סיכום נושאים עיקריים פנימית

מתוך שאלות שלב א'

הריסון 21

אפרת מיסקין

Efrat.miskin@gmail.com

רשימת נושאים:

אנדוקרינולוגיה: 4
סוכרת: 4
מחלות של אדרנל-קורטקס: 9
פאוכרומוציטומה: 13
תירוטוקסיקוזיס: 14
מחלות נוספות של בלוטת התריס: 18
מינרלים-עצם-פאראתירואיד: 21
עוד נושאים באנדוקרינולוגיה: 28
גסטרואנטרולוגיה: 31
IBD – מחלות מעי דלקתיות: 31
הפטיטיס ויראלי אקוטי: 38
הפטיטיס כרוני – ויראלי, אוטואימוני, NAFLD: 40
צירוזיס – שחמת כבד: 46
הפטיטיס משני לטוקסינים ותרופות: 51
גידולי כבד ודרכי מרה: 53
אנדוסקופיות של GI: 55
כיבים פפטיים: 58
הפרעות בוושט: 64
הפרעות ספיגה: 68
נושאים נוספים בגסטרו: 69
המטולוגיה ואונקולוגיה: 71
טיפול נוגד טסיות ונוגד קרישה: 71
אנמיה המוליטית: 75
תרומבוציטופניה: 79
הפרעות קרישה: 81
פוליציטמיה ורה ונאופלזיות מיאלופרוליפרטיביות נוספות: 85
תסמונות כשל מח עצם: 89
אנמיות נוספות: 92
הפרעות תאי פלזמה (Monoclonal Gammopathies): 95
עמילואידוזיס: 98
Acute Myeloid Leukemia (AML): 101
לויקמיות כרוניות: 104
לימפומות: 107
סרטן ריאה: 111
נושאים נוספים בהמטולוגיה: 113
זיהומיות: 115
אנדוקרדיטיס זיהומית IE: 115
פניאומוניה: 121
HIV: 126
מנינגיטיס: 136
Clostridium Difficile: 140
שחפת: 141
UTI, פילונפריטיס ופרוסטטיטיס: 145
זיהומים בחולים מושתלים: 147
אבצס מוחי: 149
נשיכות: 149
זיהומי מפרקים, רקמות רכות ועצמות: 150
מחלות שלשוליות אקוטיות והרעלות מזון: 153

זיהומים של מחוללים ספציפיים: 155
נושאים נוספים בזיהומיות: 159
נפרולוגיה: 162
מים ואלקטרוליטים: 162
חומצה-בסיס: 167
Acute kidney injury: 170
Chronic kidney disease: 175
מחלות גלומרולריות: 179
נושאים נוספים בנפרולוגיה: 186
קרדיולוגיה: 188
פרפור עליות: 188
יתר לחץ דם: 191
אי ספיקת לב: 194
קרדיומיופתיה ומיוקרדיטיס: 199
מחלות של הפריקרד: 205
מחלות מסתמיות: 208
מחלות של האאורטה: 211
ברדיאריתמיות: 212
טכיאריתמיות: 215
DVT ו-PE (=VTE): 217
בדיקה פיזיקלית קרדיו: 221
הדמיות לב לא פולשניות: 224
Ischemic Heart Disease: 227
יתר ל"ד ריאתי (PHTN): 230
ריאומטולוגיה: 233
ווסקוליטיס: 233
גאוט וחברים: 239
Rheumatoid arthritis: 241
SLE – לופוס: 245
Antiphospholipid syndrome (APS): 249
ספונדילוארתריטיס: 251
סרקואידוזיס: 255
סקלרודרמה (Systemic Sclerosis): 257
מיופתיות דלקתיות: 261
Familial Mediterranean Fever (FMF): 262
נושאים נוספים בריאומטולוגיה: 263
ריאות: 266
אסתמה: 266
COPD: 269
מחלות של הפליאורה: 272
הפרעות בתפקודי ריאה: 275
Interstitial lung disease: 277
ברונכיאקטזיות: 279
Sleep Apnea: 281
מחלות ריאה הקשורות לחשיפה תעסוקתית / סביבתית: 283
שונות: 284

דברים שמסומנים עם קו תחתון – היו עליהם שאלות באופן ישיר במבחני עבר.
דברים בורוד – אסוציאציות (שמנסות לעזור) לזכור.
דברים בכחול – עדכונים חדשים של הריסון 21.

אנדוקרינולוגיה:

סוכרת:

אבחנת סוכרת:

- מבוססת על **אחד מ-4 קריטריונים:**
  - **Hb A1C ≥ 6.5%** (במעבדה בלבד, לא בדיקת point of care)
  - **גלוקוז בצום** (של 8 שעות) ≥ **126** מ"ג/ד"ל
  - רמת **גלוקוז שעתיים לאחר העמסה** (של 75 גרם גלוקוז) ≥ **200** מ"ג/ד"ל
  - רמת **גלוקוז ≥ 200** מ"ג/ד"ל **בבדיקה רנדומלית + סימפטומים** של סוכרת (פולידיפסיה, פוליאוריה וכו').
- אם משתמשים בקריטריונים שקשורים לגלוקוז בדם – יש לאשש אותם ע"י בדיקה חוזרת ביום אחר.
- **בחולים עם מחלה חריפה** (ניתוח, זיהום, MI...) – לאור עליית הורמוני סטרס המעלים סוכר ובציטוקינים המורידים רגישות לאינסולין – יש נטייה לרמות סוכר גבוהות. במצבים אלו **אין להסתמך על רמות הגלוקוז בדם לשם אבחנת סוכרת והתחלת טיפול קבוע**, מומלץ לחזור על הבדיקה עם ההחלמה וחלוף הסטרס. בזמן המחלה החריפה אם המטופל מאושפז (ולא בחולה אמבולטורי) וערכי הסוכר מוגברים – יש לשמור על ערכי גלוקוז בין 140-180 (כולל טיפול באינסולין לזמן האשפוז במידת הצורך).

טיפול בסוכרת:

נקודות כלליות לגבי טיפול בסוכרת:

- ירידה במשקל ופעילות גופנית שניהם משפרים באופן בלתי תלוי את הרגישות לאינסולין.
- המלצות על פעילות גופנית – 150 דקות בשבוע (מחולק ל-3 ימים לפחות).
- **יעד טיפולי:**
  - Hb A1C – בעקרון <7%, בחולים נבחרים<6.5%, בחולים בקצוות הגיל או עם קומורבידיות / סיכון גבוה להיפוגליקמיה / תוחלת חיים צפויה קצרה – יעד גבוה יותר (לרוב <7.5% או <8%). יעד מתחת ל-6% נמצא לא מועיל ואף מזיק בחולים עם סיכון CV מוגבר.
  - רמת גלוקוז – ברוב האוכלוסייה בין 70-180 (70-130 בצום ועד 180 שעתיים לאחר ארוחה).

תרופות לסוכרת:

טבלת תרופות לסוכרת – מנגנון, אפקט, יתרונות, חסרונות, ק"א:

	MECHANISM OF ACTION	EXAMPLES[a]	HBA_{1c} REDUCTION (%)[b]	AGENT-SPECIFIC ADVANTAGES	AGENT-SPECIFIC DISADVANTAGES	CONTRAINDICATIONS
Oral						
Biguanides[c]	↓ Hepatic glucose production, ↑ insulin sensitivity, influence gut function	Metformin	1–2	Weight neutral, do not cause hypoglycemia, inexpensive, extensive experience, ↓ CV events	Diarrhea, nausea, lactic acidosis, vitamin B12 deficiency	Renal insufficiency (see text for GFR <30 mL/min), CHF, radiographic contrast studies, hospitalized patients, acidosis
α-Glucosidase inhibitors[c,e]	↓ GI glucose absorption	Acarbose, miglitol, voglibose	0.5–0.8	Reduce postprandial glycemia	GI flatulence, elevated liver function tests	Renal/liver insufficiency
Dipeptidyl peptidase IV inhibitors[c,e,f]	Prolong endogenous GLP-1 action; ↑ Insulin, ↓ glucagon	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin	0.5–0.8	Well tolerated, do not cause hypoglycemia	Angioedema/urticarial and immune-mediated dermatologic effects	Reduced dose with renal insufficiency
Insulin secretagogues: Sulfonylureas[c,e]	↑ Insulin secretion	Glibornuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glyburide, glyclopyramide	1–2	Short onset of action, lower postprandial glucose, inexpensive	Hypoglycemia, weight gain	Renal/liver insufficiency
Insulin secretagogues: Nonsulfonylureas[c,e,g]	↑ Insulin secretion	Mitiglinide, nateglinide, repaglinide	0.5–1.0	Short onset of action, lower postprandial glucose	Hypoglycemia	Renal/liver insufficiency (except repaglinide)
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[c,e,h]	↑ Renal glucose excretion	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	0.5–1.0	Do not cause hypoglycemia, ↓ weight and BP, renal protective, ↓ CV events	Urinary and genital infections, polyuria, dehydration, exacerbate tendency to hyperkalemia and DKA; see text	Moderate renal insufficiency, insulin-deficient DM[i]
Thiazolidinediones[c,e,j]	↓ Insulin resistance, ↑ glucose utilization	Pioglitazone, rosiglitazone	0.5–1.4	Lower insulin requirements	Peripheral edema, CHF, weight gain, fractures, macular edema	CHF, renal/liver insufficiency
Parenteral/Oral						
GLP-1 receptor agonists[c,e,k]	↑ Insulin, ↓ glucagon, slow gastric emptying, satiety	Dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide (oral formulation available)	0.5–1.0	Weight loss, do not cause hypoglycemia (unless combined with another insulin secretagogue or insulin); ↓ CV events	Injection, nausea, pancreatitis[g]	Renal disease, agents that also slow GI motility; medullary carcinoma of thyroid, pancreatic disease
Parenteral						
Amylin agonists[c,d,e,l]	Slow gastric emptying, ↓ glucagon	Pramlintide	0.25–0.5	Reduce postprandial glycemia, weight loss	Injection, nausea, ↑ risk of hypoglycemia with insulin	Agents that also slow GI motility
Insulin[c,d,e,m]	↑ Glucose utilization, ↓ hepatic glucose production, and other anabolic actions	See text and Table 404-4	Not limited	Known safety profile	Injection, weight gain, hypoglycemia	None
Medical nutrition therapy and physical activity[c]	↓ Insulin resistance, ↑ insulin secretion	Low-calorie, carbohydrate-controlled diet, exercise	1–3	Other health benefits	Compliance difficult, long-term success low	None

דגשים על כל קבוצה:

- **מטפורמין** – מקבוצת Biguanides. מפחיתה עמידות פריפרית לאינסולין ומעכבת GNG בכבד. תורמת לירידה במשקל ושיפור פרופיל ליפידים, מורידה סיכון CV. מקובל להתחיל בה, בעיקר בשמנים. ת"ל – עיקרית GI (שלשול, בחילות, חוסר תיאבון), ירידה ב-B12, נדיר MALA. ק"א – GFR<30 (להפחית מינון מתחת ל-45), מחלה כבדית כרונית, דברים שעלולים להעלות סיכון ל-MALA (מצבי חמצת, איס"ל לא יציבה, היפוקסמיה, חולים קריטיים, חשיפה לח"נ).
- **Sulfonylurea ו-glinides** – גורמות להפרשת אינסולין מהלבלב. בדומה לאינסולין גורמות להשמנה ועלולות לגרום להיפוגליקמיה. ק"א- איס"כ ואי ספיקה כבדית (חוץ מרפגליניד שמותר לתת באיס"כ כי הוא מפונה בכבד). סולפוניאלאוריאה יכולים לעשות אינטראקציות משמעותיות עם אלכוהול, קומדין, אספירין, קטוקונזול, אקרבוז ופלוקונזול. סולפונילאוריאה מתחילים ב-Gli שזאת סדרה גרועה כמוהם...
- **Pramlintide** – אגוניסט לאמילין שמופרש יחד עם אינסולין מתאי ביתא בלבלב. ניתנים בזריקה, גורמים לירידה במשקל, מורידים היפרגליקמיה לאחר אוכל. השם גם נגמר ב-tide כמו ב-GLP-1 והוא באמת דומה להם מהרבה בחינות (מוזרק, השפעה, ירידה במשקל...)
- **אינקרטינים** – **GLP-1 agonists / DPP4 antagonists**. אינקרטין הוא פפטיד אנדוגני שמופרש סביב אוכל – גורם להפרשת אינסולין בתגובה לגלוקוז, מדכא הפרשת גלוקגון, מאט התרוקנות של הקיבה, מדכא תיאבון. התרופות לא גורמות היפוגליקמיה בעצמן (יכולות בשילוב עם סולפונילאוריאה) ולא גורמות לעלייה במשקל.
  - **GLP-1** – סיומת tide- שם נגמר ב-glutide- כי זה עושה גאות (tide) של GLP (gl). ניתנות בזריקות SC. מורידות במשקל. ת"ל: הנפוצות GI, יכול לגרום לפנקראטיטיס, בבעלי חיים העלה שכיחות medullary thyroid carcinoma ולכן אסור לשימוש בחולים עם MTC או MEN (חלק מהתכשירים, לא Exenatide). איס"כ מהווה ק"א. הוכחו כ**מורידות** אירועים CV בחולים עם **CVD** (למעט exentide ו-Lixisenatide – אלו עם ה-X) ומורידות **נפרופתיה** סוכרתית. חלק מהתרופות ממשפחת GLP-1 אושרו גם לירידה במשקל בלי DM.

- **DPP4i** – מעכב את הפירוק של GLP-1, ניתן PO. יכול לגרום לת"ל עוריות קשות ופנקראטיטיס (פחות מ-GLP-1). ניתן לתת באיס"כ אך מצריך התאמת מינון. השמות נשמעים כמו GLP-inh ← אינהיביטור שעחר ל-GLP.

- **TZDs** – מפחיתות עמידות פריפרית לאינסולין. עלולות לגרום להחמרה באיס"ל, צבירת נוזלים, עלייה במשקל, בצקת מקולרית ושברים. ק"א – איס"ל NYHA III/IV, מחלות כבד (למעט כבד שומני קל כי התרופה עוזרת בפינוי שומן מהכבד). מותר לתת באיס"כ (למרות שבטבלה כתוב שלא). השם glitazone- מכיל T ו-Z כמו **TZ**D.
- **α-glucosidase inhibitors** – אקרבוז. מונעות ספיגה של סוכר במעי. ניתן לשימוש גם ב-DM1. תופעות לוואי בעיקר GI (כאבי בטן, נפיחות ושלשולים), הפרעה בתפקודי כבד. ק"א- מחלות מעי דלקתיות, מצבים הפוגעים בתנועתיות המעי, אי ספיקה כלייתית / כבדית. מתן של תרופה זו יחד עם תרופות אנטי-היפרגליקמיות אחרות (כמו סולפונילאוריאה) מעלה סיכון להיפוגליקמיה.
- **SGLT2i** –
  - חוסמות את תעלת גלוקוז/נתרן בטובול הפרוקסימלי של הכליה ← הפרשת גלוקוז ביתר ללא ספיגה חזרה. מנגנון לא תלוי באינסולין וללא קשר לעמידות לאינסולין.
  - **יתרונות:** מורידות ב**משקל** (הודות לאובדן גלוקוז בשתן) ומורידות מעט **ל"ד** (הודות לאובדן נתרן בשתן ואפקט דיורטי). בחולים עם DM2 מורידות אירועים **CV** ואשפוזים חוזרים בשל **CHF**. בחולים עם HFrEF עם או בלי סוכרת ברקע דפגליפלוזין ואמפגליפלוזין הראו ירידה בהחמרת HF ותמותה CV. מורידות סיכון ל**נפרופתיה** סוכרתית.
  - **חסרונות:** מעלות סיכון ל**זיהומים אורוגניטליים** (אך לא מהווה ק"א מוחלטת). היות שמעלות ייצור גלוקגון – מעלות סיכון ל-**Euglycemic DKA** (יזוהה ע"י AG גבוה, יטופל כ-DKA רק עם גלוקוז בנוזלים מההתחלה), ולכן מסוכן לתת בכל סוכרת שיש בה חסר אינסולין ולא רק עמידות.
  - **ק"א:** אסורות באיס"כ משמעותית – אין להתחיל אם GFR<45 ואין להשתמש אם GFR<30 (אך בעלות אפקט מגן על הכליות בשלבים מוקדמים יותר).

סיכום סוגיות לגבי התרופות:

השפעה על המשקל	- תרופות **שמורידות** במשקל: מטפורמין, GLP-1, SGLT2i, Pramlintide. - תרופות **שמעלות** במשקל: אינסולין, סולפונילאוריאה ורפגליניד, TZDs. - תרופות **שלא משפיעות** על המשקל: DPP4i.
תרופות שגורמות להיפוגליקמיה	אינסולין, insulin secretagogues (סולפונילאוריאה ורפגליניד).
תרופות שמותר לתת באיס"כ משמעותית	TZDs, רפגליניד, DPP4i (מצריך התאמת מינון), אינסולין.
תרופות שאסור לתת באי ספיקת כבד	מטפורמין (בטקסט), אינסולין סקרטגוגים (סולפונילאוריאה, רפגליניד), אקרבוז, TZDs.
תרופות שאסור לתת באיס"ל משמעותית	מטפורמין, DPP4i.
תרופות שמורידות סיכון קרדיווסקולרי (נעדיף אותן בחולים עם CVD)	חלק מ-GLP-1, SGLT-2, מטפורמין (דומה לאלו שמורידות במשקל). * בנוסף, SGLT-2 גם טובות ל-CHF.
תרופות שמפחיתות נפרופתיה סוכרתית	חלק מ-GLP-1, SGLT-2.

טיפול בחולה הסוכרתי בזמן אשפוז:

- היפרגליקמיה (בחולה עם סוכרת ידועה או לא), מהווה גורם פרוגנוסטי רע בחולה עם מחלה קריטית. מנגד, איזון קפדני מדיי של הסוכר עלול גם הוא להחמיר פרוגנוזה בשל היפוגליקמיות.
- **המטרה** היא להשיג ערכים קרובים לנורמוגליקמיה ולהימנע מהיפוגליקמיה. במחקר **NICE SUGAR** – הראו שאיזון אדוק מדיי עלול להחמיר פרוגנוזה. ההמלצות היום – שמירה על ערכי סוכר בדם של **140-180.** בחולים נבחרים (קלים יותר) ניתן לשקול יעד של 110-140 תוך הימנעות מהיפוגליקמיות.
- מקובל להפסיק טיפול פומי לסוכרת בחולה מאושפז.
- בחולים קריטיים (בט"נ) מקובל לתת אינסולין תוך ורידי משום שהספיגה של אינסולין SC אינה צפויה. התכשיר המועדף IV הוא regular insulin – יעיל כמו האנאלוגים לאינסולין אך יותר זול. בחולים יציבים ניתן לתת אינסולין SC בשיטת באזאל-בולוס.

תסמונות אקוטיות של היפרגליקמיה:

DKA:

- **פתופיזיולוגיה:** DKA נובע מחסר אינסולין משמעותי בשילוב עם עלייה באנזימים קאונטר-רגולטוריים ← שחרור חומצות שומן חופשיות ← ייצור גופי קטון בכבד. לרוב הטריגר הוא מחלה זיהומית, מחלה חריפה אחרת, הפסקת טיפול באינסולין (מכוונת או לא).
- **ההסתמנות הקלינית** העיקרית של DKA היא עם תסמיני GI, כולל כאבי בטן והקאות. תיתכן תמונה דמוית בטן חריפה ואף עלייה בעמילאז (לרוב עם ליפאז תקין), מבלי שיש פתולוגיה בטנית אמיתית. ייתכנו גם טכיקרדיה, ל"ד נמוך, נשימות קוסמאול וריח פירותי בנשימה, פוליאוריה וצמא.
- **טיפול ב-DKA:** יש לא מעט שאלות על זה

1. Confirm diagnosis (↑ serum glucose, ↑ serum β-hydroxybutyrate, metabolic acidosis).
2. Admit to hospital; intensive care setting may be necessary for frequent monitoring, if pH <7.00, labored respiration, or impaired level of arousal.
3. Assess:
   Serum electrolytes (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonate, phosphate)
   Acid-base status—pH, HCO_3^-, PCO_2, β-hydroxybutyrate
   Renal function (creatinine, urine output)
4. Replace fluids: 2–3 L of 0.9% saline or lactated Ringer's over first 1–3 h (10–20 mL/kg per hour); subsequently, 0.45% saline at 250–500 mL/h; change to 5% glucose and 0.45% saline or lactated Ringer's at 150–250 mL/h when blood glucose reaches 250 mg/dL (13.9 mmol/L).
5. Administer short-acting regular insulin: IV (0.1 units/kg), then 0.1 units/kg per hour by continuous IV infusion; increase two- to threefold if no response by 2–4 h. If the initial serum potassium is <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), do not administer insulin until the potassium is corrected. Subcutaneous insulin may be used in uncomplicated, mild-moderate DKA with close monitoring.
6. Assess patient: What precipitated the episode (noncompliance, infection, trauma, pregnancy, infarction, cocaine)? Initiate appropriate workup for precipitating event (cultures, CXR, ECG, etc.).
7. Measure blood glucose every 1–2 h; measure electrolytes (especially K^+, bicarbonate, phosphate) and anion gap every 4 h for first 24 h.
8. Monitor blood pressure, pulse, respirations, mental status, fluid intake and output every 1–4 h.
9. Replace K^+: 10 meq/h when plasma K^+ <5.0–5.2 meq/L (or 20–30 meq/L of infusion fluid), ECG normal, urine flow and normal creatinine documented; administer 40–80 meq/h when plasma K^+ <3.5 meq/L or if bicarbonate is given. If initial serum potassium is >5.2 mmol/L (5.2 meq/L), do not supplement K^+ until the potassium is corrected.
10. See text about bicarbonate or phosphate supplementation.
11. Continue above until patient is stable, glucose goal is 8.3–11.1 mmol/L (150–200 mg/dL), and acidosis is resolved. Insulin infusion may be decreased to 0.02–0.1 units/kg per hour.
12. Administer long-acting insulin as soon as patient is eating. Allow for a 2- to 4-h overlap in insulin infusion and SC long-acting insulin injection.

- **דגשים על הטיפול** (שלא מופיעים למעלה):
  - לאחר השעות הראשונות של מתן הרטמן או סליין מלא – מחליפים ל-0.45% כדי למנוע חמצת היפרכלורמית בהמשך.
  - טיפול בביקרבונט אינו מקובל לטיפול ב-DKA אלא במצבים של חמצת קיצונית – pH<7 (או pH<7.1 תלוי איפה בספר).
  - יש לשקול מתן פוספור כאשר רמתו מתחת ל-1.
  - יש לדחות את מתן האינסולין כאשר רמת האשלגן הראשונית קטנה מ-3.3.
- **הטיפול** ב-DKA עלול להוביל להפרעות אלקטרולטריות: היפוקלמיה, היפומגנזמיה, היפופוספטמיה.

HHS:

- מצב היפראוסמוטי היפרגליקמי לא קטוטי. מהווה בעיקר סיבוך של type 2 DM. בד"כ באנשים מבוגרים, לרוב עם טריגר כמו זיהום, שבץ, MI. אובדן המים הוא משמעותי ויכול להגיע עד 9-10 ליטרים. תמותה עד 15%.
- אוסמולריות הדם תהיה גבוהה, נתרן (מחושב עפ"י גלוקוז) יהיה גבוה.
- יכולה להיות חמצת קלה, לקטית, אבל המרכיב העיקרי הוא לא של חמצת בניגוד ל-DKA.
- עיקר הטיפול: החזר נפח, טיפול בטריגר, איזון גליקמי ע"י אינסולין ואלקטרוליטרי.
- **החזר נפח ונוזלים** – הדגש העיקרי של הטיפול (פעמים רבות ערכי הגלוקוז יורדים משמעותית רק ע"י החזר נפח ללא אינסולין). בחולים עם ל"ד נמוך / טכיקרדיה מתחילים עם סליין איזוטוני 0.9% – 1-3 ליטר ב-2-3 שעות ראשונות. עם התייצבות המודינאמית ובעיקר עם ערכי נתרן >150 – ממשיכים עם סליין היפוטוני. בהמשך נותנים אפילו D5W ומים בזונדה.

חולים שפיתחו HHS צריכים להשתחרר עם אינסולין (בהמשך חלקם יוכלו לחזור ל-PO).

סיבוכים ארוכי טווח של סוכרת:

- ניתן **לחלק את הסיבוכים** ארוכי הטווח ל: מיקרווסקולריים (רטינופתיה, נפרופתיה, נוירופתיה), מאקרווסקולריים (מחלה קורונרית, אירועים צרברווסקולריים, PVD), ונוספים (למשל נטייה לזיהומים וביטויים עוריים).
- **איזון גליקמי וסיבוכי סוכרת:**
  - משך ורמת ההיפרגליקמיה נמצאים בקורולציה עם הופעת סיבוכים מיקרו- ומאקרו-וסקולריים.

- יש קשר סיבתי ברור בין היפרגליקמיה כרונית להיווצרות סיבוכים מיקרווסקולריים, בעוד שבסיבוכים המאקרווסקולריים הקשר הסיבתי הוא לא כזה פשוט כי יש עוד גורמים שמשפיעים.
- הרבה פעמים סיבוכים מיקרווסקולריים באים ביחד (מעידים על כך שהמטופל עם המחלה שנים רבות וכנראה לא מאוזן).

- פרט לאיזון גליקמי, אסטרטגיות נוספות למניעת סיבוכים ווסקולריים: איזון ל"ד ודיסליפידמיה, הפסקת עישון, ACEi למניעת התקדמות נפרופתיה סוכרתית.
- בשנים האחרונות נצפה שיפור הן בשרידות והן בשיעור הסיבוכים בחולי סוכרת סוג 1.
- **המלצות למעקב סיבוכים:**

בדיקה	תדירות	מתי להתחיל?	הערות
Hb A1C	2-4 בשנה	מייד	פעמיים בשנה במטופל מאוזן, 4 בשנה במטופל לא מאוזן או לאחר שינוי טיפול תרופתי
ל"ד	2-4 בשנה	מייד	
רגליים	עצמית – יומיומית במרפאה – 1-2 בשנה		
עיניים	1-2 בשנה	DM1 – 5 שנים מאבחנה DM2 – מייד	
פרופיל ליפידים	1-2 בשנה		
נוירופתיה	1 בשנה		
חלבון בשתן, קריאטינין בדם (GFR)	1 בשנה	DM1 – 5 שנים מאבחנה DM2 – מייד	

- **המלצות למניעת סיבוכים:**
  - מומלץ לשקול **טיפול באספירין למניעה ראשונית** של מחלות קרדיווסקולריות במטופלים חולי סוכרת עם ג"ס קרדיווסקולריים נוספים (מעל גיל 50 יחד עם ג"ס נוסף כמו יל"ד, דיסליפידמיה, עישון, היסטוריה משפחתית, אלבומינוריה).
  - מומלץ **לחסן** כל חולה סוכרת לשפעת, פניאומוקוק וקורונה.
- **יעדים בחולי סוכרת:**
  - **ליפידים** – LDL<100 (בבני 40-75 או מתחת לגיל 40 עם ג"ס CV נוסף) / LDL<70 (בחולים עם CHD בכל גיל או בני 40-75 עם ג"ס CV נוסף). HDL>40-50, TG<150.
  - ל"ד – **< 140/90** בכל חולי הסוכרת, **<130/80** אם יש ג"ס CV נוספים.

נוירופתיות אוטונומיות:

אחת מהנוירופתיות שיכולות להופיע כסיבוך של סוכרת. מביאה לירידה בוריאביליות של הדופק, טכיקרדיה במנוחה ואורתוסטטיזם, ייתכן גם הזעת יתר בידיים וירידה בהזעה ברגליים (מוביל לרגליים יבשות ומעלה סיכון לכיבים).

נפרופתיה סוכרתית:

- מפורט (קצת אחרת) גם תחת מחלות גלומרולריות.
- סיבוך מיקרווסקולרי של סוכרת. מהווה את הסיבה הראשונה ל-ESRD בעולם המערבי. סיבת המוות העיקרית בחולים אלו – סיבוכי אתרוסקלרוזיס (אלבומינוריה ופרוטאינוריה קשורים לסיכון מוגבר למחלת לב כלילית). דיאליזה בחולי סוכרת היא עם יותר סיבוכים.
- רק 20-40% מחולי סוכרת יפתחו נפרופתיה, ולכן ככה"נ יש מרכיב של גורמים גנטיים וסביבה שמשפיעים על פיתוחה.
- ישנה קורולציה בין נפרופתיה לרטינופתיה סוכרתית (ב-DM1 ב-90% תהיה גם רטינופתיה, ב-DM2 פחות – סביב 60%).
- ג"ס ידועים לנפרופתיה סוכרתית: רקע משפחתי של נפרופתיה סוכרתית, גזע (שחורים, אינדיאנים, היספניים).
- שלבי נפרופתיה סוכרתית: בשנים הראשונות היפרפילטרציה + היפרטרופיה (יכולה להיות בשלב זה דווקא עלייה של GFR) ← **מיקרואלבומינוריה** (יחס אלבומין/קריאטינין 30-300 **מ"ג/ג'**) ← ב-50% התפתחות **מאקרואלבומינוריה** (>300) ← 50% מהם יפתחו איס"כ עד ESRD.
- כל חולה צריך להיבדק לחלבון בשתן ולקריאטינין (הערכת GFR) כל שנה (ב-DM1 להתחיל את הבדיקות לאחר 5 שנים של מחלה וב-DM2 מייד עם האבחנה).

- טיפול – חשוב לאזן ל"ד (לפי היעדים מעלה). מרגע שיש **אלבומינוריה** לטפל ב-**ACEi** או **ARB**. במידה ולא ניתן לתת ACEi/ARB או שהל"ד לא נשלט – **משתנים**, **CCB** (**נון-דהידרופירידינים** כמו ורפמיל ודילתיאזם) או BB – גם להם יש אפקט אנטי-פרוטאינורי (אמנם פחות מ-ACEi ו-ARBs). אם עדיין לא נשלט – MRA (לעקוב אחרי אשלגן). בחולי DM2 לתת SGLT2i. אין צורך בהגבלת חלבון בתזונה.

היפוגליקמיה בחולי סוכרת:

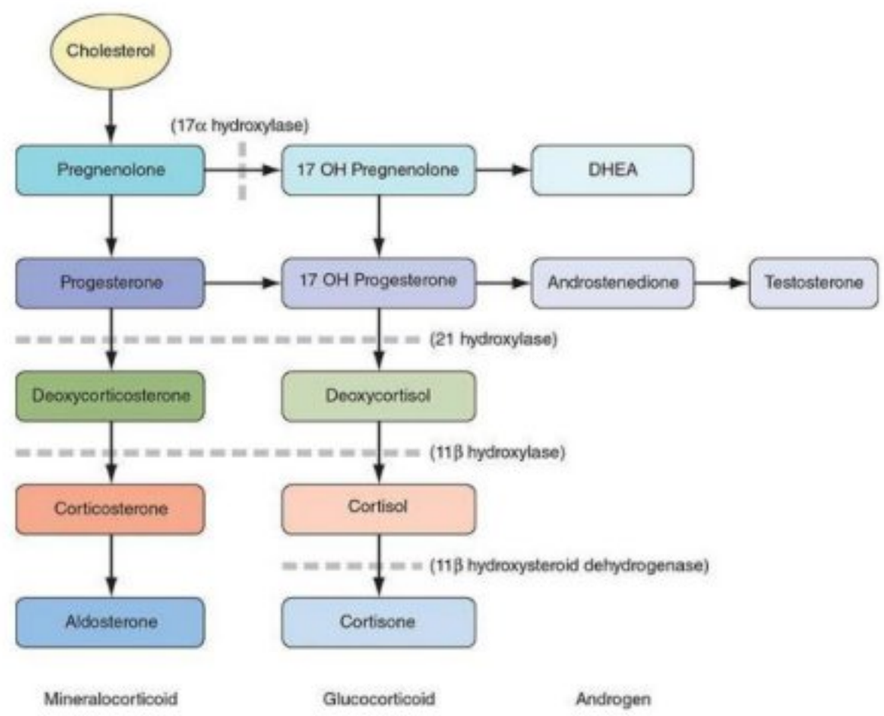
- מתרחשת יותר ב-DM1 (מובילה למוות ב-6-10% מחולי DM1). פחות מתרחשת ב-DM2 אלא אם מטופלים באינסולין. יותר שכיחה ב-Hb A1C נמוך, אך יכולה להתרחש בכל A1C.
- בעיקר מקושרת לטיפול באינסולין, סולפונילאוריאה וגלינידים. לגבי יתר התרופות – לא גורמות בעצמן להיפו, אבל אם ניתנות בשילוב עם הנ"ל מעלות סיכון להיפו.
- היפוגליקמיה חוזרת בחולי סוכרת עלולה לגרום ל- **Hypoglycemia-associated autonomic failure** – מצב בו יש **פגיעה ב-counter-regulation של גלוקוז** (ירידה בהפרשה פיזיולוגית של גלוקגון ועליה בסף להפרשת אפינפרין בתגובה לירידה בסוכר) ול-**hypoglycemia unawareness** (בשל הירידה בהפרשת אדרנלין בעת היפו – יש פחות סימפטומים אדרנרגיים ← ירידה במודעות להיפו ← פחות תגובה התנהגותית של צריכת פחמימות). אלו גורמים למעגל רשע של סיכון מוגבר להיפוגליקמיה (עד פי 25). אולם, הנ"ל יכולים להיות הפיכים – אם נמנעים מהיפו למשך 2-3 שבועות ע"י איזון פחות מחמיר של רמות הסוכר.

סוכרת הריונית:

- סוכרת המתפתחת בטרימסטר שני או שלישי.
- רוב הנשים לאחר ההיריון חוזרות לתפקוד תקין של משק הסוכר, אך לטווח הארוך יש סיכון מוגבר של עד 60% לפתח סוכרת ב-10-20 השנים הבאות. כמו כן, לילודים יש סיכון מוגבר לתסמונת מטבולית ו-DM2.
- מומלץ על screening לסוכרת לפחות כל 3 שנים בנשים לאחר סוכרת היריון.

מחלות של אדרנל-קורטקס:

מסלולי יצירת הורמונים סטרואידליים באדרנל:



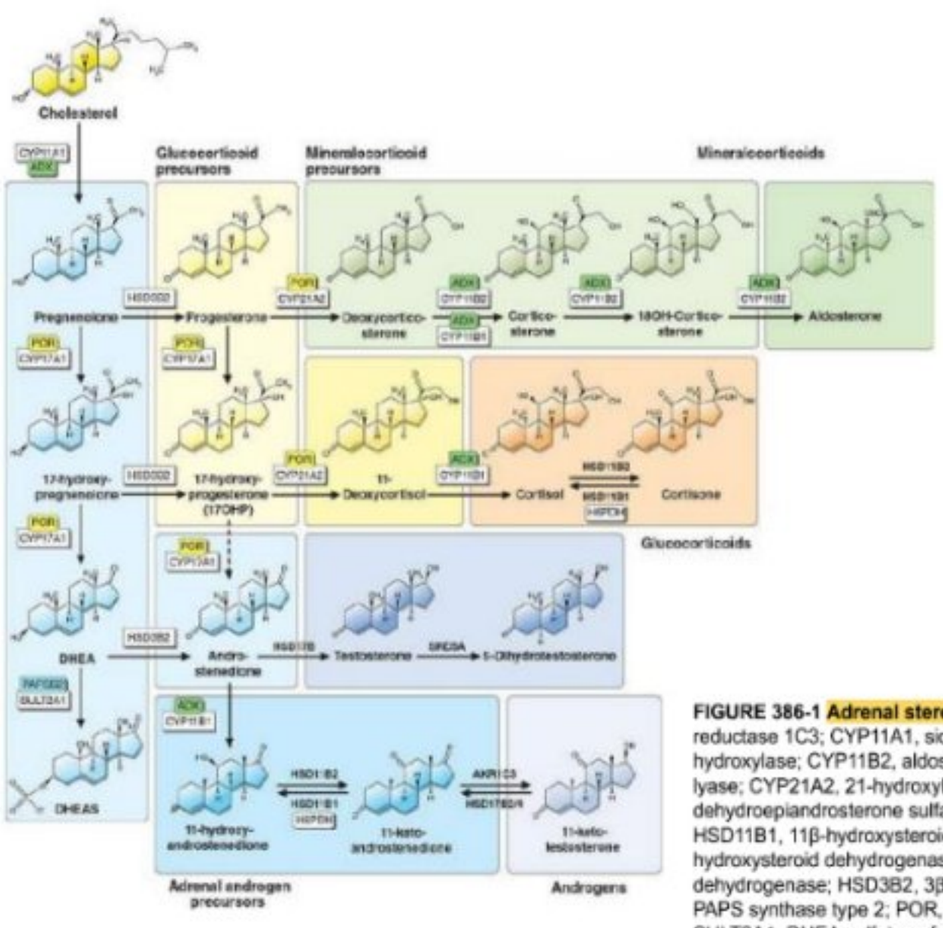
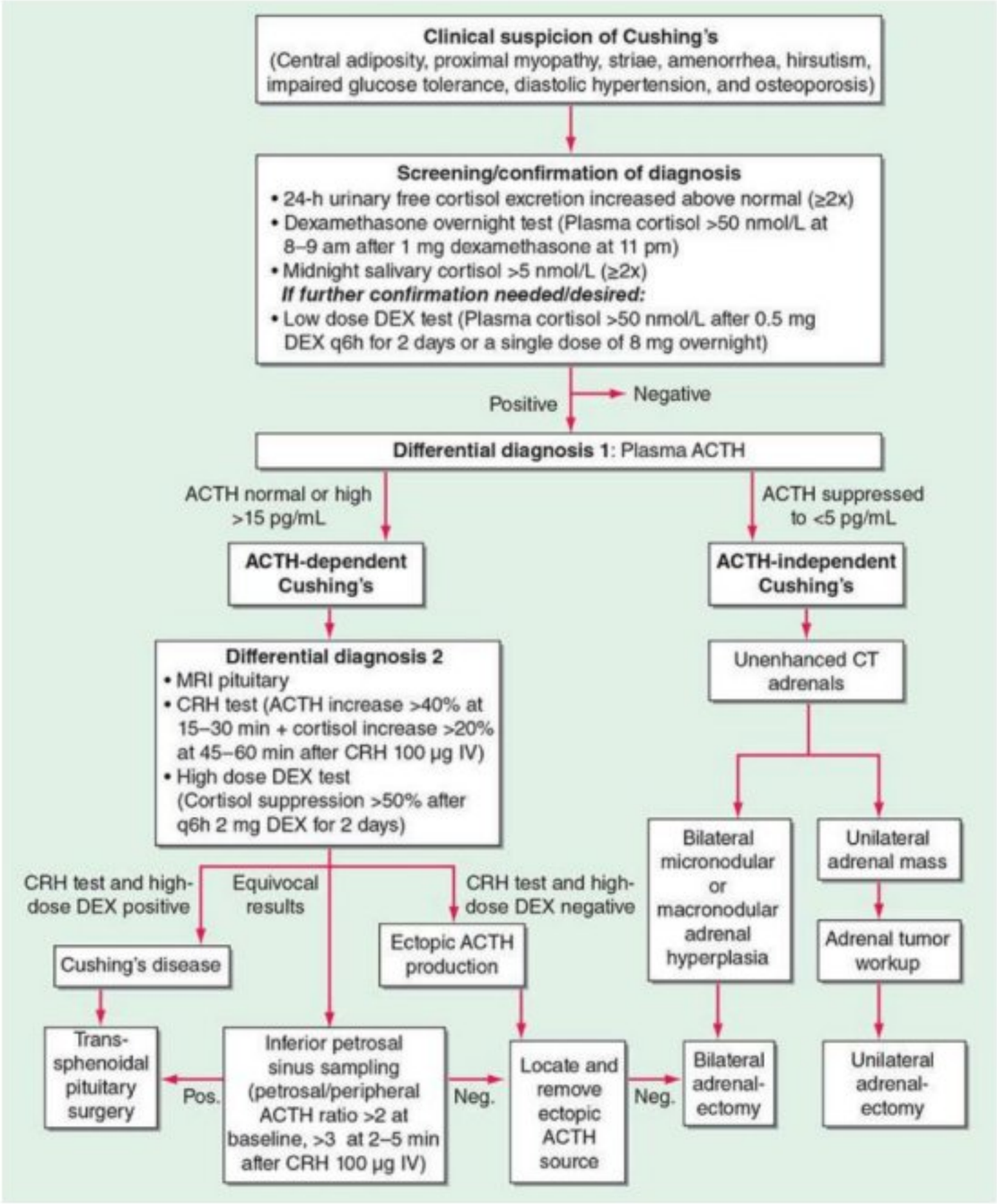


FIGURE 386-1 Adrenal steroidogenesis. ADX, adrenodoxin; AKR1C3, aldo-keto reductase 1C3; CYP11A1, side chain cleavage enzyme; CYP11B1, 11β-hydroxylase; CYP11B2, aldosterone synthase; CYP17A1, 17α-hydroxylase/17,20 lyase; CYP21A2, 21-hydroxylase; DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; H6PDH, hexose-6-phosphate dehydrogenase; HSD11B1, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1; HSD11B2, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; HSD17B, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase; HSD3B2, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; PAPSS2, PAPS synthase type 2; POR, P450 oxidoreductase; SRD5A, 5α-reductase; SULT2A1, DHEA sulfotransferase.

Cushing's syndrome – עודף גלוקוקורטיקואידים:

- **אטיולוגיה:**
  - הסיבה השכיחה ביותר – טיפול סטרואידלי כרוני.
  - הסיבה האנדוגנית השכיחה הביותר – אדנומה המפרישה ACTH בהיפופיזה (Cushing's disease).
  - הגורם השכיח ביותר ל-ACTH אקטופי – קרצינואיד.
- **קליניקה:**
  - התסמינים הספציפיים ביותר: שבירות של העור, easy bruising, חולשת שריר פרוקסימלית וסטריות סגולות רחבות (מעל 1 ס"מ).
  - במעבדה: היפוקלמיה ובססת מטבולית (בשל השפעה מינרלוקורטיקואידית של עודפי הקורטיזול).
  - אם זה קושינג בשל ACTH אקטופי – המחלה בד"כ סוערת יותר.
- **אלגוריתם אבחנתי:**

CAUSES OF CUSHING'S SYNDROME	FEMALE:MALE RATIO	%
ACTH-Dependent Cushing's		**90**
Cushing's disease (= ACTH-producing pituitary adenoma)	4:1	75
Ectopic ACTH syndrome (due to ACTH secretion by bronchial or pancreatic carcinoid tumors, small-cell lung cancer, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and others)	1:1	15
ACTH-Independent Cushing's	**4:1**	**10**
Adrenocortical adenoma		5–10
Adrenocortical carcinoma		1
Rare causes: macronodular adrenal hyperplasia; primary pigmented nodular adrenal disease (micro- and/or macronodular); McCune-Albright syndrome		<1



- הצעד הראשון בעת חשד – ביסוס האבחנה ע"י **בדיקות סקר**:
  - בשביל לאבחן צריך כמה בדיקות שיהיו פתולוגיות באופן עקבי (בעיקר אם הראשונה הייתה גבולית או ב-incidentaloma באדרנל). עדיף להסתמך על שתי בדיקות שונות כדי לחזק את החשד.
  - איסוף שתן צריך להיות פתולוגי ב-3 מדידות נפרדות.
  - דברים שיכולים לשבש את תוצאות הבדיקות:
    - איסוף שתן לא מלא – יראה כאילו כמות הקורטיזול תקינה.
    - תרופות שמפעילות CYP3A4 (כמו אנטי-אפילפטיות) – יפרקו מהר את הדקסמתזון והוא פחות יידבא את הקורטיזול (יכול לגרום ל-FP).
    - גלולות למניעת היריון – מעלות את רמות ה- cortisol binding protein כך שרמות הקורטיזול הכולל יהיו גבוהות יותר ויראה כאילו דקסמתזון לא מצליח לדכא אותו (FP).
    - FP באיסוף שתן יכול להיות במצבי דיכאון, השמנה, צריכת אלכוהול.
  - אין מקום בבירור למדידת קורטיזול מבודדת בבוקר! או איסוף שתן 24 שעות, או קורטיזול ברוק בחצות, או בדם בבוקר לאחר דקסמתזון שניתן בלילה.
  - במידה ובדיקות אלו לא חד משמעיות או שהאבחנה לא ברורה – אפשר להתקדם למבחן דיכוי דקסמזון ממושך (Low dose).
- השלב הבא – מדידת **ACTH** בפלסמה ע"מ להבחין בין קושינג שנובע מהפרשה עודפת של ACTH (ע"י ההיפופיזה או אקטופי) או מהפרשה אוטונומית של קורטיזול ע"י האדרנל (אז ACTH יהיה מדוכא ולכן נמוך).
- אם ACTH נמוך (**ACTH independent**) – עושים **CT אדרנלים** ללא ח"נ.
- אם ACTH תקין/גבוה (**ACTH dependent**) – עושים **MRI של ההיפופיזה**, אבל זאת מפספסת גידולים ב-40%, ולכן בכל מקרה עושים **עוד בדיקות**. המטרה של הבדיקות הנוספות היא להבחין בין מקור היפופיזרי לאקטופי, והן משתמשות בעיקרון שרוב האדנומות בהיפופיזה עדיין מציגות מאפיינים רגולטוריים (כולל דיכוי ACTH ע"י מינונים גבוהים של גלוקוקורטיקואידים, ותגובה ל-CRH) ורוב המקורות האקטופיים לא מגיבים. במידה ותוצאות שתי הבדיקות האלו יצאו סותרות או בכל ספק אחר – ניתן לעשות Bilateral inferior petrosal sinus sampling (IPSS) – מדידה של ACTH בפטרזל ובדם פריפרי לפני ואחרי מתן CRH (אם יחס central/plasma מעל 2 בבסיס ומעל 3 לאחר מתן CRH – מכוון ל-Cushing disease כלומר למקור היפופיזרי).

עודף פעילות מינרלוקורטיקואידית:

- **לא נדיר** – במהווה סיבה ב-5-12% מהחולים עם יתר ל"ד.
- **אטיולוגיות:**
  - **הסיבה העיקרית** לעודף פעילות אדרנלית היא **היפראלדוסטרוניזם ראשוני**, כאשר ב-60% מהמקרים זה Bilateral micronodular hyperplasia (כלומר היפרפרלזיה בילטרלית) וב-40% מדובר באדנומה חד צדדית של האדרנל (Conn's adenoma). סיבה נוספת (ונדירה) להיפראלדוסטרוניזם ראשוני – Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism (פגם גנטי בו הבקרה על ייצור אלדוסטרון הוא ע"י ACTH ולא RAAS).

- **סיבות נוספות** – SAME (בעיה ב-HSD11B2 שאמור להפוך קורטיזול לקורטיזון הלא פעיל בכליה – גנטי או ליקריץ), קושינג, ACC, CAH (בשל בעיה ב-CYP11B1 או CYP17A1), Liddle's syndrome.

- **קליניקה**: יתר ל"ד, היפוקלמיה, בססת מטבולית, רמודלינג של המיוקרד, לעיתים בצקות. לא בכל המקרים יופיעו הפרעות אלקטרוליטריות.
- **אלגוריתם ניהול:**

- בירור לעודף של מינרלוקורטיקואידים יבוצע כאשר יש יתר ל"ד עם: ל"ד עמיד לטיפול (מעל 3 תרופות) / היפוקלמיה / מסה באדרנל / סיפור משפחתי של יל"ד או מחלה CV לפני גיל 40.

- בדיקת סקר – ARR: יש לבצע לאחר הפסקת אלדקטון ל-4 שבועות ותיקון היפוקלמיה, את יתר התרופות ליל"ד אין צורך להפסיק (אלא אם התוצאות לא חד משמעיות ואז לשקול הפסקת BB לשבועיים – כי BB עלול לגרום לעליית יחס ARR ולתוצאה FP).

- אם בדיקת הסקר חיובית – יש צורך בבדיקה לאישור האבחנה ע"י מבחן דיכוי (עם עירוי סליין, העמסת נתרן אורלית או פלודרוקורטיזון).

- אם האישוש חיובי ← CT ללא ח"נ לאדרנלים.

* BB מעלים יחס ARR בעוד ש-ACEi ו-ARBs מורידים ARR.

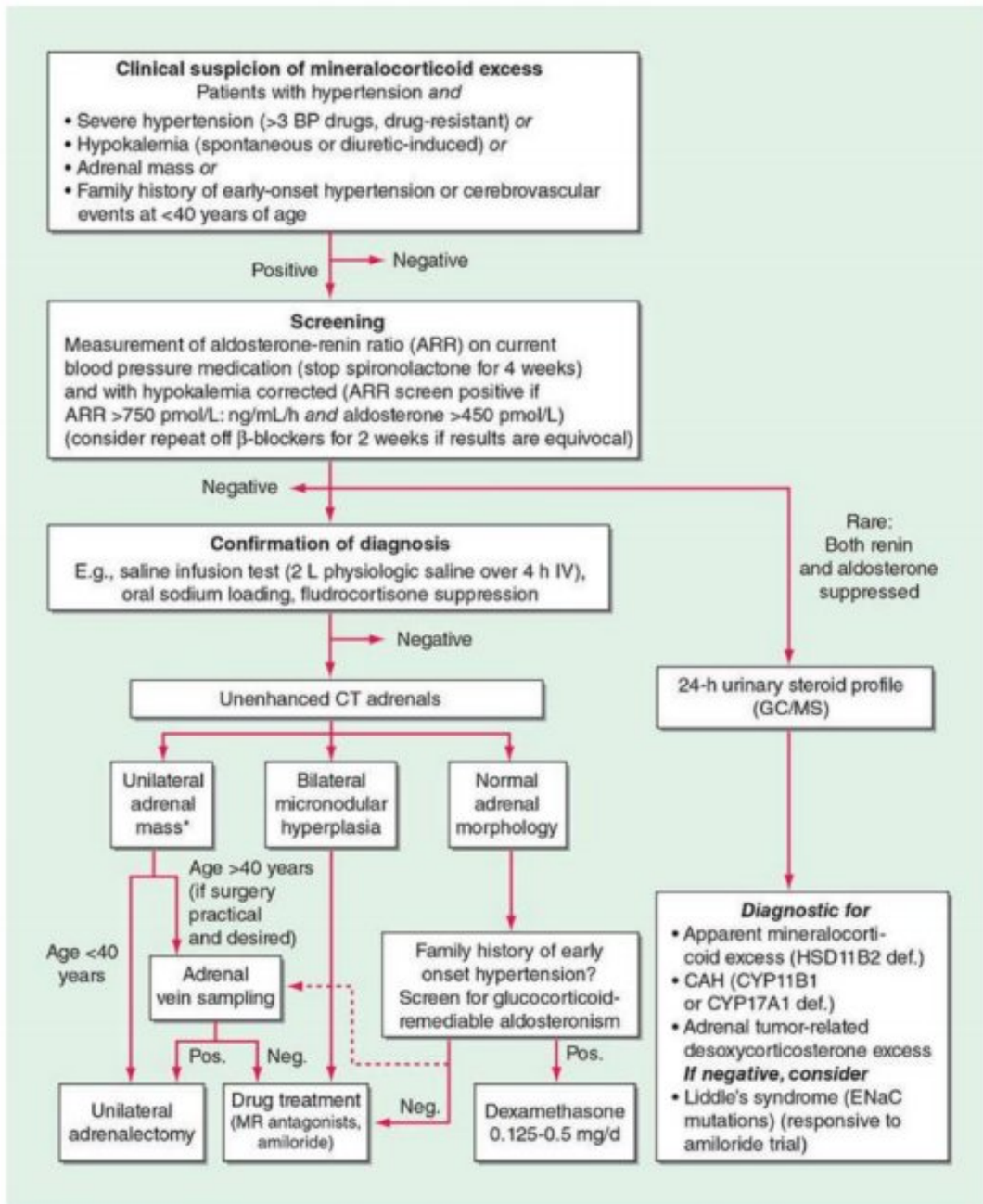


FIGURE 386-12 Management of patients with suspected mineralocorticoid excess. *Perform adrenal tumor workup (see Fig. 386-13). BP, blood pressure; CAH, congenital adrenal hyperplasia; CT, computed tomography; ENaC, epithelial

אינסידנטילומה באדרנל:

- עבור כל אינסידנטילומה **מעל 1 ס"מ** צריך לשאול: 1. מאפיינים ממאירים? 2. פעיל הורמונלית?

- כל אינסידנטילומה **מעל 1 ס"מ** דורשת בירור.
- בשלב ראשון של הבירור עושים לכולם בירור אנדוקריני, כולל:
  - בדיקת **מטאנפרינים** בדם / באיסוף שתן 24 שעות.
  - בדיקות **סקר לקושינג** – הבדיקה הראשונית היא דיכוי ע"י דקסמתזון, ואם חיובית – צריך לאשש עם מספר בדיקות נוספות.
  - **רנין ואלדוסטרון** – רק כאשר יש יתר ל"ד (גם אם לא עמיד) או היפוקלמיה!
  - **הורמוני מין** – בממצאים > 4 ס"מ!
- אם יש פעילות הורמונלית – אינדיקציה לניתוח.
- ממצאים **חשודים לממאירות**: גודל>**4 ס"מ**, צפיפות<**20 HU**.
- אם הממצא לא חשוד לממאירות ולא פעיל הורמונלית – אין צורך בבירור או מעקב נוסף.
- טרם החלטה על ניתוח חשוב לעשות בירור אנדוקריני לכולם, כולל אלו עם גידול בעל מאפיינים חשודים לממאירות, כי זה משפיע על הניהול סביב הניתוח: אם יש קושינג אז צריך למנוע אדיסון לאחר כריתת הבלוטה, אם יש פיאו חשוב לתת טיפול אנטי-סימפתטי סביב הניתוח...

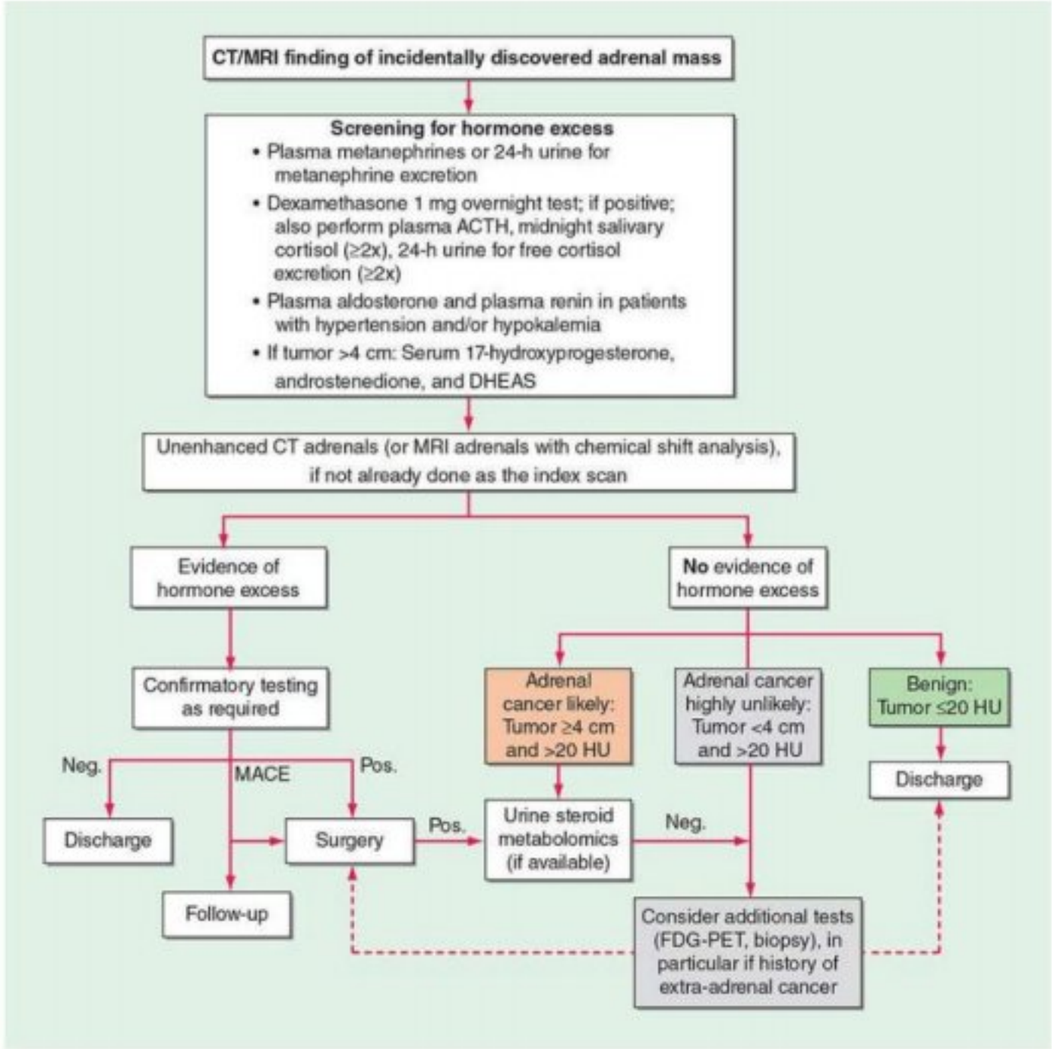


FIGURE 386-13 Management of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. ACTH, adrenocorticotropic hormone; CT, computed tomography; FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MACE, mild autonomous cortisol excess; MRI, magnetic resonance imaging.

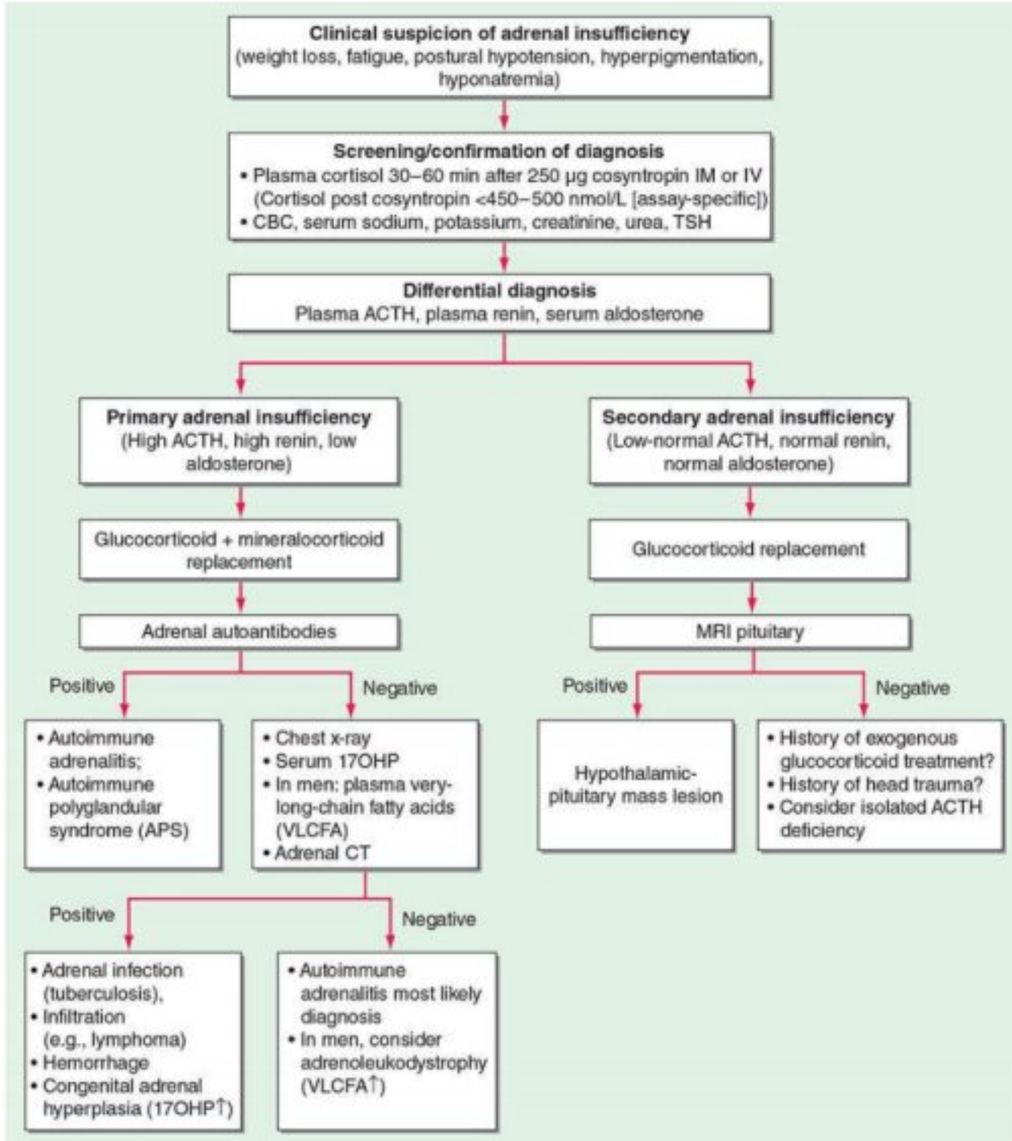
- בעקרון לא עושים FNA לאינסידנטילומה (עלול לגרום לפיזור של ממאירות, או למשבר היפרטנסיבי בפיאו), אלא אם כן יש חשד לכך שמדובר בגרורה (למשל יש גידול ראשוני במקום אחר), ולזיהוי הגרורה יש משמעות טיפולית.

אי ספיקת אדרנל:

- **היפואלדוסטרוניזם** יכול להיות **ראשוני** (אדיסון, בעיה באדרנל עצמו) או **שניוני** (בעיה ברמת היפותלמוס / היפופיזה).
- בשני הסוגים יהיה חסר בגלוקוקורטיקואידים וייתכן גם חסר בהורמוני מין. בראשוני בנוסף לחסר בגלוקוקורטיקואידים יהיה גם חסר מינרלוקורטיקואידים (עם המשמעויות של דבר זה).
- **מאפיינים קליניים** בכל אחד מהסוגים:
  - מאפיינים **מעבדתיים** –
    - נתרן ואשלגן – היפונתרמיה אופיינית לראשוני (היפוולמית, בשל חסר מינרלוקורטיקואידים, ב-80% מהחולים בעת התייצגות), כמו כן יכולה להיות היפרקלמיה (ב-40%). בשניוני היפונתרמיה יכולה גם להופיע (אאוולמית – חסר קורטיזול ← היעדר אינהיביציה על הפרשת ADH ← SIADH קל), אך לא צפויה היפרקלמיה.
    - מאפיינים מעבדתיים נוספים – בשני הסוגים: היפוגליקמיה, אנמיה, אאוזינופיליה, עליה קלה ב-TSH (קורטיזול מדכא הפרשת TSH ובהיעדרו האחרון עולה, הפרעה זו מתנרמלת תוך ימים-שבועות מהתחלת טיפול בסטרואידים). בשניוני יכולים להיות חסרים היפופיזריים נוספים.
  - **עור** – בראשוני יכולה להיות היפרפיגמנטציה (בשל גירוי יתר של מלנוציטים ע"י ACTH שמופרש ביתר), בשניוני העור יהיה חיוור בצבע של בהט.
  - בשני הסוגים יכולה להיות **קליניקה לא ספציפית** – עייפות, דכדוך, כאבי בטן.
- **אטיולוגיות:**
  - הסיבה השכיחה לראשוני – אדרנליטיס אוטואימונית.
  - הסיבה השכיחה לשניוני – נטילה כרונית של סטרואידים (ואחרי זה גידולים בהיפופיזה / היפותלמוס והטיפולים בהם).

- עוד סיבה לא שכיחה לשניוני – היפופיזיטיס אוטואימונית – יכולה להיות מקושרת להיריון ולטיפול ב-anti-CTLA4) ipilimumab, טיפול במלנומה). ביטויים יכולים לכלול כאבי ראש והפרעות בראייה. יכול לבוא יחד עם מחלת תירואיד אוטואימונית, ויטיליגו, כשל שחלתי מוקדם, DM1, אנמיה מחסר B12.

- **אלגוריתם אבחנתי:**



  - השלב הראשון בעת חשד – אישוש של היפואלדוסטרוניזם ע"י **מבחן סינקטן**. סינקטן הוא אנלוג של ACTH שאמור להוביל להפרשת קורטיזול מהאדרנל במידה והכל תקין. אם יש אי ספיקה אדרנלית (ראשונית או שניונית > 4 שבועות) – לא תהיה תגובה של האדרנל וקורטיזול לא יעלה.
  - השלב הבא לאחר שאובחן היפואלדוסטרוניזם – לקבוע האם ראשוני או שניוני, ע"י מדידת רמות ACTH, רנין ואלדוסטרון:
    - ראשוני – ACTH גבוה, רנין גבוה, אלדוסטרון נמוך
    - שניוני – ACTH נמוך, רנין תקין, אלדוסטרון תקין
  - לשים לב שב-DD של היפואלדוסטרוניזם גם תת-תריסיות – צריך לבדוק TSH.

- **משבר אדיסוני:** מחלה סוערת, מתאפיינת בשוק, סימנים המחקים בטן חריפה, חום, תסמינים נוירולוגיים עד כדי coma. בד"כ מופיע אחרי תקופה של תסמינים לא ספציפיים של אדיסון כרוני, ומתפתח בעקבות טריגר של מחלה זיהומית אינטרקורנטית.

פאוכרומוציטומה:

- גידול במדולת האדרנל המפריש קטכולאמינים. יכול להיות ספורדי או חלק מתסמונת מולדת (כמו MEN 2). מהווה סיבה פתירה ונדירה (0.1%) ליל"ד משני, והסרתו יכולה למנוע hypertensive crisis שיכולים להיות קטלניים.
- חוק ה-10: כ-10% בילטרליים, 10% מחוץ לאדרנל, 10% ממאירים (מטסטטיים).
- **קליניקה:** מאוד וריאבילית – יכולה להיות קשה או אינסידנטילומה.
  - **יל"ד** הוא סימן דומיננטי – יכול להיות אפיזודי או כרוני. טיפול בחוסמי ביתא לפני חוסמי אלפא עלול לעשות תגובה פרדוקסלית ולגרום למשבר היפרטנסיבי (בשל פעילות אלפא בלתי מרוסנת).
  - הטריאדה הקלאסית – אפיזודות של **פלפיטציות, כאב ראש והזעה**. שילוב של הנ"ל עם יל"ד מעלה את החשד לאבחנה זו.
  - Cetacholamine crisis – ל"ד מליגני שיכול להוביל לאיס"ל, בצקת ריאות, ארית‍מיות ודימום מוחי.
  - עוד ביטויים אפשריים: סימפתטי חרדה, חיוורון (כיווץ פריפרי), חולשה, בחילות, כאבי בטן, עצירות, ירידה במשקל, פוליאוריה / פולידיפסיה, אורטוסטטיזם, DCM.
  - במעבדה: היפרגליקמיה (אדרנרגי) והיפוקלמיה (cell shift), אריתרוציטוזיס והיפרקלצמיה (המוקונסנטרציה).
- **אבחנה:** תיעוד של **עודף קטכולאמינים / מטנפרינים** בדם או שתן, יחד עם זיהוי **גידול בהדמיה** (CT עם ח"נ בדיקת הבחירה, MRI עם רגישות שווה).
- **טיפול:**
  - מטרת הטיפול העיקרית – **הסרה מלאה של הגידול** – ע"י אדרנלקטומי חלקי / מלא.

- הכנה **טרום-ניתוח** – איזון ל"ד: **שמירת ל"ד <160/90**, ע"י **α-blockers**. היות שהמטופלים לרוב היפוולמיים, יש להמליץ על צריכת מים ומלח באופן חופשי כדי למנוע אורתוסטטיזם. במידת הצורך ניתן להוסיף β-blocker (פרופרנולול, רק אחרי חוסמי אלפא!), ACEi או CCB.
- **איזון ל"ד במהלך הניתוח**: במהלך הניתוח לחצי הדם יכולים להיות לביליים – במשבר היפרטנסיבי ניתן לתת **ניטרופרוסיד**, בל"ד נמוך נותנים **נוזלים IV**.
- **לאחר הניתוח** – יש לבדוק התנרמלות רמות קטכולאמינים.

תירוטוקסיקוזיס:

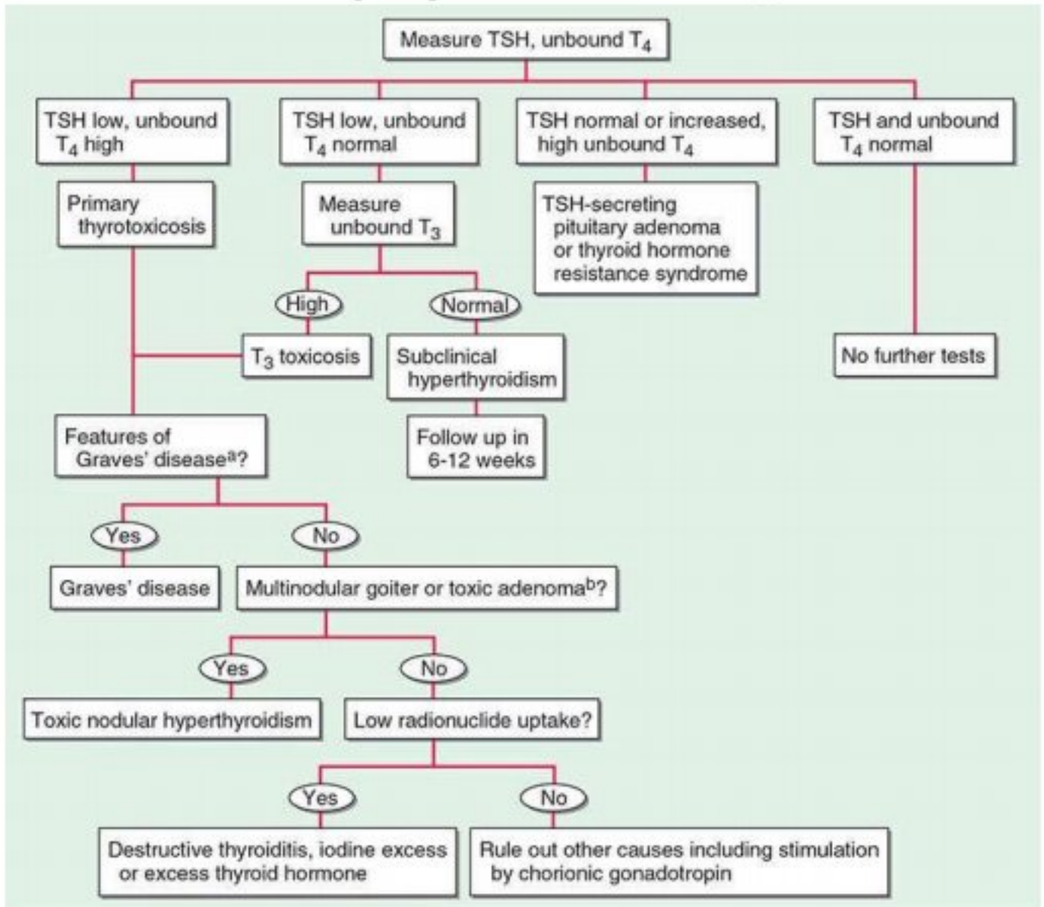
כללי:

- **סימנים וסימפטומים כלליים של תירוטורקסיקוזיס:**

סימנים	סימפטומים
היפראקטיביות, איריטביליות, דיספוריה אי סבילות לחום, הזעה פלפיטציות עייפות וחולשה ירידה במשקל עם תיאבון מוגבר שלשול פוליאוריה אוליגומנוריאה, אובדן ליבידו	טכיקרדיה, פרפור עליות במבוגרים טרמור גויטר עור חם ולח חולשת שרירים, מיופתיה פרוקסימלית רטרקציה של העפעפיים או lid lag גינקומסטיה

כמו כן – hypokalemic periodic paralysis, palmar erythema, onycholysis (היפרדות הציפורן ממיטת הציפורן), היפרפיגמנטציה, שיער דק ואלופציה.

- **אלגוריתם הערכה של תירוטוקסיקוזיס:**



סיבות ספציפיות לתירוטוקסיקוזיס:

Graves' disease:

- הסיבה הנפוצה ביותר לתירוטוקסיקוזיס – 60-80% מהמקרים.
- **גורמי סיכון:** נפוץ יותר בנשים ובאזורים עם צריכת יוד גבוהה. עישון מהווה ג"ס מינורי לגרייבס ומאג'ורי לאופתלמופתיה. היארעות פי 3 בתקופה שלאחר לידה. גם התחלת טיפול ב-HAART ל-HIV וטיפול ב-immune checkpoint inhibitors מעלה סיכון.
- נגרם ע"י **thyroid-stimulating immunoglobulins (TSIs)** (נוגדן שמשפעל את הבלוטה) – בבדיקת דם ייקרא (**TRAb**) TSH receptor Ab. למרות שלא גורמים למחלה, ב-80% מחולי גרייבס יהיו גם הנוגדנים **anti-TPO** ו-**anti-TG**.
- **קליניקה:**

- **סימנים וסימפטומיים כלליים של תירוטוקסיקוזיס** (ראו טבלה למעלה). לציין ש-lid lag הוא לא ספציפי לגרייבס (נובע מהפעלה סימפתטית).
- **בלוטת תריס מוגדלת באופן דיפוזי**, נוקשה אבל לא נודולרית. יכולה להיות אווה / **רטט**.
- ממצאים ספציפיים לגרייבס:
  - **Graves' ophthalmopathy** –
    - מופיע בד"כ בשנה שלפני או אחרי האבחנה. מופיע בכשליש מחולי גרייבס (אך ניתן לזהות שינויים אופייניים ב-CT או MRI ברוב החולים).
    - יכול להיות חד צדדי ב-10%.
    - אי נוחות בעיניים, דמעת, פרופטוזיס (שיכולה במקרים קשים לגרום לחשיפת הקרנית ופגיעה בה), בצקת פרי-אורביטלית, אודם של הלחמיות, chemosis (בצקת של הלחמית). ב-5-10% יכולה להתפתח דיפלופיה. יכול להתפתח מצב חירום של לחץ על העצב האופטי המוביל לפפילאדמה – יכול להוביל לאובדן ראייה.
    - המהלך הקליני של האופתלמופתיה שונה מזה של גרייבס: לרוב מחמיר במשך 3-6 חודשים ← פלטו ל-12-18 חודשים ← שיפור ספונטני. בכ-5% יהיה יותר פולמיננטי.
    - טיפול ביוד רדיואקטיבי יכול להחמיר את האופתלמופתיה, בעיקר במעשנים.
  - **Thyroid dermopathy:**
    - מופיע ב<5%. כמעט תמיד יופיע בנוכחות אופתלמופתיה בינונית/קשה.
    - יתבטא כפאלקים של אינדורציה בצבע אדום כהה או סגול ו"עור תפוז", לרוב **pre-tibial**.
    - חולף ספונטנית, לא דורש טיפול ספציפי.
  - **Thyroid acropachy:**
    - סוג של clubbing, מופיע ב<1%.
    - אם אין במקביל גם את הביטויים העוריים / עיניים של גרייבס – לחשוב על סיבה אחרת.

- **מעבדה:**
  - TSH נמוך, T3 ו-T4 (חופשיים ו-total) מוגברים. ב-2-5% רק T3 יהיה מוגבר.
  - אין צורך במדידה רוטינית של נוגדנים (TRAb ו-anti-TPO) אלא רק אם האבחנה לא ברורה.
  - במידה והאבחנה לא ברורה אפשר גם קליטת יוד רדיואקטיבי (תהיה מוגברת באופן דיפוזי) ו- US דופלר (זרימות מוגברות).
- **טיפול:**
  - **טיפול אנטי-תירואיד:**
    - **PTU** או **מתימזול** מוריד את ייצור ההורמונים בבלוטה (מעכב TPO).
    - **ת"ל:** קלות ושכיחות – פריחה, חום, ארתרלגיה. קשות ונדירות יותר – הפטיטיס (PTU), כולסטאזיס (מתימזול), וסקוליטיס, **אגרנולוציטוזיס** (<1%, אידיוסינקרטי ולכן לא דורש מעקב ס"ד רוטיני, יכול להתבטא כחום וכאבי גרון ← לעשות ס"ד ואם יש נויטרופניה – להפסיק טיפול מייד. אם מתפתח – ק"א לטיפול אנטי-תירואיד).
    - בשלב ראשון המדד לתגובה הוא T4 (ולא TSH שלוקח לו זמן להגיב). לרוב עושים הערכה 4-6 שבועות לאחר התחלת טיפול לשם התאמת מינון. לרוב תגובה תוך 6-8 שבועות אך היארעות רמיסיה מקסימלית מתרחשת תוך 12-18 חודשים (בפרוטוקול טיטרציה, ותוך 6 חודשים ב-block replace). ג"ס לחזרה לאחר הפסקת טיפול: צעירים, גברים, מעשנים, רקע של אלרגיה, היפרתירואידיזם חמור או גויטר גדול.
    - **PTU** – גם מעכב הפיכת T4 ל-T3 (אפקט משני). לרוב לא בשימוש בשל הפטוטוקסיות (חוץ מ: בהיריון טרימסטר ראשון, thyroid storm ובחולים שלא יכולים ליטול מתימזול בשל ת"ל).
    - **מתימזול** – מקושר למומים בעובר ולכן לא ניתן בטרימסטר ראשון (מחליפים אליו לאחר שמסתיים). אין בעיה בהנקה.
  - **טיפול ביוד רדיואקטיבי** – מוריד את נפח הבלוטה. כדי למנוע thyrotoxic crisis משני לטיפול ניתן לתת pretreatment של תרופת אנטי-תירואיד למשך לפחות חודש. יש להפסיק טיפול אנטי-תירואיד מס' ימים לפני הטיפול ביוד רדיואקטיבי (מתימזול 2-3 ימים, PTU אפילו קודם) בשביל לאפשר קליטה אופטימלית של החומר בבלוטה. אסור לחלוטין בהיריון והנקה! יכול לגרום להחמרת אופתלמופתיה בעיקר במעשנים (יש שנותנים פרדניזון במקביל למניעה, להימנע בחולים עם אופתלמופתיה בינונית-קשה). מחקר הראה עלייה קלה בסיכון לסרטן סולידי. סיכון להיפותירואידיזם משני – 10-20% בשנה הראשונה ואז 5% בשנה.

- **תירואידקטומי** – מוריד את נפח הבלוטה. לרוב לא קו 1. יש לתת טיפול אנטי-תירואיד ואז potassium iodide לפני הניתוח למניעת thyrotoxic crisis ולהורדת ווסקולריות של הבלוטה. סיכון נמוך לחזרה. סיכון להיפותירואידיזם משני דומה לסיכון בטיפול ביוד רדיואקטיבי.
- **טיפול סימפטומטי / נוסף:** פרופרנולול / אתנולול (לסימפטומים ול- thyrotoxic periodic paralysis), אנטיקואגולציה ל-Afib (ייתכן שלא לכל החיים אם חולף).
- **טיפול באופתלמופתיה:** לרוב טיפול תומך בלבד (טיפול עיניים, הדבקת עפעפיים בשינה וכו'), אם יש chemosis או מעורבות עצב הראייה – מצב חירום, מטופל ב-**pulse סטרואידים** ואם לא יעיל – **ניתוח דקומפרסיה** של העין עם הסרת אחד מקירות ארובת העין. בהמשך ניתוח להקלת דיפלופיה. לאחרונה טיפול ביולוגי הראה שיפור ביטויים עיניים (ראו מטה).
- לאחרונה אושר טיפול ביולוגי – **Teprotumumab** – משפר פרופטוזיס, דיפלופיה, תפקוד ואיכות חיים.

- **Thyrotoxic storm:** התלקחות מסכנת חיים של היפרתירואידיזם. יכול להתפתח סביב מחלה חריפה, ניתוח (בעיקר תירואידקטומי) או טיפול ביוד רדיואקטיבי. מתאפיין בחום, דלירים, פרכוסים, קומה, הקאות, שלשולים, צהבת. תמותה (מכשל לבבי / אריתמיה / היפרתרמיה) – 30%. הטיפול הוא ט"נ, טיפול תומך, מינונים גבוהים של PTU, potassium iodide ופרופרנולול. לפעמים הידרוקורטיזון.

<u>תירואידיטיס:</u>

גורמים:

Acute
Bacterial infection: especially *Staphylococcus, Streptococcus,* and *Enterobacter*
Fungal infection: *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma,* and *Pneumocystis*
Radiation thyroiditis after ^{131}I treatment
Amiodarone (may also be subacute or chronic)
Subacute
Viral (or granulomatous) thyroiditis
Silent thyroiditis (including postpartum thyroiditis)
Mycobacterial infection
Drug induced (interferon, amiodarone)
Chronic
Autoimmunity: focal thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, atrophic thyroiditis
Riedel's thyroiditis
Parasitic thyroiditis: echinococcosis, strongyloidiasis, cysticercosis
Traumatic: after palpation

Subacute thyroiditis:

- נקרא גם תירואידיטיס ויראלי / גרנולומטוטי.
- מקושר לזיהום ויראלי (כולל COVID, אדנו, אינפלואנזה ועוד). שיא האירעות גיל 30-50, נשים חולות פי 3 יותר.
- **שלבים:**
  - **תירוטוקסיקוזיס** – הרס של הזקיקים בבלוטה עם שחרור של תירוגלובולין (Tg, פרקורסור של הורמוני התריס) והורמוני תריס ← T3, T4 ו-Tg מוגברים, TSH נמוך. במהלך שלב זה קליטת יוד תהיה נמוכה בבלוטה.
  - לאחר מספר שבועות – שלב של **היפותירואידיזם**. בשלב זה הקליטה בבלוטה תחזור לנורמה ואף תהיה מוגברת (בשל העליה ב-TSH).
  - לבסוף הורמוני התריס ו-TSH **חוזרים לנורמה**. בכ-15% מהמקרים יתפתח היפותירואידיזם פרמננטי מאוחר.
- **קליניקה:** בלוטת התריס **מוגדלת וכואבת**, לעיתים יהיה חום. בב"פ גויטר רגיש. יכולים להיות מאפיינים של תירוטוקסיקוזיס / היפותירואידיזם (בהתאם לשלב). מספר שבועות קודם ייתכן פרודרום ויראלי.
- **הערכה:**
  - **תפקודי תריס:** תירוטוקסיקוזיס ← היפותירואידיזם ← התנרמלות.
  - **יחס T4/T3** יהיה **גבוה** (לעומת גרייבס והיפרתירואידיזם ראשוני בהם T3 יכול להיות מוגבר באופן בלתי פרופורציונלי).
  - האבחנה מאוששת ע"י **ESR מוגבר** ו**קליטה נמוכה (<5%) של יוד רדיואקטיבי.**

- נוגדני תריס יהיו שליליים.
- אם האבחנה לא ברורה – ניתן להיעזר ב**ביופסיית FNA**.

- **טיפול:**
  - במקרים רבים – מספיק **אספירין** במינון גבוה או **NSAIDs**.
  - אם הטיפול **לא מספק ← סטרואידים** עם טיטרציה במשך 6-8 שבועות.
  - ניתן לטפל בסימפטומים של תירוטוקסיקוזיס ע"י **חוסמי ביתא**, ואם יש היפותירואידיזם ממושך אפשר לתת **LT4**.

Postpartum thyroiditis:

- סוג של silent / painless thyroiditis שגם הוא תירואידיטיס סאב-אקוטי.
- מתרחש ב**עד 5% מהנשים 3-6 חודשים לאחר לידה**.
- מקושר לנוכחות של נוגדני anti-TPO, נשים עם type 1 DM בסיכון פי 3.
- מהלך קליני (שלבים וכו') דומה לזה של subacute thyroiditis.
- בדומה ל-subacute thyroiditis – גם כאן **קליטת יוד רדיואקטיבי תהיה ירודה בהתחלה**, אך מה שמבדיל מצב זה הוא **היעדר ESR מוגבר ונוכחות anti-TPO**.
- **אין צורך בטיפול ספציפי**. ניתן לתת BB לשלב התירוטוקסיקוזיס במידת הצורך, LT4 לשלב ההיפותירואידיזם במידת הצורך.

<u>אמיודרון ותפקודי תריס:</u>

- אמ**יוד**רון מכיל 39% יוד – טיפול במינונים מקובלים מקושר לצריכה גבוהה מאוד של יוד. הרמות הגבוהות של היוד נשארות מעל 6 חודשים לאחר הפסקת הטיפול (אמיודרון נאגר ברקמות שומן).
- **השפעות של אמיודרון על הבלוטה:**
  1. השפעה של **עלייה בצריכת היוד**:
     א. ברוב המקרים: צריכת יוד מוגברת גורמת ל-Wolff-Chaikoff effect (=דיכוי ייצור הורמוני תריס משני לצריכת יוד מוגברת) ← ירידה זמנית של T4. באנשים בריאים בהמשך יש escape מ-Wolff-Chaikoff effect וההפרעה חולפת במהרה.
     ב. אם יש מחלה של תירואידיטיס אוטואימוני (האשימוטו) בבסיס – אין escape מספק מהWolff-Chaikoff effect ← נשארים עם היפותירואידיזם.
     ג. בחולים עם מחלת היפרתירואידיזם בבסיס (MNG או גרייבס) – עלייה בצריכת היוד יכולה דווקא להחמיר תירוטוקסיקוזיס במנגנון Jod-Basedow (AIT type 1).
  2. השפעה של אמיודרון על **עיכוב דיודינאז** (מי שהופך T4 ל-T3) ← עליית T4, ירידת T3, עליית rT3.
  3. **דיכוי רצפטור הורמוני התריס** ע"י אמיודרון ← עלייה זמנית של TSH (עד 20), עם התנרמלות תוך 1-3 חודשים.
  4. **אפקט טוקסי של אמיודרון** על הבלוטה ← אפקט דמוי תירואידיטיס (AIT type 2).
- **היפותירואידיזם משני לאמיודרון:** מתרחש בעד 13% מהמטופלים באמיודרון במדינות עם צריכת יוד מספקת (<u>פחות במדינות עם צריכת יוד נמוכה</u>). נובע מחוסר יכולת לעשות escape ל--Wolff Chaikoff effect בשל **תירואידיטיס אוטואימוני בבסיס**. נפוץ יותר כשיש anti-TPO חיובי. **<u>לרוב אין צורך להפסיק אמיודרון</u>** אלא פשוט מטפלים ב-<u>LT4</u> (יש לנטר TSH ולשנות מינון LT4 בהתאם).
- **Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT):**
  - דווקא זה קורה <u>יותר במדינות עם צריכת יוד נמוכה</u> (10% לעומת 2%) – כי התוספת של היוד בעצם חושפת מחלות היפרתירואידיזם שהיו נסתרות כי לא היה מספיק יוד בגוף לחשוף אותן.
  - **Type 1 AIT** – בחולים <u>עם מחלת תירואיד ברקע</u> (גרייבס פרה-קליני או גויטר נודולרי). צריכת יוד מוגברת מעלה את הייצור של הורמוני התריס (Jod-Basedow).
  - **Type 2 AIT** – בחולים <u>ללא מחלת תריס ברקע</u>. נובע מ<u>תירואידיטיס דסטרוקטיבי</u>. היארעות עולה עם עליית המינון של אמיודרון. במקרים קלים יכול לחלוף ספונטנית.
  - **איך מבדילים?** <u>בדופלר צבע</u> – ווסקולריות גבוהה ב-type 1 ונמוכה ב-type 2. בדיקת קליטת יוד רדיואקטיבית היא לא טובה (כי יש המון יוד במערכת ולכן הבלוטה לא תקלוט את היוד החדש המסומן), אבל אם כבר עשו והייתה קליטה תקינה / גבוהה – מכוון ל-type 1.

- **טיפול:** הפסקת טיפול באמיודרון! (לוקח זמן לראות השפעה של הפסקת הטיפול בשל t1/2 ארוך). ב-type 1 אפשר לתת טיפול אנטי-תירואיד במינון גבוה (אבל לא מאוד יעיל) ו- potassium perchlorate (מוריד את תכולת היוד בבלוטה, יכול לגרום לאגרנולוציטוזיס). ב-type 2 אפשר לשקול פרדניזון וליתיום. תירואידקטומי יכולה להיות הפתרון הכי אפקטיבי לטווח ארוך.

