

# הגישה למחלות מעי דלקתיות בתינוקת ובילדים בגיל הרך

תקציר:

מיכאל שפוליאנסקי<sup>1,2</sup>  
דרור שובל<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>היחידה לגסטרואנטרולוגיה ילדים, בית החולים אדמונד ולילי ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, רמת גן  
<sup>2</sup>הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מחלות מעי דלקתיות, כגון קרוהן ודלקת כרכשת (קוליטיס), מתרחשות כתוצאה מפעילות לא מבוקרת של תאי מערכת החיסון, כשלרקע הגנטי, גירויים סביבתיים ושינויים במיקרוביום השפעה על כך. במרבית החולים, מחלות מעי דלקתיות מסתמנות בגיל ההתבגרות או בבגרות. אולם במיעוט מהחולים המחלה מתפתחת בשנים הראשונות לחיים, ובחלק מן המטופלים ניתן לזהות בעיה מונוגנית הגורמת למחלת המעי הדלקתית. רבים מהמצבים הללו נגרמים בשל מוטציות בגנים המעורבים בפעילות מערכת החיסון ויכולים לגרום במקביל גם לזיהומים חוזרים. יש לחשוד במחלה מונוגנית בכל מופע של מחלת מעי דלקתית עם מאפיינים לא טיפוסיים, כולל זיהומים נשנים, הסתמנות בגיל צעיר מ-5-6 שנים, הופעת מחלות אוטואימוניות נלוות, נישואי קרובים, ממצאים לא תקינים בבירור החיסוני או עמידות למספר קווים טיפוליים, בכל גיל. בסקירה, זו נדון בגישה למטופלים צעירים עם מחלת מעי דלקתית או כאלו עם מאפיינים ייחודיים המרמזים על צורך בהרחבת בירור גנטי ואימוני. כמו כן, נסקור את המחלות החשובות שזוהו בשנים האחרונות, ונסקור כיצד יש לטפל בהן. ניתן לשער, כי בעתיד הלא רחוק בדיקות אלה תהיינה חלק שגרתי מהתהליך האבחוני של חולים במחלות מעי דלקתיות, כדי להתאים טיפול ספציפי בהתבסס על הרקע הגנטי והחיסוני של המטופלים.

מילות מפתח: מחלת מעי דלקתית; גנטיקה; ריצוף; קרוהן; דלקת כרכשת (קוליטיס).  
KEY WORDS: IBD; VEO-IBD; Genetic; Sequencing; Monogenic

מופיעים בשנים הראשונות ואף בחודשים הראשונים לחיים. הסתמנות מוקדמת מאוד, המכונה very early-onset IBD (VEO-IBD), מוגדרת כשמחלת המעי מתפתחת מתחת לגיל 5-6 שנים. קיימות גם הגדרות להופעת המחלה בגיל צעיר יותר, כולל מופע בינקות - infantile onset - מתחת לגיל שנתיים, ומופע בילוד - neonatal onset - מתחת לגיל 4 שבועות. ל-VEO IBD מאפיינים קליניים ייחודיים: ברובם המחלה מערבת רק את הכרכשת (המעי הגס) ומעורבות המעי הדק היא נדירה. חרף זאת, המחלה מוגדרת לא אחת כ-IBD (Unclassified), ולא כקרוהן או כדלקת כרכשת כיבית, שכן המאפיינים האנדוסקופיים וההיסטולוגיים אינם חד משמעיים. חומרת המחלה משתנה ויכולה להיות קשה, עם תגובה מועטה לטיפולים תרופתיים, כולל חוסמי TNF $\alpha$ . לבסוף, נישואי קרובים נפוצים הרבה יותר בקרב משפחות של חולים צעירים מאוד, בהשוואה למשפחות של חולים בוגרים יותר. בשני העשורים החולפים, תועדה עלייה דרמטית בהיארעות מחלות מעי דלקתיות, בילדים ובמבוגרים, הן במדינות המערב באירופה ובצפון אמריקה, והן באזורים מתפתחים כגון הודו וסין [3]. מספר עבודות הראו, שהעלייה בהיארעות מחלות אלו בקרב ילדים היא דווקא בקבוצת הגיל הצעירה ביותר, קרי, ילדים מתחת לגיל חמש שנים [4]. ממצאים אלה מדגישים את תפקידם של גורמים סביבתיים בהשפעה על הסיכון לפתח IBD בילדים, כשהועלו השערות

## הקדמה

מערכת העיכול מאוכלסת על ידי תאים שונים של מערכת החיסון שצריכים להתמודד עם חשיפה יומיומית לחיידקים, נגיפים, חלקיקי מזון וחלבונים אחרים. מערכת החיסון כוללת תאים אפקטוריים מצד אחד, שיכולים לעורר תגובה דלקתית, ולעומתם תאים רגולטוריים, בעלי יכולת לדכא פעילות דלקתית. במצב תקין יש צורך באיזון בין אוכלוסיות תאים אלו על מנת למנוע תגובות דלקתיות לא רצויות [1]. יציאה מאיזון זה יכולה לגרום למחלות מעי דלקתיות (inflammatory bowel disease, IBD), דוגמת מחלת קרוהן ודלקת כרכשת, הגורמות לדלקת כרונית של מערכת העיכול. בשנים האחרונות הצטבר ידע רב על הסיבות המביאות להתפרצות מחלות אלו, ומשערים כי הן מתפתחות באנשים עם רקע גנטי מסוים, כתוצאה מפעילות לא מבוקרת של מערכת החיסון בתגובה לשינויים בהרכב המיקרוביום וגורמים סביבתיים [2].

