

https://printo.it/pediatric-rheumatology/IL_IL/intro

תסמונת PAPA

גרסת 2016

1. מהי תסמונת PAPA?

1.1 מהי המחלה?

ראשי התיבות PAPA פירושם דלקת מפרקים מוגלתית, פיודרמה גנגרנוזום ואקנה גנטית מחלה זוהי (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne). התסמונת מאופיינת על ידי שלישיית תסמינים אשר כוללת דלקת מפרקים חוזרת, סוג של כיבים עוריים הנקראים פיודרמה גנגרנוזום, וסוג של אקנה הנקרא אקנה ציסטית.

1.2 האם מדובר במחלה שכיחה?

תסמונת PAPA ככל הנראה נדירה מאוד. תוארו מעט מאוד מקרים (פחות מ-10). יחד עם זאת, שכיחות המחלה איננה ידועה במדויק, ויתכן כי אינה מוערכת כראוי. היא קיימת בקרב גברים ונשים במידה שווה. לרב המחלה מופיעה במהלך הילדות.

1.3 מהם הגורמים למחלה?

תסמונת PAPA הינה מחלה גנטית הנגרמת על ידי מוטציות בגן בשם PSTPIP1. המוטציות משנות את תפקוד החלבון שמקודד על-ידי הגן. חלבון זה יש תפקיד בויסות התגובה הדלקתית.

1.4 האם המחלה תורשתית?

המחלה עוברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית. משמעות הדבר היא שהיא איננה קשורה למין החולה. בנוסף הורה אחד לפחות יראה חלק מתסמיני המחלה ובדרך כלל ניתן לראות במשפחה אחת יותר מחולה אחד, עם חולים בכל דור. כאשר מישהו עם תסמונת PAPA מתכן להביא ילדים, ישנו סיכוי של 50% להולדת ילד עם המחלה.

1.5 מדוע ילדי חולה במחלה? האם ניתן למנוע אותה?

הילד ירש את המחלה מאחד מהוריו אשר הינו נשא של מוטציה בגן PSTPIP1. ההורה שהינו נשא של המוטציה עשוי להראות את תסמיני המחלה- כולם, חלקם או שכלל לא יראה תסמינים. לא ניתן למנוע את המחלה, אך ניתן לטפל בתסמיניה.

1.6 האם המחלה מדבקת?

לא, תסמונת זו אינה מדבקת.

1.7 מהם תסמיני המחלה העיקריים?

התסמינים השכיחים ביותר של המחלה הינם דלקת מפרקים, פיודרמה גנגרנוזום ואקנה ציסטית. לעיתים נדירות כל השלושה מופיעים אצל אותו מטופל בו זמנית. דלקת מפרקים מתרחשת בדרך כלל בשלב מוקדם בילדות (התקף ראשון בין הגילאים 1-10 שנים) ולרב מערבת מפרק אחד בכל פעם. המפרק המעורב הופך לנפוח, כואב ואדום. ההופעה הקלינית דומה לדלקת מפרקים זיהומית (דלקת מפרקים הנגרמת על ידי נוכחות של חיידק במפרק). דלקת מפרקים של תסמונת PAPA עשויה לגרום נזק לסחוס המפרק ולעצמות המפרק. הנגעים העוריים הכיביים הגדולים, הנקראים פיודרמה גנגרנוזום, מופיעים בדרך כלל מאוחר יותר ומערבים את הרגליים. אקנה ציסטית מופיעה בדרך כלל במהלך גיל ההתבגרות ועשויה להמשיך לגיל הבגרות, והיא מערבת את הפנים החזה והגב. פגיעה קלה בעור או במפרק עשויה ת=לעיתים קרובות לעורר את התסמינים.

1.8 האם המחלה זהה אצל כל ילד?

המחלה איננה זהה אצל כל ילד. אדם שהינו נשא של המוטציה בגן עשוי שלא להראות את כל התסמינים של המחלה, או להראות תסמינים קלים ביותר ("חדירות חלקית"). בנוסף, התסמינים עשויים להשתנות, בדרך כלל להשתפר, ככל שהילד גדל.

2. אבחנה וטיפול

2.1 כיצד מאובחנת המחלה?

