
36.....	נספח ג': רשימת קישורים לפי נושאים

היעדר אחריות:

מדריך זה הינו תרגום לעברית והתאמה לישראל של המדריך המקורי שנכתב באנגלית על ידי העמותה האמריקאית The Wiskott Aldrich Syndrome Foundation – U.S.A .

מטרתו של מדריך זה לספק מידע בנוגע להבנתנו כיום את תסמונת וויסקוט-אולדרייך' (WAS). תכני המדריך שלפניכם מיועדים לספק לקורא מידע כללי למטרות חינוכיות. התכנים אינם מתייחסים לצרכיו של חולה מסוים ואין להשתמש בהם כבסיס להחלטות הנוגעות לאבחון, טיפול או ריפוי כל מחלה הקשורה ל-WAS.

החלטות כאלה יש לעשות על-פי עצתו של הרופא המטפל. אנו מזהירים את החולים ובני-משפחתם אשר קוראים את המידע שלהלן שלא לשנות את אופי הטיפול בהתבסס על הכתוב ללא התייעצות עם הרופא המטפל.

העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט-אולדרייך' עשתה כל מאמץ על מנת להבטיח את הדיוק המרבי של המידע המובא לפניכם. עם זאת, אין לשכוח שהידע הרפואי משתנה ומתעדכן במהירות רבה. לפיכך אנו ממליצים בחום לאנשי מקצוע ולבני משפחתם של חולי WAS להמשיך ולחפש מידע עדכני הנוגע למחלה ולטיפול בה. חלק מאופני הטיפול אשר בהם נדון בהמשך, על אף שהם מקובלים מבחינה רפואית, לא בהכרח קיבלו את אישור משרד הבריאות לשימוש האמור כאן. אין לראות בכל התייחסות בגוף החוברת למוצר, מקור או שימוש ספציפיים משום אישור מצד העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט-אולדרייך'. העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט-אולדרייך', פקידה, מנהליה, עובדיה, נציגיה, והוועד המייעץ לה בתחומי המדע והרפואה על היושבים בו, אינם אחראים למידע המתפרסם להלן. כמו כן, אין ולא תהיה להם אחריות לכל נזק או חבות אשר עלולים לנבוע משימוש במידע המובא להלן, ליכולת לסחירות ועבירות המידע, להתאמתו למטרה מסוימת, או לאמינותו.

קוראים רשאים להפיץ הלאה את המדריך לקוראים נוספים לשימוש לא-מסחרי, כל עוד הכתוב בו נותר בשלמותו ולא נערך בו כל שינוי שהוא. אין למכור את החוברת "תסמונת וויסקוט-אולדרייך': מדריך לחולים ובני משפחתם", להדפיס עותקים נוספים שלה או להפיץ אותה הלאה כנגד תמורה לכל מטרה שהיא ללא קבלת אישור מראש ובכתב מהעמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט-אולדרייך'.

אם יש לכם הערות, הצעות או שאלות, נשמח לשמוע מכם בכתובת: office@was.org.il

תסמונת וויסקומ-אולדריץ' (**WAS**) היא הפרעה גנטית נדירה ומסכנת חיים אשר מופיעה בעיקר בזכרים. מדובר בתסמונת מאתגרת המופיעה על-פי הערכות בארבעה מכל מיליון בנים שנולדים ברחבי העולם. **WAS** פוגעת במערכת החיסון, מנגנון ההגנה של הגוף, המגן עלינו מפני זיהומים. **WAS** פוגעת גם במסיות הדם, תאי דם שתפקידם למנוע דימום יתר.

התסמונת קרויה על שם שני רופאים אשר היו ראשונים לזהותה. היא תוארה לראשונה בשנת 1937 על-ידי ד"ר אלפרד וויסקומ, רופא ילדים גרמני. הוא הבחין בהפרעת דימום בשל מחסור במסיות דם, אשר הופיעה רק אצל בנים בני משפחה מסוימת. בשנת 1954 חקר ד"ר רוברט אולדריץ', רופא ילדים אמריקני, שבעה דורות של משפחה שבניה חלו במחלה והוכיח כי היא מועברת מאימהות לבניהן.

חומרת המחלה משתנה מחולה לחולה. התסמינים האופייניים לחולי **WAS** אשר חומרת המחלה אצלם גבוהה הם דימום יתר, אקומה, ושיוך לקבוצת סיכון גבוה לזיהום חמור, הפרעות אוטו-אימוניות וסוגים מסוימים של סרטן.

רק לפני מספר עשורים, נחשבה תסמונת וויסקומ-אולדריץ' – **WAS** לאחת מהתסמונות החמורות ביותר מבין מחלות הכשל החיסוני הראשוני. תוחלת החיים של ילדים אשר לקו בצורות הקשות יותר של התסמונת לא עברה חמש שנים. תודות להתקדמות באבחון והטיפול, מרבית הילדים זוכים כיום להגיע לבגרות. השתלת מח עצם הוא הטיפול המאושר הידוע היחיד העשוי להביא לריפוי. טיפול זה מומן בחובו סיכונים משמעותיים. המטופלים הראשונים שעברו השתלת מח עצם בהצלחה, נמצאים כיום בעשור השלישי והרביעי לחייהם.

החל משנות ה-2000 המוקדמות עלתה אפשרות הריפוי הגני כשיטת טיפול פומנציאלית, ומספר ניסויים קליניים נערכים בימים אלה באירופה ובארה"ב.

במדריך זה תמצאו תשובות לשאלות השכיחות הנשאלות על-ידי משפחות לילדים חולי **WAS**.

מהי תסמונת וויסקוט-אולדרייץ'?

תסמונת וויסקוט-אולדרייץ' (**WAS**) היא הפרעה תורשתית נדירה אך מסכנת חיים אשר מופיעה כמעט תמיד בבנים. היא עוברת מאימהות לבניהן. היא פוגעת בתאי **מערכת החיסון** המגנים על הילד מפני זיהומים, וכן **במסיות הדם**, תאי הדם שתפקידם למנוע דימום יתר.

למחלה מנעד רחב של דרגות חומרה המשפיעות על החולים השונים. חולים אשר המחלה מופיעה אצלם בדרגתה החמורה ביותר הקרויה "**WAS** קלאסי", מפתחים את התסמינים הבאים:

1. שכחות מוגברת של זיהומים אשר עשויים להיות זיהומים חמורים וחוזרים. הזיהומים הנפוצים ביותר הם דלקות אוזניים, סינוסיטיס ודלקת ריאות.
2. דימומים ארוכים וחמורים אשר עשויים להתרחש באופן עצמוני או כתוצאה מפציעות קלות.
3. **אקזמה** (דלקת עור אטופית), הגורמת לשטחי עור מודלק, מגרד ויבש.
4. נטייה גבוהה יותר מאשר באוכלוסייה להופעה של סוגי סרטן כגון **לוקמיה** (סרטן הדם) ו**לימפומה** (סרטן בלוטת הלימפה) וכן של **הפרעות אוטו-אימוניות**.

כאשר מופיעה המחלה בצורתה הקלה יותר, סובלים החולים ממיעוט מסיות דם ומהפרעות דימום בדומה לחולי **WAS** קלאסי, אך הכשל החיסוני מופיע אצלם בצורה קלה בלבד או שאינו קיים כלל. צורה זו של המחלה נקראת טרומבוציטופניה בתאחיזה לכרומוזום-X (או בקיצור **XLT**). חולי **XLT** סובלים מדלקות ומאקזמה בצורה קלה בלבד או כלל אינם סובלים מהן, אולם הם נמצאים בקבוצת סיכון גבוהה יותר להפרעות אוטו-אימוניות וסרטן.

הטיפול היחיד שהוכיח את יעילותו לטיפול בהפרעה זו הוא השתלת תאי גזע (טיפול המוכר גם בשם **השתלת מח עצם** או **BMT**). החל משנות ה-2000 המוקדמות נעשתה התקדמות משמעותית בתחום ה**ריפוי הגני** (**GT**) כדרך טיפול אפשרית. בימים אלה נערכים באירופה ובארה"ב מספר ניסויים קליניים.

מהי מערכת החיסון?

מערכת החיסון היא רשת של איברים, רקמות, תאי דם לבנים וחלבונים, אשר פועלים במשותף על מנת להגן עליו מפני מחלות. בחולי **WAS**, סוגים רבים של תאי דם לבנים (תאי חיסון) מתפקדים באופן לקוי. למשל: לימפוציטים מסוג **T** ו-**B** ותאי הרג טבעי (תאי **NK**). התאים הללו פועלים יחדיו כדי לסייע לגוף להילחם בחיידקים, נגיפים ופטריות מחוללי זיהומים. בגופם של חולי **WAS** תאי הדם הלבנים אינם פועלים ביעילות, וכתוצאה

מכך החולים עלולים לסבול מזיהומים חוזרים, לעיתים חמורים, אשר נגרמים על ידי האורגניזמים מחוללי הזיהומים הללו.

נוסף על כך אחראים תאי הדם הלבנים לוויסות מערכת החיסון ולתחזוקתה של מערכת הריסונים והאיזונים שלה. כאשר מערכת הוויסות הזו אינה מתפקדת כראוי, עלולה מערכת החיסון לצאת למתקפה על אחד מאיבריו או רקמותיו של גוף האדם עצמו, וכתוצאה מכך מתפתחות הפרעות הנקראות הפרעות אוטו-אימוניות.

מהן מסיות דם?

מסיות הן תאי דם המסייעים בקרישת דם וכך מונעים דימום. כמו כן מסייעות המסיות לשמר את שלמותם של כלי הדם. אצל חולי **WAS** קיים מחסור משמעותי במסיות דם, והמסיות הקיימות אינן מתפקדות באופן יעיל ביותר. משום כך מופיעים אצל חולי **WAS** שטפי דם ודימומים תכופים, אפילו כתוצאה מפגיעות שטחיות. כמו כן הם עלולים לסבול מדימומים פנימיים חמורים באברים כמו המוח, המעיין, הריאות וכדומה, לעיתים אפילו בהיעדר גורמים חיצוניים לחבלות גופניות.

תסמינים

מהם תסמיני **WAS**?

תסמיני המחלה משתנים מחולה לחולה. עם זאת, מרבית החולים מתחילים לפתח את תסמיני המחלה מרגע הלידה ועד לתקופת הינקות מוקדמת. בהתאם לחומרת המחלה, חולים עשויים לפתח מעטים או רבים מהתסמינים המתוארים להלן.

דימום: דימום הוא התסמין שבו מבחינים בשכיחות הגבוהה ביותר והוא מופיע בקרב כל החולים ב- **WAS**. השכיחים ביותר הם:

- דימום ארוך מאזור המילה או מחבל הטבור בשבועות הראשונים לחיים.
- עור: לעיתים קרובות מבחינים הורים ב- **Petechiae** (נקודות אדומות שגודלן כראש סיכה, המופיעות תחת העור), או בחבלות גדולות יותר. ראו תמונה 1.
- עשיית צרכים: דימום במתן צואה המלווה לעיתים בשלשול מופיע לעיתים קרובות בינקות.
- דימום מהחניכיים
- דימום מהאף



לעיתים קרובות או לאורך זמן, ייתכן שיתגלה דימום חמור, בעיקר אם אתר הדימום הוא אחד האיברים הבאים: מוח, ריאות, מעיים, טחול, או איברים חיוניים אחרים. דימום כזה עלול לסכן את חיי החולה. דימומים חמורים מתגלים בכ-14% מהחולים ב-XLT.