עוד מצבים שגורמים לתירוטוקסיקוזיס:

- **Factitious thyrotoxicosis** – עודף של הורמוני תריס כתוצאה מנטילה של הורמוני תירואיד אקסוגניים. מתאפיין ברמות תירוגלובולין (Tg) נמוכות בנוכחות T4 גבוה ו-TSH נמוך. בבדיקת יוד רדיואקטיבי תיראה קליטה נמוכה.
- **Struma ovarii** – סוג של טרטומה בשחלה המכילה בעיקר רקמת תריס וגורמת להפרשה אקטופית של הורמוני תריס. בשל כך תהיה קליטה נמוכה בבלוטה עם תמונה של תירוטוקסיקוזיס. נדיר.
- **היפרתירואידיזם שניוני** – משני ליתר פעילות של ההיפופיזה (למשל בשל אדנומה מפרישה TSH). נדיר. במעבדה T4 מוגבר ו-TSH לא מדוכא ואף מוגבר – במצב זה יש צורך בהדמיית היפופיזה (MRI בדיקת הבחירה).
- **Toxic adenoma** – אדנומה מפרישה בבלוטת התריס. בד"כ גורמת לתירוטוקסיקוזיס קל, מאופיינת בנודול נימוש ובמיפוי (קליטה מוגברת בנודול ומופחתת ביתר הבלוטה. טיפול הבחירה – יוד רדיואקטיבי (מאוד אפקטיבי – היוד הרדיואקטיבי מתרכז באדנומה ולא נקלט ועושה נזק ביתר הבלוטה). טיפול ניתוחי יעיל גם כן. טיפול אנטי-תירואיד יכול להיות גשר אך לא טיפול טווח ארוך.

טיפול ביוד רדיואקטיבי:

בד"כ טיפול הבחירה ב-Toxic adenoma ו-Toxic multinodular goiter, כמו כן מהווה טיפול יעיל ב-Grave's וטיפול משלים בקרצינומות מתקדמות של בלוטת התריס (ראו מטה).

Sick Euthyroid Syndrome:

- הפרעות בתפקודי תריס הנובעות ממחלה חריפה וקשה, בהיעדר מחלת תריס אמיתית. נובעת משחרור ציטוקינים כמו IL6.
- **הדפוס הנפוץ ביותר** של תפקודי תריס: **T3 נמוך עם T4 תקין ו-TSH תקין** (low T3 syndrome) – נובע מאפקט מדכא על הפיכת T4 ל-T3 בפריפריה (לכן גם **rT3** יהיה **מוגבר**).
- בחולים מאוד קשים יכולה להיות ירידה של T3 וגם T4 (low T4 syndrome) – פרוגנוזה מאוד גרועה.
- יכולים להיות **שינויים ב-TSH** – יכול להיות נמוך עד <0.1 ועד גבוה עד >20 בעת ההחלמה מ-SES.
- **הטיפול: לרוב ניטור** תפקודי תריס ללא טיפול בהורמוני תריס (אלא אם יש היסטוריה מכוונת להיפותירואידיזם).

מחלות נוספות של בלוטת התריס:

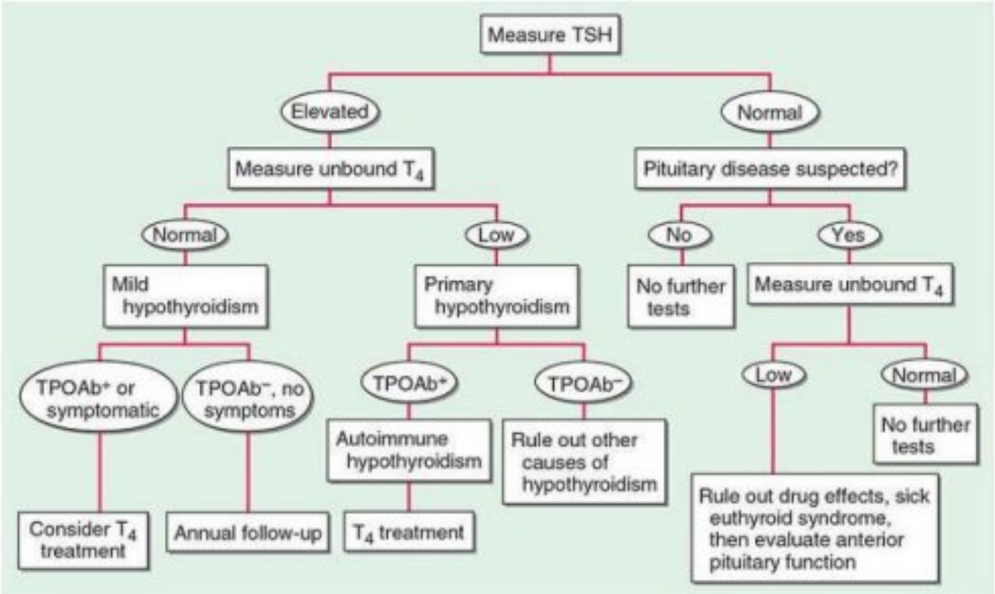
היפותירואידיזם:

- במדינות עם צריכת יוד מספקת – הסיבות הנפוצות הן אוטואימוניות (האשימוטו) ויאטרוגניות (טיפול בהיפרתירואידיזם).

- **קליניקה:** עפ"י סדר שכיחות יורד

SYMPTOMS	SIGNS
Tiredness, weakness	Dry coarse skin; cool peripheral extremities
Dry skin	Puffy face, hands, and feet (myxedema)
Feeling cold	Diffuse alopecia
Hair loss	Bradycardia
Difficulty concentrating and poor memory	Peripheral edema
Constipation	Delayed tendon reflex relaxation
Weight gain with poor appetite	Carpal tunnel syndrome
Dyspnea	Serous cavity effusions
Hoarse voice	
Menorrhagia (later oligomenorrhea or amenorrhea)	
Paresthesia	
Impaired hearing	

אלגוריתם להערכה וטיפול:



- היפותירואידיזם ראשוני יכול לגרום להיפרפרולקטינמיה (ככה"נ בשל גירוי הפרשת פרולקטין משנית ל-TRH מוגבר).

<u>טיפול בהיפותירואידיזם:</u>

- הטיפול בהיפותירואידיזם הוא **ב-LT4**, אין מקום לטיפול ב-T3 בהיפותירואידיזם.
- **<u>היפותירואידיזם סאב-קליני</u>** (TSH מוגבר, T4 תקין, אסימפטומטי) – <u>לרוב לא דורש טיפול, אלא אם</u>: <u>TSH>10</u>, <u>בנוכחות anti-TPO</u> (אז ניתן לשקול), בהיריון או תכנון היריון ובנוכחות מחלת לב. אם לא מטפלים – <u>מעקב תפקודי תריס כל שנה</u>.
- **טיפול ב-T4:**
  - בחולים מתחת לגיל 60 ללא מחלת לב – מינון התחלתי של 50-100 מק"ג ליום, עם התאמת המינון (בקפיצות של 12.5-25 כל פעם) לפי TSH שנמדד חודשיים לאחר התחלת / שינוי טיפול (יעד TSH – בחצי הנמוך של הנורמה).
  - מעל גיל 60 או עם מחלת לב, וכן בהיפותירואידיזם סאב-קליני (עם אינדיקציות לטיפול) – מינון התחלתי של 12.5-50 מק"ג ליום.
  - בהיריון – יעד TSH לפני ההיריון <2.5, לאחר כניסה להיריון העלאת מינון (מ-7 ל-9 פעמים בשבוע) ומעקב TSH תכוף במחצית הראשונה.

<u>Myxedema coma:</u>

- מצב חירום קיצוני של היפותירואידיזם.
- **<u>תמותה של 20-40%</u>**, למרות טיפול אינטנסיבי. התמותה <u>ללא קשר לרמות ה-T4 ו-TSH</u>.
- <u>כמעט תמיד מתרחשת **בקשישים**</u>.
- בד"כ משני לטריגרים שונים – תרופות סדטיביות, נוגדי דיכאון, פניאומוניה, CHF, MI, דימום GI, CVA. מרכיבים משמעותיים בפתוגנזה – היפוונטילציה, היפוגליקמיה, היפונתרמיה.
- **קליניקה:**
  - סימני היפותירואידיזם (ראו טבלה למעלה) – כולל <u>בצקות לא גומתיות, ברדיקרדיה, יל"ד דיאסטולי</u>...
  - <u>ירידה ברמת הכרה</u>, לעיתים עם פרכוסים.
  - <u>היפותרמיה</u> – יכולה להיות עמוקה (עד טמפרטורת החדר).
- **טיפול:**
  - העמסה של **LT4 IV** (200-400 מק"ג) ← טיפול יומי (PO – 1.6 מק"ג/ק"ג/יום, להפחית 25% אם IV).
  - לשקול הוספת **T3** לטיפול הראשוני (עלול לגרום לאריתמיות).
  - **הידרוקורטיזון** (50 מ"ג 4X) – בשל רזרבה אדרנלית נמוכה במצב זה.
  - חימום – רק אם טמפרטורה <30 מעלות (עלול לגרום לקריסה קרדיווסקולרית).
  - טיפול בטריגר – אנטיביוטיקה, הנשמה, סליין היפרטוני, גלוקוז IV וכו'.

<u>נודולים בבלוטת התריס:</u>

- **גויטר** = בלוטת תריס מוגדלת. יכול להיגרם מהיפרפלזיה של הבלוטה משנית לעודף TSH (כמו בחסר יוד) או מחלות אוטואימוניות (גרייבס, האשימוטו), יכול להיות דיפוזי או נודולרי (כמו ב-MNG). **נודול** =

גדילה לא תקינה של תאי תירואיד שיכולה להיות היפרפלסטית או נאופלסטית. יכול להיות נודול בודד או נודולים מרובים, והנודול יכול להיות פונקציונלי (מפריש הורמונים) או לא פונקציונלי.

- נודול בבלוטת התריס זה **מצב נפוץ** – יימצא ב-3-7% מהמבוגרים בב"פ ו-50% ב-US (לרוב <1 ס"מ). לרוב יתגלה באופן מקרי (בהדמיה או ב"פ של הצוואר), **ברוב המקרים שפיר**.
- **דווקא נודולים "קרים"** (כאלו שלא פעילים הורמונלית ולא קולטים) **הם החשודים לממאירות שצריך לשקול לדגום**.

הערכה של נודול/ים בבלוטת התריס:

- בשלב ראשון – בדיקת **TSH** להערכת היפר/היפותירואידיזם.
- **במידה ואין תירוטוקסיקוזיס** (כלומר הנודול/ים לא פעילים הורמונלית) – יש להשלים **US** ע"מ לאפיין את הנודולים ולהחליט אם יש **צורך בביופסיה, עפ"י מאפיינים חשודים וגודל**:
  - ממצאים המכוונים לסיכון גבוה לממאירות: פחות ציסטי/ספוגי ויותר סולידי, היפואקואי, צורה מאורכת, גבולות לא חלקים/פלישה לרקמות סמוכות, קלציפיקציות או foci נקודתיים בתוך הנודול.
  - אם אין ממצאים מחשידים – לא צריך ביופסיה. ככל שיש יותר ממצאים מחשידים – עפ"י הגודל של הנודול מחליטים על ביופסיה (בנודולים הכי חשודים צריך ביופסיה אם הם מעל 1 ס"מ).
- **אם יש תירוטוקסיקוזיס** (TSH נמוך) – יש להשלים **מיפוי של בלוטת התריס** (עם יוד רדיואקטיבי / טכנציום) – נצפה לקליטה מוגברת (מכוון ל-**toxic adenoma / MNG**). אם במיפוי יש נודולים שלא קולטים (**קשרית "קרה"**) – צריך **להחליט על צורך בביופסיה** שלהם עפ"י מאפיינים ב-**US**, כמו שפורט למעלה (עפ"י מאפיינים חשודים וגודל).

מצבים ספציפיים:

- **MNG טוקסי:**
  - נודולים מרובים הפועלים אוטונומית, כך שהם מפרישים הורמוני תריס בלי קשר ל-TSH.
  - תיתכן קליניקה של תירוטוקסיקוזיס (לרוב קלה).
  - נצפה ל-**TSH נמוך**, ו-T3 גבוה יותר מ-T4.
  - במצב זה כאמור יש לבצע **מיפוי של בלוטת התריס** (עם יוד רדיואקטיבי / טכנציום) ואם יש נודולים שלא קולטים – החלטה על ביופסיה.
  - **הטיפול** העיקרי – **אבלציה ע"י יוד רדיואקטיבי**. לעיתים יש צורך במספר טיפולים או בניתוח כריתת בלוטה. טרם המיפוי יש לטפל בתרופות אנטי-תירואיד (ולהפסיקן כמה ימים קודם).
- **Toxic Adenoma:**
  - נודול בודד המפריש הורמונים באופן אוטונומי.
  - תירוטוקסיקוזיס לרוב קל, לרוב רק כשהנודול >3 ס"מ.
  - לרוב יאובחן ע"י **TSH נמוך** בנוכחות נודול נימוש וללא סימנים המכוונים לגרייבס. **מיפוי בלוטה** מאפשרת אבחנה דפינטיבית (קליטה מוגברת מקומית עם קליטה מופחתת ביתר הבלוטה).
  - **טיפול הבחירה – אבלציה ע"י יוד רדיואקטיבי** (מתקנת את ההפרעה ב-75%, גורמת להיפו ב<10%). אופציות נוספות הן כריתה ניתוחית (לרוב לובקטומי) ו-RF ablation. תרופות אנטי-תירואיד ו-BB אפשריות לטיפול בסימפטומים, אך לא כטיפול קבוע.

סרטן בלוטת התריס:

- **טיפול:**
  - גידולי תריס ממוינים מעל 1 ס"מ ← הסרה ניתוחית (אבחנתי וטיפולי). אם הגידולים הם 1-4 ס"מ וללא גרורות, אין יתרון לתירואידקטומי מלא – לרוב מבצעים **lobectomy** (חד צדדי) **near-total thyroidectomy** (דו צדדי).
  - במטופלים בסיכון גבוה לחזרה / גידול מעל 4 ס"מ / נוכחות גרורות ← near-total thyroidectomy ולאחר מכן ביצוע **אבלציה ע"י יוד רדיואקטיבי**.
  - במידה ובוצע לובקטומי ובפתולוגיה יש גידול בסיכון גבוה (פלישה לכל"ד, לא ממוין) – משלימים ל-thyroidectomy.
  - לאחר הכריתה – נותנים **LT4** חלופי בכמות יחסית גבוהה ע"מ **לדכא TSH** (שמהווה פקטור גדילה לגידולי תירואיד).

- **מעקב לאחר טיפול:**
  - **רמות Thyroglobulin** הן מרקר רגיש למחלה שאריתית או חזרה של סרטן תירואיד לאחר שהבלוטה הוצאה ובוצעה אבלציה.
  - היות שרוב החזרות הן בבלוטות לימפה צוואריות – יש להשלים **US צוואר** 6 חודשים לאחר אבלציה.

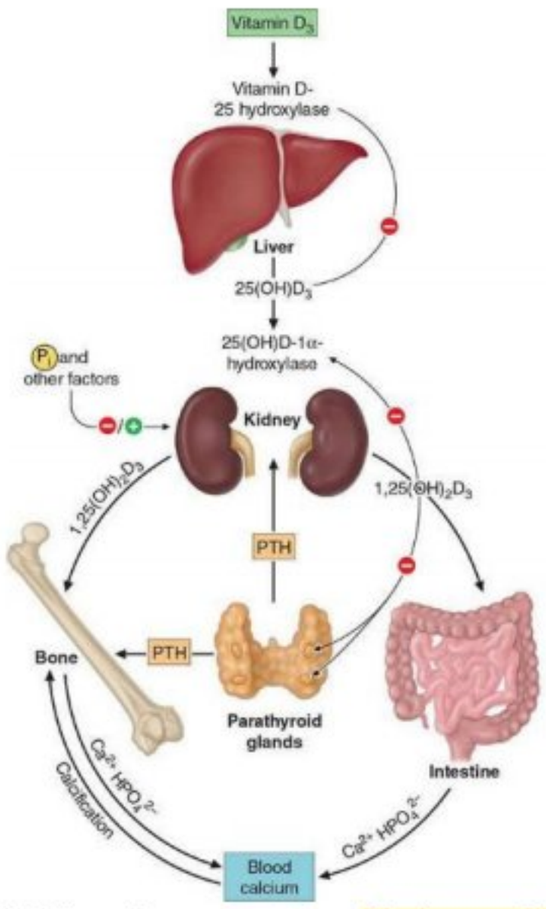


FIGURE 409-5 Schematic representation of the hormonal control loop for vitamin D metabolism and function. A reduction in the serum calcium below ~2.2 mmol/L (8.8 mg/dL) prompts a proportional increase in the secretion of parathyroid hormone (PTH) and so mobilizes additional calcium from the bone. PTH promotes the synthesis of $1,25(OH)_2D$ in the kidney, which in turn stimulates the mobilization of calcium from bone and intestine and regulates the synthesis of PTH by negative feedback.

מינרלים-עצם-פאראתירואיד:

ויטמין D:

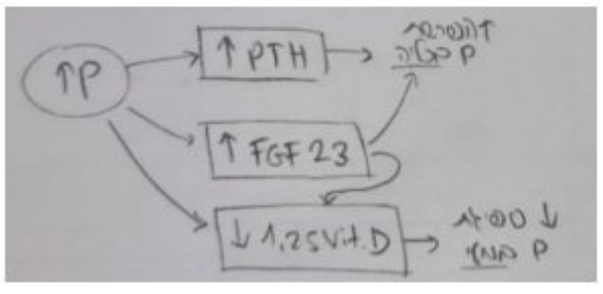
חסר ויטמין D:

גורמים:

Vitamin D deficiency	Impaired 1α-hydroxylation
Impaired cutaneous production	Hypoparathyroidism
Dietary absence	Ketoconazole
Malabsorption (short gut syndrome, gastric bypass)	1α-hydroxylase mutation
Accelerated loss of vitamin D	FGF23 excess
Increased metabolism (barbiturates, phenytoin, rifampin)	Oncogenic osteomalacia
Impaired enterohepatic circulation	Hypophosphatemic rickets
Nephrotic syndrome	Fibrous dysplasia
CYP3A4 mutation	Chronic kidney disease
Impaired 25-hydroxylation	Target organ resistance
Liver disease, isoniazid	Vitamin D receptor mutation
25-Hydroxylase mutation	Phenytoin
	Other
	Obesity

- **קליניקה:**
  - בשלב ראשון **היפרפאראתירואידיזם שניוני** גורם לפיצוי שמונע מהסידן לצנוח, אך מוביל לאובדן כלייתי של פוספט ולכן תורם ל**אוסטאומלציה**. בהמשך תתפתח גם היפוקלצמיה.
  - עלול לגרום ל**היפוקלצמיה**, **היפופוספטמיה**, תיתכן **היפומגנזמיה**, **אוסטאופניה** (בעיקר קורטקס) ועליית **ALKP** (בשל ספיגת עצם משנית להיפרפארא שניוני), **מיופתיה** פרוקסימלית.

פוספור:



FGF23 מופרש בעקבות עליית פוספור ומוביל לירידה של רמתו ע"י הגברת הפרשת PTH (מגביר הפרשת זרחן בכליה) והפחתת הפרשת ויטמין 1,25 D (מפחית ספיגת זרחן במעי).

הפרשת זרחן בכליה – בנפרון פרוקסימלי (לכן היפופוספטמיה היא חלק מפנקוני סינדרום).

היפופוספטמיה:

אטיולוגיות:

I. Reduced renal tubular phosphate reabsorption
  A. PTH/PTHrP-dependent
    1. Primary hyperparathyroidism
    2. Secondary hyperparathyroidism
      a. Vitamin D deficiency/resistance
      b. Calcium starvation/malabsorption
      c. Bartter's syndrome
      d. Autosomal recessive renal hypercalciuria with hypomagnesemia
    3. PTHrP-dependent hypercalcemia of malignancy
    4. Familial hypocalciuric hypercalcemia
  B. PTH/PTHrP-independent
    1. Excess FGF23 or other "phosphatonins"
      a. X-linked hypophosphatemic rickets (XLH)
      b. Autosomal recessive hypophosphatemia (ARHP)
      c. Autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR) (DMP1, ENPP1 deficiency)
      d. Tumor-induced osteomalacia syndrome (TIO)
      e. McCune-Albright syndrome (fibrous dysplasia)
      f. Epidermal nevus syndrome
    2. Intrinsic renal disease
      a. Fanconi's syndrome(s)
      b. Cystinosis
      c. Wilson's disease
      d. NaPi-2a or NaPi-2c mutations
    3. Other systemic disorders
      a. Poorly controlled diabetes mellitus
      b. Alcoholism
      c. Hyperaldosteronism
      d. Hypomagnesemia
      e. Amyloidosis
      f. Hemolytic-uremic syndrome
      g. Renal transplantation or partial liver resection
      h. Rewarming or induced hyperthermia
    4. Drugs or toxins
      a. Ethanol
      b. Acetazolamide, other diuretics
      c. High-dose estrogens or glucocorticoids
      d. Heavy metals (lead, cadmium, saccharated ferric oxide)
      e. Toluene, *N*-methyl formamide
      f. Cisplatin, ifosfamide, foscarnet, rapamycin
II. Impaired intestinal phosphate absorption
  A. Aluminum-containing antacids
  B. Sevelamer
III. Shifts of extracellular phosphate into cells
  A. Intravenous glucose
  B. Insulin therapy for prolonged hyperglycemia or diabetic ketoacidosis
  C. Catecholamines (epinephrine, dopamine, albuterol)
  D. Acute respiratory alkalosis
  E. Gram-negative sepsis, toxic shock syndrome
  F. Recovery from starvation or acidosis
  G. Rapid cellular proliferation
    1. Leukemic blast crisis
    2. Intensive erythropoietin, other growth factor therapy
IV. Accelerated net bone formation
  A. After parathyroidectomy
  B. Treatment of vitamin D deficiency, Paget's disease
  C. Osteoblastic metastases

גורמים עיקריים:

1. **ירידה בספיגה חוזרת בכליה:**
   - **היפרפאראתירואידיזם** ראשוני או שניוני (בין היתר חסר ויטמין D). היפרקלצמיה של ממאירות (דרך PTHrP).
   - סוכרת לא מבוקרת.
   - היפומגנזמיה, אלכוהוליזם.
   - תרופות – סטרואידים במינון גבוה, משתנים.
2. **ירידה בספיגה במעי:** כלטורים לפוספור, אלומיניום.
3. **Cell shift:** עושה היפופוספטמיה אקוטית, מנגנונים דומים ל-cell shift בהיפוקלמיה.
   - Refeeding syndrome – גורם להיפופוספטמיה, היפומגנזמיה והיפוקלמיה וכן חסר תיאמין. קורה בשל cell shift לתאים בחולים אלכוהוליסטים / אנורקסים שמתחילים כלכלה (ובעיקר דקסטרוז IV) בשל הפרשת אינסולין.
   - טיפול באינסולין בחולה עם DKA או היפרגליקמיה ממושכת.
   - פרוליפרציה מהירה של תאים (לוקמיה, אריתרופואזיס משמעותי).
   - עוד גורמים ל-Cell shift – קטכולאמינים, בססת נשימתית, ספסיס גרם שליליים.
4. **יצירה מואצת של עצם** – לאחר פאראתירואידקטומי, טיפול בחסר ויטמין D, גרורות אוסטאובלאסטיות.
5. **Tumor induced osteomalacia** – גידולים שפירים ממקור מזנכימלי שמפרישים FGF23 ← איבוד פוספט בשתן וירידת שפעול ויטמין D (ירידה ב-1,25D) ← אוסטאומלציה.

קליניקה:

- **תופעות נוירומוסקולריות**: חולשת שרירים, בלבול, חסרים סנסורימוטוריים, פרכוסים, קומה, מוות.
- אם מתקדמת במהירות עלולה להוביל ל**רבדומיוליזיס**, פגיעה לבבית, כשל נשימתי, **המוליזה** ופגיעה בתפקוד לויקוציטים וטסיות.

טיפול:

- **בהיפופוספטמיה קשה (<2)** – **פוספור IV** תוך ניטור סידן ופוספט כל 6-12 שעות.
  - לשים לב שכאשר הסידן נמוך אין לתת זרחן IV (מהווה ק"א) כי הוא יקשור את הסידן שעוד נשאר ויחמיר את ההיפוקלצמיה. יש לתקן את ההיפוקלצמיה קודם.
  - להוריד מינון באיס"כ (לא מהווה ק"א).

- בקלה – אפשר פומי.

<u>היפרפוספטמיה:</u>

אטיולוגיות:

I. Impaired renal phosphate excretion
  A. Renal insufficiency
  B. Hypoparathyroidism
    1. Developmental
    2. Autoimmune
    3. After neck surgery or radiation
    4. Activating mutations of the calcium-sensing receptor
  C. Parathyroid suppression
    1. Parathyroid-independent hypercalcemia
      a. Vitamin D or vitamin A intoxication
      b. Sarcoidosis, other granulomatous diseases
      c. Immobilization, osteolytic metastases
      d. Milk-alkali syndrome
    2. Severe hypermagnesemia or hypomagnesemia
  D. Pseudohypoparathyroidism
  E. Acromegaly
  F. Tumoral calcinosis
  G. Heparin therapy

II. Massive extracellular fluid phosphate loads
  A. Rapid administration of exogenous phosphate (intravenous, oral, rectal)
  B. Extensive cellular injury or necrosis
    1. Crush injuries
    2. Rhabdomyolysis
    3. Hyperthermia
    4. Fulminant hepatitis
    5. Cytotoxic therapy
    6. Severe hemolytic anemia
  C. Transcellular phosphate shifts
    1. Metabolic acidosis
    2. Respiratory acidosis

בעיקר נגרם כשיש **פגיעה ב-GFR**, **היפופאראתירואידיזם**, הרעלת ויטמין D (דרך דיכוי PTH) ו**שחרור מאסיבי של פוספט מהחלל התוך תאי** (tumor lysis, פציעות מעיכה, רבדומיוליזיס, אנמיה המוליטית).

(בהיפופוספטמיה בנייה מואצת של תאים שואבת את הפוספור פנימה, בהיפרפוספטמיה פירוק מואץ של תאים משחרר אותו החוצה).

<u>מגנזיום:</u>

- בהרבה מובנים מגנזיום מתנהג כמו קלציום – ויטמין D מגביר ספיגה שלו במעי, עלייה של קלציום או של מגנזיום מפחיתה את הספיגה החוזרת שלו בכליה (דרך CaSR).

<u>היפומגנזמיה:</u>

אטיולוגיות:

I. Impaired intestinal absorption
  A. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (*TRPM6* mutations)
  B. Malabsorption syndromes
  C. Vitamin D deficiency
  D. Proton pump inhibitors
II. Increased intestinal losses
  A. Protracted vomiting/diarrhea
  B. Intestinal drainage, fistulas
III. Impaired renal tubular reabsorption
  A. Genetic magnesium-wasting syndromes
    1. Gitelman's syndrome
    2. Bartter's syndrome
    3. Claudin 16 or 19 mutations
    4. Potassium channel mutations (Kv1.1, Kir4.1)
    5. Na^+,K^+-ATPase γ-subunit mutations (FXYD2)
  B. Acquired renal disease
    1. Tubulointerstitial disease
    2. Postobstruction, ATN (diuretic phase)
    3. Renal transplantation
  C. Drugs and toxins
    1. Ethanol
    2. Diuretics (loop, thiazide, osmotic)
    3. Cisplatin
    4. Pentamidine, foscarnet
    5. Cyclosporine
    6. Aminoglycosides, amphotericin B
    7. Cetuximab
  D. Other
    1. Extracellular fluid volume expansion
    2. Hyperaldosteronism
    3. SIADH
    4. Diabetes mellitus
    5. Hypercalcemia
    6. Phosphate depletion
    7. Metabolic acidosis
    8. Hyperthyroidism
IV. Rapid shifts from extracellular fluid
  A. Intracellular redistribution
    1. Recovery from diabetic ketoacidosis
    2. Refeeding syndrome
    3. Correction of respiratory acidosis
    4. Catecholamines
  B. Accelerated bone formation
    1. Post-parathyroidectomy
    2. Treatment of vitamin D deficiency
    3. Osteoblastic metastases
  C. Other
    1. Pancreatitis, burns, excessive sweating
    2. Pregnancy (third trimester) and lactation

Abbreviations: ATN, acute tubular necrosis; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

- מתוך האטיולוגיות – חשובות:
  - **ספיגה ירודה** – הפרעות בספיגה, חסר ויטמין D, <u>טיפול ב-PPI</u>.
  - **איבוד דרך מערכת העיכול** – שלשולים/הקאות, ניקוז מעי, פיסטולות.

- **איבוד כלייתי** – בארטר / גיטלמן, משתנים (לולאה, תיאזידים), מחלות טובולואינטרסטיציאליות, ATN כולל משני לתרופות (אמינוגליקוזידים, אמפוטריצין B, ציקלוספורין, ציספלטין), עליית נפח חוץ תאי, SIADH (מדלל הכל), סוכרת, היפראלדוסטרוניזם (מגביר ספיגת נתרן והפרשת קטיונים אחרים), היפרתירואידיזם, חמצת מטבולית.
- **Cell shift** – Refeeding, התאוששות מ-DKA (בדומה לפוספור ואשלגן), קטכולאמינים.
- **איבוד נפח משמעותי** – פנקראטיטיס, כוויות נרחבות (לרוב כוויות עושות היפר אבל כשנרחבות יכולות לגרום להיפומגנזמיה).
- **יצירת עצם מואצת (או ירידה ב-PTH)** – לאחר פאראתירואידקטומי, טיפול בחסר ויטמין D, גרורות אוסטאובלאסטיות.
- **היריון**

(בתחום העצם דומה לקלציום, בתחום המעי, הכליות ו-cell shift דומה לאשלגן).

קליניקה:

- ביטויים נוירולוגיים: חסר מגנזיום עושה דווקא פעילות יתר של CNS – אטקסיה, רעד, פרכוסים, התכווצויות שרירים, ניסטגמוס, דלירים, פסיכוזה, רפלקסים ערים. (מגנזיום זה דבר שמרגיע את העצבים).
- הארכה של QT ו-PR, השטחה / היפוך גלי T (דומה להיפוקלמיה) (נותנים מגנזיום ב-TdP).
- הפרעות אלקטרוליטריות משניות להיפומגנזמיה: היפוקלמיה, היפוקלצמיה, היפופוספטמיה. גם תיקון היפומגנזמיה עלול להחמיר היפופוספטמיה (בשל עליית PTH) – יש לתקן פוספור יחד עם מגנזיום!
- היפופאראתירואידיזם (עם קלציום נמוך ודווקא פוספור נמוך).
- מעלה סיכון לרעילות של דיגוקסין (יחד עם היפוקלמיה והיפרקלצמיה).

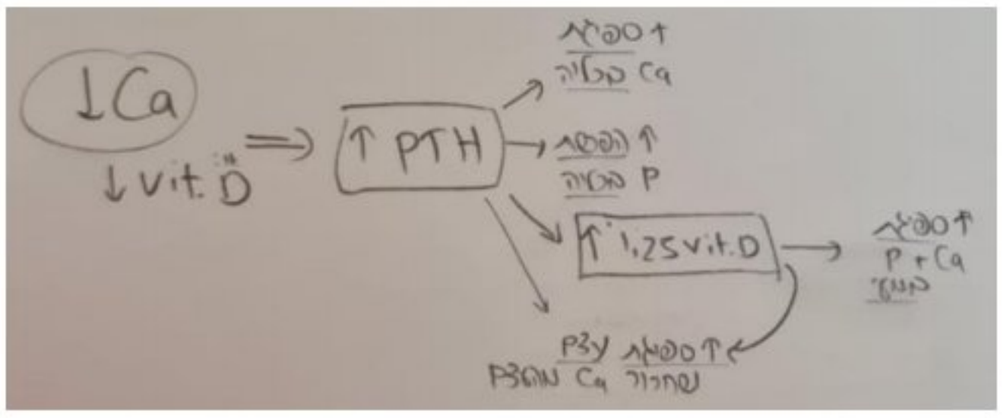
היפרמגנזמיה: ***לא שאלו על הנושא***

אטיולוגיות:

I. Excessive magnesium intake
   A. Cathartics, urologic irritants
   B. Parenteral magnesium administration
II. Rapid mobilization from soft tissues
   A. Trauma, shock, sepsis
   B. Cardiac arrest
   C. Burns
III. Impaired magnesium excretion
   A. Renal failure
   B. Familial hypocalciuric hypercalcemia
IV. Other
   A. Adrenal insufficiency
   B. Hypothyroidism
   C. Hypothermia

לשים לב שכוויות בעיקר עושות היפרמגנזמיה (אבל כשהן נרחבות יכולות לעשות גם היפו).

הפרעות בפאראתירואיד ומאזן סידן:



היפרקלצמיה:

אטיולוגיה:

- **היפרפאראתירואידיזם וממאירות** הם הגורם **ב-90%** מהמקרים.

- היפרקלצמיה במטופלים **אסימפטומטיים / היפרקלצמיה כרונית** – לרוב בשל **היפרפאראתירואידיזם ראשוני**. היפרקלצמיה **משנית לממאירות** לרוב תהיה **יותר אקוטית ובנוכחות סימפטומים** של הממאירות.

I. Parathyroid-Related
- A. Primary hyperparathyroidism
  - 1. Adenoma(s)
  - 2. Multiple endocrine neoplasia
  - 3. Carcinoma
- B. Lithium therapy
- C. Familial hypocalciuric hypercalcemia

II. Malignancy-Related
- A. Solid tumor with metastases (breast)
- B. Solid tumor with humoral mediation of hypercalcemia (lung, kidney)
- C. Hematologic malignancies (multiple myeloma, lymphoma, leukemia)

III. Vitamin D–Related
- A. Vitamin D intoxication
- B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis and other granulomatous diseases, lymphoma
- C. ↑ $1,25(OH)_2D$; impaired $1,25(OH)_2D$ metabolism due to 24-hydroxylase deficiency or increased $1,25(OH)_2D$ synthesis due to inactivating mutations involving the sodium-dependent phosphate co-transporters

IV. Associated with High Bone Turnover
- A. Hyperthyroidism
- B. Immobilization
- C. Thiazides
- D. Vitamin A intoxication
- E. Fat necrosis

V. Associated with Renal Failure
- A. Severe secondary hyperparathyroidism
- B. Aluminum intoxication and adynamic bone disease
- C. Milk-alkali syndrome

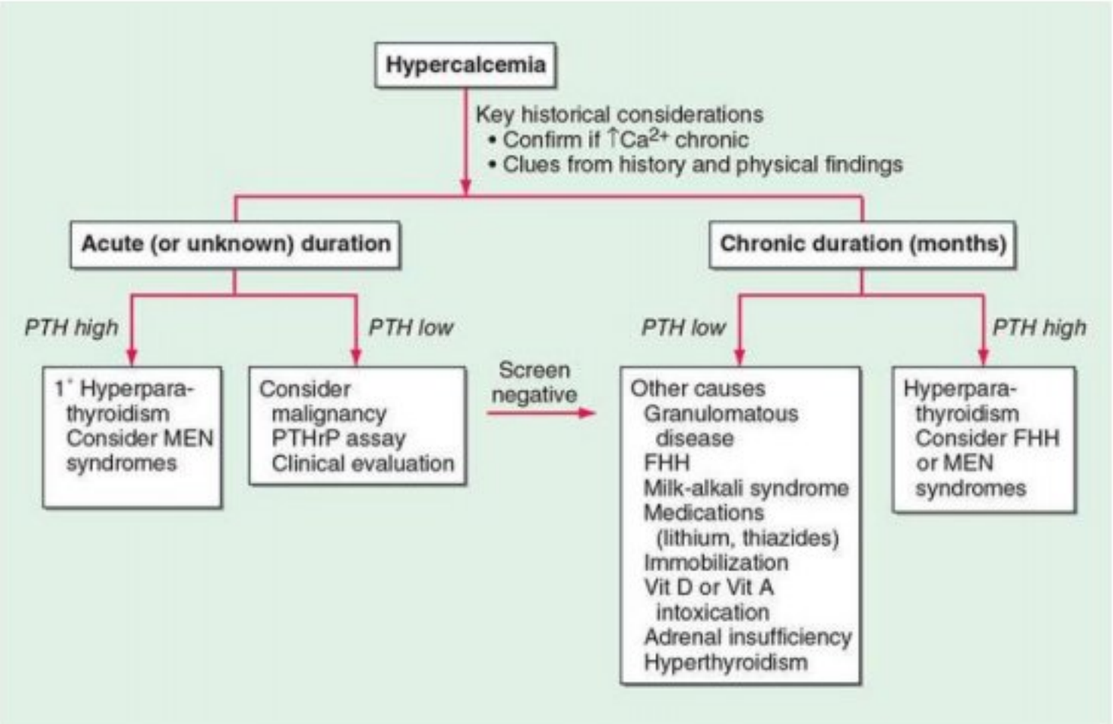
- **Familial Hypocalciuric hypercalcemia** – מוטציה AD ב-CaSR בפאראתירואיד ובטובולי דיסטלי בכליה (מרגישים כאילו אין סידן) ← הפרשת PTH מוגברת (פחות מהיפרפארא ראשוני) ← עליית ויטמין D משופעל וכן ספיגת סידן מוגברת בכליה. בנוסף יש עלייה בספיגת סידן בכליה ישירות דרך CaSR. לכן הספיגה של הסידן בכליה היא סופר דופר: >99% מהסידן נספג חזרה (יותר מהיפרפארא ראשוני שם הספיגה תהיה <99%). לרוב ההיפרקלצמיה קלה ואתסמינית ולרוב לא דורש טיפול.
- **היפרקלצמיה ע"ר ממאירות** – מופיעה בכ-20% מהמחלות הממאירות (בעיקר SCC ריאה), גורם פרוגנוסטי רע. גורמים: 1. הפרשת **PTHrP** (humoral hypercalcemia of malignancy) כמו ב-**SCC** של הריאה או **סרטן כליה** – מתנהג כמו היפרפארא ראשוני רק PTH נמוך) 2. גרורות / **פלישה לעצמות** (סרטן **שד גרורותי**, **MM** ועוד) 3. לפעמים גם **שפעול ויטמין D** (**לימפומות**). המנבא העיקרי להיפרקלצמיה הוא סוג הגידול ופחות התפשטותו לעצמות.
- **סרקואידוזיס** ומחלות גרנולומטוטיות אחרות – מייצרות ויטמין D משופעל (1,25) בגרנולומות ← היפרקלצמיה.
- **ליתיום** מוריד את הרגישות של הפאראתירואיד לסידן (PTH ידוכא פחות ע"י הסידן) ← היפרקלצמיה.
- היפרתירואידיזם, תיאזידים, הרעלת ויטמין A, אימוביליזציה, נקרוזיס של שומן – גורמים ל**מוביליזציה של סידן מהעצם**.

קליניקה של היפרקלצמיה:

- סימפטומים כלליים: עייפות, דיכאון, בלבול, אנורקסיה, בחילה, הקאה, עצירות, כאבים MS. ייתכנו הפרעות הפיכות בתפקוד טובולים בכליה, עלייה בתפוקת השתן. QT קצר, אריתמיות, ייתכן עליות ST ב-V1-3.
- בערכי סידן גבוהים (>12.8) – קלציפיקציות של הכליות, עור, כל"ד, ריאות, לב, קיבה. תיתכן איס"כ.
- היפרקלצמיה קשה (>14.8-18) – מצב חירום: סכנה לקומה, דום לב.
- היפרקלצמיה מעלה סיכון לרעילות של דיגוקסין (יחד עם היפומגנזמיה והיפוקלמיה).

אלגוריתם להערכת מטופל עם היפרקלצמיה:

- היפרקלמיה כרונית / אסימפטומטית – לרוב היפרפאראתירואידיזם ראשוני.
- **בדיקת המפתח בהיפרקלצמיה – PTH**: אנחנו מצפים שכאשר יש היפרקלצמיה ה-PTH יהיה נמוך (בממאירות, עודף ויטמין D, turnover מוגבר של עצם). כאשר PTH תקין / גבוה ← בעיה במנגנון הפידבק (היפרפארא ראשוני, FHH, ליתיום).
- רמות פוספט צפויות להיות נמוכות במצבי היפרפאראתירואידיזם, FHH ובממאירות (בשל PTHrP גבוה).



טיפול:

- **טיפול ראשוני:**
  - היפרקלצמיה קלה (<12) – לרוב **הידרציה** מספיקה.
  - היפרקלצמיה משמעותית יותר (13-15) – טיפול יותר אגרסיבי. לרוב **מתחילים בהידרציה אגרסיבית** עם סליין 0.9%, ואז שוקלים טיפולים נוספים.
  - היפרקלצמיה קשה (>15) – מצב חירום. **קודם כל הידרציה עם סליין 0.9%** (רובם עם תת נפחי בשל NDI משני). לאחר הידרציה מספקת אפשר להוסיף פוסיד ולשקול ביספוספונאטים (ראו מטה).
- בשלב הבא (עדיפות שנייה) – טיפול באטיולוגיה להיפרקלצמיה.
- **טיפול תרופתי בהיפרקלצמיה חמורה:**

TREATMENT	ONSET OF ACTION	DURATION OF ACTION	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Most Useful Therapies				
Hydration with normal saline	Hours	During infusion	Rehydration invariably needed	Volume overload
Forced diuresis; normal saline plus loop diuretic	Hours	During treatment	Rapid action	Volume overload, cardiac decompensation, intensive monitoring, electrolyte disturbance, inconvenience
Pamidronate	1–2 days	10–14 days to weeks	High potency; intermediate onset of action	Fever in 20%, hypophosphatemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, rarely jaw necrosis
Zoledronate	1–2 days	>3 weeks	Same as for pamidronate (lasts longer)	Same as pamidronate above
Denosumab	1-2 days	>3 weeks	Strongest antiresorptive	Occasional severe hypocalcemia, rarely jaw necrosis, skin infections
Special Use Therapies				
Calcitonin	Hours	1–2 days	Rapid onset of action; useful as adjunct in severe hypercalcemia	Rapid tachyphylaxis
Phosphate oral	24 h	During use	Chronic management (with hypophosphatemia); low toxicity if P <4 mg/dL	Limited use except as adjuvant or chronic therapy
Glucocorticoids	Days	Days, weeks	Oral therapy, antitumor agent	Active only in certain malignancies, vitamin D excess, and sarcoidosis; glucocorticoid side effects
Dialysis	Hours	During use and 24–48 h afterward	Useful in renal failure; onset of effect in hours; can immediately reverse life-threatening hypercalcemia	Complex procedure, reserved for extreme or special circumstances

- **קודם כל הידרציה – סליין 0.9%** – אפילו 4-6 ליטר ל-24 שעות ראשונות.
- בנוסף להידרציה – הטיפולים **הכי יעילים** הם **forced diuresis** (רק לאחר נרמול סטטוס וולמי) ותרופות למניעת ספיגת עצם (ביספוספונטים – **פמידרונאט** או **זולדרונאט**, ו-**Denosumab** – במצבי ספיגת עצם מוגברת כמו ממאירות והיפרפארא).
- **הטיפולים האחרים** – תוספות לנ"ל: **קלציטונין** (ל-24 שעות ראשונות בהיפרקלצמיה חמורה ואח"כ כבר לא יעיל), סטרואידים (במצבים ספציפיים), **דיאליזה** (במקרי קיצון: מי שלא מגיב לתרופות/ באיס"כ / חולים שמוגבלים בנפח).
- **סטרואידים** מתאימים למצבים ספציפיים: ממאירויות מסוימות (MM, לוקמיה, לימפומה, סרטן שד), עודף ויטמין D וסרקואידוזיס.
- ביספוספונטים ניתנים גם באופן כרוני בהיפרקלצמיה של ממאירות ואף פמידרונאט משפר פרוגנוזה ב-MM.

היפרפאראתירואידיזם ראשוני:

- שכיחות של מעל 1%, מופיע בעיקר בעשורים 3-5. לרוב נובע מאדנומה מבודדת בפאראתירואיד (לרוב בבלוטות האינפריוריות), אך ב-6-10% האדנומה יכולות להיות ממוקמות מחוץ לפאראתירואיד (תימוס, תירואיד, פריקרדיום, מאחורי הוושט). פחות נפוץ אבל ייתכן – היפרפלזיה של הבלוטות (ייתכן כחלק מ-MEN 1 או 2a). נדיר קרצינומה של פאראתירואיד (לרוב לא אגרסיבית, חשוב לשמור על קפסולה שלמה בהוצאה).
- **במעבדה:** היפרקלצמיה, היפופוספטמיה, PTH מוגבר.
- **קליניקה:** פעמים רבות אסימפטומטי. יכול להיות אבני קלציום בכליות ונפרוקלצינוזיס, כיב פפטי, שינויים מנטליים, ספיגת עצם משמעותית (עם ירידה בצפיפות קורטקס, Osteitis fibrosa cystica – פתוגנומוני, נדיר היום).
- **אינדיקציות לניתוח בחולים אסימפטומטיים עם היפרפארא ראשוני:**

PARAMETER	GUIDELINE
Serum calcium (above normal)	>1 mg/dL
Renal	Creatinine clearance <60 mL/min 24-h urine for calcium >400 mg/d and increased stone risk by biochemical stone risk analysis Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Skeletal	BMD by DXA: T score <–2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal one-third radius Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Age	<50

Abbreviations: BMD, bone mineral density; CT, computed tomography; DXA, dual-energy x-ray absorptiometry; MRI, magnetic resonance imaging; VFA, vertebral fracture assessment.

  - רמת סידן >1 מעל הנורמה
  - CrCl<60 / סידן בשתן >400 מ"ג ליום / נפרוליתיאזיס או נפרוקלצינוזיס
  - צפיפות עצם עם T score<-2.5 באחד האתרים, או שבר בחוליה
  - גיל מתחת ל-50
- בחולים שלא ענו לאינדיקציות לעיל – אפשר לנהל שמרנית תוך מעקב אחר רמות סידן, תפקודי כליות, צפיפות עצם, ולהימנע מתרופות / טריגרים שיחמירו את ההיפרקלצמיה.

- לאחר ניתוח לרוב יש ירידה בקלציום תוך 24 שעות, לרוב לערכים תקינים-נמוכים למשך 3-5 ימים עד שמתנרמל. היפוקלצמיה אקוטית לאחר הניתוח לרוב רק במצבים של חסר משמעותי של מינרלים בעצם או אם פוגעים בכל הבלוטות. במידת הצורך ניתן קלציום, ויטמין D ומגנזיום לחולים אלו.

היפוקלצמיה:

קודם כל חשוב לתקן רמות קלציום עפ"י אלבומין (הוספת 0.8 על כל 1 גרם מתחת ל-4 אלבומין) כדי לשלול פסאודו-היפוקלצמיה. לאחר מכן לקחת רמות פוספור ו-PTH לשם זיהוי אטיולוגיה.

סיווג לפי משך:

- **היפוקלצמיה כרונית** פחות נפוצה אבל החשובה היות שהיא העיקרית שסימפטומטית ודורשת טיפול. לרוב נובעת מ-CKD, היפופאראתירואידיזם נרכש / מולד, חסר ויטמין D, עמידות ל-PTH והיפומגנזמיה.
- **היפוקלצמיה אקוטית** יכולה להופיע בחולים במצב קשה או משנית לתרופות מסוימות ולא דורשת טיפול ספציפי.
- **היפוקלצמיה חולפת** מופיעה בספסיס קשה, כוויות, AKI, מנות דם רבות עם ציטרט, תרופות מסוימות (הפרין, גלוקגון), פנקראטיטיס אקוטי, בססת. לרוב לא אמיתית אלא בשל שינוי בקשירה לאלבומין.

סיווג לפי אטיולוגיה: ראו טבלה, להלן הערות על האטיולוגיות

PTH Absent	
Hereditary hypoparathyroidism	Hypomagnesemia
Acquired hypoparathyroidism	
PTH Ineffective	
Chronic kidney disease	Active vitamin D ineffective
Active vitamin D lacking	Intestinal malabsorption
↓ Dietary intake or sunlight	Vitamin D–dependent rickets type II
Defective metabolism:	
Anticonvulsant therapy	Pseudohypoparathyroidism
Vitamin D–dependent rickets type I	Mutant, less active PTH
PTH Overwhelmed	
Severe, acute hyperphosphatemia	Osteitis fibrosa after parathyroidectomy
Tumor lysis	
Acute kidney injury	
Rhabdomyolysis	

- **חסר PTH:**
  - **היפופארא מולדת** – נובעת ממוטציה ב-CaSR שחש כאילו יש הרבה סידן או מוטציה שפוגעת בייצור PTH. יכולה להיות מבודדת או חלק מתסמונת (Di-George, HDR, polyglandular autoimmune type 1 deficiency).
  - **היפופארא נרכשת** לרוב משנית לניתוח צוואר, יכולה גם להיות לאחר הקרנה לצוואר או המוכרומטוזיס/סידרוזיס.
  - **היפומגנזמיה** גורמת גם לירידה בהפרשת PTH וגם לירידה בתגובתיות הרקמות ל-PTH. בניגוד ליתר המצבים של חסר PTH – כאן פוספור יכול להיות נמוך משני להיפומגנזמיה / בשל שילוב חסרים (כמו באלכוהוליסט).
    אלכוהוליזם + היפומגנזמיה + היפופוספטמיה + היפוקלצמיה.
- **PTH לא אפקטיבי:**
  - הסיבות לכך עיקרן **חסר פעילות ויטמין D** (חסר בויטמין, בשפעול שלו או בתגובה אליו) או **בעיה בתגובתיות ל-PTH** (PHP או היפומגנזמיה).
  - **CKD** גורם בעיקר לירידה בייצור 1,25(OH)2D ← היפוקלצמיה, היפרפארא שניוני, מחלת עצם. בין היתר יש ייצור עודף של FGF23 (בשל היפרפוספטמיה) – עולה עם חומרת ה-CKD ונמצא בקורולציה לתמותה ו-LVH.
  - **חסר ויטמין D** – ב-25% מהקשישים. לרוב בשל אינטייק ירוד או חשיפה נמוכה לשמש. מחלות GI וכבד עלולות לגרום לירידה בספיגה של ויטמין D (מסיס בשומן) או בשפעולו (למשל PBC שגם פוגע בספיגה וגם בשפעול של הויטמין בשל בעיה כבדית).
  - **תרופות אנטי-פרכוסיות** מגבירות מטבוליזם של ויטמין D למטבוליט לא פעיל ו/או גורמות לעמידות לפעילות ויטמין D (מפרכסים מסכנים חיוורים מרותקים למיטה לא נחשפים לשמש).
  - **Vitamin D-dependent rickets**:
    - טייפ 1 – מוטציה בשפעול של ויטמין, מתוקן עם מתן 1,25(OH)2D.
    - טייפ 2 – עמידות ל-1,25(OH)2D, קשה יותר, אופייני אלופציה, הטיפול עירוי סידן חוזרים.
  - **פסאודוהיפופאראתירואידיזם** (PHP) – פגיעה בתגובתיות של הטובולים הפרוקסימליים ל-PTH ← ירידה בשפעול ויטמין D ל-1,25(OH)2D ובעיה בהפרשת פוספור. כאן PTH גבוה.
- **PTH overwhelmed:**
  - איבוד הסידן עולה על יכולת הפיצוי של PTH.
  - **היפרפוספטמיה חריפה וקשה** – לרוב משנית לנזק רקמתי או הרס תאי אקסטנסיבי (רבדומיוליזיס, טומור ליזיס, היפותרמיה, כשל כבדי מאסיבי, ממאירויות המטולוגיות, כימו). גורם לקשירה של קלציום וירידה שלו.

- **לאחר פאראתירואידקטומי** – בחולה עם היפרפאראתירואידיזם קשה עם Osteitis fibrosa cystica – לאחר פאראתירואידקטומי העצם יכולה "לשתות" את הסידן ולגרום להיפוקלצמיה.

קליניקה (לרוב בהיפוקלצמיה כרונית)**:**

- ספאזם של שרירים, עווית בפנים, במקרים קשים ספאזם של הלרינקס, פרכוסים ודום נשימה.
- בהיפוקלצמיה ממושכת יכולה להיות עלייה בלחץ תוך גולגולתי יחד עם פפילאדמה.
- שינויים מנטליים (איריטביליות, דיכאון, פסיכוזה).
- הארכת QT וארתמיות. ירידה ביעילות דיגוקסין.
- התכווצויות ב-GI וירידה בספיגה.
- Chvostek's (ניקוש פנים) או Trousseau's sign (מד-ל"ד).
- בהיפופאראתירואידיזם – היות שאין PTH שיגביר ספיגה של סידן בכליה – יכולות להיווצר אבנים בכליה ונפרוקלצינוזיס עם פגיעה כלייתית (גם אם מטפלים בסידן וויטמין D ואפילו ב-PTH).
- בחסר ויטמין D – הפיצוי של PTH יכול לאזן את הקלציום (נדיר היפוקלצמיה קשה מחסר ויטמין D), אך זה מחמיר היפופוספטמיה ולכן עלולה להיווצר אוסטאומלציה (בעיה במינרליזציה של עצמות).
- ב-CKD ההיפוקלצמיה לרוב יחסית מפוצה ע"י היפרפארא שניוני – לרוב אסימפטומטית.

מעבדה:

	קלציום	פוספור	PTH
היפופאראתירואידיזם	נמוך	גבוה	נמוך
PHP	נמוך	גבוה	גבוה
היפומגנזמיה	נמוך	לרוב נמוך	נמוך
חסר ויטמין D / ויטמין D פעיל / תגובה לויטמין D	נמוך (בשלב מוקדם תקין)	נמוך	גבוה
CKD	נמוך	תקין/גבוה	גבוה
הרס רקמות מאסיבי	נמוך	גבוה	תקין?

- מצבים של היפוקלצמיה עם פוספור נמוך – חסר ויטמין D והיפומגנזמיה (למשל אלכוהוליזם).
- הערכה של חסר ויטמין D – נעשית ע"י מדידת vitaminD(OH)25 (המטבוליט הפעיל 1,25 יכול דווקא להיות תקין בגלל PTH גבוה והוא לא משקף נאמנה את מצב ויטמין D בגוף).

טיפול:

- עיקר הטיפול – קלציום + ויטמין D.
- דגשי טיפול בהיפופאראתירואידיזם – חשוב לשמור על סידן בצד הנמוך של הנורמה למניעת סיבוכי עודף סידן בכליה, ולעיתים נעזרים בתיאזיד לטיפול בהיפרקלציאוריה.
- דגשי טיפול ב-CKD:
  - נותנים קלציום עם ויטמין D משופעל (כי יש בעיה בשפעול).
  - חשוב למנוע היפרפארא שניוני חמור שעלול להפוך לשלישוני (היפרפארא אוטונומי משני להיפרפארא שניוני ממושך)!
  - חשוב להגביל פוספט בתזונה. קושרי פוספט (כמו Sevelamer) ב-CKD מתקדם.
  - כדי להימנע ממחלת עצם אדינאמית (= אין נכנס או יוצא מהעצם ואז נשאר המון פוספט וסידן מחוץ לעצם ששוקעים ברקמות) – חשוב לא לדכא מדיי את ה-PTH ולהימנע מקושרי פוספט המכילים אלומיניום.
- דגשי טיפול בהיפרפוספטמיה קשה – דורש כלטורים לפוספור או דיאליזה. לרוב אין צורך במתן סידן (ואף עלול לגרום לשקיעת סידן ברקמות שאינן העצם).

עוד נושאים באנדוקרינולוגיה:

השמנה:

- Obesity מוגדר כ-BMI 30 ומעלה (מעל 25 זה overweight), extreme obesity זה BMI 40 ומעלה.
- השמנה קשורה להתפתחות סוכרת, יל"ד, מחלות CV, סוגים שונים של סרטנים, כבד שומני ועוד.

- **היקף מותניים** – משקף שומן ויסצרלי, ונמצא באסוציאציה לתחלואה קרדיווסקולרית וסוכרת. נמדד במישור שמעל ה-Iliac crest. הערך התקין גבוה יותר בגברים ותלוי במוצא (באירופה M>94, W>80). מהווה מדד פחות אמין לשומן ויסצרלי ביחס להדמייה בטנית (MRI/CT).
- **סינדרום מטבולי** – דורש לפחות 3 מתוך הבאים:
  - היקף מותניים – גברים >102 ס"מ, נשים >88 ס"מ.
  - טריגליצרידים >150.
  - HDL – גברים <40, נשים <50.
  - ל"ד – סיסטולי ≥130, דיאסטולי ≥85.
  - סוכר בצום ≥100 / DM מאובחנת / טיפול תרופתי לסוכרת.
- **טיפול בהשמנה:**
  - **אינדיקציות**:
    - **אורח חיים** – דיאטה, ספורט: MBI 25 ומעלה עם קומורבידיות, או 30 ומעלה בכל מקרה.
    - **טיפול תרופתי** – BMI 27 ומעלה עם קומורבידיות, או 30 ומעלה בכל מקרה.
    - **ניתוח בריאטרי** – מ-BMI 35 עם קומורבידיות, או 40 ומעלה בכל מקרה.
  - המטרה הראשונית – הורדת 8-10% תוך 6 חודשים.

אוסטאופורוזיס:

- מצב המתאפיין בירידה בחוזק עצם. נפוץ בעיקר בנשים פוסט-מנופאוזליות, אך יכול להתרחש גם בגברים / נשים כפונקציה של גיל וגורמי סיכון.
- ההסתמנות הקלינית העיקרית – **שברים בחוליות ובירך**, אולם שבר יכול להתרחש כמעט בכל עצם.
- **הגדרה** של אוסטאופורוזיס – **T score≤-2.5** (= צפיפות עצם שנופלת ב-2.5 SD או יותר ביחס לממוצע במבוגרים בריאים צעירים מאותו מין ומוצא).
- **תרופות המעלות סיכון לאוסטאופורוזיס:** סטרואידים, ציקלוספורין, תרופות ציטוטוקסיות, נוגדי פרכוסים, מעכבי ארומטאז, SSRI, הפרין, ליתיום, PPI, TZDs ועוד.
- **למי יש לבדוק צפיפות עצם?**
  - כל הנשים בגיל 65 ומעלה והגברים בגיל 70 ומעלה.
  - נשים פוסט-מנופאוזליות / במהלך מנופאוזה.
  - גברים בני 50-69 עם גורמי סיכון קליניים לשבר.
  - שבר בגיל 50 ומעלה.
  - מבוגרים עם מחלות רקע (כמו RA) או שנוטלים תרופות (כמו פרדניזון>5 מ"ג ביום מעל 3 חודשים), המקושרות למסת עצם נמוכה.

טיפול באוסטאופורוזיס:

שינוי אורח חיים:

- פעילות גופנית נושאת משקל, הפסקת עישון, הדרכה למניעת נפילות.

תזונה ותוספים:

- **סידן** – צריכת הסידן המומלצת היא 1000 מ"ג ביום עד גיל 50 ו-1200 מ"ג ביום מעל גיל 50. הכי טוב בתזונה, אך רק אם לא צורכים מספיק בתזונה – יש לתת השלמה בתוספים לשם הגעה לצריכה המומלצת. מחקרים הראו שסידן (בעיקר יחד עם ויטמין D ובמבוגרים) מפחית שברים. יש להימנע מצריכה עודפת של סידן (מעלה סיכון לאבני כליה ומחלות CV).
- **ויטמין D** – הרבה מהאוכלוסייה לא צורכים מספיק במזון ודרך השמש. ישנה המלצה לויטמין D לכל המבוגרים עם רמות נמוכות בדם (<20) – 200_{IU} מתחת לגיל 50, 400_{IU} בין גיל 50-70 ו-600_{IU} מעל גיל 70. בחולים עם אוסטאופורוזיס –מינונים של $1000\text{-}2000_{IU}$. בניגוד לסידן, גם נטילה של מינונים גבוהים היא בטוחה. מתן ויטמין D לבדו לא מפחית סיכון לשברים, אך בשילוב עם צריכת סידן מספקת – מפחית.

טיפול תרופתי:

- **אינדיקציות:**

- חולים עם **שבר מטראומה מינורית בנוכחות צפיפות עצם ירודה** (T<-1).
- מומלץ לשקול גם ב:
  - חולים עם **אוסטאופורוזיס** (T<-2.5) ללא קשר לשבר
  - **נשים פוסט-מנופאוזליות עם שבר** בלי קשר לצפיפות עצם.
  - סיכון >20% לשבר מאג'ורי ו>3% לשבר ירך ב-10 שנים.

- **סיווג תרופות**:
  - **Antiresorptive agents** – תרופות למניעת ספיגת עצם. כוללות: אסטרוגן, selective estrogen receptor modulators (SERM), ביספוספונטים, Denosumab וקלציטונין.
  - **Anabolic agents** – תרופות להגברת ייצור עצם. כוללות רק אנלוגים ל-PTH.
- **אסטרוגן** – נמצא כמפחית אובדן עצם ומעלה מעט מסת עצם, מפחית שברים ב-50%. היתרון קיים בעיקר בנשים החלו את הטיפול מוקדם לאחר הכניסה למנופאוזה.
- **SERM** – Tamoxifen ו-Raloxifene (שתיהן לסרטן שד, האחרון מאושר גם לאוסטאופורוזיס). משפר מסת עצם ומפחית שברים בעמ"ש ב-30-50% (לא הוכח בהפחתת שברי ירך). מאושר לנשים פוסט-מנופאוזליות צעירות (מתחת לגיל 70, בשל סיכון ל-DVT ושבבץ במבוגרות).
- **ביספוספונטים** – סיומת **dronate**- (חומצות). מעכבים פעילות ומפחיתים כמות אוסטאוקלסטים. **המרכיב העיקרי בטיפול באוסטאופורוזיס כיום**. מאושרים לטיפול באוסטאופורוזיס גם בפוסט-מנופאוזליות וגם בנוטלי סטרואידים. מעלים צפיפות עצם ומפחיתים היארעות שברים כולל שברי עמ"ש וירך. Zolendronic acid ניתנת IV פעם בשנה. ת"ל אפשריות – כאבים MS, פגיעה כלייתית (FSGS), היפוקלצמיה, אוסטאונקרוזיס של הלסת (לרוב לאחר התערבות דנטלית ובעיקר בחולי סרטן שמקבלים מינונים גבוהים של טיפול), שבר אטיפי של הפמור. ק"א באיס"כ עם GFR<35-30.
- **Denosumab** (עוזר עם צפיפות עצם density) – mab שחוסם RANKL על אוסטאוקלסטים וכך מעכב אותם. ניתן פעמיים בשנה SC. בנשים פוסט-מנופאוזליות עם אוסטאופורוזיס הוכח כמשפר צפיפות עצם ומפחית שברים. ת"ל – גם יכול לגרום לאוסטאונקרוזיס של הלסת, בנוסף היפוקלצמיה וזיהומי עור.
- **קלציטונין** – מאושרת ל-Paget's disease, היפרקלצמיה ואוסטאופורוזיס בנשים >5 שנים לאחר מנופאוזה.
- **אנלוגים ל-PTH** – משרים אפקט אנאבולי על העצם. כמו Teriparatide (Teriparatide אנלוג פאראתיאוריד).

אוסטאופורוזיס משני לטיפול סטרואידלי:

- אוסטאופורוזיס ושברים משניים הם ת"ל משמעותית של שימוש בסטרואידים. יכול להיגרם בכל צורת נטילה של סטרואידים, כולל ICS במינון גבוה והזרקה למפרק.
- נשים ומבוגרים בסיכון מוגבר, אך יכול להתפתח גם בצעירים.
- הסיכון לשבר תלוי במינון ובמשך הטיפול בסטרואידים, אך אין "מינון בטוח". לא עוזר לתת יום כן-יום לא. אובדן העצם הכי מהיר בחודשים הראשונים לטיפול.
- עצם טרבקולרית נפגעת יותר מאשר קורטיקלית.
- **מנגנונים:** עיכוב אוסטאובלסטים וזירוז אפופטוזיס שלהם, הגברת ספיגת עצם, הפחתת ספיגה של סידן במעי, הגברת איבוד סידן בשתן, ירידה בייצור הורמוני מין בגונדות ובאדרנל.
- **מניעה:** מינון סטרואידים מינימלי ועדיף במתן לא סיסטמי, הפחתת ג"ס נוספים (הפסקת עישון, הגבלת אלכוהול, פעילות גופנית). יש להקפיד על צריכה מספקת של סידן וויטמין D בדיאטה או עם תוספים.
- **טיפול:** חלק מהביספוספונטים מאושרים גם להתוויה זו (כמו Alendronate), אפשר גם Denosumab.

גסטרואנטרולוגיה:

IBD – מחלות מעי דלקתיות:

אפידמיולוגיה:

- פיקים של גיל (בשתי המחלות) – עשור 2-4, עשור 7-9.
- יותר ביהודים ובלבנים. יותר במעמד סוציו-אקונומי גבוה ובערים. שכיחות בעליה במדינות "מתמערבות" (בעולם המערבי דווקא שכיחות התייצבה ואף יורדת).
- **גורמי סיכון וגורמים מגנים:**
  - סיכון מוגבר משמעותית עם חולה במשפחה (הכי חזק – מקרבה ראשונה) – יותר ב-CD.
  - עישון מהווה גורם סיכון ל-CD ומגן ל-UC.
  - גלולות מעלות סיכון ל-CD ולא משפיעות על UC.
  - אפנדקטומי מגן מפני UC ולא משפיע על CD (כי זאת מחלה שהיא skip lesions).
  - זיהומים בשנה הראשונה לחיים וזיהומי מעיים (סלמונלה, שיגלה, קמפילובקטר, C diff) – מעלים סיכון לשתי המחלות.
  - הנקה היא גורם מגן.
  - תזונה לא טובה מקושרת לסיכון מוגבר, ויטמין D מסתמן כמגן.

Crohn's disease:

- **מאפיינים ייחודיים:**
  - יכולה לערב כל חלק במערכת העיכול, כאשר לרוב החולים יש מעורבות של **terminal ileum – מעל 70%**. פחות נפוצה מעורבות רקטלית (בד"כ יש **rectal sparing**).
  - המעורבות יכולה להיות מפוזרת ולא רציפה (יכולים להיות **skip lesions**).
  - תיתכן תמונה של **cobble stones** ו-**creeping fat**.
  - מאפיינים היסטולוגיים: מערבת את **כל שכבות המעי**. יכולות להיות **גרנולומות** בדופן מערכת העיכול (אינן קיימות ב-UC, פתוגנומוני ל-CD). יכולות להיות **אפטות**, כמו כן קריפטיטיס ואבצסים בקריפטות (שיכולים להופיע גם ב-CD וגם ב-UC).
- **סיווג:** לפי מיקום אנטומי (יכול להיות לכל אורך ה-GI) ולפי הביטוי של המחלה – פיסטולרית (יצירת פיסטולות ואבצסים) או פיברוסטנוטית (מאפיינים חסימתיים). הקליניקה בהתאם למיקום ולסוג.
  - **מחלה פיסטולרית** – פיסטולות לרוב נוצרות לעור, מעי וכיס שתן (האיברים שסביב אזור הטרמינל אילאום). פיסטולה מהמעי הדק לוגינה היא נדירה (לעומת זאת בחולי קרוהן קוליטיס ב-10% תהיה פיסטולה כזאת).
  - **מחלה פיברוסטנוטית** – בשלב ראשון **חסימה דינאמית** בשל בצקת וספאזם (כאבי בטן לאחר אכילה), בהמשך **חסימה כרונית** בשל צלקת וסטריקטורה.
- **מחלה פריאנאלית** בכשליש מהחולים – אי נקיטת צואה, טחורים, skin tags, סטריקטורה אנאלית, פיסטולה אנורקטלית, אבצסים...
- **דגשים על סיבוכי CD**:
  - דימום GI מאסיבי – רק ב-1-2% (בדומה ל-UC).
  - פרפורציה ב-1-2%, אבצסים 10-30%, חסימת מעי 40%.
  - ירידה במשקל – בד"כ 10-20%.
  - Toxic megacolon – נדיר, יכול לקרות בקרוהן קוליטיס בשלבים מוקדמים (כשעוד אין סטריקטורות).

Ulcerative colitis:

- **מאפיינים ייחודיים:**
  - **מתחילה ברקטום** אותו תמיד תערב, ומשם ממשיכה **פרוקסימלית בצורה רציפה**. מערבת את המעי הגס בלבד (יכולה להיות מחלה המשכית קלה גם באילאום – backwash ileitis).
  - מחלה **פרי-אנאלית אינה נפוצה**.

- מאפיינים היסטולוגיים: גורמת לדלקת שטחית – מערבת את **המוקוזה והסאב-מוקוזה בלבד**, לא חודרת את כל שכבות דופן המעי (מלבד במחלה פולמיננטית אז כל השכבות מעורבות). גורמת להרס הארכיטקטורה של הקריפטות, יכולה לגרום ל**קריפטיטיס** ואבצסים בקריפטות (**גם ב-CD**) ול**פסאודו-פוליפים**.

- **קליניקה:**
  - הסימפטומים בקורולציה לדרגת המחלה.
  - שלשול, דימום רקטלי, טנזמוס, כאבי בטן עוויתיים. במחלה דיסטלית תיתכן דווקא עצירות.
  - מחלה קשה מוגדרת עם 6 יציאות ומעלה ביום, חום, אנמיה, ESR מוגבר.
- **סיבוכי UC:**
  - דימום מאסיבי (כ-1%)
  - **Toxic megacolon** – מוגדר כהתקף קשה של UC עם הרחבה של קולון רוחבי או ימני >6 ס"מ עם אובדן האוסטרות. שכיחות <5%. טריגרים אפשריים: תרופות נרקוטיות והפרעות אלקטרוליטריות (היפוקלמיה). בכ-50% יחלוף עם טיפול שמרני.
  - פרפורציה – תמותה 15%, לא תמיד יהיו סימני פריטוניטיס בעיקר אם המטופל על סטרואידים.
  - סטריקטורות – תמיד מעלות חשד לממאירות עד שיוכח אחרת!

ביטויים אקסטרא-אינטסטינליים של IBD:

- **בכשליש מחולי IBD** יהיו תסמינים מחוץ למערכת העיכול.

מערכת	הסתמנות	מאפיינים	באיזו מהמחלות יותר?	בקורולציה למחלת המעי?
עור	אריתמה נודוזום	נודולים אדומים, חמים ורגישים קוטר 1-5 ס"מ. לא ספציפי ל-IBD. פעמים רבות בא עם ארתריטיס פריפרי. הטיפול – ב-IBD עצמו.	CD 15% > UC 10%	כן
	פיודרמה גנגרנוזום	נגעים פוסטולריים המתקדמים לכיבים עם מרכז נקרוטי שיכולים להיות>20 ס"מ	בעיקר ב-UC	לא
	פסוריאזיס	ב-5-10% מהחולים. פריחה דמוית פסוריאזיס יכולה גם להתפתח משנית לטיפול ב-anti-TNF.		לא
	Aphthous stomatitis	חלק ממחלת ה-GI של CD	בעיקר ב-CD	
	Pyoderma vegetans Pyostomatitis vegetans			כן
	Metastatic crohn's disease	מעורבות של CD בעור עם גרנולומות בעור	ב-CD	כן
	Sweet syndrome	דרמטיטיס נויטרופילית		כן
ראומטו	ארתריטיס פריפרי	ב-15-20% מהחולים. פוליארתריטיס אסימטרית ונודדת, במפרקים גדולים.	יותר ב-CD	כן
	Ankylosing spondylitis	ב-10% מהחולים. HLA-B27 בשני שליש.	יותר ב-CD	לא
	סקרו-אילאיטיס	סימטרית	CD = UC (סימטרית)	לא
עיניים	דלקת לחמית			
	אפיסקלריטיס	צריבה קלה בעיניים	יותר ב-CD קוליטיס	כן
	אובאיטיס		ב-UC וכן ב-CD קוליטיס	לא
הפטו-ביליארי	אבני מרה	בחולים עם אילאיטיס או אחרי כריתת אילאום	ב-CD (כי להם יש מעורבות משמעותית של אילאום)	
	כבד שומני	משני למחלה כרונית, תזונה לקויה, סטרואידים		
	PSC = primary sclerosing cholangitis	דלקת ופיברוזיס של דרכי המרה תוך וחוץ כבדיות. עלול להוביל לצירוזיס וכשל כבדי. 7-10% יפתחו כולאנגיוקרצינומה. סיכון מוגבר לסרטן קולון בחולים אלה.	יותר ב-UC	לא
אורולוגי	נפרוליתיאזיס	אבני קלציום-אוקסלט בחולי CD לאחר כריתת מעי דק (סידן שאמור לקשור אוקסלט במעי וכך לפנותו נקשר לחומצות שומן שלא נספגו ← היפראוקסלמיה ← היפראוקסלוריה).	יותר ב-CD	

	פיסטולות איליום-כיס השתן		ב-**CD**	
מטבולי	אסטאופניה ואוסטאופורוזיס	בשל מחלה כרונית, תת-ספיגה של ויטמין D וסידן, שימוש בסטרואידים		
	אוסטאונקרוזיס			
נוספים פחות נפוצים	הפרעות תרומבואמבוליות	חולי IBD בסיכון מוגבר		**לא**
	קרדיופולמונריים - אנדוקרדיטיס, מיוקרדיטיס, ILD, פליאורו-פריקרדיטיס			
	עמילואידוזיס שניוני		יותר ב-**CD**	
	פנקראטיטיס	יכולה להיגרם ממעורבות דלקתית של הלבלב, תרופות (5-ASA, אימורן), פיסטולה ללבלב, אבני מרה (יותר ב-CD עם מעורבות אילאום), PSC, פנקראטיטיס אוטואימונית.	מ-PSC – יותר ב-UC, מאבני מרה – יותר ב-CD	

כל המחלות שקשורות לספונדילוארתרופטיות (AS, סקרו-אילאיטיס, פסוריאזיס, אובאיטיס) – לא בקורולציה לפעילות מחלת המעי.
כל מה שבקורולציה למחלת המעי – קשור יותר ב-CD.

- <u>בתופעות שבקורולציה עם המחלה במעי – לרוב הטיפול הוא ב-IBD עצמו.</u>
- **Primary Sclerosing Cholangitis (PSC):**
  - דלקת ופיברוזיס פרוגרסיביים של דרכי מרה **חוץ ותוך כבדיות**. תוך 5-10 שנים יפתחו שחמת וכשל כבדי ויזדקקו לבסוף ל**השתלת כבד (הטיפול הדפיניטיבי היחיד)**.
  - **50-70% מהחולים יפתחו** בשלב כלשהו **IBD** (בעיקר UC). לעומת זאת, **רק 5% מחולי UC יפתחו PSC**.
  - קליניקה: עייפות, חולשה, צהבת, כאב בטן, חום, אנורקסיה. במעבדה תיראה הפרעה בעיקר כולסטטית (ALKP, GGT, בילירובין), עלייה קלה של טראנסאמינאזות, הארכת PT (תת ספיגה של ויטמין K).
  - pANCA יכול להיות חיובי (בדומה ל-UC).
  - אבחנה: ה-gold standard הוא ERCP, אבל בגלל ש-**MRCP** רגיש, ספציפי ובטוח יותר – לכן **סביר כבדיקת אבחנה ראשונית** (במקום ERCP). היום ERCP משמש בעיקר לצורך טיפול סימפטומטי כמו הכנסת סטנט.
  - **5-10%** מהמטופלים עם PSC יפתחו **כולאנגיוקרצינומה** (המהווה גם **ק"א להשתלת כבד**). חולי IBD עם PSC בסיכון מוגבר לסרטן קולון.
  - יש צורך ב**מעקב US שנתי** לזיהוי מוקדם של ממאירות דרכי / כיס מרה. **אם יש פוליפים** בכיס מרה (גם אם קטנים) – יש צורך ב**כריתת כיס מרה** מחשש לממאירות.
  - פירוט על הנושא תחת נושא "שחמת הכבד".

<u>נקודות לגבי אבחנה של IBD:</u>

- **מעבדה:**
  - עליית ESR ו-CRP (חוץ מ-UC דיסטלית בלבד).
  - במחלה קשה – היפואלבומינמיה, אנמיה, לויקוציטוזיס.
  - **לקטופרין** ו**קלפרוטקטין** בצואה – משמשות להבחין בין IBD ל-IBS, להעריך פעילות מחלה ולזהות חזרה. <u>לקטופרין רגישה וספציפית לדלקת במעי</u>. <u>קלפרוטקטין פחות רגישה</u> (בעיקר בדלקת מוגבלת לאילאום), רמתה <u>בקורולציה עם הדלקת</u> ההיסטולוגית (יודעת להגיד אם קל), מזהה חזרות ופאוצי'טיס.
  - **pANCA** מקושר ל-**UC**, **ASCA** מקושר ל-**CD** – לא תמיד יופיעו ולא בקורולציה לפעילות המחלה.
- **אנדוסקופיה:**
  - בחשד ל-**UC** כשהמחלה פעילה עושים **סיגמואידוסקופיה**, אחרת **קולונוסקופיה**.
  - בחשד ל-**CD** עפ"י סימפטומים של **אזור מעורב**: גסטרוסקופיה (אם יש סימפטומים UGI) / קולונוסקופיה / קפסולה. אם עושים קפסולה קודם צריך לוודא שאין היצרויות עם patency capsule או הדמיה.
- **הדמיה**:

- **MRE ו-CTE** מציגים את הביטויים העקיפים והסיבוכים של דלקת במעי – היפרמיה, האדרה, creeping fat, אזורי היצרויות, הרחבה, פיסטולות... כלומר דורש מחלה משמעותית. לכן, **פחות רגישות מאנדוסקופיה**.
- **US מעי דק** היום נהיית בדיקה יותר ויותר רגישה, bed side. כשמשווים US ל-MRI ו-CT – רואים יתרון ל-US. אבל דורש מיומנות ועדיין פחות טוב מאנדוסקופיות.

<u>טיפול ב-IBD:</u>

<u>קשר בין טיפול ב-IBD וסרטן:</u>

- **סרטן עור:**
  - גם **אנלוגים לפורינים** וגם **anti-TNF** מעלים סיכון לסרטן עור **non-melanoma**.
  - **Anti-TNF** מעלים סיכון גם ל**מלנומה**.
- **NHL:** הסיכון הבסיסי של חולי CD לחלות בלימפומה מעט מוגבר מזה של האוכלוסיה הכללית. **<u>אנלוגים לפורינים</u>** <u>(כמו AZA) מעלים סיכון גם ל-NHL – לא הוכח לגבי anti-TNF!</u>

<u>תרופות לא ביולוגיות:</u>

סטרואידים:

- יעילים **בהשראת רמיסיה** בעת התלקחויות. יכולים להינתן ב**מתן פומי או IV** וכן **בחוקנים** (רק ב-UC קלה דיסטלית, אך <u>פחות יעילים מ-5ASA טופיקלי</u> ולכן קו שני אליו).
- **Budesonide** משוחרר כולו בקולון ולא נספג ← ת"ל מינימליות. יכול להינתן כקו מוקדם ב-CD / UC קל.
- **סטרואידים סיסטמיים** יינתנו לאינדוקציה במחלה קלה כקו מתקדם (אחרי 5-ASA וסטרואידים טופיקליים) וכן במחלה קשה כקו ראשון (מלבד מחלה פיסטולרית בה לא יינתנו).
- <u>לסטאורידים (סיסטמיים / מקומיים)</u> **<u>אין תפקיד משמר רמיסיה</u>** במחלות מעי דלקתיות! לכן, לאחר השגת רמיסיה יש לעשות tapering down עד להפסקתם במקביל לנטילת תרופות אחרות לשימור רמיסיה (ביולוגיות או לא ביולוגיות).

5-ASA:

- למשל **Sulfasalazine**, **Mesalazine** (רפסאל). יכולים להינתן PO / רקטלית ב-UC דיסטלי (<u>יותר יעיל מחוקן סטרואידים</u>).
- משמשים <u>בעיקר לטיפול בחולים עם **UC** קל-בינוני – הן בהשגת רמיסיה והן באחזקתה</u>. ב-CD יש להם תפקיד משני להשגת רמיסיה במחלה קלה שמערבת את הקולון.
- **תופעות לוואי** (30%):
  - **GI** (כאבי בטן, בחילות, הקאות), הפרעת **פריון** (גבר, הפיכה), כאבי ראש, **איבוד שיער**.
  - **<u>תופעות היפרסנסיביות</u>** – חום, פריחה, וכל ה-**itis**ים: הפטיטיס, אגרנולוציטוזיס, פנאומוניטיס היפרסנסיבית, <u>פנקראטיטיס</u>, החמרת קוליטיס, <u>interstitial nephritis</u>.
- יש לתת חומצה פולית עם סולפסלזין.

אנלוגים לפורינים:

- **Azathiopirine** (אימורן) ו-**Mercaptopurine** (6MP).
- לרוב **ניתנים יחד עם טיפולים ביולוגיים** (ראו פירמידות).
- <u>יעילים בחולי IBD לאינדוקציה (steroid sparing) וכן לשמירה על רמיסיה</u>. ב-CD גם מפחיתים סיבוכים פרי-אנאליים.
- <u>תגובה לוקחת זמן</u> – יכול לקחת עד 4-6 חודשים עד שרואים תוצאות.
- **תופעות לוואי:** <u>פנקראטיטיס</u> (ב-3-4%, לרוב בתחילת הטיפול, <u>הפיך</u> פנקראטיטיס גם ב-5ASA וגם באנלוגים לפורינים), בחילות, חום, פריחה, הפטיטיס, <u>דיכוי מח עצם (בעיקר לויקופניה) – dose-related</u> – לאור זאת יש המלצה לבדוק באופן רוטיני ספירת דם ותפקודי כבד בחולים הנוטלים תרופות אלה.
- **סיכון לממאירות:** <u>סיכון מוגבר ללימפומה</u> – מטה-אנליזה הראתה סיכון פי 4 בטיפולים הנ"ל, בעיקר <u>NHL</u>. בנוסף סיכון לסרטן עור <u>נון-מלנומה</u>.

- טיפול עם אלופורינול עלול להוביל להרעלה – יש להימנע מהשילוב / להוריד מינון AZA. כמו כן, בעיה גנטית שמובילה לחסר של האנזים האחראי על אינאקטיבציה של התרופה (0.3% הומוזיגוטיים, 11% הטרוזיגוטיים) עשוי להגביר את תופעות הלוואי.

MTX:

- מעכב dihydrofolate reductase, בין היתר מפחית ייצור IL-1 (ובכך מפחית דלקת).
- לרוב **ניתן יחד עם טיפולים ביולוגיים** (ראו פירמידות). יכול להינתן ל-UC/CD לאינדוקציה / אחזקה, אך פחות מקובל מאנלוגים לפורינים. בפועל שימוש דיי מצומצם.
- **תופעות לוואי:** לויקופניה, פניאומוניטיס, הפטיטיס, aphthous stomatitis, טרטוגניות.

Cyclosporine:

- יינתן **להשראת הפוגה במקרה של UC חמור רפרקטורי לטיפול סטרואידלי וביולוגי** (יכול למנוע קולקטומי).
- תופעות לוואי (בכ-15% מהמטופלים): פגיעה כלייתית (דורש הורדת מינון או הפסקה), יל"ד, היפרפלזיה של החניכיים, שיעור יתר, פרסטזיות, טרמור, כאבי ראש, הפרעות אלקטרוליטריות (היפרקלמיה), פרכוסים, זיהומים אופורטוניסטיים (PCP, כשמשולב עם תרופות מדכאות חיסון נוספות – יש צורך לתת רספרים מניעתי).

טקרולימוס:

לא מופיע בפירמידות. ספיגה טובה גם במחלה של המעי הדק. יעיל ב-IBD רפרקטורי ומעורבות אקסטנסיבית של מעי דק.

תרופות ביולוגיות:

כיום ניתנות פעמים רבות כקו ראשון במחלה בינונית-קשה למניעת סיבוכים עתידיים.

Anti-TNF:

- תכשירים: **Infliximab** (רמיקייד), **Adalimumab** (ADA, הומירה), **Certolizumab pergol** (ל-CD), **Golimumab** (ל-UC גלוימומאב לגוליטיס). כולם ניתנים SC חוץ מ-Infliximab שניתן IV. בניגוד אליהן, Etanercept (anti-TNF במנגנון אחר) **לא** מתאים ל-IBD (רק ל-SpA ו-RA).
- משמשים למחלה בינונית-קשה (או לפי הפירמידות למחלה יותר קלה אבל רפרקטורית).
- בחולים שמאושפזים עם UC קשה לעיתים יש איבוד חלבון שגורם לירידת ריכוז infliximab – יש להעלות מינון.
- **תופעות לוואי:**
  - יצירת נוגדנים (יותר ב-infliximab אך בכולם) שגורמים לתגובה למתן וירידת יעילות התרופה. ההוספה של עוד תרופה אימונומודולטורית עוזרת במניעה של תופעה זו. אם יש infusion reaction אפשר לתת סטרואידים / אנטי-היסטמינים. נוגדנים לא בהכרח מחייבים הפסקת טיפול.
  - ראקטיבציה של TB ו-HBV (יש לבדוק טרם התחלת טיפול!), זיהומים (חיידקיים, פטרייתיים), פסוריאזיס-like, drug-induced lupus, פגיעה כבדית.
  - סיכון לממאירות: מוגבר למלנומה ונון-מלנומה, מוגבר ל-HSTCL (hepatosplenic T cell lymphoma), לא הוכח ל-NHL!
- **ק"א** – MS (עלול לגרום לפגיעה דמיאלינטיבית), איס"ל עם NYHA III/IV.
- אם יש **כשל שניוני של התרופה** – צריך **לבדוק נוגדנים ואת רמת התרופה**:
  - אם רמת התרופה נמוכה ואין נוגדנים – אפשר להעלות קצב מתן.
  - אם הנוגדנים מוגברים והרמה של התרופה משנית לכך נמוכה – אפשר להחליף לתרופה אחרת בקבוצה.
  - אם הרמה של התרופה טובה ועדיין אין תגובה – צריך להחליף לתרופה ממשפחה אחרת.

אנטי-אינטגרינים:

- אינטגרינים מתווכים אדהזיה של לויקוציטים, חשובים בהגעת לימפוציטים למוקחת המעי.

- **Natalizumab** – ל-CD, כבר לא בשימוש בשל סיכון ל-JC virus ו-PML.
- **Vedolizumab** – דיכוי חיסוני סלקטיבי למעי ללא פגיעה בחיסוניות סיסטמית (עושה וודו למחלה בלי לגעת סיסטמית בגוף). יכול לשמש כקו ראשון או לאחר כשל anti-TNF ב-CD וגם UC.
- **Ustekinumab** – anti-IL12/23. עוד אפשרות ב-UC או CD בינוני-קשה, בעיקר אם יש גם psoriatic arthritis.

תרופות ביולוגיות נוספות:

- **Tofacitinib:**
  - מקבוצת "מולקולות קטנות" – תרופות חדשות שניתנות PO, פועלות על **JAK**.
  - אושרה **ל-UC בינוני-קשה רפרקטורי** לטיפולים קונבנציונליים. משמש גם לטיפול ב-RA.
  - נמצא כמ**עלה סיכון ל-MI, שבץ, סרטן, קרישי דם ומוות!** לכן לא מומלץ לחולים עם ג"ס CV, מעשנים בהווה או עבר ו/או מעל גיל 50.
- **Ozanimod**: ניתנת PO. ממש לאחרונה אושרה ל-UC בינוני-קשה.

בדיקות שנדרשות טרם טיפול ביולוגי:

- בדיקת **TB** ו-**HBV** – **לכל התרופות הביולוגיות**! עם ב-PPD מעל 5 מ"מ ← לבדוק שחפת פעילה (ואם כן לטפל בה), אם אין – טיפול מניעתי טרם התחלת ביולוגי (ראו "שחפת" בזיהומיות).
- Natalizumab – Anti-JC virus.
- חיסונים – בכולם חיסון לאינפלואנזה, פניאומוקוק (פנאומווקס23 + פרוונר13), הפטיטיס B. ב-Tofacitinib יש לחסן ל-Shingrix (לזוסטר) טרם התחלת הטיפול.