## גיל הופעת מחלות מעי דלקתיות

רוב מקרי IBD מופיעים בבגרות, סביב גילאי 20-40 שנים. בשיעור של עד 20% מהחולים מחלות אלו מסתמנות בגיל הילדות, לרוב בגיל ההתבגרות, אך לעיתים בגילים צעירים יותר. במצבים נדירים (כ-1% מכלל מקרי IBD), התסמינים

לשד עצם. בנוסף, בחלק ממחלות אלו יש סיכון מוגבר לממאירות המחייב מעקב צמוד (לדוגמה לימפומה של תאי B בחסר קולטן ל-10-IL). מעבר לכך, מכיוון שלרוב מחלות אלו מועברות בתורשה רצסיבית, דומיננטית או בתאחיזה ל-X (מוטציות חדשות de novo נדירות), קיים סיכון לכך שילדים נוספים במשפחה יחלו במחלה ושאחרים יהיו נשאים. מכאן החשיבות הרבה באבחון מוקדם של הפרעות אלה.

## סיווג מחלות מעי דלקתיות מונוגניות

התסמונות המונוגניות הגורמות למחלות מעי דלקתיות נגרמות מהפרעות בתהליכים שונים החשובים לשמירה על mucosal homeostasis במערכת העיכול. זיהוי מנגנונים אלו חשוב באבחון הנקודתי, אך גם באופן רחב יותר להבנת תפקיד המסלול במניעת תהליכים דלקתיים. בפסקאות הבאות נתמקד בהפרעות אלה ונציג את ההפרעות העיקריות בכל קבוצה.

### מוטציות במסלול ה-10-IL:

IL-10 הוא ציטוקין נוגד דלקת הנקשר לקולטן (IL-10R) שמבטא על תאים חיסוניים רבים [10]. מוטציות פתוגניות בציטוקין זה או בקולטן שלו גורמות למחלת מעי דלקתית המתפתחת בחודשים הראשונים לחיים ומאופיינת בדלקת כרכשת דמוית קרוהן, מחלה פריאנלית (מורסות, פיסטולות או סדקים עמוקים - fissures) ולעתים דלקות בעור (פוליקוליטיס) ובמפרקים [11, 12]. בנוסף, ילדים אלה מצויים בסיכון גבוה

לפתח ממאירות מסוג Diffuse Large B-cell Lymphoma [13]. מחלת המעי אינה מגיבה לטיפולים המקובלים ב-IBD, כגון סטרואידים, תרופות אימונומודולטוריות (כגון אימוראן) וחוסמי TNF $\alpha$  (כגון רמיקיד). עם זאת מתן אנקינרה (חוסם IL-1) הביאה לשיפור קליני, אנדוסקופי והיסטולוגי במספר חולים [14]. הטיפול המקובל הוא השתלת לשד עצם, אם קיים תורם מתאים.

### הפרעות בכמות ובתפקוד ניטרופילים:

מחלה גרגירומתית (גרנולומטוטי) כרונית (CGD) נגרמת בשל מוטציות המקודדות לחלבונים הנוטלים חלק בייצור זני חמצן ריאקטיביים כחלק מה-respiratory burst, דבר שמוביל להפרעה בהרג אורגניזמים המייצרים קטלאזה, כגון *Staphylococcus aureus*. מטופלים עם CGD נוטים לפתח זיהומים נשנים בעור, בריאות, בעצמות ובכבד וניתן לאבחנם באמצעות תבחין DHR (dihydrorhodamine) או NBT (nitroblue-tetrazolium test) הבוחנים את ה-respiratory burst. עד 40% מחולי CGD מפתחים הסתמנות דמוית IBD, לרוב סביב גיל ההתבגרות [15], אך תוארו מקרים גם בשנים הראשונות לחיים. המחלה הדלקתית דומה מאד למחלת

שחשיפה מוגברת לאנטיביוטיקה בגיל צעיר, צריכה של מזון מעובד ותזונה עתירת שומן/סוכר עלולות להעלות סיכון למחלות אלו [5]. עם זאת, במיעוט מהמקרים מחלות המעי הדלקתיות בגיל הצעיר נגרמות בשל הפרעות גנטיות שפוגעות בתפקוד מערכת החיסון או מערכת העיכול, וגורמות להתפתחות תהליך דלקתי כרוני.