תמונה 1: Petechiae ופורפורה (ארגמנות)

באדיבות: National heart lung and blood institute

זיהום: זיהומים חיידקיים, נגיפיים ופטרייתיים הם שכיחים, בעיקר בקרב חולים הסובלים מ-WAS בדרגת חומרה גבוהה. לעיתים מדובר בזיהומים חוזרים וחמורים. הזיהומים השכיחים ביותר בקרב חולי WAS הם דלקות אוזניים, דלקות ריאות וסינוסיטיס חוזרים. חולים עשויים לסבול מזיהומים חמורים יותר מסוג מסוים של חיידק אשר גורם לאלל הדם (זיהום במחזור הדם) או דלקת קרום המוח. זיהומים אלה עשויים להיות חמורים, להתפשט במהירות, ולסכן את חיי החולה.

חולי WAS מועדים להידבקות בזיהומים הנישאים על-ידי נגיפים דוגמת CMV; נגיף ההרפס (שלבקת); נגיף אפשטיין בר (EBV או בשמו העממי מחלת הנשיקה); דלקת ריאות המלווה באורגניזמים כגון *Pneumocystis jirovecii* (PCP); ונגיפי עור כגון MCV (מולוסקום קונטגיזום).

אקזמה ואלרגיות: מרבית החולים סובלים או סבלו מאקזמה, המופיעה בצורת עור יבש, מודלק ומגורה. האקזמה עשויה להופיע בצורה קלה אצל חלק מהחולים ובצורה חמורה יותר בחולים אחרים. אצל פעומות עשויה להופיע קליפת הראש: קשקשת שמנונית ומתקלפת על הקרקפת ומאחורי האזניים.



אקזמה תופיע לרוב בגומץ (החלק הפנימי של) המרפק, גומץ בית הברך והפנים, אך היא עשויה להופיע בכל אזור אחר בגוף. החולה עשוי לחוש גירוד וגירוי עזים. ראו תמונה 2. האזורים המגורים נוטים לדמם בקלות ועשויים להזדהם.

תמונה 2: אקזמה (באדיבות ויקיפדיה).

אקומה עשויה לגרום גם להפרעות בשניה וכן לקשיים חברתיים ורגשיים.

בחולי **WAS** מופיעות בשכיחות גבוהה יותר צורות נוספות של אלרגיה כגון רגישות למיני מזונות וקדחת השחת.

הפרעות אוטו-אימוניות: אצל חלק מהחולים, בעיקר אלה הסובלים מן המחלה באופן חמור יותר, מתגלות לעיתים הפרעות אוטו-אימוניות. השכיחות ביניהן הן:

- **אנמיה** כתוצאה מהרס תאי דם אדומים.
- **ירידה במספר טסיות הדם** בשל הרס טסיות (מרוםבוציטופניה אימונית או בקיצור **ITP**).
- **דלקת כלי דם:** כתמים כואבים נפוחים על העור כתוצאה מדלקת בכלי הדם.
- **דלקת מפרקים:** מפרקים כואבים ונפוחים.
- **דלקת המעי הגס:** כאב בטן ודם במתן צואה כתוצאה מדלקת במעי.
- **דלקת הכליות:** דם במתן שתן כתוצאה מדלקת בכליות.

ההפרעות האוטו-אימוניות הללו עשויות להופיע בדרגה קלה ולהיעלם מזמן לזמן, או שהן עשויות להיות מתמשכות וקשות למיפול. קיימת היקרות (שכיחות) גבוהה יותר של הפרעות אוטו-אימוניות בחולים עם **WAS** קלאסי מאשר בחולי **XLT**. שיעור ההיקרות של הפרעות אוטו-אימוניות בחולי **XLT** עומד על 12% לעומת 40-70% בחולי **WAS** קלאסי. ככל הנראה אם התגלתה הפרעה אוטו-אימונית אצל חולה **WAS** קיים סיכוי רב יותר שבהמשך יתפתח אצל אותו חולה גם סרטן.

סרטן: סרטן מתגלה לעיתים קרובות יותר בקרב חולי **WAS** קלאסי ועשוי להופיע בכל גיל. שיעור ההיקרות של סרטן בחולי **XLT** עומד על כ-5% בהשוואה ל-13% בחולי **WAS** קלאסי. סוגי הסרטן השכיחים בקרב חולי **WAS** הם אלה הקשורים למערכת החיסון דוגמת לימפומה (סרטן בלוטת הלימפה) ולוקמיה (סרטן הדם).

גורמים

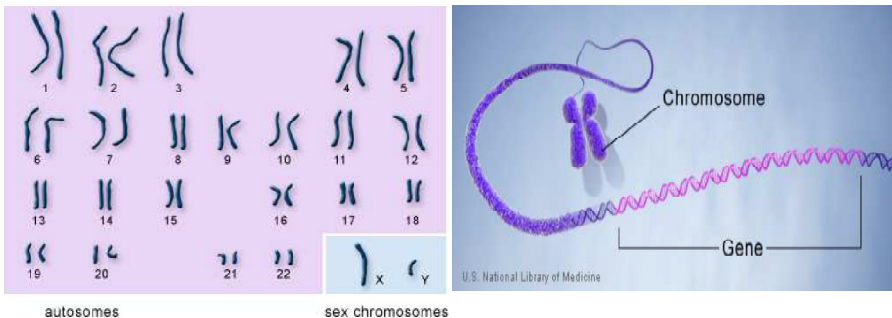
מהו הגורם ל-WAS?

תסמונת וויסקום-אולדרייך היא הפרעה תורשתית הנגרמת בשל גן פגום בתא. התסמונת אינה מידבקת, ואנשים בריאים אינם יכולים להידבק מהחולים בה.

החומר הגנטי אשר מעביר את המידע הנדרש לשם תפקוד תקין של האורגניזם נמצא בתוך גרעין התא וארוז במבנה אשר נקרא כרומוזום. ראו תמונה 3. כל תא אדם מכיל בתוכו 23 זוגות כרומוזומים, ביניהם זוג אחד המוכר בשם כרומוזומי מין מכיוון שאלה הכרומוזומים אשר קובעים את מין העובר. הכרומוזומים הללו נקראים כרומוזום X וכרומוזום Y. לבנות יש שני כרומוזומי X ולבנים כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד. כרומוזומים נוצרים מסלילים ארוכים של דנ"א, החומר הגנטי של התא. הדנ"א מסודר באופן שיוצר את הגנים. הגנים נושאים בתוכם את הצופן שלפיו כל תא מייצר חלבונים אשר הם חשובים לתפקודו התקין של הגוף. ראו תמונה 4.

אצל החולים בתסמונת קיים פגם שיוני? בגן ה-WAS אשר ממוקם על כרומוזום ה-X. גן זה מכיל בתוכו את ההוראות המיועדות לגרום לתא לייצר את חלבון ה-WASp (WASp).

חלבון ה-WASp הוא חיוני לתפקוד התקין של תאי הדם הלבנים ושל מסיות הדם. במקרים שגן זה פגום, לתאים יש WASp מועט, לא תקין, או שאינו קיים כלל. מצב זה הוא שגורם להופעת תסמיני ה-WAS.



תמונה 3: כרומוזום יחיד וגן

באדיבות Genetic Home Reference.

כיצד נולד ילד עם גן WAS אשר עבר מוטציה?

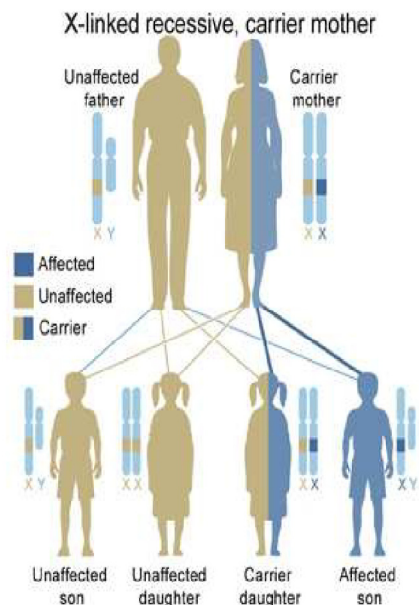
שיוני (מוטציה) בגן WAS עשוי להתרחש בכל רגע נתון בכרומוזום ה-X של ביצית האם או זרע האב. אם נולד בן אשר ירש מאימו את גן ה-WAS אשר עבר מוטציה הוא יחלה ב-WAS. אם נולדה בת אשר ירשה מאחד מהוריה את גן ה-WAS אשר עבר מוטציה, היא

תהפוך לנשאית **WAS**. בנות אשר ירשו גן שונה אחד, אינן מפתחות תסמיני **WAS** משום שתאי גופן משתמשים גם בכרומוזום ה-X התקין שברשותם, אשר פועל במקרה זה כ"גיבוי". אם בת ירשה משני המקורות גנים שחוו שינוי, כמו למשל בנישואים בתוך המשפחה, היא תחלה ב-**WAS** (מקרה נדיר במיוחד).

לבנים יש כרומוזום X יחיד וכרומוזום Y יחיד, והם מפתחים את תסמיני המחלה משום שאין להם "גיבוי" בצורת כרומוזום X תקין. אישה שיש בגופה כרומוזום X אחד המכיל גן **WAS** פגום נקראת נשאית **WAS**. משום שגן **WAS** נמצא על כרומוזום ה-X, נקראת **WAS** הפרעה בתאחיזה ל-X. **WAS** נקראת הפרעה רֶצֶסִיבִית משום שהיא מתגלה רק במקרים שבהם לא קיים "גיבוי", כלומר לא קיים כרומוזום X תקין נוסף, למשל כפי שקורה אצל זכרים.

מרגע שהתרחשה המוטציה הראשונה בגן ה-**WAS**, מתאי זרע של האב יתפתחו נקבות נשאיות, ואילו מתאי ביצית של האם עשויים להתפתח בנים חולי **WAS** או בנות נשאיות.

WAS עוברת בתורשה באחת משתי דרכים:



U.S. National Library of Medicine

תמונה 5: תורשה של גן **WAS** מאם נשאית

באדיבות Genetic Home Reference

1. במרבית המקרים נושאת האם את הגן הפגום על אחד משני כרומוזומי ה-X שלה, והעובר יורש את הגן הפגום. ראו תמונה 5. האם עשויה שלא להיות מודעת להיותה נשאית של הגן הפגום, או לחילופין קיימת במשפחתה היסטוריה של אחים או דודים מצד האם אשר התגלו אצלם תסמינים דומים.

2. במקרים מסוימים, האימהות אינן נשאיות. הביציות בשחלת האם עשויות להכיל את הגן הפגום, או שפגם עצמוני מתרחש בגן ה-**WAS** בשלב מוקדם מאוד של ההריון. במקרים כאלה לא קיימת היסטוריה רפואית במשפחה.

אבחון

כיצד מאבחנים WAS?

יש לשקול בדיקות לאבחון WAS בכל ילד הסובל משטפי דם או דימומים יוצאי דופן, בעיקר במקרים שבהם מבחינים בתסמינים הללו מיד לאחר הלידה או בינקות. החשד ל-WAS עולה במידה ולחולה ישנה בנוסף היסטוריה של זיהומים חוזרים בינקות ובתקופת הילדות המוקדמת; אקזמה; הפרעות אוטו-אימוניות או לימפומה. תתכן היסטוריה רפואית משפחתית של תסמינים דומים בקרב אחים, בני-דודים, או דודים מצד האם.

בדיקות אבחון במעבדה: ברגע שמתחילים לשקול אבחנת WAS, יישלח המטופל במרבית המקרים לבצע את בדיקות המעבדה הבאות:

ספירת מסיות ובדיקת גודלן: מדובר בבדיקת דם פשוטה אשר בה נבחנו מספר המסיות וגודלן. תסמונת וויסקוט-אולדרייץ' היא ההפרעה המוכרת היחידה שבה נראה מספר מסיות נמוך לצד מסיות קטנות מהנורמה. בספירת מסיות תקינה נמצאות 150,000-450,000 מסיות בכל מיקרו-ליטר דם. תוצאות הבדיקה עשויות להצביע על WAS אם הן מראות ספירת מסיות נמוכה מהמתקין במשולב עם מסיות שגודלן קטן מהרגיל ונפח מסיות נמוך מהנורמה.