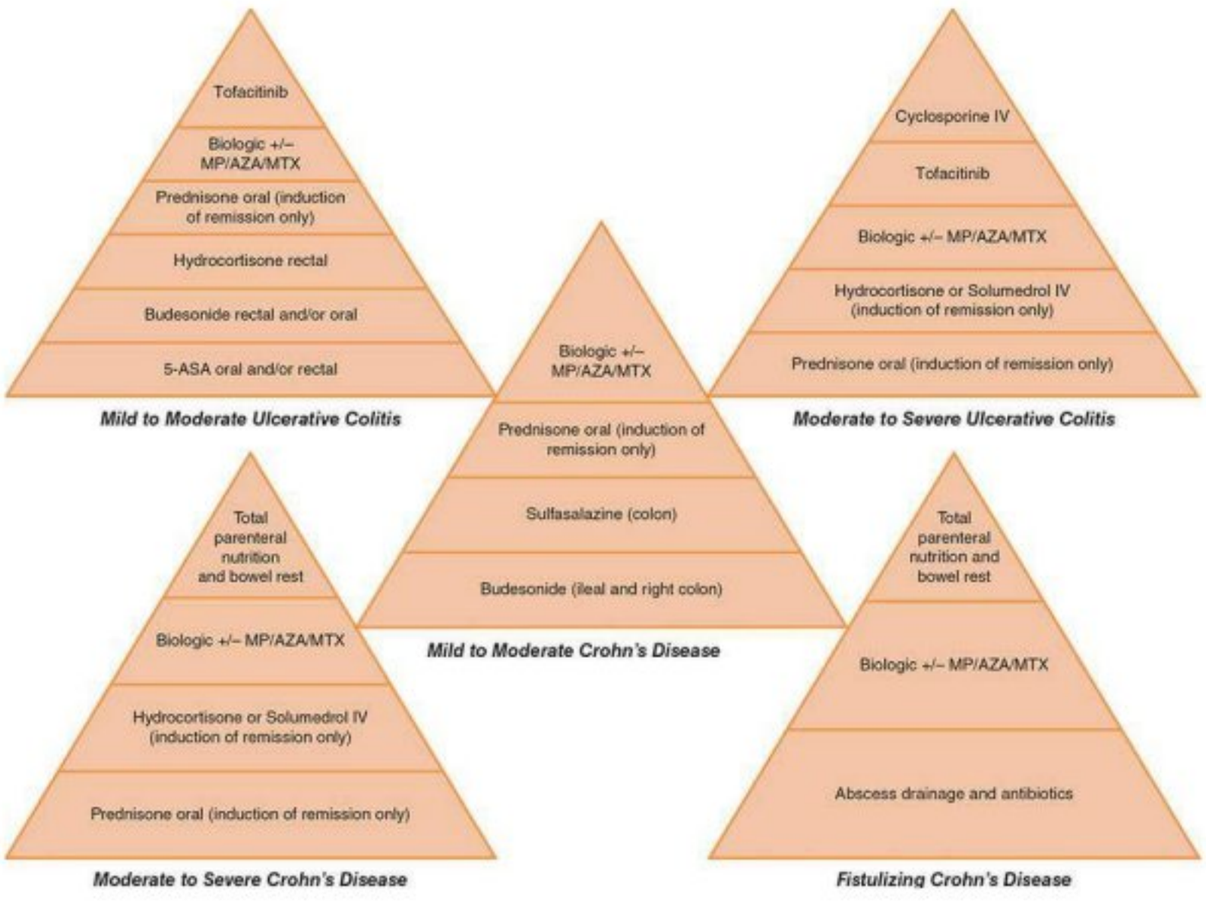
אנטיביוטיקות:

- לרוב **ציפרו ופלג'יל**.
- **ב-CD** משמשות לטיפול במצבים של **מחלה פיסטולרית**.
- **ב-UC** לאנטיביוטיקות ישנו מקום בטיפול **בפאוצ'יטיס** (סיבוך של IPAA) **בלבד**!

גישה טיפולית:

הגישה היום: לטפל **מוקדם ובאופן אגרסיבי** עם **תרופות ביולוגיות** ופעמים רבות **בקומבינציה עם אימונו-מודולטורית** נוספות (אנלוגים לפורינים / MTX) – מכוונים **לרמיסיה עמוקה** (אנדוסקופית והיסטולוגית).

- **UC קלה-בינונית:** 5-ASA (PR/PO) ← סטרואידים מקומיים ← סטרואידים סיסטמיים ← ביולוגיות עם/בלי אנלוגים לפורינים או MTX ← Tofacitinib (JAK).
- **UC בינונית-קשה:** סטרואידים סיסטמיים (PO ← IV) ← ביולוגיות עם/בלי אנלוגים לפורינים או MTX ← Tofacitinib ← ציקלוספורין IV.
- **CD קלה-בינונית:** סטרואידים מקומיים ← סולפסלזין ← סטרואידים סיסטמיים ← ביולוגיות עם/בלי אנלוגים לפורינים או MTX.
- **CD בינונית-קשה:** סטרואידים סיסטמיים (PO ← IV) ← ביולוגיות עם/בלי אנלוגים לפורינים או MTX ← TPN עם מנוחת מעי.
- **CD עם פיסטולות:** ניקוז אבצס + אנטיביוטיקה ← ביולוגיות עם/בלי אנלוגים לפורינים או MTX ← TPN עם מנוחת מעי.



- **דגשים:**

- ניסיון **סטרואידים מקומיים** (Budesonide וב-UC בעדיפות שנייה הידרוקורטיזון רקטלי) – יינתנו רק במחלה קלה (UC או CD).
- **5-ASA** יינתנו רק ב-UC קלה (כקו 1, לאינדוקציה / אחזקתי) או ב-CD קלה של הקולון (אינדוקציה בלבד, אחרי Budesonide).
- **ביולוגיות** יגיעו תמיד אחרי סטרואידים סיסטמיים (חוץ ממחלה עם פיסטולה שבה לא נותנים סטרואידים אף פעם).
- **סטרואידים** (מקומיים או סיסטמיים) – **רק לאינדוקציה**, לא לאחזקה!
- **Tofacitinib** משמש כקו מתקדם ב-UC (במחלה קשה יש עוד קו אחריו של ציקלוספורין בסוף).
- קו אחרון ב-CD הוא **מנוחת מעי עם TPN**.
- **ב-UC קשה Infliximab וציקלוספורין הם טיפול הצלה לפני קולקטומי!**

ULCERATIVE COLITIS	CROHN'S DISEASE
Intractable disease	Small Intestine
Fulminant disease	Stricture and obstruction
Toxic megacolon	unresponsive to medical therapy
Colonic perforation	Massive hemorrhage
Massive colonic hemorrhage	Refractory fistula
Extracolonic disease	Abscess
Colonic obstruction	Colon and rectum
Colon cancer prophylaxis	Intractable disease
Colon dysplasia or cancer	Fulminant disease
	Perianal disease unresponsive to medical therapy
	Refractory fistula
	Colonic obstruction
	Cancer prophylaxis
	Colon dysplasia or cancer

טיפול ניתוחי:

- **אינדיקציות לניתוח:** בטבלה משמאל.
- **UC** – כמעט חצי מהחולים עוברים ניתוח תוך 10 שנים. ניתוח הבחירה – **IPAA**: שומרים על האנאל ספינקטר, כורתים קולון ועושים פאוץ' מהאילאום. סיבוכים עיקריים: פאוצ'יטיס, עלייה בתדירות יציאות (6-10 ביום) ובנזליותן, דלף צואה בלילה.
  - **פאוצ'יטיס** – סיבוך במתפתח ב-30-50% מהחולים עם IPAA. מתבטאת בעליה בתדירות יציאות, צואה מימית, cramping, דלף צואה לילי, ארתרלגיה, חולשה וחום. ביופסיה של הפאוץ' יכולה לעזור להבדיל בין פאוצ'יטיס ל-CD חבוי, לרוב מגיבה לאנטיביוטיקה אך 3-5% רפרקטוריים וידרשו טיפול אימונומודולטורי ואף כריתת פאוץ'.
- **CD** – רוב המטופלים יזדקקו לפחות לניתוח אחד (בעיקר במעורבות מעי דק – 80%), יבוצע רק בכשל טיפול תרופתי או בעת סיכובים, וגם אז כורתים מינימום הכרחי. CD זה ק"א ל-IPAA.

IBD והיריון:

- **טיפול תרופתי והיריון:**
  - התרופות שידועות כטרטוגניות ואסור לתת – **MTX** (להפסיק לפחות 3 חודשים לפני היריון) ו-**Tofacitinib** (אנטי-JAK, להפסיק לפחות שבוע לפני היריון). אנטיביוטיקות אסורות בהיריון – **פלג'יל בטרימסטר ראשון**, **קווינולונים**.
  - שאר התרופות יחסית בטוחות לשימוש: 5ASA בטוח לשימוש (בסולפסלזין צריך לקחת יותר חומצה פולית). סטרואידים בטוחים לשימוש. אימורן ו-6MP עם סיכון מינימלי עד לא קיים בהיריון. אנטי-TNF סה"כ בטוחים, לציין שאינפליקסימאב ו-ADA עוברות שלייה בטרימסטרים 2-3 ויכולות להישאר בגוף התינוק עד גיל שנה – לא לתת חיסון חי בתקופה זו! אנטי-אינטגרינים בטוחים. מבחינת אנטיביוטיקה – אמפצילין וצפלוספורינים בטוחים (ופלג'יל מטרימסטר שני).
- פעילות ה-IBD בזמן ההיריון נמצאת בקורולציה לפעילות המחלה בעת הכניסה להיריון. לכן, מומלץ להיות ברמיסיה לפחות חצי שנה לפני כניסה להיריון.
- מומלץ לא להחליף טיפול תרופתי בזמן ההיריון אלא אם יש אינדיקציה מבחינת פעילות ה-IBD.
- אם המחלה מאוזנת – אין ירידה בפוריות או בתוצאים מיילדותיים.

IBD וסרטן מעי גס:

- הסיכון של חולי IBD לסרטן המעי הגס גדול פי 1.5-2 לעומת האוכלוסייה הכללית. **אין הבדל בסיכון בין UC ל-CD** באותה דרגת פעילות ומשך של המחלה.
- **גורמים המעלים סיכון:** משך ארוך של מחלה, היקף המחלה (מערבת יותר מהקולון), סיפור משפחתי של סרטן מעי גס, נוכחות PSC, סטריקטורות במעי, פסאודופוליפים פוסט-אינפלמטוריים (ב-UC), אזורים של קולון שעברו מעקף (ב-CD).
- המלצות ל**בדיקת סקר – קולונוסקופיה כל 1-2 שנים לחולים עם קוליטיס כרונית, החל מ:**
  - **8-10 שנים** מהופעת המחלה בחולים עם מחלה המערבת **מעל 1/3 מהמעי**.

- **12-15 שנים** מהופעת המחלה בחולים עם **פרוקטוסיגמואידיטיס** (כלומר לא רק הרקטום).

- מה עושים עם מה שמתגלה?
  - **אדנומה** ← הסרה אנדוסקופית מספיקה (כל עוד הביופסיות בלי דיספלזיה).
  - **Low grade dysplasia שטוחה** ← קולקטומיה (כי אי אפשר לדעת אם מוציאים הכל כשזה שטוח).
  - **High grade dysplasia** ← קולקטומיה ב-UC, קולקטומיה או כריתה מקומית ב-CD.

אבחנה מבדלת ל-IBD:

- **קוליטיס משנית ל-Immune checkpoint inhibitors** – ICI (כמו anti-CTLA4 ,Ipilimumab) הן תרופות המשמשות לטיפול בסרטנים שונים (כמו מלנומה), עם אפקט שמשפעל תאי T נגד תאי הסרטן. אולם במקביל לאפקט הרצוי הן גורמות להפעלה גלובלית של תאי T מה שמוביל להפרעות אוטואימוניות שונות. מערכת ה-GI מעורבת ב-21-44% מהמקרים, כאשר הקליניקה הנפוצה ביותר היא שלשול שיכול להיות קשה עד קוליטיס. יכול להוביל לתחלואה ותמותה משמעותיים אם לא מטופל כמו שצריך. במידה והסימפטומטים משמעותיים, לעיתים יש צורך בטיפול בסטרואידים או במקרים רפרקטוריים תרופות ביולוגיות כמו anti-TNF ומעכבי אינטגרינים. עוד ת"ל של התרופות: נפריטיס, הפטיטיס, מיוקרדיטיס (כולם תגובה דלקתית מוגברת).
- **קוליטיס מיקרוסקופית**:
  - מחלת מעי דלקתית ה**שכיחה יותר בגיל מבוגר (עשור 6-7)**. מתאפיינת בשלשול מימי כרוני.
  - **באנדוסקופיה מראה המעי תקין** לגמרי והדלקת נראית **רק בהיסטולוגיה**, ומכאן שמה.
  - קיימים שני וריאנטים:
    - **Lymphocytic** – נשים=גברים, קשר הדוק ל**צליאק** (צליאק היא מחלה עם נוגדנים, שמיוצרים ע"י לימפוציטים)
    - **Collagenous** – שקיעה של קולגן בשכבת הסאב-אפיתל, יותר **בנשים** (9:1).
  - **ג"ס:** תרופות (PPIs, NSAIDs בשתיהן, בקולגני BB בלימפוציטי Sertraline), עישון, מחלות אוטואימוניות אחרות.
  - **טיפול:** קו 1- 5ASA, ביסמוט, בודזוניד, פרדניזון. ברפרקטורית – אנלוגים לפורינים (אימורן, 6MP).
- **CMV קוליטיס כסיבוך של טיפול ביולוגי**: מתבטא בשלשולים (לרוב לא דמיים), כאבי בטן, ירידה במשקל, אנורקסיה. אבחנה ע"י אנדוסקופיה וביופסיה (עם inclusion bodies). בדיקות אחרות ל-CMV (ברוק / PCR בדם / סרולוגיה) – פחות רגישות.

הפטיטיס ויראלי אקוטי:

כללי:

	הופעה	העברה	חומרה	% פולמיננטי	פיתוח מחלה כרונית	טיפול*
HAV	אקוטית	פקו-אוראל	קל	0.1	-	-
HBV	אקוטית/מאוחרת	דם/לידה/מין	לעיתים חמור	**0.1-1**	1-10%	NUCs/INF
HCV	אקוטית/מאוחרת	דם>>	בינוני	0.1	85%	DAAs
HDV	אקוטית/מאוחרת	דם>מין>לידה	לעיתים חמור	**5-20**	נפוץ	PEG-INF
HEV	אקוטית	פקו-אוראל	קל	**1-2** בהיריון 20%	-	-

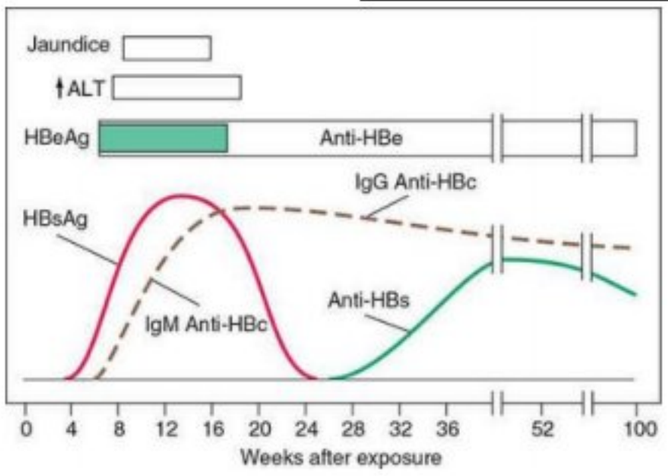
* רוב מקרי ההפטיטיס הויראלי האקוטי מחלימים ספונטנית ואינם זקוקים לטיפול. טיפול (במידה וקיים) יינתן במחלה אקוטית חמורה, או באלו שעברו למחלה כרונית.

- **קליניקה:** אינקובציה (לרוב מספר שבועות, תלוי בוירוס) ← פרודרום של סימפטומים קונסטיטוציונליים (כאבים שרירים, תלונות GI, כאבי ראש, פרינגיטיס ועוד, חום בעיקר ב-HAV ו-HEV) ← לאחר כ-1-2 שבועות – שתן כהה וצואה בהירה ← לאחר 1-5 ימים – צהבת קלינית, יחד עם כבד מוגדל ורגיש עם כאב RUQ ← החלמה לאחר 2-12 שבועות.
- רמת AST ו-ALT אינה בקורולציה לחומרת הנזק הכבדי.
- **בירור ויראלי ראשוני בדלקת חדה של הכבד:**

- **IgM-Anti-HAV**
- שתי בדיקות ל-HBV: **HBs-Ag** ו-**IgM-anti-HBc**.
- **Anti-HCV**

<u>נקודות על הוירוסים:</u>

<u>הפטיטיס B:</u>



- וירוס DNA שההדבקה בו יכולה לגרום ל**דלקת כבד אקוטית**, וב-<u>0.1-1% לדלקת כבד פולמיננטית</u>. **בחלק קטן מהמקרים** (1-10%) המטופל לא יחלים ו**יתפתח זיהום פרסיסטנטי** שיכול לגרום להפטיטיס כרונית ושחמת כבד על סיבוכיה (ראו מטה).
- דרכי ההדבקה העיקריות – פר-קוטנאי (דם נגוע), מגע מיני ולידה. <u>לא מועבר בהנקה, כמעט ולא מועבר פקו-אוראלית</u>.
- **בסרולוגיה:**
  - **<u>HBs-Ag</u>** – אנטיגן על ממברנת הנגיף. המרקר הראשון שמופיע לאחר ההדבקה (מופיע לאחר 1-12 שבועות, מקדים אם עליית אנזימי הכבד והתסמינים) ו<u>נשאר חיובי כל עוד יש זיהום פעיל</u>. <u>היעלמותו מעידה על החלמה</u> (נעלם תוך חודשיים), ולאחר שנעלם עולה anti-HBs. <u>אם HBs-Ag נשאר חיובי – מעיד על זיהום פרסיסטנטי</u> ו-HBV כרוני.
  - **<u>Anti-HBs Ab</u>** – נוגדנים כנגד ה-surface antigen המגנים מפני הוירוס. מופיעים לאחר היעלמות האנטיגן לאחר ההחלמה. <u>מעידים על HBV בעבר שעבר ריפוי</u> / <u>לאחר חיסון</u> ל-HBV.
  - **<u>Anti-HBc Ab</u>** – נוגדנים נגד מרכיב ה-core של הוירוס, אינו מצביע על ריפוי.
    - **<u>IgM</u>** – מופיע מוקדם לאחר הדבקה (לאחר הופעת HBs-Ag), נוכח עד 6 חודשים מההדבקה – כלומר <u>סמן להדבקה רסנטית</u>. לעיתים יהווה את הסמן היחיד לכך שהייתה הדבקה רסנטית (אם למשל תופסים מישהו אחרי שה-HBs-Ag ירד אך לפני ש-anti-HBs עלה).
    - **<u>IgG</u>** – <u>מהווה עדות לזיהום לא חדש</u> (זיהום עבר או הדבקה כרונית) ב-HBV. לכן, אם הוא חיובי <u>בנוכחות anti-HBs חיובי – יכול להעיד על כך שהמטופל היה חולה ב-HBV והחלים</u> ולא פשוט חוסן.
  - **HBe-Ag** – חשיבותו בעיקר בהפטיטיס כרוני ופחות באקוטי, מדד לרמת הפעילות של הנגיף. באקוטי – מופיע מוקדם בהדבקה והיעלמותו היא סימן ראשון להחלמה. אם חיובי מעבר ל-3 חודשים – מכוון להתפתחות הפטיטיס כרונית (מעבר לשלב immune tolerance). <u>יש חולים עם וירוס שעבר מוטציה (pre-core mutant) כך שאינו מבטא את ה-HBe-Ag</u>.
- **מה התוצאות אומרות?**
  - הדבקה אקוטית – HBs-Ag חיובי, IgM Anti-HBc חיובי, עדיין אין Anti-HBs.
  - זיהום פרסיסטנטי – HBs-Ag חיובי, Anti-HBs שלילי, IgG Anti-HBc חיובי. HBeAg ו-Anti-HBe יכולים להיות חיוביים או שליליים (יעיד על שלב במחלה הכרונית – ראו "הפטיטיס כרוני" למעלה).
  - <u>החלמה ממחלה בעבר – HBs-Ag שלילי, Anti-HBs חיובי, IgG Anti-HBc חיובי.</u>
  - חיסון – Anti-HBs חיובי, כל השאר שלילי.

<u>הפטיטיס C:</u>

- בעת זיהום חד ב-HCV <u>הסמן המוקדם ביותר הוא HCV RNA</u> – נחשב gold standard. ניתן לזהותו תוך מספר ימים מהחשיפה, עוד בטרם עלו אנזימי הכבד או התפתחו נוגדנים כנגדו. רק לאחר מכן עולים אנזימי הכבד ובמקביל מופיעים נוגדנים.
- כאשר כבר יש עליית אנזימי כבד אפשר לבדוק נוגדנים ל-HCV (שזה מהווה חלק מהבירור הויראלי הראשוני בעת הפטיטיס).

<u>הפטיטיס E:</u>

- הדבקה **פקו-אוראלית**, בעיקר זיהום מקורות מים.
- שכיח <u>בהודו</u>, אסיה, אפריקה, המזרח התיכון ומרכז אמריקה. נדיר במדינות מערביות.
- יכול לגרום להפטיטיס <u>פולמיננטי ב-1-2%</u> <u>ובנשים בהיריון עד 20%</u>.

הפטיטיס פולמיננטי:

- מצב חירום בו ישנו נקרוזיס מאסיבי של הכבד הגורם לפגיעה קשה בתפקוד הכבד. לרוב יוביל למוות אם לא תבוצע השתלת כבד דחופה.
- **אטיולוגיה:**
  - קורה בזיהום אקוטי (ראשוני או ראקטיבציה), בעיקר בהפטיטיס **B**, **D** ו-**E**.
  - בהפטיטיס **A** יכול לקרות בחולים קשישים או מחלת כבד כרונית.
  - נדיר בהפטיטיס C.
  - **הפטיטיס B גורם ל>50% מהמקרים** – הרבה פעמים כשהוא משולב עם HDV או HCV. פחות בילודים שנדבקו סביב לידה (להם יש יותר הדבקה שקטה עם immune tolerance).
  - אם מדובר בשילוב של HDV+HBV – אם זה co-infection הפרוגנוזה יותר טובה מאשר super-infection (אז התמותה יכולה להגיע ל-20% ומעלה).
  - **הפטיטיס E בנשים בהיריון** – גורם להפטיטיס פולמיננטי פטאלי ב-20% (בשאר האוכלוסיה 1-2%).
  - הפטיטיס פולמיננטי יכול גם להתפתח **מסיבות לא זיהומיות** – במחלת כבד אלכוהולית, DILI או ווילסון לא מטופלת.
- **קליניקה:** אנצלופתיה (בשל בצקת מוחית) שמובילה לקומה, יכולה להיות מיימת ובצקת. הכבד מצומק. במעבדה – הארכת PT, היפואלבומינמיה, היפרבילירובינמיה. אנזימים הפטוצלולריים לא בקורולציה עם חומרת המחלה או הפרוגנוזה!
- **טיפול:** טיפול תומך והשתלת כבד דחופה.

הפטיטיס כרוני – ויראלי, אוטואימוני, NAFLD:

כללי:

- **מאפיינים קליניים ומעבדתיים של הפטיטיס כרוני:**

TYPE OF HEPATITIS	DIAGNOSTIC TEST(S)	AUTOANTIBODIES	THERAPY
Chronic hepatitis B	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Uncommon	IFN-α, PEG IFN-α Oral agents: First-line: entecavir, tenofovir Second-line: lamivudine, adefovir, telbivudine
Chronic hepatitis C	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1[a]	PEG IFN-α plus ribavirin[b] Direct-acting oral agents: sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, daclatasvir, simeprevir
Chronic hepatitis D	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
Autoimmune hepatitis	ANA[d] (homogeneous), anti-LKM1 (±) Hyperglobulinemia	ANA, anti-LKM1 anti-SLA[e]	Prednisone, azathioprine
Drug-associated	—	Uncommon	Withdraw drug
Cryptogenic	All negative	None	Prednisone (?), azathioprine (?)

Chronic viral hepatitis:

הפטיטיס B כרוני:

כללי:

- **דרכי הדבקה עיקריות** – דרך דם נגוע, ביחסי מין ובלידה. לא מועבר בהנקה ולא ברוק.
- **למי מומלץ לעשות Screening ל-HBV?**
  - אוכלוסיות **בסיכון גבוה להדבקה** – מהגרים ממדינות עם היארעות≥2%, אנשים מאותו משק בית או שהיו במגע מיני עם חולה, ילודים לאימהות חולות, מזריקי סמים, אנשים עם מגעים מיניים מרובים או היסטוריה של STD, מין בין גברים, אסירים, חולי HCV או HIV.
  - אנשים עם **סיכון לראקטיבציה או למחלה קשה** – נשים בהיריון, חולי המודיאליזה, אנשים שמיועדים לטיפול מדכא חיסון או ציטוטוקסי (למשל אנטי-TNF לטיפול ב-RA או IBD).
  - **חשד קליני** – חולים עם עליית AST או ALT.

- **תורמי** איברים / דם / פלסמה / זרע.
- אנשים ש**חשודים כמקור** להדבקה פוטוציאלית **לשם החלטה על טיפול מונע לאחר חשיפה** (לאחר דקירת מחט, חשיפה מוקוזלית, תקיפה מינית...)

- **הפטיטיס אקוטית (ראו נושא נפרד מעלה):**
  - מופיעה מספר חודשים לאחר ההדבקה. **בסוף המהלך האקוטי יכול להיות cure** (עם ירידת HBs-Ag ועליית anti-HBc + anti-HBs) **או** יכולה להתפתח **מחלה כרונית**.
  - **הסיכון לכרונית ב-HBV עומד ביחס הפוך להסתמנות האקוטית** של ההדבקה הראשונית. מי שנדבק בגיל צעיר עם יותר סיכוי לשלב immune tolerance משמעותי (ראו מטה), ולכן – רק 1% מהמבוגרים שנדבקים ב-HBV יפתחו הפטיטיס כרונית, בעוד שבהדבקה נאונטלית הסיכון הוא 90% להפטיטיס כרונית.
- **גורמי סיכון להפטיטיס כרונית:**
  - היעדר רזולוציה של תסמינים קליניים של הפטיטיס חריפה, או של אנזימי כבד, גלובולין ובילירובין מוגברים לאחר 6-12 חודשים.
  - HBe Ag חיובי 3 חודשים לאחר המחלה החריפה (מעיד על immune tolerance).
  - HBs Ag חיובי 6 חודשים לאחר המחלה החריפה.
  - נוכחות נקרוזיס מפושטת וקשה בביופסיה בעת דלקת חדה וממושכת של הכבד.
- **רמת העומס הנגיפי (HBV DNA) הינה הגורם הפרוגנוסטי החשוב ביותר** – בניגוד להפטיטיס אקוטי (שם לא בשימוש) – כאן מהווה מדד מרכזי לפעילות המחלה וצורך בטיפול.
- מטרת הטיפול ב-HBV היא הורדת הרפליקציה של הנגיף – הוכח כמונע התקדמות לפיברוזיס ושחמת, מוריד שכיחות דקומפנסציה, מפחית קצב השתלות כבד, שיעורי HCC ותמותה.

מהלך טבעי של HBV כרוני ומתי יש אינדיקציה לטיפול:

1. שלב ראשון – **Immune tolerance** – ה-DNA מאוד גבוה כי הוירוס עובר רפליקציה, אבל מערכת החיסון לא מכירה אותו ולכן אין דלקת וה-ALT יהיה תקין. מטופל שנדבק בגיל צעיר יכול להיות בשלב זה שנים רבות ואף עשרות שנים. **בשלב זה אין אינדיקציה לטיפול** (עם הזמן עולה שאלה אם כן לטפל כדי להוריד סיכון ל-HCC).
2. **Immune clearance** – בשלב מסוים מערכת החיסון מרימה ראש, מזהה את הוירוס ותוקפת את תאי הכבד שבתוכם יש את הוירוס. לכן בשלב זה נראה עלייה ב-ALT יחד עם ירידה ב-DNA של הוירוס. בשלב זה יש sero-conversion ובסופו ה-HBe Ag צפוי להפוך מחיובי לשלילי ו--anti HBe יהפוך לחיובי. יש אנשים שנתקעים בשלב זה הרבה זמן. אם תופסים את המטופל בשלב הזה שבו ה-ALT מוגבר, ה-HBe Ag עדיין חיובי וה-DNA איפשהו באמצע – בד"כ נותנים למטופל כמה חודשים כדי לראות אם מערכת החיסון תצליח להשתיק את הוירוס, להפוך את ה-HBe Ag לשלילי ולהפוך את המטופל ל-inactive carrier. אם לא מצליח והמטופל נשאר במצב זה – מתחילים טיפול – **חלון ראשון לטיפול**.
3. **Inactive carrier** – אנזימי כבד תקינים, DNA לא מאוד גבוה, HBe Ag שלילי. יכול להימשך גם כל החיים. בשלב זה **אין אינדיקציה לטיפול**. יש צורך במעקב לחיפוש ראקטיבציה.
4. **Reactivation** – בחלק מהחולים באיזשהו שלב מתרחשת ראקטיבציה, כאשר כבר HBe Ag שלילי. ראקטיבציה יכולה לקרות מסיבות טבעיות (עלייה בגיל), תרופות אימונוסופרסיביות ועוד. בשלב זה כשה-DNA עולה וה-ALT עולה (בשל התגובה של מערכת החיסון) – יש אינדיקציה לטיפול – **חלון שני לטיפול**. רוב החולים שיקבלו טיפול יהיו בשלב זה – עם HBe Ag שלילי, DNA מוגבר ו-ALT מוגבר.

5. **Functional cure** – יש מעט חולים עם HBV כרוני שה-HBs Ag שלהם נעלם – יכול להיות ספונטנית, או משנית לטיפול (יותר בטיפול ב-INF אך גם ב-NUCs). למה זה לא נקרא cure מלא? כי תמיד נשאר DNA של הוירוס בתוך התאים (cccDNA – DNA דו-גדילי שנמצא בתאים והוא מאוד יציב), ולכן בתאוריה תמיד יכולה להיות ראקטיבציה של הנגיף. למשל: בחולי לימפומה שמקבלים R-CHOP עם HBs Ag שלילי אך HBc Ab חיובי (כלומר "ניצחו" את הוירוס) – עדיין צריך לתת טיפול מונע כי הריטוקסימאב עדיין יכול לעשות ראקטיבציה.

תרופות ל-HBV: הרבה שאלות על הטבלה

	PEG IFN	NUCLEOSIDE ANALOGUES
Administration	Weekly injection	Daily, orally
Tolerability	Poorly tolerated, intensive monitoring	Well tolerated, limited monitoring
Duration of therapy	Finite 48 weeks	≥1 year, indefinite in most patients
Maximum mean HBV DNA suppression	4.5 $\log_{10}$	6.9 $\log_{10}$
Effective in high-level HBV DNA (≥10^8 IU/mL)	No	Yes
HBeAg seroconversion During 1 year of therapy During >1 year of therapy	~30% Not applicable	~20% 30% (year 2) to up to 50% (year 5)
HBeAg-negative posttreatment HBV DNA suppression	17% at 5 years	7% at 4 years (lamivudine)
HBsAg loss During 1 year of therapy During >1 year of therapy After 1 year of therapy–HBeAg-negative	3–4% Not applicable 12% at 5 years	0–3% 3–8% at 5 years of therapy 3.5% at 5 years
Antiviral resistance	None	Lamivudine: ~30% year 1, ~70% year 5 Adefovir: 0% year 1, ~30% year 5 Telbivudine: up to 4% year 1, 22% year 2 Entecavir: ≤1.2% through year 6 Tenofovir: 0% through year 8
Use in cirrhosis, transplantation, immunosuppressed	No	Yes
Cost, 1 year of therapy	++++	+ to ++

- **Nucleotide analogues (NUCs):**
  - קבוצת התרופות שהכי נמצאת בשימוש היום. ניתנות פומית. פחות ת"ל ויותר יעילות בהפחתת עומס ויראלי ושיפור תפקודי כבד לעומת INF.
  - יכולה להיות עמידות ל-NUCs (בדור הישן כמו lamivudine היא מאוד נפוצה – 70% ב-5 שנים, ב-NUCs החדשים כמו Entecavir העמידות נמוכה מאוד אבל עדיין קיימת).
  - בניגוד ל-INF, ניתן לתת NUCs גם לחולים שחמתיים, לאחר השתלה ומדוכאי חיסון.
  - פחות סביר שיגרום להיעלמות HBs Ag (סביב 3-8% בטיפול ממושך), ולאחר הפסקת הטיפול לרוב תהיה ראקטיבציה – לכן דורש טיפול ארוך טווח, לרוב יינתן לכל החיים.
  - תרופות:
    - Lamivudine – דור ישן, עמידות גבוהה (70% ב-5 שנים).
    - **Entecavir** ו-**Tenofovir** – דור 3 – תרופות מעולות, כמעט אין ת"ל, מעט עמידות.
  - 3 התרופות האלו מהוות גם טיפול ב-HIV, ולכן אם יש HIV צריך להיזהר לא לתת אותן כמונותרפיה כי זה עלול לגרום לעמידות של ה-HIV, ואם נותנים אותן ל-HIV צריך לוודא שאין נשאות ל-HBV כי אז הפסקתן עלולה לגרום לרה-אקטיבציה.
- **PEG-INFα:**
  - תרופות INF הן תרופות שעובדות על מערכת החיסון, וככאלה אין בכלל עמידות.
  - PEG-INF זה INF שעבר פגילציה – מאפשר לתת את התרופה פעם בשבוע.
  - ב-INF יש יותר סיכוי להיעלמות של HBs Ag (~12% ב-5 שנים לאחר סיום טיפול של שנה) ולהמשך דיכוי של הנגיף גם לאחר הפסקת הטיפול – לכן לרוב משך הטיפול הוא שנה.
  - בתום שנה של טיפול גורם ל-HBeAg seroconversion ב-30% (ב-NUCs לאחר שנה רק 20% אך לאחר 5 שנים 50%).
  - ק"א – שחמת כבד (מפוצה או לא) (עלול להחמיר את השחמת), מושתלי כבד, דיכוי חיסוני.
  - ת"ל מרובות.
  - בפועל כמעט ולא ניתנות – רק בכ-5% מהחולים.
- טיפול לאחר השתלת כבד למניעת הישנות – חיסון פאסיבי + NUCs (Tenofovir או Entecavir).

המלצות לטיפול:

HBeAg STATUS	CLINICAL	HBV DNA (IU/mL)	ALT	RECOMMENDATION
HBeAg-reactive	[b]	>2 × 10^5	≤2 × ULN[a,d]	No treatment; monitor, except in patients >40, with family history of cirrhosis or hepatocellular carcinoma, with extrahepatic manifestations, with a history of previous treatment, and/or with liver biopsy (or noninvasive fibrosis determination) evidence for moderate to severe inflammation or fibrosis
	Chronic hepatitis	>2 × 10^4[c]	>2 × ULN[e]	Treat[g]
	Cirrhosis compensated	>2 × 10^3	< or > ULN	Treat[g] with oral agents, not PEG IFN
		<2 × 10^3	>ULN	Treatment suggested[i]
	Cirrhosis decompensated	Detectable	< or > ULN	Treat[g] with oral agents[g], not PEG IFN; refer for liver transplantation
		Undetectable	< or > ULN	Observe; refer for liver transplantation
HBeAg-negative	[b]	≤2 × 10^3	≤ULN	Inactive carrier; treatment not necessary
	Chronic hepatitis	>2 × 10^3	1 to >2 × ULN[e]	No treatment; monitor, except in patients >40, with family history of cirrhosis or hepatocellular carcinoma, with extrahepatic manifestations, with a history of previous treatment, and/or with liver biopsy (or noninvasive fibrosis determination) evidence for moderate to severe inflammation or fibrosis
	Chronic hepatitis	>2 × 10^3	>2 × ULN[e]	Treat[h,j]
	Cirrhosis compensated	>2 × 10^3	< or > ULN	Treat[g] with oral agents, not PEG IFN
		<2 × 10^3	>ULN	Treatment suggested[i]
	Cirrhosis decompensated	Detectable	< or > ULN	Treat[g] with oral agents[g], not PEG IFN; refer for liver transplantation
		Undetectable	< or > ULN	Observe; refer for liver transplantation

עיקרי הדברים:

- **חולים עם HBe Ag חיובי:**
(כלומר אנחנו או בשלב ה-immune tolerance או ב-immune clearance מה שאומר שה-DNA צפוי להיות גבוה והסף לטיפול גבוה יותר).
  - אם ה-**DNA>20,000** אבל **ALT לא גבוה** (עד פי 2 מהנורמה) – **לא מטפלים**, אלא אם: מעל גיל 40 (לרוב שלב ה-immune tolerance הוא למי שנדבק בגיל צעיר), היסטוריה משפחתית של צירוזיס או HCC, ביטויים חוץ-כבדיים, היסטוריה של טיפול קודם ו/או עדות בביופסיית כבד (או ב-fibroscan) לדלקת בינונית-קשה או פיברוזיס.
  - אם ה-**DNA>20,000** ו-**ALT גבוה** (>פי 2 מהנורמה) – **מטפלים** (אנטקביר, טנופוביר או PEG-INF).
  - **בחולה עם צירוזיס:**
    - **מפוצה** – אם ה-**DNA>2,000** (לא משנה מה ה-ALT) – **מטפלים** (אבל לא ב-PEG-INF), **אם הפוך** (DNA נמוך מ-2000 אבל ALT גבוה) – **לשקול טיפול**.
    - **לא מפוצה** – אם ה-**DNA מדיד** (לא משנה מה רמתו ולא משנה מה ALT) – **מטפלים** (אבל לא ב-PEG-INF). בכל מקרה מפנים להשתלה.
- **חולים עם HBe Ag שלילי:**
(כלומר עברנו את שלב ה-immune clearance והשאלה היא אם יש ראקטיבציה או לא, ולכן כאן הסף של DNA יותר נמוך).
  - אם **DNA<2,000** ו-**ALT תקין** ← **לא מטפלים**. מעיד על זה שהוא נשא לא פעיל.
  - אם **DNA>2,000**:
    - **ALT עד פי 2 מהנורמה** ← **לא מטפלים**, אלא אם אותם תנאים כמו למעלה.
    - **ALT> פי 2 מהנורמה** ← מטפלים.
  - **בחולה עם צירוזיס:** בדיוק אותו דבר כמו ב-HBe Ag חיובי.

הפטיטיס D:

- וירוס **RNA** קטן שמשתמש במעטפת של HBV, ולכן הוא **לא יכול לחיות בלי HBV**. הוירוס יכול להגיע לגוף או ב-co-infection עם HBV או super-infection (נשא HBV שנדבק ב-HDV).
- נוגדן **LKM3** הוא הקלאסי ב-HDV (בניגוד ל-HCV והפטיטיס אוטואימוני שיכולים לבוא עם LKM1).
- טיפול: אין טיפול טוב. **הטיפול היחידי** שמאושר היום הוא **INF-α** (אבל לא PEG-INF) – הוריד רפליקציה של הנגיף ושיפר את המהלך הקליני. INF ניתן **במינונים גבוהים** ו**לפחות לשנה**. יכול להיות כישלון של הטיפול אך לא עמידות (כי כאמור אין עמידות ל-INF).
- זיהום עם HDV במטופל עם HBV כרוני גורם לחומרה קשה יותר של ההפטיטיס הכרונית.

הפטיטיס C כרוני:

- נגיף RNA ש**גורם למחלה כרונית ב-85%** מהנדבקים.
- קשור ב**סיבוכים כבדיים** (צירוזיס, HCC, פחות צהבת) **וחוץ-כבדיים** (קריוגלובולינמיה, תסמונת מטבולית ו-DM2, MPGN, שיוגרן, B-cell lymphoma, MM, Lichen planus, פורפיריה). שחמת תתרחש בכ-20% מהחולים, ומאלו – 1-4% בשנה יפתחו HCC.
- **דרכי הדבקה:** דרך **דם** – מוצרי דם, מחטים מזוהמות, חשיפה תעסוקתית לדם. העברה ביחסי מין ופרינטלית נדירה (בניגוד ל-HBV).
- המהלך של המחלה איטי, אך **כרבע מהחולים יפתחו בסופו של דבר צירוזיס**.
- **הסמן הפרוגנוסטי החשוב ביותר** ל-HCV הוא דרגת הפגיעה הכבדית – לפי **דרגת הפיברוזיס**.
דרגת הפיברוזיס עצמה **תלויה ב:** משך המחלה, נוכחות גורמים אחרים לפגיעה כמו כבד שומני, שימוש באלכוהול, זיהום במקביל ב-HBV או HIV (ולכן יש לסקור חולים עם HCV גם למחלות אלו).
הגנוטיפ לא משפיע על הפיברוזיס אבל כן על התגובה לטיפול. לעומת זאת נוכחות HIV מעלה סיכון לפיברוזיס אך לא משפיעה על תגובה ל-DAAs.
- **את מי מומלץ לסקור ל-HCV?**
  - **ההמלצה כיום – לסקור את כל האנשים בגיל 18-79**.
  - חולי HIV, אנשים שהזריקו/מזריקים סמים, נשים בהיריון, מטופלים בהמודיאליזה לאורך זמן.

- חולי המופיליה שקיבלו פקטורי קרישה לפני 1987, מקבלי מנות דם/איברים לפני יולי 1992.
- ילדים שנולדו לאמא עם HCV, עובדי בריאות לאחר דקירה/חשיפה מוקוזלית לדם נגוע ב-HCV, מי שקיים יחסי מין עם חולה HCV.
- עלייה בלתי מוסברת באמינוטרנספרזות.

טיפול:

- **איך מגדירים cure?** עפ"י sustained virological response (SVR) – במשך 12-24 שבועות אין נוכחות של נגיף בדם.
- **טיפולים ישנים:** היו עם INF+ריבווירין. משך הטיפול השתנה בהתאם לגנוטיפ (1 ו-4 משך ארוך יותר). ממצאים המכוונים לסיכוי יותר גבוה של הצלחה טיפולית (בטיפולים הישנים): גנוטיפים מסוימים (2 או 3 יותר טובים מ-1 או 4, ו-1b יותר טוב מ-1a), HCV RNA בסיסי נמוך (<800K), בהיסטולוגיה הפטיטיס קל יותר ופיברוזיס מינימלי (ובעיקר היעדר צירוזיס), היעדר חסר חיסוני, רמות ברזל כבדי נמוכות, גיל<40, נשים, היעדר השמנה, עמידות לאינסולין או DM2, היעדר כבד שומני.
- **Direct acting antivirals (DAAs):**
  - ב-2010 היה מהפך – פיתוח תרופות DAAs – תרופות אלו דחקו את הטיפול ב-INF **והיום עם DAAs אחוז הריפוי הוא מעל 95% לכל הגנוטיפים**.
  - DAA **מומלץ כיום לטיפול בכל החולים** עם HCV בכל הדרגות (גם ב-F0/1), עם HCV בכל רמה, ואף ב-HCV אקוטי (כל עוד צפי החיים לא קצר).
  - ניתנות פומית, יעילות גבוהה ומיעוט ת"ל. ניתן לתת גם בשחמת (מלבד protease inhibitors בשחמת לא מפוצה).
  - כוללים **protease inhibitors**, **polymerase inhibitors** ו-**NS5A inhibitors**.
  - בטיפול נותנים **משלב** התוקף לפחות 2 חלבונים שונים של הנגיף.
  - **משך** הטיפול הממוצע – **8-12 שבועות**. משך טיפול מקסימלי 24 שבועות.
  - **שיעור העמידות הוא מאוד נמוך** – נגרם ממוטציות נקודתיות, וגם אליהן יש טיפול.
  - **רוב התרופות הן ספציפיות לגנוטיפים מסוימים** – ולכן יש צורך בזיהוי הגנוטיפ. היום יש תרופות שהן פאן-גנוטיפיות – אפשר להשתמש בהן במדינות שהמשאבים דלים ורוצים לחסוך את מחיר בדיקת הגנוטיפ.
  - **צירוזיס לא מפוצה** (Child B/C) **מהווה ק"א לטיפול במעכבי פרוטאז** – מדרדר את החולים האלו. לכן נותנים במקרה זה DAAs מקבוצות אחרות (אפשר לזכור שבחולים עם צירוזיס לא מפוצה בכל מקרה חסרים להם חלבונים (כמו אלבומין) ולכן לא נרצה לפרק את החלבונים).
  - **ק"א לטיפול ב-Sofosbuvir:** 1. **איס"כ** 2. בחולים שנוטלים **פרוקור** – עלול לגרום להפרעות קצב קטלניות.
  - ישנם **דיווחים על ריאקטיבציה של HBV**, שיכולה להיות חמורה, במהלך / אחרי טיפול ב-DAA במטופלים עם זיהום משולב HBV+HCV. לכן, יש לסקור את המטופלים ל-HBV לפני התחלת טיפול, ובמידה וחיוביים לטפל עפ"י ההמלצות.

הפטיטיס אוטואימונית – AIH:

- **פרוגנוזה:** הישרדות ל-10 שנים – 80-98% עם טיפול, 67% ללא טיפול. בחולים ללא צירוזיס ההישרדות דומה לאוכלוסייה הכללית. בחולים עם צירוזיס עלול להתפתח HCC (פחות מהפטיטיס ויראלי). בחולים עם מחלה קלה או ממצאים היסטולוגיים קלים (כמו piecemeal necrosis) – התקדמות לצירוזיס מוגבלת, לרוב לא יטופלו אך יזדקקו למעקב כי עדיין עד כמחצית עלולים להתקדם לצירוזיס בתוך 15 שנה.
- **קליניקה:**
  - הופעת המחלה יכולה להיות הדרגתית או פתאומית.
  - **בכרבע** מהמטופלים המחלה תתגלה בבדיקות מעבדה כשהמטופל **אסימפטומטי**.
  - בכ-20% תהיה **מחלה קשה וסימפטומטית** (ראו AIH קשה תחת טיפול מטה) – בחולים אלו ללא טיפול תמותה של 40% ב-6 חודשים.
- **ממצאים מעבדתיים אופיניים**:

- **תפקודי כבד** – דומיננטיות של פגיעה הפטוצלולרית: AST ו-ALT מוגברים (100-1000), לעומת עלייה קלה/בינונית בלבד ב-ALKP (אם מוגבר משמעותית – לחשוב על PSC / PBC במקביל). במחלה קשה בילירובין מוגבר (3-10), במחלה מתקדמת היפואלבומינמיה, PT מוארך.
- **מרקרים אימוניים** – היפרגאמאגלובולינמיה (IgG מוגבר>2.5), RF מוגבר (נפוץ, לא ספציפי), ANA (צביעה הומוגנית), ASMA (פחות ספציפי מ-ANA), anti-LKM1, HLA-DR3/4, אנטי-אקטין.

- **סוגי AIH:**
  - **Type I AIH** – הסינדרום הקלאסי. נשים צעירות, היפרגלובולינמיה משמעותית (בעיקר IgG), מאפיינים לופואידיים (עם ממצאים אוטואימוניים נוספים), ANA חיובי, HLADR3/4.
  - **Type II AIH** – לרוב בילדים, יותר באזור הים התיכון, מקושר לנוכחות anti-LKM1 (ולא ANA).
- **קריטריונים אבחנתיים:**
  - **ממצאים שתומכים ב-AIH** (יעלו ניקוד) – נשים, דומיננטיות של הפרעה הפטוצלולרית, עליית גלובולינים (בעיקר IgG), נוכחות נוגדנים אופייניים (ANA, ASMA, anti-LKM1), נוכחות מחלות אוטואימוניות נוספות, מאפיינים היסטולוגיים אופייניים (interface hepatitis – תסנין לימפוציטרי + תאי פלסמה, רוזטות), HLA-DR3/4, תגובה לטיפול.
  - **ממצאים נגד אבחנה של AIH** (יורידו ניקוד) – דומיננטיות של עליית ALKP, הימצאות AMA, מרקרים חיוביים להפטיטיס ויראלי, היסטוריה של תרופות הפטוטוקסיות או אלכוהול, ממצאים היסטולוגיים של פגיעה בדרכי מרה או של מחלות כבדיות אחרות.

כלומר, כחלק מהאבחון יש צורך באנמנזה, מעבדה כולל סרולוגיה וביופסיה.

- **גורמים פרוגנוסטיים שליליים:** נוכחות multilobular collapse בהיסטולוגיה בעת התייצגות, וכישלון של שיפור בבילירובין לאחר שבועיים של טיפול.

טיפול ב-AIH:

- **אינדיקציה לטיפול – מחלה חמורה** = עליית אמינוטרנספרזות ≥10X / >פי 5 יחד עם היפרגאמאגלובולינמיה משמעותית (>2X); ממצאים היסטולוגיים אגרסיביים (bridging necrosis, multilobular collapse, צירוזיס); נוכחות סימפטומים. **אין אינדיקציה לטיפול במחלה קלה** – לא הוכחה יעילות!
- **טיפול חריף / אינדוקציה:**
  - הטיפול העיקרי – **סטרואידים**. מביא לשיפור קליני, ביוכימי והיסטולוגי ולעלייה בהישרדות. תהיה תגובה ב-80%. לא הוכח כמונע הידרדרות בסופו של דבר לצירוזיס. לרוב מתחילים ב**פרדניזון** 60 מ"ג ליום, עם טיטרציה מטה במשך חודש עד מינון אחזקה של 20 מ"ג ליום.
  - **אופציה נוספת** עם יעילות שווה – התחלת טיפול עם חצי ממינון ה**פרדניזון יחד עם Azathiprine** (אימורן, 50 מ"ג ליום) ← ממשיכים אימורן באותו מינון עם טיטרציית פרדניזון ל-10 מ"ג ליום. הפחית סיבוכים משמעותיים של סטרואידים (מ-66% ל<20%).
  - Azathiprine לבדו לא יעיל בהשגת רמיסיה!
  - השיפור הקליני יהיה תוך ימים-שבועות, הביוכימי תוך שבועות-חודשים וההיסטולוגי תוך 6-24 חודשים.
  - אמנם ירידה באמינוטרנספרזות יכולה לקרות מהר ובעצמה לא מעידה על ריפוי, אבל רמות אמינוטרנספרזות יכולות להוות מרקר לפעילות המחלה.
  - הטיפול במינון אחזקה צריך להימשך לפחות 12-18 חודשים.
- **טיפול ארוך טווח:**
  - לאחר הפסקת טיפול – חזרה בלפחות 50% מהחולים, לכן רוב החולים צריכים טיפול ממושך ואף לכל החיים.
  - אפשרויות טיפול ארוך טווח:
    - פרדניזון מינון נמוך (≤10 מ"ג ליום).
    - Azathioprine לבד (2 מ"ג לק"ג ליום) – יותר יעיל לשמירת רמיסיה מפרדניזון!
- **מחלה רפרקטורית:** העלאת מינון סטרואידים או Azathioprine ← ציקלוספורין, טקרולימוס או MMF ← אם נכשל או שחמת לא מפוצה – השתלת כבד.
- **עוד המלצות לחולים:** חיסון ל-HAV ו-HBV, מעקב HCC (ב-US כל חצי שנה) ולדליות בוושט (גסטרוסקופיה) כל 1-2 שנים.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD):

- **הסיבה הכי נפוצה למחלת כבד כרונית** והסיבה **המובילה להשתלת כבד בארה"ב**.
- ישנו קשר חזק להשמנה, עמידות לאינסולין ותסמונת מטבולית, אולם במיעוט המקרים יכול לקרות גם במטופלים רזים (בעיקר אלו עם מאגרי שומן דלים – lipodystrophy). היספניים>לבנים>שחורים.
- מדובר ב**סקאלה** של מחלות: **כבד שומני** (Hepatic steatosis) ← הפטיטיס שומני (**NASH**) ← **צירוזיס וממאירויות כבד**.
- הסיכון של חולה עם כבד שומני לפתח NASH הוא 25%, ומתוך חולי NASH כ-25% יפתחו שחמת (ומתוך אלו סיכון של 3% ל-HCC) ← כ-6% מהחולים עם NAFLD יפתחו שחמת.
- NAFLD, עם או בלי צירוזיס, מהווה **גורם סיכון לפיתוח HCC וכולנגיוקרצינומה** תוך כבדית.
- **אבחנה:** מבוססת על הדגמת כבד שומני (MRI/CT/US) בהיעדר סיפור של שתיית אלכוהול משמעותית (לפחות משקה אחד ליום בנשים, שניים בגברים) ולאחר שלילת סיבות אחרות לפגיעה כבדית. פעמים רבות יהיו הפרעות באנזימי כבד, אך זה אינו הכרחי לאבחנה. כלומר מספיק הדמיה, אנמנזה טובה ובדיקות דם (ל-DD), ולרוב לא צריך בדיקות פולשניות. ביופסיה לרוב לא נדרשת לשם אבחנה, וגם לא תוכל להבדיל בין מחלת כבד אלכוהולית ל-NAFLD.
- **Staging:** חשוב לשם אבחנה בין כבד שומני ל-NASH ולשם זיהוי חומרת ה-NASH. ביופסיה היא gold standard. אין בדיקה לא פולשנית אחת שמאפשרת הערכת החומרה אבל יש שיטות scoring (כולל הדמייה, FibroScan ומדדים מעבדתיים).
- **טיפול:**
  - מתמקד בעיקר בקבוצת החולים עם NASH (בסיכון הגבוה ביותר).
  - הטיפול **מתבסס בעיקרו על שינוי אורחות חיים** – פעילות גופנית וירידה במשקל (דיאטה דלת שומנים ופחמימות).
  - כיום **אין אף טיפול שהוכח בבירור כמשפר פרוגנוזה**, ואף תרופה לא אושרה ע"י ה-FDA לטיפול ב-NAFLD.
  - טיפול בסטטינים לא הוכח כמזיק ואף מומלץ בחולים עם התוויה לכך.
  - אין מספיק מידע אמין לגבי יתרון של ניתוחים בריאטריים, אך NASH לא מהווה ק"א.
  - TZDs (לטיפול בסוכרת) הראו במספר מחקרים שיפור באנזימי כבד ובמראה ההיסטולוגי של NASH, אך מנגד מעלות במשקל ולא גורמות לנסיגת פיברוזיס. יתר התרופות לסוכרת לא הוכחו באופן חד משמעי.
  - **השתלת כבד** – אפשרית בחולים עם מחלת כבד סופנית. אולם, חזרת NAFLD אפשרית בכבד המושתל (בעיקר בחולים עם השמנה, דיסליפידמיה, DM ומטופלים בסטרואידים).

צירוזיס – שחמת כבד:

שונות:

- **הפרעות מעבדתיות משותפות לצירוזיס** מהסוגים השונים: אנמיה (בשל איבוד דם כרוני דרך GI, תזונה לקויה והיפרספלניזם), תרומבוציטופניה ולויקופניה (בשל היפרספלניזם). בילירובין יכול להיות תקין או מוגבר. PT יכול להיות מוארך. אלבומין נמוך (פגיעה סינתטית).
- כל המחלות שגורמות ל**צירוזיס ביליארי** מתאפיינות בכולסטאזיס עם עליית ALKP ו-GGT, בקליניקה ייתכנו חולשה וגרד וייתכן חסר בויטמינים מסיסי שומן (ADEK) עם המשמעויות של דבר זה (אוסטאופורוזיס, הפרעות קרישה שיכולות להשתפר לעיתים עם ויטמין K פראנטרלי).
- **הערכת חומרת צירוזיס:**
  - **Child-Pugh** –
    - מדד לחומרת הצירוזיס, בקורולציה להישרדות ולסיבוכים משמעותיים.
    - מדדים: **בילירובין, אלבומין, PT (INR), מיימת, אנצפלופתיה** (3 מדדים מעבדתיים שהכי מזוהים עם שחמת ו-2 קליניים המעידים על חומרה).
    - מחלק את החולים לכאלו עם שחמת מפוצה (A) ובלתי מפוצה (B/C).
  - **MELD score** –

- מדד פרוגנוסטי שבעיקר משמש **להחלטה על השתלת כבד**.
- מדדים: **INR**, **בילירובין**, **קריאטינין** **וריכוז נתרן** (כמה המטופל סיבך את עצמו **SIBC**).

Alcohol	Cardiac cirrhosis
Chronic viral hepatitis	Inherited metabolic liver disease
Hepatitis B	Hemochromatosis
Hepatitis C	Wilson's disease
Autoimmune hepatitis	α_1 Antitrypsin deficiency
Nonalcoholic steatohepatitis	Cystic fibrosis
Biliary cirrhosis	Cryptogenic cirrhosis
Primary biliary cholangitis	
Primary sclerosing cholangitis	
Autoimmune cholangiopathy	

אטיולוגיות לשחמת כבד:

- **אטיולוגיות נפוצות:** אלכוהול, הפטיטיס ויראלי (HBV, HCV), כבד שומני (NAFLD), צירוזיס ביליארית.
- **אטיולוגיות פחות נפוצות:** cardiac cirrhosis (חולים עם איס"ל ימין ממושכת, כיום נדיר), cryptogenic cirrhosis ועוד.

מחלת כבד אלכוהולית:

- אלכוהול יכול לגרום לכבד שומני, הפטיטיס ושחמת.
- לרוב השחמת תהיה מיקרו-נודולרית, ואם המטופל הפסיק לשתות יהיה מיקרו-מאקרו משולב.
- המנגנון הוא בעיקר דרך יצירת אצטאלדהיד, אגירת טריגליצרידים בכבד ונזק כבדי בשל רדיקלים חמצניים.
- **קליניקה:**
  - היסטוריה של שתייה. יכולים להיות סימפטומים כלליים או ספציפיים לשחמת.
  - בב"פ – סימני שחמת: הגדלת כבד / טחול, צהבת בלחמיות, אריתמה בכפות הידיים, spider angioma, Clubbing, מיימת, בצקת, דלדול שרירים, ירידה בשיעור, גינקומסטיה, אטרופיה של האשכים. Dupuytren contracture (תמונה) והגדלת פרוטיד מכוונים למחלת כבד אלכוהולית כרונית.

  - ממצאי **מעבדה** מכוונים למחלת כבד אלכוהולית (מעבר לממצאים כלליים של שחמת) – יכולה להיות אנמיה מסיבות שונות, כולל אנמיה המוליטית ספציפית (Zieve's syndrome – עם אקנטוציטים = spur cells = RBCs עם מכווצים עם ספייקים). AST>ALT (לרוב יחס מעל 2:1). IgA יכול להיות מוגבר.
- בחולים עם סיבוכי צירוזיס שממשיכים לשתות – פחות מ-50% הישרדות ב-5 שנים.
- **טיפול:**
  - **גמילה**!!! המרכיב העיקרי של הטיפול.
  - בחולים שנגמלו ובסיכון נמוך למעוד – אפשר לשקול השתלה.
  - ב-**severe alcoholic hepatitis** עם **discriminant function>32** (מחושב עפ"י בילירובין ו-PT) – סטרואידים משפרים הישרדות בטווח קצר (הישרדות לטווח הארוך יותר בעיקר מושפעת מגמילה). לפעמים מוסיפים לסטרואידים N אצטיל-ציסטאין – יש עדויות כלשהן על יתרון של המשלב בהישרדות.
  - יש עדויות על כך שצריכת מעל 21.5 kcal/kg ליום משפרת הישרדות.
  - במידת הצורך, אפשר לתת אקמול עד 2 גרם ביום (כל עוד המטופל לא שותה אקטיבית).

צירוזיס משני להפטיטיס ויראלי כרוני (HCB או HBV): ראו נושא נפרד מטה.

- **הפטיטיס C –**
  - 80% מהנחשפים יפתחו מחלה כרונית, ומתוכם 20-30% יפתחו צירוזיס בתוך 20-30 שנה.
  - האבחנה – צירוזיס בנוכחות HCV RNA חיובי. יש לבדוק את הגנוטיפ הספציפי.
  - הטיפול בשנים האחרונות – פרוטוקול טיפול אנטי-ויראלי ישיר למשל 8-12 שבועות. מביא למעל 95% ריפוי.
- **הפטיטיס B –**
  - 5% מהנחשפים יפתחו מחלה כרונית, ומתוכם כ-20% יפתחו צירוזיס.
  - האבחנה – צירוזיס בנוכחות סרולוגיה חיובית ל-HBV ו-HBV DNA.
  - טיפול אנטי-ויראלי – המועדף **Entecavir** או **Tenofovir**.

Primary biliary cirrhosis (PBC):

- מחלה בה ישנה דלקת ונקרוזיס בעיקר **דרכי מרה קטנות עד בינוניות**. מאופיינת בעליית בילירובין וכשל כבדי פרוגרסיבי. גורם לא ידוע.

- רוב החולות הן **נשים**, גיל חציוני סביב **50**.
- נוגדני **AMA** (אנטי-מיטוכונדריאל) חיוביים בכ-**95%** מהחולים (נוגדנים אלה הם לא הגורמים למחלה אלא רק מרקר שלה).
- **קליניקה:**
  - רוב החולות מתגלות הרבה לפני השלבים הסופניים של המחלה ולכן לרוב אסימפטומטיות באבחנה. כאשר ישנם סימפטומים – **חולשה/עייפות** קיצונית ולא פרופורציונלית וכן **גרד** בכ-50% אשר מפריע יותר בערב. כאשר הגרד מופיע לפני הצהבת – פרוגנוזה גרועה.
  - בב"פ – **צהבת**, סימני סיבוכי מחלת כבד כרונית, **Xanthelesma**, **היפרפיגמנטציה** (בעיקר באזורי גרד), לעיתים **כאבי עצמות** בשל אוסטאופורוזיס (בשל ירידה בספיגת ויטמין D שאופייניים לשחמות ממקור כולסטטי).
  - במעבדה – **עליית אנזימי כבד כולסטטיים** (ALKP ו-GGT), תיתכן עלייה קלה ב-AST ו-ALT. נוגדנים ובעיקר **IgM** יכולים להיות מוגברים. **AMA** כאמור חיובי ב-95%, ורוב המטופלים ששליליים ל-AMA – חיוביים ל-sp100 או gp210. היפרבילירובינמיה לרוב תופיע כשכבר יש שחמת. מאפייני שחמת (כמו תרומבוציטופניה, אנמיה וכו').
- **אבחנה:** עליית אנזימי כבד כולסטטיים + AMA חיובי. אם יש חשד קליני ו-AMA שלילי – יש להשלים ביופסיית כבד (AMA שלילי לא שולל את המחלה). אם AMA שלילי יש גם להשלים כולנגיוגרפיה לשלילת PSC.
- **טיפול:**
  - (**UDCA**) Ursodeoxycholic acid – קו 1, יעילות בהאטת קצב התקדמות המחלה (אך לא גורם לנסיגתה). הכי יעיל כשמתחילים אותו מוקדם. ת"ל- החמרה בגרד, כאב ראש, שלשולים. במידה ואין תגובה לטיפול (30-40%) אפשר לנסות Obetichiolic acid.
  - **השתלת כבד** – טיפול הבחירה בחולים עם שחמת בלתי מפוצה.
  - **טיפול סימפטומטי** – לעייפות שנ"צים, לגרד אפשר לתת אנטי-היסטמינים, naltrexone, ריפמפין. במקרים קשים של גרד פלסמה-פרזיס. למניעת אוסטאופניה – **ויטמין D וקלציום**, מעקב צפיפות עצם ואם יש מחלת עצם אז ביספוספונטים.

PSC:

- מערב את כל העץ הביליארי (**תוך וחוץ כבדי**).
- **ב-65%** מהמקרים יהיה **pANCA** חיובי.
- ב-60-80% מהחולים יהיה גם **IBD** (לרוב UC), למרות שרק אחוז קטן מחולי UC יהיו עם PSC. לכן מומלץ על השלמת קולונוסקופיה בחולים עם PSC.
- במחלה זו כמו בשאר הצירוזיס הביליארי ייתכן גרד, כאשר חומרת הגרד לא בקורולציה עם חומרת המחלה.
- **האבחנה** היא ע"י **הדמיית דרכי מרה** (כולאנגיוגרפיה) – **MRCP** זאת בדיקת הבחירה להערכה ראשונית. ניתן לעשות ERCP אם MRCP לא היה אבחנתי או נדרשת התערבות (למשל היצרות אחת דומיננטית). הממצא האופייני בהדמיה – **היצרות ו-beading מולטיפוקליים בדרכי מרה תוך וחוץ כבדיות**. הממצאים בביופסיה לא יהיו פתוגנומוניים.
- **טיפול:** אין טיפול ספציפי שהוכח! חלק מהרופאים נותנים UDCA (ישנם דיווחים אנקדוטליים על שיפור). ניתן לעשות הרחבות של היצרויות דומיננטיות עם ERCP. הטיפול האולטימטיבי – השתלת כבד.
- סיבוך אפשרי של המחלה – **כולאנגיוקרצינומה** – מהווה ק"א יחסית להשתלה.

הפטיטיס אוטואימוני, NAFLD: פירוט תחת הפטיטיס כרונית.

סיבוכי שחמת:

כללי:

- **TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt):**
  - יצירת שאנט בין הוריד הפורטלי ל-IVC ע"י סטנט דרך פרנכימת הכבד, מבוצע דרך וריד ג'וגולרי בהכוונה אנגיוגרפית.

- מוריד את הלחץ הפורטלי ולכן יכול לשמש לטיפול בסיבוכי שחמת שנובעים מיל"ד פורטלי (מיימת ודימום מדליות).
- לאחר TIPS יכולה להתפתח אנצפלופתיה ב-20% (בעיקר במבוגרים וחולים עם אנצפלופתיה בבסיס) – לכן לרוב לא יהיה קו ראשון אלא יבוצע כשטיפול אחר לא עבד.
- אינדיקציות:
  - מיימת עיקשת (רפרקטורית) שלא מגיבה להגבלת מלח ומשתנים במינונים גבוהים. ככה"נ גם תקף להידרותורקס רפרקטורי (התייחסות כמיימת).
  - דמם אקוטי מדליות שממשיך למרות ניסיונות טיפול אנדוסקופי (או מדליות קיבתיות).
  - כמניעה שניונית כשיש דימום חוזר מדליות למרות טיפול ב-BB ואנדוסקופי.

<u>דליות ושטיות:</u>

- בכשליש מחולי שחמת ישנן דליות בעת בדיקת סקר של אנדוסקופיה, כאשר 5-15% יפתחו דליות בשנה ורוב החולים יפתחו דליות במהלך חייהם. שליש מהחולים עם דליות יפתחו דימום. במקרה של אירוע דימום התמותה היא 20-30%.
- **גורמי סיכון לדימום:** חומרת צירוזיס (Child-Pugh או MELD גבוהים), חומרת יל"ד פורטלי (wedge hepatic vein pressure מעל 12), גודל ומיקום הדליות, סטיגמטה אנדוסקופית (למשל צבע כחול / נקודות לבנות או אדומות / אריתמה), נוכחות מיימת tense.
- **טיפול:**
  - **מניעה ראשונית:**
    - יש צורך ב**אנדוסקופיה** בעת האבחנה של צירוזיס, ולאחר מכן בכל שנתיים במידה שמחלת הכבד פעילה או כל 3 שנים אם לא פעילה (למשל לאחר גמילה מאלכוהול או ארדיקציה של HCV). בנוסף, יש לבצע אנדוסקופיה בעת דקומפנסציה כבדית.
    - **במידה וזוהו דליות בסיכון לדימום** (=דליות בינוניות/גדולות או דליות קטנות עם סטיגמטה או שחמת לא מפוצה) – טיפול בחוסמי ביתא לא סלקטיביים (**NSBB** = פרופרנולול, נודלול או קרבדילול, עם טיטרציה לדופק 55-60 ול"ד סיסטולי 90 ומעלה, להיזהר בחולי אסתמה), <u>או</u> **קשירת דליות** (EVL) – שניהם מורידים סיכון לדימום ותמותה מדימום.
  - **טיפול בדימום אקוטי:**
    - **ייצוב המודינאמי** – נוזלים ו-RBC (ברוב החולים רק בהמוגלובין<7 כשהמטרה 7-9).
    - אנלוגים לסומטוסטטין כמו **<u>אוקטראוטייד</u>** – מכווצים כלי דם ספלנצ'ניים (ובכך מפחיתים את זרימת הדם לדלית). <u>משפרים שליטה בדימום, צורך במנות דם ותמותה כללית</u>. <u>לא במקום קשירה.</u>
    - **<u>אנטיביוטיקה</u>** <u>פרופילקטית</u> – לאור סיכון מוגבר לזיהום בחולים עם דימום מדליות. לרוב **רוצפין**, <u>למשך שבוע</u> (מתחילים עוד לפני האנדוסקופיה). הוריד זיהומים, דימום חוזר ותמותה.
    - **טמפונדה ע"י בלון** (Blakemore/Minnesota tube) – בחולים שנזקקים לייצוב עד לאנדוסקופיה או TIPS.
    - **<u>אנדוסקופיה טיפולית</u>** <u>עם</u> **<u>קשירת דליות (EVL) – קו 1</u>**, לרוב הטיפול הדפיניטיבי (<u>מביאה לשליטה בדימום בעד 90%). סיבוכי EVL</u> (כמו <u>כיב בבסיס הדלית</u> או היצרות וושט) <u>אינם נפוצים</u> (בניגוד לסקלרותרפיה אנדוסקופית EVS שכבר אינה קו ראשון בשל שיעור הסיבוכים). <u>כאשר</u> הדליות הן **<u>בקיבה</u>** (בחלקן או כולן) – <u>לרוב קשירה לא מצליחה</u> – במקרה זה יש לשקול הזרקת "דבק" (Cyanoacrylate, סיכון לאמבוליזציה של הדבק) או ביצוע **TIPS**.
    - **TIPS** – לרוב שמור לחולים שנכשלו על או לא יכולים לבצע אנדוסקופיה, אך ישנן יותר ויותר עדויות שחולים נבחרים עם סיכון מוגבר לדימום חוזר יכולים להרוויח מזה. TIPS יכול גם להיות גשר להשתלה.
    - <u>אין</u> מקום לטיפול ב-BB כחלק מהטיפול האקוטי!
  - **<u>מניעה שניונית</u>:**
    - **<u>קשירת דליות חוזרת</u>** באנדוסקופיה עד להכחדתן <u>בשילוב עם</u> **NSBB**.
    - אם יש דימומים חוזרים – **TIPS** למניעת דימום ארוכת טווח (ואז לא צריך יותר אנדוסקופיות). כלומר TIPS יכול לשמש בדימום אקוטי שנמשך למרות אנדוסקופיה, או למניעה שניונית.

<u>מיימת:</u>

- הסיבה העיקרית – יל"ד פורטלי משני לשחמת כבד.
- **ניקור מיימת:**
  - בהופעה ראשונה של מיימת – תמיד יש לבצע ניקור אבחנתי!
  - בנוזל המיימת יש לבדוק total protein (TP), אלבומין, ספירת תאים ותרבית. בחלק מהמקרים יש לבדוק גם עמילאז וציטולוגיה.
  - **במיימת ע"ר צירוזיס – לרוב SAAG>1.1 ו-TP<2.5**. לעומת זאת במיימת קרדיאלית SAAG אמנם גם מעל 1.1, אך TP>2.5. כאשר SAAG מתחת ל-1.1 – יש לחשוב על זיהום או ממאירות.
  - כאשר TP מאוד נמוך (מתחת ל-1.5) – סיכון מוגבר ל-SBP.
  - ריבוי RBC לרוב משני לניקור טראומטי, אך יכול לכוון גם ל-HCC או דימום מדלית באומנטום.
- **טיפול:**
  - **מיימת בכמות קטנה** – לרוב מספיק **הגבלת מלח** ל-**2** גרם ביום.
  - **מיימת בכמות בינונית** – משתנים: **ספירונולקטון** (מינון התחלתי 100 מ"ג ביום, מקסימלי 400 מ"ג) ו**פוסיד** (מינון התחלתי 40 מ"ג, מקסימלי 160 מ"ג).
  - **מיימת רפרקטורית** = מיימת בכמות גדולה שלא מגיבה למשתנים במטופל עם היענות טובה שמקפיד על דיאטה דלת נתרן – הטיפול הוא או **ניקורים חוזרים** (אם מנקזים 5 ליטר ומעלה – להחזיר 8 גרם אלבומין לכל ליטר שהוצא) או **TIPS** (משפר מיימת ולא משפר תמותה). לשקול **השתלת כבד**.
- **פרוגנוזה** של חולי שחמת עם מיימת גרועה – פחות מ-50% הישרדות בשנתיים.

SBP – spontaneous bacterial peritonitis:

- מוגדר כזיהום ספונטני של נוזל מיימת ללא מקור תוך בטני. לרוב סיבוך של שחמת, אך גם יכול להיות של nephrotic syndrome, איס"ל ואי ספיקת כבד אקוטית (מצבי מיימת הידרוסטטית). מקור הזיהום – **פיזור המטוגני** לרוב של **חיידקי מעי** שעברו טרנסלוקציה והגיעו לדם דרך ניקוז לימפטי. נפוץ – מופיע בכ-30% מחולים מאושפזים עם שחמת ומיימת. מסוכן – **25% תמותה במאושפזים עם SBP**.
- **החיידקים הנפוצים** – E coli וחיידקי מעי נוספים, אך גם יכולים להיות גרם חיוביים כמו סטרפ וירידנס, סטאף אוריאוס ואנטרוקוק. **לרוב יצמח רק חיידק אחד**, ואם צומחים יותר משני חיידקים – מעלה חשד לפריטוניטיס שניוני לפרפורציה של המעי – מצריך הדמיית בטן ובירור בהתאם.
- **קליניקה:** יכול להיות חום, שינוי במצב הכרה, לויקוציטוזיס, כאב בטן ו-AKI, אך יכול גם להיות ללא כל הנ"ל. לכן, מומלץ לבצע ניקור מיימת לרוב המטופלים עם מיימת שמתאשפזים עם סיבוכי צירוזיס או סימני זיהום.
- **אבחנה:** נוכחות מעל PMN 250 (נויטרופילים) בנוזל המיימת. יש לשלוח את הנוזל לתרבית.
- **טיפול:**
  - **צפלוספורין דור 3** IV / **טאזוצין** (למשך 5-14 ימים). בחולים עם זיהום נוזוקומיאלי – לשקול קרבפנמים).
  - הוספת **אלבומין** IV (1.5 גרם לק"ג ביום 1 ו-1 גרם לק"ג ביום 3) – הוריד תמותה בחולים בסיכון מוגבר (קריאטינין>1 / BUN>30 / בילירובין>4).
- **מניעה:**
  - **מניעה שניונית – בחולים שהיה להם אירוע של SBP** (או אירועים חוזרים) והחלימו – **קווינולונים** או **רספרים**.
  - **מניעה ראשונית** –
    - חולים בסיכון מוגבר (מיימת עם חלבון <1.5, איס"כ, שחמת קשה מאוד) – קווינולונים/רספרים.
    - לאור סיכון מוגבר ל-SBP בחולים עם שחמת שמתאשפזים עם UGIB – יש לתת טיפול אנטיביוטי פרופילקטי (רוצפין) למשך שבוע.

Hepato-renal syndrome (HRS):

- מוגדר ככשל כלייתי ללא פתולוגיה כלייתית, בנוכחות מחלת כבד. מופיע בכ-10% מהחולים עם שחמת מתקדמת או אי ספיקה כבדית חריפה.
- **Type 1 HRS** – הפרעה פרוגרסיבית בתפקוד כלייתי המתפתחת תוך 1-2 שבועות.
- **Type 2 HRS** – ירידה ב-GFR ועלייה בקריאטינין שהינן יציבות. פרוגנוזה טובה יותר.

- **טיפול:**
  - **הפסקת טיפול במשתנים**.
  - **אלבומין** – 1 גרם לק"ג ליום.
  - טיפול בואזופרסורים כמו **Terlipressin** או **נוראפינפרין מינון נמוך**. אפשרות נוספות: משלב Midodrine (אלפא אגוניסט) + אוקטראוטייד + אלבומין.
  - הטיפול הדפיניטיבי – **השתלת כבד**.

<u>אנצפלופתיה כבדית:</u>

- מוגדרת כשינוי במצב המנטלי ובתפקוד הקוגנטיבי בנוכחות כשל כבדי. סימן פרוגנוסטי רע.
- **המנגנון** הוא דרך נוירוטוקסינים שלא מצליחים להתפנות ע"י הכבד החולה בשל חוסר תפקוד שלו ושאנט וסקולרי. אמוניה היא אחד הטוקסינים האלה ופעמים רבות תהיה מוגברת, אך אין קורולציה טובה בין רמתה לחומרת המחלה הכבדית, ולכן לא מסתמכים על רמתה לשם אבחנה או מעקב.
- אנצפלופתיה יכולה להופיע בכשל כבדי אקוטי או כרוני (יותר נפוץ באחרון):
  - **בכשל כבדי אקוטי** – יכולה להתפתח במהירות, ייתכן עם בצקת מוחית ואף הרניאציה.
  - **בשחמת כבד** – פעמים רבות ישנו טריגר: היפוקלמיה / זיהום / עלייה בצריכת חלבון בתזונה / היפוולמיה.
- האבחנה היא קלינית.
- סימן אופייני – **Asterixis** (flapping tremor).
- **ניהול**:
  - **חיפוש טריגרים**: במידה ויש מיימת יש לנקרה לשלילת זיהום, יש לשלול דימום GI, לבדוק ולתקן אלקטרוליטים, לדאוג להידרציה טובה.
  - **לקטולוז** – עיקר הטיפול. גורם לשלשול וכך לפינוי של שארי חנקן. המטרה: 2-3 יציאות רכות ביום. לרוב ממשיכים בטיפול זה גם לאחר חלוף האירוע לשם מניעת הישנות.
  - **אנטיביוטיקות שלא נספגות** טוב מה-GI (ניתן בנוסף ללקטולוז באנשים שמתקשים עם נטילתו במידה מספקת):
    - בעבר היה שימוש בנאומיצין ופלג'יל לסירוגין כדי להוריד ת"ל של כל אחד מהם (הראשון כמו כל האמינוגליקוזידים איס"כ ופגיעה בשמיעה, ולפלג'יל נוירופתיה פריפרית).
    - **Rifaximin** – מה שניתן היום. 550 מ"ג 2X ביום. נמצא יעיל מאוד במניעת אנצפלופתיה חוזרת.
  - **אבץ** – לא מזיק, אולי מועיל.

<u>השתלת כבד:</u>

- עם השנים הפכה יחסית בטוחה – הישרדות >90% בשנה הראשונה. האינדיקציות השכיחות ביותר – מחלת כבד אלכוהולית ו-HCV. יותר ויותר NAFLD.
- שמורה לחולים עם מחלת כבד קשה ובלתי הפיכה, ללא אפשרות טיפולית או ניתוחית אחרת.
- **<u>התוויות נגד מוחלטות:</u>** <u>AIDS (לא HIV!)</u>, מחלה זיהומית בלתי נשלטת, מחלה סיסטמית מסכנת חיים, כולנגיוקרצינומה, מחלה ממארת מחוץ לכבד, ממאירות מטסטטית לכבד, מומים מולדים מגבילי חיים שלא ניתנים לתיקון, שימוש פעיל באלכוהול או סמים, <u>מחלה קרדיופולמונרית מתקדמת</u>.
- <u>מבין ק"א חלקיות: HIV עם CD4<100, גיל מעל 70.</u>
- בחולים <u>עם HCC – אם יש נגע בודד עד 5 ס"מ / עד 3 נגעים עד 3 ס"מ</u> (כל אחד), בהיעדר מעורבות כלי דם – <u>מועמדים לכריתת כבד והשתלה</u>.

<u>הפטיטיס משני לטוקסינים ותרופות:</u>

<u>כללי:</u>

- **DILI** (פגיעה כבדית משנית לתרופות) היא **הסיבה המובילה לכשל כבדי אקוטי**.
- חומרים יכולים לגרום לפגיעה כבדית ישירה (נזק מתחיל תוך מספר שעות עד 48 שעות, תלוי מנה – כמו אקמול למשל) או פגיעה אידיוסינקרטית (הזמן נטילה עד להופעת פגיעה כבדית משתנה, לא תלוי מנה, לעיתים עובר אדפטציה – כמו אוגמנטין, איזוניאזיד, ציפרו).

- הטיפול ברוב המקרים (מלבד אקמול) הוא לא ספציפי וכולל הפסקת התרופה (כאשר אנזימי הכבד עולים פי 5 מהנורמה) וטיפול תומך, ובמידת הצורך כשיש כשל כבדי אקוטי השתלה.

<u>הרעלת אקמול:</u>

- הפגיעה הכבדית נובעת מיצירת NAPQI (מטבוליט של אקמול) ע"י CYP450, אשר רעיל לכבד ומפונה בכליות לאחר קשירתו לגלוטטיון.
- מנגנון הפגיעה תלוי מנה. באנשים בריאים **המינון המקסימלי המומלץ של אקמול הוא 3 גרם ליום** (FDA הורידו את ההמלצה מ-4 ל-3 גרם). פגיעה כבדית יכולה להיגרם מנטילה אחת של מינון גבוה (10-15 גרם) או מרצף של נטילות במינונים גבוהים מהמותר (8 גרם ביום) למשך תקופה של מספר ימים. מנה אחת מעל 25 גרם נחשבת פטאלית.
- **רמת אקמול בדם לאחר 4 שעות נמצאת בקורולציה לחומרת הפגיעה** ולפי הרמה ניתן לחזות את הפגיעה (>300 מק"ג/מ"ל סבירות גבוהה לפגיעה כבדית, <150 סבירות נמוכה).
- **גורמים המעלים סיכון לרעילות כבדית מאקמול:**
  - <u>שתיית אלכוהול</u> – מעלה את פעילות CYP450 בכבד. באלכוהוליסטים <u>גם 2 גרם אקמול עלולים להיות טוקסיים</u>.
  - רעב.
  - <u>זיהום ב-HCV</u>.
  - <u>נטילת</u> תרופות מסוימות כמו <u>פנוברביטל / איזוניאזיד</u> (עושה אינדוקציה ל-CYP שיוצרים את המטבוליט הרעיל – ראו בסוף הסיכום "אינטראקציות בין תרופתיות).

(<u>במחלות כבד אחרות כולל שחמת כבד אקמול נסבל היטב ולא מעלה סיכון להרעלה</u>).

- **קליניקה:**
  - בשלב מוקדם (4-12 שעות) – בחילות, הקאות, שלשול, כאב בטן ושוק.
  - 24-48 שעות לאחר מכן – הממצאים הנ"ל יורדים ומופיעה הפגיעה הכבדית.
  - שיא ההפרעות והכשל הכבדי – 3-5 ימים מהנטילה. נפוץ לראות אמינוטרנספרזות >10K. מחשיד למצב זה: אנזימי כבד הפטוצלולריים ממש גבוהים בנוכחות בילירובין תקין.
  - גורם גם ל-AKI ב-75% אך זה תמיד self-limited.
- **טיפול:**
  - **<u>שטיפת קיבה, פחם פעיל</u>** או **cholestyramine** יכולים להיות יעילים במידה וניתנים **<u>תוך חצי שעה מנטילת התרופה</u>**. אם אנחנו בחלון – עושים קודם **שטיפת קיבה** ואז נותנים את התרופות.
  - הטיפול המומלץ – **<u>N-אצטיל ציסטאין</u>:**
    - ההחלטה על הטיפול – עפ"י נומוגרמה של רמות אקמול 4-8 שעות לאחר נטילה (<u>יינתן כאשר רמת האקמול >200 מק"ג/מ"ל לאחר 4 שעות או >100 מק"ג/מ"ל לאחר 8 שעות מנטילה</u>).
    - רצוי להתחיל טיפול תוך 8 שעות מהנטילה, אך נראה שיעיל לפחות חלקית גם אם יותחל 24-36 שעות לאחר הנטילה.
    - ניתן לרוב IV – מנת העמסה ואז כל 4 שעות.
  - במידה ויש סימנים של כשל כבדי (צהבת מתקדמת, קואגולופתיה, בלבול) למרות טיפול – ייתכן ש**השתלת כבד** היא האופציה היחידה. בחולים אלו <u>רמות לקטאט בשלב מוקדם יכולות לנבא צורך בהשתלת כבד (>3.5)</u>.

<u>טוקסינים כבדיים נוספים:</u>

- **אוגמנטין:**
  - כיום <u>התרופה הכי שכיחה שגורמת ל-DILI בארה"ב ואירופה</u>.
  - הפגיעה הכבדית מתבטאת ב<u>עלייה של אנזימים כולסטטיים בלבד או בשילוב עם הפטוצלולריים</u>.
  - הפגיעה הכבדית <u>יכולה להופיע לאחר תקופה לטנטית ואף לאחר סיום הטיפול</u>.
  - סימפטומים כוללים בחילות, ירידה בתיאבון, צהבת וגרד. <u>לא נפוץ לראות פריחה</u>.
  - לעיתים יכול לגרום לפגיעה פרמננטית בדרכי מרה קטנות, עם "vanishing bile duct syndrome".
- **איזוניאזיד**:
  - <u>ב-10% יגרום לעליית אנזימי כבד</u> בשבועות הראשונים, אך לרוב קלים (<200) וירדו מעצמם למרות המשך נטילה.

- DILI אקוטי יכול להתפתח תוך 6 חודשים מהתחלת הטיפול והוא יותר נפוץ באלכוהוליסטים, מבוגרים ועם נטילת תרופות נוספות (כמו התרופות הנוספות שבמשלב טיפול ב-TB). אם מופיעה אנצפלופתיה זה לרוב פטאלי אם לא יעברו השתלה.

- **פרוקור:**
  - עלולה לגרום להפרעה קלה באנזימי כבד ב-15-50% מהנוטלים, שיישאר יציב או יחלוף למרות המשך נטילה. הפרעה זו יכולה להופיע תוך ימים עד חודשים לאחר התחלת הטיפול והיא לרוב תלוית מינון.
  - הפרעה כבדית משמעותית עם חשיבות קלינית מופיעה ב<5% מהמטופלים – בקבוצה זו ההפרעה הכבדית היא אידיוסינקרטית.
  - בשל ה-$t_{1/2}$ הארוך של התרופה – הנזק הכבדי יכול להימשך זמן ארוך (חודשים) לאחר הפסקתה.
- **Valporate:**
  - ב-45% מהמטופלים בולפורט תהיה עליה קלה באנזימי כבד שהיא חסרת משמעות.
  - אולם, יכולה לגרום לרעילות כבדית קשה ואף למוות, בעיקר בילדים (במיוחד עם הפרעות מיטוכונדריאליות).
- **Nitrofurantoin:**
  - תגובה אידיוסינקרטית. יכולה להיות תקופה לטנטית ארוכה.
  - יכול לגרום להפטיטיס אקוטי (שיכול להיות פטאלי) או (יותר נפוץ) להפטיטיס כרונית שלא ניתן להפרידה סרולוגית והיסטולוגית מ-**AIH** (עם נוגדני ASMA, ANA או AMA). יכול גם לגרום לפיברוזיס ריאתי.
  - ייתכן שיהיה צורך בטיפול בסטרואידים או תרופות אימונוסופרסיביות אחרות.
- **רספרים:**
  - תגובה אידיוסינקרטית. תקופה לטנטית של מספר שבועות. לרוב self-limited. סיכון מוגבר ב-HIV.
  - פגיעה משולבת הפטוצלולרית + כולסטטית. בביופסיה אאוזינופיליה וגרנולומות.
  - פעמים רבות מלווה ב**אאוזינופיליה, פריחה** ועוד ממצאים של רגישות יתר (DRESS syndrome).
- **סטטינים:**
  - 1-2% מהמטופלים שנוטלים סטטינים יציגו עליה (X3<) אסימפטומטית וחולפת של אמינוטרנספרזות. חולים אלו יוכלו להמשיך טיפול וזה יחלוף. במיעוט המקרים תהיה עליה משמעותית יותר שתצריך הפסקת טיפול.
  - אין סיכון מוגבר לנטילת סטטינים בחולי כבד.
  - בגלל שכ"כ נדיר ולרוב לא משמעותי – אין צורך בניטור רוטיני של אנזימי כבד (שונה מהריסון 20).
- **סטרואידים אנאבוליים:** עושים הפרעה **כולסטטית**. בהפסקתם רזולוציה תוך שבועות-חודשים.
- **תרופות אלטרנטיביות, צמחי מרפא:**
  - מהווים >20% מהמקרים של DILI בארה"ב. הכי נפוץ – תכשירים לירידה במשקל.
  - בתוך הרשימה גם Herbalife, חליטות תה, ויטמין A במינונים גבוהים.
  - יכולים להחמיר פגיעה כבדית של אלכוהול, אקמול או תרופות אחרות.
- **Checkpoint inhibitors וטיפולים אימוניים אחרים לסרטן:**
  - מקושרים לסוג חדש של פגיעה כבדית – בשל אקטיבציה של מערכת החיסון.
  - הפטיטיס מתפתח תוך שבועות, עם ANA חיובי, שמגיב לסטרואידים. יכולה להיות גם פגיעה בתירואיד, שרירים וקולון.
  - לרוב לאחר הפסקתם ורזולוציה ניתן לחדש את הטיפול.
- **תרופות ל-HIV:** פחות נפוץ כיום. מבלבל בעיקר אם יש co-infection עם HBV או HCV.