## מאפיינים גנטיים של מחלות מעי דלקתיות

לרקע הגנטי תפקיד חשוב בהתפתחות מחלות מעי דלקתיות, ולראיה, יש אוכלוסיות, כדוגמת יהודים אשכנזים, שבהן שיעור מחלות אלו גבוה בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. בעשור האחרון, חלה התקדמות בהבנה כיצד שינויים גנטיים מעורבים בפתוגנזה של IBD. באמצעות genome wide association studies זוהו במבוגרים עם מחלות מעי דלקתיות למעלה מ-200 שינויים גנטיים המכונים single nucleotide polymorphisms (SNPs), המגבירים או מפחיתים את הסיכון למחלות אלו. הווריאנט הראשון שזוהה היה בגן NOD2 כשלחולים עם שינויים מסוימים בגן זה סיכון מוגבר לפתח מחלת קרוהן, אולם באוכלוסייה קיימים נשאים רבים של וריאנטים אלו שהם בריאים. כלומר, ההשפעה של SNPs על הסיכוי לפתח מחלות מעי דלקתיות נמוכה בסה"כ, לרוב פי 1.1-1.5. עם זאת, זיהוי הווריאנטים מלמד על מסלולים שונים שלהם חשיבות מכרעת במניעת תהליכים דלקתיים במערכת העיכול, כולל אוטופג'יה, IL-10 ותפקוד תאי האפיתל [6]. יתרה מכך, רבים מה-SNPs אינם נמצאים באזורים המקודדים לייצור חלבון והמנגנון שבו הם משפיעים על הסיכון להתפתחות IBD אינו נהיר.

לעומת השינויים שצוינו לעיל, ששכיחותם באוכלוסייה גבוהה ותרומתם להתפתחות IBD נמוכה מאוד, קיימים מקרים נדירים בהם מוטציות ספציפיות גורמות ל-IBD במישרין, והשימוש בשיטות ריצוף מתקדמות אפשר זיהוי של קרוב ל-100 מחלות מונוגניות שונות [6-8]. התדירות האללית של וריאנטים אלו היא לרוב נמוכה מאוד והחדירות גבוהה. במרבית החולים מחלות מעי דלקתיות מונוגניות מופיעות בשנים הראשונות לחיים, ובעיקר מתחת לגיל שנתיים אז באמצעות שימוש בשיטות ריצוף גנטיות מתקדמות ניתן לזהות מוטציות פתוגניות בשיעור של 20%-30% מהחולים [9]. עם זאת, רוב התפתחויות המחלה בילדים קטנים אינן נגרמות בשל שינויים גנטיים בלבד, ולראיה, ההיארעות ההולכת ועולה של בעיות אלו בגילים הצעירים בעשורים האחרונים. מעבר לכך, לעתים מחלות מונוגניות יכולות להסתמן בגיל ההתבגרות ואף בבגרות, כגון מוטציות ב-XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) קשה דמויית קרוהן או ב-LRBA (lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor) שגורמת למחלת מעי דלקתית בשילוב עם חסר חיסוני מסוג common variable immunodeficiency ומחלות אוטואימוניות נלוות.

לזיהוי צורות מונוגניות של IBD עשויות להיות השלכות מרחיקות לכת הכוללות התאמה אישית של הטיפול וטיפול בתרופות שאינן חלק ממערך הטיפול השגרתי (לדוגמה, Anakinra בחולים עם פגם במסלול ה-IL-10, או Abatacept בחולים עם מוטציות ב-LRBA) או הוריה להפניה להשתלת

אך גם בגיל העשרה ואף יותר מאוחר [19]. אין הנחיות ברורות כיצד לטפל במחלת המעי של חולים אלו, אולם במקרים קשים כדאי לשקול השתלת לשד עצם.

### הפרעות בתאי אפיתל

לשלמות ותפקוד תאי האפיתל תפקיד מכריע במניעת דלקת במערכת העיכול באמצעות יצירת חיץ בין הרירית (המוקוזה) לחלל המעי והפרשת ריר וחלבונים הפועלים נגד חיידקים. מחלות בקבוצה זו גורמות לשלשול חמור המופיע בינקות ואינו מגיב לטיפול מדכא חיסון או להשתלת לשד עצם, עבודה המקשה על הטיפול אף יותר. אחת מהן היא תסמונת חסר NEMO (Nuclear factor- $\kappa$ B Essential Modulator), הנגרמת ממוטציות ב-IKBKG המתווך בין המיקרוביום לתאי מערכת החיסון [20], ובה נפגעת שלמות תאי אפיתל ומתרחשים טרנסלוקציה חידקית וזיהומים נשנים. חלק מהחולים מפתחים IBD בשנים הראשונות לחיים. מהסמנים של חסר NEMO היא דיספלזיה של האקטודרם, המתבטאת בשיער דליל ובבקיעת שיניים דמויות חרוט. השתלת לשד עצם תתקן את הפגם החיסוני, אך לא את התהליך הדלקתי במערכת העיכול שכן מקורו בפגם בתאי אפיתל [21].