בדיקה גנטית: בדיקה זו ניתן לבצע על דגימת תאי דם או רקמות גוף אחרות כדי לאמת את האבחון. תוצאות הבדיקה קובעות אם אכן קיימת אי-תקינות בגן ה-WAS. מדובר בבדיקה חיונית לוידוא האבחנה. במקרים שבהם ידוע כי הפגם הגנטי קיים במשפחה, התוצאות מתקבלות לאחר כחודש.

עם האבחון ניתן לבצע בדיקות לאיפיון מצב המחלה:

אימונוגלובולינים הם נוגדנים אשר נוצרים על-ידי לימפוציטים מסוג B, תת-קבוצה של תאי הדם הלבנים. האימונוגלובולינים מגנים על גופנו מפני זיהומים. בדמם של חולי WAS עשויה להימצא כמות נמוכה מהנורמה של מספר סוגי נוגדנים, למשל נוגדנים מסוג IgM, וכמות גבוהה מהנורמה של נוגדנים מסוג IgA.

- **תגובה חיסונית מופחתת לחיסונים,** בעיקר חיסונים נגד חיידקים אשר משתמשים במעטה עשוי שרשראות סוכר ארוכות, כגון חיסון נגד דלקת ריאות המחסן נגד חיידק הפנאומוקוקוס.
- **ירידה במספר הנוגדנים לתאי הדם האדומים (isohe magglutinins),** נוגדנים מסוג IgM אשר קיימים כרגיל בגופם של בני-אדם בריאים.

- רמת WASp (חלבון WAS) בתאי דם לבנים: מדובר בבדיקות דם לקביעת רמות WASp. סביר להניח שבנבדק חולה ב-WAS לא ימצא WASp או שהוא ימצא בכמות מופחתת או לא תקינה בתאי הדם הלבנים (הערה: לשם ביצוע בדיקה לקביעת רמת WASp, נדרש מומחה לתחום ויש לבצען במכונים מנוסחים).

סוגי WAS

מהם סוגי ה-WAS השונים?

מאז זיהוי הגן האחראי לתסמונת בשנת 1994, זוהו ארבעה סוגי WAS:

1. **WAS קלאסי או חמור:** הצורה החמורה ביותר של WAS הכוללת כשל חיסוני חמור, אקומה וספירת מטיות נמוכה. החולים בסוג זה של התסמונת נמצאים בסיכון גבוה בצורה משמעותית לפתח הפרעות אטו-אימוניות וסרטן.
2. **טרומבוציטופניה בתאחיזה ל-X (XLT):** צורה קלה יותר של התסמונת שבה מתקיימים פגיעה במטיות וכשל חיסוני קל, או שלא מתקיים כלל כשל חיסוני. החולים סובלים מהפרעת דימום עם היקרות זיהומים נמוכה ואקומה קלה, או ללא כל זיהומים ואקומה. אולם נראה שחולי XLT נמצאים בקבוצת סיכון גבוהה יותר משאר האוכלוסיה הכללית להפרעות אטו-אימוניות וסרטן.
3. **טרומבוציטופניה בתאחיזה ל-X לסירוגין (XLT-I):** הצורה הקלה ביותר של WAS, שבה אי-התקינות של המטיות מתרחשת לסירוגין ולא מתקיים כשל חיסוני. החולים סובלים מהפרעת דימום ללא עלייה בהיקרות של זיהומים או אקומה.
4. **נויטרופניה בתאחיזה ל-X (XLN):** מצב המטיות תקין אך קיים פגם חמור בנויטרופילים (סוג של תאי דם לבנים). חולי XLN עשויים לסבול מזיהומים חוזרים חמורים, אולם אינם סובלים מהפרעת דימום.

חוברת זו מספקת מידע בנוגע ל- WAS קלאסי ו-XLT בלבד. לקבלת מידע נוסף בנוגע ל-XLN, אתם מוזמנים לבקר ב: <http://omim.org/entry/300299>

כיצד אדע אם ילדי חולה ב-WAS קלאסי או ב-XLT?

חומרת המחלה אצל כל ילד מדורגת במווח של 1 עד 5. הדירוג מתבצע בהתאם למספר הזיהומים, חומרת האקזמה, קיום או היעדר מחלות כשל חיסוני וסרטן. האימונולוג המטפל בילדך ידע להעריך את דירוג המחלה. חולה שחומרת מחלתו מוערכת במווח של 1-2 סובל מ-XLT או WAS קל. חולה שחומרת מחלתו מוערכת במווח של 3-5 סובל מ-WAS קלאסי (שיטת הדירוג לקוחה ממאמרם של Ochs, H.D. et al, 2009).

דרגה 1 - ספירת מסיות נמוכה ללא אקזמה או זיהומים.

דרגה 2 - ספירת מסיות נמוכה + אקזמה קלה חולפת ו/או זיהומים קלים חולפים שאינם גורמים לסיבוכים.

דרגה 3 - ספירת מסיות נמוכה + אקזמה תמידית אך מגיבה היטב למיפול + זיהומים חוזרים המטופלים באנטיביוטיקה ולעיתים קרובות באימונולוגולין למניעת זיהום.

דרגה 4 - ספירת מסיות נמוכה + אקזמה תמידית וקשה למיפול + זיהומים המטופלים באנטיביוטיקה ולעיתים אימונולוגולין הניתן דרך הוויד ו/או זיהומים חמורים ומסוכנים.

דרגה 5 - ספירת מסיות נמוכה + אקזמה קלה או תמידית + זיהומים חולפים או חוזרים המטופלים באנטיביוטיקה עם או בלי אימונולוגולין הניתן דרך הוויד + מחלה אוטו-אימונית או סרטן.

האם קיימות בדיקות מעבדה שיכולות לקבוע אם ילדי חולה ב-XLT או ב-WAS?

כיום לא קיימת בדיקה אשר יכולה לקבוע בוודאות האם ילכם חולה ב-XLT או ב-WAS קלאסי. עם זאת, ביכולתו של האימונולוג המטפל בילד להעריך את דרגת המחלה באמצעות שילוב של היסטוריה רפואית, בדיקה גופנית, ותוצאות הבדיקות הבאות:

- סוג ומיקום המוטציה בגן WAS: סוגים מסוימים של מוטציה משויכים לצורות החמורות יותר של המחלה, ואילו סוגים אחרים משויכים בדרך כלל לצורות הקלות יותר שלה.
- נוכחות WASp בלימפוציטים או היעדרו: תאי החולה יכולים להיות חיוביים (+ WASp) או שליליים (- WASp) בבדיקת נוכחות WASp. בתאים של חולי XLT ניתן לגלות בדרך כלל WASp בעוד שבתאים של חולי WAS קלאסי הוא אינו מתגלה על-פי רוב.

פרוגנוזה

מהי תוחלת החיים של חולי WAS?

התקדמות באבחון וטיפול במחלה העלתה משמעותית את תוחלת החיים של חולי WAS במהלך העשורים האחרונים. יש חולים אשר עברו בהצלחה השתלת מח עצם ומנהלים אורח חיים נורמלי, והם בריאים לחלוטין.

בקרב חולי WAS קלאסי ללא ביטוי WASp אשר אינם עוברים טיפולי השתלה, תוחלת החיים הממוצעת עומדת על כחמש-עשרה שנים.

סקר שנערך לאחרונה בקרב חולים בדרגות קלות של WAS הראה כי 81% מהחולים מגיעים לגיל 60. עם זאת, מרבית החולים הללו יעברו לפחות אירוע משמעותי אחד כגון אפיזודה של דימום משמעותי, הפרעה אוטו-אימונית או סרטן, טרם הגיעם לגיל 60. לפיכך הערידות המצוינת של חולי XLT מלווה בשיעור גבוה של תופעות חמורות הקשורות למחלה במהלך חייהם.

ילדי אובחן כחולה XLT. האם קיימת דרך לנבא אם הוא צפוי לפתח מחלה אוטו-אימונית או סרטן?

למרבה הצער, כיום עדיין לא קיימת דרך לצפות איזה מבין חולי XLT יפתח מחלה אוטו-אימונית או סרטן.

צעדים ראשונים לאחר אבחון

בני אובחן לאחרונה כחולה WAS. לאיזה רופאים מומחים עליי לפנות?

תסמונת וויסקוט-אולדריץ' היא הפרעה נדירה ומורכבת ורופאים מעטים מכירים אותה היטב. חולים משיגים את התוצאות הטובות ביותר כאשר מטפל בהם רופא המנוסה בטיפול במחלה. הצעד הראשון לאחר שאומת אבחון WAS הוא לגשת לאימונולוג כדי שיעריך את מצבה של מערכת החיסון. עם זאת, מכיוון של-WAS ביטויים קליניים מגוונים, הכוללים מערכות ואיברים רבים ושונים כגון מפרקים, כליות ודם, ניתן למצוא המטולוגים, ראומטולוגים או אונקולוגים המנוסים בטיפול במחלה. ייתכן שרופא הילדים יוכל להפנות אתכם לרופא מנוסה האימונולוג המטפל בילדכם יבצע הערכה של תפקוד מערכת החיסון ויסייע לכם להחליט מהו הטיפול הטוב ביותר עבור ילדכם. האימונולוג יכול לבדוק את הילד באופן קבוע כדי לוודא שכל בעיה או שינוי במצבו יטופלו באופן מיידי.

איזה שאלות עליי לשאול את הרופאים?

תסמונת וויסקוט-אולדרייץ' היא הפרעה מורכבת, לכן תוכלו להפיק את המרב בפגישתכם עם הרופא אם תתכוננו מראש. אתם ובני-משפחתכם הנכם חלק חשוב מהצוות המטפל בילדכם, וחשוב שיהיה בידיכם כל המידע הדרוש לכם להבין את המלצות הרופא. להלן תמצאו מידע שיכין אתכם לפגישה עם הרופא ויסייע לכם להבין למה עליכם לצפות.

ערכו מעקב אחר התסמינים המופיעים אצל ילדכם והצמיידו ברשימת התרופות והמינונים שהוא נוטל. זכרו להביא אתכם את כל התיעוד הרפואי כולל תוצאות בדיקות מעבדה והוראות מרופאים קודמים.

ערכו רשימה של שאלות שאתם מעוניינים לשאול. רשמו לפניכם את דברי הרופא או הקלימו אותם (ברשותו כמובן), בכדי שתוכלו לחזור ולעיין בהם אחר-כך. עודדו את ילדכם לערוך רשימת שאלות משלו ולהשתתף בשיחה.

רשימת שאלות בסיסיות לדוגמה:

- כיצד הגעת לאבחנת WAS אצל ילדי?
- האם הוא יידרש לעבור בדיקות נוספות?
- מהי חומרת המחלה אצל ילדי?
- באיזו דרך טיפול תמליץ לנו לנקוט ומדוע?
- מתי יוכל ילדי לקבל את הטיפול ומהם הסיכונים הכרוכים בו?
- מה נוכל לעשות כדי להפחית את הסיכון שהילד יידבק בווירוס?
- כיצד נוכל להפחית דימום?
- מה עלינו לעשות כשילדנו נפצע?
- האם בני משפחה אחרים צריכים להיבדק?
- האם תוכל לקשר בינינו לבין משפחות אחרות של חולי WAS?

האם כדאי לענווד לילד צמיד זיהוי רפואי?

מומלץ לענווד לילדכם אמצעי זיהוי כלשהו המתריע על ספירת מסיות נמוכה, אלרגיות או כריתת מחול. אמצעי כזה יסייע לצוות רפואת חירום למפל בצרכי ילדכם במהירות. פרטים לגבי צמידים רפואיים ניתן למצוא באינטרנט תחת חיפוש "צמיד רפואי", קיימים מספר יבואנים בישראל. נוסף על כך, על חולי WAS להצמיד בכרטיס ובו רשימת התרופות שהם נוטלים ורשימת מספרי טלפון חשובים של בני-משפחה ורופאים.