גידולי כבד ודרכי מרה:

Hepatocellular Carcinoma (HCC):

- סרטן ראשוני של הכבד. שכיח יותר בגברים ובגיל המבוגר.
- הסרטן השישי בשכיחותו, אחד הסרטנים עם התמותה הגבוהה ביותר.

גורמי סיכון:

- שחמת כבד – שליש מחולי השחמת יפתחו HCC, הכי הרבה בשחמת משנית ל-HBV או HCB אך יכול להיות מכל הסיבות.
- הסיבות השונות של מחלת כבד כרונית – HBV, HCV, שתיית אלכוהול מרובה, NAFLD, המוכרומטוזיס...
- מתוך חולי HBV – בסיכון מוגבר ל-HCC: סיפור משפחתי של HCC, HBeAg חיובי, עומס נגיפי גבוה, סרוטיפ C. טיפול אנטי-ויראלי אפקטיבי מוריד את הסיכון.

קליניקה:

- תסמינים כוללים כאב בטן, ירידה במשקל, נפיחות בטנית, הופעת / החמרת מיימת.
- בב"פ – הפטומגליה, סימני מיימת, חום, ספלנומגאליה, סימני דלדול וירידה במשקל.
- תופעות פאראנאופלסטיות הן לא נדירות – היפוגליקמיה, אריתרוציטוזיס, היפרקלצמיה, קרצינואיד, פורפיריה.
- AFP – סימן אופייני ל-HCC אך רגישות נמוכה (מוגבר ב-50% בלבד).

סקירה:

- מומלצת לחולים בסיכון גבוה ל-HCC:
  - חולים שחמתיים מכל סיבה (מלבד child C שלא מועמדים להשתלה כי במילא הטיפול ב-HCC אצלם מוגבל).
  - HCV עם פיברוזיס מתקדם (F3 ומעלה).
  - HBV כרוני יחד עם: גיל >40 באסיאתיים ו>20 באפריקאים, סיפור משפחתי של HCC, סיכון מוגבר עפ"י שיטות ניקוד.
- הבדיקה: **US בטן כל חצי שנה** עם/בלי רמת **AFP** בדם.

אבחנה:

- **אבחנה לא פולשנית** – אפשרית רק בחולים שחמתיים, מבוצעת ע"י **CT תלת-פאזי / MRI**. אבחנה תבוצע אם יש נגע ≥1 ס"מ עם מאפיינים רדיולוגיים מתאימים (האדרה מהירה בשלב העורקי, washout בשלב פורטלי) ללא צורך בביופסיה.
- אבחנה פתולוגית (**ביופסיה**) – נדרשת בחולים לא שחמתיים או כשההדמיה לא הייתה חד משמעית.

טיפול:

שלב	הגדרה	טיפול
very early – 0	Child-Pugh **A** נודול **בודד ≥2** ס"מ	**אבלציה*** (בחום או גלי רדיו) או **רסקציה****. מחלה מקומית – טיפול מקומי
Early – 1	Child-Pugh **A/B** נודול **בודד** / **≥3 נודולים ≥3 ס"מ**	- **נגע בודד**, מועמד טוב לניתוח רסקציה** ← **רסקציה**. - **לא מועמד לרסקציה** ← אם מועמד להשתלה*** אז **השתלת כבד**. - אם הנ"ל לא אפשריים ← אבלציה / אמבוליזציה.
Intermediate – 2	Child-Pugh **A/B** **מולטי-נודולרי**	**Transarterial Chemoembolization** (TACE)
Advanced - 3	Child-Pugh **A/B** פלישה **פורטלית** / **N1** / **M1**	טיפול **סיסטמי** (קו 1 – Atezolizumab + Bevacizumab).
Terminal - 4	Child-Pugh **C** **מצב תפקודי ירוד** מחלה **מאוד מפושטת**	טיפול **תומך**

הערות על הטיפול:

- * **מועמדים לאבלציה** – לאלו שבשלב 0 (נגע בודד עד 2 ס"מ, Child A) או בשלב 1 שלא יכולים לעבור רסקציה או השתלת כבד.

- ** **מועמדים לרסקציה** (כריתה מקומית) – מטופלים עם **נגע בודד** (גם מעל 2 ס"מ) ו- Child-Pugh **A** עם **בילירובין תקין וללא יל"ד פורטלי** (בניתוח כורתים חלק מהכבד ולכן יש חשש לדקומפנסציה לאחר הניתוח בחולים עם שחמת יותר מתקדמת).
- ***מועמדים להשתלת כבד** – נגע אחד ≤**5 ס"מ** או עד **3 נגעים ≤3 ס"מ**, ללא פלישה לכלי דם. אפשרי לחולים **בכל שלבי השחמת** (גם B/C) וגם עם יל"ד פורטלי, אם הם במצב תפקודי טוב. כמובן ללא ק"א כלליות להשתלה.
- **אבלציה, רסקציה והשתלת כבד** (מה שנותנים למחלה בשלבים מוקדמים) הם טיפולים **קורטיביים** (מרפאים). לעומת זאת **כימו-אמבוליזציה וטיפולים סיסטמיים** הם טיפולים **פליאטיביים** שאינם מרפאים (כלומר – משלב 2 ומעלה לא מדברים על ריפוי).
- כיום אין אינדיקציה לטיפול אדג'ובנטי לאבלציה או כריתה – למרות סיכון לחזרה לא הוכיח יעילות.

Cholangiocarcinoma:

- סרטן מאוד קטלני (הישרדות 10% ב-5 שנים).
- **גורמי סיכון:** PSC, ציסטות בדרכי מרה, זיהום פרזיטרי בדרכי מרה עם Fluke, גורמי סיכון ל-HCC (כולל HBV, HCV, שחמת, NAFLD), ייתכן שגם משקאות ממותקים.
- **טיפול:** הסרה כירורגית (בחולים מתאימים עם מחלה מוקדמת) + כימו אדג'ובנטי – האפשרות הקורטיבית היחידה. השתלת כבד שנויה במחלוקת (אולי בגידולים קטנים).

אדנומה בכבד:

- גידול **שפיר**, נדיר מאוד, **הקשור בשימוש בגלולות** למניעת היריון או בסטרואידים אנאבוליים בגברים. שכיח יותר בנשים (10:1), גיל קלאסי בנשים 35-40.
- **סיבוכים:**
  - **דימום**
  - התפתחות **HCC** – רק בתת-קבוצה עם מוטציה ל-**CTNNB1** המקושרת ל**גברים שנוטלים סטרואידים אנאבוליים**.
- **האבחנה** – באמצעות **CT או MRI** (האחרון עדיף כי הוא יעיל בהבדלה בין 2 קבוצות של אדנומות האפשריות בנשים). אם יש חשד למוטציה ל-CTNNB1 (בגברים) – **ביופסיה**.
- **טיפול:**
  - **כריתת הגידול** – רק באדנומה **מעל 5 ס"מ** / בכל גודל אם יש מוטציה ב-**CTNNB1**.
  - **ביתר** – **הורדת משקל**, **הפסקת גלולות** / סטרואידים, **מעקב הדמייתי** כעבור שנה.
  - במקרה של **דימום** – הפסקתו ע"י **אמבוליזציה ← כריתה** של הגידול.

המנגיומות בכבד:

- הנגע השכיח ביותר בכבד.
- אין סיכון להתמרה סרטנית.

אנדוסקופיות של GI:

שונות:

- **אילאוס ו-pseudo-obstruction:**
  - נפוץ בזמן מחלות חריפות, אימוביליזציה, הפרעות אלקטרוליטריות, טיפול בנרקוטיקה ואנטי-כולינרגיים ודימום או גידול רטרו-פריטוניאלי.
  - הסיכון לפרפורציה של הקולון עולה כאשר יש הרחבה של הצקום מעל 12 ס"מ.
  - טיפול:
    - בניגוד לחסימה מכאנית, ב-pseudo-obstruction רוב החולים יקבלו קודם ניסיון טיפול שמרני לפני דקומפרסיה פולשנית – כולל מוביליזציה, תיקון אלקטרוליטים (בעיקר K ו-Mg) והפסקת טיפול תרופתי שיכול לגרום.

- במידת הצורך – דקומפרסיה ע"י נאוסטיגמין IV או קולונוסקופיה עם הכנסת rectal tube.

- **אנמיה מחסר ברזל ודם סמוי בצואה:**
  - דם סמוי בצואה – מדד רגיש לאיבוד דם מהקולון, אך יאתר גם כמויות גדולות יותר של דימום GI ממקור עליון. אם הוא חיובי – יש להשלים קולונוסקופיה, בעיקר במטופלים מעל גיל 50 או היסטוריה משפחתית של סרטן המעי הגס.
  - **בגברים (בכל גיל) וכן בנשים פוסט-מנופאוזליות עם אנמיה מחסר ברזל** – דימום GI הוא חשוד מרכזי – לכן ישנה **אינדיקציה לקולונוסקופיה** בחולים אלו (אפילו אם דם סמוי שלילי בצואה). כ-30% מהם יהיו עם פוליפ גדול בקולון וב-10% CRC, ובחלק יהיו נגעים ווסקולריים בקולון. אם קולונו תקינה – לשקול **גסטרוסקופיה** ואם לא נמצאים נגעים חשודים – יש לקחת ביופסיות של התריסריון בשאלת צליאק. אם כל הנ"ל תקינים – לשקול הערכת מעי דק ע"י קפסולה, אנטרוסקופיה עמוקה, CTE או MRE.
- **Mallory-weiss tear:** חתך לינארי במוקוזה ליד צומת ושט-קיבה, פעמים מרובות מקושר להקאות, לרוב הדימום פוסק מעצמו ולא חוזר. אנדוסקופיה היא בדיקת הבחירה לאבחנה, ובמידה ויש דימום פעיל ניתן לטפל אנדוסקופית. בניגוד לכיבים פפטטיים, במידה ונראה מלורי-וייס ללא דימום פעיל (גם אם יש קריש דם) – אין צורך בטיפול כי לרוב לא ידמם בשנית.
- **Ascending cholangitis:** מחלה המאופיינת בטריאדת שרקו (ב-70%) – **צהבת**, **כאב בטן RUQ**, **חום**. פעמים רבות יושלם **US** להערכת אבנים בכיס מרה והרחבת דרכי מרה (אך בתחילת המהלך יכול להיות שלא תהיינה מורחבות). **הטיפול הראשוני** כולל **נוזלים ואנטיביוטיקה IV** כנגד חיידקי מעיים, מה שלרוב מאפשר חלון של 24 שעות, במהלכו יש להשלים ניקוז מרה, לרוב ע"י **ERCP**. נוכחות בנוסף של **שוק ובלבול** (פנטדת רנו) קשורה בתמותה גבוהה ומחייבת **התערבות דחופה לניקוז דרכי מרה**.
- **דימום GI אקוטי:**
  - אנדוסקופיה היא טכניקת הבחירה לאבחנה וטיפול בדימום UGI ו-LGI.
  - מקור הדימום – מלנה נגרמת ב-90% מ-UGIB, המטוכזיה נגרמת ב-85% מ-LGIB.
  - **UGIB:**
    - יתבטא לרוב בהמטמזיס, coffee ground בהקאה או מלנה. בדימום מאסיבי ייתכן המטוכזיה.
    - הסיבה הכי נפוצה – כיב פפטי ← דליות.
    - הערכה של חומרת דימום UGI – עפ"י סימני אי יציבות המודינאמית (תת-ל"ד, טכיקרדיה, אורתוסטטיזם) ותכיפות הדימום (המטמזיס או מלנה). לשים לב שירידה בהמוגלובין מאחרת ולכן לא אמינה להערכת מידת הדימום. זונדה מנקזת עם lavage יכולה לעזור בהערכה, אך כבר לא בשימוש רוטיני.
    - לפני אנדוסקופיה – ייצוב המודינאמי (נוזלים, דם), טיפול בקואגולופתיה או תרומבוציטופניה משמעותיות. עוד לשקול אינטובציה וריתרומיצין טרם הפעולה.
    - רוב המטופלים צריכים לעבור גסטרוסקופיה מוקדמת (תוך 24 שעות). **למי יש לשקול גסטרוסקופיה דחופה (<12h)?** חולים עם תת-ל"ד או אורתוסטטיזם, המטמזיס חוזר, נוזל דמי בזונדה מנקזת שלא מצטלל לאחר lavage בנפח גדול, או צורך במנות דם (בדימום מאסיבי / Hb<7 ברוב החולים). בנוסף כנראה ירוויחו גם חולים עם שחמת, קואגולופתיה, כשל נשימתי או כלייתי ומעל גיל 70.
    - עפ"י הממצאים באנדוסקופיה – החלטה על ניהול (התערבות אנדוסקופית – תמיד בכיבים עם כל"ד נצפה ודימום פעיל ובדליות, לשקול גם אם רואים קריש דם).
  - **LGIB:** קולונוסקופיה היא בדיקת הבחירה להמטוכזיה (אלא אם היא מלווה בחוסר יציבות, אז יש להתחיל בגסטרוסקופיה לשלילת UGIB). רוב החולים יכולים לעבור קולונוסקופיה סמי-אלקטיבית, אלא אם הם לא יציבים או שיש המטוכזיה מאסיבית (אז עושים קולונו דחופה לאחר הכנה עם פוליאתילן גליקול PO).

סיבוכי אנדוסקופיות וניהולן:

- הסיבוכים העיקריים – דימום ופרפורציה של ה-GI. בפעולות אבחנתיות (בגסטרוסקופיה, סיגמואידוסקופיה גמישה וקולונוסקופיה) הסיכון נמוך (<1:1000). לעומת זאת, בפעולות טיפוליות (כמו הסרת פוליפ, הרחבה או טיפול בדימום) הסיכון הוא 0.5-5%.

- זיהומים הם לא נפוצים, כאשר יש פרוצדורות שנמצאות בסיכון מוגבר לבקטרמיה ואז יש לשקול אנטיביוטיקה פרופילקטית (ראו מטה).
- **ERCP** – סיכון לפנקראטיטיס משני (לרוב קל ו-self-limited) נע בין 5% עד 25% במטופלים בסיכון מוגבר (צעירים, ללא צהבת, עם צנרת תקינה). עוד סיכונים של ERCP: דימום משמעותי (1% אם עושים ספינקטרוטומי), כולנגיטיס, זיהום פסאודוציסטה, פרפורציה של דאודנום, יצירת אבצס.
- **PEG** – מקושר לסיבוכים ב-10-15%, בעיקר זיהום הפצע אך גם פצאיטיס, פנאומוניה, דימום, buried bumper syndrome, פגיעה בקולון.

פרופילקסיס אנטיביוטי לפני אנדוסקופיות:

- **מתי מומלץ טיפול אנטיביוטי פרופילקטי?**
  - ERCP למטופל עם חסימת מרה ללא כולנגיטיס (אם יש כולנגיטיס הרי בכל מקרה מקבל אנטיביוטיקה), במידה וצפוי שהפעולה לא תביא לניקוז מלא.
  - ניקוז קולקציית נוזל סטרילית בשל פנקראטיטיס – ע"י ERCP או ניקוז דרך דופן ה-GI.
  - EUS-FNA של נגע ציסטי בלבד (נגע סולידי לא מצריך Abx).
    כלומר – ניקוז של ציסטות ונוזלים דורשים אנטיביוטיקה פרופילקטית מחשש לזיהום של אותו נוזל
  - PEG – בכל המטופלים.
  - אנדוסקופיה של מערכת העיכול התחתונה במטופל שעובר דיאליזה פריטוניאלית.
  - כמובן שלכל חולה שחמתי עם UGIB – ללא קשר לפעולה האנדוסקופית הצפויה.
- יתר הפעולות לא מצריכות טיפול אנטיביוטי פרופילקטי. אין צורך בטיפול פרופילקטי לאנדוקרדיטיס באף פעולה אנדוסקופית!

טיפול אנטי-תרומבוטי סביב אנדוסקופיות:

- **הגדרת רמת סיכון של פרוצדורות אנדוסקופיות:**
  - **פרוצדורות בסיכון נמוך:**
    - EGD או קולונוסקופיה – עם או בלי ביופסיה
    - EUS ללא FNA
    - ERCP עם החלפת סטנט
  - **פרוצדורות בסיכון גבוה:**
    - EGD או קולונוסקופיה עם הרחבה / פוליפקטומי / thermal ablation
    - PEG
    - EUS עם FNA
    - ERCP עם ספינקטרוטומי או ניקוז פסאודו-ציסטה
- ככלל – פרוצדורות בסיכון נמוך לדמם לא מצריכות הפסקת טיפול בא"ק / נוגדי-טסיות.
- **הנחיות סביב פרוצדורות בסיכון גבוה:**

תרופה	הנחיה	גשר והערות מיוחדות
קומדין	להפסיק טיפול למשך 3-7 ימים (לרוב 5) כאשר INR צריך להיות 1.5 ומטה טרם הפעולה	אם משהים קומדין – לשקול גשר עם הפרין או LMWH בחולים עם סיכון מוגבר לתרומבואמבוליזם: 1. AFIB יחד עם CHADS VASC 3 ומעלה / מסתם מכאני / היסטוריה של שבץ/TIA. 2. מסתם מיטרלי מכאני 3. מסתם אאורטלי מכאני עם ג"ס תרומבואמבולי נוסף או מסתם מכאני מהדור הישן 4. VTE ב-3 החודשים האחרונים.
פרדקסה	להפסיק ל-2-3 ימים (אם GFR<50 אז ליותר)	אין צורך בגשר
קסרלטו ואליקוויס	להפסיק ל-2 ימים (אם GFR<60 אז ליותר)	אין צורך בגשר
הפרין וקלקסן	להפסיק 4-6 שעות לפני הפעולה (הפרין) / דילוג על מנה (קלקסן)	

אספירין	אספירין לבד – אין צורך להפסיק באף פעולה! אספירין + דיפירידמול – בפרוצדורות בסיכון גבוה – להפסיק 2-7 ימים לפני הפעולה (אפשר לתת רק אספירין).	
מעכבי $P2Y_{12}$	- לאחר הכנסת סטנט – בדיון עם קרדיולוג (הסיכון ל-stent thrombosis הוא לפחות ל-12 חודשים ב-DES וחודש ב-BMS). - ללא סטנט – להפסיק ל-5 ימים (פלביקס / ברילינטה) / 7 ימים (אפיאנט).	

אסטרטגיות סיקור לסרטן קולורקטלי:

קבוצת סיכון	תת-קבוצה	בדיקת סקר מומלצת
מטופלים ללא סיכון מוגבר	מעל **גיל 45** (**עדכון מהריסון 21**), אסימפטומטיים	1. קולונוסקופיה **כל 10 שנים** – הכי מומלץ 2. סיגמואידוסקופיה כל 5 שנים 3. CT קולונוגרפיה כל 5 שנים 4. DNA בצואה כל 3 שנים 5. דם סמוי בצואה כל שנה (לא יזהה פוליפים) אם חיובי בסעיף 2-5 ← קולונוסקופיה.
היסטוריה אישית של פוליפים או CRC	פוליפים קטנים <1 ס"מ היפרפלסטיים (ללא דיספלזיה), בסיגמואיד / רקטום	קולונו כל 10 שנים (כמו שאר האוכלוסייה)
	1-2 אדנומות <1 ס"מ, low grade dysplasia	קולונו חוזר 5-10 שנים
	3-10 אדנומות או אדנומה high risk (גדולה / דיספלזיה high grade / ווילוס)	קולונו חוזר 3 שנים
	>10 פוליפים	קולו חוזר <3 שנים
	הסרה לא מלאה של פוליפ serrated גדול / הסרה של פוליפ ססילי עם piecemeal	קולונו חוזר תוך 2-6 חודשים לווידוא הסרה מלאה
	סרטן קולון	קולונו חוזר לאחר שנה
היסטוריה משפחתית של אדנומה מתקדמת או CRC	דרגה ראשונה מעל גיל 60	קולונו מגיל 40 **כל 10 שנים**
	דרגה ראשונה מתחת לגיל 60 / שני בני משפחה דרגה ראשונה	קולונו מגיל 40 או עשר שנים לפני האבחון של הצעיר ביותר (המוקדם מהשניים), **כל 5 שנים**
	FAP	סיגמו/קולונו כל שנה מגיל 10-12
	HNPCC	קולונו כל שנתיים מגיל 20-25 (או 10 שנים לפני הצעיר), ומגיל 40 כל שנה
IBD	UC עם פאן-קוליטיס או קרוהן קוליטיס >8 שנים / UC של קולון שמאלי >15 שנים	קולונו עם ביופסיות **כל 1-2 שנים**

כלומר – במקרה של מטופלים בקבוצת סיכון – הבדיקה היחידה האפשרית היא קולונוסקופיה!

- **HNPCC** – אוטוזומלית דומיננטית, גנים MSH2 ו-MLH1. קריטריונים: 1. 3 (או יותר) קרובי משפחה עם CRC, מתוכם לפחות אחד קרוב דרגה 1 של השניים האחרים. 2. מערב לפחות 2 דורות. 3. לפחות אחד החולים אובחן לפני גיל 50. מאופיין בסרטן מעי גס במעי הפרוקסימלי (אך עם פרוגנוזה יותר טובה מגידולים אלו באנשים ללא המוטציה), הופעת נגעים סרטניים באיברים אחרים (שחלה, רחם, מעי דק, קיבה, לבלב, ביליארי, מערכת השתן, עור). בחשד למחלה – בדיקה גנטית. אם חולים – סיקור קולונו כפי שבטבלה, וכן US אגני וביופסיית אנדומטריום במידת הצורך.

כיבים פפטיים:

כללי:

- מחלה פפטית – פגיעה ברירית הקיבה ו/או התריסריון אשר גורמת באופן קלאסי לתסמיני דיספפסיה. אולם, מעל 90% מהאנשים הסובלים מדיספפסיה אינם סובלים מכיב, ודווקא הרבה מאלו שיש להם כיב הם אסימפטומטיים.
- **אטיולוגיה לכיבים פפטיים:**

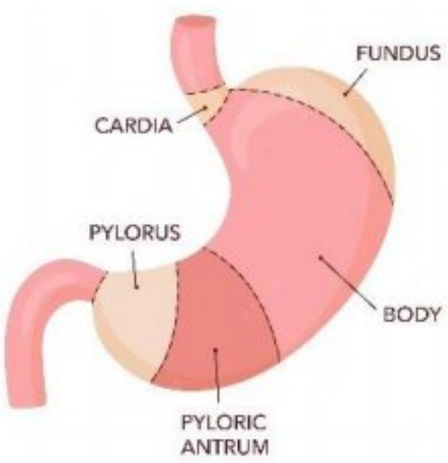
- **שימוש ב-NSAIDs** ו**הליקובקטר פילורי** הם הגורמים לרוב הכיבים הן בקיבה והן בתריסריון. HP קשור ב-30-60% מכיבי הקיבה ו-50-70% מכיבי התריסריון.
- **גורמים נוספים:** היו 2 שאלות על הטבלה – כולל על פאקינג פוטסיום כלוריד ועל קרוהן

Pathogenesis of Non-Hp and Non-NSAID Ulcer Disease
Infection
Cytomegalovirus
Herpes simplex virus
Helicobacter heilmannii
Drug/Toxin
Bisphosphonates
Chemotherapy
Clopidogrel
Crack cocaine
Glucocorticoids (when combined with NSAIDs)
Mycophenolate mofetil
Potassium chloride

Miscellaneous
Basophilia in myeloproliferative disease
Duodenal obstruction (e.g., annular pancreas)
Infiltrating disease
Ischemia
Radiation therapy
Eosinophilic infiltration
Sarcoidosis
Crohn's disease
Idiopathic hypersecretory state

Abbreviations: Hp, *H. pylori*; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

- **גורמי סיכון לכיבים פפטיים:**
  - **עישון סיגריות** – כיבים נמצאים בשכיחות גבוהה יותר אצל מעשנים, כמו כן עישון מאט ריפוי של כיבים, פוגע בתגובה לטיפול ומעלה סבירות לסיבוכי כיב כמו פרפורציה.
  - **פרה-דיספוזיציה גנטית** – קרובים מדרגה ראשונה לחולים עם מחלה פפטית עם סיכון פי 3, סוג דם O בסיכון מוגבר – ייתכן ששניהם דרך ה. פילורי.
  - **מצבים כרוניים שנמצאו קשורים בצורה חזקה וברורה להיווצרות כיב פפטי:** גיל מבוגר, מחלת ריאות כרונית, איס"כ כרונית, צירוזיס, נפרוליתיאזיס, חסר α1AT, מאסטוציטוזיס סיסטמי.
  - תזונה – יש מאכלים שנמצאו כגורמים לדיספפסיה, אך לא הוכח קשר בין דיאטה מסוימת והיווצרות כיבים.

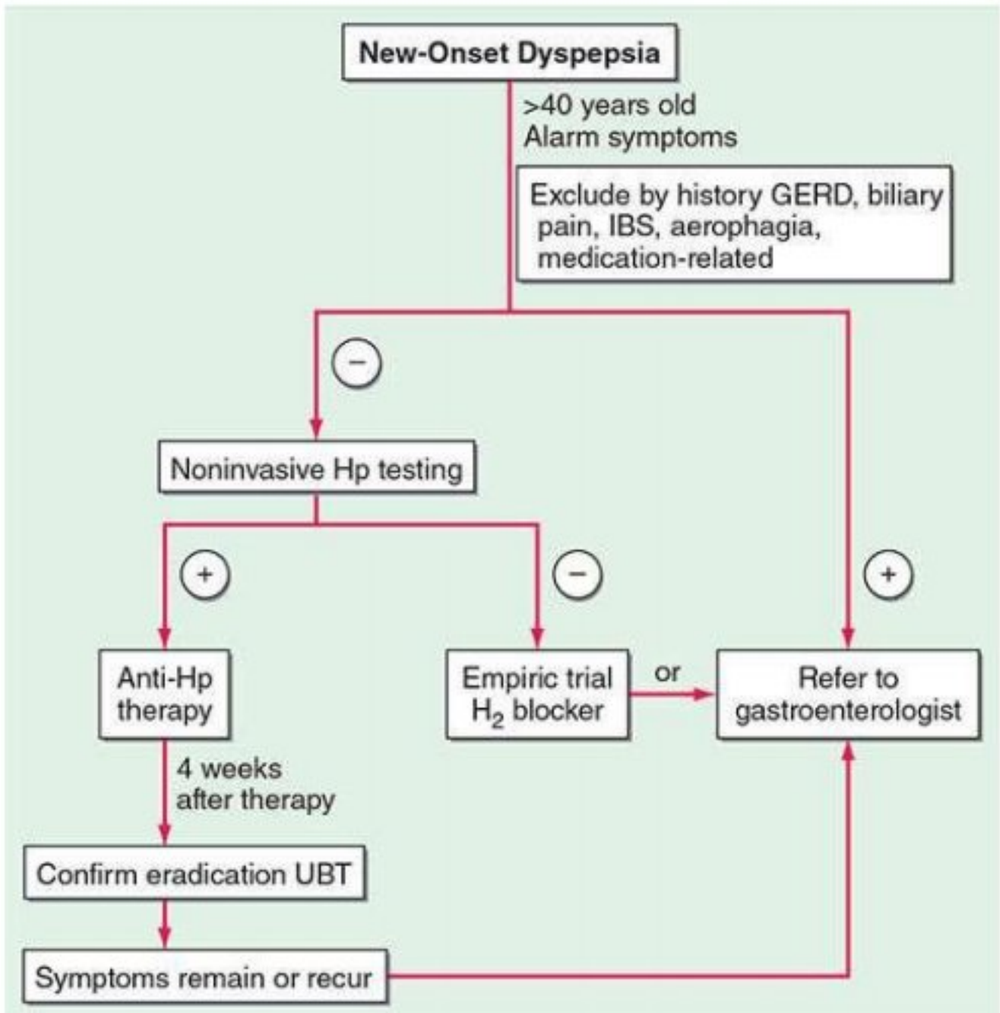


- כדי שכיב יוגדר ככזה הוא **חייב להגיע למוסקולריס פרופריה** ולהיות **גדול מ-5 מ"מ**.
- **כיבים בתריסריון** לרוב נמצאים בחלקו הראשון, הם בד"כ קטנים (≤1 ס"מ) ונדיר שיהיו ממאירים.
- **כיבים בקיבה** יכולים להיות ממאירים (ולכן תמיד דורשים ביופסיה), השפירים לרוב נמצאים באנטרום ודיסטלית (אם הכיב בגוף או בפונדוס – מחשיד יותר לממאירות). נוטים להופיע בגיל מאוחר יותר (פיק בגיל 50-60) ביחס לזו של התריסריון.

ניהול כיב פפטי:

גישה אבחנתית וטיפולית:

- **במצב של דיספפסיה חדשה** (דיספפסיה = "לא נוח לי / נפוח לי / תפוח לי אחרי האוכל". תלונה מאוד שכיחה ולא ספציפית) – **עובדים לפי האלגוריתם הבא:**



- **מעל גיל 40** או עם **דגלים אדומים** ← **אנדוסקופיה** (במקומות אחרים בספר כתוב >גיל 55).
- דגלים אדומים = ירידה במשקל, דיספאגיה, הקאות חוזרות, סיפור משפחתי של ממאירות, דימום GI (סמוי / גלוי), אנמיה חדשה, צהבת, גוש נימוש, אדנופתיה.
- **מתחת לגיל 40 ללא דגלים אדומים** ← **בדיקת HP**. אם HP חיובי – טיפול עם ווידוא ארדיקציה לאחר 4 שבועות. אם שלילי – טיפול אמפירי בחוסמי H2. אם לא עוזר ← אנדוסקופיה.

- אם בוצעה אנדוסקופיה ו**תועד כיב** (קיבה או תריסריון) – בשלב ראשון יש לברר אם מקושר ל-HP או NSAIDs.
- **אם HP נוכח** – יש להשלים **טיפול משולש** למשך 14 יום ולאחר מכן להמשיך טיפול מדכא הפרשת חומצה (**PPI או חוסמי H2**) למשך של סה"כ 4-6 שבועות (ויותר מכך אם המטופל שברירי או שהכיב מסובך). 4 שבועות לאחר סיום האנטיביוטיקה (ולפחות 7 ימים לאחר הפסקת PPI וחוסמי H2) – יש **לוודא ארדיקציה** של HP (ע"י אנטיגן בצואה או תבחין נשיפה).
- בניגוד לכיבים בתריסריון, **כיבים בקיבה** (במיוחד אם ממוקמים בגוף הקיבה או בפונדוס) **יכולים לעיתים לייצג ממאירות** (גם אם ויזואלית נראים שפירים). לכן, **בכיבי קיבה תמיד יש לקחת ביופסיות מרובות!** גם אם הביופסיות שליליות לממאירות, **תמיד יש לבצע אנדוסקופיה חוזרת** לווידוא ריפוי לאחר 8-12 שבועות ואם הכיב טרם החלים – לקחת שוב ביופסיות. בנוגע לכיבים בתריסריון, יש צורך באנדוסקופיה חוזרת רק אם סימפטומים ממשיכים למרות טיפול או שיש חשד לסיבוכים.
- **כיבים רפרקטוריים**:
  - מוגדרים ככיב קיבה שלא מחלים לאחר 12 שבועות וכיב בתריסריון לאחר 8 שבועות של טיפול.
  - יש לשלול היענות ירודה לטיפול ושימוש ב-NSAIDs, להפסיק עישון, בכיבי קיבה לחפש טוב ממאירות. לאחר מכן, להשלים בירור לזולינגר-אליסון ומצבי הפרשת חומצה מוגברים.
  - מעל 90% מהכיבים הרפרקטוריים מחלימים לאחר 8 שבועות של טיפול ב-PPI מינון מוגבר.
  - אם לא החלים – לחפש סיבות נדירות (קרוהן, עמילואידוזיס, סרקואידוזיס, לימפומה, גסטרואנטריטיס אאוזינופילית, קוקאין, CMV, TB, סיפיליס) ולבסוף לשקול התערבות ניתוחית.

טיפולים תרופתיים:

- **ארדיקציית ה. פילורי** (ראו פירוט מטה) ו**טיפול/מניעה של מחלה משנית ל-NSAIDs** מהווים את **עיקר הטיפול** היום.
- מרכיבי הטיפול התרופתי בכיבים פפטיים:
  - **תרופות לדיכוי הפרשת חומצה** – **H2 blockers** או **PPI**.
  - סותרי חומצה (כמו מאלוקס) – כיום לא טיפולי אלא **לניהול סימפטומטי**.
  - **Sucralfate – Cytoprotective agents** (יוצר כמו משחה שמגנה על הכיבים בקיבה, עלול לגרום לעצירות), **תרכובות עם ביסמוט** (היום משמש בעיקר בטיפול בה. פילורי, עלול לגרום לצואה שחורה, עצירות ולשון כהה, בטווח ארוך נוירוטוקסיות), **אנלוגים לפרוסטגלנדין** (גורם להגנה וריפוי של המוקוזה, עלול לגרום בעיקר לשלשול וכן לדימום רחמי וצירים – גורם לדברים לצאת מהר).
- **פירוט PPI:**
  - חלק ממרכיבי הטיפול והמניעה של כיב פפטי (ו-GERD).
  - היעילות המקסימלית מתקבלת בנטילה **חצי שעה לפני האוכל**.
  - **ת"ל: עלולים לגרום להיפרגסטרינמיה**. בהפסקת PPI (בחולים ללא HP) יכול להיות **ריבאונד** (יכול להימשך חודשיים). PPIs גורמות לירידה בהפרשה של intrinsic factor אבל נדיר לראות חסר B12 או אנמיה משנית. **עלולות לפגוע בספיגת** חלק מהתרופות כמו **ברזל**, דיגוקסין, קטוקונזול, אמפיצילין. כמו כן עלולות לגרום ל**היפומגנזמיה**. **שימוש ארוך טווח עלול להעלות סיכון ל-CAP, זיהומי C difficile** וכן שלשול ו**שברי ירך אוסטאופורוטיים**. יש חשש לגבי פגיעה של PPI ביעילות קלופידוגרל (מתחרה על CYP450) וכן לגבי קשר בין PPI לסיכון לבבי, דמנציה ופגיעה כלייתית.

טיפולים ניתוחיים:

- ניתוח יכול להיות אלקטיבי (במחלה רפרקטורית, היום נדיר) או דחוף לטיפול בסיבוכי כיב.
- בכיב דאודונלי הניתוח העיקרי הוא **ואגוטומי** (מוביל לירידה בהפרשת חומצה בקיבה), שיכול להיות עם ניקוז (בשל פגיעה במוטיליות הקיבה), ואגוטומי יכול להיות ספציפי לסיבים נקודתיים (יותר חזרה) או ואגוטומי + אנטרקטומי (מורידים את החלק בקיבה שמפריש גסטרין – הכי פחות חזרה, הכי הרבה סיבוכים, עושים עם בילרות' 1 או 2).

- **Dumping syndrome** – סיבוך של ואגוטומי ובעיקר עם בילרות' (כלומר עם אנטרקטומי). מופיע לאחר ארוחות המכילות פחמימות. כולל 2 פאזות: מוקדמת (אחרי 15-30 דקות) – בשל ריקון קיבה מהיר ← היפראוסמולריות של המעי ← מעבר נוזלים למעי ← שלשול, טכיקרדיה, בחילה, פלפיטציות, הזעה ולעיתים סינקופה. הפאזה המאוחרת (1.5-3 שעות לאחר האוכל) – הפרשת יתר של אינסולין עם נפילה של הסוכר ← סימפטומים של היפוגליקמיה ← סחרחורת, הזעה, פלפיטציות. הטיפול: דיאטה דלת פחמימות, ארוחות תכופות וקטנות, תרופות נוגדות מוטיליות, אנטיכולינרגים ומסמיכים. אקרבוז עוזר למניעת הפאזה השנייה. במקרים עמידים אוקטראוטייד.
- סיבוכים נוספים של ניתוח: הישנות (תלוי בניתוח), ירידה בספיגת ויטמין D וסידן, שלשולים, bacterial overgrowth (כאבי בטן, שלשולים, תת-ספיגה של שומן, חסר ויטמין B12; הטיפול אנטיביוטי), רפלוקס של מרה (כאבי בטן, שובע מוקדם, אריתמה של מוקוזת הקיבה בגסטרו), חסימה חלקית של לולאת מעי ("לולאה עיוורת" – כאבי בטן, נפיחות, הקאות מרתיות).

<u>סיבוכי כיב פפטי וניהולם:</u>

- **דימום** – <u>הסיבוך הנפוץ ביותר של כיב</u>. מופיע בכ-15% מהמטופלים. נפוץ יותר במבוגרים (>60). רובם יפסיקו לדמם ספונטנית, אך בחלק יידרש טיפול אנדוסקופי. PPI מפחיתים הישנות של דימום בחולים שעברו טיפול אנדוסקופי. אם מטופל רפרקטורי לטיפול אנדוסקופי ← התערבות אנגיוגרפית או ניתוח. רוב התמותה היא לא מהדימום עצמו אלא סיבוכים נלווים. <u>מעל 50% מהחולים מדממים מכיב ללא סימנים או סימפטומים מכוונים קודם לכן</u>.
- **פרפורציה** – בכ-6-7%, אך הרבה יותר קטלני (>20%). יותר בחולים עם כיב משני ל-NSAIDs. סימנים קלאסיים (כאב בטן פתאומי, סימני גירוי צפקי, פניאומופריטונאום בצילום) יופיעו בכ-2/3 (פחות בקשישים, מדוכאי חיסון ושמנים). בכ-10% לא היו סימפטומים של כיב לפני האירוע. בכ-10% יופיע עם דימום במקביל – מחמיר פרוגנוזה. כיב (בעיקר פוסטריורי) יכול גם לחדור לאיברים סמוכים. הטיפול הראשוני: זונדה מנקזת, IV PPI, אנטיביוטיקה, ייעוץ כירורגי.
- **חסימת מוצא הקיבה** – כיבים בדאודנום או בפילורוס יכולים לגרום לחסימת מוצא הקיבה ב-2-3% מהחולים. יכול להתייצג עם תחושת שובע מוקדמת, בחילות, הקאות מזון לא מעוכל ואובדן משקל. טיפול ראשוני הוא שמרני (זונדה מנקזת, הידרציה והזנה IV, תרופות אנטי-סקרטוריות) למשך 7-10 ימים בתקווה שיסתדר מעצמו. אם לא עוזר ← התערבות אנדוסקופית (הרחבה ע"י בלון). אם לא עוזר ← ניתוח.

<u>גורמים ספציפיים לכיבים פפטיים:</u>

<u>הליקובקטר פילורי:</u>

- מתג גרם שלילי. ג"ס לנשאות: מצב סוציו-אקונומי נמוך, מצב הגייני ירוד, חינוך ירוד. הדבקה פקו-אוראל / אוראל-אוראל. פולש למוקוזה של הקיבה והתריסיריון ויוצר תגובה דלקתית. רק 10-15% מהנשאים יפתחו מחלה כיבית.
- **יכול לגרום** לגסטריטיס אנטרלית (ואז עלול לגרום **לכיבים** בקיבה ובתריסריון – באחרון יותר) או לפאן-גסטריטיס (ואז מעלה סיכון ל-**MALT לימפומה** ול**אדנוקרצינומה של הקיבה**). לציין שארדיקציית HP מהווה חלק מהטיפול ב-MALT, אך לעומת זאת לא מסייעת במניעת התפתחות אדנוקרצינומה של הקיבה.
- יש **קשר <u>הפוך</u> בין הימצאות ה. פילורי וסיכון ל-GERD** (וסיבוכיו כמו בארט וסרטן ושט) – כי החיידק מפחית את החומציות של הקיבה.
- **בדיקות לאבחון ה. פילורי:**
  - אינבזיביות (בגסטרוסקופיה) – Rapid urease (תשובה במקום), היסטולוגיה, תרבית.
  - לא אינבזיביות – סרולוגיה (לא יעילה למעקב מוקדם ולא יעילה לווידוא ארדיקציה), תבחין נשיפה, אנטיגן בצואה.
- **אינדיקציות לטיפול בה. פילורי** (אם המטופל יצא חיובי לחיידק)**:**
  - **האינדיקציות הכי חזקות** – **PUD מוכח** ו-**MALT**:
    - **PUD** – כיב קיבה / תריסריון מוכח יחד עם בדיקת ה. פילורי חיובית זה מספיק ע"מ להחליט על טיפול בלי קשר לפקטורים אחרים. גם מחלה כיבית בעבר או מחלה כיבית אסימפטומטית מספיקה. הכחדת החיידק גם קשורה במניעת הישנות של מחלה כיבית.

- **MALT lymphoma** (=סוג של marginal zone lymphoma בקיבה / NHL) – ארדיקציה של ה. פילורי גורמת לרמיסיה מוחלטת ב-60-90% מהמטופלים (אך יכולה להיות חזרה בהמשך). לכן, הטיפול במחלה מקומית (מוגבלת לקיבה) בנוכחות HP חיובי היא ארדיקציה בלבד.
  - **אינדיקציות נוספות:**
    - מטופל **לאחר כריתת סרטן קיבה מוקדם**.
    - **דיספפסיה חדשה** במטופל מתחת לגיל 60 (בעיקר אם שכיחות ה. פילורי באוכלוסייה גבוהה).
    - מטופלים ש**צפויים לקבל טיפול ארוך טווח ב-NSAIDs** (כולל אספירין) וחיוביים לה. פילורי (בעיקר אם יש היסטוריה של PUD – אלו יקבלו גם PPI ארוך טווח).
    - **מניעת סרטן קיבה** במטופלים עם: **קרוב משפחה דרגה ראשונה** עם סרטן קיבה, **היסטוריה אישית של ממאירות קיבה** שעבר כריתה לא מלאה, **סיכון לגסטריטיס**, **אטרופיה** חמורה של הקיבה, **טיפול במעכבי חומצה >שנה**, **ג"ס סביבתיים חזקים** לסרטן קיבה (כמו עובדי מכרות מעשנים).
    - ה. פילורי חיובי עם **אנמיה מחסר ברזל** מסיבה לא ידועה או **ITP**.
- **אפשרויות טיפול קו 1 ב-H. pylori:**

REGIMEN	DRUGS (DOSES)	DOSING FREQUENCY	DURATION (DAYS)	FDA APPROVAL
Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	bid	14	Yes[a]
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 g) or metronidazole (500 mg tid)			
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	bid	10–14	No[b]
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	qid		
	Tetracycline (500 mg)	qid		
	Metronidazole (250–500 mg)	qid (250 mg) tid to qid (500 mg)		
Concomitant	PPI (standard dose)	bid	10–14	No
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 g)			
	Nitroimidazole (500 mg)[c]			
Sequential	PPI (standard dose)	bid	5–7	No
	PPI, clarithromycin (500 mg) + nitroimidazole (500 mg)[c]	bid	5–7	
Hybrid	PPI (standard dose) + amoxicillin (1 g)	bid	7	No
	PPI, amoxicillin, clarithromycin (500 mg), nitroimidazole (500 mg)[c]	bid	7	
Levofloxacin triple	PPI (standard or double dose) + amoxicillin (1 g)	bid	5–7	No
	Levofloxacin (500 mg)	qd		
	Amoxicillin (1 g)	bid		
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose) + amoxicillin (1 g)	bid	5–7	No
	PPI, amoxicillin, levofloxacin (500 mg qd), nitroimidazole (500 mg)[c]	bid	5–7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	qd	7–10	No
	PPI (double dose)	qd		
	Nitazoxanide (500 mg)	bid		
	Doxycycline (100 mg)	qd		

[a]Several PPI, clarithromycin, and amoxicillin combinations have achieved FDA approval. The regimen of a PPI, clarithromycin, and metronidazole is not an FDA-approved treatment regimen. [b]The regimen of a PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen. [c]Metronidazole or tinidazole.

Abbreviations: bid, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; tid, three times daily; qd, once daily; qid, four times daily.

Source: Reproduced with permission from WD Chey et al: ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 112:212, 2017.

  - **משך טיפול – 7-14 ימים. משך הטיפול הכי יעיל – 14 ימים** (נמצא יעיל יותר משבוע).
  - אפשר לראות ש**הטיפול תמיד יכלול לפחות 2 אנטיביוטיקות ו-PPI** (כלומר לפחות 3 תרופות).
- **ואם הטיפול בה. פילורי לא עבד:**
  - **סיבות עיקריות לכישלון טיפולי:**
    1. **היענות ירודה**
    2. **עמידות** – ישנה בעיית עמידות למאקרולידים וקווינולונים, לעומת זאת עמידות לפניצילין ואמוקסיצילין היא נדירה.
  - **אם מטופל נחשף למאקרוליד או קווינולון** – אז יש **להימנע מתרופה זו במשלב הטיפולי הבא!**

- **אפשרות טיפול לקו 2 (אם קו 1 לא הצליח):**

REGIMEN	DRUGS (DOSES)	DOSING FREQUENCY	DURATION (DAYS)	FDA APPROVAL
Bismuth quadruple	PPI (standard dose) Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg) Tetracycline (500 mg) Metronidazole (500 mg)	bid qid qid tid or qid	14	No[a]
Levofloxacin triple	PPI (standard dose) Levofloxacin (500 mg) Amoxicillin (1 g)	bid qd bid	14	No
Concomitant	PPI (standard dose) Clarithromycin (500 mg) Amoxicillin (1 g) Nitroimidazole (500 mg)	bid bid bid bid or tid	10–14	No
Rifabutin triple	PPI (standard dose) Rifabutin (300 mg) Amoxicillin (1 g)	bid qd bid	10	No
High-dose dual	PPI (standard to double dose) Amoxicillin (1 g tid or 750 mg qid)	tid or qid tid or qid	14	No

- **שורה תחתונה:** קו שני לא יכלול את אותה אנטיביוטיקה כמו קו 1 (חוץ מאמוקסיצילין).
- **אין צורך להאריך את הטיפול מעל 14 יום או להחליף ל-PPI אחר** בכישלון טיפול (כי הכישלון הוא לרוב בשל עמידות אם ההיענות טובה).

- **דוגמה לטיפול נפוץ:**
  - קו ראשון: **PPI** + **אמוקסי** + **קלריתרו**.
  - לרגישים יש 2 אופציות (בנוסף ל-PPI):
    - מטרונידזול (מחליף אמוקסי) + קלריתרו.
    - מטרונידזול (מחליף אמוקסי) + טטרהציקלין+ביסמוט (מחליף קלריתרו).
  - קו שני: PPI + אמוקסי + טבניק (כלומר להחליף את קלריתרו בטבניק).
- **רק לאחר כישלון טיפול בקו שני** – ישנה המלצה לביצוע **אנדוסקופיה** עם ביופסיות ותרביות.

זולינגר אליסון:

- נטייה לכיבים פפטיים חמורים משנית להפרשה מוגברת של חומצה בשל **הפרשה בלתי מבוקרת של גסטרין מגידול נוירואנדוקריני** (**גסטרינומה**). הגיל האופייני 30-50.
- המקום השכיח ביותר לגסטרינומה – "**משולש הגסטרינומה**" (בין גוף וראש הלבלב, חלק 2-3 של התריסריון ודרכי מרה). **רוב הגסטרינומות יהיו בתריסריון ואח"כ בלבלב**.
- גסטרינומה יכולה להיות מקושרת ל-**MEN1** בכ-25% (אוטוזומלי דומיננטי, מעורבות PPP – פאראתירואיד, פיטואיטרי, פנקראס) – יופיע בגיל יותר מוקדם, מהלך יותר אינדולנטי, גסטרינומות יותר קטנות, מרובות ויותר בלבלב.
- מעל 60% מהגסטרינומות הן ממאירות, וב-30-50% מהמקרים המחלה תהיה גרורתית בהתייצגותה.
- מדובר בסיבה מאוד נדירה להיפרגסטרינמיה. **סיבות נוספות (שכיחות יותר) להיפרגסטרינמיה:** PPI (מקום ראשון) H2 blockers (פחות מ-PPI אבל יכולים לעשות), היפוכלורידיה או אכלורידיה קיבתית (יכול להיות עם pernicious anemia). עוד גורמים להיפרגסטרינמיה: זיהום בה. פילורי, חסימת מוצא הקיבה, איס"כ, חסימת מעי, RA, ויטיליגו, DM, פאוכרומוציטומה.
- **קליניקה:**
  - **ההתייצגות הנפוצה ביותר – כאב בטן בנוכחות מחלה פפטית**. כיב פפטי יופי **ב>90%.** יכולים להיות סימנים של חומציות יתר גם בוושט בנוסף לקיבה ודאודנום.
  - **שלשול** – ההתייצגות השנייה הכי שכיחה – ב-70%.
  - **מאפיינים שמעלים חשד** (דורשים בדיקת גסטרין): כיבים מרובים, כיבים במיקום לא אופייני (בחלק שני והלאה של התריסריון), כיבים עמידים לטיפול תרופתי / ניתוחי או חוזרים, סיבוכי כיבים, אזופגיטיס קשה בנוכחות מחלה פפטית, היעדר גורם אתיולוגי ברור (ללא ה. פילורי או היסטוריה של NSAIDs), סיפור משפחתי משמעותי של כיבים פפטיים, שלשול או סטטוריאה לא מוסבר...
- **אבחנה:**
  - **בדיקת הסקר – רמת גסטרין בצום** (תקין <150). במי שכבר מטפל PPI הרבה פעמים בעייתי להפסיק, ולכן יש להפסיק את ה-PPI שבוע טרם הבדיקה והחליף לחוסמי H2 עד יום לפני ואז

להחליף לסותרי חומצה עד 12 שעות לפני. מומלץ לחזור על הבדיקה פעמיים. אם הרמות נמוכות פעמיים זה שולל, אם גבוהות – בירור נוסף.

- **השלב הבא – בדיקת pH בקיבה** (להוכיח שהגסטרין הגבוה קיים בנוכחות pH נמוך בקיבה כדי לשלול אכלורידיה) – pH<3 מאשש את האבחנה (אבל גבוה מזה לא שולל).
- **השלב הבא – לשקול** ביצוע **מבחן סקרטין** (עלייה ברמת הגסטרין ב-120 ומעלה לאחר 15 דקות מהזרקת סקרטין) – רגישות וספציפיות של >90% ל-ZES. לא תמיד עושים את זה, בעיקר אם חומציות הקיבה לא הייתה חד משמעית או שיש עוד אופציות ב-DD (כמו ה. פילורי או איס"כ).
- **השלב הבא – מיקום הגסטרינומה וחיפוש גרורות:** בדיקת הבחירה – **PET-CT בשיטת DOTATATE** – רגישות וסגוליות >90%, מאפשר גילוי גרורות. אפשרויות נוספות: OctreoScan, MRI או CT בטן. לאחר שנשללו גרורות – לפרוטומיה חוקרת עם US, או EUS (יעיל לזיהוי גסטרינומות בלבלב אבל לא כ"כ רגיש לדאודנום) יחד עם אנדוסקופיה לדאודנום.

- **טיפול:**
  - הטיפול המומלץ במידת האפשר – **הסרה כירורגית** של הגידול לשם ריפוי (כשאין גרורות). מאפשר ריפוי ב-33% (בחולים עם גסטרינומה ספורדית שעוברים ניתוח). פחות מומלץ לחולים עם MEN1 (יותר שפיר ויותר נוטה לחזור, לכן בחולים אלו מומלץ ניהול שמרני עם טיפול תרופתי).
  - טיפול סימפטומטי:
    - **PPI** – טיפול הבחירה המרכזי להקלה על סימפטומים והורדת צורך בגסטרקטומיה. PPI ניתנים במינונים גבוהים ועוברים טיטרציה לפי הצורך.
    - **Octreotide** – אנלוג לסומטוסטטין. פחות יעיל מ-PPI אך יכול להינתן בנוסף בחולים עם גידול שמציג רצפטורים לסומטוסטטין ועם סימפטומים לא נשלטים עם PPI בלבד.
    - (אפשר גם חוסם H2 בנוסף).
    - אם הכל לא עובד – לשקול ניתוח (ואגוטומי + אנטרוטומי למשל).
  - ניסיונות טיפול בתרופות ביולוגיות, כימותרפיה, אמבוליזציה וניתוח debulking למחלה גרורתית ללא שיפור משמעותי בהישרדות ועם הרבה ת"ל. יש כיוון טוב לטיפול באנלוג רדיואקטיבי של סומטוסטטין למחלה גרורתית – עדיין במחקר.

- **נוכחות גרורות – הגורם הפרוגנוסטי המשמעותי ביותר**, מצביע על **שרידות של עד 20%** ב-5 שנים. גורמים פרוגנוסטיים חיוביים: גידול ראשוני בדאודנום או גידול מבודד בבלוטת לימפה, נוכחות MEN1, גידול בלתי ניתן לזיהוי באקספלורציה כירורגית. גורמים פרוגנוסטיים שליליים נוספים: משך מחלה קצר, נשים, גיל אבחון מבוגר, רמות גסטרין גבוהות (>10K), מאפיינים היסטולוגיים (התמיינות נמוכה, פרוליפרציה גבוהה), גידול גדול (>3 ס"מ) בלבלב, נוכחות גרורות, גדילה מהירה של גרורות בכבד, קושינג.

הפרעות בוושט:

- דיספאגיה למוצקים ולאחר מכן לנוזלים מאפיינת הפרעה מבנית, דיספאגיה גם למוצקים וגם לנוזלים מאפיינת הפרעה במוטיליות של הוושט כמו אכלזיה.
- לרוב הבדיקה הראשונה בחשד להפרעה מכאנית היא גסטרוסקופיה ובהפרעת מוטיליות בליעת בריום או מנומטריה (ב-GERD ניסיון טיפולי ב-PPI).

הפרעות מבניות בוושט:

הרניה היאטלית:

- סוג 1 (sliding – מעבר של ה-GEJ והקרדיה לחזה) הכי נפוץ (95%), מקושר ללחץ תוך בטני מוגבר וגיל מבוגר, ומעלה סיכון ל-GERD.
- סוגים 2-3 (כניסה של הקיבה עם או בלי ה-GEJ) מעלה סיכון לתסביב קיבה, ולכן פעמים רבות דורש תיקון ניתוחי.

Schatzki ring:

- טבעת B (היצרות בגבול סקוואמו-קולומנרי בוושט) שגורמת להיצרות <13 מ"מ, מקושרת לדיספגיה אפיזודית למוצקים.
- לרוב באנשים מבוגרים מ-40.
- אחת הסיבות השכיחות לאוכל שנתקע בוושט – "steakhouse syndrome".
- טבעות סימפטומטיות מטופלות בהרחבה.

<u>דיברטיקולי:</u>

- **Zenker's Diverticula:**
  - דיברטיקולום לא אמיתי (לא כולל את כל שכבות דופן הוושט). נובע לרוב מעלייה בלחץ בחלל הוושט בשל חסימה דיסטלית (לרוב שריר קריקופרינגאוס סטנוטי). יותר במבוגרים.
  - **בד"כ אסימפטומטיים**, אך **כאשר גדלים עלול להצטבר בהם מזון ורוק** ולהתבטא כ**דיספאגיה**, **<u>הליטוזיס</u>** (ריח רע מהפה), **רגורגיטציה** או **אספירציות**.
  - **האבחנה** – ע"י הדמיית הוושט – למשל **צילום עם בליעת בריום**.
  - **טיפול** – **דיברטיקולקטומי ניתוחי** יחד עם **מיוטומיה קריקופרינגיאלית**, או **Marsupialization אנדוסקופית** (ניקוז וסגירת הכיס).
- **Epiphrenic diverticula:** לרוב מקושר לאכלזיה / היפרקונטרקטיליות / סטריקטורות דיסטליות של הוושט. דיברטיקולי גדולים יכולים לעבור הסרה כירורגית, לרוב בשילוב עם מיוטומיה (לטיפול בגורם).

<u>סרטן הוושט:</u>

- נדיר וקטלני.
- סוגים:
  - **אדנוקרצינומה** – מקושר למחלת רפלוקס ובארט. בעיקר בוושט דיסטלית, יותר בגברים לבנים.
  - **SCC** – יותר בוושט פרוקסימלית, יותר בגברים שחורים. ג"ס: עישון, אלכוהול, פציעה קאוסטית, HPV, אכלזיה.
- **ההתייצגות האופיינית** – דיספגיה פרוגרסיבית <u>למוצקים</u> וירידה במשקל. יכולים להיות סימפטומים רספירטוריים (שיעול, צרידות) – קשורים לרוב למחלה מפושטת מקומית או מטסטטית.
- **הפרוגנוזה גרועה** גם כאשר מתגלה בשלב מוקדם (בשל ניקוז לימפטי עשיר של הוושט שגורם לפיזור).

<u>הפרעות מוטיליות בוושט:</u>

<u>Achalasia:</u>

- מצב נדיר, בו יש **הפרעה ברלקסציה של ה-LES והיעדר פריסטלטיקה של הוושט**.
- הכי הרבה בגילאים 25-60.
- **קליניקה: דיספאגיה <u>לנוזלים וגם למוצקים</u>**, רגורגיטציה, כאב בחזה, ירידה במשקל.
- **מעלה סיכון לפנאומוניה**, ברונכיטיס ואבצסים בריאה בשל אספירציות. כמו כן נמצא **באסוציאציה ל-SCC** של הוושט (בעיקר באכלזיה מתקדמת עם וושט מורחבת מאוד).
- **אבחון:** צילום עם בליעת בריום ו/או מנומטריה של הוושט –
  - **<u>צילום עם בליעת בריום</u>** – נצפה להרחבה של הוושט עם ריקון ירוד, פלס נוזל-אוויר ו-LES שיוצר צורת **Beak-like**. לעיתים ייראה דיברטיקולום אפיפרני. <u>הממצאים יופיעו בשלב מתקדם יחסית</u>.
  - **<u>מנומטריה</u>** – התמונה האופיינית היא רלקסציה ירודה של ה-LES והיעדר פריסטלטיקה. <u>הבדיקה הכי רגישה – יכולה לזהות שינויים מוקדמים</u> עוד לפני הופעת שינויים מבניים.
  - לעיתים תבוצע אנדוסקופיה / CT לשלילת סיבות לפסאודואכלזיה ב-DD (גידולים, היצרויות...).
- **טיפול:**
  - אין ריפוי של המחלה. הטיפול מתמקד בהפחתת הלחץ ב-LES, והוא בעיקר עוזר בהפחתת דיספאגיה ורגורגיטציות.
  - טיפול תרופתי – יחסית לא יעיל, יכול להיות גשר. **ניטרטים** או **CCB** לפני האוכל. הזרקת **בוטוליניום טוקסין** ל-LES – משפר דיספאגיה ב-2/3 מהחולים למשך לפחות 6 חודשים.
  - טיפול התערבותי – היחיד שבאמת יעיל למשך זמן:
    - **Pneumatic dilation** – אנדוסקופי. יעילות 32-98%. סיבוך של פרפורציה ב-0.5-5%.

- **מיוטומיה** – ניתוחית (**laparoscopic Heller myotomy**, לרוב יחד עם פונדופליקציה למניעת רפלוקס שיכול להיות משני לטיפול, יעילות 62-100% אך RCT מצא יעילות דומה להרחבות), או אנדוסקופית (**POEM**, יעילות דומה לניתוחי, נשארים עם GERD שמגיב לתרופות). POEM יעיל יותר מהרחבה ע"י בלון.

GERD:

- **רפלוקס המקושר לסימפטומים משמעותיים או לסיבוכים ושטיים** (אזופגיטיס, סטריקטורות, בארט, אדנוקרצינומה של הוושט) **או חוץ ושטיים** (שיעול כרוני, לרינגיטיס, אסתמה, ארוזיות של השיניים, OSA). רוב מקרי ה-GERD קשורים ברלקסציה זמנית של ה-LES (בנוסף יכול להיגרם מלחץ נמוך ב-LES או מבקע היאטלי).
- **גורמי סיכון ל-GERD:** השמנה, היריון, הפרשה מוגברת בקיבה (כמו זולינגר אליסון), ריקון מאוחר של הקיבה, הפרעות בפריסטלטיקה של הוושט. דווקא הליקובקטר פילורי עם אפקט מגן.
- **קליניקה:** צרבת ורגורגיטציה > דיספאגיה וכאב בחזה. תיתכן החמרה של התלונות לאחר ארוחות, במאמץ, בשינה וכן עם מזונות מסוימים (שומניים, משקאות חריפים, קפאין ועוד). אין קורולציה בין חומרת הסימפטומים לבין ממצאי האנדוסקופיה בוושט (שיכולה להיות אף תקינה).
- **אבחנה:**
  - אם הקליניקה ברורה ואין סימנים מחשידים – אפשר פשוט ניסיון טיפולי (תגובה ל-PPI מבססת את האבחנה).
  - בדיקות עזר הן גסטרוסקופיה ו-pHמטריה (הכי רגישה, תבוצע כשיש ספק קליני או אנדוסקופי, חיובית אם pH<4 מעל 5% מהזמן).
  - אין חובה לבצע גסטרוסקופיה, אלא אם יש: סימני אזהרה (דיספאגיה, דימום GI, איבוד משקל), סימפטומי GERD שלא חולפים עם סותרי חומצה, ספק באבחנה, לשקול במחלה ארוכת שנים (לחיפוש בארט).
- **סיבוכי GERD:**
  - היצרויות ואזופגיטיס – נמצאים בירידה בעידן ה-PPIs.
  - **Barret's metaplasia ו-ACA של הוושט** – הסיבוכים הכי משמעותיים כיום, שכיחות בעליה. בארט זה מטפלזיה קולומנרית של הוושט הדיסטלית (שמחליפה את המוקוזה הקשקשית התקינה). בארט מזוהה **באנדוסקופיה** (תדגים מוקוזה בצבע סלמון פרוקסימלית ל-GEJ) **או בהיסטולוגיה**, לאור זאת מומלץ על ביצוע אנדוסקופיה ב-GERD ממושך (>10 שנים). בארט עלול להתקדם ל**אדנו**קרצינומה של הוושט (0.1-0.3% בשנה), ולכן יש לקחת ביופסיות אקסטנסיביות. אין הוכחות ליעילות של טיפול ב-PPI או ניתוח למניעת GERD (כמו ניסן) לעצירת התהליך, ולכן: אם יש **בארט עם high grade dysplasia ← אבלציה אנדוסקופית** (RF ablation) **של המוקוזה** (כבר לא עושים אזופגקטומי כי התמותה הייתה גבוהה).
- **טיפול ב-GERD:**
  - **שינויי אורח חיים** (לא מאוד מוכח אבל נהוג) – הימנעות ממזונות מסוימים, ירידה במשקל, הרמת מראשות המיטה.
  - **מדכאי הפרשת חומצה** – **PPI** הכי יעילים ואחריהם **H2 blockers**, לעיתים לזמן ארוך ואף לכל החיים. טיפול זה לא מפחית רפלוקס אלא את החומציות של מה שעולה וכך משפר סימפטומים ומאפשר ריפוי של הוושט. לגבי PPIs – אין הבדל ממשי בין התכשירים, ולהעלאת המינון בד"כ יש תרומה קטנה בלבד. ת"ל של PPI – נפריטיס אינטרסטיציאלי (נדיר), היפומגנזמיה (הפיכה), פגיעה בספיגת ברזל ו-B12, פגיעות לזיהומים אנטריים (C diff), מתצפיות עלה קשר למחלות כליה, דמנציה, מחלות CV, סיכון לשברים.
  - **Laparoscopic Nissen fundoplication** – אלטרנטיבה ניתוחית, יעילות זהה ל-PPI.
- לא לבלבל עם דיספפסיה ומחלה פפטית! בדיספפסיה צריך לעשות בדיקת ה. פילורי / גסטרוסקופיה (תלוי גיל וקליניקה חשודה) וב-GERD מתחילים בניסיון טיפולי (HP בכלל מגן מ-GERD...).

Diffuse Esophageal Spasm (DES):

- **אפיזודות של דיספאגיה וכאבים בחזה** בשל התכווצויות אבנורמליות של הווש בנוכחות רלקסציה תקינה של ה-LES. הכאבים בחזה לא קשורים למאמץ, קשורים לאוכל, מוקלים עם סותרי חומצה, מלווים בצרבת, דיספאגיה או רגורגיטציה.
- **אבחנה:**
  - **בצילום עם בליעת בריום** – "**Corkscrew esophagus**" (אך יכול גם להופיע באכלזיה).
  - **במנומטריה** high resolution – **התכווצויות בווש דיסטלית עם תקופה לטנטית קצרה**.
  - אנדוסקופיה יעילה לשלילת אבחנה מבדלת.
- יש לשלול אטיולוגיה קרדיאלית טרם הגעה לאבחנה.
- **הטיפול:** מחקרים קטנים הראו תגובה לניטרטים, CCB, הידרלזין, בוטוקס. במקרים קשים – מיוטומיה.

אזופגיטיס:

אזופגיטיס זיהומי:

- **לרוב בחולים מדוכאי חיסון** אבל לא תמיד.
- מחוללים: **קנדידה**, **הרפס**, **CMV**, **HIV** (מהווה ג"ס לאחרים אבל גם המחלה החריפה יכולה לעשות).
- הקליניקה האופיינית – **אודינופגיה** (לא נפוץ ב-GERD ולכן מעלה חשד למצב זה). **האבחון** בכולם – **אנדוסקופיה עם ביופסיה**.

קנדידה אזופגיטיס:

- בעיקר קנדידה אלביקנס.
- מופיעה לרוב בחולים **מדוכאי חיסון** וחולים עם **סטאזיס בווש** (הפרעות מוטיליות ודיברטיקולי).
- בדיקה אבחנתית – אנדוסקופיה עם ביופסיה. מראה אופייני – **פלאקים לבנים** פריכים.
- **טיפול:** קו 1 – **פלוקונזול PO ל-14-21 יום**, בחולים רפרקטוריים וריקונזול, אם לא בולעים אכינוקנדרין.

הרפס אזופגיטיס:

- HSV1/2 או VZV.
- באנדוסקופיה – **וזיקולות וכיבים שטחיים מרובים**. לרוב האבחנה בביופסיה, אפשר תרבית או PCR לבדיקת עמידות.
- **טיפול: אציקלוויר** – חולים לא מדוכאי חיסון למשך 7-10 ימים. במדוכאי חיסון מינון כפול ל-14-21 ימים / פמציקלוויר / ואלאציקלוויר. בחולים קשים אציקלוויר IV.

CMV ווישטי:

- מחלה של מדוכאי חיסון, לרוב התלקחות של זיהום לטנטי.
- באנדוסקופיה – **כיב גדול בודד על רקע מוקוזה בעלת מראה בריא**, בעיקר בווש דיסטלית. האבחנה הכי יעילה בביופסיה מבסיס הכיב.
- **טיפול: גנציקלוויר** (IV) או **ולגנציקלוויר** (PO) עד לריפוי (לרוב **3-6w**). אם חזר נותנים אחזקה.

Eosinophilic Esophagitis:

- נטייה מוגברת בגברים לבנים בגילאים 30-40, שכיחות בעליה, ברוב החולים יש רקע אטופי. טריגר דומיננטי – אלרגניים במזון.
- **אבחון:** שילוב של **סימפטומים ווישטיים** (כולל food impaction) יחד עם **ביופסיה** ממוקחת הווש **שמדגימה דלקת עם דומיננטיות אאוזינופילית**. ב-25-50% יש אאוזינופיליה בדם פריפרי. ממצאים אופייניים **באנדוסקופיה** – בצקת של הווש, **טבעות ווישטיות מרובות**, תפליט לבנבן.
- **טיפול:** טיפול ראשוני – **PPI** (יעיל ב-30-50%), **דיאטה** עם אלימינציה של מזונות, **סטרואידים טופיקליים בבליעה** (כמו בודזונייד, יעילות 50-80%, יש חזרה בהפסקתם).

Pill esophagitis:

- דלקת בווש משנית לנטילת תרופה, לרוב בשל נטילה בצורה לא טובה.

- הכי נפוץ בחלק האמצעי של הווושט באזור שהאאורטה / קרינה עוברת את הווושט.
- **תרופות בסיכון מוגבר**: דוקסילין, טטרציקלין, Quinidine, פניטואין, KCl, ברזל סולפט, NSAIDs, ביספוספונטים.
- **קליניקה:** כאב פתאומי בחזה ואודינופאגיה.
- **אבחון:** לרוב סיפור מתאים מספיק, אם צריך עושים אנדוסקופיה שתדגים כיב ממוקם.
- לרוב חולף תוך ימים-שבועות. אין טיפול ספציפי, אך פעמים רבות יירשמו סותרי חומצה להפחתת רפלוקס שעלול להחמיר את הסימפטומים. לעיתים מתפתחת סטריקטורה שמצריכה הרחבה.

הפרעות ספיגה:

צליאק – Celiac:

- אנטרופתיה של המעי הדק הנובעת מתגובה אימונית לצריכת גלוטן, עם נוגדנים ל-TTG (tissue tranglutaminase). מביא לפגיעה במוקחת המעי עם תת-ספיגה.
- המחלה מערבת את המעי הדק הפרוקסימלי – דאודנום בלבד או מפושטת גם לג'ג'ונום (עם מחלה יותר קשה).
- **אפידמיולוגיה:**
  - ישנה עלייה בהיארעות בעולם.
  - יותר נפוץ בלבנים. סיכון מוגבר בחולים עם דאון / טרנר.
  - שכיחות של 10-15% בקרובים מדרגה 1.
  - נוכחות **HLA-DQ2** או **HLA-DQ8** – הכרחית (אך לא מספקת) להתפתחות צליאק (מופיעה בכל חולי צליאק אך גם ב-25-35% מהאוכלוסייה הכללית). NPV של >99%.
- **קליניקה:**
  - קשת רחבה של ביטויים, החל מ**אסימפטומטי**, דרך **אנמיה** של **חסר ברזל**, ועד **שלשול** חמור, **ירידה במשקל** ו**תת-ספיגה** עם **חסרים תזונתיים** מרובים. בילדים – יכול להתבטא כ-**FTT**.
  - עוד ביטויים: נפיחות, יציאות לא סדירות, מיגרנות, אטקסיה, אוסטאופורוזיס, הפרעות בתפקודי כבד.
  - לחולי צליאק **סיכון מוגבר** למחלות אוטואימוניות נוספות כמו **DM1** ומחלות **תירואיד**, **Dermatitis herpetiformis** ועוד. כמו כן סיכון מוגבר ל**חסר IgA**.
- **אבחנה:**
  - **בדיקת סקר – נוגדנים** בסרום (TTG IgA, anti-endomysial ו-anti-giladin) יחד עם רמות IgA (לשלול חסר IgA שיכול לגרום לתוצאה FN).
  - אם הנוגדנים חיוביים ← **אישוש** באנדוסקופיה עם **ביופסיית מעי דק** (יראו הרס ווילי, היפרפלזיה של קריפטות ודלקת עם הסננת לימפוציטים).
- **סיבוכים:** מחלה רפרקטורית, T cell lymphoma, היפוספלניזם, אדנוקרצינומה של מעי דק.
- **טיפול: דיאטה נטולת גלוטן** לכל החיים – תוביל לתגובה בכ-90% מהמטופלים. אם הסימפטומים חולפים – מעקב סרולוגי לווידוא היענות, מומלצת גסטרוסקופיה אחת נוספת לווידוא ריפוי ווילי. אם הסימפטומטים ממשיכים – יש צורך בביופסיה חוזרת (לחיפוש סיבוכים ושלילת DD). הסיבה המובילה לכשלון טיפולי היא היענות ירודה.
- **מחלה רפרקטורית:** מחלה רפרקטורית אמיתית מופיעה בכ-10% מהמטופלים וכוללת הימשכות סימפטומים וממצאים פרסיסטנטיים בביופסיה לאחר שנה של דיאטה אדוקה עם סרולוגיה שלילית (שמוכיחה שאכן מקפידים על תזונה). סוג 1 עם אוכלוסיית לימפוציטים תקינה, סוג 2 עם הפרעה מונוקלונלית, פרוגנזה פחות טובה ונטייה ל-T cell lymphoma (עד 50% תוך 5 שנים).

Small-bowel bacterial overgrowth:

- **אטיולוגיה: מחלות הפוגעות במוטיליות של המעי הדק הפרוקסימלי או מובילות לסטאזיס** עלולות לגרום לגדילת יתר של חיידקים במעי הדק. גורמים אפשריים: סקלרודרמה, pseudo-obstruction כרוני של מעי דק, יצירת blind loop בניתוח (כמו בילרות' 2), סטריקטורה במעי הדק או

פיברוזיס בשל מחלות דלקתיות (כמו CD) ודיברטיקולוזיס. כמו כן, כריתה של ה-ileo-cecal valve יכולה להוביל לחזרה אחורה של יותר חיידקים.

- **תוצאות:**
  - החיידקים פוגעים בקשירת חומצות מרה ← ספיגה פרוקסימלית וירידה בחומצות מרה בלומן המעי ← **תת-ספיגה**, **שלשול** ו-**Steatorrhea**.
  - פגיעה ב-brush border ← פגיעה בעיכול פחמימות ויצירת שרשאות חומצות שומן קצרות במעי גס ← שלשול ו**גזים**.
  - צריכה של B12 ע"י החיידקים ← **חסר B12** ← אנמיה מאקרוציטית ונוירופתיה פריפרית.
  - יצירה מוגברת של חומצה פולית ע"י החיידקים ← **עודף חומצה פולית**.
- **אבחנה:** ה-gold standard הוא טייטר חיידקים מ**אספירציית דאודנום** – לרוב לא פרקטי ולא מבוצע. **תבחין לקטולוז** (עם מדידת רמת מימין בנשיפה) יכול לסייע אך לא ספציפי (הרבה FP). בפועל, לרוב מטפלים **אמפירית** עם אנטיביוטיקה תוך חיפוש רזולוציה של הסימפטומים.
- **טיפול:** אם אפשר – תיקון של הגורם לסטאזיס לשם טיפול דפיניטיבי. אם לא ניתן לתקן את הסיבה – **טיפול אנטיביוטי** – ב-Rifaximin (אנטיביוטיקה שלא נספגת), לחילופין פלג'יל, דוקסי, אוגמנטין או צפלוספורינים למשך מספר שבועות. לעיתים יש צורך בטיפול אנטיביוטי כרוני / לסירוגין.

בצליאק האנמיה היא בעיקר בשל חסר ברזל (מיקרוציטית) וב-bacterial overgrowth האנמיה של חסר B12 (מאקרוציטית).

Protein-losing enteropathy:

- קבוצה של מחלות רבות הגורמות לאיבוד חלבון בצואה. כוללות: צליאק, UC, מחלות הקשורות במערכת הלימפה.
- כאשר ישנה היפואלבומינמיה קודם יש לשלול פרוטאינוריה כבדה ומחלת כבד עם פגיעה בתפקוד הסינטטי. אם אלו נשללו – עולה אפשרות של protein-losing enteropathy.
- הקליניקה כוללת בצקות, שלשול וחלבון נמוך בדם. איבוד החלבון לא ספציפי – לכן צפויה ירידת אלבומין (תקין 3.5-5.5) וגם גלובולינים (תקין 2.3-3.5).

נושאים נוספים בגסטרו:

מחלות לבלב:

- **מאקרועמילאזמיה** – מצב בו עמילאז מצוי בדם בפולימר גדול מדיי שלא יכול להיות מופרש בקלות דרך הכליות. למטופלים במצב זה רמות עמילאז תהיינה גבוהות בדם ונמוכות בשתן. מצוי ב-1.5% מהמבוגרים המאושפזים שאינם אלכוהוליסטים. לרוב ממצא מקרי ש לא מקושר למחלות של הלבלב או איברים אחרים.

Irritable bowel syndrome (IBS):

- הפרעה פונקציונלית בתפקוד המעי המאופיינת ב**כאב / אי-נוחות בטנית יחד עם שינויים ביציאות, בהיעדר הפרעה מבנית במעי**.
- נפוצה יותר בנשים, מופיעה לרוב לפני גיל 45, מופיעה בכ-10-20% מהאוכלוסייה.
- **אבחנה** – מבוססת על **Rome criteria**:

Recurrent abdominal pain, on average, at least 1 day per week in the last 3 months, associated with ≥2 of the following criteria:

1. Related to defecation
2. Associated with a change in frequency of stool
3. Associated with a change in form (appearance) of stool

[a]Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis.

- **טיפול:** סימפטומטי
  - בקליניקה קלה – תמיכה, חינוך, שינויים בדיאטה / אורח חיים.
  - במחלה יותר קשה:
    - שלשול – תרופות אנטי-ספזמוטיות, נוגדי-שלשול, קושרי חומצות מרה, serotonin-modulators של המעי.

- עצירות – צריכת סיבים מוגברת, תרופות אוסמוטיות (כמו פוליאתילן גליקול).
- נפיחות בטנית וגזים – low FODAMP diet (דיאטה ענייה בסוכרים פשוטים), פרוביוטיקה, Rifaximin (אנטיביוטיקה מקומית למעי, עוזרת גם לאחר הפסקת הטיפול).
- סימפטומים חמורים ורפרקטוריים – אנטי-דפרסנטים.

גישה אבחנתית לבירור מחלות כבד:

- בירור מחלות כבד מתחלק למחלות עם פגיעה הפטוצלולרית בעיקרה ופגיעה כולססטטית בעיקרה. ההפרדה הראשונית נעשית ע"י אנמנזה, ב"פ ותפקודי כבד "פשוטים".
- **פגיעה הפטוצלולרית:**
  - דומיננטיות של עליית AST ו-ALT.
  - לגבי AST ו-ALT:
    - ALT יותר ספציפי לכבד (Liver).
    - רמות AST או ALT עד 300 אינן ספציפיות. עלייה מינימלית של ALT לרוב נובעת מכבד שומני.
    - אמינוטרנמספרזות >1000 מופיעות כמעט רק ב: הפטיטיס ויראלי, פגיעה איסכמית בכבד (shocked liver), פגיעה כבדית משנית לתרופות (DILI) או טוקסינים.
    - AST:ALT>2 (ובעיקר מעל 3) – מכוון למחלת כבד אלכוהולית.
  - במקרה של הפרעה הפטוצלולרית – בירור תרופות, HCV, HBV, מדדי ברזל, ANA, אלקטרופורזה של חלבונים, צרולופלסמין (במטופלים בני פחות מ-40), US לחיפוש כבד שומני. אם לא זוהתה סיבה – בירור צליאק, שקילת ביופסיה.
- **פגיעה כולסטטית:**
  - דומיננטיות של עליית ALKP ו-GGT.
  - הבירור יתחיל בהדמיה: **US בטן עליונה** – להערכת דרכי המרה, מבנה הכבד ונוכחות גידולים או ממצאים פוקליים בכבד. לעיתים יש צורך בבדיקות דימות מדויקות יותר של דרכי המרה – **MRCP** / CT / ERCP (לאבחון PSC, היצרויות בדרכי מרה, גידולים ואבנים), **בדיקות סרולוגיות** (AMA ו-pANCA ל-PBC).
  - רק אם לאחר הבירור לעיל אין אבחנה – מתקדמים לביופסיית כבד. ביופסיה לא מהווה בדיקה ראשונית להערכת כולסטאזיס! כאמור, מתחילים בהדמיית העץ המרתי.
  - אם התגלה PSC – יש להשלים קולונוסקופיה בשאלת IBD.
- **אינדיקציות לביופסיית כבד** (בתנאי שמוצה הבירור הלא פולשני):
  - הפרעה הפטוצלולרית מסיבה לא ברורה.
  - חשד ל-Autoimmune hepatitis.
  - הפטומגליה מסיבה לא ברורה, ספלנומגליה מסיבה לא ברורה.
  - לזיות בכבד שנראו בהדמיה ולא הצליחו להיות מאופיינות בהדמיה.
  - FUO, staging של לימפומה.
- **אין צורך בביופסיה במצבים הבאים**: כשכבר יש צירוזיס (לא ישנה כלום), לפני התחלת טיפול ל-HCV (במילא נותנים טיפול לכל דרגות הפיברוזיס), לאבחון כבד שומני או אלכוהולי (מספיקה הדמיה וקליניקה), ב-HBV (לרוב מעבדה מספיקה ויש fibroscan שיכול לעזור), או להערכת תגובה לטיפול ב-AIH (ההערכה קלינית ומעבדתית).
- **ק"א לביופסיית כבד** – מיימת משמעותית ו-INR מוארך (אז עדיפה ביופסיה טרנס-ג'וגולרית בצנתור).

המטולוגיה ואונקולוגיה:

טיפול נוגד טסיות ונוגד קרישה:

תופעת הלוואי הכי נפוצה של כל אחת מהתרופות האלו היא דימום, מלבד אספירין שזה תופעות GI.

נוגדי טסיות:

אספירין:

- נוגד הטסיות שהכי נמצא בשימוש – יעיל חזול. מעכב COX1 ובכך מוריד ייצור TXA2 (שמופרש מטסיות, משפעל ומגייס טסיות). במינונים גבוהים גם מעכב COX2 שנמצא בין היתר על תאי דלקת (ולכן משמש למשל בפריקרדיטיס במינונים גבוהים כאנטי-דלקתי).
- **אינדיקציות:**
  - מניעה שניונית בחולים עם מחלה בעורקים קורונריים או צרברליים וב-PAD – מוריד ב-25% תמותה קרדיווסקולרית, MI ושבץ.
  - מניעה ראשונית קרדיאלית – כבר לא מומלץ רוטינית – אלא רק בחולים עם סיכון CV של מעל 10% ב-10 שנים וסיכון נמוך לדמם.
- **תופעות לוואי:**
  - GI – הכי נפוץ. החל מדיספפסיה ועד לגסטריטיס ארוזיבית וכיב פפטי עם דימום או פרפורציה. אפקט תלוי מנה. הסיכון לא יורד עם טבליות מצופות.
  - דימום – סיכון 1-3% לדימום משמעותי (מוכפל פי 2-3 אם ניתן יחד עם עוד נוגד טסיות / א"ק). בחולים עם כיב פפטי – מומלצת ארדיקציית ה. פילורי ו-PPI למניעת GIB.
  - אלרגיה לאספירין עם ברונכוספאזם – ראו "aspirin-exacerbated respiratory disease" תחת נושא אסתמה.
  - רעילות כלייתית וכבדית – ב-Overdose.

$P2Y_{12}$ Antagonists:

אנטגוניסטים ל-$P2Y_{12}$ (רצפטור ADP שמופרש מטסיות, משפעל ומגייס טסיות). כוללים בין היתר Clopidogrel (פלאביקס), Prasugrel (אפיאנט), Ticagrelor (ברילינטה).

- **Clopidogrel – פלביקס:**
  - Pro-drug המשופעל ע"י CYP – בחסר של CYP2C19 (ב-25% מהלבנים ו-50% מאסיאתיים) יכול לגרום לעמידות לתרופה. PPI גם עלול להוריד פעילות של CYP2C19 וכך של פלביקס.
  - במטופלים עם שבץ איסכמי רסנטי, MI רסנטי או עם היסטוריה של PAD – נמצא **יותר יעיל מאספירין** במניעת מוות CV, MI ושבץ. אבל יקר יותר...
  - שילוב של אספירין וקלופידוגרל מעלה סיכון לדימום משמעותי (2% בשנה) ולכן יש להשתמש בו רק כאשר יש יתרון ברור לשילוב (מה שבאינדיקציות מטה).
  - **אינדיקציות:**
    - יכול להיות תחליף לאספירין לאחר שבץ מוחי, MI או PAD.
    - בקומבינציה עם אספירין – טיפול לאחר השתלת BMS למשך 4 שבועות / טיפול לאחר השתלת DES למשך לפחות שנה.
    - בחולים עם שבץ מוחי לא קרדיואמבולי או TIA בסיכון גבוה – קומבינציה של אספירין יחד עם פלביקס (וכן עם ברילינטה) למשך 3-4 שבועות (ואז רק אספירין) הורידה את הסיכון למוות, שבץ או MI ב-30% לעומת אספירין לבד. לאור זאת מומלץ לאינדיקציה זו ל-3-4 השבועות הראשונים.
  - **תופעות לוואי (גם של אפיאנט):**
    - דימום – יש להפסיק את הטיפול 5-7 ימים לפני ניתוח גדול. בחולים שמתייצגים עם דימום משמעותי – עירוי טסיות יכול לעזור.
    - נויטרופניה, תרומבוציטופניה ו-TTP – נדיר.
- **Prasugrel – אפיאנט:**
  - Pro-drug המשופעל ע"י CYP450.

- פוטנטי פי 10 יותר מפלביקס. בחולים עם ACS שתוכננו ל-PCI הוריד משמעותית סיכון למוות CV, MI ושבץ וכן ל-stent thrombosis, אך עם סיכון גבוה משמעותית לדימום מסכן חיים.
- **שמור למטופלים עם ACS שעוברים PCI** (ולא טיפול שמרני). לרוב ניתן עם אספירין במינון עד 100 מ"ג.
- **קונטרא-אינדיקציות:** מומלץ להימנע בחולים מבוגרים (>75). מהווה ק"א כאשר יש היסטוריה של מחלה צרברווסקולרית. יש לתת בזהירות בחולים <60 ק"ג וחולים עם איס"כ.

- **Ticagrelor – ברילינטה:**
  - מעכב הפיך של $P2Y_{12}$. ללא צורך בשפעול ע"י CYP (בניגוד לאחרים). דווקא מפורק (בכבד) ע"י CYP3A4.
  - **אינדיקציות:**
    - מניעה שניונית בחולים עם ACS המטופלים תרופתית או פולשנית, לרוב ניתן עם אספירין. הגיידליינס מתעדפים ברילינטה על פני פלאביקס, בעיקר בחולים בסיכון גבוה.
    - כאמור, שילוב של אספירין עם פלאביקס או ברילינטה למשך 3-4 שבועות לאחר שבץ לא תרומבואמבולי או TIA בסיכון גבוה (לרוב הנוירולוגיים יעדיפו פלאביקס כי יש פחות עבודות על ברילינטה).
  - לא דורשים שינוי מינון עם איס"כ, אך יש להיזהר בחולים עם פגיעה בתפקוד כבדי.
  - **תופעות לוואי:**
    - דימום – יש להפסיק 5 ימים לפני ניתוח גדול. במקרה של דימום או לפני ניתוח דחוף – עירוי טסיות לא יעזור. יש אנטידוט בפיתוח (Bentracimab).
    - דיספניאה – בכ-15% מהחולים, לרוב קלה וחולפת לבד.
    - פאוזות חדריות אסימפטומטיות.

נוגדי טסיות נוספים:

- **Dipyridamole** – נוגד טסיות יחסית חלש. שילוב של דיפירידמול עם אספירין (Aggrenox) לפעמים משמש למניעה שניונית בחולים לאחר שבץ או TIA – הראה יעילות בהפחתת שבץ ותוצאים CV ביחס לאספירין או דיפירידמול לבד, דומה ביעילות לקלופידוגרל. ת"ל- ואזודילטציה (ובהתאם לכך סחרחורות, הסמקה, כאב ראש ול"ד נמוך), תלונות GI. להיזהר בחולים עם מחלה קורונארית (בשל ההשפעה הואזודיליטטורית).