### הפרעות בלימפוציטים מסוג T<sub>H</sub>17

חולים עם הפרעות במערכת החיסון הנרכשת נמצאים בסיכון לבעיות שונות של מערכת העיכול, כולל זיהומים נשנים (כגון ג'ארדיה), שגשוג יתר לימפטיקשריית, ממאירות ומחלות מעי דלקתיות [22]. במרבית המקרים חולים אלו לוקים בזיהומים נשנים (בעיקר ריאתיים) בשל ירידה בכמות האימונוגלובולונים ובעיות בתפקוד לימפוציטים, ולעיתים גם ממחלות אוטואימוניות נלוות. ההפרעה החיסונית השכיחה במצבים אלו היא common variable immunodeficiency שיכולה להסתמן בגיל ההתבגרות או אף יותר מאוחר, כשמחלת המעי הדלקתית יכולה להופיע לפני או אחרי הסתמנות זו. שתי מחלות חשובות בקבוצה זו שהתגלו באמצעות שיטות ריצוף מתקדמות נגרמות בשל מוטציות ב-LRBA (תורשה אוטוזומית רצסיבית) או ב-CTLA4 (תורשה אוטוזומית שולטנית עם חדירות חלקית). מעבר לתהליך הדלקתי במערכת העיכול, חולים אלה נמצאים בסיכון לפתח סרטן קיבה. מתן אימונוגלובולנים יכול לעזור אם יש רמות נמוכות של נוגדנים וזיהומים נשנים, אך לרוב אינו משפיע על מחלת המעי. הטיפול במחלות אלו כולל מתן תרופה ביולוגית בשם abatacept או השתלת לשד עצם. מחלה נדירה אחרת היא תסמונת וויסקוט-אולדריך, הנגרמת כתוצאה ממוטציות המקודדות לחלבון WAS – רגולטור חשוב של הציטוסקלטון. למטופלים אלה תפקוד לקוי של אוכלוסיות רבות של מערכת החיסון. הביטוי הקלאסי הוא בינקות עם אקזמה, זיהומים חוזרים, רמת טסיות נמוכה, דיסגמאלובולינימיה ומחלות אוטואימוניות. שיעור של כ-10% מהמטופלים יפתחו דלקת כרכשת שיכולה להסתמן בינקות או בגיל מבוגר יותר [23]. השתלת לשד עצם מביאה לריפוי, ונעשו ניסיונות טיפול גם בטיפול גנטי [24].

קרוהן, עם אזורים מעורבים וביניהם אזורים ללא דלקת, כיבים עמוקים, מחלה פריאנלית וגרגירומות (גרנולומות) בחלק מהחולים. מחלת מעי דלקתית במטופל עם זיהומים נשנים (חוזרים) אופייניים צריכה להעלות את החשד ל-CDG, אך לעתים מעורבות המעי מופיעה לפני הופעת הזיהומים, מצב המקשה על האבחנה. בנוסף, לעתים קיימים שינויים גנטיים קלים (היפומורפיים) בגנים הגורמים ל-CDG, הגורמים להתפתחות IBD אך ללא זיהומים נשנים. ככלל, הטיפול ב-IBD בחולים עם CGD מורכב, שכן תרופות מדכאות חיסון ובמיוחד חוסמי TNF $\alpha$  עלולות להגביר עוד יותר את הנטייה לפתח זיהומים. ההמלצות לרוב הן להתקדם להשתלת לשד עצם. טיפול זה יתקן את הפגם החיסוני הגורם הן לזיהומים הנשנים והן למחלת המעי הדלקתית.

### הפרעות בתאי T רגולטוריים:

לתאי T רגולטוריים תפקיד חיוני בוויסות הפעילות של תאי T אפקטוריים ובבקרה של פעילות דלקתית. תסמונת IPEX (אי ויסות חיסוני – immune dysregulation, פוליאנדוקרינופטיה, אנטרופטיה, בתאחיזה ל-X) נגרמת בשל מוטציות פתוגניות ב-FOXP3, פקטור שעתוק הנדרש לייצור ולתפקוד של תאי T רגולטוריים [16]. החולים הם לרוב זכרים המסתמנים בחודשים הראשונים לחייהם עם דלקת קשה של המעי הדק ולעיתים גם דלקת כרכשת, לצד מחלות אוטואימוניות אחרות כגון הפטיטיס, סכרת תלוית-אינסולין, וזיהומים נשנים [16]. הדלקת מאופיינת בדלדול (אטרופיה) של הסיסים והסננה נרחבת של תאים של מערכת החיסון. באמצעות שיטות ריצוף התגלו מוטציות בגנים אחרים שגורמים להסתמנות דומה, המכונה IPEX-like, כולל LRBA, STAT1, MALT1 ועוד. הטיפול ב-IPEX כולל מתן תרופות מדכאות חיסון כגון סטרואידים במינון גבוה וסירולימוס, כגשר להשתלת לשד עצם אלוגנאית.