הטיפול ב-WAS

מהו אופן הטיפול ב-WAS?

השתלת תאי גזע (HCT), הנקראת גם השתלת מח עצם (BMT), היא הדרך המוכחת היחידה לריפוי התסמונת. שאר שיטות הטיפול מספקות בעיקר הקלה מהתסמינים ומפחיתות את הסיכוי להידבקות בזיהומים. במהלך חמש השנים האחרונות עלתה אפשרות הריפוי הגני הניסויי (GT) כשיטת טיפול פוטנציאלית, ומספר ניסויים קליניים נערכים בימים אלה באירופה ובארה"ב. פרטים נוספים יוצגו בהמשך וכן בפרק העוסק בריפוי גני.

כיום השתלת מח עצם היא שיטת הטיפול המומלצת למרבית החולים, בעיקר חולי WAS קלאסי, אך היא אינה חפה מסיכונים ואינה מתאימה לכל החולים. האימונולוג ורופא ההשתלות שלכם ידונו ביתרונות ובסיכונים של השתלת מח עצם ויסייעו לכם להגיע להחלטה החשובה האם כדאי לכם לבחור בהשתלה או לא. פרטים נוספים בנוגע לתהליך השתלת מח עצם יובאו בהמשך.

יש להקדיש את מלוא תשומת הלב לניהול זיהומים, דימום ואקדומה אצל חולי WAS, ולמפל בכל סיכון שעלול להתעורר במהלך המחלה.

מהי השתלת מח עצם (BMT)?

מח עצם הוא הרקמה הספוגית הרכה הנמצאת במרכז העצמות. מח העצם הוא ה"מפעל" שבו מיוצרים תאי דם לבנים, טסיות דם ותאי דם אדומים. התאים הללו נוצרים מתאי אם המכונים תאי גזע (תאי גזע המטופויטים).

תאי הגזע הנמצאים במח העצם של חולי WAS מייצרים תאי דם לא תקינים. כדי לרפא WAS יש להחליף את תאי הגזע הנמצאים במח העצם של החולה, בתאי גזע מתורם בריא. התהליך של החלפת תאי הגזע שבמח העצם של החולה בתאי גזע בריאים שנלקחו מתורם נקרא השתלת מח עצם (BMT).

מהם הגורמים המכריעים בשאלה איזה ילד יעבור השתלה?

גורמים שונים נלקחים בחשבון כאשר הרופאים מחליטים אם לבצע השתלה בילדך, ביניהם דירוג חומרת המחלה, גילו של הילד, מצב בריאותו הכללי והתורם המתאים ביותר בנמצא. האימונולוג ורופא ההשתלות המטפלים בילדכם יסייעו לכם להגיע להחלטה. ההחלטה נעשית על-פי רוב על בסיס כל מקרה לגופו, ולמרבה הצער לרוב לא מדובר בהחלטה פשוטה. לעיתים מתגלים חילוקי דעות בנושא אפילו בין מומחים למחלה. לאחרונה התפרסמו המלצות המבוססות על שילוב של דירוג החומרה וביטוי ה-WASp (אשר נמדד באמצעים רגישים):

מווח של 3-5: ללא טיפול דפניטיבי, מרבית הילדים המדורגים במווח חומרה זה לא יגיעו לבגרות. במידה ועברו השתלה מוצלחת הם יוכלו לחיות חיים רגילים ובריאים. ההמלצה הנכחית היא לבצע השתלה בחולים הללו בהקדם האפשרי, ללא התחשבות במצב ביטוי ה-WASp, מהתורם המתאים ביותר שבנמצא.

שיקולים נגד השתלה יכללו גיל בוגר יותר בעת ההשתלה, נזק קיים באיברים כמו למשל מחלת ריאות, במיוחד אם התורמים הזמינים היחידים הם תורמים לא מתאימים. במצב כזה ייתכן שישקל ריפוי גני.

מווח של 1-2 WASp-1: שלילי: ההמלצה בנוגע לחולים במווח זה היא לשקול בחיוב השתלה עם תורם מתאים. ישנם נתונים המצביעים על תוצאות פחות טובות להשתלת תאי גזע לאחר גיל חמש. לפיכך ולאור התסמינים הקלים יחסית בחולים אלה, מומלץ לבצע השתלת תאי גזע בגיל צעיר אם ההליך אפשרי.

מווח של 1-2 WASp-1 חיובי: אלה חולי XLT שמצב בריאותם תקין יחסית ובבדיקות נמצא בגופם WASp. הם סובלים ממחסור בטסיות דם ומכמות זיהומים נמוכה ואקומה קלה, או שאינם סובלים כלל מזיהומים ואקומה. רוב החולים בדרגה זו אינם חולים בסרטן, אולם דווחו מספר מקרים של חולים שבגופם התפתח סרטן.

עם זאת חלק מהחולים בדרגה זו מפתחים מחלות אוטו-אימוניות, אם כי באחוז נמוך יותר מחולי WAS קלאסי.

ההמלצה במקרה זה היא להגביל טיפולי השתלה אך ורק למטופלים שהתורמים שלהם הם אחים או אחיות בעלי מערכת HLA (אנטיגנים ליקוטיים אנושיים) זהה.

השתלה מתורם שאינו אח/ות נשקלת במידה וקיימת טרומבוציטופניה חמורה תלוית-עירוי או אם מתרחשים סיבוכים חמורים כגון דימום תוך גלגולתי.

מהי רמת הצלחה של השתלת מח עצם בריפוי WAS?

תוצאות של כמאתיים חולי WAS שעברו השתלה בין השנים 1980-2009 הראו שיעור שרידות של חמש שנים בקרב למעלה מ-80% מהחולים. התקדמות בתחום השתלת מח העצם העלתה בעשור האחרון את שיעור השרידות של חמש שנים וכעת מגיעים אליו כמעט 90% מהחולים. בקרב חולים שקיבלו תרומה ממאגר תורמי מח עצם, שיעורי השרידות גבוהים יותר כאשר מדובר בחולים בני למטה משנתיים בהשוואה לחולים בני למעלה מחמש שנים.

השתלה יכולה לרפא כשל חיסוני, עם נורמליזציה של תאי B ו-T ב-70%-90% מהמקרים, וטרומבוציטופניה ב-80% מהחולים. בכ-30% מהחולים שהושתלו עשויים להתעורר סיבוכים ארוכי מווח. שיעור השרידות של חמש שנים לאחר השתלת מח עצם בחולי XLT נמצא

דומה לשיעור הערידות בחולי WAS קלאסי. מחקרים נוספים נדרשים בכדי ללמוד מהן מידות היעילות והסיבוכים של השתלת מח עצם בחולי XLT.

מהו ריפוי גני?

בצורתו הנכחית ריפוי גני (GT) הוא שימת טיפול ניסויית שמטרתה להחדיר לגוף עותק של הגן הנורמלי על מנת שימלא את מקומו של הגן הפגום בתא. על-פי הליכים של ניסויים בריפוי גני, תאי הגזע של החולה עצמו נלקחים ממח העצם שלו או מדמו, ומאפשרים להם להתרבות בצלוחיות תרבית. אז מוחדרים עותקים של הגן התקין אל תאי הגזע, ואלה מוחזרים אל גופו של החולה. תהליך זה מאפשר לתאי הגזע להתחיל לייצר WASp תקין שהתפתח בתאי דם ומסיות דם מתוקנים ובעלים, וכך לרפא את החולה.

התהליך דומה לתהליך הנהוג בעת השתלת מח עצם עצמית. ריפוי גני מצריך שהייה ארוכה בבית-חולים ותקופת בידוד למניעת זיהום. כמות החומרים הכימותרפיים שבהם נעשה שימוש לאכשור טיפול גני, וכן מיוניהם, נמוכה מהכמות שבה נעשה שימוש לאכשור השתלת מח עצם סטנדרטית. הדבר מפחית את רמת הרעילות של התרופות השונות. מכיוון שבירפוי גני נעשה שימוש בתאי הגזע של המטופל עצמו, מחלת השתל נגד המאכסן אינה מהווה בעיה.

מהי רמת ההצלחה של ריפוי גני לטיפול ב-WAS?

הניסיונות הראשונים לטיפול באמצעות ריפוי גני התחילו בגרמניה בשנת 2008. לאחר מכן התחילו בניסיונות במספר מרכזים באירופה ובמרכז אחד בבוסטון. ריפוי גני עדיין נחשב להליך חדש יחסית, ולא כל הסיבוכים שעלולים לבוע ממנו ידועים לנו.

עד היום מופלו בריפוי גני כעשה-עשר מטופלים בסך הכול. ניתן למצוא דיווח מפורט רק בנוגע לשני המטופלים הראשונים אשר מופלו בגרמניה, אשר מצבם השתפר כתוצאה מהטיפול עם תיקון המרומבוציטופניה, החסיונות העצמית, האקומה והכשל החיסוני. עד כה לא נרשמו מיתות כתוצאה מהטיפול ונראה כי מרבית החולים עומדים בו באופן טוב למדי. הסיבוכים המשמעותיים ביותר שנצפו עד כה הם:

- באחד החולים היה קושי לשלב את תאי הגזע המתוקנים. חולה זה עבר לאחר מכן השתלת מח עצם ומצבו טוב.
- ארבעה חולים שמופלו בגרמניה פיתחו לוקמיה, וסביר להניח שהדבר קרה כתוצאה מהריפוי הגני.

חוקרים הגיעו למסקנה שסביר להניח שהייתה זו תוצאה של סוג הנשא שבו השתמשו. סוג הנשא שבו משתמשים כיום בטיפולים ניסיוניים נוספים נחשב לבטוח יותר.

אילו טיפולים לא תרופתיים עליי לשקול?

כיום לא קיימים טיפולים לא תרופתיים ל-WAS או להעלאת ספירת המסיות. כמובן שמומלץ לחולים להקפיד על תזונה בריאה ומאוזנת ולהתעמל יום-יום.

מטפל משפחתי או מומחה בתחום בריאות הילד יוכלו לסייע לחולה ולמשפחתו להתמודד טוב יותר עם החיים עם מחלה כרונית ועם כל הכרוך בהשתלת מח עצם.

ניהול זיהומים

כיצד מנהלים זיהום?

חולי WAS עלולים לסבול מזיהומים חוזרים חמורים עד מסכני חיים. על החולים ובני משפחתם להיות מאוד עירניים לזיהומים, גם אם החולה מקבל אנטיביוטיקה.

חולי WAS ידבקו בהצטננות ובשאר דלקות נגיפיות כמו כל אדם אחר. חולי WAS קלאסי עשויים להתאשפז בבית-חולים לשם קבלת אנטיביוטיקה בעירוי אם הם מפתחים זיהום. טיפול מוקדם יכול להציל חיים ולהפחית את זמן הריפוי. לכן חולי WAS צריכים לעמוד על המשמר ולהיוועץ ברופא אם מופיע אצלם כל אחד מהתסמינים הבאים המצביעים על זיהום:

- חום של 38°C או יותר
- אזורים חמים, רגישים או נפוחים בגוף
- כאב ראש, קשיות בצוואר
- גלי קור, תחושה כללית של מחלה
- חשד לאבעבועות רוח
- פצעים מוגלתיים או פריחה
- שיעול עיקש או כאב בחזה
- הזעות לילה
- איבוד משקל

האם ישנם חיסונים מסוימים שחולי WAS צריכים לקבל?