ניתן לחשוד בתסמונת PAPA בילד עם התקפים חוזרים של דלקת מפרקים דלקתית כואבת, שדומה מבחינה קלינית לדלקת מפרקים זיהומית ושאיננה מגיבה לטיפול אנטיביוטי. דלקת מפרקים וביטויים עוריים עשויים שלא להופיע בו זמנית ועשויים שלא להופיע בכל המטופלים. יש לבצע תשאול מדוקדק של ההיסטוריה המשפחתית: משום שזוהי מחלה אוטוזומלית דומיננטית, סביר להניח שבני משפחה אחרים יראו לפחות חלק מתסמיני המחלה. האבחנה הסופית נעשית רק באמצעות בדיקה גנטית שמאמתת את

קיום המוטציה בגן PSTPIP1.

2.2 מהי חשיבות הבדיקות?

בדיקות דם: בדיקות של שקיעת דם (ESR), CRP וספירת דם בדרך כלל אינן תקינות במהלך ההתקפים של דלקת המפרקים. בדיקות אלו מדגימות קיומה של דלקת. התוצאות החריגות בבדיקות אלו אינן ספציפיות לתסמונת PAPA. ניתוח נוזל מפרקי: במהלך התקפים של דלקת מפרקים מבוצע בדרך כלל ניקור מפרקי לקבלת נוזל מפרקי (מכונה נוזל סינוביאלי). נוזל סינוביאלי ממטופלים עם תסמונת מסוג לבנים דם תאי של גבוה מספר ומכיל (וסמיך צהוב) מוגלתי הינו PAPA נויטרופילים, בדומה לדלקת מפרקים זיהומית. יחד עם זאת, לא נמצאים חיידקים בנוזל הסינוביאלי ותרבויות החיידקים שליליות. בדיקה גנטית: הבדיקה היחידה המאשרת באופן חד משמעי את האבחנה של תסמונת PAPA הינה בדיקה גנטית אשר מראה את קיומה של מוטציה בגן PSTPIP1. הבדיקה מתבצעת תוך שימוש בכמות קטנה של דם.

2.3 האם ניתן לטפל במחלה או לרפא אותה?

תסמונת PAPA הינה מחלה גנטית, ולא ניתן לרפא אותה. עם זאת, ניתן לטפל בה בעזרת תרופות אשר שולטות בדלקת במפרקים, ובכך מונעות נזק למפרק. ניתן לטפל גם בנגעים העוריים ארתגובתם לטיפול איטית.

2.4 מהו הטיפול במחלה?

הטיפול בתסמונת PAPA משתנה לפי הביטוי הדומיננטי של המחלה. התקפי דלקת מפרקים מגיבים בדרך כלל באופן מידי לקורטיקוסטרואידים הניתנים פומית (בבליעה דרך הפה), או בהזרקה לתוך המפרק. לעיתים התגובה לטיפול אינה מלאה, ודלקת המפרקים עשויה לחזור בתדירות גבוהה דבר המחייב טיפול ממושך בקורטיקוסטרואידים אשר עשויים לגרום לתופעות לוואי. פיודרמה גנגרנוזום בעור מגיבה במידת מה לקורטיקוסטרואידים בבליעה, ובדרך כלל ניתן גם טיפול באמצעות תרופות מקומיות (משחות) לדיכוי מערכת החיסון והתגובה הדלקתית. התגובה לטיפול איטית והנגעים עשויים להיות כואבים. לאחרונה, במקרים בודדים שטופלו עם תרופות ביולוגיות חדשות אשר מעכבות את IL-1 או TNF דווח על יעילותן הן עבור פיודרמה גנגרנוזום והן עבור טיפול ומניעת הישנות של דלקת מפרקים. עקב נדירות המחלה לא קיימים עבורה מחקרים מבוקרים.

2.5 מהן תופעות הלוואי של הטיפול התרופתי?

טיפול ממושך בקורטיקוסטרואידים נקשר לעליה במשקל, נפיחות של הפנים ושינויים במצב הרוח. טיפול ארוך טווח בתרופות אלו עשוי לגרום לדיכוי הגדילה ולירידה בצפיפות

העצם (אוסטאופורוזיס).

2.6 מהו משך הטיפול הרצוי?

בדרך כלל מטרת הטיפול הינה לשלוט בהישנות של דלקת המפרקים או של הביטויים העוריים, והטיפול לרוב לא ניתן באופן רציף.