### מחלות היפראינפלמטוריות ואוטואינפלמטוריות

כשמחלת מעי דלקתית מופיעה בצורה קשה יחד עם אירועים חוזרים של חום ולעיתים עם כיבים בפה יש לחשוד במחלה אוטואינפלמטורית מונוגנית הנגרמת ע"י מוטציות בגנים כגון NLRC4, MVK ועוד. לרוב מחלות אלו נגרמות משפעול יתר של האינפלמזום והפרשה מוגברת של ציטוקינים פרו-דלקתיים, כגון IL-1 $\beta$  ו-IL-18, ולכן הטיפול הוא במתן תרופות החוסמות חלבונים אלו [17, 18]. הקשר בין קדחת ים תיכונית – המתבטאת באפיזודות חוזרות של חום, בכאבי בטן, בתפרחת, בדלקת מפרקים ובהחשת מדדי דלקת, ונגרמת על ידי מוטציות ב-MEFV1 למחלות מעי דלקתיות – מבוסס פחות, ולא בהכרח יש קשר נסיבתי בין שתי הבעיות. אחד הגילויים החשובים של השנים האחרונות היה זיהוי מוטציות ב-XIAP הגורמות ל-XLP Type 2 (X-linked lymphoproliferative syndrome) ויכולות להסתמן כ-IBD. XIAP הוא חלבון אנטי-אפופטוטי שלו תפקיד בוויסות תגובות דלקתיות, ופגיעה בו עלולה לגרום לזיהומים חוזרים, לימפהסיטיציטוזיס המופגוציטי (HLH), מורסות בעור, ומחלת מעי דלקתית דמוית קרוהן, שיכולה להתפרץ בינקות

## הערכה של מטופלים צעירים הלוקים במחלת מעי דלקתית

### טבלה 1:

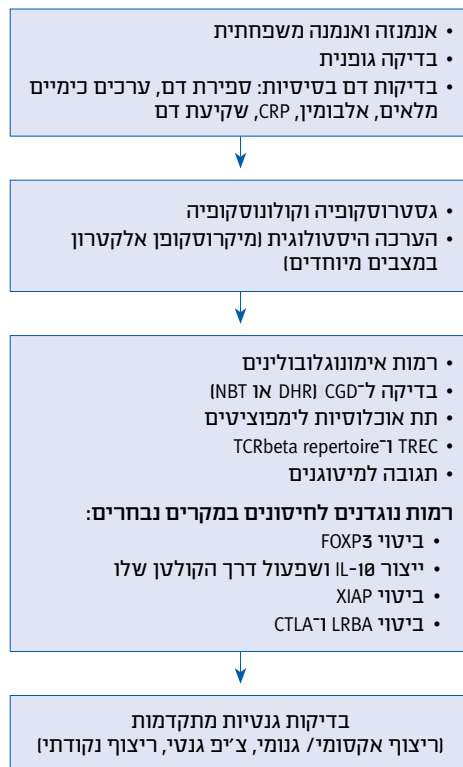
מתי יש לחשוד בצורה מונוגנית של מחלת מעי דלקתית?

| גורם             | מאפיינים   |
|------------------|--|
| גיל בעת ההסתמנות | מתחת לגיל 5-6 שנים ובמיוחד מתחת לגיל שנתיים  |
| אנמנה משפחתית    | נישואי קרובים או ריבוי בני משפחה מעורבים   |
| הסתמנות קלינית   | <ul style="list-style-type: none"> <li>מחלה פריאנלית מורכבת או כזו שמתמנת בגיל צעיר</li> <li>נגעים לא טיפוסיים בעור, בציפורניים או על הלשון</li> <li>מחלות אוטואימוניות נלוות</li> <li>התפתחות HLH או MAS</li> <li>התפתחות ממאירויות (בעיקר לימפומות)</li> </ul> |
| היסטולוגיה       | <ul style="list-style-type: none"> <li>מוות תאי מתוכנת - אפופטוזיס</li> <li>היפופליזיה של קריפטות</li> <li>אבדן מרכזים ג'דמינליים</li> </ul>   |
| תגובה לטיפול     | מחלה קשה שלא מגיבה למספר קווים טיפוליים שונים  |

IBD, inflammatory bowel disease; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; MAS, macrophage activation syndrome.

### תרשים 1:

אלגוריתם אבחוני בחשד לצורה מונוגנית של מחלת מעי דלקתית



CGD, chronic granulomatous disease; CTLA, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen; DHR, dihydrorhodamine; IL-10R, interleukin-10-receptor; LRBA, lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor; NBT, nitroblue-tetrazolium

בדיקה תפקודית ל-IL-10, על ידי הערכת כמות הפרשת הציטוקין מתאים אימוניים בתגובה לגירוי עם ליפופוליסקריד, ו-IL-10R, באמצעות מדידת רמת הזרחון של STAT3 בתגובה