חשוב לוודא שחולי WAS יקבלו את חיסוני השגרה כדי למזער הידבקות בזיהומים, אולם עליהם להיזהר מחיסונים חיים. חיסונים חיים מכילים שרשרת חיידקים או נגיפים מוחלשים

אך חיים, ואלה עלולים לגרום לחולי **WAS** לזיהום חמור. ישנם חיסונים חיים מסוימים כגון MMR שבהם ניתן לחסן חולי **XLT**. מתן חיסונים חיים אחרים כגון החיסון לאבעבועות רוח עדיין עומד בסימן שאלה. ידעו את הרופא שלכם שילדכם אינו יכול לקבל חיסוני נגיפים חיים. אם בני משפחתו של החולה מקבלים חיסון חי, קיימת אפשרות תיאורטית שהם ידביקו את הילד בנגיף. לפיכך מומלץ שבני משפחה אלה ימעימו ככל האפשר במגע עם הילד לתקופה של בין שבועיים לשלושה שבועות מקבלת החיסון, יכסו פריחות על עורם אם קיימות כאלה, וישמרו על רמת הגיינה אישית גבוהה במשך תקופה זו.

חיסונים חיים הניתנים כיום לאוכלוסיה הכללית הם:

- נגיף הרומה
- MMR (חזרת, חצבת, אדמת)
- אבעבועות רוח
- חיסון שפעת חי (בתרסיס אף)
- חיסון פוליו דרך הפה
- חיסון למיפוס הבטן (מיפואיד) דרך הפה
- שחפת (BCG)

חיסונים בחולי **WAS**

חולי **WAS** מועדים להידבק בזיהומים חמורים מחיידקים מסוימים דוגמת פנאומוקוק ומנינגוקוק. לכן ישנם חיסונים מסוימים נוספים המומלצים לחולי **WAS** לשם הגנה מפני הפתוגנים המסוימים הללו. החיסונים הנוספים הללו הם:

- פנאומוקס (לא מצומד)
- חיסון נגד מנינגוקוק
- חיסון שנתי נגד שפעת (חיסון מומת בוריקה ולא חי בתרסיס)

מה ביכולתי לעשות על מנת למנוע זיהומים?

אחד הדברים החשובים ביותר שאתם יכולים לעשות הוא למנוע חשיפה לזיהומים. חשוב לשמור על רמת הגיינה אישית גבוהה באמצעות שימוש קבוע במים וסבון במקלחת ומכניקת שטיפת ידיים טובה. אם הדבר אפשרי הימנעו מחשיפה לאנשים חולים ועודדו אותם לשמור על הגיינה (שימוש בממחמות מישו וכד'). בקשו מצוות בית-הספר ליידע אתכם כאשר ישנן התפרצויות של מחלות מדבקות בבית-הספר.

חשוב מכל: ודאו שהחיסונים שלכם מעודכנים והמשיכו לקחת את התרופות על-פי הוראות הרופא.

תרופות פרופילקטיות (מונעות) ותחליפי נוגדנים למניעת זיהומים:

כאשר ניגש הרופא לרשום תרופות פרופילקטיות למניעת זיהום הוא בוחן כל מקרה לגופו, ומחליט על סמך נוכחות WASp או היעדרו, מספר הזיהומים וחומרתם, תוכניות להשתלה וכו'. באופן כללי התרופות הבאות מומלצות לחולי WAS קלאסי. הן עשויות להינתן גם לחולי XLT הסובלים מזיהומים תכופים.

- **תחליף נוגדן**, האימונוגלובולין ניתן בעירוי תוך ורידי (IVIG - אימונוגלובולין בעירוי תוך ורידי) או תת-עורי – מוחדר תחת העור (ScIg):

אימונוגלובולינים הם חלבונים המיוצרים על-ידי תאי הדם הלבנים. הם מזהים אורגניזמים מזהמים ומחסלים אותם. IVIG מיוצר מנוגדנים שנאספו מתורמים רבים.

מתן אימונוגלובולין ממריצה את יכולתו של הגוף להגן על עצמו.

- **תרופות:** להלן כמה מהתרופות שעשויות להינתן לחולי WAS לשם מניעת זיהומים:

Trimethoprim-Sulphamethoxazole (שמות מותג Bactrim, Septra) מונעת זיהום PCP (*Pneumocystis carini*). השימוש בתרופה זו מתחיל מיד לאחר אבחון WAS ונמשך הלאה במידה ומדובר ב-WAS קלאסי. על פי רוב חולי XLT לא נזקקים לתרופה זו.

אציקלוביר: חולי WAS נמצאים בסיכון ללקות בזיהומים חמורים כגון אבעבועות רוח ועשויים לסבול מהתפרצויות חוזרות של שלבקת חוגרת או שלבקת פשוטה (הרפס). האציקלוביר היא תרופה יעילה למניעת הזיהומים הללו.

פלוקונאזול: חולים הסובלים מזיהומים פטרייתיים חוזרים עשויים לקבל תרופות מונעות נגד פטרת, כמו למשל פלוקונאזול.

ניהול דימום

מה עליי לעשות במקרה שילדי מדמם?

אם מופיע אצל ילדכם דימום:

- רחצו ידיים ועטו כפפות או השתמשו בבד נקי שיחצוץ בין ידיכם לאתר הדימום.
- הגביהו את האיבר המדמם אם הדבר אפשרי והפעילו לחץ חזק ויציב במשך 5 דקות ואז בדקו אם הדימום פסק. אם הדימום ממשיך, המשיכו להפעיל לחץ במשך 10-15 דקות.
- אם הילד סובל מדימום מהאף, הפעילו לחץ משני צדי האף מתחת לגשר האף (העצם) והקפידו שראשו יהיה מורם.

במידה ושמץ-הדם או הדימום חזקים מהרגיל, או במידה ואינכם מצליחים לעצור את הדימום בתוך 10-15 דקות, התקשרו לרופא המטפל בכם או פנו לחדר מיון בבית החולים בו אתם מטופלים.

במידה ומדובר בדימום חמור התקשרו למוקד החירום של מד"א (101).

מה ביכולתי לעשות כדי להפחית את הדימום?

ספירת המסיות הנמוכה גורמת לחולים לדימומים ספונטניים ולדימום חמור או ארוך מהרגיל במקרה של פציעה. חשוב שתכירו את התסמינים המלווים ספירת מסיות נמוכה, הכוללים שמפי-דם, Petechiae, דימום מהאף ומהחניכיים, דם במתן שתן או צואה ודימום מחתכים.

עודדו את ילדכם לנהל אורח חיים פעיל ורגיל ככל האפשר. היועצו בהמטולוג בנוגע לפעילויות המתאימות לילדכם. מומלץ לאפשר לילד כל פעילות מתקבלת על הדעת שבמהלכה רגליו לא מתנתקות מן הקרקע. מומלץ לחבוש קסדת בטיחות לפעומות ולילדים קטנים כאשר הם פעילים ומתרוצצים. הרחיקו את הילד מספורט מגע, אופניים, סקייטבורד ואופנועים. הרחיקו מסיבתו של הילד צעצועים שפיציים או בעלי קצוות חדים, ופקחו שבע עיניים כאשר הילד מחזיק מקל ארטיק, קשית שתייה או מכשיר חד כמו מספריים או סכין.

חשוב לנקוט אמצעי זהירות על מנת למנוע פציעות ככל האפשר. כדי למזער פציעות כתוצאה מהחלקה השתמשו בשטיחון גומי למניעת החלקה באמבטיה ובמקלחת, הנעילו לילד נעליים למניעת החלקה בסביבת הבריכה והשגיחו שהרצפה תהיה יבשה.

כדי לסייע במניעת נפילות הקפידו על סדר בבית כך שהרצפה תהיה פנויה מחפצים.

שמירה על הגיינת הפה מסייעת למנוע דימום מהחניכיים. על החולים להשתמש במברשת שיניים רכה ולשמור על הגיינת הפה. עליהם להקפיד לשמור על לחות השפתיים באמצעות תכשירים מתאימים כגון שפתון לשפתיים יבשות. השתמשו במכשיר אדים כדי לדאוג ללחות בנחיריים ולהימנע מדימומים מהאף. ניתן למרוח בפנים האף כמות קטנה של חומר סיכה על בסיס מים כדי למנוע מהאף להתייבש. אין לשתות אלכוהול או לקחת תרופות כגון אספירין (חומצה אצטילסלצילית), אדוויל, איבופרופן ונפרוקסן (מדכאי דלקת שאינם סטרואידים-NSAIDs) ושאר תרופות או מיני מזונות המפחיתים ספירת טסיות או משפיעים על קרישת הדם. התייעצו עם המטולוג ילדים הנושאים אילו.

החזיקו ברשותכם בכל רגע נתון כרטיס חירום ומכתב מההמטולוג שלכם המנחה אתכם מה לעשות עם ילדכם במקרה חירום.

אילו תסמיני דימום מצביעים על כך שיש להתקשר לרופא או להפנות לשרותי החירום?

לפניכם רשימת תסמינים אשר עשויים להצביע על כך שמדובר בדימום חמור המצריך מיפול חירום. התקשרו **101** לשירותי החירום ללא דיחוי אם אתם חושבים שהדימום או המצב של ילדכם מהווה סכנה לחייו. עדיף להתקשר ליתר ביטחון. אם המצב אינו מצריך עזרה ראשונה מידי פאראמדיק התקשרו מיד לרופאכם או הבהילו את החולה לחדר המיון הקרוב.

- פגיעת ראש משמעותית (כל פגיעה הגורמת לשטף דם) או תאונה רצינית
- דימום מוגבר מכל חלק בגוף
- סימנים לדימום במוח כגון כאב ראש חמור או שאינו חולף, סחרחורת, הקאות, ישנוניות מוגברת, בלבול, שינוי במצב הראייה או השמיעה, העיניים אינן נעות בתיאום, בליעת מילים או פרכוסים
- דם במתן שתן או צואה או מתן צואה שחורה
- דימום קל מהאף או מהחניכיים אם אינכם מצליחים לעצור אותו בתוך 10-15 דקות. התקשרו באופן מיידי אם הדימום רב
- מספר רב מהרגיל של שמפי דם או Petechiae

האם ישנן תרופות אשר יכולות לסייע לשלום בדימום?

קיימות מספר תרופות אשר יכולות לסייע לשלום בדימום. שימוש בתרופות הללו עשוי לעזור לכם להימנע מעירוי טסיות. הקפידו להיוועץ ברופא לפני תחילת השימוש בתרופה, ועדכנו אותו בנוגע להתקדמות.

חומצה טראנקסאמית (הקסקפרון) היא תרופה המפחיתה דימום על-ידי ייצוב קריש הדם שנוצר. רופאים עשויים להשתמש בתרופה כדי להשתלם על דימום וכך להימנע מעירוי

מסיות, או לצד עירוי מסיות כדי לסייע בעצירת הדימום. תרופה דומה בשם חומצה אמינוקפרואית (Amicar) נמצאת בשימוש בארצות הברית.

פקמור VII רקומביננטי (נובוסבן): פקמור VII הוא חלבון המיוצר באופן טבעי בגוף ומסייע בקרישת דם. צורה רקומביננטית (משובטת) של פקמור VII אושרה בארה"ב על-ידי מנהל המזון והתרופות, לטיפול בדימום בלתי נשלט בחולי המופיליה. אמנם לא נערכו מחקרים בהשתתפות חולי WAS, אולם נראה שנובוסבן היא תרופה מבטיחה בהסתמך על מחקרים שנערכו בהפרעות אחרות, ובמסגרתם הפחיתה התרופה את הצורך בהחלפת דם במקרים של דימום משמעותי. ההמטולוג שלכם עשוי לשקול שימוש שלא להתוויה הרשומה במקרה של דימום המסכן את חיי החולה.

בני חולה XLT. האם כריתת טחול היא הליך מומלץ להגברת ספירת המסיות שלו?

הטחול הוא איבר הממוקם למעלה ומשמאל בחלל הבטן והוא משמש לסינון תאי דם אדומים ישנים ומסיות ישנות ואו לא תקינות וחידקים. כנראה שאצל חולי WAS המסיות אינן תקינות ולכן נחשד הטחול בלכידת המסיות וסילוקן, כלומר הוא אחד הגורמים לספירת המסיות הנמוכה.