אנטי-קואגולציה:

הפרין:

- **מנגנון:** משפעל אנטי-תרומבין שמעכב factor Xa ותרומבין (ביחס 1:1), ע"י:
  1. כאשר הפרין קשור לאנטי-תרומבין הוא מעלה את הפוטנטיות שלו בנטרול Factor Xa.
  2. כאשר הפרין קשור סימולטנית לאנטי-תרומבין וגם לתרומבין (מתאפשר כי הוא שרשרת ארוכה מעל 18 יחידות / משקל מולקולרי>4500) – מנטרל את התרומבין.
- **פרמקוקינטיקה:** בסירקולציה נקשר לאנדותל ולחלבוני פלסמה (כולל PF4 שמופרש מטסיות משופעלות). פינוי בעיקר אקסטרה-רנאלי (מקרופאגים) – הפינוי הוא dose-dependent. בגלל כל זה – האפקט לא ניתן לחיזוי, דורש ניטור ע"י PTT או anti-factor Xa (האחרון יותר מדויק, בעיקר בחשד לעמידות לטיפול).
- **תופעות לוואי:**
  - **דימום** – סיכון עולה במינונים גבוהים, נוגדי טסיות או פיברינוליטיקה וכן לאחר ניתוח או טראומה. במקרה של דימום משמעותי – **Protamine sulphate** מהווה אנטידוט (קושר את ההפרין בפלסמה באפיניות גבוהה ואז מפונה, ניתן IV, יכול לגרום לתגובה אנפליקטואידית).
  - **HIT**:
    - נגרם מהיווצרות נוגדן נגד אנטיגן על **PR4** שנחשף לאחר קשירתו להפרין. הנוגדן נקשר במקביל לטסיות ומשפעל אותן ← מצב פרו-תרומבוטי + תרומבוציטופניה (consumption).
    - יכול לקרות גם בטיפול ב-LMWH אך פחות.

FEATURES	DETAILS
Thrombocytopenia	Platelet count of ≤100,000/μL or a decrease in platelet count of ≥50%
Timing	Platelet count falls 5–14 days after starting heparin
Type of heparin	More common with unfractionated heparin than low-molecular-weight heparin
Type of patient	More common in surgical patients and patients with cancer than general medical patients; more common in women than in men
Thrombosis	Venous thrombosis more common than arterial thrombosis

- **מאפיינים** – בטבלה משמאל. מבחינת תזמון – יכול להיות מהיר יותר במטופלים שקיבלו הפרין ב-3 החודשים האחרונים.
- **אבחנה**: ע"י בדיקת **נוגדנים נגד heparin-PF4** (רגישה, לא ספציפית). הבדיקה הכי ספציפית – **Serotonin release essay**.
- **טיפול**: הפסקת הפרין, התחלת א"ק אלטרנטיבית (לרוב טיפול פראנטרלי ע"י מעכב ישיר של תרומבין – Argatroban, bivalirudin, או של factor Xa – Fondaparinux, או Rivaroxaban). אין לתת עירוי טסיות. **אין להתחיל טיפול בקומדין** ב-HIT (סיכון לנקרוזיס עורי) **עד שהטסיות חזרו לבסיס**, ואז לתת אותו בחפיפה עד INR מטרה ליומיים. לחילופין אפשר לתת DOACs.
  - אם היה HIT בעבר – מהווה ק"א להפרין וקלקסן בעתיד.
  - יכול להיות HIT-like syndrome 4-28 יום לאחר חיסון לקורונה – האבחנה דומה, הטיפול ע"י IVIg, סטרואידים, plasma exchange, יחד עם א"ק.
  - **אוסטאופורוזיס** – בטיפול ממושך.
  - **עליית טרנסאמינאזות** – לרוב עלייה בינונית, חוזר לבסיס בהפסקת התרופה.

<u>LMWH:</u>

- שרשרת מקוצרת של הפרין ← אפקט יותר בעיכוב Xa מאשר תרומבין (2:1-4:1).
- לעומת הפרין: נספג יותר טוב במתן SC, פחות נקשר לחלבוני פלסמה, מחצית חיים ארוכה יותר ופינוי לא תלוי מנה. לרוב לא דורש ניטור. בחולים עם VTE טיפול בבית בקלקסן היה יעיל ובטוח באותה מידה כמו הפרין באשפוז.
- מפונה כמעט לגמרי בכליות – **דורש התאמת מינון לתפקוד כלייתי**.
- **ניטור:** ע"י anti factor Xa 3-4 שעות לאחר מתן. נדרש רק כאשר CrCl≤30, השמנה מורבידית והיריון.
- **תופעות לוואי:**
  - דימום – הת"ל העיקרית. הסיכון נמוך יותר לעומת הפרין. Protamine sulfate יכול לשמש כאנטידוט אבל הרבה פחות יעיל מאשר בהפרין (ולכן במי שבסיכון גבוה לדימום דווקא עדיף הפרין).
  - HIT – סיכון נמוך פי 5 מהפרין. חולה עם HIT לא יכול לקבל קלקסן.

<u>קומדין:</u>

- אנטגוניסט של ויטמין K ← מוביל לירידה בייצור פקטורי קרישה התלויים בויטמין K – פקטורים 2 (פרותרומבין), 7, 9 ו-10, כמו כן proteins C&S.
- **תחילת טיפול:** בגלל שיש דיליי בהשפעה של קומדין מהתחלתו – בחולים עם תרומבוזיס מוכח או בסיכון גבוה לתרומבוס יש לתת במקביל א"ק פראנטרלית עם תגובה מהירה (כמו הפרין, LMWH או Fondaparinux) עד שה-INR בטווח הרצוי למשך לפחות יומיים ברציפות (ולפחות 5 ימים). יש לעשות חפיפה כזאת גם בחולים עם HIT וחסר ידוע ב-protein C/S למניעת נקרוזיס של העור.
- קומדין עובר מטבוליזם ומפורק בכבד ע"י CYP2C9 ו-VKORC1 – כאשר יש חסר או עיכוב של אחד האנזימים – הרמה של קומדין עולה בדם ויש סיכון לדימום. בחולים אלו דרושה הפחתת מינון. כמו כן שינויים בצריכת ויטמין K בתזונה ותרופות שונות משפיעות על האפקט של קומדין – לאור זאת יש צורך בניטור. ראו "אינטראקציות בין תרופתיות" ב"שונות" (סוף הסיכום).
- **ניטור וערכי מטרה:** האפקט הרצוי וצורך בהתאמת מינון מנוטרים ע"י INR. ברוב האינדיקציות ערך המטרה של INR הוא 2.0-3.0, כאשר יוצא דופן זה מסתם מכאני תותב, בעיקר מיטרלי או אאורטלי ישן (ball and cage), אז ערך המטרה הוא 2.5-3.5. יש קושי בניטור ע"י INR בחולים עם APLA – יש צורך לבדוק רמות factor X.
- **ת"ל:**
  - **דימום** (ראו ניהול מצבי INR מוארך).
  - **נקרוזיס של העור** – מופיע לרוב 2-5 ימים מתחילת הטיפול, עלול לקרות בחולים עם חסר protein C/S ובמהלך HIT (קומדין מוריד עוד יותר את רמת protein C&S בשלב מוקדם עוד לפני ההשפעה האנטי-קואגולנטית שלו ובכך מעלה קרישיות). במידה וידוע על חסר של החלבונים או

HIT – יש להתחיל קומדין עם חפיפה (ראו מעלה). במידה וכבר יש את הסיבוך – הפסקת קומדין, מתן ויטמין K, א"ק אלטרנטיבי, וכן מתן protein C concentrate לחסר protein C ו-FFP לחסר protein S.

- **טרטוגניות** – מומים ודימומים בעובר, אבל לא עובר בחלב אם.

- **ניהול מצבי INR מוארך / דימום על קומדין:**
  - **אסימפטומטי** עם **INR 3.5-10** ← **השהיית קומדין** עד לחזרת INR לטווח הטיפולי.
  - **אסימפטומטי** עם **INR>10** ← **ויטמין PO K** 2.5-5 מ"ג, בנוסף להשהיית קומדין.
  - **דימום משמעותי** (גם אם ב-INR בטווח) ← **ויטמין IV K** – 5-10 מ"ג בהזלפה איטית IV, ואז יש לתת עוד ויטמין K עד שה-INR בטווח התקין. בנוסף, יש לתת **PCC** four factor (מכיל את הפקטורים שתלויים בויטמין K, מתקן את ה-INR מהר יותר מאשר FFP ומכיל פחות נפח).
- לפני פרוצדורות בסיכון בינוני-גבוה לדימום יש להפסיק קומדין 5 ימים. במידת הצורך אפשר לתת קלקסן כש-INR יורד מתחת ל-2.0 ועד 12-24 שעות מהפרוצדורה.

DOACs:

- תרופות שחוסמות באופן ישיר מרכיבי קרישה – תרומבין (**Dabigatran** = פרדקסה) ופקטור Xa (**Rivaroxaban** = קסרלטו, **Apixaban** = אליקוויס, Edoxaban).
- **בהשוואה לקומדין:**
  - יעילות במניעת שבץ בחולים עם פרפור עליות – פחות או יותר אותו דבר ב-DOACs וקומדין.
  - פחות אינטראקציות עם מזונות ותרופות אחרות.
  - לרוב אין צורך במעקב תפקודי קרישה.
  - DOACs מקושרים לפחות דימומים תוך מוחיים לעומת קומדין, אולם במשטרי טיפול עם מינונים גבוהים מקושרים ליותר דימומי GI.
  - בניגוד לקומדין שמפונה בכבד, כל ה-DOACs מפונות דרך הכליות במידה מסוימת (הכי הרבה dabigatran) ולכן לא יינתנו באיס"כ קשה עם CrCl<15 (באיס"כ קלה יותר צריך התאמת מינון בלבד).
- Rivaroxaban לרוב ניתן פעם ביום, לעומת זאת Apixaban ו-Dabigatran פעמיים.
- **אינדיקציות:**
  - **מניעת שבץ בחולים עם AFIB לא מסתמי** (=ללא מסתם מכאני או מחלה ראומטית חמורה של מסתם מיטרלי). יעיל לפחות כמו קומדין. מינונים באינדיקציה זו:

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Standard dose	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid	60 mg qd
Reduced dose	110 mg bid	15 mg qd	2.5 mg bid	30 mg qd
Dose reduction criteria	Dabigatran 110 mg bid in patients with: age ≥80 years, concomitant use of verapamil, or increased bleeding risk	Creatine clearance 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 mol/L)	If any of the following: creatinine clearance 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg, or concomitant use of dronedarone, cyclosporine, erythromycin, or ketoconazole

לגבי Dabigatran – בנוסף יש להוריד מינון ל-2X75 כשה-CrCl 15-30.

  - **טיפול ב-VTE** – דורש לפחות 5 ימי טיפול בא"ק פראנטרלית (למעט Xarelto ו-Eliquis שניתן לתת אותם בהתחלה בהעמסה למשך 3 שבועות ושבוע, בהתאמה, ואז במינון רגיל). מינונים:

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
העמסה	צריך לתת קודם לפחות 5 ימים של הפרין / LMWH	15 מ"ג פעמיים ביום, למשך 3 שבועות	10 מ"ג פעמיים ביום, למשך שבוע
מינון המשך טיפול	150 מ"ג פעמיים ביום	20 מ"ג פעם ביום	5 מ"ג פעמיים ביום
הערות	יינתן במידה ו-CrCl>30		

לשים לב שבניגוד לטיפול בפרפור עליות למניעת שבץ, **בטיפול ב-VTE אין הפחתת מינון לפי איס"כ!!!** לאחר 3-6 חודשים אפשר לשקול הפחתת מינון.
  - **מניעה שניונית לאחר VTE** – לאחר 3-6 חודשים של טיפול מלא. Apixaban במינון 2X2.5 או Rivaroxaban 1X10.
  - **מניעת אירועים תרומבואמבוליים לאחר ניתוחי ברך וירך** – במשך 10-14 (ברך) ו-30 יום (ירך). מינונים כמו מניעה שניונית לאחר VTE (או Dabigatran 1X220).
  - **מניעה שניונית בחולים עם מחלה קורונרית או PAD** – ניתן לתת Rivaroxaban במינון נמוך (2X2.5) יחד עם אספירין.
- כיום DOACs **לא ניתנים כטיפול ב-APLA**.
- **ניטור:** לרוב לא צריך, אבל כשכן – PTT עבור Dbigatran, ו-PT עבור אנטי-Xa למעט אליקוויס שדורש anti-factor Xa.

- יש להפסיק את התרופות 1-2 ימים לפני פרוצדורות עם סיכון בינוני-גבוה לדימום.
- **תופעות לוואי:**
  - **דימום:** טיפול בדימום משני: דימום קל – להשהות 1-2 מנות, דימום רציני – השהיית התרופה, מדידת תפקודי קרישה או רמות תרופה ותפקוד כלייתי, פחם פעיל אם נלקח<4 שעות. אם דימום ממשיך או מסכן חיים (או לפני ניתוח גדול שאין אופציה לדחות אותו) – **אנטידוט**:
    Idarucizumab לפרדקסה (שתי מנות בהפרש 10 דקות) (**dar**ucizumab – **dar**| ל-**da**bigat**r**an),
    Andexanet alpha לתרופות אנטי-Xa (Ande**xa**net לאנטי Xa) (ובמידה ולא זמין – **PCC**, ניתן לשקול **פקטור VII**) – לציין כי העיכוב הפיך ויכול להיות אפקט ריבאונד (לא אידיאלי).
  - **Dabigatran** עלולה לגרום ל**דיספפסיה** ב-10% מהמטופלים – התופעה משתפרת עם הזמן וניתן לצמצמה אם לוקחים את התרופה עם אוכל (התרופות הנקבות עושות ת"ל קלה ספציפית – פרדקסה דיספפסיה, ברילינטה קוצנ"ש).
  - **חוצה שלייה וציצי** – ק"א בהיריון ובהנקה.

<u>תרופות נוספות:</u>

- **Fondaparinux** –
  - אנלוג סינתטי של השרשרת קצרה הקושרת ומשפעלת אנטי-תרומבין (דומה ל-LMWH). מעכב רק Xa ולא תרומבין.
  - ניתן SC פעם ביום עם bioavailability מושלמת. מפונה דרך הכליות – ק"א עם CrCl<30 והירות מתחת ל-50.
  - אינדיקציות: משמש למניעת אירועים תרומבואמבוליים בחולים פנימיים או כירורגיים, וכן לטיפול ב-VTE כאלטרנטיבה להפרין או LMWH (יעילות ובטיחות דומה ולא גורם ל-HIT).
  - <u>בטיפול ב-NSTEMI יעילות דומה אך פחות אירועי דמם לעומת קלקסן</u>. אולם, לא טוב לחולים עם ACS לפני PCI כי עלול לגרום לתרומבוזיס של הקטטר של הצנתור (צריך להחליף להפרין).
- **Parenteral direct thrombin inhibitors**:
  - **Argatroban**
  - **Bivalirudin**

<u>תרופות תרומבוליטיות:</u>

משפעלים פלסמינוגן לפלסמין שמפרק את הקריש.

<u>אנמיה המוליטית:</u>

<u>כללי:</u>

- **סיווג אנמיות המוליטיות:**

	INTRACORPUSCULAR DEFECTS	EXTRACORPUSCULAR FACTORS
Inherited	Hemoglobinopathies Enzymopathies Membrane-cytoskeletal defects	Familial (atypical) hemolytic-uremic syndrome
Acquired	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Mechanical destruction (microangiopathic) Toxic agents Drugs Infectious Autoimmune

- **ממצאים קליניים אופייניים (כמעט) לכל ה-HA:**

General examination	Jaundice, pallor
Other physical findings	Spleen may be enlarged; bossing of skull in severe congenital cases
Hemoglobin level	From normal to severely reduced
MCV, MCH	Usually increased
Reticulocytes	Usually increased
Bilirubin	Almost always increased (mostly unconjugated)
LDH	Increased (up to 10× normal with intravascular hemolysis)
Haptoglobin	Reduced to absent if hemolysis is at least in part intravascular

רטיקולוצטים ייחשבו מוגברים (בנוכחות אנמיה) – לרוב סביב 10%

- **סוגי המוליזה ומעבדה מכוונת:**
  - **Extravascular** – מתרחשת בעיקר **בטחול**. תוביל לעליית **בילירובין בלתי ישיר** ו-AST ול**אורובילינוגן** מוגבר **בשתן ובצואה**. אם כרוני יכול להוביל ל**הגדלת טחול** ובתגובה גם ל**היפרספלניזם** עם נויטרופניה ו/או תרומבוציטופניה. יכול לגרום **לעודף ברזל** (הטחול ממחזר את הברזל וזה אפילו יכול להעלות את הספיגה שלו, וזה מחמיר אם מקבלים גם מנות דם) – עלול לגרום להמוכרומטוזיס עם פגיעה כבדית ולבבית.
  - **Intravascular** – המוליזה **בכלי הדם** עצמם (ראו מצבים בטבלה למטה). תוביל ל**המוגלובינוריה**, המוגלובין חופשי בסרום, **LDH מוגבר**, **הפטוגלובין נמוך**. בילירובין יכול להיות תקין או מוגבר מעט. במקרה זה דווקא צפוי להיות **חסר ברזל** בשל איבודו בהמוגלובינוריה.
- **מצבים שגורמים לאנמיה בעיקר אינטרא-ווסקולרית:**

	ONSET/TIME COURSE	MAIN MECHANISM	APPROPRIATE DIAGNOSTIC PROCEDURE	COMMENTS
Mismatched blood transfusion	Abrupt	Nearly always ABO incompatibility	Repeat cross-match	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Chronic with acute exacerbations	Complement (C)-mediated destruction of CD59(−) red cells	Flow cytometry to display a CD59(−) red cell population	Exacerbations due to C activation through any pathway
Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)	Acute	Immune lysis of normal red cells	Test for Donath-Landsteiner antibody	Often triggered by viral infection
Septicemia	Very acute	Exotoxins produced by *Clostridium perfringens*	Blood cultures	Other organisms may be responsible
Microangiopathic	Acute or chronic	Red cell fragmentation	Red cell morphology on blood smear	Different causes ranging from endothelial damage to hemangioma to leaky prosthetic heart valve
March hemoglobinuria	Abrupt	Mechanical destruction	Targeted history taking	Has been reported after extreme ritual dancing
Favism	Acute	Destruction of older fraction of G6PD-deficient red cells	G6PD assay	Triggered by ingestion of large dish of fava beans[a]

[a]The trigger of acute hemolytic anemia, often with hemoglobinuria, can be infection or a drug (see Table 100-5) rather than fava beans. Hemoglobinuria may or may not be reported by patient; but it is often macroscopic, i.e., recognizable by simple inspection of urine.

מחלות ספציפיות של אנמיה המוליטית:

G6PD deficiency:

- סוג של אנמיה המוליטית מולדת (**אינטרה+אקסטרה-וסקולרית**) הנובעת מבעיה אנזימטית – חסר באנזים G6PD המגן על ה-RBC מפני נזק חמצוני. מחלה שכיחה גנטית, תורשה X-linked.
- **יכול להתבטא כ:** (1) המוליזה כרונית (CNSHA, עם אנמיה כרונית, ספלנומגליה ואבני מרה) (2) צהבת של הילוד (לרוב בימים 2-3 לחיים), או (3) התקפים של אנמיה המוליטית אקוטית (**AHA**) הקשורים ל**טריגר** – מזון (**פול**), **זיהומי** או **תרופתי**.
- **AHA:**
  - חולשה, כאב בטן / מותניים ← צהבת, שתן כהה.
  - האנמיה בינונית-קשה מאוד, נורמו-נורמו, עם מאפייני המוליזה אינטרה-וסקולרית (ראו מעלה) וכן אקסרה-וסקולרית (בילירובין בלתי ישיר מוגבר).
  - במשטח דם – **Hemighosts**, **Bite cells**, בצביעת methyl violet – **Heinz bodies**.
  - **סיבוך** משמעותי שיכול לקרות – **איס"כ אקוטית**.
- **תרופות שיכולות לגרום לאנמיה המוליטית בחולים עם חסר G6PD:**

	DEFINITE RISK	POSSIBLE RISK	DOUBTFUL RISK
Antimalarials	Primaquine Dapsone/ chlorproguanil[a]	Chloroquine; hydroxychloroquine	Quinine
Sulphonamides/ sulphones	Dapsone	Sulfamethoxazole Sulfasalazine Sulfadimidine	Sulfisoxazole Sulfadiazine
Antibacterial/ antibiotics	Cotrimoxazole Nalidixic acid Nitrofurantoin Niridazole	Ciprofloxacin Norfloxacin	Chloramphenicol *p*-Aminosalicylic acid
Antipyretic/ analgesics	Acetanilide Phenazopyridine	Acetylsalicylic acid high dose (>3 g/d)	Acetaminophen Phenacetin
Other	Rasburicase Naphthalene Methylene blue	Vitamin K analogues Ascorbic acid (>1 g)	Doxorubicin Probenecid

העיקריות: Dapsone ו**<u>סולפונאמידים</u>** אחרים, אנטי-מלריה (**פרימקווין**), **ניטרופורנטואין**, **Rasburicase** (להיפראוריצמיה), **מתילן בלו**, **סדורל** (Phenazopyridine).

- **אבחנה:**
  - מחשיד: סיפור אופייני, מדדי המוליזה, במשטח דם Heinz bodies ו-Hemighost / Bite cells.
  - ניתן לעשות את האבחנה ע"י **מדידת רמת האנזים**:
    - **semi-quantitative** – השיטה המקובלת לסקירה של בנים, מסווגת לפעילות תקינה או נמוכה של האנזים. לא אמין בזמן התקף.
    - **Quantitative** – מאפשרת אבחנה יותר מדויקת, גם בזמן התקף. עלולה לפספס נשים הטרוזיגוטיות.
  - קיימת גם **אבחנה גנטית**.
- **טיפול:**
  - הימנעות מטריגרים.
  - אם מתפתחת AHA – לרוב טיפול **תומך**, <u>אם האנמיה חמורה – **מנות דם**</u>, באיס"כ קשה **דיאליזה**.
  - CNSHA – חומצה פולית, מנות דם לפי צורך, כלציה לברזל אם צריך. במקרים קשים ספלנקטומי.

<u>Hereditary Spherocytosis:</u>

- מחלה גנטית עם מספר גנים אפשריים (לרוב AD), בה יש בעיה בממברנת תאי של ה-RBC כך שהם בצורת ספרות (כדורים).
- **קליניקה:**
  - **חומרה משתנה** ובהתאם גיל הופעה משתנה (יכול להופיע מינקות כמחלה חמורה או בגיל מבוגר יותר כמחלה קלה). לעיתים האנמיה יכולה להיות מפוצה ותתגלה רק בזמן היריון או זיהום למשל.
  - הרס **בעיקר Extravascular** (בעיקר טחול), ובהתאם – **צהבת**, **טחול מוגדל**, **אבני מרה**.
  - **MCHC <u>מוגבר</u>** (>34) + **RDW מוגבר** (>14%) + **<u>MCV תקין</u> או מעט נמוך** ← מחשיד.
- **אבחנה:**
  - **סיפור משפחתי +** במשטח דם **מורפולוגיה אופיינית** של ה-RBC – יכול להספיק.
  - בהיעדר הנ"ל – **<u>Osmotic fragility</u>** (ה-RBC רגישה יותר להמוליזה במדיום היפוטוני).
  - לעיתים יש צורך ב**זיהוי המוטציה** בבדיקת DNA.
- **טיפול:** במצב של אנמיה תסמינית קשה – **<u>מנות דם</u>** (כמו בכל אנמיה). במקרים קשים/בינוניים **ספלנקטומיה** (להימנע במחלה קלה). לפני כריתת טחול – חיסון נגד מנינגוקוק ופניאומוקוק. כולציסטקטומי רק בעת הצורך.

<u>אנמיה המוליטית אוטואימונית:</u>

CLINICAL SETTING	TYPE OF ANTIBODY: COLD, MOSTLY IgM, OPTIMAL TEMPERATURE 4°C–30°C	TYPE OF ANTIBODY: WARM, MOSTLY IgG, OPTIMAL TEMPERATURE 37°C; OR MIXED
Primary	CAD	AIHA (idiopathic)
Secondary to viral infection	EBV CMV Other	Parvovirus B19 HIV HCV EBV Viral vaccines
Secondary to other infection	Mycoplasma infection: paroxysmal cold hemoglobinuria	Babesia
Secondary to/ associated with other disease	CAD in: Waldenström's disease Lymphoma	AIHA in: SLE, scleroderma, RA CLL Lymphoproliferative disorders Multiple myeloma Other malignancy Chronic inflammatory disorders (e.g., IBD) Thyroiditis (including Hashimoto) After allogeneic HSCT Common variable immunodeficiency After immune checkpoint modulating drugs
Secondary to drugs: drug-induced immune hemolytic anemia	Small minority (e.g., with lenalidomide)	Majority: currently most common culprit drugs are cefotetan, ceftriaxone, piperacillin, methyldopa, fludarabine
	Drug-dependent: antibody destroys red cells only when drug present (e.g., rarely penicillin) Drug-independent: antibody can destroy red cells even when drug no longer present (e.g., methyldopa)	
Associated with	Pregnancy	

Abbreviations: AIHA, autoimmune hemolytic anemia; CAD, cold agglutinin disease;

- מסווגת ל-warm ו-cold (ראו טבלה). יכול להיות ראשוני או משני לזיהומים או מחלות נוספות (אוטואימוניות או ממאירות).

:Warm AIHA

- הנוגדן הכי פעיל ב-**37 מעלות**, לרוב **IgG**.
- גורם להרס **בעיקר Extravascular** (מקרופאגים מזהים את ה-IgG על ה-RBC והורסים אותה בעיקר איפה שהם נפוצים – **טחול**, כבד, מח עצם).
- יכול להיות **ראשוני** (אידיופתי) או **שניוני** למחלות אוטואימוניות (**לופוס**), זיהומים (HIV, **HCV**, EBV), ממאירויות (**CLL**, MM), תרופות (**checkpoint inhibitors**) ועוד (ראו טבלה).
- **תמותה 5-10%**.
- **הופעה מהירה ודרמטית**. מתייצג עם **צניחת המוגלובין** (עד 4), **צהבת**, ייתכן **טחול מוגדל**, במעבדה אנמיה נורמו/מאקרו, היפרבילירובינמיה בלתי ישירה, לרוב **רטיקולוציטוזיס**, LDH יכול להיות מוגבר.
- אם בא יחד עם תרומבוציטופניה אוטואימונית – **Evans syndrome**.
- **ג"ס למחלה קשה** / חוזרת: Evans, המוגלובין<6, AKI, זיהום.
- **אבחנה: direct coombs** חיובי ל-**IgG** (C3 חיובי או שלילי).
- **טיפול:**
  - טיפול מיידי להצלת חיים – **עירוי RBC** (גם אם לא מתאים מבחינת סקר נוגדנים אך כן מבחינת ABO).
  - קו 1 – **פרדניזון** 1 מ"ג לק"ג ליום, מקובל להוסיף גם **Rituximab** (מפחית הישנות).
  - אם רפרקטורי / יש חזרה – **Splenectomy** (לא מרפא אך משפר).
  - קווי טיפול נוספים – תרופות אימונוסופרסיביות (אימורן, ציקלופוספמיד, ציקלוספורין, MMF, IVIg).

:Cold AIHA

- מחלה **יותר כרונית ואינדולנטית**, הנוגדנים לרוב **IgM**, פועלים **בטמפרטורות נמוכות** ולא ב-37 מעלות ← המוליזה יותר בחשיפה לקור. ההמוליזה **Intravascular ו-Extravascular**.
- יכולה להיות ראשונית – **Cold agglutinin disease** (עם או בלי קשר ללימפומה, MGUS או Waldenstrom שהוא לרוב עם IgM) **או שניונית** ל-EBV, CMV, מיקופלסמה (עושה paroxysmal cold hemoglobinuria בעיקר בילדים) ועוד (ראו טבלה).
- מבחן **Coombs חיובי ל-C3** ושלילי ל-IgG, עם פעילות נמוכה ב-37 מעלות.
- **טיפול:**
  - במקרים קלים – **הימנעות מחשיפה לקור**.
  - במקרים קשים – **Rituximab** (תגובה ב-60%) ← אם יש חזרה שוב Rituximab. אפשר גם plasma-exchange (הרבה פחות בשימוש עם כניסת Rituximab). במידת הצורך **מנות RBC חמימות**.
  - אין יעילות לפרדניזון וכריתת טחול.

:Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

- נובעת ממוטציה סומטית (נרכשת, בקלון ספציפי) הגורמת ל**חסר של CD55 ו-CD59** על ממברנת ה-RBCs כך שהן **רגישות להרס ע"י משלים**, בעיקר ע"י MAC שאחראי להרס אינטרה-ווסקולרי (הגיוני היות שיש המוגלובינוריה).
- מאופיינת ב**אנמיה המוליטית** כרונית, מתמשכת, עם אקסרבציות. בנוסף יכולים להיות: **פאנציטופניה** בשל אנמיה **אפלסטית** ונטייה ל**תרומבוזיס ורידי**. **מחמיר סביב זיהומים** (בהם יש עירור של המשלים). ב-1-2% התמרה ל-**AML**.
- סיבות המוות העיקריות: תרומבוזיס ורידי ← זיהומים, דימומים.
- **קליניקה:** "דם במקום שתן" (=**המוגלובינוריה**) בבוקר (לא התייצגות נפוצה), **אנמיה** סימפטומטית / אסימפטומטית עם מאפייני המוליזה. ייתכן תרומבוציטופניה או נויטרופניה. ייתכנו אירועים

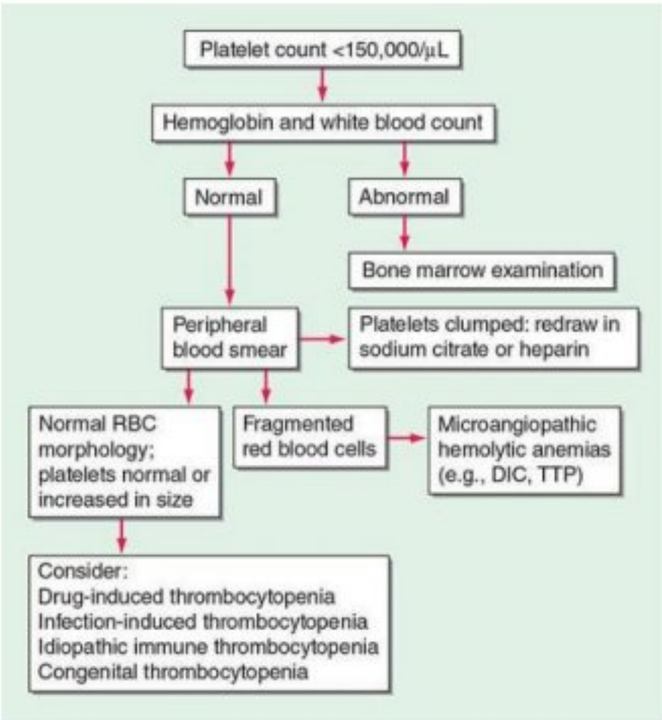
תרומבוטיים ורידיים באתרים לא אופייניים, כולל **התקפים של כאב בטן** חמור (בשל תרומבוזיס של ורידים בבטן) ו-**Budd-Chiari** (עם הגדלת כבד ומיימת).

- **מעבדה ואבחנה:**
  - מתאימה ל**אנמיה עם הרס אינטרה-וסקולרי**: אנמיה (קלה-קשה מאוד, לרוב נורמו/מאקרו אך יכולה להפוך למיקרוציטית אם נוצר חסר ברזל), רטיקולוציטוזיס משמעותי, היפרבילירובינמיה בלתי ישירה (קלה-בינונית), LDH מוגבר מאוד (אלפים), הפטוגלובין לרוב לא מדיד.
  - **המוגלובינוריה** באה והולכת – יש לקחת כמה בדיקות אם לא נמצא בהתחלה.
  - במח עצם – היפרפלזיה אריתרואידית, ייתכן מאפיינים דיסאריתרופואטיים ← יכול להפוך היפוצלולרי / אפלסטי.
  - **הבדיקה האבחנתית – Flow cytometry** – נוכחות RBCs עם חסר חלבוני **CD59** ו-**CD55** על הממברנה.
- **טיפול**:
  - **Eculizumab** – נגד C5 (מעכב יצירת MAC) – משפר את ההמוליזה האינטרה-וסקולרית, מפחית סיכון לתרומבוזיס. הטיפול לא עוצר את ההמוליזה האקסטרה-וסקולרית שנובעת מ-C3 (לכן צריך להיזהר מעודף ברזל). יש גם Ravulizumab שהוא אותו דבר עם T1/2 יותר ארוך.
  - **טיפול תומך** – חומצה פולית, ברזל למי שצריך, עירויי דם כשצריך.
  - **אנטי-קואגולציה** – **רק למי שעבר VTE** או עם מצב תרומבופילי נוסף.
  - **השתלת מח עצם** – טיפול דפיניטיבי, **לשקול ב-PNH קשה או כשיש אנמיה אפלסטית**.
  - אין טעם לטיפול בסטרואידים.

מצבים נוספים של אנמיה המוליטית:

- **הרס מכאני של RBCs:**
  - גורמים:
    - **March hemoglobinuria** – ברצי מרתון, ריקודים ריטואליים יחפים, תיפוף בונגו אינטנסיבי.
    - **בחולים מושתלי מסתם** – בעיקר אם יש דלף מסביב למסתם. אם האנמיה משמעותית – יכול להצריך התערבות כירורגית במסתם.
  - גורם להרס **intravascular** (עם המוגלובינוריה, LDH מוגבר, הפטוגלובין נמוך), כמו כן נראה שכיסטוציטים במשטח.
- **HUS/TTP** (עם אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית) – ראו למטה תחת "תרומבוציטופניה".

תרומבוציטופניה:



- יכולה לנבוע מירידה בייצור במח העצם, sequestration (בעיקר בטחול מוגדל) או הרס מוגבר.
- הסיבה הנפוצה ביותר – **תרופות**.
- **פסאודו-תרומבוציטופניה** – בהערכת תרומבוציטופניה יש לשלול תחילה מצב זה. מדובר בארטיפקט שמתרחש במבחנה – נובע מאגלוטינציה של טסיות ע"י נוגדנים בנוכחות קלציום נמוך במבחנה עם **EDTA** (כמו זאת של ס"ד). במשטח דם ייראה כ-clumping של טסיות. אם חושדים – יש לקחת דם במבחנה עם סודיום ציטרט או הפרין, או משטח דם טרי.
- **בירור ראשוני לתרומבוציטופניה:**
  - אם יש **פגיעה בשורות נוספות** / מעל גיל 60 שלא מגיבים לטיפול ראשוני (מחשיד ל-MDS) ← **בדיקת מח עצם**.
  - חולים עם **תרומבוציטופניה מבודדת** ← בשלב ראשון **משטח דם**:
    - תקין – מכוון לתרומבוציטופניה משנית לתרופות / זיהום / ITP...
    - שכיסטוציטים – מכוון ל-MAHA.
    - Clumping – מכוון לפסאודו.

HIT:

- ראו תחת "טיפול בנוגדי טסיות ונוגדי קרישה" / "הפרין".

Immune thrombocytopenic purpura (ITP):

- מחלה **נרכשת** בה יש הרס טסיות **מתווך מערכת חיסון**.
- בילדים מדובר במחלה אקוטית לרוב לאחר זיהום, self-limited. **במבוגרים המחלה יותר כרונית** (לעיתים יש רמיסיה ספונטנית תוך מספר חודשים).
- במבוגרים המחלה יכולה להיות **ראשונית** או **שניונית** (בעיקר ל-**SLE**, **HIV**, **HCV** – יש לשלול אותם).
- **מאפיינים**: דימום בריריות, יחד עם טסיות נמוכות (פעמים רבות נמוכות מאוד). בדם פריפרי ו**במשטח דם תאים תקינים** (כולל טסיות במראה תקין שיהיו מועטות ויכולות להיות גדולות). לרוב יתייצגו עם פטכיות / אכימוזות או בס"ד מקרית, יכולים להיות עם דימומי פה, GI, ווסת כבדה. נדירים דימומים מסכני חיים (**Wet purpura ודימום רטינלי** – מצביעים על **סיכון** מוגבר לדימום מסכן חיים).
- **טיפול**:
  - נוכחות ITP לא מחייבת תמיד טיפול – מעל 30K טסיות אין ממש סיכון.
  - טיפול בחולים בסיכון נמוך (ללא דימום משמעותי, טסיות מעל 5K וללא סימנים מבשרים לדימום מסוכן) – ניתן לנהל בקהילה עם טיפול בתרופה אחת. בחולים בסיכון גבוה – באשפוז, לרוב משלב תרופות ואם צריך גם הוספת טיפול אימונוסופרסיבי.
  - **קו ראשון** – אחת האפשרויות הבאות:
    - **פרדניזון** 1 מ"ג לק"ג ובהמשך טייפרינג.
    - **דקסמתזון** 40 מ"ג ליום (ל-4 ימים).
    - **אנטי-D** (Rh_0(D)-Ig) – בחולים עם סוג דם חיובי בלבד (מכוון את ה"אש" של מערכת החיסון קצת לכיוון תאי הדם האדומים).
    - **IVIg** (1-2 גרם לק"ג למשך 1-5 ימים, בעיקר למי שאחרי כריתת טחול).
  - **קווים נוספים:**
    - **Rituximab** – ב-ITP רפרקטורי. הראה יעילות, אך רמיסיה ארוכת טווח נשמרת רק ב-30%.
    - **אגוניסטים ל-TPO** (כמו Eltrombopag) – מומלצים בחולים עם חזרה או היעדר תגובה ללפחות טיפול אחד אחר.
    - **ספלנקטומי** – לחולים עם relapse בהורדת מינון סטרואידים. אולם, סביר לנסות תרופות אחרות ולחכות לראות אם תהיה רזולוציה ספונטנית לפני כריתת טחול. לפני – חיסונים לחיידקים עם קפסולה.

Thrombotic Thrombocytopenic Microangiopathies:

- מחלות שמתאפיינות ב**תרומבוציטופניה**, **אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית** (שכיסטוציטים במשטח דם, סימני המוליזה מעבדתיים) ו**תרומבוזיס מיקרווסקולרי**.
- בקבוצה זו – **HUS** ו-**TTP**. יש לשלול במטופלים אלה גם DIC – ע"י מדידת PT, PTT ופיברינוגן (יהיו תקינים ב-TTM).

TTP:

- **הפנטדה הקלאסית:** 1. אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית (MAHA) 2. תרומבוציטופניה 3. חום 4. תסמינים נוירולוגיים (יותר בולטים ב-TTP לעומת HUS) 5. אי ספיקת כליות.
- פלסמה-פרזיס שיפרה משמעותית את הפרוגנוזה – מ-85-100% תמותה ל-10-30%.
- **פתופיזיולוגיה:**
  - לרוב **אדיופטי**, במנגנון שקשור ל**ירידה ברמות או בתפקוד של ADAMTS-13** בשל יצירת **נוגדנים** כנגדו. ADAMTS-13 באופן תקין אמור לחתוך את הפולימרים של VWF – אם הוא לא עובד ← VWF נשאר בצורתו הפולימרית ← אגרגציה ושפעול טסיות ← תרומבוזיס ו-MAHA.
  - יש גם צורה גנטית של TTP – **congenital TTP** (אפשו-שולמן סינדרום) – חסר מולד של ADAMTS-13. יכול להתייצג בילדות או בהיריון.
- **גורמי סיכון:** נשים, היריון / post-partum, תרופות (גלולות, כינין, תרופות למניעת דחיית שתל – OKT3, ציקלוספורין, טקרולימוס, Plavix), HIV.

- **ממצאים אופייניים במעבדה:** סימני המוליזה (LDH מוגבר, בילירובין בלתי ישיר מוגבר, הפטוגלובין נמוך, רטיקולוציטים גבוהים), מבחן קומבס ישיר שלילי (זאת לא אנמיה אוטואימונית), במשטח דם שכיסטוציטים. רמת **ADAMTS-13 <10%** היא אבחנתית.
- **טיפול:**
  - הטיפול העיקרי – **פלסמה-פרזיס יומית** – יש להתחיל מוקדם ככל האפשרי. בעיקר יעיל כשיש נוגדנים כנגד ADAMTS-13 ופחות בצורה המולדת. ממשיכים בטיפול באופן יומי עד להתנרמלות ספירת הטסיות והיעלמות סימני ההמוליזה למשך לפחות יומיים.
  - תוספת מקובלת היא של **סטרואידים** (למרות שלא הוכחו).
  - הוספה של **Rituximab** מקצרת את משך ההתקף ומפחיתה חזרות. חדש מהריסון 21:
  Caplacizumab – נוגדן נגד VWF (המהגר הגרמני פון פיליברנט הוצא ע"י ההמון הזועם בקפלן) – הוספתו לטיפול **מפחיתה תמותה**. ניתן להוסיף תרופות אלו כאשר יש מחלה מוכחת (ADAMTS-13<10%) או סבירות קלינית גבוהה למחלה.
- הסיכון להישנות – עד 40%.

HUS:

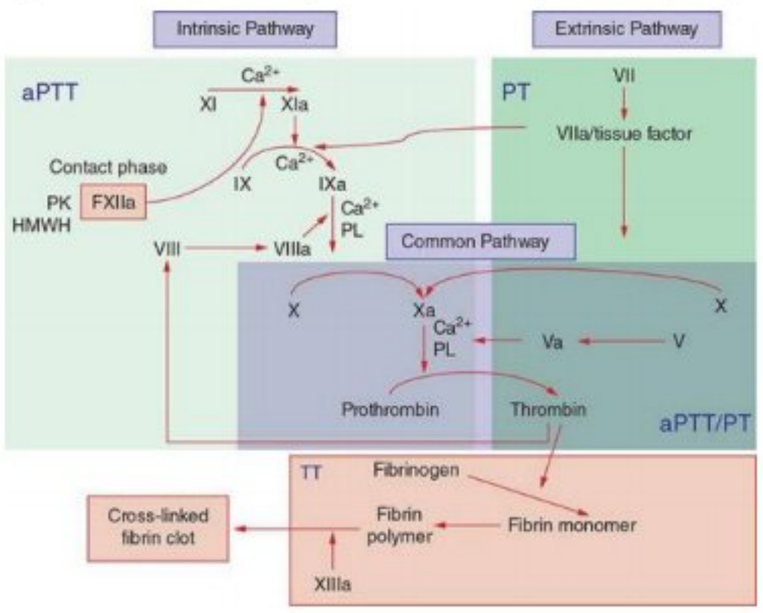
- סינדרום המאופיין ב-**AKI**, אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית (**MAHA**) **ותרומבוציטופניה**.
- יקדים את המחלה אירוע של שלשול, פעמים רבות דמי, בעיקר בילדים (E coli O157:H7 הכי נפוץ).
- Atypical HUS (ללא שלשול שהקדים) לרוב נובע מבעיה במשלים שמובילה להפעלה שלו ביתר.
- **טיפול:**
  - בעיקר **תומך**. ב-HUS משני לשלשול כ-40% יזדקקו ל**דיאליזה** אך הפרוגנוזה טובה (ב-aHUS הפרוגנוזה פחות טובה).
  - **ב-aHUS** טיפול ב-**Eculizumab** (נוגדן נגד C5) יעיל בריפוי HUS ושיפור תפקודי כליות.

הפרעות קרישה:

כללי:

- **קסקדת הקרישה** ובדיקות מעבדה להערכה של כל חלק:

תמיד החיצוני הוא פחות מורכב מהפנימי. האקסטרינזי קצר יותר ולכן הבדיקה היא PT שזה קצר יותר. המסלול הפנימי ארוך וסבוך יותר והבדיקה היא PTT.



- **מוצרים עם פקטורי קרישה: FFP** (כל הפקטורים, נפח גדול), PCC (פקטורים 2,7,9,10, חלבון C ו-S), **קריופרסיפיטט** (פיברינוגן, פקטור 8, VWF), בנוסף יש כל מיני **קונסנטרטים** של פקטורים ספציפיים.

הפרעות קרישה מולדות:

סוגי הפרעות קרישה גנטיות כולל מעבדה וטיפול:

CLOTTING FACTOR DEFICIENCY	INHERITANCE	PREVALENCE IN GENERAL POPULATION	LABORATORY ABNORMALITY[a]			MINIMUM HEMOSTATIC LEVELS	TREATMENT	PLASMA HALF-LIFE
			aPTT	PT	TT			
Fibrinogen	AR	1 in 1,000,000	+	+	+	100 mg/dL	Cryoprecipitate	2–4 d
Prothrombin	AR	1 in 2,000,000	+	+	–	20%–30%	FFP/PCC	3–4 d
Factor V	AR	1 in 1,000,000	+/–	+/–	–	15%–20%	FFP[c]	36 h
Factor VII	AR	1 in 500,000	–	+	–	15%–20%	FFP/PCC	4–6 h
Factor VIII	X-linked	1 in 5000	+	–	–	30%	FVIII concentrates	8–12 h
Factor IX	X-linked	1 in 30,000	+	–	–	30%	FIX concentrates	18–24 h
Factor X	AR	1 in 1,000,000	+/–	+/–	–	15%–20%	FFP/PCC	40–60 h
Factor XI	AR	1 in 1,000,000	+	–	–	15%–20%	FFP	40–70 h
Factor XII	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	60 h
HK	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 h
Prekallikrein	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 h
Factor XIII	AR	1 in 2,000,000	–	–	+/–	2%–5%	Cryoprecipitate/FXIII concentrates	11–14 d

[a]Values within normal range (–) or prolonged (+). [b]No risk for bleeding; treatment is not indicated. [c]Since platelets contain FV, platelet transfusion can be used as therapy.

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; AR, autosomal recessive; FFP, fresh-frozen plasma; HK, high-molecular-weight kininogen; ND, not determined; PCC, prothrombin complex concentrates; PT, prothrombin time; TT, thrombin time.

<u>המופיליה A ו-B:</u>

- X-linked. המופיליה A – חסר בפקטור VIII (80% ממקרי ההמופיליה), המופיליה B – חסר בפקטור IX. נשים לרוב אסימפטומטיות אך יכול להתבטא לאחר לידה.
- **קליניקה:**
  - דומה בשתי המחלות, חומרת קליניקה לפי מידת החסר (קשה <1%, בינוני 1-5%, קל 6-30%).
  - מחלה קשה/בינונית – **דימום** (אפילו ספונטני) **למפרקים** (המארטרוזיס – יכול לגרום להתפתחות **דפורמציות** במפרקים ונכות), **רקמות רכות ושרירים** (יכול לגרום לתסמונת מדור). **המטוריה** נפוצה ולרוב פוסקת מעצמה. כמו כן יכולים להיות **דימומים מסכני חיים** – לאורופארינקס, CNS, רטרופריטונאום. דימום לרטרופריטונאום יכול גם לעבור הסתיידות ולהידמות לגידול (pseudotumor syndrome).
  - מחלה קלה – לא נפוץ דימום ואם כן לרוב משני לטראומה.
- **טיפול:**
  - **טיפול מונע** – שמירה על רמות הפקטור החסר סביב 1% ע"י **עירויים חוזרים של פקטור 8/9 חליפי**. בעיקר בילדים כדי למנוע נזק מפרקי.
  - **טיפול בדימום / לפני פרוצדורה גדולה** – ע"י מתן **פקטור 8/9 חליפי**. במצבי חירום כשזה לא נגיש – **קריופרסיפיטט** (מכיל פיברינוגן, VWF ופקטור 8).
  - **אפשרויות טיפול נוספות:** בהמופיליה A קלה/בינונית – **DDAVP** (ואזופרסין, גורם לשחרור מחסני פקטור 8). **הקסקפרון** הוא אפשרות בדימומי GI / חניכיים, אך לא GU (יכול לעשות חסימה אורומכאנית).
  - **Emicizumab** – חדש! בהמופיליה A. מקרב את פקטור IX ל-X ומייתר את פקטור VIII החסר (**עמק**יזומאב מחבר בין צידי ה**עמק** וכך מייתר את הצורך בגשר).
- **יצירת Inhibitors:**
  - Inhibitors = נוגדנים שנוצרים כנגד הפקטורים החסרים בעקבות מתן חיצוני שלהם.
  - 30% בהמופיליה A קשה >10% בקלה> 3-5% בהמופיליה B.
  - גורמי סיכון: חסר קשה, אפריקאים, הפרעות גנטיות גדולות.
  - אבחון: **mixing study** שלא משתפר עם הוספת פלסמה תקינה ← בדיקת Bathesda לספציפיות האינהיבטור והטייטר שלו.
  - טיפול: בחולים low responders – ריכוז גבוה של הפקטור החסר, ב-high responders (מעל 5 BU) – bypass agents (לעקוף את החסר – PCC, פקטור VII). אפשר לנסות לטפל בבעיה ע"י immune tolerance induction (חשיפה חוזרת לפקטור) לעיתים עם Rituximab.

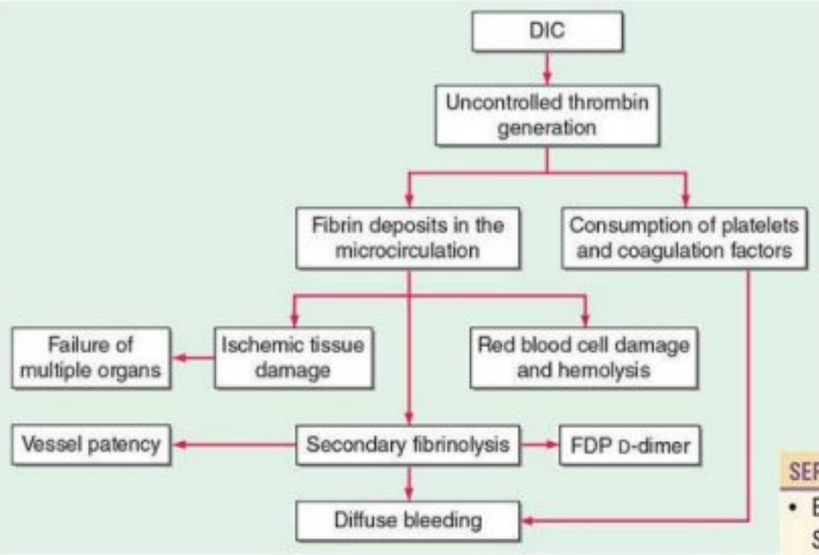
<u>חסר פקטור XI:</u>

- נקרא גם Hemophilia C. נפוץ <u>**ביהודים אשכנזים ועיראקים**</u>. הארכת PTT מבודד (כמו בהמופיליה).
- **אוטוזומלי** (F=M), יכול להיות הטרוזיגוטי, הומוזיגוטי, הטרוזיגוטי כפול – חומרת החסר בהתאם.
- אם רמת הפקטור <10% מהנורמה – סיכון לדימום, אך לא תמיד יש קורולציה בין הרמה לקליניקה.
- **קליניקה:** לא סוערת – **דימומים מוקו-קוטנאים** (bruises, דימום מחניכיים, אפיסטקסיס, המטוריה, מנורגיה), נפוץ **דימום לאחר ניתוח**.
- **טיפול: במחלה קשה לפני פרוצדורה פולשנית גדולה** בלבד. **Factor XI concentrate** או **FFP**, ניתן להוסיף **הקסקפרון** בדימום קלים (לא גניטואורינריים).

- התפתחות נוגדנים בעקבות הטיפול – בכ-10% (ואז טיפול ב-PCC או פקטור VII).

DIC:

- תסמונת נרכשת המאופיינת בהפעלה תוך כלית של הקרישה באופן לא ממוקם, מסיבות שונות, אשר יכולה להביא לכשל רב מערכתי.
- תמותה 30% עד מעל 80%, לרוב בשל המחלה שהובילה ל-DIC.
- פתופיזיולוגיה – בתרשים.



מצבים שיכולים לגרום ל-DIC:

SEPSIS	IMMUNOLOGIC DISORDERS
• Bacterial: Staphylococci, streptococci, pneumococci, meningococci, gram-negative bacilli • Viral • Mycotic • Parasitic • Rickettsial	• Acute hemolytic transfusion reaction • Organ or tissue transplant rejection • Immunotherapy • Graft-versus-host disease
TRAUMA AND TISSUE INJURY	**DRUGS**
• Brain injury (gunshot) • Extensive burns • Fat embolism • Rhabdomyolysis	• Fibrinolytic agents • Aprotinin • Warfarin (especially in neonates with protein C deficiency) • Prothrombin complex concentrates • Recreational drugs (amphetamines)

VASCULAR DISORDERS	ENVENOMATION
• Giant hemangiomas (Kasabach-Merritt syndrome) • Large vessel aneurysms (e.g., aorta)	• Snake • Insects
OBSTETRICAL COMPLICATIONS	**LIVER DISEASE**
• Abruptio placentae • Amniotic fluid embolism • Dead fetus syndrome • Septic abortion	• Fulminant hepatic failure • Cirrhosis • Fatty liver of pregnancy
CANCER	**MISCELLANEOUS**
• Adenocarcinoma (prostate, pancreas, etc.) • Hematologic malignancies (acute promyelocytic leukemia)	• Shock • Respiratory distress syndrome • Massive transfusion

ביניהם הנפוצים: **ספסיס** חיידקי, **טראומה**, סיבוכים **מיילדותיים**, **אדנוקרצינומה**, **APL**.

קליניקה ואבחנה:

- **פטכיות, אכימוזות, דימומים** (החל מ-oozing מאתרי דקירת מחט ועד דימום חמור – GI, ריאות, CNS).
- במקביל – **קרישיות יתר**: חסימות של מיקרו-סירקולציה עם כשל איברים או תרומבוזיס של כל"ד גדולים.
- **במעבדה**: D dimer גבוה (הכי רגיש), PT ו-PTT מאורכים, פיברינוגן נמוך, אנמיה ותרומבוציטופניה. במשטח דם שכיסטוציטים (בשל המוליזה מיקרואנגיופתית).
- **Chronic DIC** – DIC קל ומפוצה שיכול להיווצר במצבים כמו גידולים מטסטטיים, המנגיומה ענקית ו-dead fetus syndrome. הסימפטומים של הדימום הם לרוב קלים ומוגבלים לעור ומוקחות. במעבדה רמות PT/PTT ופיברינוגן בד"כ תקינות ותיתכן גם רמת טסיות תקינה, בעוד ש**רמת D dimer גבוהה** (הכי רגיש). פעמים רבות יהיו שכיסטוציטים, אך פחות מ-DIC אקוטי.

טיפול:

- הטיפול העיקרי – **ניהול המחלה שהובילה** ל-DIC.
- לעיתים יש צורך ב**טיפול תומך עד לשליטה על מחלת הבסיס**:
  - טיפול בסימפטומים המורגיים (**בדימום פעיל או סיכון לדימום** בזמן טיפולים פולשניים) – **עירוי טסיות** אם <10-20K; **קריופרסיפיטט** (מכיל פיברינוגן, פקטור 8, VWF ופקטור 13) או **ריכוז פיברינוגן** לשמירת רמת פיברינוגן >150; **FFP** לשמירת PT לא יותר מ-3 שניות מעל הנורמה; **ויטמין K**. לעיתים בעת דימום יינתן הקסקפרון (לעיתים עם הפרין ביחד).
  - טיפול בסימפטומיים תרומבוטיים – לעיתים **הפרין** במינון נמוך במקרים ספציפיים (כמו DIC קל בשל ממאירות או עם אירוע תרומבוזיס), אך לא מתאים ל-DIC חמור או כשיש דימום (מעלה סיכון לדמם ולא משפר פרוגנוזה).

חסר ויטמין K:

- חסר חמור של ויטמין K בשל אינטייק ירוד הוא לא נפוץ, אך כן שכיח משנית לטיפול באנטיביוטיקה רחבת טווח או מחלות שמשפיעות על יכולת המעיים לספוג ויטמין K (הפרעות במלחי מרה והפרשה מלבלב, PBC, מעקפים במעיים).
- **פקטורי קרישה התלויים בויטמין K – 2,7,9,10**, פרוטאין C ופרוטאין S.
- הממצא **המוקדם ביותר – הארכת PT** (כי פקטור VII עם t1/2 קצר), מקדים את הארכת PTT.

- **הטיפול: <u>ויטמין K פראנטרלי</u>** (פועל תוך 8-10 שעות). אם צריך תגובה מהירה יותר – **FFP** או **PCC**.

Bleeding
Portal hypertension
Esophageal varices
Thrombocytopenia
Splenomegaly
Chronic or acute DIC
Decreased synthesis of clotting factors
Hepatocyte failure
Vitamin K deficiency
Systemic fibrinolysis
DIC
Dysfibrinogenemia
Thrombosis
Decreased synthesis of coagulation inhibitors: protein C, protein S, antithrombin
Hepatocyte failure
Vitamin K deficiency (protein C, protein S)
Failure to clear activated coagulation proteins (DIC)
Dysfibrinogenemia

<u>הפרעות קרישה משניות לכשל כבדי:</u>

- הכבד הוא אתר מרכזי לייצור ופינוי רוב המרכיבים של הקרישה ופירוק הקרישה. לכן בכשל כבדי צפויות **הפרעות שונות בקרישה ובהמוסטאזיס** (ברשימה משמאל).
- **מעבדה:**
  - לרוב יתבטא ב**הארכת PT, PTT ו-TT, תרומבוציטופניה**.
  - **D dimer צפוי להיות תקין** / מעט מוגבר.
  - פיברינוגן לרוב יהיה תקין (יהיה נמוך רק בהפטיטיס פולמיננטי, צירוזיס לא מפוצה, מחלת כבד מתקדמת או DIC).
  - **<u>פקטור VIII</u> לרוב תקין** או מוגבר (<u>לא תלוי בכבד</u>).
  - **<u>פקטור V</u>** מיוצר רק בכבד ולא תלוי בויטמין K – ולכן <u>מהווה אינדיקטור לכשל כבדי (ולא חסר ויטמין K)</u> כגורם לקואגולופתיה.
    <u>רמות תקינות של פקטור V ונמוכות של פקטור VII מכוונת לחסר ויטמין K</u> (שגם יכול להיות בכשל כבדי).
- **דיספיברינוגנזיס** – דיי נפוץ במחלות כבד, נובע מהפרעה בפולימריזציה של פיברינוגן בסוף קסקדת הקרישה. יתבטא ב-TT מוגבר בנוכחות פיברינוגן ו-D dimer תקינים.
- **טיפול:** לא יינתן סתם כדי לתקן מעבדה, אלא רק כשיש דימום פעיל או לפני פרוצדורה פולשנית.
  - **ויטמין K IV** יכול לשפר המוסטאזיס, בעיקר כשיש גם חסר שלו.
  - **4F-PCC** כיום מועדף על פני FFP (פחות נפח).
  - **עירוי טסיות** – יינתן ברמות <10-20K בדימום פעיל או <50K לפני פרוצדורה פולשנית.
  - **קריופרסיפיטט** – יינתן רק כאשר פיברינוגן <100-150 אלא אם המטופל מדמם.
- מחלות כבד יכולות לבוא גם עם **תרומבוזיס** (חולי צירוזיס עם סיכון פי 1.5-2 ל-VTE) – במטופלים עם צירוזיס מפוצה דיי בטוח לתת א"ק במידת הצורת (**קלקסן** או **DOAC**, לא קומדין).

<u>התפתחות נוגדנים (inhibitors) לפקטורי קרישה:</u>

- מחלה מתווכת מערכת חיסון בה ישנם **נוגדנים עצמיים כנגד פקטור קרישה ספציפי**.
- בכמחצית מהמקרים יש ברקע: מחלה אוטואימונית או אימונופרוליפרטיבית, ממאירות או סביב לידה.
- <u>הכי נפוץ</u> – התפתחות נוגדנים נגד **פקטור VIII <u>("המופיליה A נרכשת")</u>** – בעיקר <u>בגיל>60</u>, ולפעמים <u>בנשים בהיריון או אחרי לידה</u>.

<u>קליניקה:</u>

- **<u>דימום לרקמות רכות</u>, GI, GU <u>ועור</u>**. לא נפוץ דימום למפרקים (בניגוד להמופיליה מולדת).
- ייתכן **דימום מסכן חיים** (למשל <u>רטרופריטוניאלי</u>) המופיע בפתאומיות.
- תמותה 8-22% ללא טיפול, לרוב בשבועות הראשונים סביב האבחנה.

<u>אבחנה:</u>

- **<u>PTT מוארך</u>** <u>בנוכחות PT ו-TT תקינים.</u>
- **Mixing study** ללא שיפור קרישה לאחר הוספת פלסמה תקינה.
- **Bethesda assay** לזיהוי הפקטור הספציפי ורמת הנוגדנים.

<u>טיפול:</u>

- <u>שליטה בדימום:</u>
  - ע"י **bypass products** (לעקוף את החסר) – PCC, פקטור VII רקומביננטי.
  - **Emicizumab** (מקרב את פקטור IX ל-X וכך מייתר את פקטור VIII).
- <u>ארדיקציה של האינהיביטור:</u>
  בניגוד לנוגדנים בהמופיליה מולדת, כאן אימונוסופרסיה כן עוזרת...
  - **קו 1 – סטרואידים, ציקלופוספמיד**.

- **קו 2 – IVIg, anti-CD20.**

יכולה להיות חזרה ב-20% לאחר הפסקת האימונוסופרסיה.

פוליציטמיה ורה ונאופלזיות מיאלופרוליפרטיביות נוספות:

נאופלזיות מילופרוליפרטיביות MPNs:

- מחלות של תאים המטופואטיים בהן יש **ייצור יתר של אחד או יותר מהאלמנטים המיאלוציטים של הדם** (RBC, PLT, גרנולוציטים) **ללא דיספלזיה משמעותית**, יחד עם נטייה להמטופואזיס אקסטרא-מדולרי, מילופיברוזיס וטרנספורמציה ל-AML.
- הקבוצה כוללת את הבאים:

Chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL*–positive
Chronic neutrophilic leukemia
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
Polycythemia vera
Primary myelofibrosis
Essential thrombocytosis
Mastocytosis
Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable

1-3 – בסיכון גבוה להתמרה ללוקמיה חריפה.
4-6 – התקדמות איטית, יכולים להפוך מאחד לשני, מוטציה ב-JAK2 נפוצה, התמרה סרטנית לא נפוצה (אלא אם מטפלים בכימותרפיה או הקרנה).

פוליציתמיה ורה:

- MPN בה יש **ייצור יתר של תאי דם אדומים**, יכול להיות עם/בלי **גרנולוציטים** ו/או **תרומבוציטים**.
- **במעל 95%** יש **מוטציה ב-JAK2** (JAK V617F) – גורם ל**הפעלה ביתר של רצפטור ל-EPO**.

קליניקה:

- PV **לרוב מזוהה אינסידנטלית** בשל רמה גבוה של המוגלובין, RBC או המטוקריט. יכול להיות גם לויקוציטוזיס ותרומבוציטוזיס.
- **Hyperviscosity** בשל אריתרוציטוזיס עלולה לגרום ל:
  - **סימפטומים נוירולוגיים** – ורטיגו, טנטון, כאבי ראש, הפרעות ראייה, TIA.
  - **תרומבוזיס עורקי או ורידי** – כולל מוחי, לבבי ו-GI. Budd-Chiari נפוץ בנשים צעירות.
- **תרומבוציטוזיס** עלול להוביל ל:
  - **נטייה לדמם** בשל VWF disease שניוני.
  - **Erythromelalgia** – אריתמה, שריפה וכאב של הגפיים (לרוב תחתונות), ייתכן עם אוטם של אצבעות. מגיב לאספירין.
- בשל turnover משמעותי של תאים – יכולה להיות **היפראוריצמיה** עם גאוט או אבני כליה שניוניות.
- ייתכן **Pruritus** משמעותי שיכול להחמיר לאחר מקלחת.
- תיתכן גדילה מהירה של הטחול עם **אוטם כואב בטחול**.
- היארעות **כיב פפטי וה. פילורי** מוגברת.
- **מילופיברוזיס** עלול להתפתח ולהוביל ב-15% מהמקרים ל**המטופואזיס אקסטרא-מדולרי** עם **ספלנומגאלי**, לעיתים מאסיבי.
- **AML** – סיבוך נדיר של PV עצמה, אך כימותרפיה כולל הידרוקסיאוריאה מעלה סיכון.

Relative Erythrocytosis	
Hemoconcentration secondary to dehydration, diuretics, ethanol abuse, androgens, or tobacco abuse	
Absolute Erythrocytosis	
Hypoxia	**Tumors**
Carbon monoxide intoxication	Hypernephroma
High-oxygen-affinity hemoglobins	Hepatoma
High altitude	Cerebellar hemangioblastoma
Pulmonary disease	Uterine myoma
Right-to-left cardiac or vascular shunts	Adrenal tumors
Sleep apnea syndrome	Meningioma
Hepatopulmonary syndrome	Pheochromocytoma
Renal Disease	**Drugs**
Renal artery stenosis	Androgens
Focal sclerosing or membranous glomerulonephritis	Recombinant erythropoietin
Postrenal transplantation	**Familial (with normal hemoglobin function)**
Renal cysts	Erythropoietin receptor mutations
Bartter's syndrome	*VHL* mutations (Chuvash polycythemia)
	2,3-*BPG* mutation
	PHD2 and *HIF2α* mutations
	Polycythemia vera

אבחנה:

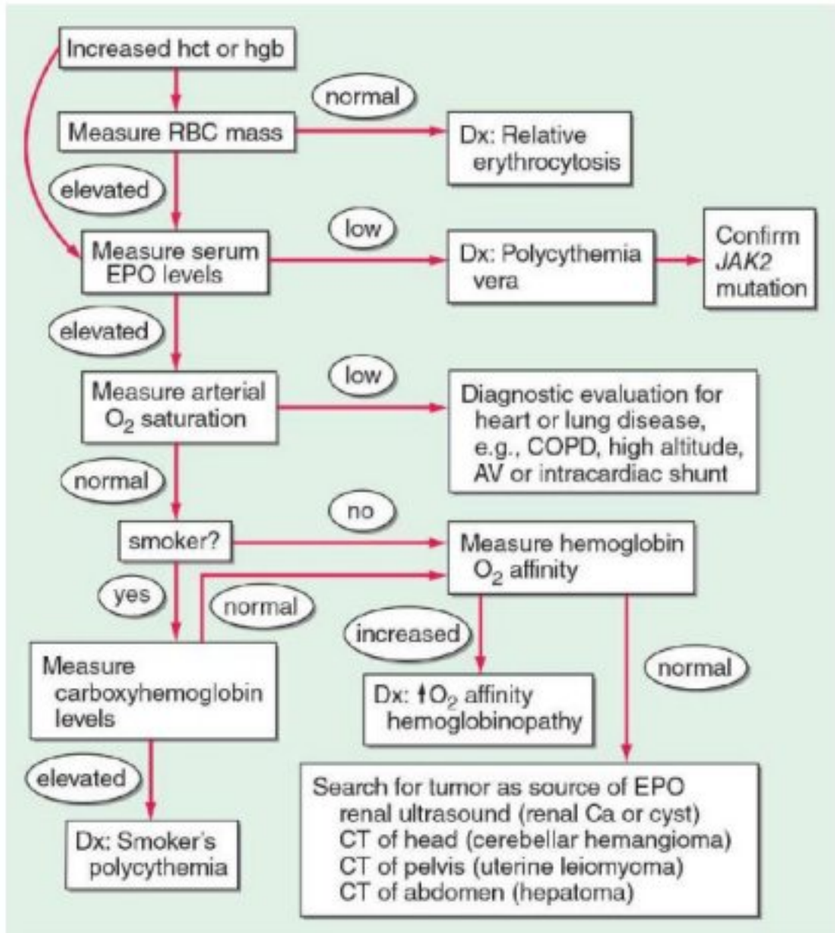
- אם יש אריתרוציטוזיס יחד עם לויקוציטוזיס, תרומבוציטוזיס או ספלנומגליה – האבחנה דיי ברורה.
- אם האריתרוציטוזיס מבודד – פחות חד משמעי כי יש אבחנה מבדלת (משמאל).

- ב-PV יש volume expansion יחד עם **עליה במסה של ה-RBC** וזה עוזר להבדיל מהמוקונסטרציה. לרוב ה-RBC מיקורציטיים ו-RDW גבוה (בשל חסר ברזל). כמו כן נצפה ל**מוטציה ב-JAK2** ונוכחות **סטורציה תקינה**.
- **ב-PV נצפה לרמת EPO נמוכה**, אולם רמת EPO תקינה בדם לא שוללת PV, אבל אם ה-EPO מוגבר זה דיי שולל PV ומכוון יותר לסיבות שניוניות.
- אין צורך במח עצם!
- **אלגוריתם גישה לחולה עם המוגלובין מוגבר:**

אם **המוגלובין מוגבר** ← בשלב ראשון מודדים **RBC mass** (בבדיקת איזוטופים) – אם נמוכה מדובר בריכוז של הדם, אם גבוהה ← מודדים **EPO** – אם נמוך מדובר ב-PV (מאששים עם **JAK2 mutation**)!

כלומר – ניתן לאבחן PV ע"י נוכחות אריתרוציטוזיס עם EPO נמוך ומוטציה ל-JAK2.

אם EPO גבוה – יכול להיות משני לסטורציה נמוכה (מחלת ריאות, שאנט, גובה רב), עישון (עם קרבוקסי-המוגלובין גבוה), המוגלובינופתיות (עם אפיניות גבוהה של המוגלובין לחמצן) או גידולים המפרישים EPO.



סיבוכים:

- **הגורם העיקרי לתחלואה ותמותה – נטייה לקרישיות יתר**, **הקשורה בעיקר לאריתרוציטוזיס** (לא הוכח קשר בין התרומבוזיס למידת התרומבוציטוזיס או הלויקוציטוזיס).
- התמרה ל-**AML** אפשרית אך לא שכיחה, ומשויכת בעיקר לטיפולים.
- PV, בדומה ל-MPNs אחרות עלולה לגרום גם למילופיברוזיס.

טיפול:

- הטיפול העיקרי – **הקזות דם חוזרות** לשם שמירה על רמת המוגלובין תקינה-נמוכה (המוגלובין **<14 M / <12 W** והמטוקריט **<45% M / <42% W**) – **הכרחי למניעת תרומבוזיס**, גם לחולים אסימפטומטיים!
- **יתר הטיפולים – יינתנו רק לחולים עם תסמינים נלווים / סיבוכי PV:**

תסמין / סיבוך	טיפולים אפשריים	הערות
Erythromelalgia	**אספירין**. רק אם לא עובד – **Anagrelide** > **Hydroxyurea**.	Anagrelide – PDE inhibitor, מפחית תרומבוציטוזיס ואירועים תרומבוטיים, אינו טוקסי למח העצם
Myelofibrosis וספלנומגאלי סימפטומטי	**Ruxolitinib** (אנטי-JAK) או **PEG-INF-α**	טיפול דומה לזה של PMF
גרד	**אנטי-היסטמינים** או **נוגדי דיכאון**. רק אם לא עובד – Ruxolitinib, INF-α, PUVA או Hydroxyurea.	
היפראוריצמיה	**Allopurinol**	יינתן רק אם ההיפראוריצמיה סימפטומטית או תחת טיפול בכימו
לאחר אירוע תרומבוטי	אנטיקואגולציה, עדיף **DOACs**	למניעה שניונית בלבד!
Von Willebrand disease	**הקסקפרון** לפי הצורך	

- מנסים עד כמה שניתן להימנע מ-Hydroxyurea (מעלה סיכון ל-AML, לויקומוגני), ואם חייבים – אז לזמן הקצר ביותר שניתן.

Primary Myelofibrosis:

- הפרעה קלונלית המאופיינת ב**פיברוזיס של מח העצם**, **המטופואזיס אקרסטרא-מדולרי** ו**ספלנומגלי**.
- מקושר למוטציות ב-**JAK2** (V617F) (55%), MPL (4%), CALR (36%). חולי PMF ללא מוטציות אלו עם פרוגנוזה יותר גרועה.
- בעיקר פוגע **בגברים** בעשור 6 ומעלה לחיים.
- קושי באבחנה של הפרעה זו – כי מחלות שונות (כולל מיאלופרוליפרטיביות) מקושרות לפיברוזיס של מח העצם (ראו טבלה משמאל של DD למחלות שגורמות למילופיברוזיס).

MALIGNANT	NONMALIGNANT
Acute leukemia (lymphocytic, myelogenous, megakaryocytic)	HIV infection
Chronic myeloid leukemia	Hyperparathyroidism
Hairy cell leukemia	Renal osteodystrophy
Hodgkin's disease	Systemic lupus erythematosus
Primary myelofibrosis	Tuberculosis
Lymphoma	Vitamin D deficiency
Multiple myeloma	Thorium dioxide exposure
Myelodysplasia	Gray platelet syndrome
Metastatic carcinoma	
Polycythemia vera	
Systemic mastocytosis	

קליניקה:

- לרוב מתגלה ע"י זיהוי ספלנומגליה או הפרעות בס"ד בבדיקה רוטינית.
- בניגוד להפרעות האחרות, נפוץ לראות **הזעות לילה, עייפות וירידה במשקל**.
- **ביטויים של המטופואזיס אקסטרא-מדולרי**:
  - **ספלנומגלי**! לעיתים הפטומגלי.
  - **במשטח דם** – סימני המטופואזיס אקסטרא-מדולרי: **teardrop RBCs**, **RBCs עם גרעין**, **מיאלוציטים**, **פרומיאלוציטים** ולעיתים מיאלובלסטים.
  - **סיבוכים אפשריים:** אוטם של הטחול, מיימת, יל"ד פורטלי/קרניאלי/ריאתי, חסימת מעי או אורטר, טמפונדה לבבית, spinal cord compression, נודולים עוריים.
- **במעבדה:**
  - **אנמיה** – **נפוצה**. תיתכן גם תרומבוציטופניה.
  - תיתכן **עלייה ב-LDH** ו-**ALKP**.
  - תיתכן **היפראוריצמיה** וגאוט.
  - ייתכנו סימנים להפרעות **אוטואימוניות** (ANA, RF, קומבס).
- **לרוב לא ניתן לשאוב מח עצם**. בביופסיית מח עצם – רואים היפרצלולריות ותפיסה שלו ע"י פיברוזיס.
- בצילום – אוסטאוסקלרוזיס.

אבחנה:

- יכול לבלבל עם PV (בעיקר אם יש טחול גדול שיכול למסך על אריתרוציטוזיס ניכר ב-PV). אם יש תרומבוציטוזיס – סביר להניח שזה PV ולא PMF.
- האבחנה בשלילה (ע"י שלילת האבחנות שבטבלה למעלה).
- רמזים לאבחנה: סימני המטופואזיס אקסטרא-מדולרי במשטח דם וקליניקה, מח עצם לא נשאב, הפרעות אוטואימוניות במעבדה, עליית תאי +CD34, נוכחות מוטציות אופייניות (ראו מעלה).

פרוגנוזה:

- **גרועה יותר** מ-PV ו-ET.
- **כ-10%** עוברים **התמרה** ספונטנית **ללוקמיה אקוטית (AML) אגרסיבית ועמידה**.
- **גורמים פרוגנוסטיים שליליים:** אנמיה (<10), תלות במנות דם, תרומבוציטופניה (<100K), לויקוציטוזיס (>25K), בלאסטים (≥1%), סימפטומים קונסטיטוציונליים, גיל>65, מוטציות ספציפיות (ASKL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2).

טיפול:

- **השתלת מח עצם – הטיפול הקורטיבי היחיד**! לשקול בחולים צעירים ובסיכון גבוה.
- **PEG-INF-α** יכול להפחית את הפיברוזיס בשלב מוקדם של המחלה, אולם במחלה מתקדמת יכול להחמיר את הכשל של מח העצם.

- **Ruxolitinib** (מעכב JAK2) יכול לשפר ספלומגלי וסימפטומים קונסטיטוציונליים במחלה מתקדמת, **ואולי אף לשפר הישרדות** (אך לא מביא לריפוי). ת"ל עיקריות הן אנמיה ותרומבוציטופניה, אך הן תלויות מנה ויכולות להשתפר עם הזמן.
- **Fedratinib** (TKI אנטי FLT3) – הוכיח יעילות בחולים רפרקטוריים ל-Ruxolitinib.
- טיפולים אפשריים **להקלה סימפטומטית**:
  - **סטרואידים** יכולים לשפר אנמיה, תרומבוציטופניה וסימפטומים קונסטיטוציונליים. שילוב של low dose **thalidomide** עם הסטרואידים הראה יעילות גם כן.
  - אלוריל להיפראוריצמיה, הקרנות לעצמות בכאבי עצמות, הקרנה לטחול (לעיתים נדירות).
- **ממש לא כדאי לכרות את הטחול!** רק יסבך את העסק (יכול לגרום לריבאונד של לויקוציטוזיס ותרומבוציטוזיס, ההמטופואזיס האקסטרא-מדולרי יעבור לכבד, מעלה סיכון לטרנספורמציה בלאסטית)...

Essential Thrombocytosis (ET):

- הפרעה קלונלית המאופיינת **בייצור יתר של טסיות**.
- מקושר למוטציות בסה"כ ב-90% מהחולים: **JAK2** (V617F) (50%), **MPL** (8%), **CALR** (30%).
- דומיננטיות **בנשים**.

קליניקה:

- לרוב מזוהה אינסידנטלית בספירת דם.
- יכול להתבטא **בנטייה לדימום** (easy bruising) – בשל VWF disease שניוני.
- יכול להתבטא **בנטייה לתרומבוזיס** עם **אירועים חסימתיים מיקרווסקולריים** – **erythromelalgia** (ראו תחת PV), **מיגרנה** אוקולרית, TIA/**CVA**. אולם, למרות מה שחשבו בעבר – לא הוכח קשר בין רמת טסיות גבוהה לתרומבוזיס, ובמטופלים מתחת לגיל 60 הסיכון לתרומבוזיס לא שונה מאנשים ללא ET. **עישון הוא גורם הסיכון הכי משמעותי לתרומבוזיס בחולים עם ET**!
- לא נפוץ ספלנומגליה (בניגוד ל-PV ו-PMF) או אנמיה (בניגוד ל-PMF).
- **מעבדה:**
  - **במשטח דם** – בעיקר **ריבוי טסיות** וטסיות גדולות.
  - תיתכן **היפרקלמיה לא אמיתית** (נובעת משחרור אשלגן מהטסיות בתוך המבחנה).
  - יכולות להיות **הפרעות בתפקוד טסיות** (bleeding time מאורך למשל) – לא מעיד על סיכון לדמם או תרומבוזיס.
  - **במח עצם** – היפרטרופיה והיפרפפלזיה של מגקריוציטים ועלייה בצלולריות של מח העצם.

אבחנה:

- ספירת הטסיות לא מועילה להבחנה בין ET לסיבות אחרות שגורמות לתרומבוציטוזיס (בטבלה).
- יש לבדוק את **המוטציות האופייניות** (ראו מעלה). אם המטופל שלילי ל-JAK2 V627F – חייבים לעשות **בירור ציטוגנטי לשלילת CML והפרעות מילודיספלסטיות**.
- רק RBC mass והערכת נפח הפלסמה יכולים להבחין בין ET ל-PV.

Tissue inflammation: collagen vascular disease, inflammatory bowel disease	Hemorrhage
Malignancy	Iron-deficiency anemia
Infection	Surgery
Myeloproliferative disorders: polycythemia vera, primary myelofibrosis, essential thrombocytosis, chronic myelogenous leukemia	Rebound: Correction of vitamin B_{12} or folate deficiency, post-ethanol abuse
Myelodysplastic disorders: 5q– syndrome, idiopathic refractory sideroblastic anemia	Hemolysis
Postsplenectomy or hyposplenism	Familial: Thrombopoietin overproduction, *JAK2* or *MPL* mutations

טיפול:

- ההישרדות של חולי ET לא שונה מזאת של שאר האוכלוסייה, ואין אפקט להורדת רמת הטסיות על סיכון לאירועים תרומבוטיים. לכן, חולים אסימפטומטיים עם תרומבוציטוזיס בלבד ללא ג"ס CV או עישון – לא דורשים טיפול. **ההחלטה הטיפולית היא לפי הסימפטומים ולא מספר הטסיות**.
- **במטופלים תסמיניים** (למשל עם erythromelalgia, שבץ) – **אספירין**.
- טיפול להורדת רמת הטסיות יישקל רק במטופלים עם סימפטומים רפרקטוריים לאספירין – כוללים PEG-INF-α, Anagrelide או הידרוקסיאוריאה (אף אחד מהם לא הוכח כאפקטיבי).

- **אם יש VWF disease** (לרוב כשיש מעל מיליון טסיות) – לרוב מטפלים ב**הקסקפרון בעת הצורך**. יש **להימנע מאספירין** כי מעלה סיכון לדמם.

תסמונות כשל מח עצם:

- יכול להיות מסיבות שונות. ניתן לחלק את הפאנציטופניות לפי צלולריות של מח עצם:
  - **עם מח עצם היפוצלולרי** – **aplastic anemia** מסיבות שונות (ראו מטה), **MDS עם מח עצם היפוצלולרי** (ב-20% ממקרי MDS), חסר נחושת, לימפומות ולוקמיות מסוימות (נדיר).
  - **עם מח עצם צלולרי** – **MDS**, **PNH**, **מילופיברוזיס**, לימפומה של מח העצם, hairy cell leukemia, **מחלות סיסטמיות** (SLE, היפרספלניזם, חסר B12 / חומצה פולית, חסר נחושת, אלכוהוליזם, HIV, סרקואידוזיס, TB, לישמניה, ברוצלה, ספסיס).
- ממצא של פאנציטופניה דורש משטח דם דחוף בשאלה של לוקמיה חריפה – מצב חירום המטולוגי.
- במידה ומזוהה **ציטופניה בלתי מוסברת, בייחוד** אם מדובר באנמיה **היפופרוליפרטיבית** (עם רטיקולוציטים נמוכים שאינה ע"ר חסר ברזל) – בדיקת הבחירה היא **ביופסיית מח עצם**.

Aplastic anemia:

- **הגדרה:** פאנציטופניה יחד עם היפוצלולריות של מח העצם.
- יכולה להיות **מולדת או נרכשת** (ראו מטה).
- **אפידמיולוגיה:** F=M. שני פיקים של גיל: 1. גיל התבגרות / מבוגרים צעירים 2. קשישים.
- המחלה מוגבלת למח עצם לא מתפקד, אך יתר הדברים תקינים (מראה התאים, מצב המטופל...)

אטיולוגיה:

סיווג אנמיות אפלסטיות עפ"י אטיולוגיה:

ACQUIRED	INHERITED/CONSTITUTIONAL
Aplastic Anemia	
Secondary	Fanconi anemia
Radiation	Dyskeratosis congenita/telomere disease
Drugs and chemicals	Shwachman-Diamond syndrome
Regular effects	Familial aplastic anemia/leukemia predisposition syndromes: *GATA2, RUNX1, CTLA4*, and others
Idiosyncratic reactions	
Viruses	Nonhematologic syndromes (Down, Dubowitz, Seckel)
Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis)	
Hepatitis (non-A, non-B, non-C hepatitis)	
Parvovirus B19 (transient aplastic crisis, pure red cell aplasia [PRCA])	
HIV-1 (AIDS)	
Immune diseases	
Eosinophilic fasciitis	
Hypoimmunoglobulinemia	
Large granular lymphocytosis (LGL)	
Thymoma/thymic carcinoma	
Graft-versus-host disease in immunodeficiency	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	
Pregnancy	
Idiopathic (immune)	

תרופות המקושרות לאנמיה אפלסטית:

Agents that regularly produce marrow depression as major toxicity in commonly used doses or normal exposures:

- Cytotoxic drugs used in cancer chemotherapy: *alkylating agents, antimetabolites, antimitotics*, some antibiotics

Agents that frequently but not inevitably produce marrow aplasia:

- *Benzene*

Agents associated with aplastic anemia but with a relatively low probability:

- *Chloramphenicol*
- Insecticides
- Antiprotozoals: *quinacrine* and chloroquine, mepacrine
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (including *phenylbutazone*, indomethacin, ibuprofen, sulindac, aspirin)
- Anticonvulsants (*hydantoins, carbamazepine*, phenacemide, felbamate)
- Heavy metals (*gold*, arsenic, bismuth, mercury)
- Sulfonamides: some antibiotics, antithyroid drugs (methimazole, methylthiouracil, propylthiouracil), antidiabetes drugs (tolbutamide, chlorpropamide), carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide and methazolamide)
- Antihistamines (*cimetidine*, chlorpheniramine)
- D-Penicillamine
- Estrogens (in pregnancy and in high doses in animals)

קליניקה:

- יכולה להופיע בפתאומיות או באיטיות.
- **הפרעות דמם** – הסימפטום המוקדם הנפוץ ביותר (דימום מהאף, ווסת כבדה, easy bruising, דימום מחניכיים), פחות נפוץ דימום מאסיבי.
- **סימפטומים של אנמיה** גם נפוצים.

- זיהומים – לרוב לא סימפטום מוקדם (בניגוד למצבי אגרנולוציטוזיס).

מעבדה:

- **משטח דם** – **מאקרוציטוזיס**, **מיעוט טסיות וגרנולוציטים, היעדר רטיקולוציטים**. ללא תאים מוזרים או בלאסטים.
- **מח עצם** – **ריבוי שומן ומיעוט תאים (<25%)**. אין קורולציה מלאה בין חומרת המחלה והצלולריות של מח העצם. **התאים** שכן נמצאים הם **במראה תקין**. בדיקה ציטוגנטית אמורה להיות תקינה (אם יש הפרעות כרומוזומליות – מכוון ל-MDS).
- בירורים נוספים (לאטיולוגיה) – Flow cytometry ל-PNH, סרולוגיה ל-EBV ו-HIV, בדיקות גנטיות להפרעות מולדות.

אבחנה:

- לרוב straight forward – שילוב של **פאנציטופניה ומח עצם שומני**.
- האתגר הוא להבחין הין AA מולדת לנרכשת ובין AA ל-MDS היפוצלולרי (האחרון לרוב יבוא עם שינויים בתאים במח העצם, בלאסטים ושינויים גנטיים).

פרוגנוזה:

- אנמיה אפלסטית חמורה היא עם פרוגנוזה לא טובה.
- הגורם הפרוגנוסטי העיקרי הוא גובה ספירות הדם, כאשר רטיקולוציטים מעל 25K ולימפוציטים מעל 1K הם פרדיקטורים לתגובה טובה לטיפול ותוצאים טובים יותר. נוכחות clone של PNH יכול להעיד על תגובה לטיפול.

טיפול:

- **השתלת מח עצם**: יכולה להביא לריפוי. קו ראשון לצעירים עם אח תורם מתאים, קו שני במבוגרים לאחר כישלון טיפול אימונוסופרסיבי. בילדים הישרדות 90%. במבוגרים יותר זיהומים ו-GVHD. בתורם זר יש יעילות דומה לזו של אח, אך יותר GVHD.
- **טיפול אימונוסופרסיבי:**
  - טיפול ב-(**ATG**) antithymocyte globulin יחד עם **ציקלוספורין**.
  - קו ראשון לחולים מבוגרים או לכל חולה שאין לו תורם מח עצם מתאים.
  - מביא להתאוששות השורות ב-60-70%. ברוב המקרים עדיין תהיה ירידה כלשהי בשורות והשיפור של מח העצם איטי, במקרים רבים תהיה חזרה עם הפסקת הטיפול.
  - ATG – יותר טוב ממקור של סוס מאשר מארנב (!?WTF). יכול לגרום ל-serum sickness (מתן סולומדרול יחד עם הטיפול מפחית).
  - ציקלוספורין – ניתן PO. ת"ל עיקריות – נפרוטוקסיות, יל"ד, פרכוסים.
- **Eltrombopag** – TPO (תרומבופואטין). משום מה יכול לאושש את השורות במקרים רפרקטוריים. כמו כן משפר את התגובה ל-ATG כשניתן איתו.
- **טיפול תומך** – זיהומים בנוכחות נויטרופניה יטופלו באופן אגרסיבי (אנטיביוטיקות רחבות, אנטי-פטרייתי בעת הצורך), בזיהומים קשים / רפרקטוריים – עירוי גרנולוציטים. מוצרי דם לפי הצורך: טסיות לשמירה על רמות מעל 10K (עדיף single donor), מנות RBC לשמירת המוגלובין מעל 7 (9 בחולי לב / ריאות) עם כלטורים לברזל.