יש סממנים שקיומם מחייב ברור אבחוני למחלה מונוגנית (טבלה 1). אחד המאפיינים החשובים הוא גיל הופעת המחלה הצעיר מ-5-6 שנים ובמיוחד אם ההסתמנות היא לפני גיל שנתיים. התפתחות מחלה פריאנלית במקביל לדלקת כרכשת זיהומים חוזרים הם מאפיינים שיש לתת עליהם את הדעת. הזיהומים לא חייבים להיות חמורים (בקטרמיה, מנינגיטיס, אוסטאומיאליטיס) או אטיפיים (מיקובקטריה, Pneumocystis Jirovecii Pneumonia וכו'). ישנם ילדים עם COVID המסתמנים עם דלקות ריאה או אוזניים נשנות ובהמשך מפתחים סימנים של דלקת המעי, אך לעיתים מחלת המעי היא ההסתמנות הראשונה של מחלת חסר חיסוני זו ואחרות. בנוסף, יש לחשוד במחלה מונוגנית כאשר מחלת המעי מלווה בהפרעות אוטואימוניות, ממאירות ובעיקר לימפומה, של חום והופעת נגעים לא טיפוסיים בעור, בציפורניים או על הלשון. לבסוף, כל מחלת מעי דלקתית קשה, לא דווקא בגיל צעיר, שאינה מגיבה למספר קווי טיפול (ובעיקר אם לא הייתה תגובה מלכתחילה) צריכה להעלות את החשד למחלה מונוגנית ברקע.

חשוב לזכור שברובם המכריע של המקרים שבהם תינוק בחודשים הראשונים לחיים מופיע עם שלשול דמי, מדובר בסיבה אחרת כגון אלרגיה לחלבון חלב פרה או מחלה זיהומית. בתינוקות מקובל לתת תחליף חלב על בסיס חומצות אמיניות ו/או להנחות את האם, אם התינוק יונק, להימנע לחלוטין מצריכה של מוצרים עם חלב או סויה, בטרם התקדמות להערכה אנדוסקופית, מאחר שאלרגיה שכחה לאין ערוך ממחלת מעי דלקתית בינקות. בדיקות צואה חשובות לזיהוי מחלה זיהומית. רמת קלפרוטקטין בצואה יכולה לעזור, אם כי הרמות בתינוקות באופן תקין גבוהות יותר מאשר במבוגרים, ואין ערכים ברורים המגדירים מהי בדיקה לא תקינה. במידה שהתסמינים נמשכים על אף מספר שבועות של כלכלה על בסיס חומצות אמיניות, יש להרחיב בירור אבחוני באמצעות בדיקות דם והערכה אנדוסקופית. יחד עם זה, תגובה לכלכלה מסוג זה אינה שוללת מחלת מעי דלקתית משום שישנם מטופלים המגיבים להגבלת הברות (דיאטה), בדומה למטופלים בוגרים יותר הלוקים במחלת קרוהן המגיבים לתזונה אנטרלית בלעדית (exclusive enteral nutrition). להערכה היסטולוגית בגסטרוסקופיה ו/או בקולונוסקופיה תפקיד חשוב, הן באבחנה של תהליך דלקתי כרוני והן בזיהוי ממצאים היכולים להצביע על חסר חיסוני, כגון מוות תאי מתוכנת או היפופליזיה של הקריפטות. במקרים נבחרים יש להיעזר גם במיקרוסקופ אלקטרוני כדי לבחון את מבנה הרירית.

כאשר עולה חשד לצורה מונוגנית של IBD נדרשת הערכה אבחנתית רחבה (תמונה 1). בדיקות דם שגרתיות צריכות לכלול נוסף על ספירת דם, ערכים כימיים מלאים ומדדי דלקת גם הרכב אימונוגלובולינים ותת-אוכלוסיות לימפוציטים ב-FACS. בדיקה ל-CGD חשובה גם אם אין זיהומים נשנים בגיל צעיר וגם אם ההסתמנות אינה בהכרח דמוית קרוהן. במקרים של הופעת דלקת כרכשת ומחלה פריאנלית בינקות יש לבצע

העיכול, אבל טרם דווחו בבני אדם. לשם כך פותחו תוכנות מחשוב המאפשרות לחזות כיצד שינוי גנטי משפיע על ביטוי ותפקוד החלבון. במקרים של מוטציות בגנים חדשים, שטרם פורסמו, ניתן לבחון את הממצאים במודלים של חיות מעבדה (עכברים, דגי זברה), אולם התהליך יכול לארוך שנים. חשוב לזכור שגם באוכלוסיות המאוד צעירות, שיעור הגילוי של מחלות מונוגניות נמוך (פחות מ-30%). ייתכן שהטכנולוגיה שלנו אינה טובה מספיק, ואולי אם נשתמש בריצוף גנומי במקום ריצוף אקסומי נאתר יותר מחלות, אך קרוב לוודאי שחלק נכבד מהמקרים בגיל המאוד צעיר נגרמים בשל השפעות סביבתיות, וזו הסיבה לעליה בהיארעות מחלות מעי דלקתיות בגיל זה.