כריתת הטחול מעלה את ספירת המסיות אצל מרבית החולים, אולם יש לה חסרונות בולמים. להלן רשימת היתרונות והחסרונות של ההליך. לא קיימת הסכמה רפואית בנוגע להמלצה האם לכרות את הטחול, וההחלטה נעשית בבחינת כל מקרה לגופו.

יתרונות כריתת טחול:

- עלייה בספירת המסיות במרבית החולים שעברו כריתת טחול, וירידה בשכיחות המקרים של שטפי דם מסכני חיים ותמותה כתוצאה מהם
- שיפור איכות חיי החולה ומשפחתו
- הפחתת לחץ (stress) וחרדה בחיי החולה ומשפחתו

חסרונות כריתת טחול:

- העלאת הסיכון לאלח דם המהווה סכנה לחיי החולה
- מתן אנטיביוטיקה מונעת למשך שארית חייו של החולה
- עליית התמותה לאחר ניתוחי השתלה

האם ניתן לתת עירוי מסיות להעלאת ספירת המסיות?

עירוי מסיות יכול להעלות את ספירת המסיות למשך מספר ימים, ונעשה בו שימוש לעצירת דימום מתון עד חמור. לעיתים ניתן עירוי מסיות לפני ניתוח בכדי לשפר את ספירת המסיות וכך למנוע דימום במהלך הניתוח וההתאוששות. עם זאת, עירוי מסיות לא יכול

להינתן על בסיס קבוע לשם העלאת ספירת המסיות היות ובסופו של דבר תתחיל מערכת החיסון לדחות את המסיות והחולה יהפוך חסין בפני עירוי מסיות, כלומר לא תתרחש עלייה בספירת המסיות או שתתרחש עלייה קלה בלבד אפילו לאחר מתן עירוי. ככלל מומלץ להמעיט במתן עירויי מסיות על מנת להימנע מיצירת נוגדני מסיות. נוכחות נוגדנים נוגדי-מסיות עלולה לסבך הליכים כגון השתלת מח עצם וכריתת מחול.

כל מוצרי הדם הניתנים לחולי WAS צריכים להיות מוקרנים ונקיים מזיהום CMV.

האם קיימות דרכים אחרות להעלאת ספירת מסיות?

חולי WAS עלולים לפתח ITP, מחלת חיסון עצמי שבה מערכת החיסון הורסת את המסיות שלה עצמה. לחולים הללו עשויות להינתן תרופות הכוללות סטרואידים כגון פרדניזון, מינון גבוה של אימונוגלובולין בעירוי וריד ורימוקסימאב. התרופות הללו יכולות לסייע לשלום ב-ITP ולהעלות את ספירת המסיות.

בבדיקות ניסיוניות נבחן השימוש בגורם גידול מסיות (Eltrombopag) שהוכיח את יעילותו לטיפול ב-ITP.

טיפול בעור

כיצד מטפלים באקזמה?

אקזמה היא מחלת עור כרונית חוזרת. השכבה העליונה של העור לא מצליחה לשמר לחות, והתוצאה היא עור יבש, מגרד ומגורה. למרבה הצער לא ניתן עד היום לרפא אקזמה, כך שיש לשלום במצב המחלה באמצעות הקפדה על טיפול נכון בעור. עורם של חולי אקזמה רגיז יותר לזיהומים. רופא עור יכול לעזור ליצור תוכנית טיפול לחולה ולהיות חלק מהצוות המטפל, בעיקר אם מדובר בחולה הסובל מאקזמה מתונה, חמורה או מתמידה.

טיפול נכון בעור הוא תהליך בן שלושה שלבים:

1. הימנעו מגורמים המחריפים אקזמה: סוגי מזון, כימיקלים, מזג אוויר קר, בגדי צמר ומתח (stress) עשויים להחריף אקזמה. גורמים נוספים הם ממפרמורה נמוכה, בעיקר כאשר היא מלווה בלחות נמוכה כמו בבית מחומם, הזעה מרובה ורחצה מופרזת. שימוש בסבונים ובאבקות כביסה עדינים היפואלרגיים עשוי לשפר את המצב. מצאו מוצרים שאינם מגרים את העור והתמידו בשימוש בהם.
2. שימוש במוצרי לחות: הקפידו על רחצה יומית בת 10-5 דקות באמבטיה. השתמשו בסבון ובמים חמים ומיד לאחר מכן מרחו קרם לחות. הוספת שיבולת שועל או חומץ למי האמבטיה גם היא מועילה על-פי הידוע. שימוש נדיב ותכוף בקרם לחות רפואי כגון

ATOPICLAIR או A-DERMA מסייע לשמר את הלחות בעור. רופא העור שלכם יוכל להמליץ על התכשירים המתאימים.

3. תרופות: תרופות שונות כגון קרם סטרואידים או משחת סטרואידים עשויים להגביל התפרצויות. סטרואידים עשויים לסייע על-ידי הפחתת הדלקת בעור. קיימים סטרואידים בדרגות עוצמה שונות וחלקם, בעיקר החזקים שבהם, עלולים לגרום להידקקות העור, סימני מתיחה והאטמה בקצב התחדשות העור, במידה ונעשה בהם שימוש ארוך טווח באותו האזור. לפיכך יש להשתמש בהם לזמן קצר ככל האפשר, ולמלא במדויק את הוראות השימוש.

לעיתים נעשה שימוש בתרופות המדכאות את מערכת החיסון, ביניהן התרופות מקרולימוס ופימקרולימוס אשר עוזרות לשלוט באקזמה. יש להשתמש בתרופות הללו באופן חסכני ולמלא במדויק את הוראות השימוש. אין להשתמש בהן לטיפול בילדים מתחת לגיל שנתיים.

בזיהומי עור יש למפל במהירות המרבית באמצעות אנטיביוטיקה ותרופות אנטי-ויראליות על-פי הדרוש עד שהדלקת נפתרת לחלוטין.

אקזמה גורמת לעקצוץ מגרה בעור המוחרף על-ידי גירודו. היא משבשת שינה ומגבירה את רגישות העור לדלקות. טיפול נכון בעור ושימוש בתכשירי לחות ואמבטיות שיבולת שועל עוזרים להפחית את העקצוץ. הקפידו על גזית הציפורניים. שימוש בתרופות כגון בנרדיל או אמרקס במשך הלילה מקל על העקצוץ ומסייע לחולה להשיג שנת לילה טובה.

הריון ו-WAS

בני חולה WAS. כיצד אדע אם אני נשאית?

היסטוריה משפחתית: אם קיימת היסטוריה משפחתית של המחלה או אם יש לך דודים או בני-דודים מצד אמך החולים ב-WAS או שיש להם היסטוריה רפואית של ספירת מסיות נמוכה, דימום, דלקות תכופות וכו', את כנראה נשאית.

עם זאת, כשליש מהמקרים הם מוטציות חדשות ולא קיימת היסטוריה רפואית במשפחה.

בדיקות: בדיקות גנטיות נערכות כדי לוודא סטמוס נשאות בנשים החשודות בנשאות WAS. מדובר בבדיקת גנטית של דם או תאים אחרים, הדומה מאוד לבדיקה שנועשה לשם אבחון WAS.

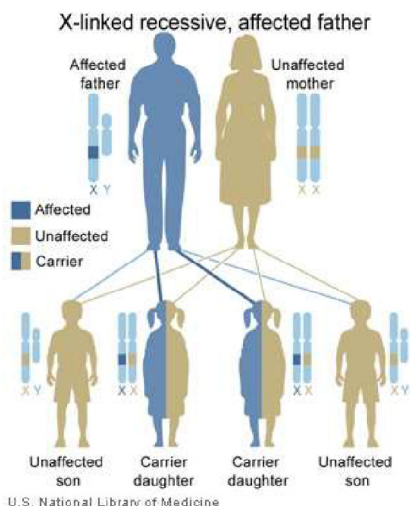
אני נשאית. מהם הסיכויים שילדיי ייפגעו?

לבן שיוולד לאם נשאית יש סיכוי של 50% לרשת את הגן הפגום ולחלות ב-WAS. לבת שתיוולד לאם נשאית יש סיכוי של 50% לרשת את הגן הפגום ולהיות נשאית WAS זאת בהנחה שהאב בריא.

מכיוון ש-WAS היא תסמונת תורשתית כדאי להיפגש עם יועץ גנטי אשר ידע להדריך אתכם ולהמליץ מי מבני המשפחה צריך לבצע בדיקות גנטיות ומתי.

עברתי השתלת מח עצם לריפוי WAS ונרפאתי/ אני חולה WAS ולא עברתי השתלת מח עצם. מה הם הסיכויים שילדיי ייפגעו?

בן שנולד לאב חולה WAS לא יירש את הגן הפגום ולא יחלה ב-WAS. כל בנותיו יהיו נשאיות. בנות שנולדו לאב חולה WAS נקראות נשאיות אובליגטוריות.



השתלת מח עצם שעברה בהצלחה מרפאת את החולה, אך אינה מתקנת את הפגם הגנטי הקיים בתאי הזרע שלו. לכן גם לאחר שנרפא בעצמו יעביר אב שהיה חולה WAS את הפגם הגנטי לכל בנותיו. ראה תמונה 6.

בכל מקרה מומלץ לפנות ליעוץ גנטי משפחתי במכון גנטי בבית החולים.

תמונה 5: תורשה של גן WAS מאב חולה באדיבות Genetic Home Reference

מדוע בנות אינן חולות ב-WAS למרות שהן נשאיות של הגן הפגום?

לבנות יש שני כרומוזומי X. אצל נשים שהינן נשאיות של המחלה, באחד מכרומוזומי ה-X קיים גן WAS פגום. בכרומוזום ה-X השני קיים גן WAS תקין. תאיה של האישה יכולים להשתמש בגן ה-WAS התקין, וכך מתאפשר ייצור WASp תקין ותפקוד תקין של תאי הדם הלבנים והמסיות.

לבנים, לעומת זאת, יש כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד. אצל חולי WAS כרומוזום ה-X הבודד מכיל את הגן הפגום והתאים אינם יכולים לייצר כמויות תקינות של חלבון WASp. לכן מופיעים אצלם תסמיני WAS.

האם ביכולתי לגלות בזמן ההריון אם ילדי חולה WAS?

קיימות לפחות שתי אפשרויות לגילוי WAS בעובר. בשבוע 10-12 להריון נלקחת דגימת רקמה מהשלייה. הרקמה הזו עוברת בדיקת סיוסי שלייה. בדיקת סיוסי השלייה קובעת האם גן WAS פגום קיים ברקמת השלייה.

אפשרות נוספת היא להמתין עד השבוע העשועה-עשר להריון, אז אפשר לקבוע את מין העובר בבדיקת אולטרה-סאונד. אם מדובר בבן, נערכת בדיקת מי שפיר. הבדיקה קובעת אם גן WAS פגום קיים בתאים שבמי השפיר.

אני בהריון עם עובר חולה WAS. האם עדיף שאלד בניתוח קיסרי?

בנסיבות האלה ממליצים מרבית המומחים על ניתוח קיסרי, אשר עשוי להפחית את הסיכון לדימום תוך גולגולתי במהלך הלידה. נוסף על כך מאפשר הניתוח הקיסרי ליילד את האם כאשר נירולוג והמטולוג זמינים בסביבה למקרה חירום. עם זאת, ההחלטה תלויה גם במצבה הבריאותי של האם, בשירותים ובציוד הזמינים וכו'. התייעצי עם רופא הנשים שלך, אשר יכול לקחת בחשבון את האפשרויות השונות ולעשות את הבחירה הטובה ביותר עבורך ועבור תינוקך.

האם ישנה דרך לוודא מראש שהעובר לא יהיה חולה WAS?