Pure Red Cell Aplasia:

- כשל של מח העצם המתבטא בפגיעה בשורה אחת בלבד – תאי דם אדומים. מאופיין ב**אנמיה**, **רטיקולוציטופניה** (לרוב אזור 1% ומטה) והיעדר (או מיעוט) פרקורסורים אריתרואידיים במח העצם.
- כשיש **אנמיה היפופרוליפרטיבית** (רטיקולוציטים נמוכים, ללא חסר ברזל) לא מסוברת ← דורש **בדיקת מח עצם** (ע"מ להבדיל, למשל, בין PRCA להסננה ממארת של מח העצם).
- בניגוד לאנמיה אפלסטית ו-MDS, כאן יתר השורות במח העצם יהיו תקינות (איכותית וכמותית).
- לא נפוצה התקדמות לפאנציטופניה או לוקמיה.
- יכול להיות **נרכש** (במבוגרים) או **מולד** (**Diamond-Blackfan**).

- **סיווג:**

Self-limited	Connective tissue disorders with immunologic abnormalities
Transient erythroblastopenia of childhood	Systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis
Transient aplastic crisis of hemolysis (acute B19 parvovirus infection)	Multiple endocrine gland insufficiency
Fetal red blood cell aplasia	Viruses
Nonimmune hydrops fetalis (in utero B19 parvovirus infection)	Persistent B19 parvovirus, hepatitis, adult T-cell leukemia virus, Epstein-Barr virus
Constitutional pure red cell aplasia	Pregnancy
Congenital pure red cell aplasia (Diamond-Blackfan anemia)	Drugs
Acquired pure red cell aplasia	Especially phenytoin, azathioprine, chloramphenicol, procainamide, isoniazid
MDS (5q- syndrome)	Antibodies to erythropoietin
Cancer	Idiopathic (immune)
Thymoma	
Lymphoid malignancies (and more rarely other hematologic diseases)	
Paraneoplastic to solid tumors	

סיבות שניוניות ששאלו עליהן:

- **תימומה** – גידול במיצר הקדמי. בשכיחות גבוהה קשורה למיאסטניה גראביס. יכולה לגרום ל-PRCA ולאנמיה אפלסטית.
- **ממאירויות לימפוציטיות** – כמו **CLL**.
- **Parvovirus B19** – בחולים **עם מחלה המוליטית ברקע** כמו המוגלובינופתיות (או כל מצב שדורש ייצור מוגבר של RBCs) – וירוס זה יכול לגרום ל-**transient aplastic crisis** עם החמרה מהירה וזמנית של האנמיה עם רטיקולוציטים נמוכים (בניגוד לאנמיה ה"רגילה" שלהם שהיא המוליטית), יתר השורות תקינות.

- **טיפול:** לרוב תומך בלבד (מנות דם + כלטורים לברזל). אם יש זיהום פרסיסטנטי של parvovirus B19 טיפול ב-IVIg. ב-PRCA נרכש החולים יגיבו לטיפול אימונוסופרסיבי (סטרואידים, ATG, ציקלוספורין, AZA, ציקלופוספמיד).

Myelodysplastic Syndrome (MDS):

כללי:

- אחת הסיבות השכיחות לכשל מח עצם, בעיקר בגיל המבוגר.
- **הגדרה:** קבוצה הטרוגנית של הפרעות בהמטופואזיס המאופיינות ב:
1. **ציטופניות** משניות לכשל מח עצם (שיהיה לרוב דיסמורפי והיפרצלולרי).
2. **סיכון מוגבר** לפיתוח **AML**.
- בתוך הקבוצה יש **רמות סיכון** שונות של הפרעות, כאשר אלו בסיכון נמוך יותר מאופיינות בכשל מח עצם, ו**בסיכון הגבוה** (יותר סיכון להתמרה סרטנית ותמותה) מקושר ל**יותר מילובלאסטים** בדם ובמח העצם ו**שינויים כרומוזומליים** (יופיעו ב-50% מהחולים).
- הקריוטיפ הוא בעל משמעות ב-MDS הן מבחינה פרוגנוסטית והן מבחינת בחירת הטיפול.
- **MDS ראשונית** היא לרוב מחלה **של הגיל המבוגר** (גיל ממוצע להופעה >70), יותר גברים. MDS בגילאים צעירים יותר יכולה להיות **שניונית** למחלות גנטיות (דאון, פנקוני אנמיה, טלומרופתיות) או חשיפה (קרינה, בנזן, כימו והקרנות).
- **אנמיה** היא לרוב המרכיב הדומיננטי בשלבים מוקדמים. יכולה להיות סימפטומטית או (בכמחצית) אסימפטומטית.
- **בב"פ** – סימני אנמיה, כ-20% עם ספלנומגלי, ייתכנו נגעים עוריים (sweet syndrome = חום + דרמטוזיס נויטרופילי).

מעבדה:

- **דם פריפרי:**
  - **אנמיה** תופיע ברוב המקרים (בשל ייצור לא יעיל), **מבודדת או כחלק מ-bi-/pancytopenia**. נפוץ **מאקרוציטוזיס** (MCV מוגבר).
  - **טסיות מוגדלות** וללא גרנולות, ו**תפקוד** שלהן יכול להיות **ירוד** (גם אם מספרן תקין).
  - **נויטרופילים** יכולים להיות עם מיעוט גרנולות, גרעין עם סגמנטציה ירודה או לא תקינה, ringed, ועם Döhle bodies.
  - **מילובלאסטים** (תאים עם גרעין גדול וכרומטין פתוח) – לרוב בקורולציה עם כמותם במח העצם – חשוב לסיווג ופרוגנחה. מעל 20% בלאסטים – כבר AML.

- Total WBC לרוב תקין / נמוך. יכולים להיות תאי PNH.

- **מח עצם:**
  - משטח לרוב עם צלולריות תקינה או היפרצלולרי (אך ב-20% היפוצלולרי ויכול לבלבל עם אנמיה אפלסטית).
  - אין ממצא פתוגנומוני, אבל ממצאים נפוצים:
    - בניגוד למחלות הקודמות – כאן צפויים **תאים לא תקינים** במח העצם: שינויים דיסאריתרופואטיים ו-ringed sideroblasts של תאים אריתרואידיים. היפוגרנולציה והיפוסגמנטציה של תאים גרנולוציטיים.
    - **מילובלאסטים מוגברים** – בקורולציה לפרוגנוזה. אם מעל 20% כבר נחשב AML.
    - ציטוגנטיקה מראה **שינויים גנטיים** ב-50% מהמקרים.

פרוגנוזה:

- משתנה לפי הסוג.
- **גורמים פרוגנוסטים שליליים:** ריבוי **בלאסטים** (בדם פריפרי ומח העצם), **שינויים גנטיים** מרובים או **בכרומוזום 7** (לעומת del(q5) ו-del(q20) שהם דווקא יותר טובים), מספר השורות והמעורבות ו**עומק הציטופניה**, פיברוזיס של מח העצם, גיל וקומורבידיות.
- **מחיקת זרוע q של כרומוזום 5** יכולה להיות מקושרת לתרומבוציטוזיס, מעידה על תגובה טובה ל**לנלידומיד** ומעידה על **פרוגנוזה טובה**.
- רוב האנשים מתים מסיבוכי פאנציטופניה ולא בשל התמרה ללוקמיה.

טיפול:

- **השתלת מח עצם** – הטיפול **היחיד שיכול להביא לריפוי**. הבעיה היא שהחולים הקשים שבאמת צריכים אותו הם בסיכון הגבוה ביותר למות ממנו. יעילות דומה לתורם שהוא אח ותורם זר מתאים מבחינת HLA. תחלואה ותמותה עולים עם הגיל. בפועל רק מיעוט עוברים השתלה.
- **Lenalidomide**:
  - נגזרת של תלידומיד עם פרופיל ת"ל יותר טוב. ניתנת PO. לא ברור מה מנגנון הפעולה.
  - בעיקר יעילה בחולי MDS עם **5q syndrome**. – משפרת את האנמיה כמו כן יכולה לנרמל את הציטוגנטיקה.
  - ת"ל כוללות myelosuppression וסיכון מוגבר ל-VTE.
- **Hypomethylating agents:** נותן את הדין לתאים (cyto) הפושעים – citidine.
  - בשימוש יחסית נרחב לחולים בסיכון גבוה שלא מועמדים להשתלה.
  - **Azacitidine** – משפר ספירות דם (מוריד צורך במנות דם ב-50%) ומשפר הישרדות. ניתן SC. רוב המטופלים בסוף הופכים רפרקטוריים.
  - **Decitabine** – 30-50% מראים תגובה בספירות הדם. ניתן IV.
  - ת"ל עיקריות של שתי התרופות – myelosuppression.
- תרופות אימונוסופרסיביות:
  - גם יכולות לשפר ספירות, להוריד צורך במוצרי דם ולשפר הישרדות.
  - כוללות ATG, ציקלוספורין ו-Alemtuzumab (anti-CD52) – בעיקר יעילות בצעירים (<60) עם מחלה בסיכון נמוך. השניים הראשונים בעיקר טובים כשיש מח עצם היפוצלולרי (הגיוני, זה הטיפול של אנמיה אפלסטית).
- **Hematopoietic growth factors**: יכולים לשפר ספירות בחולים עם ציטופניות קלות יחסית. EPO לבד או עם GCSF יכול לשפר המוגלובין ואף הישרדות. TPO יכול לשפר ספירת טסיות בחלק מהחולים. **Luspatercept** – תרופה חדשה שאושרה לאנמיה של MDS.

אנמיות נוספות:

אנמיות היפופרוליפרטיביות (שאינן ע"ר כשל מח עצם):

אנמיה של חוסר ברזל:

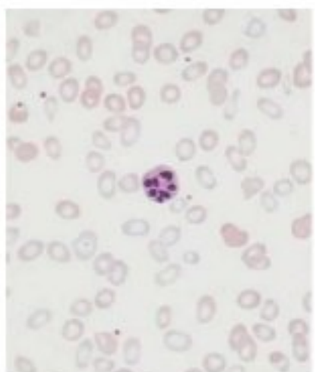
- אנמיה היפופרוליפרטיבית המתאפיינת ב-Reticulocyte index<2-2.5. יכולה להיות משנית לצריכה לא מספקת בתזונה, אובדן ברזל מדימום (ווסת, GI) או הפרעות בספיגה (צליאק, לאחר גסטרקטומיה).
- בשלבים מוקדמים של חסר ברזל הגוף ישתמש במאגרים ונראה ירידה של פריטין. בהמשך תהיה פגיעה באריתרופואזיס עם מיקרוציטוזיס והיפוכרומיה, ולבסוף (לאחר שסטורציית הטרנספרין יורדת מתחת ל-10-15%) גם תיווצר אנמיה מיקרו-היפו.
- <u>במשטח דם</u> – היפוכרומיה (מרכז גדול חיוור), אנאיזוציטוזיס (גדלים שונים של התאים), פויקילוציטוזיס (תאים בצורות שונות), עם תאי עיפרון. ב-20-30% ה-MCV לא יהיה נמוך. ייתכן תרומבוציטוזיס.
- הטיפול – מתן ברזל, יחד עם אבחון וטיפול בסיבה. אם יש אנמיה סימפטומטית, דימום פעיל או מחלת לב – לשקול מנות דם.

<u>סיבות נוספות לאנמיה היפופרוליפרטיבית:</u>

- **סיבות:**
  - **אנמיה של CKD** – אנמיה בינונית-חמורה, נורמו-נורמו, נובעת מירידה בייצור EPO ע"י הכליה. לרוב מדדי ברזל תקינים.
  - **אנמיה של מחלה דלקתית** – אנמיה קלה בד"כ, **מיקרו-היפו / נורמו-נורמו**. יכולה להיות משנית לדלקת, זיהום, ממאירות ועוד. נובעת מהפרשת ציטוקינים ← ירידה בייצור ותגובה ל-EPO, ו**חסר ברזל פונקציונלי** (ירידה בספיגת ברזל ושחרורו מהמאגרים). במעבדה **רמות ברזל נמוכות בדם**, **טרנספרין גם נמוך** (בניגוד לחסר ברזל) **וסטורציית טרנספרין תקינה** (יחס תקין), **פריטין** (הברזל במאגרים) **תקין עד מוגבר** (כאמור לא מצליח להשתחרר מהמאגרים).
  - **אנמיה של זקנה** – שכיחה מאוד (11% בקהילה, 40% במסגרות סיעודיות). רמות EPO צפויות להיות תקינות באופן לא תואם לאנמיה (היינו מצפים שתהיינה גבוהות).
- כלומר, <u>בכל הנ"ל לפחות חלק מהבעיה זה EPO, ורמות פריטין צפויות להיות תקינות</u>.
- הטיפול בכל הנ"ל – טיפול **במחלת הבסיס** (אם ניתן), ו<u>אם האנמיה **תסמינית** והסיבה בלתי הפיכה – ניתן לטפל ב-**EPO**</u>. <u>הטיפול ב**עירויי דם** הוא בגישה שמרנית</u> – שמורים לחולים תסמיניים עם המוגלובין נמוך מ-7-8 (אלא אם יש תחלואה קרדיופולמונרית משמעותית).

<u>אנמיות מגלובלסטיות:</u>

- קבוצת הפרעות המאופיינת באנמיה עם מורפולוגיה מיוחדת של תאי הדם האדומים המתפתחים במח העצם. מח העצם לרוב היפרצלולרי והאנמיה נובעת מהמטופואזיס לא אפקטיבי בשל בעיה בסינתזת DNA.
- **אטיולוגיות:**
  - הסיבות העיקריות – **חסר B12** (קובלמין) או **Folate**
  - הפרעות (מולדות/נרכשות) במטבוליזם של B12 ופולאט (למשל טיפול ב-MTX).
  - בעיה בסינתזת DNA – AML, **MDS**, תרופות כמו 6MP, הידרוקסיאוריאה ועוד.
- **קליניקה:**
  - הרבה פעמים אסימפטומטי ומתגלה בבדיקת מעבדה. במקרים חמורים יותר – סימני אנמיה.
  - ייתכנו אנורקסיה, ירידה במשקל, שלשול / עצירות. במקרים קשים – גלוסיטיס, כילוזיס, חום קל, היפרפיגמנטציה. נטייה לזיהומים ול-bruising (בשל ציטופניות). בחסר B12 תופעות נוירולוגיות (ראו מטה).
  - **במעבדה** – **<u>אנמיה מאקרוציטית</u>** (MCV מוגבר לרוב >100), <u>לעיתים **תרומבוציטופניה ולויקופניה**</u> (לרוב קלות). בשל אריתרופואזיס לא תקין עם הרס כדורית מגורענות במח העצם ייתכנו **<u>סימני המוליזה</u>** (<u>עליית LDH, היפרבילירובינמיה בלתי ישירה</u>, <u>ירידת הפטוגלובין</u>) אך בנוכחות <u>רטיקולוציטים נמוכים</u>.



  - **במשטח דם** – מאקרוציטוזיס, אובלוציטים, אנאיזוציטוזיס. **היפרסגמנטציה של נויטרופילים** (>5 אונות לגרעין).
  - **במח העצם** – <u>שינויים מגלובלסטיים</u>.

<u>חסר B12:</u>

- ויטמין B12 נמצא **במוצרים מהחי** (בשר, דגים, ביצים, מוצרי חלב). לאחר שנצרך מגיע לקיבה שם בסביבה חומצית מתנתק מהחלבונים מהמזון ונקשר לחלבון נשא (R protein). כשמגיע למעי הוא מופרד מהחלבון שאליו הוא קשור, ונקשר ל-(**IF**) intrinsic factor המיוצר ע"י תאים פריאטלים בפונדוס הקיבה. ב-**terminal ileum** ה-B12 ניתק מה-IF ונספג לגוף.
- **סיבות לחסר ויטמין B12:**
  - **צריכה מופחתת** בתזונה – למשל **טבעונים**.
  - **Pernicious anemia** – מחלה אוטואימונית בה נוגדנים פוגעים בתאים פריאטליים בקיבה ובייצור IF. בקורולציה למחלות אוטואימוניות נוספות. נצפה לרמות נמוכות של חומצה, פפסין ו-IF בקיבה, ובתגובה לרמות גסטרין מוגברות. לשם אבחנה דפיניטיבית – ביופסיית קיבה, נוגדנים יכולים לסייע:
    - **Anti-IF** – ספציפיים, אך מופיעים רק ב-35-50%.
    - Anti-parietal cell – רגיש (90%), לא ספציפי.
  - סיבות אחרות לחסר ב-IF – למשל לאחר **כריתת קיבה**.
  - **הפרעות ספיגה ב-terminal ileum** – למשל **קרוהן**, blind loop, bacterial overgrowth, מטפורמין ועוד.
- **קליניקה:** חסר B12 יכול לגרום לשני סינדרומים עיקריים:
  1. **אנמיה מגלובלסטית** (ראו מאפיינים למעלה), ובמקרים קשים אף **פאן-ציטופניה**.
  2. **הסתמנות נוירולוגית** עקב פגיעה במיאליניזציה של עצבים – PNS: נוירופתיה פריפרית דו"צ, פרסטזיות, חוסר שיווי משקל, פגיעה בפרופריוספציה ופגיעה אוטונומית; CNS: אטרופיה אופטית, דיכאון, פסיכוזה, דמנציה.

  תיתכן הסתמנות נוירולוגית גם בהיעדר אנמיה.
- **טיפול:** ויטמין **B12 בזריקות IM** – לרוב לכל החיים (אלא אם הסיבה הפיכה). לשים לב שהטיפול עלול לגרום להיפוקלמיה (consumption), אך אין צורך בטיפול רוטיני באשלגן.

חסר פולאט:

- מקורות תזונתיים עיקריים – כבד, שמרים, תרד, ירקות ירוקים, אגוזים. נספג במעי דק פרוקסימלי.
- **סיבות לחסר בפולאט:**
  - חסר תזונתי – למשל בקשישים, אלכוהוליסטים, עוני...
  - בעיות בספיגה – בעיות במעי פרוקסימלי: צליאק, כריתת ג'ג'ונום נרחבת, קרוהן, סקלרודרמה ועוד.
  - צריכה אקסיבית – היריון, אנמיה המוליטית כרונית, ממאירויות, מחלות דלקתיות כרונית, דיאליזה.
  - תרופות אנטי-פולאט – MTX, נוגדי-פרכוס (פניטואין, ברביטורטים), סולפונמידים, ניטרופורנטואין, טטראציקלינים.

תלסמיה:

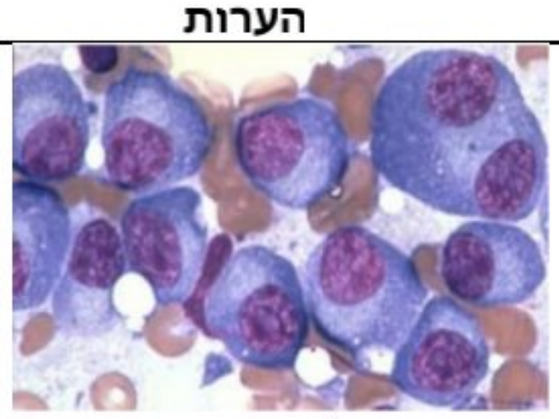
- תלסמיה נובעת מפגם (מולד) בייצור שרשאות אלפא או ביתא שמייצרות את ההמוגלובין.
- תלסמיה מאופיינת באנמיה עם **RBC גבוה ביחס ל-MCV מאוד נמוך** (בניגוד לאנמיה של חסר ברזל בה שניהם יהיו נמוכים). אם **Mentzer index (MCV/RBC) מתחת ל-13** מכוון יותר לתלסמיה, ואם מעל 13 – לחסר ברזל.
- יש 4 גנים לאלפא ו-2 גנים לביתא, וככל שיש יותר גנים פגועים – המחלה יותר קשה. תלסמיה מיינור (מעט גנים פגועים – 1 בביתא, 2 באלפא) – אנמיה קלה.
- במצב של ביתא תלסמיה, יש חסר בשרשראות ביתא ולכן יש פיצוי ביצירה של סוגי המוגלובין אחרים עם אלפא אך בלי ביתא (כמו המוגלובין A2 ו-F), ולכן בביתא תלסמיה תמיד אלקטרופורזה של המוגלובין תהיה פתולוגית (עם המוגלובין D). לעומת זאת, היות שכל סוגי ההמוגלובין דורשים שרשראות אלפא, באלפא תלסמיה לא יווצרו סוגי המוגלובין אחרים ובאלפא תלסמיה קלה האלקטרופורזה יכולה להיות תקינה.

הפרעות תאי פלזמה (Monoclonal Gammopathies):

מיאלומה:

מצבים בהם יש **פרוליפרציה של קלון ספציפי של תאי פלזמה** המוביל להופעה של כמות גדולה של נוגדן ספציפי בסרום (= **פיק מונוקלונלי** = **M protein** = **Para-protein**). הכי נפוץ IgG>IgA, נדיר IgM (מכוון יותר לוולדנסטורם או לימפומה).

הגדרות:

מחלה	הגדרות	הערות
Symptomatic MM	- דורש נוכחות של שני הבאים: 1. הוכחה ל**מחלה משמעותית של תאי פלזמה** – מעל 10% תאי פלזמה במח עצם **או** פלסמוציטומות (=גושים בד"כ בעצמות אך גם הרקמות רכות שאם דוגמים אותם רואים שהם גושים של תאי פלזמה). 2. **נזק לאיברי מטרה – CRAB** – אחד מהבאים: - **היפרקלצמיה** (מעל 11) - **איס"כ** = קריאטינין >2 או CrCl<40. - **אנמיה** מתחת ל-10 (או >2 מתחת לגבול תחתון). - נגעים ליטיים **בעצמות** (לפחות אחד, בצילום שלד, CT או PET-CT). - לפני מספר שנים הוסיפו 3 קריטריונים שהם ביומרקרים, שאם הם קיימים, גם אם אין סימני נזק לאיברי מטרה אפשר להתייחס כמיאלומה פעילה. הקריטריונים האלה כוללים: א. **מעל 60% תאי פלזמה** במח עצם (S) ב. **יחס שרשראות קלות מעל 100** (Li) ג. נוכחות **focal lesions ב-MRI** (שלב אחד לפני נגעים ליטיים) – לפחות 2 נגעים בגודל לפחות 5 מ"מ. לכן נקרא היום **SLiM CRAB**.	 ריבוי תאי פלזמה במח העצם
MGUS Monoclonal gammopathy of undetermined significance	- נוכחות חלבון מונוקלונלי בסרום בכמות לא גדולה (פחות מ-3 גרם לד"ל), ובמח עצם יש פחות מ-10% תאי פלזמה. - בנוסף, אין נזק לאיברי מטרה (SLiM-CRAB). * במצב של גאמופתיה מונוקלונלית מסוג IgG בריכוז נמוך (<1.5 גרם/ד"ל) ויחס שרשראות קלות לא קיצוני (0.125-8) – אין צורך בביופסיית מח עצם לשם האבחנה – מספיק מעקב בלבד.	- הקיצון השני ממיאלומה סימפטומטית. - מצב שכיח שעולה עם הגיל – בכ-10% מהאנשים מעל גיל 80. - מדובר במצב פרה-מליגני, ויש סיכוי טוב שהוא לא יתקדם למחלה משמעותית, אבל גם יש סיכוי שכן (1% בשנה) ולכן דורש מעקב. לא דורש טיפול.
Smoldering MM	- עדות למיאלומה: חלבון מונוקלונלי בסרום של 3 גרם/ד"ל ומעלה או 10-60% תאי פלזמה במח עצם. - וגם: **היעדר SLiM-CRAB**.	- בין מיאלומה פעילה ל-MGUS. בעצם מיאלומה ללא ה-CRAB. - הסיכון להפוך למיאלומה פעילה – 10% בשנה. עדיין לא דורש טיפול אלא מעקב.

ביטויים של MM:

- **עצם:**
  - הפגיעה הגרמית נובעת משפעול של אוסטאוקלאסטים, מה שמעודד את העצם לפרק את עצמה (דרך מנגנונים פיזיולוגיים). היות שאין פעילות אוסטאובלאסטית – אין עליית ALKP, ומיפוי עצמות לא מתאים.
  - בשביל להעריך עצמות במיאלומה אפשר להשתמש ב-CT ואם רוצים רגישות גבוהה יותר – MRI או PET-CT.

- פירוק העצם המוגבר מביא ל**היפרקלצמיה**.

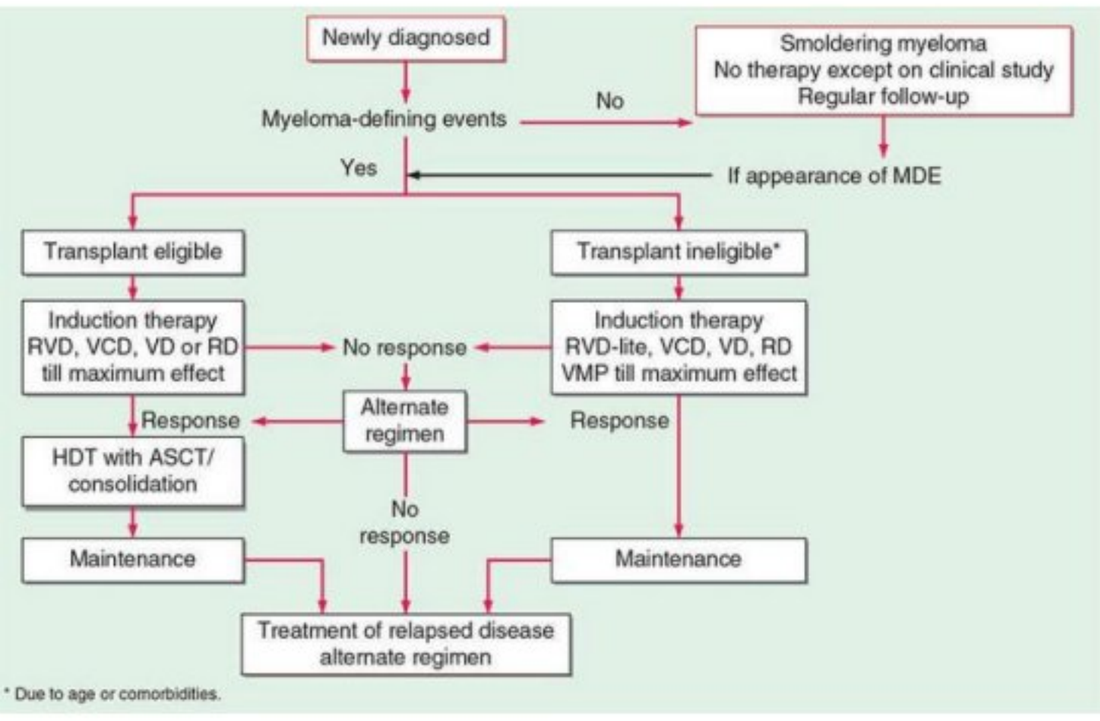
- **כליה:**
  - יש הרבה סיבות שונות לפגיעה כלייתית, כאשר היפרקלצמיה היא הגורם הכי נפוץ לאיס"כ. בנוסף – עמילואידוזיס, שימוש ב-NSAIDs בשל כאבים משניים למחלה גרמית, חשיפה לאנטיביוטיקות, נטייה להתייבשות ועוד...
  - **Light chain cast nephropathy** – תופיע כמעט בכל החולים עם MM. פגיעה טובולרית משנית לרעילות של השרשראות הקלות. השרשאות הקלות עוברות פילטרציה בכליה, נכנסות לטובולים ושם הן מצטברות בכמויות גדולות ועושות נזק טוקסי לטובולים. אם עושים איסוף שתן רואים הרבה חלבון, אבל החלבון הזה הוא לא אלבומין (כמו תסמונת נפרוטית) אלא שרשראות קלות. הביטוי הכי מוקדם של הפגיעה הטובולרית – **Fanconi's syndrome** (עם RTA2, גליקוזוריה, אמינו-אצידוריה, אוריקוזוריה, פוספטוריה, במעבדה חמצת מטבולית normal-AG, היפוקלמיה, היפופוספטמיה).
  - כאשר יש **תסמונת נפרוטית** במיאלומה – זה מחשיד ל**עמילואידוזיס**, שבהחלט יכול ללכת עם מיאלומה, אבל זה יותר נדיר מאשר light chain nephropathy.
- **אנמיה:** נורמוציטית-נורמוכרומית. לרוב ללא ציטופניות נוספות. נובעת מתפיסת מח עצם ע"י התאים הממאירים, דיכוי אריתרופואזיס ע"י ציטוקינים וירידה בייצור EPO בכליות.
- **דיכוי חיסוני:** פרוליפרציית התאים הממאירים במח העצם מדכאת את האוכלוסייה התקינה של תאי פלזמה, ובכך מפחיתה ייצור של נוגדנים תקינים (יחד עם הרס מוגבר שלהם) ← היפוגאמאגלובולינמיה (למעט ה-M spike) ודיכוי חיסוני עם נטייה לזיהומים חוזרים (בעיקר ריאות ודרכי שתן).
- **צמיגות יתר של הדם** – יכול להתבטא בסימפטומים נוירולוגיים.
- **במעבדה:** יכול להיות Anion gap נמוך (הרבה קטיונים לא מדידים, אנמיה נורמוציטית, היפרפרוטאיננמיה (ייתכן עם פסאודו-היפונתרמיה), איס"כ והיפרקלצמיה.

הערכת דרגת סיכון של מיאלומה:

- **ISS** – מורכב משני פרמטרים: **אלבומין** ורמת **β2-microglobulin**. אם אלבומין נמוך ו-β2-MG גבוה ← דרגת סיכון גבוהה.
- **שינויים ציטוגנטיים** (נבדק ע"י FISH) – יש רשימה של שינויים ציטוגנטיים שבאים עם פרוגנוזה גרועה (טרנסלוקציה 14:20, 14:16, 4:14 ועוד – כמעט תמיד מערב כרומוזום 14).
- **Revised ISS (RISS)** – ISS בשילוב עם שינויים כרומוזומליים ו-LDH.
- **עוד ממצאים שבאים עם סיכון מוגבר:** נוכחות מוטציות, LDH מוגבר, מחלה אקסטרה-מדולרית (לא מערבת רק את העצמות – למשל גוש בריאה), נוכחות של תאי פלזמה בדם פריפרי (plasma cell leukemia).
- **β2-microglobulin** הוא הגורם הפרוגנוסטי הבודד החזק ביותר.

טיפול במיאלומה:

- טיפול נדרש רק במיאלומה סימפטומטית.
- **אלגוריתם הטיפול:**
  - קובעים האם המטופל מתאים להשתלת מח עצם עצמית או לא (לא יתאימו – מעל גיל 70, קומורבידיות קשות, סטטוס תפקודי נמוך). המטרה של ההשתלה היא לא להילחם במיאלומה, אלא לאפשר מתן טיפול כימותרפי אגרסיבי (במחיר של הרס מח העצם).
  - **אם מועמד להשתלה עצמית** – משטר **אינדוקציה** (לרוב 3 תרופות מקבוצות שונות) ← **השתלה עצמית** ← טיפול **אחזקה**.
  - **אם לא מועמד להשתלה עצמית** – טיפול **אינדוקציה** ← טיפול **אחזקה**.



- לרוב משטר האינדוקציה יכלול משלב של **Lenalidomide** (נגזרת של תלידומיד, מעלה סיכון ל-DVT, דורש אספירין או א"ק), **Bortezonib** (Velcade, מעכב פרטאזום, דורש אציקלוביר כי מעלה סיכון להרפס, יכול לגרום לנוירופתיה) **ופרדניזון / דקסמתזון**. הוספת נוגדנים מונוקלונליים (**Daratumumab** – anti-CD38) מגבירה הצלחה. בעבר השתמשו במלפלן (alkylating agent) אך הוא עם הרבה ת"ל ופוגע בתאי האב (לכן בכל מקרה לא למי שמועמד להשתלה).
- **משטר האחזקה** יכלול לרוב תרופה אחת במינון נמוך (Lenalidomide, אך מעלה סיכון לגידול שניוני).

טיפול תומך:

- **מחלת עצם** – כל המטופלים צריכים טיפול ב**ביספוספונטים** – מורידים את ספיגת העצם, משפרים תפקוד ואיכות חיים ואף עם אפקט נוגד גידול, אך עלולים לגרום לאוסטאונקרוזיס של הלסת (בעיקר בחולים עם מחלה דנטלית קשה). Denosumab הוא אפשרות חליפית לביספוספונטים (ניתן IV פעם בחודש). בנוסף **סידן ו-ויטמין D** (לא הוכח). אם יש שבר פתולוגי לפעמים צריך ניתוח קיבוע. אם יש חשד ל-cord compression – השלמת MRI דחוף ← סטרואידים והקרנות, לעיתים דקומפרסיה כירורגית.
- **זיהומים** – חולי MM בסיכון מוגבר לזיהומים ולכן צריכים להתחסן (פניאומוקוק – צריך חיסון conjugate כי הפוליסכרידי לא יעיל). מי שמקבל velcade (Brotezomib) צריך טיפול מונע באציקלוביר. בחולים עם **זיהומים חוזרים וקשים** (בשל היפוגאמאגלובולינמיה) – **IVIg**. אין צורך באנטיביוטיקה פרופילקטית.
- **אנמיה** – בהרבה חולים הטיפול ב-MM עצמו ישפר את האנמיה. מי שלא מצליח להשתפר – אפשר לעזור לו עם EPO (גם אם אין איס"כ), יחד עם ברזל, B12 וחומצה פולית לפי הצורך.
- **היפרקלצמיה** – לרוב מגיבה ל**ביספוספונטים**, **סטרואידים**, **הידרציה ושיתון**. לעיתים נדירות נדרש גם **קלציטונין**.
- **סיכון תרומבואמבולי** – מוגבר בשל ה-MM וגם בשל טיפול ב-Revlimid (ואז צריך טיפול באספירין / קלקסן).
- **כאב** – טיפול נוגד כאב (להיזהר מ-NSAIDs בשל נזק כלייתי). אם לא עוזר – הקרנה מקומית.
- **כליות** – מניעה ע"י הקפדה על **הידרציה** וטיפול מוקדם ב-UTI. כשיש איס"כ – הכי חשוב זה טיפול ב-MM עצמה כדי להוריד את עומס החלבונים (יכול לשפר תפקוד כלייתי במעל מחצית מהחולים) – הכי טוב Bortezonib (Velcade) כי זאת תרופה שמשיגה אפקט מאוד מהיר, אפשר גם Lenalidomide אך צריך להתאים לתפקוד כלייתי. אם נדרשת דיאליזה – פלסמה-פרזיס יעילה פי 10 מדיאליזה פריטוניאלית.
- **Hyperviscosity syndrome** – טיפול הבחירה הוא פלסמה-פרזיס.

Waldenstrom Macroglobulinemia:

- מחלה שהיא **משהו בין לימפומה למיאלומה** (תאים בין לימפוציטים לתאי פלזמה), יותר לכיוון לימפומה מבחינת קליניקה וטיפול.
- ייתכן קשר ל-**HCV**.
- מאופיינת בייצור של נוגדן מונוקלונלי מסוג **IgM** (כאמור IgM myeloma זה נדיר ובד"כ לימפומות מייצרות IgM).
- חלבון IgM מייצר פנטמרים (מקבצים של נוגדנים) ולכן מוביל ל**צמיגיות יתר** – שזה הדבר המסוכן במחלה זו. צמיגיות יתר יכולה לעשות למטופל חסרים נוירולוגיים, כאבי ראש, דימומים עיניים, פגיעה בריאות...
- מה מבדיל WM מ-IgM-MM (הנדירה)?
  - נגעים ליטיים, פגיעה כלייתית והיפרקלצמיה – לא נפוצים ב-WM (וכן ב-MM).
  - תאי **+CD20** – ב-WM ולא ב-MM.
  - מוטציה ב-**MYD88** – קיימת במעל 90% מ-WM ולא ב-MM.

קליניקה:

- **ביטויים שקשורים להסננה של תאי וולדנשטרום** (כמו לימפומה):
  - אם מערב בלוטות לימפה – עושה **לימפאדנופתיה**.

- אם מערב את הטחול והכבד – עושה **הפטוספלנומגאלי**.
- אם מערב את מח העצם – יכול לעשות **ציטופניות**.

- **ביטויים שקשורים לנוכחות של IgM**:
  - **צמיגיות יתר** – בשל ההסתדרות של הנוגדן בפנטמרים. עלול לגרום להפרעות נוירולוגיות (כאבי ראש, הפרעות ראייה, נוירופתיה פריפרית).
  - פעילות של IgM כנוגדן ← **אנמיה המוליטית אוטואימונית** (סוג קר, קומבס חיובי) / **נוירופתיה**.
  - **קריוגלובולינמיה** – בשל שקיעה של הנוגדן בדם.
  - **עמילואידוזיס**.
  - **נטייה לדמם** – דרך מנגנון של צמיגיות יתר.

אבחנה:

- האבחנה ע"י **ביופסיית מח עצם** – מעורבות של >10% תאים לימפופלזמציטיים (בין לימפוציטים לתאי פלזמה) עם ריבוי תאי מאסט.
- נוכחות מוטציה מסוג **MYD88** קיימת ב>90% והיא אבחנתית למחלה (עוזרת להבחין בינה לבין לימפומות שונות ו-CLL), אך היעדרה לא שולל את האבחנה.

גישה לחולה:

- **מחלה קלה** (סוג של MGUS) – פחות מ-10% הסננה של מח עצם, אסימפטומטי ← **מעקב**.
- אם יש רק **תופעות שקשורות לפעילות האוטואימונית** של הנוגדן ← מונותרפיה עם **Rituximab** (הגיוני כי זו מחלה של תאי CD20 וריטוקסימאב הוא anti-CD20).
- **מחלה משמעותית עם צמיגות יתר** ותסמינים קונסטיטוציונליים ← **כימותרפיה**: פרוטוקול **R&B** (**Rituximab** + **Bendamustin** – כמו הטיפול ב-Follicular lymphoma). מתחילים ב-B ורק כשהסימפטומים משתפרים מוסיפים R (אם מתחילים מההתחלה בריטוקסימאב זה יכול לגרום ל-flare עם עליית IgM ועלייה בצמיגות).
- אם יש ביטויי צמיגיות – **פלסמה-פרזיס** (מוריד את ה-IgM מהמערכת ומפחית את הצמיגיות).

עמילואידוזיס:

- מצב בו יש חלבון בסרום שמתקפל בצורה לא תקינה ויוצר חלבון לא מסיס (β plated sheets) השוקע בכל מיני רקמות ועושה נזק לאיברים המעורבים.
- קיימות צורות שונות של המחלה, אשר נהוג לסווגן לסיסטמיות/מקומיות ולמולדות/נרכשות.
- הסוגים נקראים _A כאשר ה-_ הוא קיצור שמייצג את החלבון הפגוע שמצטבר.
- יש גם פירוט על עמילואידוזיס בהקשר הלבבי תחת הנושא של קרדיומיופתיות.

סוגי עמילואידוזיס:

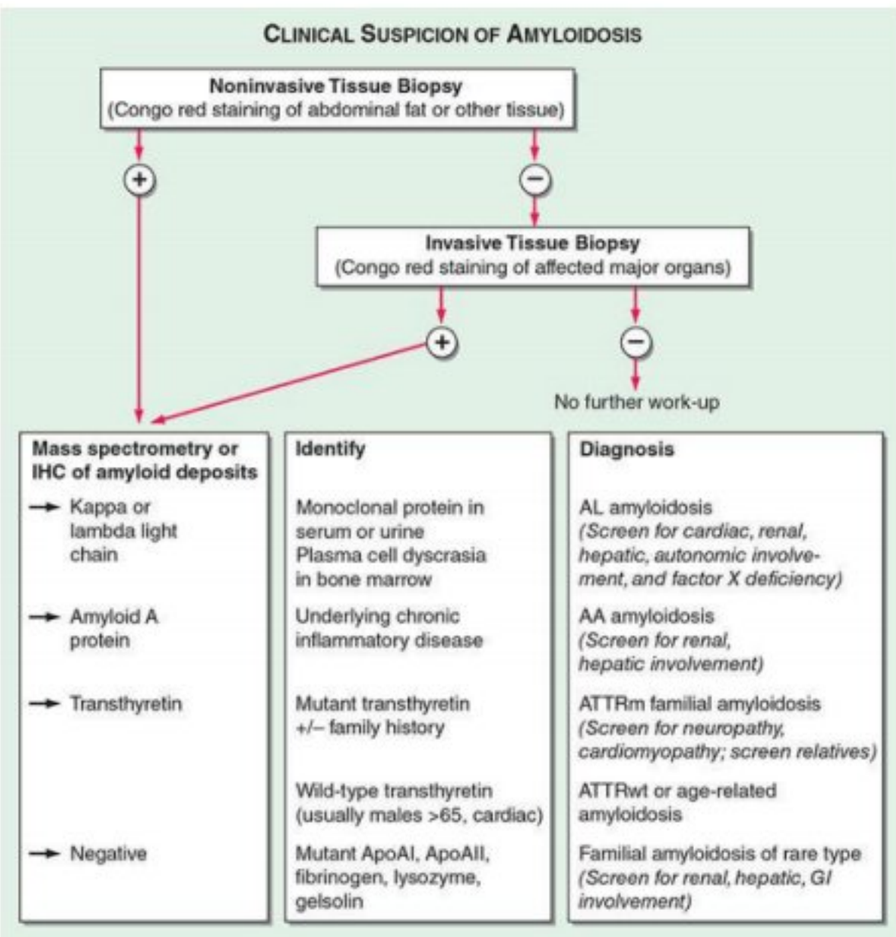
- **AL** – נקרא גם **עמילואידוזיס ראשוני**. הסיבה **הכי שכיחה** לעמילואידוזיס סיסטמית. נגרם מ**שרשראות קלות** שמתקפלות באופן לא תקין ושוקעות. יכול להופיע במחלות של תאי פלסמה או תאי B (מיאלומה, MGUS, NHL). למרות מה שחושבים, מרבית החולים לא עונים להגדרה של מיאלומה (רק 10% ממלאים את ההגדרות של MM) – הרוב עם MGUS (נוכחות clone של תאי פלזמה המפריש שרשראות קלות אשר לא עונה להגדרה של מיאלומה). יודע לפגוע **בכל הרקמות**, אך בעיקר כליות ולב. בניגוד ל-Cast nephropathy של MM, במקרה זה הנפרופתיה תהיה עם פרוטאינוריה שרובה אלבומין.
- **AH** – דומה לקודם רק של שרשראות כבדות. נדיר, יכול לפגוע בכל הרקמות.
- **AA** – עמילואידוזיס שניונית שנגרמת **על רקע מצבי דלקת כרוניים**. הכי שכיח משני ל-**RA** (ב-40% מהמקרים), אך גם ב-FMF, IBD, אוסטאומיאליטיס ועוד. באופן קלאסי פוגע **בכליות**, פחות בלב.
- **ATTR** – חלבון TTR שמתקפל לא נכון ושוקע ברקמות. יכול להיות TTR מוטנטי (מחלה מולדת) או wild type שמקושר לגיל. מערב בעיקר את **הלב ועצבים פריפריים** ואוטונומיים, carpal tunnel.

- **Aβ2M** – עמילואידוזיס סיסטמית של **חולי המודיאליזה** הנגרמת מהצטברות של β2-microglobulin, בעיקר **במפרקים**, כתוצאה מהיעדר פינוי שלו במהלך הדיאליזה.
עד כאן – סוגים של עמילואידוזיס סיסטמי
- **Aβ** – הסוג השכיח ביותר של עמילואידוזיס **מקומי**. שקיעתו במוח היא הגורמת למחלת ה**אלצהיימר**.

<u>קליניקה:</u>

- תלויה באיבר המעורב:
  - **מעורבות כלייתית** – מתבטא ב<u>פרוטאינוריה, לרוב בטווח הנפרוטי</u>, עם כלל המאפיינים של **תסמונת נפרוטית** (היפואלבומינמיה שיכולה גם להוביל <u>לאנסארקה</u>, היפרכולסטרולמיה...). יכולה לגרום <u>לאי ספיקת כליות</u>.
  - **מעורבות לבבית** – <u>היפרטרופיה קונצנטרית עם איס"ל דיאסטולית</u>, עם עליית BNP וטרופונין. יכול לגרום להפרעות הולכה והפרעות קצב. <u>באקו עיבוי דפנות אך באק"ג וולטאז' נמוך</u>. ניתן לזהות באקו אך הבדיקה הרגישה ביותר היא MRI. פירוט תחת "קרדיומיופתיות" בקרדיולוגיה.
  - **<u>נוירופתיה פריפרית / אוטונומית</u>** – יודעת לפגוע בכל העצבים הפריפריים: פרסתזיות, פגיעה אוטונומית (אורתוסטטיזם), עצירות קשה, פגיעה בתפקוד המיני... לא ב-CNS (חוץ מב-Aβ).
  - **מעורבות כבדית** – לרוב תתבטא ככולסטאזיס עם עליית ALKP וללא עלייה משמעותית באימונוטרנספראזות וביכולת הסינתזה של הכבד.
  - **הסננת רקמות אנדוקריניות** – היפותירואידיזם, היפואדרנליזם, היפופיטואיטריזם.
  - **<u>פגיעה בפעילות פקטור X</u>** – בעמילואידוזיס מסוג AL. נובע מקשירה של פקטור X לסיבי העמילואיד ופגיעה בתפקודו. מוביל לנטייה מוגברת לדימומים עם הסתמנות אופיינית של אכימוזות, בעיקר סביב העיניים – **<u>Raccoon eyes</u>**.
  - **<u>מאקרוגלוסיה</u>** – נחשבת פתוגנומונית ל-AL (אך מופיעה רק ב-10% מהחולים).
  - **<u>Carpal tunnel syndrome</u>** – מתואר ב-ATTR ו-Aβ2M.

<u>אבחנה:</u>



- מה יחשיד אותנו לעמילואידוזיס?
  - אי ספיקת כליות לא מוסברת – בעיקר אם יש תסמונת נפרוטית.
  - קרדיומיופתיה / נוירופתיה / אנטרופתיה / ארתרופתיה לא מוסברת.
  - מאקרוגלוסיה
- <u>כדי לאבחן עמילואידוזיס – קודם כל צריך להוכיח ב**ביופסיה**</u>.
הביופסיה הכי טובה מבחינת תפוקה היא של האיבר המעורב, אך פעמים רבות מסוכן לקחת ביופסיה של האיבר הפגוע (למשל לב או כליות) ולכן עדיף להתחיל בביופסיה מאיברים נלווים – הכי טוב זה **שומן בטני תת-עורי** (Yield מעל 80% בחולים עם עמילואידוזיס סיסטמי), אפשר גם רקטום, לחי או מח עצם, ואם שלילי נתקדם לדגימת האיבר הפגוע.
- מהביופסיה עושים צביעה של **<u>Congo red</u>** שאומר אם יש נוכחות עמילואיד ברקמה (אך לא אומר איזה סוג זה).
- לאחר שמאבחנים עמילואידוזיס עפ"י Congo red, עושים **בדיקות מתקדמות יותר של הביופסיה לזיהוי הסוג** הספציפי.
- ב-**ATTR** ניתן להיעזר גם ב**מיפוי DPD**.
- זיהוי של paraprotein באלקטרופורזה יכול לכוון ל-AL עמילואידוזיס, אך הוא לא אבחנתי (לא רגיש וגם לא ספציפי – כי MGUS נפוץ מאוד באוכלוסייה המבוגרת).

<u>טיפול:</u>

- אין כיום טיפול שעושה רוורס לפיזור העמילואיד ברקמות, ולכן הטיפול (הדל שקיים) מתרכז במניעת היווצרות עוד עמילואיד והחמרה של המצב, והגוף לאט לאט מפרק את המשקעים. 40-60% מתקדמים לדיאליזה, הרבה מתים מהמחלה הלבבית.
- **<u>הטיפול הוא לפי אטיולוגיה:</u>**
  - AA – טיפול במחלת הבסיס (RA, FMF וכו').
  - AL – טיפול דומה לזה של מיאלומה.
  - ATTR – יש תרופות חדשות (Tafamidis) שמייצבות את ה-TTR ובכך מונעות הפיכת TTR למשקעי עמילואיד – מראות תוצאות יפות.
  - Aβ - הטיפול הוא תסמיני (אין טיפול ייעודי), לעיתים חל שיפור לאחר השתלת כליה.
- **טיפול תומך:**
  - בתסמונת נפרוטית – ACEi (להיזהר, שיפור איטי).
  - איס"ל – אפשר לתת משתנים, אבל דווקא יתר הטיפולים הסטנדרטיים יכולים להחמיר את המצב (<u>ק"א ל-CCB, BB, דיגוקסין</u>). דפיברילטור פחות יעיל. יש לשקול אנטי-קואגולציה.
  - נוירופתיה – אם יש תת-ל"ד אפשר לתת אלפא-אגוניסטים (מידודרין).

<u>AL amyloidosis:</u>

- הסיבה השכיחה ביותר לעמילואידוזיס בעולם המערבי.
- יכול להיות ראשוני, או משני למיאלומה (<u>רק 10% מחולי AL עמילואידוזיס יהיו עם מיאלומה פעילה</u>) או לימפומה (NHL).
- מסיבה לא ברורה, לרוב השרשרת הקלה החולה היא למבדא (בניגוד למיאלומה של לרוב זה קאפא). בנוסף, בשונה ממיאלומה בה כדי שיהיה נזק לתאי מטרה צריך מסה של תאי פלסמה (מעל 10%), במקרה של עמילואידוזיס גם מונוקלון מאוד קטן יכול לגרום למחלה.
- **ביטויים אופייניים:**
  - **פגיעה כלייתית** היא הביטוי השכיח ביותר – ב-70% מהמטופלים. מאופיינת בהפרשת אלבומין ותיתכן תסמונת נפרוטית (זאת בניגוד ל-light chain cast nephropathy שזאת הפגיעה הכלייתית הישירה של MM בה תהיה הפרשת חלבון שהוא לא אלבומין בשתן).
  - האיבר השני הכי מעורב הוא **הלב** (50-60%) והוא הסיבה מספר 1 למוות בחולים אלו.
  - ממצאים ספציפיים לעמילואידוזיס AL – **פגיעה בפקטור X** עם **Raccoon eyes**, **מאקרוגלוסיה** (פתוגנומוני אך מופיע רק ב-10%), דיסטרופיה של **הציפורניים**, אלופציה, הפטוספלנומגאלי...
- גם ב-AL **<u>האבחנה היא קודם כל בביופסיה</u>**. <u>ביצוע של SPEP (אלקטרופורזה של חלבונים) היא לא מספקת לאבחנה</u> – בדיקה לא כ"כ רגישה בעיקר כשיש קלון קטן (אז עדיף אימונופיקסציה), וכן לא ספציפית (יכול להיות MGUS גם בלי עמילואידוזיס).
- **מעורבות לבבית:**
  - פגיעה לבבית מופיעה במעל 50% ומאופיינת בעיבוי דופן קונצנטרי, הפרעה דיאסטולית, עליית BNP וטרופונין.
  - מחלה קשה, בד"כ מתים ממנה.
  - נטייה משמעותית להפרעות קצב, בשל הסננה של המיוקרד. הלב שלהם כל כך לא טוב, שאפילו ICD לא כ"כ עובדים (כי צריך מיוקרד שהדפיברילטור יעבוד עליו).
  - גם התרופות הרגילות לאיס"ל פחות עובדות. כן משתמשים במשתנים, אבל <u>דיגוקסין זה ממש ק"א</u> בעמילואידוזיס – מאוד טוקסי להם ומעלה סיכון להפרעות קצב. גם CCB ו-BB צריך להיזהר – הראשון הוא ק"א והשני ק"א יחסית. אז בעיקר משתמשים במשתנים.
  - בחולים עם תפקוד לבבי ירוד – יש לשקול אנטיקואגולציה בשל סיכון מוגבר לאירועים תרומבואמבוליים, גם אם אין להם פרפור. מנגד, אמרנו שיש לחולי עמילואידוזיס סיכון מוגבר לדימום, אז כל מקרה לגופו.
- **טיפול:**
  - היות שהפרוגנוזה המחלה לא טובה – **הטיפול הוא כמו של MM פעילה** (משלב תרופות לאינדוקציה עם Velcade ולנלידומיד וסטרואידים ← עם או בלי השתלה עצמית ← טיפול אחזקה). המטרה של הטיפול זה להפסיק את היצירה של העמילואיד ולאפשר לגוף לאט לאט לפנות אותו.

- רוב החולים עם עמילואידוזיס AL בסיכון גבוה למות מהשתלה אוטולוגית בשל המחלה הלבבית או הכלייתית הקשה. אבל יש חולים שהתגלו מוקדם להם כן אפשר לעשות השתלה אוטולוגית.

Acute Myeloid Leukemia (AML):

כללי:

- ממאירות המטולוגית בה יש **פרוליפרציה לא מבוקרת של תאים המטופואטיים צעירים**, הנובעת **מצבירת מוטציות** בתאים אלו.
- יכולה להתפתח **de-novo**, כסיבוך של **MDS** או של **מחלה מיאלופרוליפרטיבית** (למשל primary myelofibrosis).
- מדובר במחלה יחסית **אגרסיבית** עם פרוגנוזה לא מדהימה (אך יותר טובה עם טיפולים). הגיל החציוני הוא **67 שנים** – כלומר זאת מחלה של הגיל המבוגר, אך פוגשים חולים גם בגיל צעיר יותר.
- גורמי סיכון למחלה: חשיפה לקרינה במינון גבוה, טיפולים כימותרפיים כגון alkylating agents, אנטרציקלינים, תסמונות כרומוזומליות מולדות ועוד.

קליניקה:

ההתייצגות מחולקת ל-3 מרכיבים:

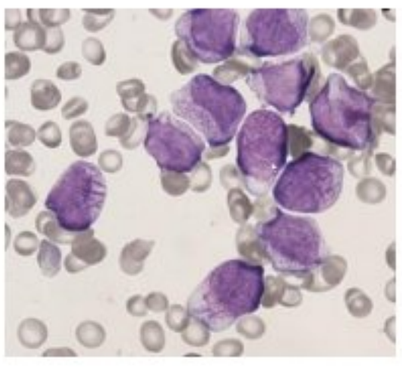
1. **אי ספיקת מח עצם** – במקום שמח העצם ייצר את מרכיבי הדם החשובים, הוא מלא בתאים לוקמיים לא תקינים שלא מאפשרים לתאים התקינים להתפתח. הביטויים העיקריים:
   - **אנמיה תסמינית** – פלפיטציות, סינקופה, type 2 MI...
   - **זיהומים** – מה שבעיקר מסכן את החולים. הזיהומים יכולים להיות מבנאליים לחיידקיים ופטרייתיים קשים. התא שסובל הכי הרבה זה נויטרופיל, ולכן פטריות וחיידקים הם הצרה הגדולה. למשל: אספרגילוזיס.
   - **דימומים** – יכולים להיות בנאליים (כמו פטכיות) או מסכני חיים (כמו מוחיים, ריאתיים או GI).
   - **במעבדה** – נצפה ל**לויקוציטוזיס משמעותי עם פגיעה ביתר השורות / פאן-ציטופניה**. כמות ה-WBC הממוצעת היא 15K כאשר ב-25-40% תהיה לויקופניה וב-20% יהיו מעל 100K תאים (היפרלויקוציטוזיס שעלול לגרום ללויקוסטאזיס – ראו מטה).
2. **ביטויים אקסטרא-מדולריים של לוקמיה** (כלומר הסננה של הרקמות השונות ע"י תאי הגידול):
   - הסננה של **החניכיים** – מאוד ייחודית ללוקמיה (הכי נפוץ ב-monocytic leukemia).
   - הסננה של **העור**
   - הסננה של ה-**CNS**
   - לחץ על איברים

   דווקא ב-AML (בניגוד ל-ALL) פחות נפוץ לראות הגדלת טחול או לימפאדנופתיה.
3. **Leukemic blast sequel** – ביטויים מטבוליים שונים מסכני חיים בלוקמיה, שנובעים מהפעולה של הבלאסטים עצמם. כולל:
   - **DIC** – בא באופן קלאסי עם APL.
   - **לויקוסטאזיס** – מספר התאים הסרטניים עולה מהר בדם (היפרלויקוציטוזיס) והם מאוד דביקים ויכולים ליצור פלאגים בכלי הדם, בעיקר בריאות, במוח ובעיניים. בבדיקת פונדוסים – sausaging. אם רואים מצב כזה – זה מצב חירום, וצריך להפחית את כמות התאים באופן הכי מהיר. הטיפול הכי יעיל – טיפול במחלה עצמה (כימותרפיה). לעיתים בחולים מאוד תסמיניים עושים גשר עם לויקו-פורזיס (מוציאים מכאנית את התאים הלבנים האלו), הבעיה היא שאם לא נטפל במחלה התאים ימשיכו להצטבר.
   - **Tumor lysis syndrome** –
     - מצב חירום רפואי. מצב שבו יש turnover מאוד גבוה של התאים הממאירים שגורם להתפרקות מהירה שלהם ושפיכה של אלקטרוליטים וחומצה אורית לתוך הדם.

- יכול להיגרם בגלל הפרוליפרציה המאוד גבוהה של הגידול עצמו (יש גידולים שיש להם נטייה כזאת כמו ברקיט לימפומה), או בגלל התחלת טיפול שהיה יעיל והתאים הסרטניים מתפרקים מהר.
- כדי להגדיר TLS מעבדתי צריך לפחות 2 מתוך 4: **חומצה אורית** גבוהה, **אשלגן** גבוה, **פוספור** גבוה או **קלציום נמוך**. למרות ש-LDH יהיה גבוה הוא אינו קריטריון אבחנתי. כדי להגדיר TLS קליני, בנוסף לקריטריונים המעבדתיים צריך שיהיה לפחות 1 מתוך 3: **איס"כ**, **הפרעת קצב** / דום לב, או **פרכוס**.
- איס"כ היא בעיקר משנית לחומצה האורית הגבוהה.
- טיפול: מניעת TLS – מתבססת על **נוזלים** (הידרציה) ומתן של **אלופורינול** בחולים בסיכון ל-TLS. במקרה של TLS שכבר התפתח – בנוסף רוצים להוריד את המסה של החומצה האורית, זאת ע"י **Rasburicase** (מפרק את החומצה האורית). ק"א ל-Rasburicase – G6PD. חשוב לשים לב שכשנותנים Rasburicase – אם לוקחים בדיקת דם לרמה של החומצה האורית בצורה רגילה היא תחזור 0 כי התרופה נמצאת במבחנה וממשיכה לפרק את החומצה האורית, במקרה זה צריך לקחת בדיקת דם במזרק שטוף הפרין או על קרח. פעם היו עושים הבססה של השתן, אבל היום יודעים שזה עלול לגרום לנזק ולא עושים את זה.

- לוקמיה חריפה היא תמיד מצב דחוף ובחלק מהמרקים גם מצב חירום. מצבים שמהווים מקרי חירום בלוקמיה חריפה: חום נויטרופני, DIC, TLS, לויקוסטאזיס. לכל אחד מהם יש סט של גיידליינס.

<u>אבחון:</u>



- **מה מגדיר לוקמיה חריפה?** אחד מהבאים:
  - **<u>מעל 20% בלאסטים</u>** <u>בדם פריפרי (במשטח דם)</u> או במח העצם. בלאסטים = תאים גדולים לא ממויינים בעלי גרעין עם כרומטין פתוח וגרעינון - אזור בהיר בתוך הגרעין.
  - **שינויים גנטיים leukemia-defining**.
  - **Extramedullary disease** – צבר של בלאסטים מחוץ למח העצם.
- בעבר היו מאבחנים לפי מורפולוגיה של התאים במיקרוסקופ. היום משתמשים בטכנולוגייה של **אימונופלורסנציה** לשם אפיון של המרקרים השונים על התאים. כמו כן, ה**גנטיקה** היא מאוד חשובה – ב-40-50% מהמטופלים נראה שינויים ציטוגנטיים בתאים הממאירים – מאוד חשוב גם לאבחנה וגם להערכת פרוגנוזה.

<u>הערכת פרוגנוזה:</u>

- **<u>הגורם הפרוגנוסטי הכי חשוב – הציטוגנטיקה</u>** של תאי הגידול – שינויים גנטיים שונים מעידים על פרוגנוזה שונה ומנבאים את התגובה לטיפול:
  - <u>פרוגנוזה טובה – **t(15:17)**</u> **(APL** – הפרוגנוזה הכי טובה 85% ריפוי), בנוסף inv(16), <u>t(8:21)</u> (סביב 55% ריפוי). (ילדים ונוער – גל 8-21, מתבגרים 15,16,17)
  - פרוגנוזה בינונית – ללא שינויים ציטוגנטיים (40% ריפוי).
  - פרוגנוזה גרועה – TP53, t(6:9), inv(3) או 7-.
- **<u>עוד גורמים פרוגנוסטיים רעים:</u>**
  - <u>גיל מבוגר</u> בעת האבחנה אחד הגורמים החשובים (ככל שמבוגר יותר הסיכוי להחלים יורד בשל סבילות נמוכה לטיפול ומחלה יותר עמידה).
  - <u>משך הזמן עם ציטופניה סימפטומטית טרם טיפול</u> (פרוגנוזה פחות טובה אם מעל 3 חודשים).
  - מצב תפקודי ירוד.
  - <u>ספירה לבנה גבוהה</u>.
  - AML משני לטיפול ציטוטוקסי / מחלה המטולוגית בבסיס.

<u>טיפול ב-AML:</u>

כולל טיפול אינדוקציה וטיפול אחזקתי.

<u>טיפול אינדוקציה:</u>

- השאלה הראשונה שאנחנו שואלים היא האם המטופל מועמד לטיפול כימותרפי אינטנסיבי (צעיר <60-65, מעט מחלות רקע וכו') או לא:
- **אם מיועד לטיפול כימותרפי אינטנסיבי** – מקבל משלב של כימותרפיות ← לרוב "**3+7**" (7 ימים **Cytarabine** + 3 ימים של **Daunorubicin**) שמוחקים את מח העצם (מורידים ב-99% את מסת המחלה), מתוך בתקווה שתוך מספר שבועות יתאושש מח עצם תקין. כיום במטופלים מתאימים מוסיפים גם טיפולים ביולוגיים שיכולים לשפר את ה-outcomes של החולים (ראו מטה).
- **אם לא מועמד לטיפול אינטנסיבי** – הולך לטיפולי נמוכי עצימות שבעבר נחשבו סמי-פליאטיביים. כיום עם הכנסת Venetoclax (ראו מטה) יש יותר אפשרויות טיפול בחולים אלו.

<u>טיפול קונסולידציה / אחזקה:</u>

- אם חולה אכן משיג הפוגה, הוא מקבל טיפול משלים – עם **כימותרפיה** (בחולים עם מדדים פרוגנוסטיים טובים כמו למשל <u>t(8:21)</u>) או **השתלת מח עצם** (בחולים צעירים עם מדדים פרוגנוסטיים רעים).
- חשוב מאוד לא לעצור אחרי האינדוקציה כי אם לא ניתן טיפול משלים המחלה תישנה.
- יש היום טכנולוגיות בשם MDR שעוזרות להעריך אם המטופל בהפוגה ומה עומק ההפוגה, וזה גם עוזר להתאים את הטיפול.

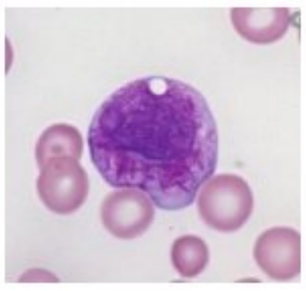
<u>השתלת מח עצם אלוגנאית:</u>

- 2 שימושים ב-AML:
  1. **חולים שלא נכנסו לרמיסיה** מלאה לאחר טיפול אינדוקציה – מביאה לריפוי ב-20% ממטופלים אלו (זאת בעצם האפשרות היחידה שמאפשרת לחולים אלו להגיע לריפוי).
  2. <u>**טיפול משלים לאחר אינדוקציה שהביאה לרמיסיה**</u> בחולים צעירים בסיכון גבוה – מקובל לתת <u>בחולים צעירים (<75) עם מדדים פרוגנוסטיים ציטוגנטיים רעים (למשל FLT3-LTD)</u>. הכי טוב מבחינת יעילות לעשות את ההשתלה לאחר רמיסיה ראשונה.

<u>טיפולים חדשים:</u>

- **טיפולים ביולוגיים:**
  - FLT3 היא אחד המוטציות השכיחות (בכשליש מהחולים). היום ניתן להוסיף טיפול ביולוגי לכימותרפיה שהוא **TKI נגד FLT3** (למשל Midostaurin) – זה משפר את ה-outcome של החולים בכ-10%.
  - **נוגדנים מונוקלונליים** – יש נוגדנים ערומים (כמו ריטוקסימאב נגד CD20 בלימפומות), נוגדנים מצומדים שמשנעים כימותרפיה לתא המטרה, או נוגדנים שמהווים אימונותרפיה (תופסים בצד אחד את התא של מחלה ובצד שני תאי מערכת חיסון ומשפעלים את מערכת החיסון כנגד התא הממאיר). בלוקמיה יש נוגדן בשם **Gemtuzumab** (Mylotarg) – נוגדן נגד CD33 הנפוץ בתאי הלוקמיה, שנושא מולקולה של כימותרפיה וכך מביא את הכימו לתא הממאיר (הוריד תמותה ב-20% בחולים עם AML בסיכון נמוך).
- **CPX-351** – תרופה שלוקחת את שתי תרופות הכימותרפיה הסטנדרטיות ואורזת אותן בצורה יעילה (ליפוזומלי) כך שהן פועלות בצורה אופטימלית בתא המטרה – העלתה את ההישרדות רק ע"י אריזה אחרת של התרופות הסטנדרטיות.
- **Venetoclax** – תרופה ש"רותמת" את מערכת האפופטוזיס למלחמה בלוקמיה. התרופה מורידה את הסף האפופטוטי של התא והופכת אותו לרגיש יותר לטיפול כימותרפי. תרופה זו אפשרה לתת טיפול בכימותרפיה במינון נמוך יותר גם לחולים שלא היו מיועדים בעבר לכימו (כמו חולים מבוגרים). נמצא בסל. העלה יעילות טיפול, אבל עדיין לא מרפא את המחלה וכרוך בסיבוכים כמו זיהומים. יש המון תרופות חדשות שנכנסות שגם עובדות על העלאת רגישות התאים לאפופטוזיס.

<u>Acute promyelocytic leukemia (APL):</u>



- סוג של AML עם פרוגנוזה טובה (85% ריפוי בעזרת טיפול מתאים).
- נגרמת מ**טרנסלוקציה (t(15:17** הגורמת ליצירת חלבון כימרי **PML-RARA** המכיל את הקולטן לחומצה רטינואית (ויטמין A).
- קלינית, אחד המאפיינים הוא **DIC**. אם יש DIC יחד עם פאנציטופניה – לחשוד ב-APL!
- התמותה העיקרית מ-APL היא מוקדמת, ולכן כ"כ חשוב לטפל מוקדם!
- **המראה הקלאסי** של התאים הוא **ציטופלסמה מלאה בגרנולות** (המכילות מולקולות המשרות DIC), חלקן במראה לינארי (**Auer rods** – ראו תמונה).
- **טיפול:**
  - הטיפול ב-APL הוא **Tretinoin** (= **ATRA** = **ויטמין A**, תרופה פומית המשרה התמיינות של תאי ה-APL) בשילוב **עם חומצה ארסנית** (ATO). ק"א יחידה לויטמין A זה היריון. כשיש DIC את המנה הראשונה של ויטמין A נותנים כבר במיון.
  - במקביל יש לתת טיפול תומך. במידה וה-DIC קשה ומלווה בדימום – בנוסף לויטמין A נטפל מייד גם ב-DIC (קריו, טסיות, FFP וכו').
  - כימותרפיה רגילה של AML (ציטרבין ואנטרציקלין 3+7) יכולה אמנם להביא לריפוי, אך עלולה דווקא לגרום להתפתחות DIC קשה בחולים אלו (התאים מתפרקים ויש שחרור של תוכן הגרנולות שמשרות DIC). הפתרון הוא ATRA במקום הציטרבין, אך נמצא שהטיפול ב-ATRA + חומצה ארסנית יעיל יותר ולכן זה הטיפול המקובל.
- **APL differentiation syndrome** – תופעה משנית לטיפול ב-ATRA (ולעיתים משנית ל-ATO) המתפתחת בתוך 3 שבועות מתחילת הטיפול. נובעת מהיצמדות של התאים הממאירים הממויינים (שהתמיינו משנית ל-ATRA) לאנדותל של כלי הדם הריאתיים. כוללת חום, אגירת נוזלים, דיספניאה, כאב בחזה, תסנינים בריאות, נוזל פלאורלי ופריקרדיאלי עם היפוקסמיה. הטיפול – סטרואידים, כימותרפיה וטיפול תומך. במקרים קשים מפסיקים באופן זמני טיפול ב-ATRA.

לויקמיות כרוניות:

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL):

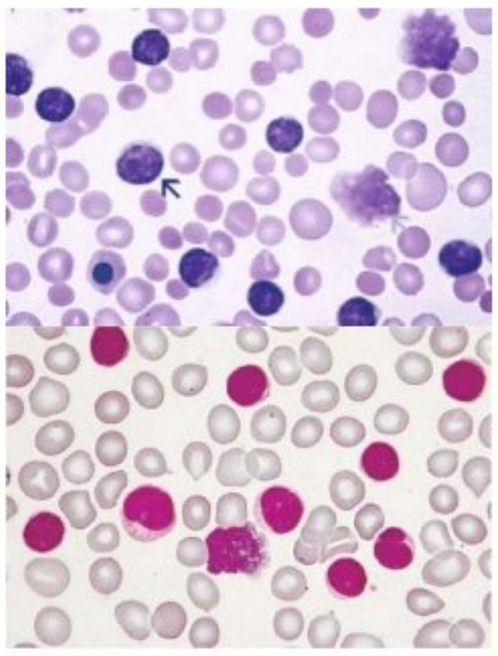
כללי:

- **ממאירות** (פרוליפרציה מונוקלונלית) **של תאי B בוגרים** המאופיינת ב**לימפוציטוזיס של מעל 5000** למיקרוליטר בדם פריפרי. לעיתים מוכנסת תחת קבוצת לימפומות אינדולנטיות מקבוצת NHL.
- הלוקמיה הנפוצה ביותר בעולם המערבי.
- **גיל חציוני** באבחנה – **71**. יותר גברים ובלבנים. יש קשר משפחתי, אין קשר לקרינה.
- לרוב אסימפטומטית, אך ייתכנו עייפות, לימפאדנופתיה וזיהומים חוזרים (ראו מטה).
- מחלה בעלת אופי **אינדולנטי**, מהלך וריאבילי, **קשה לריפוי**. חציון הישרדות – 9 שנים.
- **לרוב לא דורשת טיפול אלא מעקב** (כימותרפיה שניתנת בשלב מוקדם יכול אפילו לקצר את החיים).

סיווג ופרוגנוזה:

- **Staging** נעשה לפי שיטת Rai או Binet, שתיהן לוקחות בחשבון הופעת לימפאדנופתיה, הפטוספלנומגליה וציטופניות המשניות למעורבות מח עצם – נוכחות אנמיה ו/או תרומבוציטופניה (שלא משניות לתופעות אוטואימוניות!!!) מעבירה ל-stage הגבוה ביותר (III/IV או C). כלומר, תופעות אוטואימוניות לא משפיעות על ה-stage.
- **גורמים פרוגנוסטיים שליליים:**
  - שלב מתקדם של המחלה.
  - זמן הכפלה קצר (<6 חודשים).
  - β2-microglobulin >4 (מדד פרוגנוסטי בכמה ממאירויות המטולוגיות אינדולנטיות).
  - CD38 ו-ZAP70 חיובי.

- נוכחות מוטציות באזור הוריאבילי של השרשרות הכבדות של הנוגדנים (IGHV = ImmunoGlobulin Heavy Chain Variable region).
- שינויים ציטוגנטיים – del17p, del11q, מוטציות ספציפיות כמו TP53.



אבחנה:

- רוב החולים יתגלו באופן מקרי בעת ביצוע **ספירת דם** רוטינית עם זיהוי לימפוציטויזס. **במשטח דם** – ריבוי לימפוציטים חלקם "מרוחים" (**smudge cells**).
- כאשר מזהים לימפוציטוזיס ← יש להשלים **Flow cytometry** **של הדם הפריפרי** (FACS). אם ב-flow יש נוכחות של תאי B קלונליים בכמות ≥ **5000/µl** עם **מרקרים תאיים** מתאימים (חיוביים ל-CD19, CD20, **CD5**, קלונליות לקאפא / למבדא) – מספיק לאבחנה. לרוב אין צורך במח עצם או הדמייה כלל גופית.
- אם יש תאי CLL אך בכמות לא מספקת בשביל אבחנה, ללא מעורבות בלוטות לימפה, טחול או כבד וללא ציטופניות – מכונה MBL (monoclonal B cell lymphocytosis) המהווה פרקורסור ל-CLL עם התקדמות ל-CLL ב-1-2% בשנה (סוג של ה-MGUS של CLL).

סיבוכי CLL:

- **כשל מח עצם** – אנמיה, תרומבוציטופניה ו/או נויטרופניה **ע"ר תפיסה של מח העצם ע"י תאי הגידול**. יכולה להיות גם אנמיה מבודדת ע"ר **Pure red cell aplasia** משנית ל-CLL. במקרה של אנמיה היפופרוליפרטיבית מבודדת ע"מ להבדיל בין שתי האפשרויות – יש צורך בבדיקת מח עצם. חשוב להבדיל מציטופניות ע"ר הרס אוטואימוני שגם יכולות להיות חלק מ-CLL (ראו מטה) – במקרה של אנמיה ע"ר כשל מח עצם – נצפה לרטיקולוציטופניה (אזור של 0.5-1%).
- **זיהומים:**
  - **הסיבה המרכזית לתחלואה ותמותה** בחולי CLL. נובע מהמחלה עצמה או מהטיפול בה (לעיתים יש צורך בפרופילקסיס ל-PCP וזיהומים ויראליים). החולים בסיכון לזיהומים טיפיים ואטיפיים.
  - **היפוגאמאגלובולינמיה** נפוצה ב-CLL ומקושרת לסיכון מוגבר לזיהומים (סינוסיטיס, ברונכיטיס, עור, UTI). מהווה אינדיקציה לטיפול ב-**IVIg** בחולים עם זיהומים חוזרים / עם ברונכיאקטזיות / אינפלואנזה / זיהומים קשים.
- **ממאירויות שניוניות** – הכי נפוץ עור, שד ופרוסטטה.
- **סיבוכים אוטואימוניים:**
  - הכי נפוץ זה ציטופניות אוטואימוניות (AIHA ו-ITP), אך ייתכנו גם GN, ווסקוליטיס ונוירופתיות.
  - **אנמיה המוליטית אוטואימונית – AIHA**:
    - אנמיה המוליטית אוטואימונית מהסוג ה"חם", ובהתאם לכך משנית לנוגדני IgG אליהם מאקרופאגים נקשרים והורסים את ה-RBCs, עם המוליזה שמתבצעת בעיקר בטחול, בכבד ובמח העצם (איפה שהמקרופאגים נפוצים).
    - לרוב מתייצגת כאנמיה מבודדת וחדה (מתפתחת תוך מספר ימים) עם סימני המוליזה קליניים (חיוורון, צהבת, ספלנומגליה) ומעבדתיים (אנמיה נורמו/מאקרו, בילירובין ו-LDH מוגברים, הפטוגלובין נמוך, רטיקולוציטוזיס נניח סביב 10% / >100K) וקומבס חיובי (כאמור IgG).
    - כמעט תמיד יש צורך בטיפול – **עירויי דם** (בחולים עם אנמיה סימפטומטית קשה, דם ללא הצלבה מתאימה אך כן ABO מתאים), ואימונוסופרסיה (**סטרואידים** ו**ריטוקסימאב**). במקרים עמידים לטיפול יש צורך גם בהתחלת טיפול ב-CLL עצמו.
  - **ITP** – קשה להפריד מתרומבוציטופניה משנית לפגיעה של CLL במח העצם. לרוב מטפלים כשטסיות יורדות מתחת ל-20-30K או בעת סיבוכי דימום / לפני פרוצדורה פולשנית הכרחית. הטיפול הראשוני הוא **סטרואידים** ו-**IVIg**, עם **ריטוקסימאב** לקבלת רמיסיה ארוכה. עוד אפשרות – **TPO**.
  - **Richter's transformation** – טרנספורמציה מ-CLL ללימפומה אגרסיבית (בעיקר **DLBCL**). הקליניקה המכוונת – התקדמות מהירה של אדנופתיה בעיקר במיקום מסוים, סימפטומים

קונסטיטוציונליים (B), LDH מוגבר. במידה שיש חשד – השלב הראשון הוא PET-CT ואז ביופסיה. לרוב הטיפול הוא RCHOP או EPOCH-R. פרוגנוזה לא טובה.

טיפול:

- ברוב המטופלים – הגישה היא **watchful waiting**, כאשר טיפול ב-CLL שמור לחולים עם מחלה פעילה או סימפטומטית. נוכחות סיבוכי CLL לא מחייבים התחלת טיפול ב-CLL, אלא לרוב טיפול סימפטומטי בסיבוכים עצמם (ראו מטה).
- **אינדיקציות להתחלת טיפול ב-CLL:**
  1. סימפטומים קונסטיטוציונליים (**סימני B** ועייפות קיצונית).
  2. עדות ל**כשל מח עצם** (החמרה באנמיה / תרומבוציטופניה – שלא קשורה להרס אימוני!)
  3. **אנמיה או תרומבוציטופניה אימוניות משמעותיות** – רק אם **רפרקטוריות** לטיפול סטנדרטי!
  4. **אדנופתיה או ספלנומגליה מאסיביות** (טחול >6 ס"מ מתחת לקשת הצלעות, קשריות >10 ס"מ), פרוגרסיביות או סימפטומטיות.
  5. **לימפוציטוזיס פרוגרסיבי** (עלייה מעל 50% בחודשיים או הכפלה בפחות מחצי שנה).
- במקרה שמופיעות האינדיקציות לעיל – טרם התחלת טיפול יש לשלול התמרה ללימפומה אגרסיבית.
- **הטיפול במחלה עצמה (כשיש אינדיקציות):**
  - בעבר הטיפול הסטנדרטי היה כימותרפיה, אך בעשור האחרון שינוי דרמטי בטיפול.
  - הטיפול המקובל כיום כקו ראשון הוא טיפול פומי במעכבי טירוזין קינאז (BTK inhibitors) או מעכב BCL2, עם או בלי **Rituximab**.
  - BTK inhibitors – **Ibrutinib** – אנטי BTK הראשון. ת"ל כוללות ארתרלגיה/מיאלגיה, פריחה, שלשול, דיספפסיה, עלייה בסיכון לדמם (בייחוד יחד עם א"ק או בניתוח), יל"ד ו-AFIB. תרופה דור שני מקבוצה זו – **Acalabrutinib** (כמו איברוטיניב רק עם הקלה מתופעות הלוואי) – פחות ת"ל.
  - BCL2 inhibitors – **Venetoclax**. מוריד סף אפופטוזיס לתאים.
  - טיפולים נוספים (קווים מתקדמים) – השתלת מח עצם, CAR-T, תרופות אימונומודולטוריות.
- **טיפול סימפטומטי בסיבוכי המחלה:**
  - IVIg לחולים עם היפוגאמאגלובולינמיה וזיהומים חוזרים או קשים, או ב-ITP.
  - GCSF לטיפול בנויטרופניה.
  - אימונוסופרסיה (סטרואידים וריטוקסימאב) ב-AIHA או ITP.

CML:

- ממאירות המטולוגית המאופיינת בפרוליפרציה של תאי גזע המטופואטיים. ה"מנוע" במחלה הוא החלבון **BCR-ABL** – **טירוזין קינאז** שפעיל ללא בקרה המהווה תוצר של **טרנסלוקציה 9:22** ("**כרומוזום פילדלפיה**").
- פיתוח של מעכבי טירוזין קינאז חולל מהפיכה בטיפול ב-CML, כאשר התמותה ירדה מ-10-20% ל-2% בשנה וההישרדות כיום עלתה ל-86% ב-10 שנים.
- **קליניקה:**
  - לרוב מתגלה בשלב הכרוני באופן מקרי בבדיקות דם שגרתיות.
  - אם יש **סימפטומים** לרוב הם משניים ל**אנמיה** (חולשה, עייפות) **וספלנומגאליה** (כאב LUQ, שובע מוקדם).
  - **במעבדה** – **אנמיה**, **לויקוציטוזיס** עם נוכחות צורות צעירות, **באזופיליה**, **אאוזינופיליה ותרומבוציטוזיס** (תרומבוציטופניה נדירה ומצביעה על פרוגנוזה גרועה). כמו כן, רמות מוגברות של **B12**, **חומצה אורית** ו-**LDH**.
- **אבחנה:** ממצאים אופייניים במח העצם ובדם, יחד עם הדגמת טרנסלוקציית **9:22** בציטוגנטיקה / חלבון **BCR-ABL** ב-FISH או RT-PCR.
- **טיפול:**
  - הטיפול המקובל – **מעכבי טירוזין קינאז** (TKI) למשל: **Imatinib** (**גליבק**) (**Tyrosine kinase – Tinib inhibitor**). טיפול יומיומי, לכל החיים. מדובר בטיפול יעיל עם טוקסיות נמוכה. מביא לרמיסיה במרבית החולים.

- אם המחלה לא מגיבה לגליבק / מפסיקה להגיב – יש **TKIs חדשים יותר** כמו Nilotinib שהם פוטנטיים יותר ומהווים קו שני.
- כיום השתלת מח עצם שמורה רק למקרים שעמידים ל-TKIs (בייחוד במחלה בלאסטית).
- כיום כבר אין מקום לטיפול באינטרפרון (שהיה מקובל בעבר בחולים שלא יכלו לעמוד בהשתלת מח עצם), חוץ מנשים בהיריון.

לימפומות:

כללי:

סיווג לימפומות:

- מלבד lymphoblastic lymphoma, כל הלימפומות הן **mature neoplasms**. ה- mature neoplasms מחולקות ל:
  - **Hodgkin's lymphoma (HL)** – לימפומה של mature B cells.
  - **NHL** – כולל בתוכו Mature B cell neoplasms (ובתוכם טווח מאוד גדול החל מ-**CLL**, **Follicular lymphoma** שהיא הלימפומה האינדולנטית השכיחה ביותר, **DLBCL** שהיא האגרסיבית השכיחה ביותר, **ברקיט** שהיא הכי אגרסיבית ועוד) וכן Mature T cell neoplasms (עם NK/T-cell lymphomas).
- אפשר גם לחלק את הלימפומות לחלוקה פרקטית – **לפי אגרסיביות**:
  - **לימפומות אגרסיביות** שיכולות להרוג את המטופל ולכן **דורשות טיפול בכל מקרה**, עם ריפוי ב-50-70%.
  - **לימפומות אינדולנטיות** – מתפתחות בד"כ לאורך שנים. ברוב המקרים מתגלות כשהן כבר מפושטת. לרוב לא ניתן לרפא אותן. במחלות אלו לא צריך לטפל מוקדם, אלא **מטפלים רק כאשר המחלה נהיית או סימפטומטית או עם עומס מחלה רב**.

אבחנה ובירור:

אבחנה ראשונית:

- בשלב ראשון עושים **הדמיה** – אם יש זמן PET-CT מההתחלה ואם לא אז total body CT.
- לאחר מכן יש צורך ברקמה ע"י **ביופסיה**:
  - **בדיקת הבחירה היא excisional biopsy** (מאפשרת סיווג של הלימפומה).
  - אם אי אפשר – אז True-cut biopsy תחת US או CT.
  - FNA לא מתאים לאבחנה של לימפומה (יכול לעזור בשלילת ממאירויות אפיתל או לזהות חזרת מחלה וגם אז עדיף ביופסיה).
- מבחינת **בחירת הבלוטה לדגימה**:
  - עדיף ללכת לבלוטה הגדולה ביותר (צריך מעל 2 ס"מ).
  - בלוטות הלימפה המועדפות: סופרה-קלוויקולרית (yield של 75-90%) > צווארית / אקסילרית (60-70%) > אינגווינלית (30-40%).
  - אם יש PET-CT – עדיף ללכת למקום **שקולט הכי הרבה**.
- בפתולוגיה מסתכלים על **אימונוהיסטוכימיה** – צביעות שונות ע"מ לאפיין את התאים האלו. אפשר להשתמש במרקרים נוספים כמו **שינויים כרומוזומליים** כפי שמתבטאים בקריוטיפ או FISH כדי לדייק את האבחנה. כיום נכנסים יותר ויותר לשימוש פאנלים מולקולריים כדי לסווג את תתי הסוגים של הלימפומות.

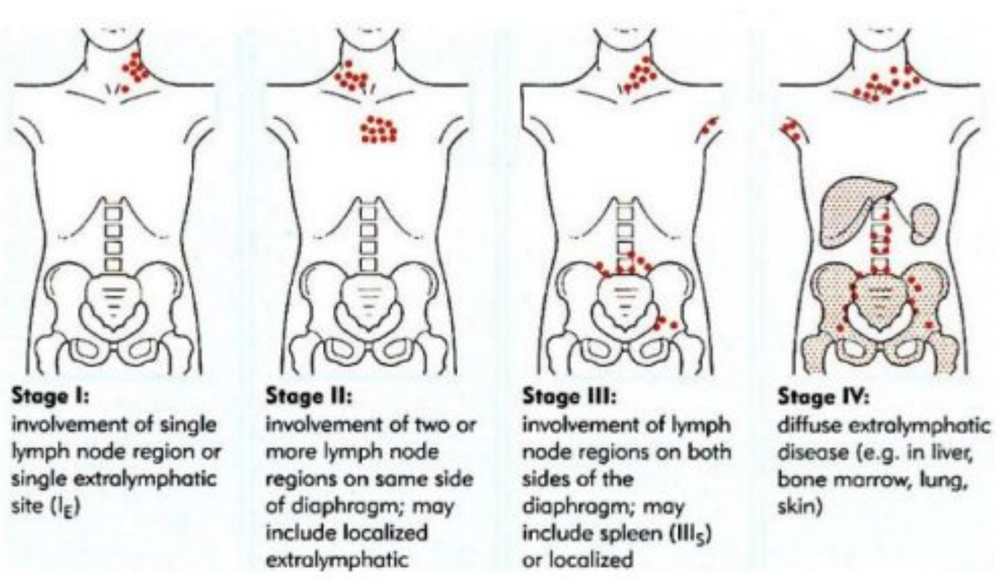
בדיקות שיש להשלים:

- **מעבדה:**
  - ס"ד, כימיה עם LDH וחומצה אורית.

- β2 microglobulin – הרבה פעמים יהיה מוגבר בלימפומות (ומיאלומה), אך זאת אינה בדיקה אבחנתית אלא פרוגנוסטית (בעיקר בלימפומות אינדולנטיות). לא ספציפית. כלומר, היא בדיקה שלא משמשת בלימפומות אגרסיביות ואינה אבחנתית.
- HIV, הפטיטיס B (כולל HBc Ab כי יש טיפולים כמו ריטוקסימאב שמעלים סיכון לראקטיבציה של HBV לטנטי – במידת הצורך נותנים טיפול פרופילקטי).
- בחלק מהמקרים לוקחים אלקטרופורזה, אימונופיקסציה וקומבס – בעיקר ב-CLL ולימפומות אינדולנטיות, לשם מעקב.