### לסיכום

הרפואה מתקדמת במהירות לכיוון של התאמה אישית לכל מטופל. אין ספק שהתחום של מחלות מעי דלקתיות בגיל הרך תואם גישה זו, וכיום יש דגש רב על זיהוי בעיות מונוגניות העומדות מאחורי מקרים קשים או ייחודיים. אף כי מחלות מונוגניות הגורמות ל-IBD הן נדירות, קביעת הסיבה הגנטית והספציפית עשויה להביא לטיפול ולריבוד סיכונים מותאמים אישית, עם השפעה ברורה על בריאות החולה, יחד עם אפשרות לייעוץ גנטי חשוב למשפחתו. כשעולה חשד כזה יש לשלב בירור אימוני וגנטי מתקדם ובפרק זמן סביר, על מנת להגיע לאבחנה מתקדמת באשר למחלתו של החולה. ●

#### מחבר מכותב: דרור שובל

היחידה לגסטרואנטרולוגיה ילדים  
בית חולים אדמונד וילי ספרא לילדים  
מרכז רפואי שיבא, רמת גן  
פקס: 03-5302883  
דוא"ל: dror.shouval@gmail.com

לגירוי עם IL-10 או באמצעות מדידת היכולת של IL-10 לדכא הפרשת ציטוקינים פרואינפלמטורים (כדוגמת TNFα על ידי תאים חד גרעיניים (מונונוקלאריים) בדם היקפי שעברו גירוי עם ליפופוליסכריד [11, 25]. בדיקות TCR, Treg, beta repertoire, תגובה למיטוגנים ורמות נוגדים לחיסונים יכולות להצביע על בעיה אפשרית בתפקוד או התפתחות המערכת הלימפוציטית. כאשר עולה חשד לתסמונת IPEX יש להעריך כמות Treg בדם היקפי וביטוי FOXP3, ובאופן דומה ניתן לכמת באמצעות FACS רמות של CTLA4 ו-LRBA כשעולה החשד למוטציה בגנים אלו. לבסוף, ניתן לכמת בצייטומטריה גם רמות XIAP בחשד למוטציה בגן זה. חלק נכבד מבדיקות אלו מבוצעות כיום רק תחת פרוטוקולים מחקרניים.

הבדיקות הנ"ל יכולות לתת תשובה באשר למסלול האימוני הפגוע בחולים, אולם קיימות מחלות רבות להן אין מבחן פונקציונלי. לכן, במרבית המקרים על המטופלים לעבור בדיקות ריצוף גנטי מתקדם. קיימות מספר אפשרויות, ובהן ריצוף אקסומי מלא, שבו נסרקים כל האזורים בגנום המקודדים לחלבון והדבר מאפשר זיהוי לא מוטה של הבעיה, או ציפים גנטיים המאפשרים לזהות נקודתית מוטציות בגנים ספציפיים שנבחרו מראש. כאשר יש חשד גבוה לנוכחות מוטציה ספציפית בגן מסוים (לדוגמה, על סמך אנמנזה משפחתית עם המוטציה) ניתן לרצף רק אותה באמצעות שיטת sanger. היום במרבית המקרים מבוצעים לחולים אלו בדיקות ריצוף אקסומי מלא, כשבמידת האפשר מומלץ לרצף גם את ההורים בכדי לראות אם הווריאנט שזוהה עובר סגרציה במשפחה (לדוגמה, במחלה שמורשת בצורה אוטוזומית רצסיבית ההורים יהיו נשאים והחולה הומוזיגוטי לווריאנט).

אחת המגבלות של הריצופים הגנטיים אינה בריצוף עצמו שיכול לקחת שבועות בודדים, אלא בזיהוי וריאנטים שחשיבותם אינה ברורה. שינויים גנטיים מסוג זה יכולים לשכון בגנים הידועים כגורמים למחלת מעי דלקתית מונוגנית או בגנים המעורבים בפעילות מערכת החיסון או מערכת

### ביבליוגרפיה

1. Maloy KJ & Powrie F, Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011, 474(7351):298-306.
2. Khor B, Gardet A & Xavier RJ, Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011, 474(7351):307-317.
3. Kaplan GG & Ng SC, Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017, 152(2):313-321 e312.
4. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A & al, Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol* 2017, 112(7):1120-1134.
5. Ananthakrishnan AN, Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015, 12(4):205-217.
6. Uhlig HH, Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013, 62(12):1795-1805.
7. Uhlig HH & Schwerdt T, From Genes to Mechanisms: The Expanding Spectrum of Monogenic Disorders Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016, 22(1):202-212.
8. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S & al, The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014, 147(5):990-1007 e1003.
9. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M & al, Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis* 2017, 11(1):60-69.
10. Shouval DS, Ouahed J, Biswas A & al, Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and