ניתן לערוך אבחון גנטי מרומ השרשה (PGD) על מנת להימנע מלידת ילד חולה WAS. מדובר במכניקה הכרוכה בהפריית מבחנה. ניתן להשתמש בשיטה זו בכדי לאפשר לזוג לבחור את מין התינוק, לבחור תינוק שאינו חולה ב-WAS או לבחור תינוקת שאינה נשאית. מדובר בתהליך מורכב הכרוך בבחירת ביצית מופרית אשר אינה מכילה את הגן הפגום. תהליך זה נעשה רק במרפאות פוריות בודדות המתמחות בנושא. יועץ גנטי יוכל לספק לכם מידע ויעוץ בנוגע למכניקה זו. הרופא המטפל בכם יוכל להפנות אתכם למרפאה שבה ניתן לערוך PGD.

קיימת במשפחתנו היסטוריה של WAS האם כדאי לי לשמור את הדם המבורי?

אם קיימת היסטוריה משפחתית של WAS, שמירת הדם המבורי בהחלט תהיה רעיון טוב, משום שהוא עשוי להיות שימושי בעתיד להשתלת מח עצם לאח/ות או לבן משפחה אחר.

אני בהריון עם תינוק חולה WAS, האם כדאי לי לשמור את הדם המבורי?

אם את בהריון עם תינוק חולה WAS המלצת המומחים היא לשקול את שימור הדם המבורי. כיום אמנם לא נעשה שימוש בדם מבורי של חולים, אולם תחומי הריפוי הגני והטיפול בתאי גזע מתקדמים בצעדי ענק, ואולי הדם המבורי יוכל לשמש בעתיד לריפוי הילד.

ניסויים קליניים

אילו טיפולים/ ניסויים קליניים נמצאים כיום בתהליכי פיתוח?

נערכים מחקרים רבים למציאת דרכי טיפול חדשות בתרופות פחות רעילות, וכן טיפולים טובים יותר לשיפור איכות חיי החולה. ברשימת הניסויים לרבות פרטי הקשר, ניתן להתעדכן בדף הניסויים הקליניים באתר העמותה האמריקאית: www.wiskott.org בעמודים הבאים מתוארים כמה מהניסויים הקליניים הנמצאים בתהליכי פיתוח בימים אלה.

אילו מחקרים נעשים לשיפור השתלת מח עצם והיכן הם נערכים?

בימים אלה נערכים מחקרים חדשים בתחום טיפולי ההשתלה שמטרתם להפחית את הרעילות החמורות והסיכונים המקושרים לתוכניות טיפול סטנדרטיות ולתוצאות משופרות. לפרטים נוספים לגבי כל מחקר ולקבלת פרטי התקשרות בקרו באתר העמותה האמריקאית: www.wiskott.org

האם נערכים ניסויים בתרופות לשיפור ספירת מסיות?

Eltrombopag היא תרופה לנמילה בבליעה אשר בימים אלה נערכים בה ניסויים שנועדו לקבוע האם היא יכולה לייצר עלייה קבועה בספירת המסיות ולהפחית דימום בחולי **WAS**. התרופה מחקה את פעילותו של התרומבופואטין, ההורמון האחראי על ספירת מסיות תקינה. Eltrombopag הוכיחה את יעילותה בהעלאת ספירת המסיות באחוז גבוה של חולי ITP ובמספר חולי **XLT**. המטרה היא להשתמש בתרופה לשם העלאת ספירת המסיות וכך להפחית את הסיכון לדימום. היא אינה משמשת להעלאת ספירת המסיות לרמה תקינה.

אילו מחקרים נעשים בתחום שיפור תפקוד מערכת החיסון?

מתן אינטרלוקין 2 (IL-2): חולי **WAS** סובלים מתפקוד לקוי של לימפוציטים מסוג T ותאי הרג טבעי, שניהם סוגים של תאי דם לבנים. הדבר מביא לעלייה במספר הזיהומים ומעמיד את החולים בסיכון גבוה יותר לפתח הפרעות אוטו-אימוניות וסרטן.

IL-2 הוא חלבון טבעי המיוצר בגוף. במחקרי מעבדה נמצא שיפור בתפקוד מערכת החיסון במתן IL-2. מטרת המחקר לקבוע האם טיפול ב-IL-2 הוא בטיחותי והאם הוא משפר את מערכת החיסון של חולי **WAS**.

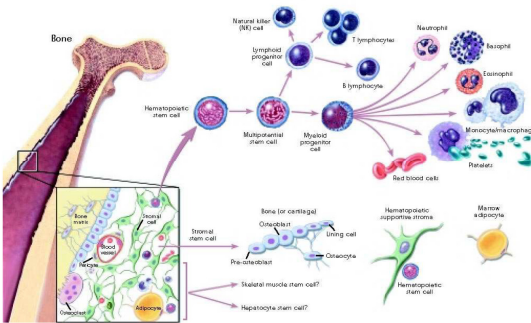
החולים מקבלים IL-2 בזריקה ואחר-כך בודקים החוקרים האם התרחש שיפור במצב האקזמה, שיעור הזיהומים וכו'. מחקר זה מיועד לחולי **XLT** אשר אינם מועמדים להשתלה.

נספח א': השתלת מח עצם

מהי השתלת מח עצם?

מח עצם הוא הרקמה הספוגית הרכה הנמצאת במרכז העצמות. מח העצם הוא ה"מפעל" שבו מיוצרים תאי דם לבנים, טסיות דם ותאי דם אדומים. התאים הללו נוצרים מתאי אם המכונים תאי גזע. ראה תמונה 7.

תאי הגזע הנמצאים במח העצם של חולי **WAS** מייצרים תאי דם לא תקינים. כדי לרפא **WAS** יש להחליף את תאי הגזע הנמצאים במח העצם של החולה, בתאי גזע מתורם בריא. התהליך של החלפת תאי הגזע הנמצאים במח העצם של החולה, בתאי גזע בריאים שנולקחו מתורם נקרא שתלת מח עצם (BMT).



תמונה 7: תאי גזע במח העצם
באדיבות: National Institutes of Health

מהיכן מגיעות תרומות תאי הגזע?

תאי הגזע עבהם משתמשים להשתלה מגיעים משלושה מקורות. רופא ההשתלות יחליט איזה מהשלושה הוא המתאים ביותר לכל חולה.

1. **מח עצם:** בדרך כלל משתמשים במח עצם כמקור לתאי גזע. היסיון הרב ביותר שיש לרופאי ההשתלות בטיפול בחולי **WAS** הוא בשימוש במח עצם.
2. **דם טבורי:** זהו דם שנאסף מחבל המבור מיד לאחר הלידה. הדם הטבורי עשיר בתאי גזע שביכולתם להתמין לתאי דם, והם יכולים לרפא **WAS**.
3. **תאי גזע מהדם ההיקפי (PBSC):** לכל אחד מאיתנו יש תאי גזע במחזור הדם. ניתן לתת לתורמים גורמי גדילה כדי להעלות את מספר תאי הגזע בדמם, תהליך המאפשר את איסופם מדם התורם.

איך ימצאו הרופאים תורם לילדי? מדוע חשוב למצוא את התורם המתאים?

הצעד הראשון בתהליך ההשתלה הוא איתור התורם הטוב ביותר בנמצא כדי לשפר את סיכויי הצלחה של ההשתלה ולהפחית את הסיכונים האפשריים כתוצאה ממנה. מערכת החיסון של החולה מזהה תאים זרים שמקורם אינו גוף החולה ומשמידה אותם. קיים סיכוי

רב יותר שהגוף יקבל את התאים אם הם מגיעים מתורם שתאי דומים ביותר לתאי החולה. משום כך בוחרים את התורם בזהירות רבה על מנת שיתאים לחולה ככל האפשר.

אנמיגנים ליוקציטיים אנושיים (HLA) הם סמנים הנמצאים על התאים. הרופאים משתמשים בהם כדי לאתר את התורם המתאים ביותר עבור ילדכם. המטרה היא למצוא תורם שלו סמני ה-HLA הדומים ביותר לאלה של החולה.

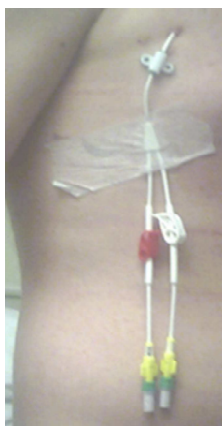
כדי למצוא תורם נלקחת מילדכם דגימת דם ונבדקת לגילוי סוג ה-HLA. דגימות דם נלקחות גם מאחיו ומאחיותיו כדי לבדוק אם קיימת התאמה. ישנו סיכוי של 25% שתימצא התאמה מושלמת בין אח או אחות לאחיהם החולה ב-WAS. אם לא נמצאה התאמה לאחים יחפש הרופא תורם מתאים במאגרים הבין-לאומיים לתורמי מח עצם ובבנקים לשמירת דם טבורי. החיפוש עשוי לארוך כחודשיים. במרבית המקרים, אם כי לא בכולם, ימצא תורם מתאים. במידה ולא נמצא תורם והחולה צריך לעבור את ניתוח ההשתלה, ייתכן שאחד ההורים או קרוב משפחה אחר ייבחרו למתן תרומה.

לאחר שנמצא תורם הוא נשאל אם הוא אכן מוכן לתרום. לאחר מכן נערכות בדיקות שמטרתן לאמת את ההתאמה ולברר אם התורם סובל מדלקת או מחלה כלשהן שעלולות לעבור לחולה בעת ההשתלה. הצעד הראשון לקראת ההשתלה הסתיים כעת!

לפרטים נוספים בנוגע לתהליך ההתאמה, בקרו באתר עמותת עזר מציון www.ami.org.il ובאתר www.ExploreBMT.org

מה קורה לאחר שנמצא תורם? למה עליי לצפות כאשר ילדי עובר השתלה?

הערכה טרום ההשתלה: לאחר שנמצא התורם המתאים ביותר מתחילים בהערכה טרום השתלה. מדובר בסדרת בדיקות להערכת תפקוד הכליות, הלב, הריאות וכו', שנועדו לקבוע האם המטופל מסוגל לעמוד בקשיי תהליך ההשתלה וליצור בסיס להערכות הבאות שיערכו. בשלב זה נעשה תכנון כלכלי ונערכים אמצעים לתמיכה בהורים ובאחים לאורך תהליך ההשתלה. מדובר בתהליך מאתגר ומתיש מבחינה רגשית, וצוות ההשתלה יהיה שם להדריך אתכם לאורכו מבחינה פיזית ורגשית.



תמונה 8: צנתר היקמן באדיבות ויקיפדיה

החולה מאושפז שבוע לפני תחילת הטיפול המקדים להשתלה. ישנם ילדים שיאלצו להתאשפז אף מוקדם יותר לשם הכנתם להשתלה. בעת האשפוז ניתנות לילד מספר תרופות ובדיקות מעבדה נערכות בתכיפות, לעיתים בכל יום. כדי שהילד לא יאלץ לשאת דקירות מחטים רבות בכל יום, מוחדר לחזהו עירוי מרכזי זמני (צנתר היקמן). ראו תמונה 8.

תהליך ההשתלה: להלן כמה מהצעדים הבסיסיים המתרחשים במהלך השתלת מח עצם:

טיפול מכין: תהליך המכין את החולה לקבלת תאי הגזע של התורם. תרופות כימותרפיות ניתנות לחולה במטרה להרוס את התאים מייצרי הדם שלו ולפנות מקום במח העצם לתאי של התורם. הכימותרפיה הורסת גם את מערכת החיסון של החולה, כדי שזו לא תדחה את תאיו של התורם. תהליך זה נקרא מיאלואבלציה או טיפול מכין והוא אורך מספר ימים. במסגרת משטר טיפולי כימותרפיה שנמשך שבועות ימים, נקרא היום שלפני תחילת הטיפולים יום 9-. הכימותרפיה נמשכת עד יום 2-. יום 1- הוא "יום מנוחה" ולא נעשים במהלכו טיפולי כימותרפיה. במהלך הזמן הזה המטופל נמצא בהשגחה צמודה למקרה שיופיעו תופעות לוואי מהכימותרפיה, וניתנות לו תרופות שממרתן למנוע את התופעות הללו.