2.7 מה לגבי טיפולים משלימים או לא קונבנציונליים?

אין פרסומים על יעילות של י תרופות משלימות

2.8 מהו משך המחלה?

זוהי מחלה לכל החיים, למרות שהתסמינים עשויים להפוך קלים יותר עם הזמן בחלק מן החולים.

2.9 מהי התחזית לטווח ארוך (הפרוגנוזה) של המחלה?

זוהי מחלה לכל החיים, למרות שהתסמינים עשויים להפוך קלים יותר עם הזמן. משום שהמחלה נדירה ביותר, הפרוגנוזה המדויקת לטווח הארוך עדיין איננה ידועה.

3. חיי היומיום

3.1 כיצד עשויה המחלה להשפיע על חיי היומיום של הילד של המשפחה?

האירועים החוזרים של דלקת המפרקים עשויים להגביל את פעילויות היומיום של הילד. עם זאת, תחת טיפול מתאים הדלקת במפרק מגיבה במהרה. פיזודרמה גנגרנוזום עשויה לכאוב ומגיבה לאט יותר לטיפול. כאשר המעורבות העורית מגיעה לחלקים חשופים בגוף (כגון הפנים), הדבר עשוי להיות מטריד במיוחד עבור החולים והוריהם.

3.2 מה לגבי בית ספר?

חשוב מאוד לילדים עם מחלות כרוניות להמשיך במסגרת חינוכית. יש מספר גורמים שעשויים לגרום לפגוע ביכולת של הילד החולה לבקר במסגרת החינוכית ולכן חשוב להסביר למורים את צרכיו של הילד. הורים ומורים צריכים להשתדל ככל האפשר לאפשר לילדים להשתתף בפעילויות בית הספר באופן נורמלי, בכדי שהילד יגיע לא רק להצלחה אקדמית, אלא גם ישתלב בחברה ויהיה מקובל על-ידי חבריו ועל-ידי מבוגרים. השתלבות עתידית בשוק העבודה הינה חיונית עבור מטופלים צעירים, והיא מהווה את אחת ממטרות הטיפול בחולים כרוניים.

3.3 מה לגבי ספורט?

ניתן לבצע פעילות ספורטיבית לפי יכולתו של הילד. ההמלצה הכללית היא לאפשר לחולים להשתתף בפעילויות בתנאי שיפסיקו אם הם חשים כאבים במפרקים, וכן לתדרך את המורים לספורט למנוע פציעות ספורט, במיוחד אצל מתבגרים. למרות שפגיעות ספורט עשויות לעורר דלקת בעור או במפרק אך הנזק המינורי שיכול להגרם קטן בהרבה מהנזק הפסיכולוגי שנגרם לילד שאינו יכול להשתתף עם חבריו בפעילויות ספורט בשל המחלה.

3.4 מה לגבי תזונה?

אין הוכחה לכך שתזונה מסוימת יכולה להשפיע על מהלך המחלה, אך מומלצת תזונה רגילה לגיל הילד. תזונה בריאה ומאוזנת עם כמות מספקת של חלבון, סידן וויטמינים מומלצת עבור כל הילדים בתהליך הגדילה. יש להמנע מאכילת יתר במטופלים המטופלים בקורטיקוסטרואידים, משום שתרופות אלו עשויות להגביר את התיאבון.

3.5 האם מזג האויר יכול להשפיע על מהלך המחלה?

?

3.6 האם הילד יכול לקבל חיסונים?

כן, הילד יכול וצריך לקבל חיסונים. עם זאת, יש ליידע את הרופא המטפל לפני מתן חיסונים חיים מוחלשים כדי שיוכל לתת המלצות רלוונטיות, כשכל מקרה לגופו.

3.7 מה לגבי חיי מין, הריון, אמצעי מניעה?

נכון לעכשיו, אין מידע בספרות הרפואית לגבי היבטים אלו אצל החולים במחלה. באופן כללי, כמו במחלות אוטו-אינפלמטוריות אחרות, עדיף לתכנן את ההריון מראש כדי שניתן יהיה לשנות את הטיפול התרופתי בהתאם לתופעות הלוואי האפשריות של תרופות ביולוגיות על העובר.