- humans. *Adv Immunol* 2014, 122:177-210.
11. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K & al, Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009, 361(21):2033-2045.
  12. Kotlarz D, Beier R, Murugan D & al, Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012, 143(2):347-355.
  13. Neven B, Mamessier E, Bruneau J & al, A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood* 2013, 122(23):3713-3722.
  14. Shouval DS, Biswas A, Kang YH & al, Interleukin 1beta Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterology* 2016, 151(6):1100-1104.
  15. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ & al, Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009, 104(1):117-124.
  16. Barzaghi F, Passerini L & Bacchetta R, Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012, 3:211.
  17. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J & al, Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2012, 129(2):e535-539.
  18. Canna SW, Girard C, Malle L & al, Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139(5):1698-1701.
  19. Aguilar C & Latour S, X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol* 2015, 35(4):331-338.
  20. Nenci A, Becker C, Willaert A & al, Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007, 446(7135):557-561.
  21. Miot C, Imai K, Imai C & al, Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. *Blood* 2017, 130(12):1456-1467.
  22. Kobrynski LJ & Mayer L, Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Immunol* 2011, 139(3):238-248.
  23. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S & al, IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009, 168(2):149-155.
  24. Kuo CY & Kohn DB, Gene Therapy for the Treatment of Primary Immune Deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016, 16(5):39.
  25. Shouval DS, Ebens CL, Murchie R & al, Large B-Cell Lymphoma in an Adolescent Patient With Interleukin-10 Receptor Deficiency and History of Infantile Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016, 63(1):e15-17.

כרוניקה

## מתחמם המרוץ לפיתוח תרכיב נגד כל זני השפעת



2 בארה"ב ובשלב 3 באירופה. האנטיגן המשותף לזנים השונים משרה תגובת תאי B ו-T והחוקרים תולים בו תקוות גדולות. קבוצות מחקר נוספות מפתחות תרכיבים המכוונים לגבעול אליו מחובר ההמאגלוטינין, שאף הוא נשמר בכל הזנים. ניסויים בשלב 1 מתבצעים בתרכיב, שכולל אנטיגן הגבעול יחד עם המאגלוטינינים של זני שפעת של בעלי חיים פרט לאדם.

חיסון בתרכיב זה, תחילה בתרכיב חי נגד הגבעול, ואחר כך בתרכיב נגד האנטיגנים ה"ל", הביא ליצירת נוגדנים שהגיבו היטב עם גבעולי נגיפי אדם, עופות ועטלפים. יתרון נוסף שיהיה לתרכיב כללי שיינתן מוקדם במשך החיים, קשור לתופעת ה"הטבעה". כשמערכת החיסון נחשפת לראשונה לזן מסוים של נגיף שפעת, היא תגיב בשנים הבאות טוב יותר לחשיפה לנגיף אחר או לתרכיב עונתי אחר. מחקרים מתבצעים גם בכיוון זה. מכוני הבריאות בארה"ב הקציבו 51 מיליון דולר לשנה הראשונה, לשיתוף פעולה בין מוסדות לפיתוח וניסויים בתרכיב כללי נגד שפעת. על פי ההערכות, תרכיב מסוג זה יועיל במניעת מחלה למשך עשור ואף לכל החיים. החוקרים סוברים, כי תרכיב מוצלח כללי יהיה מבוקש יותר על ידי הציבור מתרכיבים עונתיים, ויתרום בכך להגנת אוכלוסיית כדור הארץ מזני שפעת עונתיים ומגפתיים (JAMA 2019;322:1942).

איתן ישראלי

ממש לפני ההודעה על התפרצות נגיף SARS-CoV-2, בנובמבר 2019, פורסם מאמר החוזה התפרצויות ומגפות של שפעת בקנה מידה גדול. במאמר צוין, כי בשנת 2009 מתו מהתפרצות שפעת החזירים 284,000 איש ברחבי העולם.

עד עתה, תרכיבי השפעת מכוונים נגד שני אנטיגנים המשותפים תדיר בנגיף השפעת, ההמאגלוטינין והניוראמינידאזה. בין הבעיות של גישה זאת ניתן למנות את הזמן של מספר חודשים מרגע זיהוי הזן החדש המתפרץ לבין ייצור תרכיב מתאים, ואת היעילות הנמוכה יחסית של הגנה בפני המחלה שהתרכיב מספק. בשנים מוצלחות מנע התרכיב כ-60% מהתחלואה ובשנים אחרות רק 10%. יעילות התרכיב של העונה שעברה מוערכת בכ-29%.

בעונה 2017-2018 נדבקו 49 מיליון איש בשפעת העונתית בארה"ב. 960,000 אושפזו ו-79,000 נפטרו מהמחלה. הערכות CDC הן שברחבי העולם נפטרו בשנה שעברה משפעת 650,000 איש. משום כך ארגונים וחברות מנסים מזה מספר שנים לפתח תרכיב כללי (אוניברסלי) שיגן בפני כל זני השפעת, הנוכחיים והעתידיים. אחת החברות היא ישראלית, ביונדואקס פארמצבטיקלס, המפתחת תרכיב בשם M-001, שהוא חלבון מהונדס הכולל תשעה פפטידים של פני שטח הנגיף וגם בתוכו, שהם שמורים מבחינה אבולוציונית בזני קבוצה A ו-B. התרכיב נבדק עתה בניסויים בשלב