- **<u>אקו לב</u>** – <u>תמיד עושים לפני התחלת טיפול באנטרציקלינים</u> ע"מ להעריך את תפקוד חדר שמאל.
- הסדרת עניין הפוריות (בהנחה שיש זמן).
- **PET-CT** עם FDG:
  - צריך לעשות **בכל הלימפומות האגרסיביות וברוב האינדולנטיות**.
  - רוב הלימפומות קולטות יפה. לימפומות שפחות קולטות (ולא חייבים PET) – CLL, וולדרשטרום (LPL), marginal zone lymphoma.
  - עפ"י תוצאות ה-PET עושים scoring (דביל – עפ"י עוצמת הקליטה של הבלוטות) ו-staging של הלימפומה.
- בד"כ לא צריך MRI, CT של המוח או ניקור מותני.
- **ביופסיית מח עצם** –
  - **בלימפומות האגרסיביות ובהודג'קין** ברוב המקרים אם יש PET-CT **לא צריך** ביופסיות מח עצם (מכיוון שהיעילות של PET לזיהוי מעורבות של מח עצם היא גבוהה ומספקת).
  - **בלימפומות האינדולנטיות** – על הנייר **יש צורך** בביצוע מח עצם, אך פעמים רבות לא עושים כי זה לא ממש ישנה את מה שעושים אם המטופל (אלא אם יש ציטופניות משמעותיות או לשם אבחנה אם אין בלוטה שאפשר לקחת).

<u>Staging:</u>



- Stage I – צבר בלוטות באתר אחד.
- Stage II – 2 או יותר אתרים מעורבים באותו צד של הסרעפת.
- Stage III – אתרים משני צידי הסרעפת.
- Stage IV – אתרים אקסטרא-נודליים (כבד, עצמות, מח עצם, ריאות, עור).

<u>Non-Hodgkin Lymphoma:</u>

- הלימפומה הנפוצה ביותר (**90% מהלימפומות**). הסרטן ה-7 בשכיחות. קצר יותר בגברים וקצת יותר בלבנים. הרוב מעל גיל 40, גיל חציוני מעל 60 באבחנה.
- **מצבים של כשל חיסוני** (מולד או נרכש) מהווים **פרדיספוזיציה** ל-NHL.
- ההיארעות של NHL הלכה ועלתה בעשורים האחרונים. עם זאת, ההישרדות השתפרה לאורך השנים.

<u>Diffuse Large B Cell Lymphoma:</u>

- <u>הלימפומה השכיחה ביותר</u> – מהווה כשליש ממקרי ה-NHL.
- מדובר בלימפומה **אגרסיבית** המתייצגת ב-60-70% בשלב מתקדם.
- **סיווג פרוגנוסטי** – לא משמש כיום לקביעת טיפול. המדד הבסיסי נקרא IPI, וכולל גיל (>60 פרוגנוזה רעה), LDH, מצב תפקודי (ירוד ← פרוגנוזה רעה), stage (III ומעלה פרוגנוזה רעה), כמות האתרים האקסטרא-נודליים (מעל 1 פרוגנוזה רעה).

קליניקה:

- מתבטא בעיקר בהגדלת בלוטות לימפה.
- רק ל-40% יהיו תסמיני B.
- כ-50% יהיו עם LDH מוגבר.
- עד 40% יהיו עם מעורבות מחוץ לבלוטות לימפה – כולל מח עצם, CNS, GI, תירואיד, כבד, עור ועוד.

טיפול:

- **מטפלים בכולם!** בשל אופייה האגרסיבי (ובניגוד ללימפומות האינדולנטיות בהן אפשר לעיתים לעקוב), ב-DLBCL כל החולים, ללא קשר ל-stage או סימפטומים, מקבלים טיפול.
- **טיפול קו ראשון:**
  - **הטיפול הסטנדרטי** המקובל הוא ב-**R-CHOP:**
    - כולל ציקלופוספמיד, דוקסירוביצין, וינקריסטין, פרדניזון וריטוקסימאב.
    - מביא לריפוי בכ-60% מהחולים עם DLBCL. לרוב הישנות ב-5 השנים הראשונות.
    - דוקסירוביצין – נקרא גם אדריאמיצין, סוג של אנטרציקלין. יכול להיות קרדיוטוקסי ולכן חולים עם איס"ל לרוב לא יקבלו פרוטוקול R-CHOP (או שיקבלו אותו ללא אנטרציקלינים).
    - Rituximab – נוגדן נגד CD20. הטיפול היחיד שהראה שיפור בהישרדות כוללת בחולים עם DLBCL. ת"ל אפשריות – אלרגיה, רה-אקטיבציה של HBV, פנאומוניטיס, תרומבוציטופניה אקוטית, late onset neutropenia (אפילו שנה מסיום הטיפול, מגיב ל-GCSF), היפוגאמאגלובולינמיה, סיכון לזיהומים.
- **קווי טיפול נוספים (במקרה של חזרה / היעדר תגובה):**
  - עד היום הקו הבא לטיפול בחזרה הוא טיפול הצלה ב**פרוטוקול ICE + השתלה עצמית** – נותנים למטופל כימו מאוד אגרסיבית שהורסת לגמרי את מח העצם ואז מחזירים לו תאי אב שנלקחו מבעוד מועד ע"מ לאושש את מח העצם.
  - מה שמשנה היום את המשחק זה **CAR-T** (Chimeric antigen receptor T cells) –
    - אוספים את תאי ה-T של החולה, שולחים אותם למעבדה בחו"ל שם עושים להם מניפולציה (מכניסים להם רצפטור ל-CD19 שעבר שינויים גנטיים כך שהוא יוביל לפעילות מוגברת כנגד CD19 הנמצא על תאי B), עושים כימותרפיה יחסית קלה ואז מחזירים את אותם סופר תאי T. תאי ה-CART נקשרים לתאי ה-B והורגים אותם.
    - מביא להפוגה מלאה וארוכה ב-40%.
    - היום מתחיל לעלות כאפשרות בתור קו 2 (עוד לפני השתלה עצמית) – נכנס לסל. נמצא גם כאפשרות טיפול בלימפומות אחרות, לוקמיות ו-MM.
    - תופעות הלוואי העיקריות נובעות משחרור של ציטוקינים כתוצאה מהפעילות המואצת של אותם תאי T – **CRS** (cytokine release syndrome – חום, סימנים קונסטיטוציונליים, ירידת ל"ד עד כדי צורך באמינים ודסטורציה. הטיפול בסטרואידים וכן anti-IL6) ו-**ICANS** (סימנים נוירולוגיים – עייפות, רעד בכתיבה, עד כדי שקיעה הכרתית ופרכוסים, גם כאן הטיפול הוא סטרואידים).
  - **Bispecific antibodies** – נוגדנים שנקשרים מצד אחד לתאי לימפומה ומצד שני לתאי T, ומפעילים את תאי ה-T נגד תאי הלימפומה. יש סוגים שונים שנמצאים בשלבים שונים של אישור. הולך והופך יותר ויותר נפוץ. הת"ל דומות ל-CAR-T אך בדרגה פחותה משמעותית (לכן נחשבים יותר בטוחים).
  - רק אם רפרקטורי להכל – לשקול השתלה אלוגנאית.

Follicular lymphoma:

- הלימפומה האינדולנטית השכיחה ביותר. לימפומה של תאי B. בשל אופייה האינדולנטי, פעמים רבות מאובחנת בשלבים מתקדמים ולרוב לא ניתנת לריפוי. שרידות ממוצעת 15-20 שנים.
- **קליניקה:** ברוב המקרה תתייצג עם לימפאדנופתיה ללא כאבים. לרוב ללא תסמיני B או LDH מוגבר (אם הם מופיעים – לחשוב על התמרה ל-DLBCL).
- גיל חציוני סביב 65.
- מחלקים ל-**grades** לפי **כמות התאים הגדולים** ביחס לקטנים (יותר תאים גדולים ← grade גבוה).
- במעל 85% מה-FL תהיה **טרנסלוקציה 14:18** עם ביטוי יתר של החלבון **BCL2**.
- **β2-microglobulin** הוא סימן פרוגנוסטי בלימפומות אינדולנטיות וגם כאן.

טיפול:

- היות שזו מחלה אינדולנטית, **בחולים אסימפטומטיים עם עומס מחלה נמוך לרוב רק עוקבים**. מטפלים רק כשיש עומס מחלה משמעותי (עם מחלה סימפטומטית / פגיעה בתפקוד איברים).

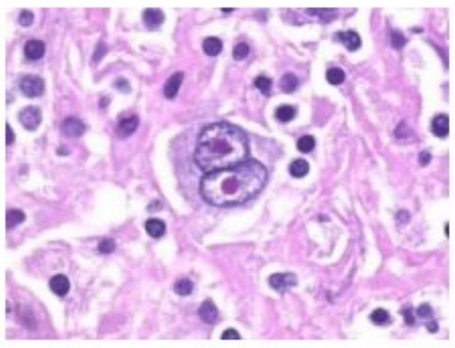
- **עקרונות הטיפול** (למי שנמצא מתאים)**:**
  - פרוטוקול **R&B** – **Bendamustin** יחד עם **Rituximab**. בדומה ל-DLBCL הדבר היחיד שהראה שיפור בהישרדות הוא הוספה של ריטוקסימאב לטיפול כימותרפי ולכן יינתן לכל החולים.
  - לאחר האינדוקציה יש אפשרות לתת **טיפול אחזקתי בריטוקסימאב** – משפר זמן עד חזרה.
  - CAR-T – הראה תוצאות מופלאות באנשים אחרי 3 קווי טיפול. בסל מהשנה!!!
  - למרות שהמחלה מאוד רגישה לכימותרפיה והקרנות, **לרוב לא ניתן להשיג ריפוי**, והמחלה חוזרת ברוב המקרים (אז מחדשים טיפול).

טרנספורמציה מ-FL ל-DLBCL:

- קצב של עד 3% בשנה, סה"כ בכ-40% מהמטופלים לאורך מחלתם. לרוב אירוע דיי קטסטרופלי (בעיקר אם זה כבר אחרי שהמטופל קיבל טיפול).
- **יחשיד**: החמרה קלינית עם סימני B, הגדלת קשריות לימפה, עליית LDH, קליטה פתולוגית במיוחד ב-PET-CT.
- במקרה זה – יש **להשלים ביופסיה מבלוטת לימפה**.
- במידה ואכן DLBCL – החלטה על טיפול בהתאם (אם לא קיבלו עדיין אנטרציקלינים – RCHOP, אם כבר ראו – טיפולי הצלה והשתלה עצמית).

Burkitt Lymphoma:

- הלימפומה **האגרסיבית ביותר**.
- יחסית נדירה במבוגרים. נמצאת **בשכיחות יותר גבוהה בחולים מדוכאי חיסון** כמו **HIV**.
- הצורה האנדמית של ברקיט (בעיקר באפריקה) קשורה ל-**EBV**.
- **קליניקה –** מתאפיינת במהלך קליני חריף עם לימפאדנופתיה פריפרית ואבדומינלית שגדלה מהר, עם התקדמות מהירה ופיזור למח העצם וה-CNS.
- **היסטולוגית** – תאים הומוגניים מסוג B, בינוניים בגודלם, מיטוזות מרובות, עם מאקרופגים ריאקטיביים שיוצרים מראה של **Starry sky**.
- **טיפול** – יש להתחיל טיפול **תוך 48 שעות** מהאבחנה. הפרוטוקול הטיפולי הנפוץ – **EPOCH-R** (בדומה לכל הלימפומות האגרסיביות מאוד). חובה לתת טיפול פרופילקטי ל-CNS. שיעורי תגובה טובים, **70-80% ריפוי**.



Hodgkin Lymphoma:

- לימפומה ממקור **תאי B**. מהווה כ-**10% מכלל הלימפומות**. יותר **בצעירים**.
- בביופסיה – nodular sclerosis עם תאי **Reed Sternberg**.
- נחלקת ל-4 סוגים, כאשר הנפוצים הם nodular sclerosis ו-Mixed cellularity.
- **גורמי סיכון: HIV**, כנראה גם **EBV** (בעיקר עם HIV).
- **קליניקה: לימפאדנופתיה** (לרוב בחלק העליון של הגוף מתחיל מהצוואר כלפי מטה, ייתכן מתחת לסרעפת בעיקר בגברים), **סימני B** (בכשליש), FUO, **תופעות מיוחדות**: אריתמה נודוזום, גרד, cerebellar degeneration, תסמונת נפרוטית (minimal change), ציטופניות אימוניות, היפרקלצמיה (מתווכת גרנולומות או מעורבות עצם), כאב בבלוטות לימפה לאחר שתיית אלכוהול.
- **אבחנה:** ע"י זיהוי התאים הממאירים בביופסיה. ה-staging לפי נוכחות סימני B וממצאי ה-PET.
- ב-HL יש **חשיבות אדירה ל-PET-CT** מבחינה פרוגנוסטית והחלטה על טיפול גם תו"כ הטיפול.
- מחלקים את ה-HL למחלות שהן מוקדמות (מצד אחד של הסרעפת) ומאוחרות (משני צידי הסרעפת), ואת המוקדמות לאלו שהן favourable (מעט אתרי בלוטות, עומס מחלה נמוך, ESR תקין) ו-unfavourable.

טיפול:

- הפרוטוקול הסטנדרטי – **ABVD + קרינה**.
  - במחלה מוקדמת favorable – מעט כימותרפיה ומעט קרינה.
  - במחלה מוקדמת unfavorable – יותר כימותרפיה ויותר קרינה.

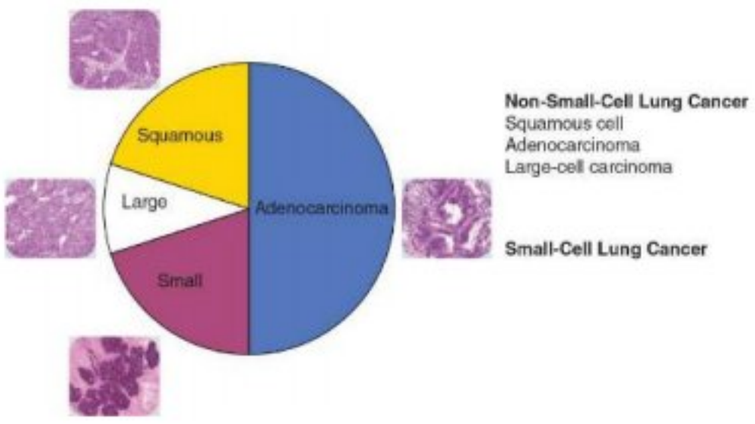
- במחלה מתקדמת – מבינים מה הפרוגנוזה הראשונית של המטופל (עפ"י score של IPS) – ולפי זה מחליטים על הטיפול הראשוני. לרוב כימו יותר אגרסיבית.

- בכל מקרה **לא בוחרים פרוטוקול אחד ואיתו ממשיכים, אלא עפ"י תוצאות ה-PET-CT תו"כ הטיפול מחליטים על המשך** הטיפול ושינוי בתרופות (אם מגיבים ממשיכים בטיפול, אם לא משנים).
- בניגוד ל-NHL, בהודג'קין קלאסי **אין מקום לריטוקסימאב** (כי אין ממש CD20, אבל יש CD30).
- **Brentuximab** – נוגדן נגד **CD-30** (שנמצאי על תאי HL) שמחובר לכימותרפיה כך שהוא מכניס אותה לתאי הגידול. משמש בחולים עם חזרה ולאחרונה הראה שיפור בהישרדות כשמוסיפים אותו לטיפול קו ראשון ב-AVD (ולכן A**B**VD).
- **קווים מתקדמים בעת חזרה** – טיפול **הצלה כימותרפי + השתלה עצמית.** אפשר לתת **Brentuximab** בחולים שלא קיבלו קודם. עוד אפשרות – אימונותרפיה עם **Checkpoint inhibitors** (מונע את היכולת של תאי הגידול להשתיק את תאי ה-T) – נמצא בסל לקו מתקדם. אם לא מגיב לכל הקווים – אפשר לעשות **השתלה אלוגנאית** (יכולים להגיב גם במחלה רפרקטורית).

סרטן ריאה:

- סוג הסרטן שמוביל להכי הרבה מקרי תמותה (אך עם השנים חלה ירידה בתמותה). מופיע יותר בגברים.
- הגורם העיקרי הוא עישון (אולם כיום 60% מהמקרים החדשים הם באנשים ללא עישון פעיל / בלא מעשנים). עישון אקטיבי מסוכן מפאסיבי – מגביר את הסיכון לסרטן ריאות פי 20 לעומת לא מעשנים.
- לאחר הפסקת עישון הסיכון פוחת אך לא משתווה לאלו שלא עישנו (אם מפסיקים לפני גיל העמידה מפחית את הסיכון ב>90%), ויש יתרון גם בהפסקת עישון לאחר אבחנה.
- **סקירה:** צ"ח לא נמצא כמפחית תמותה או מביא לגילוי מוקדם. כיום ההמלצה היא על ביצוע **CT עם פרוטוקול קרינה נמוך** באנשים בסיכון גבוה לסרטן ריאות (גיל 55-74, עם ≥30PY, שעדיין מעשנים או שהפסיקו ב-15 שנים האחרונות) – הוכח כמפחית תמותה. אולם, ה-CT מביא להרבה FP שגורם לבירורים מרובים מיותרים.

סוגי סרטן ריאה:



- **סוגי גידולים:**
  - Small cell lung cancer (**SCLC**)
  - **Non-SCLC** – כולל: אדנוקרצינומה (**ACA**, הכי נפוץ), Squamous cell carcinoma (**SCC**) ו-Large cell carcinoma (**LCC**).
- **SCLC** ו-**SCC** הכי מקושרים ל**עישון** (Smoking), אך כל הסוגים יכולים להתפתח במעשנים.
- **אדנוקרצינומה** היא הסוג הכי נפוץ באנשים **ללא היסטוריה של עישון** (או עישון קל בלבד בעבר), **נשים** ובמבוגרים **מתחת לגיל 60**.
- **ACA** ו-**LCC** נוטים להימצא **בפריפריה** של הריאה, בעוד ש-**SCLC** ו-**SCC** נוטים להימצא **במרכז** סמוך למיצר.
- **SCLC** יכול להיות באסוציאציה למגוון **תופעות פארא-נאופלסטיות** (למשל Eaton-Lambert הדומה למיאסטניה גרביס ב-1% מחולי SCLC).
- **SCC** הכי מקושרת להפרשת **PTHrp** והיפרקלצמיה של ממאירות.

אבחון:

- **דגימת רקמה** נדרשת לשם אישוש האבחנה וקביעת סוג הגידול (ובכך הטיפול) – **תבוצע בכל החולים** עם חשד לסרטן ריאה. בחולים עם חשד למחלה מטסטטית – עדיף ביופסיה של אתר מרוחק. עדיף core biopsy. ניתן ליטול ביופסיה מהריאה **בברונכוסקופיה** עם/בלי US (בייחוד בגידולים באזור מרכזי כמו SCLC או SCC או בתוך הברונכוס כמו קרצינואיד), או **דרך דופן ביהח"ז** תחת הדמיה (בעיקר בגידולים פריפריים כמו ACA ו-LCC). אם יש תפליט פלאורלי חשוד לממאירות – יש

לנקרו, ואם שלילי אז ניקור חוזר. ציטולוגיה מכיח היא ספציפית אך לא רגישה (יותר בגידולים מרכזיים).

- **בחולים עם NSCLC** – יש **חשיבות גבוהה ל-staging** לשם החלטה על טיפול, לכן יש לבצע:
  - **PET-CT** – טוב בזיהוי גרורות ובלוטות לימפה מעורבות >1.5 ס"מ. יכול להיות **FN** ב: סוכרת (יש הרבה סוכר בדם ולכן לא תהיה קליטה מוגברת של הרדיואקטיבי שמתחרה), נגעים<8 מ"מ ובגידולים הגדלים לאט (כמו קרצינואיד ו-ACA עם דרגת התמיינות גבוהה, כמו Bronchoalveolar Ca). יכול להיות **FP** בזיהומים ומחלות גרנולומטוטיות (כמו TB). לכן, PET הוא לא אבחנתי לבדו – תמיד צריך רקמה.
  - אם נשללה מחלה מטסטטית – יש **לבדוק מעורבות בלוטות לימפה ע"י דגימתן** (בטכניקות minimally invasive או אינבזיביות), בכל החולים עם בלוטות מוגדלות ב-CT או PET, עם גידולים גדולים או בשליש הפנימי של הריאה.
  - MRI יכול לעזור בחשד למעורבות מוחית וב-Pancoast tumor לזיהוי מעורבות פלקסוס ברכיאלי, אך לא רוטיני.
- **בחולים עם SCLC:** ההמלצה היא להשלים **PET-CT ו-MRI מוח לכולם** (יהיה חיובי ב-10% מאסימפטומטיים). אם יש קליניקה של spinal cord compression – יש להשלים MRI או CT עמ"ש. אם יש חשד למעורבות קרומי המוח – הדמיית מוח, חוט שדרה ו-LP.

טיפול:

Non-SCLC:

- **הטיפול המועדף הוא ניתוח** – המטרה היא הסרת הגידול במלואו והגעה לריפוי. לכן, חשוב לעשות staging מדויק שיתווה את הטיפול – ע"י PET-CT ואם יש בלוטות חשודות – לדגום אותן. בכל השלבים, במידה והביולוגיה של הגידול מאפשרת – מוסיפים **טיפול ביולוגי**.
- **מתי גידול נתיח?** גידול מבודד שמאפשר כריתה, עם/בלי קשריות לימפה מעורבות – רק אם הן בתוך בית החזה בצד האיפסי-לטרלי לגידול.
- **מתי הגידול לא נתיח?**
  - גידול מפושט או גרורתי – כולל מעורבות קונטרא-לטרלית בבית החזה, בלוטות לימפה סופרה-קלוויקולריות, מעורבות פלאורלית/פריקרדיאלית, כל גרורה/לימפה מחוץ לבית החזה.
  - גידול המערב מבנים קריטיים בבית החזה – כולל מעורבות כלי דם גדולים (כמו SVC syndrome ו-pulmonary artery), מיתרי קול, עצם פרני, קרבה של <2 ס"מ מקרינה.
- **אם הגידול נתיח:**
  - מנתחים.
  - לאחר הניתוח – ב-Stage II/III או stage I עם גידול >4 ס"מ – יש להשלים כימו אדג'ובנטי (מבוסס פלטינום) עם/בלי טיפול ביולוגי.
  - אם מדובר ב-Pancoast tumor נתיח – עושים טיפול כימו/כימו-רדיו נאו-אדג'ובנטי ואז ניתוח.
- **אם הגידול לא נתיח:**
  - Stage III לא נתיח – כימו (פלטינום) + רדיותרפיה ← אימונותרפיה עם Durvalumab.
  - מחלה גרורתית (Stage IV) – טיפול עפ"י המטופל (כימו / הקרנות / ביולוגי / אימוני).
- **טיפול ביולוגי** – עפ"י הביולוגיה (מוטציות ספציפיות) של הגידול ניתן לתת טיפולים מכוונים ל-target מסוים. יכול לכלול חסמי **VEGF** (כמו Bevacizumab), חוסמי **EGFR** (כמו Erlotinib, Erlotinib), חסם **ALK** (Crizotinib – לענק הירוק hulk יש קריזות). כל ה-**tinib**- הם **ty**rosine kinase **inhib**itors.
- **טיפול אימוני** – ע"י immune checkpoint inhibitors (כמו Durvalumab ראו טבלת mabים למעלה). לחולים עם stage מתקדם שלא מיועדים לניתוח (ראו מעלה), בעיקר אלו עם גידולים ללא target מתאים לטיפול ביולוגי.

SCLC:

- נחשבים מפושטים בכל מקרה, ולכן **הסרה ניתוחית אינה חלק מהטיפול**. אולם, גידולים אלו רגישים לכימו והקרנות.
- הטיפול בגידולים אלו לרוב יכלול שילוב **כימו** (תכשירי פלטינום) **והקרנות** – עדיף במקביל. בחולים עם מחלה מטסטטית – טיפול פליאטיבי בכימו, טיפול אימוני ו/או הקרנות.

גישה לנודול ריאתי מבודד:

- נודול מבודד = ממצא סולידי, מוקף רקמה תקינה, עם גבולות ברורים, בכל צורה, לרוב קוטר 1-6 ס"מ.
- הגישה תלויה בסבירות לממאירות – בהתאם לגיל החולה, היסטוריה של עישון ומאפיינים הדמייתיים:

VARIABLE	RISK		
	LOW	INTERMEDIATE	HIGH
Diameter (cm)	<1.5	1.5–2.2	≥2.3
Age (years)	<45	45–60	>60
Smoking status	Never smoker	Current smoker (<20 cigarettes/d)	Current smoker (>20 cigarettes/d)
Smoking cessation status	Quit ≥7 years ago or quit	Quit <7 years ago	Never quit
Characteristics of nodule margins	Smooth	Scalloped	Corona radiata or spiculated

- **אלגוריתם לניהול נודול חדש המזוהה ב-CT חזה:**
  - אם יש **מאפיינים שמכוונים לממצא שפיר** – תבנית **הסתיידות שפירה** (כמו "Bull's eye" שמכוון לגרנולומטה, "Popcorn ball" שמכוון להמרטומה) **או יציבות** של הממצא במשך **שנתיים** (עפ"י הדמיות קודמות שנמצאו) ← **אין צורך בהמשך בירור**.
  - אם **הסבירות לממאירות גבוהה** (מבוגר, היסטוריה של עישון, נגעים גדולים, שפיציים, ללא קלציפיקציה אסימטרית, סימפטומטיים, אתלקטזיס, פנאומוניטיס, גדל עם הזמן, PET חיובי) ← **הוצאת הנגע ב-VATS** (עם Frozen section ואם ממאיר – השלמת לובקטומי).
  - אם ה**סבירות לממאירות בינונית** ← **המשך בירור**:
    - PET אם הנודול ≥1 ס"מ.
    - CT עם ח"נ.
    - אם הנודול פריפרי – ביופסיית FNA.
    - אם יש air-bronchus sign (ברונכוס שמוביל ישירות לנגע) – ברונכוסקופיה.
  - אם **הסבירות לממאירות נמוכה** (<10%) ← **HRCT חוזרים** לאחר 3,6,9,12,18,24 חודשים.

נושאים נוספים בהמטולוגיה:

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH):

- מצב המאופיין באקטיבציה מוגברת של תאי CD8+ T ומאקרופגים המובילה לפגיעה רב מערכתית (בעיקר כבד, מח עצם ו-CNS).
- שלושה סוגים אפשריים:
  - HLH **מולד** – פגם גנטי המוביל לרגולציה לא טובה של מקרופאגים.
  - HLH נרכש משני לזיהום ויראלי – בעיקר **EBV**.
  - HLH ה**נלווה לממאירות** (כמו T cell lymphoma) **או מחלה אוטואימונית** (Still's disease).
- **קליניקה:** חום, סימנים קונסטיטוציונליים חמורים, הגדלת בלוטות לימפה, הפטוספלנומגאלי, בצקות, הפרעות נוירולוגיות, ציטופניות, פגיעה בתפקוד איברים שונים.
- **אבחנה:**

  או זיהוי של **מוטציה המקושרת ל-HLH** (בצורה המולדת), **או לפחות 5 מתוך 8 קריטריונים**:
  1. זיהוי **המופגוציטוזיס** בביופסיית מח עצם / טחול / בלוטת לימפה
  2. **פריטין מוגבר** ≥500
  3. **פיברינוגן נמוך** (≥150) / **היפרטריגליצרידמיה** (≥266)
  4. **פעילות ירודה של תאי NK**
  5. רמת (CD25) **soluble IL2 receptor מוגברת** ($\geq 2400_{U/ml}$) – מרקר לשפעול תאי T
  6. **ציטופניה של 2 או 3 שורות** (טסיות <100K, המוגלובין<9, נויטרופילים<1000)
  7. **ספלנומגאלי** – טחול נימוש >3 ס"מ מתחת לקשת הצלעות משמאל
  8. **חום**
- המהלך הקליני פעמים רבות פולמיננטי ופטאלי.
- **טיפול:** "HLH-94 protocol" – שילוב של **Etoposide**, **דקסמתזון**, **Emapalumab** (נוגדן מונוקלונלי שמנטרל INF-γ) ו-**Ruxolitinib** (מעכב JAK1/2). כשהושגה רמיסיה – לשקול **השתלת מח עצם**.

מצבי קרישיות יתר:

גורמי סיכון לתרומבוזיס:

VENOUS	VENOUS AND ARTERIAL
Inherited	**Inherited**
Factor V Leiden	Homocystinuria
Prothrombin G20210A	Dysfibrinogenemia
Antithrombin deficiency	**Acquired**
Protein C deficiency	Malignancy
Protein S deficiency	Antiphospholipid antibody syndrome
Acquired	Hormonal therapy
Age	Polycythemia vera
Previous thrombosis	Essential thrombocythemia
Immobilization	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Major surgery	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Pregnancy and puerperium	Heparin-induced thrombocytopenia
Hospitalization	Disseminated intravascular coagulation
Obesity	**Unknown**[a]
Infection	Elevated factor II, VIII, IX, XI
Smoking	Elevated TAFI levels
	Low levels of TFPI

[a]Unknown whether risk is inherited or acquired.

Abbreviations: APC, activated protein C; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

- ג"ס לאירועים תרומבוטיים **עורקיים וגם ורידיים** – כוללים דיספיברינוגינמיה (כמו בשחמת כבד), APS, PV ומחלות מילופרוליפרטיביות אחרות, PNH, TTP, HIT, DIC, ממאירות וטיפולים הורמונלים.
- מצבים מולדים המעלים סיכון לאירועים **ורידיים בלבד** – הומוזיגוט ל-FVL, מוטציה בפרותרומבין, חסר אנטיתרומבין, חסר פרוטאין S ו-C (נדיר).

זיהומיות:

אנדוקרדיטיס זיהומית IE:

שונות:

- **אטיולוגיה:**
  - **חיידקים אופייניים ל-IE**: סטאפילוקוק, אנטרוקוק, סטרפ וירידנס, סטרפ גלוליטיקוס (בעבר bovis), חיידקים מקבוצת HACEK (המופילוס **H**aemophilus, אגרגטיבקטר **A**ggregatibacter, קרדיובקטריום הומיניס **C**ardiobacterium hominis, איקנלה **E**ikenella corrodens , וקינגלה (**K**ingella Kingae) – הפאלוס אגר את הלב וקינא לו המלך (יעני המלך היה מאוהב אבל היה איזה ז** שכבש את ליבה והמלך קינא).
  - **חיידקים אופייניים לאנדוקרדיטיס עם מסתם תותב:**
    - **הושתל בחודשיים האחרונים** – המחוללים העיקריים עם **CONS** (הכי שכיח), סטאף אוריאוס (שני בשכיחות), גראם שליליים, דיפטריואידים ופטריות.
    - **חודשיים עד שנה מהשתלה** – עדיין CONS>סטאף אוריאוס, אך שכיחות סטרפ מתחילה לעלות.
    - **מעל שנה מההשתלה** – כמו במסתמים נטיביים, כאשר המובילים סטרפים וסטאף אוריאוס.
  - **TAVR** – כמו מסתם תותב אחר (CONS, SA) + אנטרוקוקים (הסיבה היא שב-TAVI נכנסים דרך המפשעה (ולכן יש חשיפה לפלורה פקאלית) ובשאר החלפות המסתם נכנסים דרך העור של בית החזה)
  - **PWID** – ראו מטה (הכי הרבה סטאף אוריאוס שיהיה פעמים רמות MRSA).
  - **עוד מחוללים**:
    - **ברטונלה** (cat scratch) עלול לגרום לאנדוקרדיטיס עם מהלך אינדולנטי.
    - **מיקובקטריום כימרה:** מחולל מאוד אינדולנטי שזיהם את מערכות החימום והקירור בחדר הניתוח. תוארו מספר מקרים של אנדוקרדיטיס עם חיידק זה מספר שבועות לאחר ניתוח. הוא לא יצמח בתרבית דם.
- ב-5-15% מהמקרים של אנדוקרדיטיס התרביות יהיו שליליות.
- חום הוא התסמין השכיח ביותר – 80-90%, clubbing יכול להופיע ב-10-20%.
- **אנדוקרדיטיס אצל מזריקי סמים (PWID):**
  - מערב את המסתם הטריקוספידלי בלבד ב-35-60% מהמקרים.
  - קליניקה של מעורבות לב ימין יכולה להיות של חום בלבד ללא אוושה. אמבוליות ספטיות מהלב הימני יתבטאו כתסנינים ריאתיים נודולריים מרובים, שיעול, כאב פלאוריטי, לעיתים אמפיאמה או פיופניאומותורקס.
  - אנדוקרדיטיס של לב שמאלי זהה לזאת של לא מזריקי סמים.
  - **המחולל השכיח – סטאף אוריאוס** (במקרים רבים MRSA). עוד מחוללים: סטרפים, אנטרוקוק, מתגים גרם שליליים, קנדידה ופסאודומונס. זיהום מקביל ב-HIV לא משנה את המיקרוביולוגיה.
  - הפרוגנוזה היא טובה – 85-90% החלמה.
- בחולים עם אנדוקרדיטיס יש **להיזהר עם מתן טיפול אנטי-תרומבוטי** (נוגדי טסיות וא"ק) – מעלה את הסיכון לדמם קטסטרופלי (למשל דימום מאניוריזמה מיקוטית). לחולים שיש אינדיקציה לאנטי-קואגולציה ואין ק"א (כמו שבץ אמבולי, אניוריזמה מיקוטית, דימום תוך מוחי) – אפשר להתחיל טיפול.
- **סיבוכי IE:** איס"ל (ב-30-40%, בד"כ בשל אי ספיקה מסתמית), אמבוליות לעורקים קורונריים (כ-2%), הפרעות הולכה (בשל אבצס פריוולוולרי בעיקר של אאורטלי), פרי/מיוקרדיטיס ועוד.

אבחנה:

Modified Duke criteria:

Major Criteria
1. Positive blood culture
Typical microorganism for infective endocarditis from two separate blood cultures
Viridans streptococci, *Streptococcus gallolyticus*, HACEK group organisms, *Staphylococcus aureus*, *or*
Community-acquired enterococci in the absence of a primary focus,
or
Persistently positive blood culture, defined as recovery of a microorganism consistent with infective endocarditis from:
Blood cultures drawn >12 h apart; *or*
All of 3 or a majority of ≥4 separate blood cultures, with first and last drawn at least 1 h apart
or
Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titer of >1:800
2. Evidence of endocardial involvement
Positive echocardiogram[b]
Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures or in the path of regurgitant jets or in implanted material, in the absence of an alternative anatomic explanation, *or*
Abscess, *or*
New partial dehiscence of prosthetic valve,
or
New valvular regurgitation (increase or change in preexisting murmur not sufficient)

Minor Criteria
1. Predisposition: predisposing heart conditions[c] or injection drug use
2. Fever ≥38.0°C (≥100.4°F)
3. Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, Janeway lesions
4. Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor
5. Microbiologic evidence: positive blood culture but not meeting major criterion, as noted previously,[d] *or* serologic evidence of active infection with an organism consistent with infective endocarditis

- **כדי לאבחן:**
  - אבחנה וודאית – **2 מאג'וריים / 1 מאג'ורי + 3 מינוריים** (מקבוצות שונות!) **/ 5 מינוריים**.
  - Duke criteria ספציפי אבל לא רגיש, ולכן אם חסרים קריטריונים לא בהכרח פוסלים את האבחנה. לכן, אם יש רק 1 מאג'ורי + 1 מינורי / 3 מינוריים (כלומר אם חסרים 2 מינוריים) – מוגדר כ-possible IE והרבה פעמים יטופל כאנדוקרדיטיס.
- **לגבי מאג'וריים:**
  - **החיידקים האופייניים שמספיקות עבורן שתי תרביות** נפרדות חיוביות בלבד: סטאף אוריאוס, סטרפ וירידנס, סטרפ גלוליטיקוס, אנטרוקוק (שנרכש בקהילה ללא מקור ברור אחר), HACEK.
    הסיבה לזה ש-CONS לא נמצאים בקבוצה של החיידקים האופייניים שדורשים פשוט 2 תרביות חיוביות זה בגלל שהוא קונטמיננט נפוץ ולכן יכול גם להיות FP.
  - האבחנה של **Q fever endocarditis** מתבססת על בדיקות סרולוגיות –טייטרים גבוהים (**מעל 1:800**) **IgG נגד phase I** (נפוץ שהוא יהיה גבוה משמעותית מ-phase II). לחילופין מספיקה **תרבית חיובית אחת** לקוקסיאלה.
  - **מאפיינים באקו** – וגיטציה / אבצס / dehiscence של מסתם מלאכותי / רגורגיטציה חדשה. **TEE** זאת בדיקה רגישה וספציפית, אבל עדיין יכולה לפספס ב-6-18% מהמקרים (FN). אם ב-TEE (ולא ב-TTE) אין ממצאים אבל רמת החשד גבוהה – יש לחזור על הבדיקה לאחר 7-10 ימים. באשר להדמיות אחרות – הגיידליינס האירופאים מתייחסים ל-PET-CT או CTA כקריטריון מאג'ורי בדיוק כמו אקו לב. לכן, לחולה שלא ניתן לבצע לו TEE (וחלפו מעל 3 חודשים מהניתוח במסתם תותב) – ניתן להשתמש בהדמיה מהסוג הזה. ההתייחסות ל-PET-CT היא בעיקר לחולים עם מסתם תותב (כולל TAVI), גראפט של אאורטה עולה, סיבוכים חוץ-לבביים וכיס של קוצב.
  - החמרה באוושה סיסטולית לא מהווה קריטריון – רק אי ספיקת מסתם חדשה בהדמיה!
- **לגבי מינוריים:**
  - **פרה-דיספוזיציה** = מחלה מסתמית עם סטנוזיס או אי ספיקה / מסתם תותב / מום לב מולד (כולל מתוקן, למעט ASD מבודד, VSD מתוקן או PDA סגור) / אנדוקרדיטיס בעבר / HCM / הזרקת סמים.
  - **סעיף מיקרוביולוגי** – צמיחה שלא עומדת בקריטריון המאג'ורי. לא כולל תרבית חיובית בודדת של CONS או דיפטריואידים (שהרבה פעמים קונטמיננטים) או של מחוללים לא שכיחים ב-IE כמו בצילים גרם שליליים.
  - **תופעות ווסקולריות** – כוללות את כל **האמבוליות והדימומים** (אמבולי עורקי, אוטם ריאתי ספטי, דימום בלחמיות, דימום מוחי, אניוריזמה מיקוטית), וכן **Janeway lesion** (נגעים מקולריים אדומים/כחולים לא כואבים על כפות הידיים או הרגליים שמופיעים לרוב בשלב מאוחר של אנדוקרדיטיס – תמונה. נחשבים תופעה ווסקולרית כי זה בעצם שטפי דם קטנים ולכן לא כואבים).

  - **תופעות אימוניות** – כולל **RF**, **גלומרולונפריטיס** וכן **Osler nodes** (נגעים כואבים אריתמטוטיים מורמים לרוב על אצבעות כפות הידיים והרגליים) וכן **Roth spots** (נגעים אדומים קטנים עם מרכז לבן שנראים ברשתית בבדיקת עיניים - תמונה).

אקו לב:

קריטריונים להחלטה על צורך באקו לב בחולה עם בקטרמיה עם חיידק אחד:

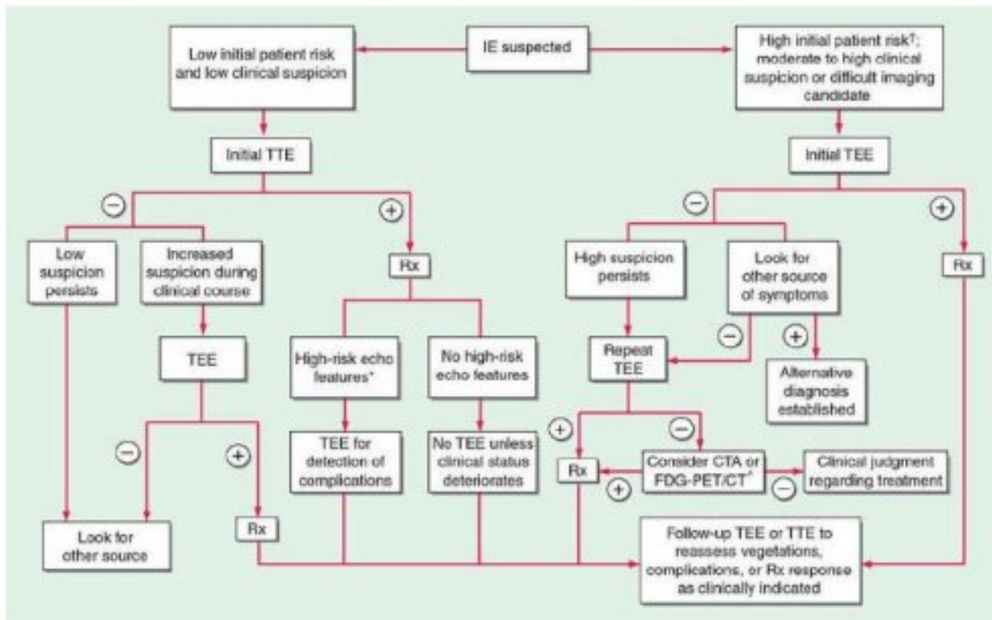
BLOOD CULTURE ISOLATE		
S. AUREUS[a]	*E. FAECALIS*[b]	NON-β-HEMOLYTIC STREPTOCOCCI[c]
Intracardiac device	Symptoms ≥7 days	Symptoms ≥7 days
Prior endocarditis	Emboli	Greater than two positive cultures
Injection drug use	Greater than two positive cultures	One species: *S. gallolyticus*, *S. sanguinis*, *S. mutans* (not *S. anginosus*)
Cerebral/peripheral emboli	Unknown origin (no focus)	
Meningitis	Heart murmur	Heart murmur or valve disease
Preexisting valve disease	Valve disease (including prior endocarditis)	Community acquired
Persistent bacteremia (≥72 hours)		
Vertebral osteomyelitis		
Community acquisition		
Non-nosocomial health care associated		
Indeterminate or positive TTE		

עבור סטאף אוריאוס צריך קריטריון אחד, עבור השאר צריך 3 קריטריונים.

- אם יש בקטרמיה בודדת שעומדת בקריטריונים ← **TEE**.
- אם לא עומדת בקריטריונים ← **TTE**.

זה אומר שאם יש לנו סטאף אוריאוס בקטרמיה – כל דבר נוסף (חומרה בלב, אנדוקרדיטיס בעבר, עדות לאמבוליה, מנינגיטיס, מחלה מסתמית, בקטרמיה מתמשכת, OM חוליה, נרכש בקהילה, TTE לא חד משמעי) – יצריך לעשות TEE, ואם אין כלום – TTE.

TTE vs TEE:



אם הסיכון הראשוני של המטופל הוא נמוך והחשד הקליני נמוך – מתחילים ב-TTE. TTE ספציפי אך לא רגיש (לא יזהה וגיטציות <2מ"מ)

אם TTE ללא ממצאים והחשד הקליני נמוך – זה מספיק, אם החשד עלה ← TEE.

אם TTE עם ממצאים של IE אך לא high risk – זה מספיק אלא אם יש החמרה של המצב. אם TEE עם ממצאים של IE עם סיכון גבוה ← להשלים TEE.

אם מלכתחילה הסיכון של המטופל גבוה או החשד הקליני גבוה, או אם צפויה הדמיה קשה ← ישר TEE. אם ב-TEE אין ממצאים של IE אך החשד נמשך ← לחזור על TEE, ואם עדיין אין ממצאים ויש חשד – לשקול PET-CT או CTA.

טיפול באנדוקרדיטיס:

טיפול תרופתי:

- משך הטיפול נקבע מזמן התעקרות התרביות.
- מטופל שהוא **יציב** המודינאמית והוא בסה"כ סבבה – **לא צריך להתחיל טיפול אנטיביוטי אמפירי**. אם רוצים לתת **טיפול אמפירי**:
  - IE אקוטי במזריקי סמים או שנרכש בביה"ח – ונקומיצין + גנטמיצין/צפפים (לכיסוי MRSA וגרם שליליים עמידים).
  - IE עם מסתם תותב חדש (פחות משנה) – ונקומיצין + גנטמיצין + צפפים.
  - IE סאב אקוטי עם מסתם נטיבי / מסתם תותב מעל שנה – ונקומיצין + רוצפין (במסתם תותב אפשר גם יונצין במקום רוצפין). מכסה יפה סטאף וסטרפ (גם עמידים), אנטרוקוק, HACEK.
- **טיפול ב-culture-negative IE** – ונקומיצין + רוצפין/יונצין + דוקסילין (לכיסוי ברטונלה).

טיפול אנטיביוטי עפ"י תוצאות תרביות:

ORGANISM(S)	DRUG (DOSE, DURATION)	COMMENTS
Streptococci		**For PVE 6-week regimens are preferred.**
Penicillin-susceptible streptococci, *S. gallolyticus* (MIC ≤0.12 µg/mL[b])	• Penicillin G (2–3 mU IV q4h for 4 weeks)	Can use ampicillin or amoxicillin (2 g IV q4h) if penicillin is unavailable.
	• Ceftriaxone (2 g daily as a single dose for 4 weeks)	Can use ceftriaxone in patients with non-immediate penicillin allergy.
	• Vancomycin[c] (15 mg/kg IV q12h for 4 weeks)	Use vancomycin for patients with immediate (urticarial) or severe penicillin allergy. Obtain allergy consultation for further evaluation including role of β-lactam desensitization.
	• Penicillin G (2–3 mU IV q4h) *or* ceftriaxone (2 g IV daily) for 2 weeks ***plus*** Gentamicin[d] (3 mg/kg daily IV or IM, as a single dose[e] or divided into equal doses q8h for 2 weeks)	Avoid 2-week regimen when risk of aminoglycoside toxicity is increased and in prosthetic-valve or complicated endocarditis. Can use ampicillin or amoxicillin (2 g IV q4h) if penicillin is unavailable.
Relatively penicillin-resistant streptococci, *S. gallolyticus* (MIC >0.12 µg/mL and <0.5 µg/mL[b])	• Penicillin G (4 mU IV q4h) *or* ceftriaxone (2 g IV daily) for 4 weeks ***plus*** Gentamicin[d] (3 mg/kg daily IV or IM, as a single dose[e] or divided into equal doses q8h for 2 weeks)	Can use ampicillin or amoxicillin (2 g IV q4h) if penicillin is unavailable. Penicillin alone at this dose for 6 weeks or with gentamicin during the initial 2 weeks is preferred for PVE caused by streptococci with penicillin MICs of ≤0.12 µg/mL.
	• Vancomycin[c] as noted above for 6 weeks	Use vancomycin for patients with immediate (urticarial) or severe penicillin allergy. Obtain allergy consultation for further evaluation including role of β-lactam desensitization. Ceftriaxone alone or with gentamicin can be used in patients with non-immediate β-lactam allergy.
Moderately penicillin-resistant streptococci (MIC, ≥0.5 µg/mL and <8 µg/mL[b]); *Granulicatella*, *Abiotrophia*, or *Gemella* spp.	• Penicillin G (4–5 mU IV q4h) *or* ceftriaxone (2 g IV daily) for 6 weeks ***plus*** Gentamicin[d] (3 mg/kg daily IV or IM as a single dose[e] *or* divided into equal doses q8h for 6 weeks)	Preferred for PVE caused by streptococci with penicillin MICs of >0.12 µg/mL. Can use ampicillin or amoxicillin (2 g IV q4h) if penicillin is unavailable.
	• Vancomycin[c] as noted above for 6 weeks	Regimen is preferred by some.
Enterococci[h]		**For PVE 6-week regimens are preferred.**
	• Penicillin G (4–5 mU IV q4h) *plus* gentamicin[d] (1 mg/kg IV q8h), both for 4–6 weeks	Can treat NVE for 4 weeks if symptoms last <3 months. Treat NVE with >3 months of symptoms for 6 weeks. Can abbreviate gentamicin course in some patients (see text).
	• Ampicillin (2 g IV q4h) *plus* gentamicin[d] (1 mg/kg IV q8h), both for 4–6 weeks	Can use IV amoxicillin in lieu of ampicillin (same dose). Can abbreviate gentamicin course in some patients (see text).
	• Vancomycin[c] (15 mg/kg IV q12h) *plus* gentamicin[d] (1 mg/kg IV q8h), both for 6 weeks	Use vancomycin plus gentamicin only for penicillin-allergic patients (preferable to desensitize to penicillin if immediate (urticarial) allergy; consult allergy) and for isolates resistant to penicillin/ampicillin.
	• Ampicillin (2 g IV q4h) *plus* ceftriaxone (2 g IV q12h), both for 6 weeks	Use for *E. faecalis* isolates with or without high-level resistance to gentamicin or for patients at high risk for aminoglycoside nephrotoxicity (creatinine clearance rate <50 mL/min; see text).
Staphylococci (*S. aureus* and coagulase-negative)		
MSSA infecting native valves (no foreign devices) including complicated right-sided and left-sided endocarditis.	• Nafcillin, oxacillin, *or* flucloxacillin (2 g IV q4h for 6 weeks)	Addition of gentamicin is not recommended. For uncomplicated right-sided endocarditis a 2-week course may be effective (see text).
	• Cefazolin (2 g IV q8h for 6 weeks)	Can use cefazolin regimen for patients with non-immediate penicillin allergy; see text regarding cefazolin vs antistaphylococcal penicillin as primary therapy. Addition of gentamicin not recommended.
	• Vancomycin[c] (15 mg/kg IV q12h for 6 weeks)	Only use vancomycin for patients with immediate (urticarial) or severe penicillin allergy until allergy consultation can be obtained for β-lactam desensitization evaluation; addition of gentamicin not recommended.
MRSA infecting native valves (no foreign devices)	• Vancomycin[c] (15 mg/kg IV q8–12h) or daptomycin (8–10 mg/kg daily) for 6 weeks	No role for routine use of rifampin (see text). For daptomycin treatment, see text.
MSSA infecting prosthetic valves	• Nafcillin, oxacillin, *or* flucloxacillin (2 g IV q4h for 6–8 weeks) ***plus*** Gentamicin[d] (1 mg/kg IM or IV q8h for 2 weeks) ***plus*** • Rifampin[i] (300 mg PO q8h for 6–8 weeks)	Use gentamicin during initial 2 weeks; determine gentamicin susceptibility and await blood culture clearance before initiating rifampin (see text); if patient is highly allergic to penicillin, use regimen for MRSA and obtain allergy consultation; if β-lactam allergy is of the minor non-immediate type, cefazolin can be substituted for oxacillin, nafcillin, or flucloxacillin.
MRSA infecting prosthetic valves	• Vancomycin[c] (15 mg/kg IV q12h for 6–8 weeks) ***plus*** Gentamicin[d] (1 mg/kg IM or IV q8h for 2 weeks) ***plus*** • Rifampin[i] (300 mg PO q8h for 6–8 weeks)	Use gentamicin during initial 2 weeks; determine gentamicin susceptibility and await blood culture clearance before initiating rifampin (see text). Daptomycin (8–10 mg/kg daily) could be considered as an alternative to vancomycin but data are limited.
HACEK Organisms		**For PVE 6-week regimens are preferred.**
	• Ceftriaxone (2 g/d IV as a single dose for 4 weeks)	Can use another third-generation cephalosporin at comparable dose.
	• Ampicillin/sulbactam (3 g IV q6h for 4 weeks)	Use ampicillin only if β-lactamase production can be excluded. If the isolate is susceptible, ciprofloxacin (400 mg IV q12h) can be used.
Coxiella burnetii		
	• Doxycycline (100 mg PO q12h) *plus* hydroxychloroquine (200 mg PO q8h), both for at least 18 (native valve) or 24 (prosthetic valve) months	Follow serology to monitor response during treatment (antiphase I IgG and IgA decreased 4-fold and IgM antiphase II negative) and thereafter for relapse.
***Bartonella* spp.**		
	• Doxycycline (100 mg q12h PO) for 6 weeks ***plus*** Gentamicin (1 mg/kg IV q8h for 2 weeks)	If doxycycline is not tolerated, use azithromycin (500 mg PO daily). Some experts recommend that doxycycline be continued for 3–6 months unless all infection is resected surgically.

אנדוקרדיטיס ע"ר <u>סטרפטוקוק</u>:

- **סטרפטוקוק רגיש** – **<u>פניצילין G</u>** (או אמוקסיצילין או אמפיצילין) **/ רוצפין** (אפשר גם באלרגיה לא מיידית). אם המטופל אלרגי לפניצילין – **ונקומיצין** ← משך **<u>4w</u>**. אפשר במקום לתת **פניצילין +**

גנטימיצין למשך **2w** (לא לתת את זה כאשר יש סיכון מוגבר לנפרוטוקסיות, במסתם תותב או באנדוקרדיטיס מסובך).

- **עמידות חלקית** – פניצילין ל-4w + גנטמיצין ל-2w / לאלרגיים אפשר רוצפין-גנטה (רגישות לא מיידית) או ונקומיצין ל-6w.
- **עמידות משמעותית** – **פניצילין / רוצפין + גנטמיצין** – הכל ל-**6w** / **ונקומיצין** ל-**6w**.

לגבי וירידנס אפשר לזכור שב-MIC הכי רגיש – לתת פניצילין בלי כלום, ב-MIC הכי עמיד – לתת טיפול כמו אנטרוקוק.

<u>סטאף</u> אנדוקרדיטיס:

- **מסתם נטיבי:**
  - **MSSA** – <u>נפצילין / אוקסצילין / צפזולין</u>, באלרגיים <u>ונקומיצין</u> – 4-6w
    - אם מדובר באנדוקרדיטיס של **לב ימין** ללא סיבוכים – אפשר אפילו 2w
  - **MRSA** – <u>ונקומיצין</u> / <u>דפטומיצין</u> (בעיקר ב-left sided IE) – 6w
- **מסתם תותב** מסתמים תותבים מביאים תותחים – **תמיד טיפול משולש:**
  - **MSSA** – <u>נפצילין / אוקסצילין / צפזולין</u> (6-8w) + <u>גנטמיצין</u> (2w) + <u>ריפמפין</u> (חשוב כי עוזר עם ביופילם, להתחיל רק לאחר תרביות שליליות, 6-8w)
  - **MRSA** – אותו דבר כמו MSSA רק <u>ונקומיצין</u> במקום הפניצילין/צפזולין. ניתן לשקול <u>דפטומיצין</u> במקום ונקומיצין (עדויות חלקיות).
- כלומר, **ההבדל בין מסתם נטיבי לתותב** זה **מספר התרופות** (בנטיבי תרופה אחת ובתותב שלוש – עם גנטמיצין וריפמפין), **ומשך טיפול** (4-6 לעומת 6-8 שבועות בתותב).
- אין הבדל בין מסתם תותב ביולוגי ומכאני.
- באשר לדפטומיצין: צריך להיזהר במעבר מטיפול בונקומיצין לטיפול בדפטומיצין אם התרביות עדיין חיוביות כי הטיפול בונקו יכול להוביל לעמידות לדפטו.
- אם אין תגובה לונקו – יש עבודות שהראו יעילות של צפטרולין לבד או בשילוב עם דפטו או רספרים – לשקול כטיפול הצלה.
- **בזיהומי MSSA מומלץ להתחיל טיפול ב antistaphilococcal penicillins ולעבור לצפזולין רק לאחר מספר ימים** והשגת source control – גם בחיידק הרגיש יש אפקט אינוקולום וכאשר יש המון חיידק זה יכול לגרום לכשל טיפולי בשל פיתוח עמידות. לכן ההמלצה היא להתחיל באורבניל או טיפול אנטי-סטאפילוקוקלי אחר למשך מספר ימים ואז לעבור לצפזולין.
- **בזיהומי מסתם תותב – נותנים גם ריפמפין –** כי זאת תרופה שחודרת ביופילם ומונעת הישנות. אין לזה משמעות מבחינת clearance של בקטרמיה וטיפול בזיהום הנוכחי. העניין היא שריפמפין זאת אנטיביוטיקה שחיידקים יודעים לפתח כלפיה עמידות. לכן, **צריך לתת ריפמפין לאחר כמה ימים כשה-load החיידקי יורד**.

חיידקים נוספים:

- **אנדוקרדיטיס של <u>Q fever</u>** הוא <u>דוקסילין</u> + <u>הידרוקסיכלורוקווין</u> (פלקוניל) למשך לפחות 18 חודשים (מסתם נטיבי) או 24 חודשים (מסתם תותב) – תוך ניטור קליני צמוד ומעקב אחר טייטר נוגדנים (IgG נגד phase I צריך להצטמצם בכפולה של 4 ו-IgM נגד phase II להפוך שלילי).
- **<u>אנדוקרדיטיס ע"ר אנטרוקוק</u>** – בד"כ כולל <u>פניצילין G / אמפיצילין</u> + <u>גנטמיצין</u> למשך 4-6w. במידה ויש אלרגיה לפניצילין – החלפתו בונקומיצין (כלומר <u>ונקו+גנטה</u>) למשך 6w. אם מדובר באנטרוקוק <u>פקאליס</u> – ניתן לתת <u>אמפי + רוצפין</u> ל-6w (יעילות שווה, נפרוטוקסיות פחותה – יהיה הטיפול המועדף בעיקר בעמידות לאמינוגליקוזידים או בסיכון נפרוטוקסי מוגבר, אך תכלס בכולם אפשר).
- **<u>HACEK</u>** – <u>רוצפין</u> או <u>אמפיצילין-סולבקטם</u> (אונצין), למשך 4w.
- **ברטונלה** – דומה לטיפול בברוצלה שאנחנו מכירים...
- **<u>קנדידה</u>** – Amphotericin B ליפידי (עם/בלי Flucytosine), או Echinocandin במינון גבוה. <u>בנוכחות פגיעה בתפקוד המסתם ו/או מסתם תותב – ההמלצה היא להתקדם לניתוח בשלב מוקדם</u>, יחד עם טיפול ממושך (ואף לכל החיים) ב-Azole. אם אין את הנ"ל – ייתכן ש-azole בלבד יכול להשיג תוצאות דומות לניתוח.

הערות על טיפולים תרופתיים:

- **תדירויות מתן:**

- **את הביתא לקטאמים צריך תמיד לתת 6 פעמים ביום** (כל 4 שעות) – אי אפשר לחלק אותו בצורה אחרת! יוצאי הדופן הם רוצפין וארתפנם שאפשר לתת פעם ביום, כל השאר – כל 4 שעות בלי משא ומתן.
- **תדירות גנטמיצין** – לאנטרוקוק נותנים 3 פעמים ביום (1 מ"ג לק"ג כפול 3) ובשאר החיידקים נותנים פעם ביום (3 מ"ג לק"ג פעם ביום). לציין כי במתן חד יומי יש פחות נפרוטוקסיות ואין צורך להיות כל הזמן מעל סף מסוים בדם בשביל יעילות, ולכן עדיף לתת פעם ביום מ-3 פעמים ביום. אז למה באנטרוקוק נותנים 3 פעמים ביום? ככה, כי זה עדיין לא הוכח אחרת.

- יש לחזור על תרביות כל יום עד שהן נהיות עקרות. **מתי נצפה לתרביות עקרות?**
  - באנדוקרדיטיס מוירידנס, אנטרוקוק ו-HACEK – לאחר יומיים
  - ב-MSSA שמטופל בביתא לקטמים – לאחר 3-5 ימים
  - ב-MRSA – ממושך יותר (למה? כי "ונקומיצין היא חרא של תרופה")
- לאחר 7 ימים של בקטרמיה פרסיסטנטית למרות טיפול מתאים יש להעריך סיבה לכשל טיפולי (בעיקר סיבוכי IE).
- וגיטציות אמורות לקטון תחת טיפול אנטיביוטי, אך לאחר 3 חודשי טיפול מחציתן יישארו באותו גודל, 25% יקטנו ועוד 25% יגדלו מעט.

<u>טיפול ניתוחי:</u>

- **אינדיקציות ותזמון טיפול ניתוחי:**

TIMING	INDICATION FOR SURGICAL INTERVENTION: STRONG SUPPORTING EVIDENCE	INDICATION FOR SURGICAL INTERVENTION: CONFLICTING EVIDENCE, BUT MAJORITY OF OPINIONS FAVOR SURGERY
Emergent (same day)	Valve dysfunction with pulmonary edema or cardiogenic shock Acute aortic regurgitation plus preclosure of mitral valve Sinus of Valsalva abscess ruptured into right heart Rupture into pericardial sac	
Urgent (within 1–2 days)	Valve obstruction by vegetation Unstable (dehisced) prosthesis Acute aortic or mitral regurgitation with heart failure (New York Heart Association class III or IV) Septal perforation Paravalvular extension of infection with or without new electrocardiographic conduction system changes Lack of effective antibiotic therapy	Vegetation diameter >10 mm plus severe but not urgent aortic or mitral valve dysfunction[a] Major embolus plus persisting large vegetation (>10 mm) Mobile vegetation >30 mm
Elective (earlier usually preferred)	Progressive paravalvular prosthetic regurgitation Valve dysfunction plus persisting infection after ≥7–10 days of antimicrobial therapy Fungal (mold) endocarditis	Staphylococcal prosthetic-valve endocarditis with intracardiac complications Early prosthetic-valve endocarditis (≤2 months after valve surgery) *Candida* spp. endocarditis (see text) Antibiotic-resistant organisms

[a]Supported by a single-institution randomized trial showing benefit from early surgery. Implementation requires clinical judgment. If surgery is elected, it must be done early (see text).

Source: Reproduced with permission from L Olaison, G Pettersson: Current best practices and guidelines: Indications for surgical intervention in infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

- **התוויות לניתוח חירום (באותו היום):**
  - <u>**פגיעה בתפקוד מסתם** יחד עם **בצקת ריאות** או **שוק קרדיוגני**</u>.
  - **אי ספיקה** של המסתם ה**אאורטלי עם סגירה מוקדמת של המיטרלי** (הלב לא מצליח להתמלא ולא מצליח להוציא).
  - **קרע של אבצס** ב-sinus of valsalva **לתוך חדר ימין או** קרע אבצס **לחלל פריקרדיאלי**.
- **התוויות לניתוח דחוף (יום-יומיים):**
  - חסימת מסתם ע"י וגיטציה.
  - מסתם תותב לא יציב.
  - AR או MR חדים עם <u>איס"ל קשה 3-4 NYHA</u>.
  - פרפורציה של מחיצה.
  - <u>התפשטות פארא-וולוולרית של זיהום (מכוונים: הימשכות חום, הפרעות הולכה, פריקרדיטיס)</u>.
  - <u>היעדר טיפול אנטיביוטי יעיל – פטריות</u> (קנדידה ראו מעלה), ברוצלה, MDR.
- **התוויות לניתוח לא דחוף:**
  - רגורגיטציה פארא-וולבולרית מתקדמת של מסתם תותב
  - <u>עדות להימשכות הזיהום מעבר ל-7-10 ימי טיפול הולם</u> בהיעדר עדות למקור זיהום חלופי.
  - זיהום פטרייתי (עובש).
- **עוד אינדיקציות לשקילת ניתוח (פחות עדויות):**
  - וגיטציות > 10 מ"מ יחד עם: א. פגיעה קשה בתפקוד מסתם מיטרלי / אאורטלי ב. אמבולי מאג'ורי [תוך יום-יומיים)
  - וגיטציה > 30 מ"מ (תוך יום-יומיים)
  - זיהום סטאף על מסתם תותב <u>עם סיבוכים קרדיאליים</u> [לא דחוף)
  - אנדוקרדיטיס PVE בתוך חודשיים מהחלפת המסתם (לא דחוף)
  - אנדוקרדיטיס ע"ר קנדידה (לא דחוף)
  - חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה (לא דחוף)

<u>אנדוקרדיטיס בחולה עם קוצב:</u>

- <u>תמיד צריך **להוציא את כלל המערכת מהר ככל הניתן**</u>, לא משנה מי המחולל, במקביל להתחלת אנטיביוטיקה. אפשר להשתיל מערכת חדשה לאחר 10-14 יום טיפול.
- הטיפול האנטיביוטי יהיה עפ"י החיידק שצמח (עפ"י המלצות למסתם נטיבי), <u>משך הטיפול – 4-6 שבועות</u> לחולים עם IE או הימשכות בקטרמיה לאחר הוצאת המכשיר. רק אם יש זיהום של הכיס ללא בקטרמיה (כלומר ללא אנדוקרדיטיס) משך הטיפול יהיה קצר יותר – 10-14 יום.

<u>טיפול מונע:</u>

- **אינדיקציות לטיפול פרופילקטי (לפני פרוצדורה דנטלית פולשנית):**

Prosthetic heart valves or material
Left ventricular assist devices or implantable heart
Prior endocarditis
Unrepaired cyanotic congenital heart disease, including palliative shunts or conduits
Completely repaired congenital heart defects during the 6 months after repair
Repaired congenital heart disease with residual defects adjacent to prosthetic material
Surgical or transcatheter pulmonary artery valve or conduit placement
Valvulopathy developing after cardiac transplantation[a]

אינדיקציות:

- **מסתם תותב (מכאני / ביולוגי)**
- **LVAD**
- **אנדוקרדיטיס בעבר**
- **מום לב כחלוני מולד שלא מתוקן** במלואו
- מום לב מולד **שתוקן בחצי השנה האחרונה** / שלא תוקן לגמרי **עם פגם שארי** צמוד לחומר מושתל
- **בעיה מסתמית שהתפתחה לאחר השתלת לב**

מחלות לב מסתמיות (שאינן מום מולד כחלוני או לאחר השתלת לב) – **לא** אינדיקציה לטיפול פרופילקטי!

- **אפשרויות טיפול פרופילקטי:**

A. Standard oral regimen
Amoxicillin: 2 g PO 1 h before procedure
B. Inability to take oral medication
Ampicillin: 2 g IV or IM within 1 h before procedure
C. Penicillin allergy
1. Clarithromycin or azithromycin: 500 mg PO 1 h before procedure
2. Cephalexin[c]: 2 g PO 1 h before procedure
3. Doxycycline: 100 mg PO 1 h before procedure
D. Penicillin allergy, inability to take oral medication
Cefazolin[c] or ceftriaxone[c]: 1 g IV or IM 30 min before procedure

הטיפול המקובל הוא **מקסיפן 2 גרם** שעה לפני, אם יש אלרגיה אז **קלריתרו/אזיתרומיצין** 500 מ"ג / **דוקסילין** 100 מ"ג / **צפלקסין** 2 גרם (צפלוספורין לא למי שהאלרגיה שלו לפניצילין הייתה עם תגובה מיידית כמו אורטיקריה או אנגיואדמה). אם אי אפשר PO אז **אמפיצילין** 2 גרם ואם יש אלרגיה אז **רוצפין** או **צפזולין** 1 גרם.

כל הטיפולים ניתנים במנה אחת רק לפני הפרוצדורה (לרוב שעה לפני חוץ מרוצפין / צפזולין שהם חצי שעה לפני).

בעבר גם קלינדמיצין הייתה אפשרות לטיפול פרופילקטי, אבל בגלל שמעלה סיכון משמעותית ל- C DIFF ירדה מהאופציות (קלינטון לא אוהב לשלשל).

- **פעולות דנטליות ואנדוקרדיטיס:**
  - שכיחות בקטרמיות לאחר טיפולי שיניים יומיומיים עצמיים כגון צחצוח שיניים או שימוש בחוט דנטלי דומה לזו שלאחר פרוצדורות דנטליות. למרות זאת עדיין ממליצים על טיפול פרופילקטי בחולים בסיכון גבוה בפרוצדורות בסיכון גבוה.
  - יש לטפל כאשר יש **מניפוצליה של רקמת חניכיים או של אזור פרי-אפיקלי של השן**, או בביצוע **פרפורציה של המוקוזה האורלית** (כולל בניתוחים של דרכי הנשימה).
- לגבי פרוצדורות לא בחלל הפה: אין צורך במתן פרופילקסיס לפני פרוצדורות ב-GI או GU, אולם אם יש זיהום GU או עור – יש לטפל בו לפני או כאשר עוברים פרוצדורות באזורים אלו.

פניאומוניה:

כללי:

- **מסווגת לפי:** רכישה (בקהילה – CAP או בבי"ח –HAP/VAP), מקום ניהול החולה (בקהילה או באשפוז), חומרה (קלה / קשה), סיכון לחיידקים עמידים (בעיקר פסאודומונס ו-MRSA) ולפי מחולל (כשמזוהה אחד) – כל אלו יקבעו את הניהול.
- **קריטריונים לדלקת ריאות קשה:**

- דלקת ריאות קשה = לפחות אחד מאג'ורי / 3 מינוריים.
- רלוונטי לשם החלטה על טיפול נמרץ וכן לבחירת טיפול אנטיביוטי במאושפזים.
- במינוריים יש את כל ה-CURB (בלי 65) ובנוסף יש חמצון ירוד (p/f<250), תסנינים מפושטים וכן מדדים נמוכים (לויקופניה<4K, תרומבוציטופניה<100K, היפותרמיה<36)

Minor criteria
Respiratory rate ≥30 breaths/min
PaO_2/FIO_2 ratio ≤250
Multilobar infiltrates
Confusion/disorientation
Uremia (BUN level ≥20 mg/dL)
Leukopenia (WBC count <4000 cells/μL)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000 cells/μL)
Hypothermia (core temperature <36°C)
Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation
Major criteria
Respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation
Septic shock requiring vasopressors

- **נקודות לגבי קליניקה:**
  - בקשישים פניאומוניה יכולה להתייצג באופן לא טיפוסי ואף כבלבול וירידה במצב הכללי בלבד.
  - ב-20% יכולים להיות תסמיני GI.
  - מעט דם בכיח יכול להופיע, המופטיזיס גס יכוון ל-necrotizing pneumonia בשל CA-MRSA.
  - בבדיקה פיזיקלית כשיש קונסולידציה הפרמיטוס יהיה מוגבר וכשיש תפליט פלאורלי מופחת.

Community acquired pneumonia (CAP):

אטיולוגיה:

OUTPATIENTS	HOSPITALIZED PATIENTS: NON-ICU	HOSPITALIZED PATIENTS: ICU
Streptococcus pneumoniae *Mycoplasma pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *C. pneumoniae* Respiratory viruses[a]	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* *H. influenzae* *Legionella* spp. Respiratory viruses[a]	*S. pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Legionella* spp. Gram-negative bacilli *H. influenzae* Respiratory viruses

[a]Influenza A and B viruses, human metapneumovirus, adenoviruses, respiratory syncytial viruses, parainfluenza viruses, coronaviruses (e.g., SARS-CoV-2).

- **פניאומוקוק הוא המחולל השכיח ביותר בכל המטופלים עם CAP** (נפוץ במיוחד בקשישים ופעוטות, דמנציה, פרכוסים, CVA, איס"ל, אלכוהוליזם, עישון, COPD ו-HIV). **במקום שני:** למטופלים בקהילה ובמחלקה מיקופלסמה > המופילוס וכלמידיה פניאומוניה. בט"נ סטאף אוריאוס וליגיונלה.
- **גורמים אפידמיולוגיים המכוונים לאטיולוגיה מסוימת:**
  - בטבלה משמאל.
  - מתוכם חשובים / נשאלו:
    - סביב שפעת – סטאף אוריאוס.
    - מלונות וקרוזים – ליגיונלה.
    - אבצסים ריאתיים – CA-MRSA, אנאירובים אוראליים, מיקובקטריה, פטריות.
    - פניאומטוצלה (קביטציה ריאתית) – סטאף אוריאוס.
    - מחלות ריאה מבניות ברקע (למשל ברונכיאקטזיות) – פסאודומונס, סטאף אוריאוס.
    - אלכוהוליסטים – פניאומוקוק, אנאירובים אוראליים, קלבסיאלה, אצינטובקטר, TB (אלכוהוליסטים הולכים למועדונים – קלאב, מקיאים ועושים אספירציות, רוסים ואז TB, וכמו כולם גם פניאומוקוק)
    - חולי דיאליזה – MRSA.
    - דמנטיים ולאחר שבץ – מועדים לאספירציות (אנאירובים אוראליים, חיידקי מעי גרם שליליים).
    - ציפורים – כלמידיה פסיטאקי, היסטופלסמה קפסולטום.

FACTOR	POSSIBLE PATHOGEN(S)
Alcoholism	*Streptococcus pneumoniae*, oral anaerobes, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
COPD and/or smoking	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*
Structural lung disease (e.g., bronchiectasis)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Dementia, stroke, decreased level of consciousness	Oral anaerobes, gram-negative enteric bacteria
Lung abscess	CA-MRSA, oral anaerobes, endemic fungi, *M. tuberculosis*, atypical mycobacteria
Travel to Ohio or St. Lawrence river valley	*Histoplasma capsulatum*
Travel to southwestern United States	Hantavirus, *Coccidioides* spp.
Travel to Southeast Asia	*Burkholderia pseudomallei*, avian influenza virus
Stay in hotel or on cruise ship in previous 2 weeks	*Legionella* spp.
Local influenza activity	Influenza virus, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Exposure to infected humans	SARS-CoV-2
Exposure to birds	*H. capsulatum*, *Chlamydia psittaci*
Exposure to rabbits	*Francisella tularensis*
Exposure to sheep, goats, parturient cats	*Coxiella burnetii*

- **עמידות של פניאומוקוק:** גורמי סיכון לעמידות לפניצילין – טיפול אנטיביוטי או אשפוז לאחרונה, גיל <2 או >65 שנים, מעונות יום, HIV. ישנה נטייה של פניאומוקוק עמיד לפניצילין להיות עמיד לאנטיביוטיקות נוספות. עמידות למאקרוליד – בעלייה, יכולה להגיע למעל 25% (במקרים אלו אין לתת אותו כמונותרפיה). עמידות לדוקסי <20%, לקווינולונים <2%. הג"ס הכי משמעותי לעמידות – טיפול אנטיביוטי באותו תכשיר ב-3 החודשים שקדמו.

אבחנה:

- **אבחנה של פניאומוניה** – עפ"י קליניקה מתאימה יחד עם תסנין חדש בצילום חזה.
- **זיהוי האטיולוגיה**:
  - לרוב לא ניתן לקבוע את המחולל עפ"י קליניקה או ממצאים רדיולוגיים.
  - מלבד חולי CAP שמאושפזים בט"נ, אין מידע שאומר שיש יתרון בטיפול נגד מחולל ספציפי שזוהה.
  - היתרון בהגעה לאטיולוגיה מיקרוביולוגית מוטל בספק, אולם יש מספר סיבות כן להגיע למחולל: מאפשר צמצום הטיפול האנטיביוטי, יש מחוללים עם משמעות אפידמיולוגית (TB, אינפלואנזה), מאפשר מעקב אחר עמידויות וכך עוזר בקביעת טיפול אמפירי מיטבי.
  - **דגימת כיח** – צביעת גרם של הדגימה בעיקר משמשת לווידוא איכותה (צריך מעל 25 נויטרופילים ומתחת ל-10 תאי אפיתל קשקשי), ולעיתים מסייעת בזיהוי פתוגן ספציפי (למשל פניאומוקוק – דיפלוקוק גרם חיובי). תרביות כיח עם יעילות חלקית, אפילו בדלקת ריאות פניאומוקוקלית עם בקטרמיה היו חיוביות רק בכ-50%. הרבה מטופלים לא יצליחו לתת דגימת כיח (בעיקר אם מיובשים), לעומת זאת במטופל מונשם ביצוע deep suction או BAL עם תועלת גבוהה יותר. דגימת כיח מומלצת רק למטופלים מאושפזים, בעיקר אלו עם מחלה קשה או עם סיכון ל-MRSA או פסאודומונס.
  - **תרבית דם** – התועלת נמוכה מאוד – רק 5-14% מהתרביות ב-CAP במאושפזים יהיו חיוביות (לרוב פניאומוקוק). לא מומלץ לקחת לכל המאושפזים, אלא רק למטופלים בסיכון גבוה (נויטרופניה משנית לפניאומוניה, אספלניה, חסר משלים, מחלת כבד כרונית, CAP חמור או עם סיכון ל-MRSA או פסאודומונס).
  - **בדיקות אנטיגן בשתן** – קיימות לליגיונלה ולפניאומוקוק. אנטיגן לליגיונלה בשתן – מזהה רק serogroup 1 (השכיח יותר ב-CAP), רגישות 70% וסגוליות 99% (ליגיונלה יכולה להיות גם מזוהה מתרבית שמהווה GS, אך לוקח לה הרבה זמן לצמוח, כמו כן יכולה להיות מזוהה גם ב-PCR). אנטיגן לפניאומוקוק עם רגישות 70% וסגוליות מעל 90%. שתי הבדיקות יכולות לזהות את המחולל גם לאחר התחלת טיפול אנטיביוטי.
  - **PCR** – PCR ממשטף אף הפך להיות הסטנדרט לזיהומים רספירטוריים ויראליים, כמו כן יכול לזהות אטיפיים (ליגיונלה, מיקופלסמה פניאומוניה, כלמידיה פניאומוניה ומיקובקטריום).
  - **סרולוגיה** – עלייה פי 4 ב-IgM אבחנתית, כבר לא ממש בשימוש.

טיפול ב-CAP:

- באף מקום בספר **אין אפשרות של צפטריאקסון** לטיפול בפנאומוניה...

Placement של החולה:

- החלטה על אשפוז או המשך ניהול בקהילה מתקבלת בעזרת 2 מדדים – Pneumonia severity index (PSI) ו-CURB65. PSI עם יעילות יותר גבוהה אך יותר קשה לחישוב.
- **PSI** – מדד פרוגנוסטי לזיהוי חולים בסיכון תמותה נמוך. 20 משתנים (כולל גיל, מחלות רקע, ממצאים גופניים ומעבדתיים). על בסיס הניקוד המטופלים מסווגים ל-5 קבוצות אשר בקורולוציה עם סיכון לתמותה. קבוצות 1-2 בסיכון נמוך (0.1% ו-0.6% תמותה בהתאמה) ולרוב לא יאושפזו. קבוצה 3 עם 2.8% תמותה, באופן אידיאלי יאושפזו להשגחה. קבוצה 4 עם 8.2% תמותה וקבוצה 5 עם 29.2%.
- **CURB65:** מדד לחומרת המחלה.
  - המשתנים:
    - **C**onfusion
    - **U**rea – מעל 7 מילימול לליטר (~20 מ"ג לדציליטר)
    - **R**espiratory rate ≥ 30

- **B**lood pressure – סיסטולי≥90 או דיאסטולי≥60
- גיל≥**65**

- ציון 0 – אפשר לשחרר לטיפול בקהילה, ציון 1-2 – אשפוז (אלא אם הציון הוא רק או בעיקר על גיל ואז יש לשקול טיפול בקהילה), ציון 3 ומעלה – תמותה 22%, ייתכן ויזדקק לט"נ.

- בנוסף, אם המטופל **לא יכול לקבל טיפול PO**, אם חושבים ש**היענות לטיפול מהווה בעיה** (בשל מצב מנטלי או תנאי מגורים), או אם **הסטורציה** של המטופל **מתחת ל-92%** בא"ח – יש **בכל מקרה צורך באשפוז**.
- אף אחד מהמדדים (PSI או CURB65) לא מדויק בהחלטה לגבי אשפוז בט"נ או הנשמה – בשביל זה יש את המדדים של החומרה שבתחילת הנושא: כאשר יש לפחות אחד מאג'ורי / 3 מינוריים – לשקול ט"נ.

טיפול אנטיביוטי – Outpatients:

TABLE 126-4 Initial Treatment Strategies for Outpatients with Community-Acquired Pneumonia

STATUS	STANDARD REGIMEN
No comorbidities or risk factors for antibiotic resistance[a]	Combination therapy with amoxicillin (1 g tid) + either a macrolide[b] or doxycycline (100 mg bid) *Or*
	Monotherapy with doxycycline (100 mg bid) *Or*
	Monotherapy with a macrolide[b,c]
With comorbidities[d] ± risk factors for antibiotic resistance[a]	Combination therapy with
	amoxicillin/clavulanate[e] or a cephalosporin[f] + either a macrolide[b] or doxycycline (100 mg bid)
	Or
	Monotherapy with a respiratory fluoroquinolone[g]

[a]Antibiotic treatment within the past 3 months or contact with the health care system. [b]Azithromycin (500 mg on day 1, then 250 mg/d for 4 days), clarithromycin (500 mg bid), or clarithromycin ER (1000 mg/d). [c]If local prevalence of pneumococcal resistance is <25%. [d]Including chronic heart, lung, liver, or kidney disease; diabetes mellitus; alcoholism; malignancy; or asplenia. [e]500/125 mg tid or 875/125 mg bid. [f]Cefpodoxime (200 mg bid) or cefuroxime (500 mg bid). [g]Levofloxacin (750 mg/d), moxifloxacin (400 mg/d), or gemifloxacin (320 mg/d).

קומורבידיות משמעותית = מחלה כרונית של לב, ריאות, כבד או כליות, סכרת, אלכוהוליזם, ממאירות או אספלניה.

- **ג"ס למחוללים עמידים** = טיפול אנטיביוטי ב-3 החודשים האחרונים או מגע עם מערכת הבריאות.
- **מקרוליד** = **אזיתרומיצין** או **קלריתרומיצין**.
- **צפלוספורין** = Cefpodoxime או **Cefuroxime (זינאט)**.
- **קווינולון** = **לבו/מוקסי/גמו-פלוקסצין** (לא ציפרו).
- לגבי לא מאושפזים ללא ג"ס:
  - ב-guidelines מותר גם מונותרפיה של אמוקסיצילין, אבל הריסון ממליצים לא לתת לבד.
  - אם נותנים מונותרפיה – מקרוליד בעדיפות שניה ויינתן רק אם יש ק"א לאחרים, ובכל מקרה יינתן לבד רק אם העמידות באזור <25%.
- במידה ומטופל קיבל Ab לאחרונה – הוא בסיכון לעמידות (ודורש טיפול בהתאם) ובכל מקרה יש לתת אנטיביוטיקה ממשפחה אחרת.

טיפול אנטיביוטי – מאושפזים:

TABLE 126-5 Initial Treatment for Inpatients with or without Risk Factors for Infection with MRSA or *Pseudomonas aeruginosa*

Nonsevere	
No risk factors	A β-lactam[a] + a macrolide[b] *or* A respiratory fluoroquinolone[c]
Prior respiratory isolation	Add coverage for MRSA[d] or *Pseudomonas aeruginosa*[e]
Recent hospitalization, antibiotic treatment, ± LV[f]	Add coverage for MRSA[d] or *P. aeruginosa*[e] only if cultures are positive
Severe	
No risk factors	A β-lactam[a] + a macrolide[b] *or* A β-lactam[a] + respiratory fluoroquinolone[c]
Prior respiratory isolation	Add coverage for MRSA[d] or *P. aeruginosa*[e]
Recent hospitalization, antibiotic treatment ± LV[f]	Add coverage for MRSA[d] or *P. aeruginosa*[e]

[a]Ampicillin-sulbactam (1.5–3 g q6h). [b]Azithromycin (500 mg/d) or clarithromycin (500 mg bid). [c]Levofloxacin (750 mg/d), moxifloxacin (400 mg/d), or gemifloxacin (320 mg/d). [d]Vancomycin (15 mg/kg q12h, with adjustment based on serum levels) or linezolid (600 mg q12h). [e]Piperacillin-tazobactam (4.5 g q6h), cefepime (2 g q8h), ceftazidime (2 g q8h), imipenem (500 mg q6h), meropenem (1 g q8h), or aztreonam (2 g q8h). [f]Obtain cultures. MRSA rapid nasal PCR can also be used if available.

Abbreviations: LV, local validation (local prevalence, resistance, risk factors); MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

- אפשר לראות שתמיד נדרש כיסוי גם לטיפיים וגם לאטיפיים (כלומר אף פעם לא יהיה ביתא-לקטאם לבדו).
- הטיפול הבסיסי **בחולה לא קשה** הוא משלב **ביתא-לקטאם + מאקרוליד או** מונותרפיה עם **קווינולון**, **ו<u>בחולה קשה תמיד</u>** **<u>טיפול משולב</u>** של **<u>ביתא-לקטאם +</u>** תרופה נוספת (**<u>מאקרוליד</u>** <u>או **קווינולון**</u>). בנוסף טיפול ל-MRSA או פסאודומונס לפי משלב חומרה-ג"ס-בידודים קודמים.
- **ביתא-לקטאם** = בספר מצוין רק **אמפיצילין/סולבקטאם (יונצין)**.
- **<u>מאקרוליד</u>** = **<u>אזיתרומיצין</u>** <u>או</u> **<u>קלריתרומיצין</u>**.
- **<u>קווינולון רספירטורי</u>** = **<u>לבו/מוקסי/גמו-פלוקסצין</u>** (<u>לא ציפרו</u> ולא אופלוקסצין – לא עוף ולא ציפור).
- אם היה בידוד של MRSA או פסאודומונס בשנה האחרונה (או ג"ס אליהם בחולה קשה):
  - **כיסוי ל-MRSA** = **ונקומיצין** או **לינזוליד** (האחרון עדיף).
  - **כיסוי לפסאודומונס** = **ביתא-לקטאם אנטי-פסאודומונלי** (טאזוצין, צפפים, צפטזידים (פורטום), אימיפנם, מרופנם או Aztreonam).
- בניגוד למטופלים בקהילה, כאן פחות עדיף דוקסילין, ורק אם אין אפשרות לתת מאקרוליד/קווינולון – נותנים ביתא-לקטאם+דוקסי.

- כלומר, בקהילה עדיף דוקסי על מאקרוליד, ובאשפוז עדיף מאקרוליד על דוקסי...
- <u>אין חובה לתת אנטיביוטיקה IV אם המטופל יכול לבלוע ולספוג תרופות</u> – פלורוקווינולונים ודוקסילין עם ספיגה מעולה.
- **טיפול ב-aspiration pneumonia** זהה לזה של CAP. <u>אין צורך בכיסוי רוטיני של אנאירוביים, אלא אם כן</u> יש היגיינה דנטלית ירודה, <u>אבצס ריאתי</u> או necrotizing pneumonia – במקרים אלו יש לטפל

באנטיביוטיקה המכסה גם אנאירוביים ע"י ביתא לקטאם/ביתא לקטמאז (כמו אוגמנטין) או קלינדמיצין, טיפול ממושך עד לרזולוציה הדמייתית (3-14 שבועות).

- **משך הטיפול ב-CAP ללא סיבוכים הוא 5 ימים** – גם במאושפזים וגם באמבולטוריים גם בטיפול IV וגם ב-PO. משך טיפול ארוך יותר נדרש בחולים שלא התייצבו קלינית, חולים עם בקטרמיה, זיהום מטסטטי או זיהום עם פתוגנים יותר וירולנטיים כמו פסאודומונס או MRSA.

כישלון טיפולי:

- מטופלים שלא מגיבים לטיפול צריכים לעבור הערכה חוזרת ביום 3 (או קודם לכן אם החולה לא יציב).
- סיבות אפשריות לכישלון:
  - אבחנה ראשונית מוטעית (אטיולוגיה לא זיהומית שמחקה פמניאומוניה) – בצקת ריאות, PE, גידול ריאתי, פניאומוניטיס משני לקרינה / תגובת רגישות יתר, מחלת רקמת חיבור.
  - במידה ואכן יש למטופל פניאומוניה – עמידות של הפתוגן לתכשיר שניתן, מוקד זיהומי מבודד (אבצס / אמפיאמה), תכשיר לא נכון או תכשיר נכון במינון לא נכון, פתוגן לא צפוי (למשל MRSA, פטריה או TB), super-infection נוזוקומיאלי.
- בהערכה של חולה שלא הגיב יש לברר את האפשרויות שלעיל. הבירור יכול לכלול צ"ח חוזר, תרביות דם וכיח, ועפ"י ההערכה גם CT חזה וברונכוסקופיה.

Ventilation associated pneumonia (VAP):

- רוב מקרי ה-VAP מתפתחים ב-5 הימים הראשונים להנשמה.