יום ההשתלה: ביום "אפס" החולה מקבל את תאי התורם באמצעות עירוי. עירוי תאי התורם נעשה בתהליך פשוט הדומה לעירוי דם רגיל. הימים הבאים נקראים +1, +2 וכן הלאה.

קליטת השתל: לאחר השתלת תאי התורם נלקחות מהחולה דגימות דם באופן סדיר. הדגימות נבדקות לווידוא תפקוד תקין של הגוף וגדילת תאי התורם. בדמו של החולה תהיה ספירה נמוכה של תאי דם אדומים, תאי דם לבנים ומסיות עקב הטיפול הכימותרפי, והחולה יודקק לעירויים כדי לשמור על רמות תקינות של המוגלובין ומסיות.

עם הזמן יאכלסו תאיו של התורם את מח העצם וייצרו תאי דם חדשים. תהליך זה נקרא קליטת השתל והוא אבן דרך חשובה בהתפתחות ההשתלה. עד שהתאים המושתלים יתבססו היטב בגוף החולה לא תהיה לו מערכת חיסון מתפקדת ולכן הוא יהיה חשוף לזיהומים. לאחר ההשתלה ייטול החולה מספר תרופות שתפקידן למנוע זיהומים, למנוע את דחיית התאים המושתלים, ולמנוע מהתאים המושתלים לתקוף את הגוף. כמו כן הוא נוטל תרופות נגד כאבים ונגד סיבוכים שונים העלולים להתעורר. החולה ישוכן בחדר שבו מסוני אוויר מיוחדים כדי להפחית את הסיכוי שיידבק בזיהום. הוא אינו יכול לקבל מבקרים, ועליו לנהוג על-פי נהלים שונים כולל שינוי התזונה. חשוב לפעול במדויק על-פי נהלי הבידוד ההגנתי שעליהם מורה צוות ההשתלה, היות וזיהום יכול להיות חמור ולגרום לנסיגה רצינית בתהליך ההשתלה.

קליטת השתל מתרחשת לרוב בין יום 10+ ליום 28+, אך עלולה להימשך גם זמן רב יותר (חודש-חודשיים). לרוב משחררים את המטופל לאחר קליטת השתל. משך שהייה של ילדך בבית-החולים תלוי במספר גורמים, ובעיקר במשך ההתאוששות של מערכת החיסון שלו.

לאחר השחרור מבית-החולים נמצא המטופל במעקב צמוד כדי לוודא שמתרחשת התקדמות יציבה ובכדי למפל בסיבוכים בהקדם האפשרי. עד שהתאים המושתלים יגדלו וייצרו די תאים יקבל המטופל עירויים של תאי דם אדומים ומסיות דם על-פי הצורך. הדבר

עלול להימשך מספר חודשים. עירוי נוגדנים (IVIG) נעשה על בסיס קבוע עד שתאי הדם הלבנים שהושטלו מתפקדים היטב. המטופל עשוי לבקר בבית-החולים שלוש פעמים בשבוע בתחילה. מספר הביקורים ייפחת לביקור שבועי מרגע שספירת תאי הדם מתייצבת והרופא חש שהכול מתנהל על-פי המתוכנן. לאחר השתלה נמצא החולה באופן קבוע תחת פיקוח צמוד עד שמערכת החיסון שלו מתאוששת לחלוטין, תהליך אשר אורך שנה עד שנתיים.

מהם הסיבוכים הכרוכים בהשתלה?

בעשור האחרון נעשו צעדי ענק ונצפה שיפור משמעותי בשיעורי השרידות. עם זאת, השתלת מח עצם אינה תהליך חף מסיכונים. שיעור השרידות של חמש שנים עומד, בתנאים אידיאליים, על 90%. פירוש הדבר הוא שחולה אחד מתוך עשרה נפטר במהלך חמש השנים שלאחר ההשתלה. לרוב מתרחש המוות בשנה הראשונה לאחר ההשתלה.

סיבוכים הינם נפוצים למדי, בעיקר בשנה הראשונה לאחר ההשתלה. הסיבוכים העיקריים ביותר הם זיהומים, מחלות אוטו-אימוניות, מחלת השתל נגד המאכסן, ודחיית השתל עם גדילת תאי החולה. מצב שבו מתקיימים בגופו של החולה תאיו שלו לצד התאים המושתלים נקרא "mixed chimerism". כאמור, סיבוכים מתרחשים בתכיפות הגבוהה ביותר במשך השנה הראשונה לאחר ההשתלה ולאחריה פוחתים מספר הסיבוכים ומידת חומרתם.

שימור פוריות: חלק מהתרופות הניתנות במהלך תהליך ההשתלה עלולות לגרום לאי-פוריות. בכדי לשמר פוריות, קיימת אפשרות להקפיא מנות זרע של מתבגרים ובוגרים. רופא ההשתלות יוכל לתאם זאת עבורכם. לאחרונה מוצע במספר מקומות בעולם הליך ניסויי לשימור פוריות גם לפעומוות וילדים. התייעצו עם הרופא המטפל בנושא זה.

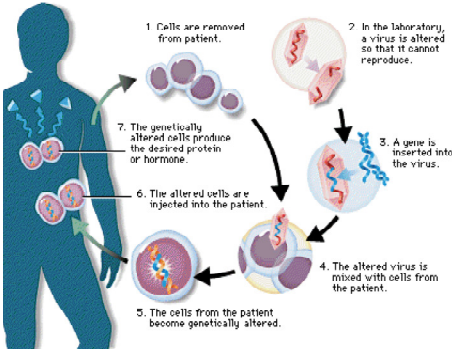
אילו גורמים מעורבים בהצלחת ההשתלה?

במהלך העשור האחרון נעשתה התקדמות משמעותית בתחום השתלת מח עצם ותוצאות השתלות שונעשו לאחרונה היו טובות מאוד. מספר גורמים מעורבים בהצלחת התהליך. שיעורי ההצלחה הגבוהים ביותר וכמות הסיבוכים הפחותה ביותר נרשמו כאשר:

- ההשתלה מתבצעת בגיל צעיר, בעיקר במקרים שבהם נעשה שימוש בתורם שאותר במאגר התורמים.
- בריאותו של הילד עדיין טובה ולא התפתחו זיהומים חמורים, מחלות אוטו-אימוניות, סרטן או נזק לאיברים.
- התאמה טובה לתורם.
- אמנם לא קיימים נתונים רשמיים התומכים בנקודה זו, אולם ההמלצה הרווחת היא לבצע את ההשתלה במרכז רפואי המנוסה בהשתלות בחולי **WAS**.

נספח ב': ריפוי גני

מה קורה במהלך ריפוי גני?



לפניכם חמישה צעדים בסיסיים של ריפוי גני. ראו תמונה 9.

1. הרופאים אוספים תאי גזע המייצרים דם ממח העצם של החולה או מדמו. לאחר מכן התאים הללו מתרבים מחוץ לגופו של החולה.

תמונה 9: איור המדגים ריפוי גני. באדיבות ויקיפדיה.

2. בו בזמן מושג גן **WAS** תקין באמצעות הנדסה גנטית במעבדה. הגן התקין מוחדר אל תוך גניף. יכולתו של הגניף להתרבות מנוטרלת, וכך הוא מאבד את היכולת להדביק את החולה בזיהום. התוצר הסופי – גניף מנוטרל המשמש נשא לגן **WAS** תקין – נקרא "וקטור".

3. תאי הגזע של החולה מעורבבים עם ה"וקטור" הנושא בתוכו את גן ה-**WAS** התקין ומחזיר אותו אל תאי הגזע. תאי הגזע הללו המכילים בתוכם את גן ה-**WAS** התקין נקראים "gene corrected cells" (תאי גן מתוקן).

4. טיפול מכין: החולה מקבל טיפולי כימותרפיה כהכנה לריפוי הגני. הכימותרפיה מסייעת לפנות מקום במח העצם להשתרשות התאים המתוקנים.

5. כעת מוחדרים התאים המתוקנים אל גופו של המטופל בתהליך דומה לעירוי דם.

לאחר שמצאו את דרכם אל מח העצם, ממשיכים התאים המתוקנים להתרבות, ומרבים את מספר התאים התקינים. תאי הגזע המתוקנים המכילים גן **WAS** תקין יכולים לייצר כעת כמויות תקינות של WASp, ואם בסופו של התהליך נוצרים די תאים תקינים החולה נרפא.

מתי מומלץ ריפוי גני?

הריפוי הגני עדיין נמצא בחיתוליו. עד כה נרשמה הצלחה בניסויים עם עלייה משמעותית ברמות ה-WASp בליווי שיפור בתסמינים. לא קיים ידע רב בנוגע לשיעורי הצלחה או סיבוכים במוח הארוך. משום כך מוצע טיפול זה בשלב הנכחי אך ורק לקבוצה מצומצמת של חולים אשר במקרה שלהם הרווח עולה על הסיכון. באופן כללי מתאימים לריפוי הגני חולים בגילאי חודש עד שלושים וחמש שנים החולים ב-**WAS** קלאסי (דירוג 3-5) אשר לא נמצא להם תורם מתאים.

היכן נעשים טיפולי ריפוי גני? ניסויים קליניים נערכים במספר מרכזי טיפולים באירופה ובבוסטון בארה"ב. לפרטים נוספים ופרטי התקשרות ראה באתר העמותה האמריקאית

www.wiskott.org

נספח ג': רשימת קישורים לפי נושאים

אירגונים:

- העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט אולדריי' (ע.ר.)
ליצירת קשר ניתן לשלוח דוא"ל לכתובת office@was.org.il, אם ברצונכם לשוחח באופן מידי עימנו ניתן להתקשר למלפון 054-8118230 .
- The Wiskott Aldrich Syndrome Foundation (ארה"ב)
Please E-mail at info@wiskott.org , if you wish to connect us or call us or to speak with someone right away call 001 (919) 641-7134
- The WAS Foundation (ארה"ב) www.thewasfoundation.org
- Immune deficiency Foundation (ארה"ב) <http://primaryimmune.org/>
- The Jeffery Modell Foundation (ארה"ב) www.jmfworld.org
- US Immunodeficiency Network (ארה"ב) www.usidnet.org
- Nord National organization for rare disease (ארה"ב) www.rarediseases.org
- International Patient organization for Primary immunodeficiencies
www.ipopi.org

ספרות ומדריכים:

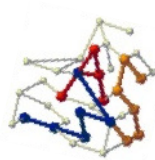
- Immune deficiency Foundation - המדריך לתסמונת וויסקוט אולדריי' -
<http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Wiskott-Aldrich-Syndrome.pdf>
- Patient Plus UK - המדריך לתסמונת וויסקוט אולדריי' -
<http://www.patient.co.uk/doctor/Wiskott-Aldrich-Syndrome.htm>
- IPOPI - המדריך לתסמונת וויסקוט אולדריי' -
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/Wiskott%20aldrich%20syndrome_06.02.08.pdf

מידע נוסף:

- כובעי מגן לילדים
www.softtop4toddlers.com
www.thudguard.com
<http://comfycaps.net>
- צמיד מידע רפואי
<http://medicalhistorybracelet.com>
www.sos777.inmanage.co.il
- צמיד איתור ומצוקה
www.bikurofe.3pt.net

[illegible]

[illegible]



העמותה הישראלית לתסמונת וויסקוט אולדריץ' (ע"ר)
The Israeli Wiskott Aldrich Syndrome association (R.A)