אטיולוגיה:

גם ב-VAP יכולים להיות המחוללים הטיפוסיים כמו של CAP, אולם יש **פחות אטיפיים** (ולכן גם לא צריך לכסותם). אולם ב-VAP נכנסים גם **MDRs** (חיידקים שרכשו עמידות כמו MRSA ואנטרובקריוצאה עמידים, וכן חיידקים שהם עמידים אינטרינזית כמו פסאודומונס ואצינטובקטר).

NON-MDR PATHOGENS	MDR PATHOGENS
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Other *Streptococcus* spp.	Methicillin-resistant *S. aureus*
Haemophilus influenzae	*Acinetobacter* spp.
Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*	Antibiotic-resistant Enterobacteriaceae
Antibiotic-sensitive Enterobacteriaceae	ESBL-positive strains
Escherichia coli	Carbapenem-resistant strains
Klebsiella pneumoniae	*Legionella pneumophila*
Proteus spp.	*Burkholderia cepacia*
Enterobacter spp.	*Aspergillus* spp.
Serratia marcescens	

טיפול ב-VAP:

- **טיפול אמפירי:**

NO RISK FACTORS FOR RESISTANT GRAM-NEGATIVE PATHOGEN	RISK FACTORS FOR RESISTANT GRAM-NEGATIVE PATHOGEN[a] *(CHOOSE ONE FROM EACH COLUMN)*	
Piperacillin-tazobactam (4.5 g IV q6h) Cefepime (2 g IV q8h) Levofloxacin (750 mg IV q24h)	Piperacillin-tazobactam (4.5 g IV q6h) Cefepime (2 g IV q8h) Ceftazidime (2 g IV q8h) Imipenem (500 mg IV q6h) Meropenem (1 g IV q8h)	Amikacin (15–20 mg/kg IV q24h) Gentamicin (5–7 mg/kg IV q24h) Tobramycin (5–7 mg/kg IV q24h) Ciprofloxacin (400 mg IV q8h) Levofloxacin (750 mg IV q24h) Colistin (loading dose of 5 mg/kg IV followed by maintenance doses of 2.5 mg × [1.5 × CrCl + 30] IV q12h) Polymyxin B (2.5–3.0 mg/kg per day IV in 2 divided doses)
Risk Factors for MRSA[b] *(Add to above)*		
Linezolid (600 mg IV q12h) *or* Adjusted-dose vancomycin (trough level, 15–20 mg/dL)		

[a]Prior antibiotic therapy, prior hospitalization, local antibiogram. [b]Prior antibiotic therapy, prior hospitalization, known MRSA colonization, chronic hemodialysis, local documented MRSA pneumonia rate >10% (or local rate unknown).

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance rate; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

- **גורמי סיכון לחיידקים גרם שליליים עמידים** = טיפול אנטיביוטי קודם, אשפוז קודם, אנטיביוגרם מקומי.
- **גורמי סיכון ל-MRSA** = טיפול אנטיביוטי קודם, אשפוז קודם, MRSA ידוע בתרבית/מטוש מהאף, המודיאליזה, היארעות מקומית של MRSA >10%.
- המקום היחיד שציפרו מצוין כטיפול אפשרי בפניאומוניה זה כאן (ב-VAP עם ג"ס לגרם שליליים עמידים, כחלק ממשלב עם ביתא לקטאם אנטי-פסאודומונלי).
- **משך הטיפול האנטיביוטי – 7-8 ימים** (נמצא אפקטיבי כמו טיפול של שבועיים).
- VAP עם גורמי סיכון לגראם שליליים עמידים, כחלק ממשלב של שתי תרופות – המקום היחיד שציפרופלוקסצין הוא אופציית טיפול בפניאומוניה.

- **במידה וישנה צמיחה של חיידק ספציפי** – ניתן לצמצם את הטיפול בהתאם. אם כבר צמח פסאודומונס – בניגוד לטיפול האמפירי, כאן לרוב אין צורך בשילוב שתי אנטיביוטיקות (מספיקה רק אחת עפ"י פרופיל הרגישות).

מניעת VAP:

- ההתערבות המניעתית החשובה ביותר – **הימנעות מאינטובציה** או צמצום משכה.

- **אסטרטגיות:**
  - הנשמה לא פולשנית – לשם הימנעות מאינטובציה.
  - ניסיון הפסקה יומי של סדציה ושימוש בפרוטוקולי גמילה מהנשמה – לשם צמצום משך ההנשמה.
  - קורס קצר של טיפול אנטיביוטי פרופילקטי – יכולה להוריד את סיכון ל-VAP מוקדם בחולים בקומה (אולם טיפול ממושך יותר עלול להעלות סיכון ל-MDR).
  - שמירה על ראש המיטה מורם (מעל 30 מעלות ועדיף מעל 45) ושימוש בסקשן להסרת הפרשות המצטברות מעל הבלונית – למניעת מיקרו-אספירציות.
  - הימנעות מהעברות מיותרות של המטופל (למשל להדמיה).
  - הימנעות מתרופות שמעלות pH בקיבה – רלוונטי רק באוכלוסיות ספציפיות (מושתלי כבד, לאחר ניתוח בטני גדול, חולים עם חסימת מעי).
  - הגיינה של הצוות המטפל ושמירה על בידוד במקרה הצורך.
  - הימנעות מהחלפת הסירקולציה של המנשם (אלא אם התלכלך או התקלקל ובין חולים), החלפת מערכת ליחוח האוויר פעם ב-5-7 ימים.

HIV:

דרכי הדבקה:

TYPE OF EXPOSURE	RISK PER 10,000 EXPOSURES
Parenteral	
Blood transfusion	9250
Needle-sharing during injection drug use	63
Percutaneous (needle-stick)	23
Sexual	
Receptive anal intercourse	138
Insertive anal intercourse	11
Receptive penile-vaginal intercourse	8
Insertive penile-vaginal intercourse	4
Receptive oral intercourse	Low
Insertive oral intercourse	Low
Other[a]	
Biting	Negligible
Spitting	Negligible
Throwing body fluids (including semen or saliva)	Negligible
Sharing sex toys	Negligible

[a]HIV transmission through these exposure routes is technically possible but unlikely and not well documented.

- כלומר, **הסיכון להידבק** ב-HIV **דרך עירוי דם הוא עצום – 92.5%**. הסיכון **במגע מיני** הוא נמוך משמעותית – **פחות מ-2%** בכל סוג מגע מיני.
- הסיכון בהידבקות מיחסי מין משתנה כתלות ב-viral load, סוג המגע המיני, פגיעה ברירית או מחלת מין אחרת (למשל הרפס גניטליס). בתוך סוגי המגע המיני – הסיכון הכי גבוה הוא ביחסי מין אנאליים (נחדר) והוא נמוך מאוד במין אוראלי.
- **סדר הסיכון בחשיפות השונות:** עירוי דם (92.5%) ← יחסי מין אנאליים נחדר (1.4%) – שיטת ההדבקה הכי נפוצה היום ← מחט משותפת בהזרקת סמים (0.6%) ← דקירה ממחט (0.2%) ← יחסי מין אנאליים חודר (0.1%) ← יחסי מין פין-וגינה נחדרת וחודר (0.08% ו-0.04%, בהתאמה).
- **הדבקה מאם לילוד:**
  - ההעברה יכולה לקרות במהלך ההיריון (טרימסטרים 1-2), בלידה או בהנקה. **הסיכון הגבוה ביותר להעברה הוא בלידה.**
  - הסיכון להעברה לילוד בחולת HIV לא מטופלת הוא 15-25% במדינות מפותחות ו-25-35% במתפתחות.
  - גורמי סיכון: **גורם הסיכון העיקרי להעברה הוא רמת הוירמיה של האם** (הסיכון עולה לינארית עם העלייה ברמת הוירמיה, נמוך כאשר היא מתחת ל-1000 ואפסי מתחת ל-50). עוד גורמי סיכון – HLA דומה באם ובתינוק, זמן ממושך בין פקיעת קרומים ללידה.
  - במטופלות שמקבלות ART הסיכון להעברה הוא <1%, ואם זה בשילוב עם ניתוח קיסרי ההעברה מאוד לא סבירה. לכן **ההמלצה היא לטפל ב-ART בכל אישה בהיריון** (ולהמשיך את הטיפול לכל החיים).
  - **העברה בהנקה:**

- **גורמי סיכון** להעברה במהלך הנקה – נוכחות רמות מדידות של וירוס בחלב האם, מסטיטיס, CD4 נמוך של האם, חסר ויטמין A אצל האם, הנקה משולבת עם בקבוק (אם כבר עדיף הנקה אקסקלוסיבית).
- הסיכון הגבוה ביותר להעברה בהנקה הוא בחודשים הראשונים של ההנקה.
- **במדינות מפותחות HIV מהווה ק"א להנקה**. במדינות מתפתחות ההנקה הרבה יותר קריטית (כי אין תחליפים נאותים) ניתן להניק בשילוב עם ART לפחות לתקופת ההנקה (וצריך לכל החיים).

<u>מהלך המחלה:</u>

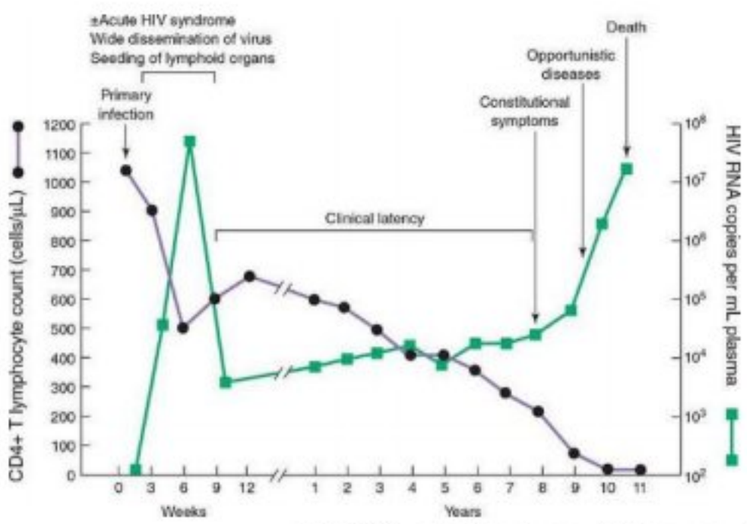
<u>שלבי המחלה:</u>

- מחלקים את HIV לשלבים 0-3.
- **שלבים עפ"י רמות CD4:**
  - שלב 1 – CD4≥500
  - שלב 2 – CD4 200-499
  - שלב 3 (AIDS) – CD4<200
- בנוסף: שלב 0 מוגדר אם בחצי שנה שלפני האבחנה של HIV הייתה בדיקה שלילית, ועד לחצי שנה לאחר האבחנה. שלב 3 יכול להיות גם מוגדר קלינית עפ"י נוכחות אחד או יותר ממצאים קליניים (מהטבלה).
- **מחלות המגדירות AIDS (שלב 3):**
  - <u>זיהומים:</u>
    - <u>זיהומים **חיידקיים מרובים או חוזרים**.</u>
    - **קנדידה** – צריכה להיות **בדרכי אוויר** (מהטרכיאה ומטה) **או בוושט**.
    - **CMV** – צריך להיות **מפושט** (כלומר לא רק בכבד, טחול או בלוטות לימפה) או **רטיניטיס** עם פגיעה בראייה.
    - **קריפטוקוקוס** – צריך להיות **חוץ ריאתי** (למשל מנינגיטיס).
    - **HSV** – **כיבים כרוניים** מעל חודש, או **ברונכיטיס/פנאומוניטיס/אזופגיטיס הרפטי**.
    - **מיקובקטריום** – **TB בכל אתר**, שאר המיקובקרטיה (כולל **MAC**) רק אם הוא **מפושט או חוץ ריאתי**.
    - **PCP פניאומוניה** – רק אם היא **חוזרת**.
    - **טוקסופלזמה מוחית** (מעל גיל שנה).
    - **שלשול ממושך** עקב **איזוספורה** או **קריפטוספורידיום**.
  - <u>ממאירויות:</u>
    - **קפושי סרקומה**.
    - **לימפומה** – **ברקיט**, **אימונובלסטית** (סוג של DLBCL) או ראשונית של **המוח**.
    - סרטן **צוואר רחם פולשני**.
  - <u>נוספים:</u>
    - **אנצפלופתיה** המקושרת ל-HIV.
    - **PML**.
    - **Wasting syndrome** המקושר ל-HIV.

Bacterial infections, multiple or recurrent[a]	Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs	Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
Candidiasis of esophagus	Lymphoma, primary, of brain
Cervical cancer, invasive[b]	*Mycobacterium avium* complex or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary	*Mycobacterium tuberculosis* of any site, pulmonary,[b] disseminated, or extrapulmonary
Cryptococcosis, extrapulmonary	*Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month's duration)	*Pneumocystis jirovecii* (previously known as *Pneumocystis carinii*) pneumonia
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age >1 month	Pneumonia, recurrent[b]
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Encephalopathy attributed to HIV	*Salmonella* septicemia, recurrent
Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age >1 month)	Toxoplasmosis of brain, onset at age >1 month
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary	Wasting syndrome attributed to HIV
Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month's duration)	
Kaposi's sarcoma	

[a]Only among children age <6 years. [b]Only among adults, adolescents, and children age ≥6 years.

מהלך טבעי של המחלה:



- בתחילת המחלה יש שלב של **וירמיה** עם עליית viral load באופן חד וירידת ה-CD4 באופן חד.
- לאחר מכן מושגת שליטה של מערכת החיסון – ה-viral load יורד וה-CD4 עולה ונכנסים לשלב של **clinical latency** (מחלה לטנטית / כרונית).
- ללא טיפול, במהלך הטבעי ספירת ה-CD4 תלך ותדעך לאיטה עם השנים, ה-viral load יישאר יציב ויעלה בחדות לקראת סוף החיים כשמגיעים ל-AIDS. כאשר ה-CD4 יירד מספיק מתקבל דיכוי מספק של מערכת החיסון. מגיעים ל-**AIDS** כאשר ה-CD4<200 או כשיש זיהום / מחלה שהיא AIDS-defining illness.

אבחנת HIV:

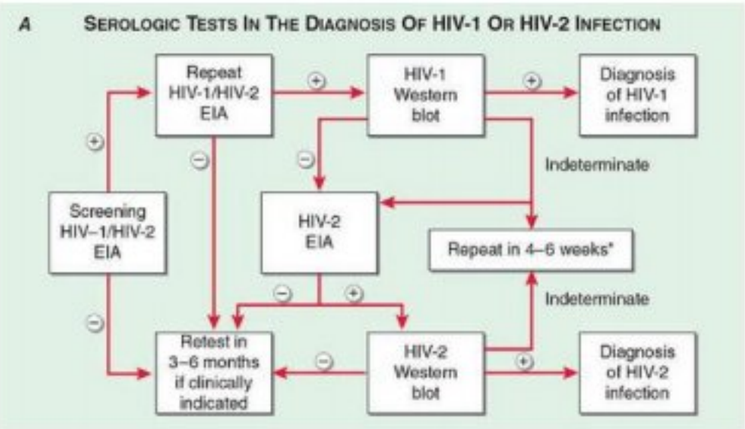
למי צריך לבדוק HIV?

- המלצת CDC (עפ"י הריסון) – סיקור HIV מומלץ כרוטינה לכולם.
- בארץ זה אחרת – אנחנו צריכים שתהיה לנו סיבה לקחת, וצריך לבקש את אישור המטופל לקחת. בפועל לא לוקחים מספיק. כדאי לקחת לכל אדם לפחות פעם בחיים ולמי שבסיכון מוגבר כל 3-12 חודשים, כחלק מבירור חום ובכל חשד (עפ"י גרופל).

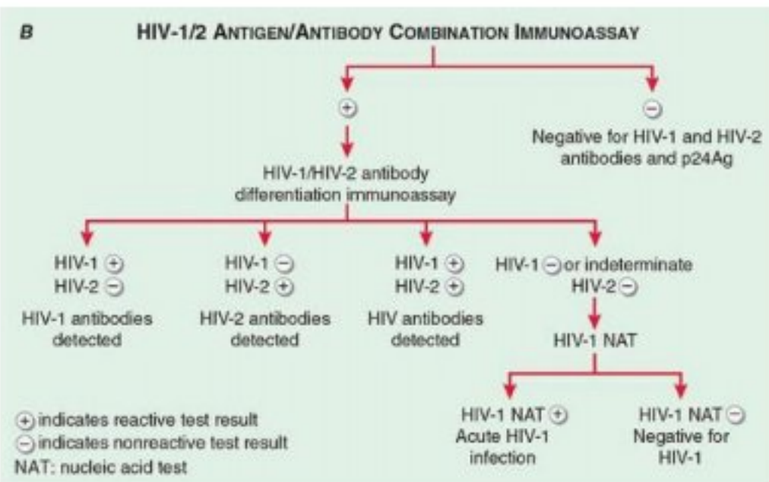
בדיקות לאבחון HIV:

- בימים הראשונים לאחר ההדבקה יש עלייה חדה של ה-**RNA** (של ה-viral load) שניתן למדידה בדם. לאחר מספר ימים נוספים מתחיל לעלות אנטיגן **P24** (אחד האנטיגנים שמשתחררים לזרם הדם כשנגיף עובר רפליקציה). לאחר מספר ימים נוספים, כאשר מושגת שליטה חיסונית, ה-P24 הולך ויורד. כלומר, P24 הוא מרקר מוקדם טוב לנוכחות הנגיף. במקביל לירידת ה-P24 מתפתחת תגובה חיסונית טובה וניתן לראות **נוגדנים** כנגד חלבוני המעטפת של הוירוס (anti-Env Ab) – IgM ו-IgG. הנוגדנים מתחילים להופיע 3-12 שבועות לאחר ההדבקה.
- לכן, כאשר רוצים לבדוק נוכחות של HIV – הדבר הראשון שאפשר לראות בבדיקות זה עליית P24 ולאחר מכן עלייה של נוגדנים.
- **בדיקת הסקר:**
  - כאשר אנחנו שולחים בדיקת HIV למעבדה – המעבדה עושה בדיקה משולבת שנקראת **ELISA דור רביעי** – כולל **P24** וכן נוגדני **IgG** ו-**IgM** נגד חלבוני המעטפת של הנגיף.
  - בדיקה זו מקטינה משמעותית את החלון שבו לא יכולים לזהות HIV (היום לאחר כשבועיים כבר אפשר לזהות).
  - זאת בדיקה מאוד טובה – רגישות 100%, סגוליות 99.5% - בדיקת סקר מצוינת!

- **בדיקת אימות:** אם הבדיקה כ"כ טובה – למה צריך בדיקת confirmation? כי ה-PPV (כמה אכן חולים מתוך מי שיצא לי חיובי) תלוי בהיארעות, וכאשר ההיארעות של HIV נמוכה (כמו בישראל) – אותה הסגוליות של 99.5% מייצרת עדיין PPV נמוך (מתוך החיוביים עדיין הרוב יהיו FP כי יש לנו כל כך מעט חיוביים אמיתיים במדינה). לעומת זאת ה-NPV מצוין (ולכן היא טובה כבדיקת סקר ומעולה לשלילה). לכן צריך בדיקת אימות כאשר התשובה יוצאת חיובית.

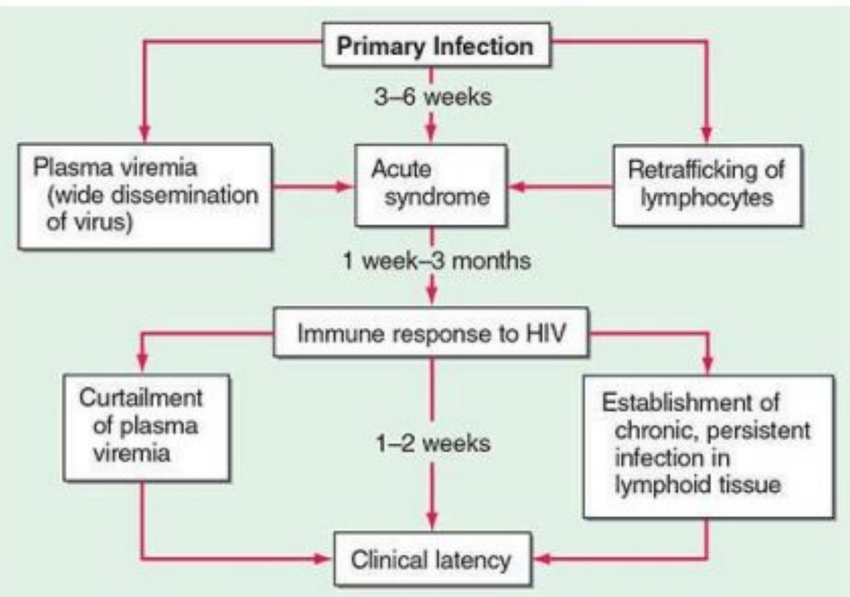


- **אלגוריתמים לאבחון:**
  1. <u>האלגוריתם הקלאסי:</u>
     - לוקחים בדיקת **ELISA דור רביעי** – אם היא שלילית – הנבדק שלילי ונגמר.
     - אם ELISA חיובית – **חוזרים** עליה שוב, ואם היא שוב חיובית – עושים בדיקת אימות ע"י **western-blot**, ואם הוא חיובי – יש אבחנה של HIV.
     - אם ה-western-blot שלילי או לא חד משמעי – צריך לחשוב על HIV2 (בארץ ממש נדיר, לא סביר) ולחזור על הבדיקה.



  2. <u>האלגוריתם של CDC (דומה למה שעושים בישראל):</u>
     - עושים בדיקת **ELISE דור רביעי** – אם היא שלילית – הנבדק שלילי ונגמר.
     - אם ELISA חיובית – עושים בדיקת **HIV-1/2 ab differentiation** – אם זה חיובי יש אבחנה.
     - אם זה שלילי – צריך לוודא בדרך נוספת.

<u>Acute HIV syndrome:</u>



General	Neurologic
Fever	Meningitis
Pharyngitis	Encephalitis
Lymphadenopathy	Peripheral neuropathy
Headache/retroorbital pain	Myelopathy
Arthralgias/myalgias	Dermatologic
Lethargy/malaise	Erythematous maculopapular rash
Anorexia/weight loss	Mucocutaneous ulceration
Nausea/vomiting/diarrhea	

- מצב שבו בעת ההדבקה החריפה החולה מפתח **סינדרום של הדבקה רטרו-ויראלית חריפה קלינית**, במקביל לעלייה ברמת הוירמיה.
- 50-70% מהחולים ב-HIV חווים תסמונת אקוטית קלינית במהלך ה-3-6 חודשים הראשונים לאחר ההדבקה. יותר מהחולים שנדבקו במגע מיני יפתחו תסמינים (לעומת בהזרקה).
- מחקרים הראו שאין קורולציה בין רמת הוירמיה הראשונית והמשך המהלך של המחלה (לעומת זאת, העומס הנגיפי לאחר שנה כן נמצא בקורולוציה עם קצב התקדמות המחלה).
- **קליניקה:**
  - **תסמינים של מחלה ויראלית** (כמו כזה מונו).
  - יכולים להיות **ביטויים נוירולוגיים** (**מנינגיטיס אספטית** יחסית שכיחה) ועוריים (**פריחה מקולו-פפולרית** יחסית שכיחה). **לימפאדנופתיה** מופיעה ב-70% מהחולים.
  - **זיהומים אופורטוניסטיים** דווחו במהלך שלב זה, משקפים את החסר החיסוני שנובע מירידת רמות תאי CD4 T ופגיעה בתפקודם בשל הרמות הגבוהות כ"כ של הוירמיה.
  - הסימפטומים נמשכים שבוע עד מספר שבועות ושוככים עם פיתוח תגובה חיסונית לוירוס וירידת הוירמיה. לאחר מכן נכנסים לשלב הלטנטי של HIV.
  - **כ-10% יפתחו מהלך פולמיננטי** עם הידרדרות אימונולוגית וקלינית.
- **אבחנה:** בשלב זה הסרולוגיה תהיה שלילית וה-P24 (אם זה בשלב מספיק מוקדם) יכול להיות גם הוא שלילי אך גם יכול להיות חיובי. לכן, אם יש חשד למצב זה – יש 2 אפשרויות: או לחכות שבוע-שבועיים ולחזור על הבדיקה, או לעשות בדיקת PCR ל-HIV RNA (בשלב זה ה-viral load אמור להיות מספיק גבוה כדי לזהות).

<u>בירור ראשוני לאחר אבחנת HIV:</u>

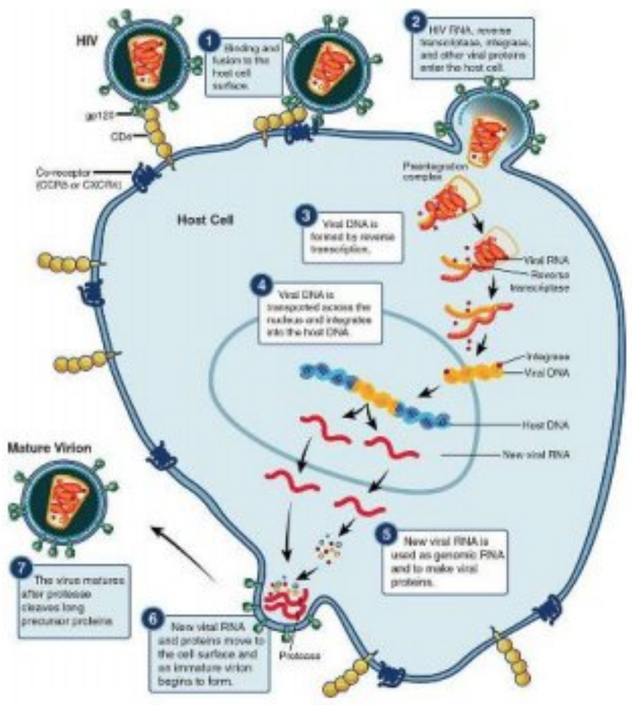
- **מעבדה רוטינית**: ס"ד, כימיה מלאה עם תפקודי כבד וכליה, תפקודי קרישה.

- **צילום חזה** – לחיפוש זיהומים ריאתיים, TB.
- **CD4** ו-Viral load ע"י **רמות HIV RNA**.
- בדיקת **עמידות** – עפ"י הריסון יש לשלוח בדיקת עמידות עם האבחנה (גם בישראל כן מקובל -ע"י בדיקת ריצוף של הוירוס לחיפוש מוטציות שמקושרות לעמידות לתרופות).
- בדיקות ל-**Co-infections**:
  - חיפוש מחלות אחרות שמועברות במגע מיני: **סיפיליס** (VDRL/RPR – חשוב כי המהלך הקליני של סיפיליס הוא שונה בחולי HIV לעומת שאר האוכלוסיה), STIs.
  - **בדיקת PAP**.
  - **סרולוגיה לטוקסופלסמה** – יכולה להשפיע על ניהול של חולים. למשל: נוכחות סרולוגיה חיובית בחולה עם נגעים מוחיים אופייניים (ring lesions שעוברים האדרה) – מספיקה לשם אבחנה ומתחילים טיפול בטוקסו בלי בירור נוסף, ואם הסרולוגיה שלילית מבררים דברים נוספים ב-DD.
  - **הפטיטיס ויראלית** –
    - **HAV** נפוצה באותן אוכלוסיות (גברים שמקיימים יחסי מין עם גברים ומשתמשי סמים).
    - **HBV** מושפע מחלק מהתרופות ל-HIV – בעיקר **Tenofovir** שמהווה טיפול גם ב-HIV וגם ב-HBV (ולכן אם לחולה יש גם HBV הוא יכול לעשות flare בעת הפסקת התרופה).
    - **HCV** גם נפוץ באותן אוכלוסיות וגם ההחלטה על טיפול ב-HIV מושפעת מההחלטה על הטיפול שניתן ל-HCV.
  - בדיקות לחיפוש **TB לטנטי** – צ"ח לחיפוש TB פעיל, מנטו (PPD) או IGRA לחיפוש TB לטנטי.
- בדיקות שיכולות להשפיע על בחירת הטיפול:
  - **בירור מטבולי**: ליפידים וגלוקוז בצום – יש תרופות שמשפיעות על פרופיל הליפידים ועל הגלוקוז.
  - **תפקוד כלייתי ושתן לכללית** (כולל חלבון) – יש תרופות שאלו הת"ל שלהן.
  - בדיקת **HLA-B*57:01** – פולימורפיזם שנמצא בקורולציה לתגובות עוריות חמורות ל-Abacavir (אחת התרופות ל-HIV).
  - בדיקת **היריון** – בעיקר למי שמיועדת לטיפול ב-Efavirenz.
- **מיני-מנטל**.
- לא מופיע בטבלה אבל מומלץ:
  - זיהומים אופורטוניסטיים – לא באופן שגרתי, רק כשיש CD4 נמוך או חשד קליני – cryptococcal antigen (בדם או CSF), MAC (מיקובקטריום אביום בעיקר בתרביות דם) וסרולוגיה ללישמניה ויסצרלית (בעיקר במי שהגיע מאפריקה).
  - סרולוגיה ל-CMV.
  - בדיקת רופא עיניים – בעיקר כשיש CD4 נמוך (כדי לראות שאין רטיניטיס/אובאיטיס של CMV או טוקסו).
- יש קורולציה בין ערכי CRP, D-dimer ו-IL-6 לתמותה. זה לא חלק מהבדיקות הרוטיניות...

טיפול ב-HIV:

כללי:

- **cART** = combined anti-retroviral therapy.
- **למי לתת טיפול?** ART מומלץ לכל החולים המאובחנים עם HIV, בלי קשר לרמת ה-CD4, כדי להוריד את התחלואה והתמותה המקושרים ל-HIV. למתן מוקדם יש תועלת משמעותית מבחינת תחלואה ותמותה, והיום עם הטיפולים המודרניים המחיר של התחלת טיפול מוקדמת הלך וירד.
- **מנגנון הפעילות של הוירוס (לשם הבנת קבוצות התרופות):**
  - הנגיף נקשר לרצפטור **CD4** ע"ג תאי T ע"י **gp120** שנמצא על מעטפת הוירוס. הוא משתמש גם ברצפטור נוסף שנמצא ע"ג ה-CD4 שנקרא **CCR5**.



- הוירוס עובר קישור למעטפת התא ותוכן הוירוס נשפך פנימה עם ה-RNA והאנזימים הויראליים.
- אחד האנזימים הויראליים שנכנסים לתא הוא **Reverse transcriptase** שהופך את ה-RNA הויראלי ל-DNA ויראלי.
- ה-DNA הויראלי נקשר לעוד חלבון ויראלי שנקרא **Integrase**. האינטגראז מביא את ה-DNA הויראלי אל גרעין התא וגורם לאינטגרציה שלו לתוך ה-DNA של התא.
- התא מייצר את המרכיבים של הוירוס מתוך ה-DNA שעבר אינטגרציה. נוצר חלבון ו-RNA ויראלי, שעוברים מטורציה לויריון חדש, כאשר הויריון מתבגר ע"י אנזימים שונים ובעיקר ע"י אנזים ה-**Protease**.

כל חלק בתהליך הנ"ל מהווה מטרה של הטיפול התרופתי שנותנים ל-HIV.

- **הטיפול התרופתי מתחלק ל-4 קבוצות עיקריות:**
  - **NRTIs** – nucleoside reverse transcriptase inhibitors. נקשרים לאתר הפעיל של reverse transcriptase (לאותו אתר שאליו נקשרים הנוקלאוזידים / נוקלאוטידים) וכך מעכבים אותו.
  - **NNRTIs** – non-nucleoside RT inhibitors – נקשרים לאתר שהוא לא האתר הפעיל ב-RT וגורמים לעיכוב שלו.
  - **INSTIs** – integrase strand inhibitors – מעכבים את אנזים האינטגרז ומונעים מה-DNA הויראלי שנוצר לעבור אינטגרציה ל-DNA ההומאני.
  - **Protease inhibitors** – גורם לעיכוב המטורציה של הוירוס ע"י עיכוב הפרוטאז.
- לכל תרופת HIV יש קיצור של 3 אותיות (שלרוב לא דומים לשם של התרופה עצמה).
- **עקרונות הטיפול ההתחלתי ב-HIV – משלב תרופתי:**
  - יש כל מני גיידליינס בעולם לגבי טיפול התחלתי ב-HIV, אבל מה שמשותף לכל הגיידליינס – תמיד לוקחים **שתי** תרופות מה-**NRTIs** + תרופה שלישית (בד"כ **integrase inhibitor**).
  - שתי ה-NRTIs – לרוב כבר מגיעים בכדור אחד. בד"כ **Tenofovir** עם **Emtricitabin**.
  - ה-integrase inhibitor הוא אחד משלוש האופציות שיש (כששתיים מהן מועדפות).
  - הרבה פעמים יש כדור אחד שהוא כל 3 התרופות – STR (single tablet regimen).

<u>קבוצות התרופות:</u>

:NRTIs

- "עמוד השדרה" של הטיפול – כחלק מהטיפול הראשוני מתחילים עם שני NRTIs + תרופה שלישית.
- ה-NRTIs הראשונים (כמו Zidovodin – AZT) היו עם ת"ל מאוד משמעותיות של נזק מיטוכונדריאלי וחמצת לקטית. ה-NRTIs החדשים כבר לא גורמים לזה.
- **Abacavir** (ABC) – גורם בשכיחות גבוהה ל**תגובות עוריות** של רגישות יתר (שאלת מבחן!) – מתחיל מפריחה קלה ויכול להיות גרוע עד סטיבן ג'ונסון ו-TEN. יש קשר ברור בין פולימורפיזם של **HLA-B*57:01** לבין התגובות האלו. ולכן לא נותנים לחולה Abacavir לפי שבודקים לו HLA-B*57:01.
- **Tenofovir** – "סוס העבודה" העיקרי כיום. מגיע בשתי פורמולציות - TAF/TDF. ת"ל של טנופוביר הן בעיקר **איס"כ** וירידה ב-GFR, כאשר בקצה של תופעות הלוואי התרופה זה Fanconi syndrome (פגיעה ב-proximal tubule עם הפרשה של גלוקוז וחומצות אמינו שאמורות להיספג בטובול הפרוקסימלי). ת"ל שניה אפשרית זה **ירידה בצפיפות העצם**. הפורמולציה החדשה TAF אמורה לצמצם את תופעות הלוואי. <u>מהווה טיפול גם ב-HBV.</u>
- עוד אפשרויות בקבוצה זו: **Emtricitabine** ו-**Lamivudin**.
- **<u>תרופות המטפלות גם ב-HIV וגם ב-HBV:</u>** <u>Tenofovir</u>, Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Emtricitabine – צריך לשים לב שאם נותנים אותם כטיפול ל-HIV והחולה עם HBV אז הפסקתן יכולה לגרום לראקטיבציה של HBV, ואם נותנים אותן כמונותרפיה ל-HBV הן עלולות לגרום לפיתוח עמידויות של HIV.

:NNRTIs

במשך שנים ארוכות היו התרופה השלישית שהיו משתמשים בה (בנוסף לשתי ה-NRTIs), אבל עם השנים הייתה ירידה בשימוש בהן, בגלל: 1. תופעות לוואי (בעיקר נוירופסיכיאטריות של Efaviranz) 2. סף נמוך

לעמידות (מספיק שהמטופל מפספס טיפול, מספיקה מוטציה אחת כדי לגרום לעמידות), כלומר זאת תרופה לא מאוד סלחנית.

Protease inhibitors:

- בדיוק תמונת הראי מבחינת הסף לעמידות – הן מאוד סלחניות בטיפול (אפשר לפספס יחסית הרבה ועדיין לא תתפתח עמידות כי צריך כמה מוטציות כדי לפתח עמידות משמעותית). לכן הן מעין **קו 2 לחולים שנכשלים ומפתחים עמידויות**.
- תופעות הלוואי העיקריות של PIs הן תופעות GI – בחילות, הקאות, כאבי בטן.
- דוגמאות: Lopinavir, Darunavir, Atazavir.
- **Boosting** – קונספט פרמקולוגי שחשוב בהקשר של קבוצה זו. כל ה-PI עוברים מטבוליזם בציטוכרום P450 ב-**CYP3A4**, והם גם כולם מעכבים של CYP3A4. כדי לצמצם את תופעות הלוואי של PIs עשו "טריק" – לקחו PI ישן בשם ריטונביר שהוא לא כ"כ יעיל נגד HIV (דורש מינונים גבוהים לשם כך), אבל הוא מעכב חזק של CYP3A4. לקחו את הריטונביר ונתנו אותו במינונים הרבה יותר נמוכים כך שהוא לא כ"כ משפיע על HIV אבל הוא מעכב את ה-CYP3A4 וכך גורם לעליה בריכוז של ה-PIs האחרים (כי CYP3A4 מוחלש ולכן לא מפרק אותם). כלומר, מתן של ריטונביר במינון נמוך יחד עם PI אחר מעלה את היעילות של האחרון ומאפשר מינונים הרבה יותר נמוכים של התרופה הפעילה.
- כלומר, לרוב נותנים את ה-PI בתרכובת יחד בוסטר (לרוב ריטונביר).
- המשמעות העיקרית של התרופות האלו – אינטראקציות בין תרופתיות (בשל העיכוב של CYP3A4), למשל עם ריפמפין, CCB, חלק מהסטטינים ועוד.

INSTIs – Integrase inhibitors:

- היום **תרופת הבחירה לתרופה השלישית** (יחד עם שני ה-NRTIs). למה היא תרופת הבחירה? כי יש להן סף גבוה לעמידות, מעט ת"ל, מעט אינטראקציות בין תרופתיות, לא כ"כ מפונים כלייתית ולכן אין בעיה עם איס"כ.
- צריך להרחיק אותה מקטיונים (הם קושרים את התרופה ומנטרלים אותה).
- אפשרויות: Raltegravir, **Elvitegravir**, **Dolutegravir** (איזה כיף שיש בשם של ה-integrase inhibitors את המילה !inregra)
- Dolutegravir מקושרת לעלייה קלה ב-neural tube defects כשניתנת לנשים סביב כניסה להיריון.

<u>PREP ו-PEP:</u>

- **PREP** – pre-exposure prophylaxis – תרופות שניתנות באופן קבוע לאנשים בסיכון להידבק. לרוב Tenofovir עם Emtricitabin.
- **PEP** – post-exposure prophylaxis – ניתן עד 72 שעות מחשיפה פוטנציאלית ל-HIV (מגע מיני לא מוגן, דקירה ממחט...) – ועדיף להתחיל כמה שיותר מוקדם. נותנים טיפול כמו HIV – שני NRTIs ותרופה שלישית שהיא בד"כ integrase inhibitor, למשך חודש.

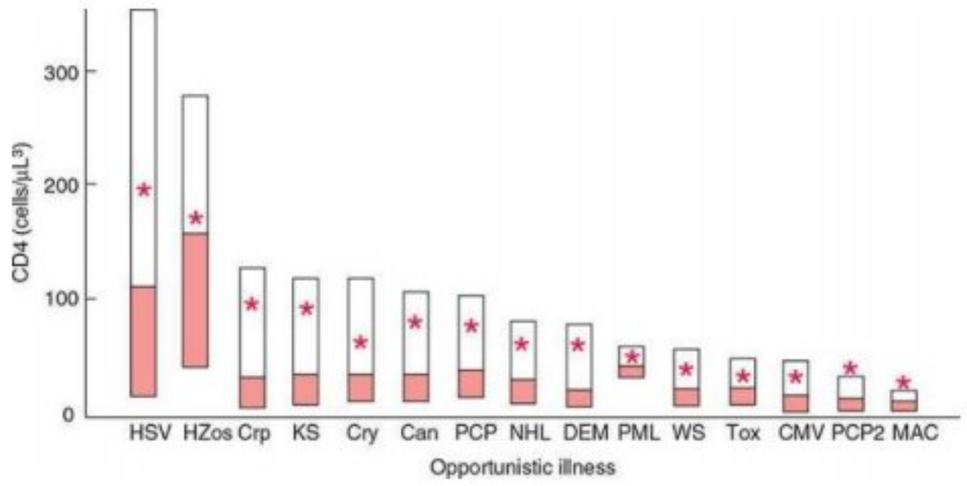
<u>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS:</u>

- אחד הסיבוכים של טיפול רטרו-ויראלי. יש לחשוד במצב זה בחולי HIV (ובייחוד AIDS) המפתחים החמרה במצבם הכללי סמוך להתחלת טיפול ART.
- תופעה autoimmune-like המתאפיינת בהידרדרות פרדוקסלית של המצב הקליני במטופלים שבועות-חודשים לאחר התחלת הטיפול ב-ART. נובע, מירידה ב-viral load והתאוששות של מערכת החיסון, שגורמת לתגובה אימונית שלא התאפשרה עד כה, לרוב כנגד אנטיגנים שנשארים בדם מזיהום אופורטוניסטי מקביל, בעיקר של חיידקים (והכי נפוץ של מיקובקטריום – TB או MAC), פטריות (קריפטוקוקוס) ווירוסים (CMV, HHV).
- יותר נראה בחולים עם מחלת HIV מתקדמת עם CD4 נמוך או עם ירידה חדה בעומס הנגיפי לאחר התחלת טיפול ב-ART.
- **טיפול:**
  - במקרים קלים ניתן לטפל סימפטומטית. הטיפול במקרים קשים הוא **סטרואידים**.

- כדי למנוע IRIS בחולים שהתחילו טיפול כנגד TB, בחולים שלא טופלו בעבר בטיפול אנטי-רטרו-ויראלי עם CD4>50 – מומלץ לעכב את התחלת הטיפול ב-ART עד שעוברים שבועיים מהתחלת הטיפול ב-TB. בחולים עם CD4<50 הסיכון בלדחות את התחלת ה-ART גובר ולכן מתחילים ישר בלי קשר לטיפול ב-TB.

<u>זיהומים אופורטוניסטיים ב-HIV:</u>

בתמונה: זיהומים אופורטוניסטיים ובאיזה CD4 ממוצע הם מופיעים. ניתן לראות ש:



- HSV והרפס זוסטר מופיעים כבר ב-CD4 יחסית גבוה. חולי HIV יודעים לעשות זיהומי HSV קשים מאוד ומפושטים שיכולים להיראות ממש כמו ממאירות.
- קפושי סרקומה, קריפטוקוקל מנינגיטיס, קנדידיאזיס ו-PCP מופיעים כש-CD4 סביב 100.
- לימפומה נון-הודג'קינס, PML (מחלה של החומר הלבן), טוקסופלסמה, CMV – ב-CD4 יותר נמוכים.
- MAC מופיע סביב CD4 50.

<u>זיהומים אופורטוניסטיים ספציפיים:</u>

- **PCP:**
  - פטרייה אופורטוניסטית המחוללת זיהומים ריאתיים במדוכאי חיסון – חולי AIDS וחולים הנוטלים טיפול אימונוסופרסיבי (בעיקר סטרואידים).
  - פעם היא הייתה ה-hallmark של AIDS אבל היום ההיארעות ירדה בשל טיפול מונע ו-ART. אולם, זה עדיין **הגורם הנפוץ ביותר לפניאומוניה בחולי HIV** (ב-25% ממקרי הפניאמוניה ב-HIV).
  - הסיכון הגבוה ביותר במי שכבר חלה ב-PCP או עם CD4<200. לכן **מומלץ טיפול פרופילקטי ב-CD4 מתחת ל-200**.
  - **קליניקה**: חום, שיעול לא יצרני וכאב רטרוסטרנלי שמחמיר בשאיפה. בחולי HIV המהלך יכול להיות אינדולנטי. בב"פ הממצאים לרוב עדינים. הממצאים הנפוצים בצ"ח הם צילום תקין או תסנינים דו"צ מפושטים. ב-HRCT – GGO פאטצ'י. במעבדה **בססת נשימתית**, היפוקסמיה (A-a מוגבר) ו-**LDH מוגבר**.
  - **אבחנה**: ה-gold standard – הדגמת PCP בצביעה מדגימת כיח / נחל BAL / ביופסיית ריאה. בדיקת PCR היא עם רגישות גבוהה אבל סגוליות נמוכה יותר לזיהום פעיל. במחלה בינונית-קשה נתחיל טיפול גם טרם אבחנה דפיניטיבית.
  - תמותה יכולה להגיע ל-40%! חשוב לחשוד במחלה בכל מדוכא חיסון עם סימפטומים ריאתיים.
  - **טיפול**:
    - <u>**רספרים**</u> למשך 21 יום. לרספרים יכולות להיות **ת"ל** של <u>פריחה</u> ו<u>דיכוי מח עצם</u>, וכן הפטיטיס ו<u>היפרקלמיה</u> (רספרים חוסם את ה-ENaC בדומה לאמילוריד). אלטרנטיבה לטיפול במחלה קלה-בינונית - dapsone/trimethoprim, clindamycin/primaquine או atovaquone. במחלה קשה במטופל שלא יכול לסבול רספרים – pentamidine IV.
    - **בחולים היפוקסמיים** (PaO2<70 או A-a>35 בא"ח) – מומלצת תוספת **סטרואידים**.
    - לאחר סיום הטיפול יש להמשיך טיפול מונע (לרוב רספרים) עד ל-CD4>200 ל-3 חודשים.
  - **אינדיקציות לטיפול פרופילקטי ל-PCP** – ראו מטה (בעיקר CD4<200). לציין כי גם בחולים ללא HIV שמקבלים פרדניזון 20 מ"ג ומעלה ל-30 יום או יותר או יחד עם טיפול מדכא חיסון נוסף.
- **קריפטוקוקל מנינגיטיס:**
  - מנינגיטיס פטרייתי הוא <u>הסיבה העיקרית למנינגיטיס בחולים עם איידס</u>, וברוב המקרים בשל קריפטוקוקוס (שמר). מהווה AIDS-defining illness ראשון ב-2% מהחולים, ו<u>לרוב מתרחש כש-CD4 נמוך מ-100</u>.
  - **קליניקה**: לרוב מתייצגים עם מנינגואנצפליטיס סאב-אקוטי, עם חום, בחילה, הקאה, שינוי במצב המנטלי, כאב ראש וסימנים מנינגיאליים. לרוב לא יהיו פרכוסים או סימנים נירולוגיים פוקליים.
  - ב-LP ה-CSF יכול להיות תקין או יציג עלייה קלה של WBC או חלבון וירידה בגלוקוז, לחץ פתיחה לרוב יהיה מוגבר. תיתכן מעורבות של עצבים קרניאליים בנוסף לקרומי המוח. בכשליש מהמקרים

תהיה גם מחלה ריאתית. תיתכן מעורבות נדירה של איברים אחרים (כולל פרוסטטה שיכולה לשמש כרזרבואר).

- **אבחנה**: ע"י זיהוי של המחולל בנוזל CSF עם בדיקת **india ink** או ע"י זיהוי קריפטוקוקל אנטיגן. פעמים רבות תרביות דם של הפטרייה יהיו חיוביות. לעיתים יש צורך בביופסיה (למשל כדי להבחין בין זה לבין IRIS).
- **טיפול:** הטיפול הראשוני הוא עם **Amphotericin B IV** יחד עם **Flucytosin** למשך שבועיים לפחות, לאחר מכן אמפוטריצין B לבד עד שתרביות CSF חוזרות שליליות, ואז עוברים ל**פלוקנזול** עד ש-CD4 מעל 200 במשך 6 חודשים. ת"ל של אמפוטריצין היא איס"כ, והיא בתורה יכולה להוביל לעלייה ברמת פלוציטוזין בגוף ובכך לגרום לדיכוי מח עצם. לעיתים יהיה צורך ב-LP חוזר להורדת לחץ תוך גולגולתי.
- לעיתים תהיה חזרה של הסימפטומים לאחר התחלת ART – בשל IRIS.

- **Toxoplasmosis:**
  - אחד הגורמים העיקריים לזיהום CNS בחולים עם איידס. לרוב מופיע עם CD4<200.
  - Cerebral toxoplasmosis נובע מריאקטיבציה של ציסטות לטנטיות. מופיע **פי 10 יותר באנשים עם סרולוגיה חיובית** לטוקסופלסמה (ולכן יש לסקור מטופלים עם אבחנת HIV חדשה לנוגדנים לטוקסו).
  - **הקליניקה** של Cerebral toxoplasmosis היא לרוב חום, כאבי ראש וחסרים נוירולוגיים פוקליים. ייתכנו פרכוסים, המיפרזיס או אפאזיה, או תסמינים נוירולוגיים כלליים יותר בשל בצקת מוחית (בלבול, דמנציה, לטרגיות ואף קומה).
  - **אבחנה**:
    - הדמייה: לרוב ב-**MRI** מוח – נוכחות נגעים מרובים במיקומים מרובים (אך לעיתים יהיה רק נגע בודד) עם ring enhancement וייתכן בצקת מסביב. במידה ואין MRI אפשר לעשות double-dose contrast CT. באבחנה מבדלת לנגעים אלו – לימפומה מוחית, TB ואבצסים חיידקיים או פטרייתיים.
    - האבחנה הדפיניטיבית – **ביופסיית מוח**. אולם, לאור הסיכון – תישמר לחולים שנכשלו על טיפול אמפירי לטוקסו למשך 2-4 שבועות. במידה והסרולוגיה לטוקסו שלילי – הסיכוי שזה טוקסופלסמה הוא<10% ולכן ביופסיה יכולה להתבצע קודם.
  - **טיפול:** הסטנדרטי – **pyrimethamine + sulfadiazine** יחד עם **leucovorin** – למשך לפחות 4-6 שבועות. לרוב ממשיכים טיפול זה עד ש-CD4 נשאר מעל 200 למשך 6 חודשים.
  - **מניעה:** בחולים עם CD4<100 ונוגדני IgG חיוביים לטוקסו – רספרים פעם ביום.
- **PML - progressive multifocal leukoencephalopathy:** נגרם מוירוס JC. מדובר בהסתמנות מאוחרת של איידס. נגעים מפושטים של דה-מיאלינציה של חומר לבן. קליניקה של חסרים נוירולוגיים מפושטים, 20% עם פרכוסים. נוכחות DNA של JC ב-CSF לא מאוד רגיש (76%) אבל ספציפי (100%). ייתכן IRIS לאחר תחילת טיפול ב-ART. אין טיפול ספציפי לוירוס, ART משפר פרוגנוזה הישרדותית אך לא כ"כ משפר את הפגיעה הנוירולוגית שקרתה.
- **TB:**
  - מהווה **גורם משמעותי לתמותה בחולי איידס** (10-15%). לחולה HIV סיכוי פי 100 להיות עם זיהום TB פעיל. TB לא מטופל **יכול להאיץ את ההתקדמות של HIV**.
  - בניגוד ל-MAC, TB **פעמים רבות מתפתח בשלב יחסית מוקדם** של המהלך של HIV (CD4 חציוני מעל 300), ויכול להוות סימן מוקדם ל-HIV.
  - **קליניקה**: וריאבילית, תלויה ברמת CD4 –
    - ב-CD4 יחסית גבוה תהיה ראקטיבציה פולמונרית של TB – חום, שיעול, דיספניאה במאמץ, הזעות לילה, ירידה במשקל. בצ"ח נגע קביטרי באונות עליונות.
    - ב-CD4 יחסית נמוך יותר נפוצה מחלה מפושטת – בצילום חזה תסנינים רטיקולונודולריים מפושטים (מיליארי), תפליטים פליאורליים, אדנופתיה מדיאסטינלית. יכולה להיות מעורבות עצמות, מוח, קרומי מוח, GI, בלוטות לימפה (צוואריות בעיקר) ואיברים פנימיים.
    - בחולים עם HIV מתקדם יכול להיות גם אסימפטומטי.
  - **אבחנה:** תרבית מהאתר המעורב – אבחנתית. תרביות דם יהיו חיוביות ב-15% (ויותר מזה בחולים עם CD4 נמוך). במחלה פולמיננטית לא ניתן להסתמך על PPD או IGRA.
  - **טיפול:** כמו ב-TB באנשים שלא חולים ב-HIV. יש לבדוק עמידויות.

- התחלת ART ו/או טיפול נגד TB עלול לגרום ל-IRIS, בעיקר אם מתחילים את שני הטיפולים בו"ז. לכן, במטופלים עם CD4>50 מומלץ לדחות את התחלת ה-ART עד 2-4 שבועות מהתחלת הטיפול ב-TB.
- **סקירה ומניעה:** חשוב לעשות סקירה של החולים עם אבחנה של HIV ל-TB. אם בעת הבדיקה (PPD/IGRA) ה-CD4 היה מתחת ל-200, יש לחזור על הבדיקה כשהוא עולה. במידה ויש סיכון מתמשך לחשיפה ל-TB יש לחזור על הבדיקה כל שנה. במידה ו-PPD (מנטו) מעל 5 מ"מ / IGRA חיובי / מגע קרוב בתוך הבית עם חולה TB פעיל – יש לתת טיפול ל-9 חודשים עם איזוניאזיד ופירידוקסין.

- **מיקובקטריות אטיפיות:** הכי נפוצים – **MAC** (בעיקר בארה"ב). בניגוד ל-TB, הזיהום עם MAC הוא סיבוך מאוחר של HIV, **לרוב כש-CD4<50**. הקליניקה הנפוצה ביותר היא **מחלה מפושטת** עם חום, ירידה במשקל והזעות לילה. ב-85% מהחולים תהיה מיקובקטרמיה, ופעמים רבות המחולל יכול להיות מודגם בתרבית מח עצם. צ"ח יהיה פתולוגי ב-25% מהמקרים, לרוב עם תסנינים בילטרליים באונות תחתונות. במעבדה נפוץ אנמיה ועליית ALKP (אמרנו מח עצם...). האבחנה ב**תרבית** מהדם או מהרקמה המעורבת. הטיפול כולל **מקרוליד** (לרוב קלריתרומיצין) יחד עם **Ethambutol** (לעיתים עם תרופה שלישית) – עד להיעלמות הסימפטומים, תרביות שליליות ו-CD4>100 למשך 3-6 חודשים תחת ART. **טיפול מונע** במאקרוליד בחולים עם CD4<50 שלא מתחילים מייד ART.
- **EBV:** וירוס שיכול לגרום למחלת הנשיקה במטופלים עם מערכת חיסון תקינה. ב-HIV יחסית מתקדם (CD4<300) יכול לגרום לנגעים אוראליים – Hairy leukoplakia המתבטאת כנגעים לבנים בצידי הלשון, אינו פרה-מליגני ובעיקר מהווה סמן לחסר חיסוני של החולה. כמו כן, ב-HIV יש היארעות מוגברת של EBV-related B cell lymphoma.

פרופילקסיס למזהמים אופורטוניסטיים:

- **טיפול פרופילקטי לפי CD4:**

רמת CD4	מה מונעים?	מה הטיפול?	מתי אפשר להפסיק פרופילקסיס?	הערות
<200	**PCP**	רספרים (אפשר לתת גם פעם ביומיים עם יעילות זהה)	כש-CD4>200 למשך 3 חודשים רצוף.	עוד אינדיקציות לפרופיקסיס ל-PCP – נוכחות קנדידיאזיס אורופרינגיאלי או אירועים קודמים של PCP.
<100	**טוקסופלסמוזיס**	רספרים – פעם ביום!	כש-CD4>200 למשך 3 חודשים רצוף.	רק כשיש נוגדנים חיוביים לטוקסופלסמה. עוד אינדיקציה – טוקסו אנצפליטיס בעבר ו-CD4<200 (אז יהיה טיפול שונה)
<50	**MAC**	אזיתרומיצין פעם בשבוע	כשמתחילים טיפול ב-ART.	אין צורך לתת טיפול זה אם המטופל מייד מתחיל טיפול ב-ART!!! עוד אינדיקציות לפרופילקסיס ל-MAC – מחלה מפושטת מתועדת בעבר.

- **עוד טיפולים פרופילקטיים:**
  - **TB** – יינתן כאשר בדיקה עורית > 5 מ"מ / בדיקת IGRA חיובית / בעבר בדיקה חיובית שלא טופלה / מגע קרוב עם חולה TB ריאתי פעיל – הטיפול הוא איזוניאזיד עם פירידוקסין ל-9 חודשים.
  - **VZV** – בעת חשיפה משמעותית לחולה במטופל שלא היה חולה בעבר או חוסן – נותנים נוגדנים (חיסון פאסיבי).
  - **קריפטוקוקוס –** יינתן לחולים עם מחלה קודמת (אפשר להפסיק כש-CD4>100, אין עדות לזיהום ועומס ויראלי נמוך מ-500 למשך מעל 3 חודשים) – הטיפול הוא **פלוקונזול**. לא נותנים רוטינית!
  - **סלמונלה** – יינתן כאשר יש בקטרמיות חוזרות בעבר. הטיפול הוא ציפרו.
  - **CMV** – כאשר הייתה בעבר מחלה שעירבה איבר מטרה (אפשר להפסיק כאשר CD4>100 ל-6 חודשים ואין עדות למחלה). הטיפול הוא ולגנציקלובביר.
  - **הרפס סימפלקס** – בחולים עם זיהומים תכופים או קשים – Valacyclovir או אציקלוויר.
  - **קנדידה** – בחולים עם זיהומים תכופים או קשים – פלוקונזול.
- **חיסונים מומלצים:**
  - HAV ו-HBV – לכל החולים שאין להם נוגדנים
  - אינפלואנזה – לכל החולים כל שנה
  - פניאומוקוק – לכל החולים, עדיף לפני ש-CD4 יורד מ-200
  - פפילומה – כל החולים בגילאי 13-26

HIV – שונות:

- **HIV וממאירות:**
  - יש ממאירויות שהן AIDS-defining כמו ברקיט לימפומה, לימפומה אימונובלאסטית, לימפומה ראשונית של המוח, קפושי סרקומה וסרטן צוואר רחם פולשני. בנוסף רואים עלייה בשכיחות של ממאירויות אחרות בחולי HIV שלא מוגדרות כ-AIDS-defining, כמו הודג'קין, MM, לויקמיה, מלנומה, סרטני מוח, אשכים, פה, ריאות, כבד, כליות ועוד.
  - חלק מהממאירויות קשורות לזיהומים – לימפומה (ובעיקר מוחית ראשונית) ל-EBV, קפושי ל-HHV8, סרטן צוואר הרחם וממאירות פי הטבעת ל-HPV.
- **תסמיני GI בחולי HIV:**
  - מחלת GI הגורמת לשלשול וכאבי בטן היא דיי שכיחה בחולי AIDS. לרוב האטיולוגיה זיהומית ונגרמת ע"י חיידקים, וירוסים, פטריות וטפילים.
  - המחוללים העיקריים:
    - החיידקים השכיחים דומים לאלו שבאוכלוסייה הכללית (סלמונלה, שיגלה, קמפילובקטר), אך גורמים למחלה ממושכת יותר ולשיעור גבוה יותר של בקטרמיה.
    - גם מיקובקטריות וספציפית MAC יכולים לגרום לשלשולים בחולי AIDS.
    - מבין הפטריות – היסטופלסמוזיס, קוקסידומיקוזיס ועוד.
    - מבין הטפילים – קריפטוספורידיה, מיקרוספורידיה, איזוספורה.
    - CMV עלול לגרום למחלה שלשולית ממושכת.
  - הערכה:
    - ההערכה הראשונית של מטופל עם HIV ושלשול כוללת בדיקת צואה לתרבית (חיידקים ופרזיטים), מיקרוסקופיה ו-C DIFF – יביאו לאבחנה בכ-50% מהמקרים.
    - במקרים שלא מגיעים לאבחנה – יש להתקדם לאנדוסקופיה (מאפשרת אבחנה של מיקרוספורידיום ומיקובקטריום במעי הדק, וביופסיה מאפשרת אבחנה של CMV קוליטיס).
    - אם עדיין אין אבחנה – חושדים ב-HIV enteropathy.

מנינגיטיס:

מנינגיטיס חיידקית:

אטיולוגיות:

חיידק	שכיחות	מאפיינים
פניאומוקוק pneumoniaeStreptococcus	50%	- ג"ס: פניאומוניה פניאומוקוקולית, סינוסיטיס או OM פניאומוקוקולית, אלכוהוליזם, DM, ספלנקטומי, היפו-גאמא, חסר משלים, חבלת ראש עם שבר בבסיס גולגולת ודליפת CSF. - תמותה 20% (גם עם טיפול).
מנינגגוקוק Neisseria meningitidis	25%	- חולים עם חסר משלים בסיכון מוגבר. - פיקים של היארעות: תינוקות ומבוגרים צעירים (סטודנטים, חיילים)
GBS Streptococcus agalactiae	15%	- עלייה בשכיחות בבני >50 בעיקר עם מחלות רקע.
ליסטריה Listeria monocytogenes	10%	- מתג גרם חיובי. - אוכלוסיות בסיכון: ילודים, נשים בהיריון, מבוגרים >60, מדוכאי חיסון. - הדבקה דרך מזון נגוע (קולסלו, חלב, גבינות רכות, מוצרי מעדניה).
המופילוס Haemophilus influenzae b	10%>	- מאז שיש חיסון היארעות ירדה.
בצילים גרם שליליים		- ג"ס למחלה: DM, צירוזיס, אלכוהוליזם, UTI, סיבוך של ניתוח נוירוכירורגי, חבלת ראש עם דליפת CSF.
סטאף (אוריאוס ו-CONS)		- לאחר ניתוח נוירוכירורגי, ניתוח שאנט או כימותרפיה אינטרא-תקאלית.

- **מנינגיטיס כסיבוך של אוטיטיס / מסטואידיטיס / סינוסיטיס** – ע"י: סטרפטוקוק, אנאירובים גרם שליליים, סטאף אוריאוס, המופילוס, אנטרובקטריציאה.

קליניקה:

- **הטריאדה הקלאסית: חום**, **כאב ראש**, **קישיון עורף** (כל אחד >80%, לא תמיד כולם ביחד).
- **ירידה במצב הכרה** – במעל 75%.
- עוד סימפטומים נפוצים: בחילות, הקאות, פוטופוביה.
- **קישיון עורף** – פתוגנומוני לאיריטציה של קרומי המוח. בדיקות נוספות: **Kernig's and Brudzinski's** (רגישות וסגוליות לא ידועות).
- **פרכוסים** – מתרחשים בשלב כלשהו במחלה ב-15-40%. יכולים להיות פוקאליים, כלליים או סטטוס.
- **ICP מוגבר** – סיבוך צפוי והגורם העיקרי ל-coma. מעל 90% מהחולים יהיו עם לחץ פתיחה >180 (ב-20% מעל 400). סימני ICP מוגבר: ירידה בהכרה, פפילאדמה, אישונים מורחבים לא מגיבים, שיתוק עצב 6, דצרברציה, טריאדת קושינג. הסיבוך הכי גרוע של זה – הרניאציה מוחית (ב-1-8% מהחולים).
- **פריחה של מנינגוקוקסמיה** (בכ-2/3) – מקולופפולרית מפושטת ← פטכיאלית על החזה וגפיים תחתונות, ריריות ולחמית, לעיתים כפות ידיים ורגליים.

אבחנה:

- **האבחנה – ע"י בדיקת CSF**.
- **מתי אין צורך בהדמיית מוח (MRI/CT) לפני LP?** חולים שאינם מדוכאי חיסון, ללא חבלת ראש לאחרונה, בהכרה מלאה, ללא פפילאדמה וללא חסרים נוירולוגיים פוקליים (כולל פרכוס).
- **אם ה-LP מתעכב** (לאחרי הדמיה) – יש **להתחיל טיפול אמפירי כבר אחרי נטילת תרביות דם** (הטיפול לא צפוי לשנות את ספירת התאים, הגלוקוז או צביעת הגרם ו-PCR בשעות הראשונות).
- **ממצאים אופייניים ב-CSF במנינגיטיס חיידקי:**

Opening pressure	>180 mmH_2O
White blood cells	10/μL to 10,000/μL; neutrophils predominate
Red blood cells	Absent in nontraumatic tap
Glucose	<2.2 mmol/L (<40 mg/dL)
CSF/serum glucose	<0.4
Protein	>0.45 g/L (>45 mg/dL)
Gram's stain	Positive in >60%
Culture	Positive in >80%
PCR	Detects bacterial DNA

גלוקוז נמוך ב-CSF יכול להופיע ב: מנינגיטיס חיידקי, פטרייתי, TB, ממאיר.

- **תרבית וצביעת גרם** מ-CSF זה GS, אפשר גם לעשות **PCR** אך רגישות וסגוליות לא ידועה.
- יש לקחת **ביופסיות מנגעים עוריים פטכיאליים**.

טיפול:

טיפול אנטיביוטי אמפירי:

- המטרה: להתחיל טיפול **תוך 60 דקות** מהגעה למיון. הדמיה ו-LP לא יעכבו טיפול מעבר לזה!
- **Community acquired:**
  - שילוב של:
    - **Dexamethasone** – בעדיפות 20 דקות לפני התחלת טיפול אנטיביוטי.
    - צפלוספורין דור 3 או 4: **Ceftriaxone** / **Cefotaxime** / **Cefepime** (האחרון מכסה גם פסאודומונס ואנטרובקטר אך מקושר לפרכוסים ואנצפלופתיה).
    - **Vancomycin** – לכיסוי פנאומוקוק עמיד.
    - **Acyclovir** – לכיסוי מנינגיטיס ע"ר HSV.
  - תוספות למקרים ספציפיים:
    - **Ampicillin** לכיסוי ליסטריה – בחולים **מעל גיל 55** או פגיעה בחיסוניות תאית (**מחלה כרונית**, מושתלים, **היריון**, ממאירות, טיפול אימונוסופרסיבי). לאלרגיים – **רספרים**.
    - בחולים עם אוטיטיס, מסטואידיטיס או סינוסיטיס – הוספת Metronidazole לכיסוי אנאירוביים גרם שליליים.
    - בעונת הקרציות / קליניקה מכוונת – לשקול הוספת Doxycycline (לכיסוי ריקציה).

- **Hospital acquired:**
  - האטיולוגיות הכי נפוצות הן סטאף וגרם שליליים (כולל פסאודומונס).
  - לכן, הטיפול האמפירי לרוב יכלול **Vancomycin** יחד עם **Ceftazidime** או **Meropenem**.

טיפול ספציפי לפי פתוגן:

ORGANISM	ANTIBIOTIC
Neisseria meningitides	
Penicillin-sensitive	Penicillin G or ampicillin
Penicillin-resistant	Ceftriaxone or cefotaxime
Streptococcus pneumoniae	
Penicillin-sensitive	Penicillin G
Penicillin-intermediate	Ceftriaxone or cefotaxime or cefepime
Penicillin-resistant	Ceftriaxone (or cefotaxime or cefepime) + vancomycin
Gram-negative bacilli (except *Pseudomonas* spp.)	Ceftriaxone or cefotaxime
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime or cefepime or meropenem
Staphylococci spp.	
Methicillin-sensitive	Nafcillin
Methicillin-resistant	Vancomycin
Listeria monocytogenes	Ampicillin + gentamicin
Haemophilus influenzae	Ceftriaxone or cefotaxime if beta-lactamase positive; ampicillin if beta-lactamase negative
Streptococcus agalactiae	Penicillin G or ampicillin
Bacteroides fragilis	Metronidazole
Fusobacterium spp.	Metronidazole

- משך טיפול במחלה ללא סיבוכים – 7 ימים.
- מי שבא במגע קרוב – טיפול מונע (ראו מטה).
- אם החיידק עמיד לצפלוספורינים (MIC>1) ← vancomycin לעיתים בשילוב עם Rifampin.
- יש להשלים LP ביקורת אחרי 24-36 שעות.
- משך טיפול – שבועיים.
- משך טיפול – 3 שבועות.
- משך טיפול – 3 שבועות.
- Nafcillin ל-MSSA ו-CONS.
- אמפי ל-3 שבועות, מוסיפים גנטה בחולים קריטיים. רספרים לאלרגים.

- **טיפול מונע לאנשים שהיו במגע קרוב עם חולה מנינגיטיס מנינגוקוקלי** (מגע עם הפרשות אורופרינגיאליות):
  - **Rifampin** 600 מ"ג 2X למשך יומיים (כישלון ב-20%), או:
  - **אזיתרומיצין** (500 מ"ג) פעם אחת, או:
  - **רוצפין IM** 250 מ"ג פעם אחת (יעילות 97%, גם בהיריון אפשר).

טיפולים נוספים:

- **Dexamethasone**:
  - ניתן במצב של מנינגטיס חיידקית. במנינגיטיס **ע"ר המופילוס, פניאומוקוק, מנינגוקוק** – הראה יעילות בהפחתת דלקת, תוצאים ארוכי טווח ותמותה (הכי הרבה בפנאומוקוק). במחקרים באפריקה דווקא לא הראה יעילות.
  - עדיף להתחיל **20 דקות לפני מנה ראשונה** של אנטיביוטיקה ומקסימום יחד איתה, מעבר ל-6 שעות מאנטיביוטיקה לא יעיל.
  - **10 מ"ג 4 X IV** ביממה למשך 4 ימים. אין צורך בהכפלת מינון למי שכבר מקבל סטרואידים.
  - עלול **להוריד חדירות של ונקומיצין** ל-CSF ומעכב עיקור של ה-CSF בפניאומוקוק. הפתרון: מינונים גבוהים של ונקו או מתן תוך חדרי.
- **טיפול ב-ICP מוגבר:** העלאת מראשות המיטה 30-45 מעלות, אינטובציה, היפרוונטילציה (pCO2 25-30 – מכווץ כלי דם במוח), מניטול (נוזל היפראוסמוטי – מפחית בצקת מוחית).

פרוגנוזה:

- **תמותה**: פניאומוקוק (20%) > ליסטריה (15%) > המופילוס, מנינגוקוק, GBS (3-7%).
- **ג"ס לתמותה**: מצב הכרה ירוד בקבלה, פרכוס תוך 24 שעות, עליית ICP, ילדים ומבוגרים (>50), קומורבידיות, נוכחות שוק או צורך בהנשמה, עיכוב בטיפול. גם סוכר נמוך וחלבון גבוה ב-CSF.
- בכ-25% מהניצולים יש **פגיעה שאריתית** בינונית-קשה.

COMMON	LESS COMMON
Enteroviruses (coxsackieviruses, echoviruses, and the numbered enteroviruses) Varicella-zoster virus Herpes simplex virus 2 Epstein-Barr virus Arthropod-borne viruses (notably WNV) HIV	Herpes simplex virus 1 Human herpesvirus 6 Cytomegalovirus Lymphocytic choriomeningitis virus Mumps Zika and other non-WNV arboviruses

Abbreviation: WNV, West Nile virus.

מנינגיטיס ויראלי:

- **אטיולוגיה:**
  - האטיולוגיה הספציפית תימצא ב-60-90% מהחולים עם מנינגיטיס ויראלית.
  - הוירוסים העיקריים – בטבלה משמאל.
  - Enterovirus הכי נפוץ (>85%), אחריו HSV2 (HSV1 יותר עושה אנצפליטיס).
- **קליניקה:**
  - בחולים ללא דיכוי חיסוני – חום, כאבי ראש (פרונטלי או רטרו-אורביטלי עם כאב בהנעת העיניים ופוטופוביה), סימני איריטציה של הקרומים (קישיון עורף לרוב קל). כמו כן סימנים קונסטיטוציונליים (ייתכן עם סימני GI). לא אופייני לראות שינוי במצב הכרה, פרכוסים או חסרים נוירולוגיים (מכוון ל-DD אחר כולל אנצפליטיס ומנינגיטיס חיידקי).
  - סטיגמטה של Enterovirus – פריחה ויראלית, פה וגפיים, הרפאנגינה (אפטות בפה), פלאורודיניה, מיופריקרדיטיס, קונג'וקטיביטיס המורגית.
- **אבחנה:**
  - **CSF** – הבדיקה הכי חשובה. הפרופיל הטיפוסי: פלאוציטוזיס, חלבון תקין או מעט מוגבר, גלוקוז תקין, לחץ פתיחה תקין או מעט מוגבר, ללא חיידקים בצביעת גרם. לרוב לימפוציטים הם הדומיננטים, אך לא תמיד (למשל ב-WNV יהיו PMN ב-45%). גם גלוקוז לא תמיד יהיה תקין (למשל ב-CMV במדוכאי חיסון), אך בד"כ רוב לימפוציטים עם גלוקוז נמוך ב-CSF יכוון למנינגיטיס חיידקי / TB / ליסטריה / לא זיהומי.
  - **PCR ב-CSF** – הבדיקה הכי חשובה לזיהוי מנינגיטיס ויראלי. טובה בעיקר ל-enterovirus ו-HSV, CMV, EBV, VZV, HHV-6.
  - ב-WNV דווקא עדיף **WNV-specific CSF IgM** על PCR.
  - הדמיה – לא תמיד חיונית בחולים ללא סיבוך, יש לבצע אם יש הפרעות נוירולוגיות, CSF לא טיפוסי או דיכוי חיסוני.
- **טיפול:** כמעט תמיד סימפטומטי. אשפוז רק במקרים קשים. ב-HSV, EBV ו-VZV אפשר לתת **אציקלוויר** (פומי או IV תלוי בחומרה, למשך 7-14 ימים).

מנינגיטיס סאב-אקוטי:

מחולל	מאפיינים	טיפול
TB	- במבוגרים לרוב חלק מ-miliary TB. - ב-CSF – **לחץ פתיחה גבוה**, פלאוציטוזיס עם רוב **לימפוציטרי**, **חלבון גבוה, גלוקוז נמוך**. - **אבחנה**: מ-CSF: משטח ל-**AFB** (חיובי ב-10-40%), **תרביות** מ-CSF (ה-GS, לוקחות 4-8 שבועות, חיוביות ב-50%), **PCR** מומלץ אבל אין הרבה מידע.	- שילוב של **Isoniazide** + **Rifampin** + **Pyrazinamide** + **Ethambutol** + **Pyridoxine** ל-8 שבועות ← רק שני הראשונים ל-6-12 חודשים. - בנוסף **Dexamethasone** לחולים ללא HIV למשך 3 שבועות.
Cryptococcus	- זיהום ריאתי ראשוני (עם או בלי סימפטומים) שעובר אקטיבציה ומגיע למוח. - ב-CSF – פלאוציטוזיס לימפוציטי או PMN, חלבון גבוה, גלוקוז נמוך. - אבחנה: **קריפטוקוקל אנטיגן** – רגיש ואבחנתי. אפשר גם צביעת **india ink** או **תרבית** מ-CSF.	- **אמפוטריצין B** + **Flucytosine** למשך 4 שבועות ← **Fluconasole** ל-8 שבועות. - במדוכאי חיסון אורך טיפול שונה אבל רעיון דומה. - ב-HIV לרוב ממשיכים טיפול מונע בפלוקו לפחות עד ש-CD4>100. - אם מתפתח הידרוצפלוס – ניקוז חדרים ← שאנט.
סיפיליס T. pallidum	- **STD** עם painless chancre. - פולש ל-CNS בשלב מוקדם של המהלך. - נפוצה מעורבות ע"ק 7,8. - אבחנה: או **VDRL ב-CSF** או בדיקות לסיפיליס חיוביות בסרום + CSF אופייני (פלאוציטוזיס וחלבון מוגבר).	- **פניצילין G** למשך 10-14 יום ואז Benzathine penicillin G פעם בשבוע לעוד 3 שבועות. - יש לחזור על בדיקת CSF כל חצי שנה למשך שנתיים.

Clostridium Difficile:

כללי:

- **גורמי סיכון לפיתוח CDI** (C diff infection):
  - שימוש באנטיביוטיקה – אנטיביוטיקות שהכי מקושרות לפיתוח CDI: **Clindamycin**, **Ampicillin**, **Cephalosporins 2nd-3rd**, **Fluroquinolons** (קקי כיף – CACF). אולם כל התכשירים (כולל אלו שמטפלים ב-CDI) עלולים לגרום.
  - **אשפוז ממושך**.
  - עוד ג"ס: גיל מבוגר, מחלת רקע חמורה, ניתוח GI, שימוש במד חום אלקטרוני, הזנה בזונדה, טיפול נוגד חומצה.
- **קליניקה:** שלשול הכי נפוץ (מימי / רירי עם ריח אופייני), חום (28%), כאב בטן (22%), לויקוציטוזיס (50%), ייתכן אילאוס ללא שלשולים (20%).
- **חזרה** של CDI מתרחשת **ב-15-30%**, ומקושרת לסיכון מוגבר לסיבוכים ולחזרה נוספת.
- **CDI פולמיננטי:** עם או בלי **toxic megacolon** (וסיכון לפרפורציה משנית). פעמים רבות יהיה ללא שלשול. יכולים להיות סימני ספסיס (תת-ל"ד, חום, טכיקרדיה, לויקוציטוזיס ניכר) ו/או בטן חריפה (עם סימני חסימה, אילאוס או נוכחות עיבוי מעי ומיימת ב-CT). בדיקות הבחירה כשאין שלשול – סיגמואידוסקופיה או קולונוסקופיה זהירות, או CT בטן.
- בתחילת שנות ה-2000 בארה"ב, אירופה וקנדה עלתה שכיחות CDI יחד עם עלייה בתמותה לכ-7%, בשל הופעת **זן NAP1/BI/027** שהוא: 1. מייצר פי 23 יותר טוקסין A ו-B 2. מייצר בנוסף עוד טוקסין בינארי CDT 3. עמידות גבוהה לקווינולונים. חלה ירידה בהיארעות שלו עם הפחתת שימוש בקווינולונים.

אבחנה:

- **קריטריונים לאבחנה:**
  1. **שלשול** – **3** או יותר בימה למשך **יומיים** לפחות, ללא סיבה אחרת ברורה. יחד עם:
  2. אחד מהבאים:
     - נוכחות **Toxin A/B בצואה** (ספציפי, מהיר, לא כ"כ רגיש אבל אם שלילי לא מומלץ לחזור על הבדיקה).
     - נוכחות זן c diff מייצר טוקסינים – **PCR בצואה** (רגיש, מהיר, פחות ספציפי – מומלץ להשלים בדיקת טוקסינים) או **תרבית צואה** (רגיש, ספציפי, איטי).
     - זיהוי **פסאודוממברנות** בקולון באנדוסקופיה (ספציפי, מהיר, לא רגיש – רק בכ-50%).
- בנוכחות חשד קליני גבוה (גם אם יש עיכוב בתשובות הבדיקות) – יש לתת טיפול אמפירי.
- לא מומלץ לבדוק את הצואה לאחר הטיפול לווידוא ארדיקציה.

טיפול:

- **Primary CDI (קל-קשה):**
  - קו 1 – **Fidaxomicin** או **Vancomycin PO** למשך לפחות 10 ימים – מחקרים שהשוו בין השניים הראו יעילות דומה ופחות חזרות עם Fidaxomicin. הטיפול נכון גם למחלה קלה-בינונית וגם למחלה קשה (עם WBC>15K או קריאטינין>1.5).
  - **פלג'יל** PO פחות טוב. ניתן לתת רק במחלה קלה-בינונית אם הקודמים לא זמינים, ל-10-14 ימים.
  - כישלון טיפולי ייקבע לאחר לפחות 6 ימי טיפול.
- **CDI פולמיננטי / מסובך:** שוק, toxic megacolon או paralytic ileus. אין טיפול אופטימלי. נותנים **קומבינציה של Vancomycin** 500 מ"ג*4 (**PR ± PZ/PO**) יחד עם **IV Metronidazole** 500 מ"ג*3.
  לעיתים יהיה צורך בניתוח **קולקטומי** אם אין תגובה.
- **CDI חוזר:**
  - **חזרה ראשונה** – גם כאן הטיפול הוא **Fidaxomicin** (עדיף למניעת עוד חזרות), או **Vancomycin PO** למשך 10 ימים או עם tapering איטי למשך שבועות.

- **חזרות מרובות** – אין טיפול סטנדרטי, נהוג לנסות משטר של **Vancomycin עם טייפרינג הדרגתי לאורך שבועות**. עוד אפשרויות – משטר דומה של Fidaxomicin, טיפול בונקו ואחריו Rifaximin או <u>השתלת צואה (רק אחרי לפחות 2 חזרות למרות טיפול אנטיביוטי)</u>.

- **<u>טיפול אדג'ובנטי למניעת חזרות</u>**: **למטופלים בסיכון גבוה** לחזרה (>גיל 65, מדוכאי חיסון, CDI חמור, אירוע קודם ב-6 החודשים האחרונים) – **Bezlotoxumab** (נוגדן מונוקלונלי נגד toxin B – B זה לא טוקסין עם mab), **במקביל לטיפול אנטיביוטי** ל-CD – מוריד ב-10% חזרות.

CLINICAL SETTING	TREATMENT(S)	COMMENTS
Initial episode, mild to moderate	Fidaxomicin (200 mg bid × 10 d) ***or*** Oral vancomycin (125 mg qid × 10 d)	Oral metronidazole is less effective than the other options and may necessitate a longer treatment course for response. Metronidazole (500 mg tid × 10–14 d) is recommended only if vancomycin or fidaxomicin is not readily accessible and for mild-to-moderate disease only.
Initial episode, severe	Oral vancomycin (125 mg qid × 10 d) ***or*** Fidaxomicin (200 mg bid × 10 d)	Indicators of severe disease may include leukocytosis (≥15,000 white blood cells/μL) and a creatinine level ≥1.5 mg/dL.
Initial episode, fulminant	Vancomycin (500 mg PO or via nasogastric tube) plus metronidazole (500 mg IV q8h) ***plus consider*** Rectal instillation of vancomycin (500 mg in 100 mL of normal saline as a retention enema q6–8h)	Fulminant CDI is defined as severe CDI with the addition of hypotension, shock, ileus, or toxic megacolon. The duration of treatment may need to be >2 weeks and is dictated by response.
First recurrence	Fidaxomicin (200 mg bid × 10 d) ***or*** Oral vancomycin (125 mg qid × 10 d) ***or*** Oral vancomycin followed by a taper-and-pulse regimen[a]	Treatment for the initial episode should be considered when choosing treatment for the first recurrence.
Multiple recurrences	Oral vancomycin treatment followed by a taper-and-pulse regimen ***or*** Fidaxomicin (200 mg bid × 10 d or 200 mg bid × 5 d followed by every other day × 20 d) ***or*** Vancomycin (125 mg qid × 10 d), then stop vancomycin and start rifaximin (400 mg bid × 2 weeks) ***or*** Fecal microbiota transplantation (FMT)	It is recommended that FMT given by enema be considered only after appropriate antibiotic treatment for ≥2 recurrent CDI episodes and the donor and donor specimen is screened per U.S. Food and Drug Administration recommendations.
Patients at high risk of recurrent CDI who are receiving vancomycin, fidaxomicin, or metronidazole	Bezlotoxumab 10 mg/kg given IV	Bezlotoxumab is adjuvant therapy (in addition to and during antibiotic treatment) for patients at high risk for recurrent CDI. Risk factors include age >65 years, immunocompromised host, severe CDI on presentation, and prior episode of CDI in the past 6 months.

[a]A typical taper-and-pulse vancomycin regimen following a 10-day treatment course includes: 125 mg bid × 1 week, then daily × 1 week, then q2–3d for 2–8 weeks.

<u>שחפת:</u>

<u>הדבקה:</u>

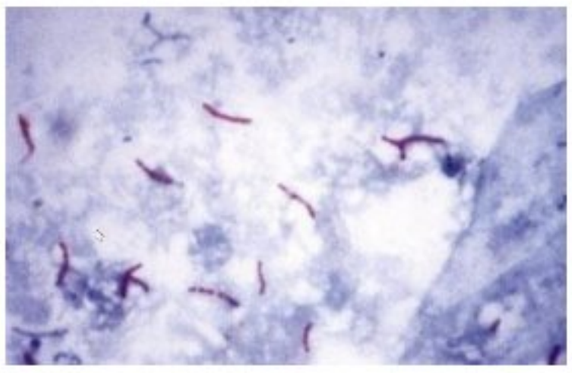
- העברה דרך האוויר באירוסול מחולה עם שחפת ריאתית פעילה, בעת שיעול, עיטוש או דיבור. הסבירות להעברה מחלה מושפעת בעיקר מסיבות אקסוגניות.
- **<u>דירוג יכולת הדבקה של החולים</u>** (מגבוה לנמוך):
  1. TB ריאתי עם <u>מחלה קביטארית</u> או לרינגיאלית (פחות נפוץ), עם <u>AF חיובי במשטח</u>.
  2. <u>משטח שלילי ותרבית חיובית ל-TB מכיח</u> (עדיין אחראים על 20% מההדבקה).
  3. חולים עם <u>תרבית שלילית</u> או חולים עם TB <u>חוץ ריאתי</u> – נחשבים <u>לא מדבקים.</u>
- <u>צפיפות וחדרים לא מאווררים</u> – מהפקטורים החשובים ביותר.
- חולי HIV לרוב פחות מידבקים כי הם פחות עושים מחלה קביטרית.
- מדוכאי חיסון בסיכון מוגבר להידבק.

<u>קליניקה:</u>

<u>שחפת ריאתית:</u>

- **מחלה ראשונית** – מחלה המופיעה סביב ההדבקה. יותר בילדים ומדוכאי חיסון. מערבת את האזורים האמצעיים/תחתונים של הריאות. בצ"ח יכול להיות Ghon complex (נגעים ריאתיים + לימפאדנופתיה הילארית ייתכן עם תפליט פלאורלי). יכול לבוא עם אריתמה נודוזום ונודולים על הלחמית. בעיקר באוכלוסיות בסיכון – יכול להוביל ל-progressive primary TB עם אזורי נמק, פיזור המטוגני ומחלה מיליארית מפושטת.
- **מחלה פוסט-ראשונית / ראקטיבציה**:
  - ההערכה היא שכ-10% מהחולים שנדבקו יפתחו שחפת פעילה, <u>כמחצית בשנה וחצי הראשונות לאחר ההדבקה</u>. יותר בצעירים (שיא בגיל ההתבגרות ומבוגרים צעירים).

- גורמי סיכון לפיתוח מחלה פעילה: HIV, סיליקוזיס, CRF / דיאליזה, IVDU, מושתלי איברים, לאחר מעקף מעי דק.
- המחלה השניונית יותר בפסגות הריאה. החל מתסנין קטן ועד נגעים קביטריים גדולים. קליניקה של חום יומי, הזעות לילה, ירידה במשקל, חולשה. בהמשך שיעול פרודוקטיבי ייתכן עם דימום. במקרים חמורים קוצנ"ש ו-ARDS.



- **אבחנה של שחפת ריאתית** יכולה להיעשות במגוון שיטות:
  - **משטח כיח עם צביעת acid fast (AF)** (תמונה משמאל) – תשובה מהירה, אולם לא רגישה ולא ספציפית.
  - **תרביות כיח** – ה-gold standard. מקובל לשלוח 3 דגימות, עדיפות לאיסופן בבוקר. לתרבית דרוש זמן רב לצמוח (4-8 שבועות), אך הן ספציפיות ומאפשרות בדיקת עמידות.
  - **Nucleic acid amplification (= PCR = Xpert MTB/RIF)** – מתקבלת תשובה תוך שעות. רגישות וסגוליות מתקרבות לאלו של תרבית. נותנת גם תשובה מהירה לרגישות לריפמפין (הנמצאת באסוציאציה לרגישות גם לשאר תכשירי קו 1).
  - **נוזלי קיבה** – בחולים שלא מסוגלים לתת כיח. נשלים לתרבית או PCR. יותר FP.

<u>שחפת חוץ ריאתית:</u>

ב-20-40% מהחולים, ב-2/3 מחולי HIV. עפ"י שכיחות יורדת:

- **קשרי לימפה** – נפיחות לא כואבת בצוואר אחורי / סופרה-קלוויקולרי, קשרים מתמזגים, עשויה להיווצר פיסטולה לעור. אבחון ב-FNA או ביופסיה של כל הבלוטה.
- **<u>פלאורה</u>** –
  - תפליט שנובע מתגובת רגישות יתר (או באופן נדיר יותר אמפיאמה בשל התפשטות מוקד ריאתי סמוך, ראו מטה).
  - התפליט – אקסודט צבע קש ולעיתים דמי, חלבון >50% מהסרום, גלוקוז תקין-נמוך, pH סביב 7.3, לויקוציטים (PMN בהתחלה, לימפוציטים בהמשך).
  - **אבחנה:**
    - <u>הרגישות של AF, תרביות ו-PCR מהנוזל היא נמוכה</u> (נדיר ש-AF חיובי במשטח מהנוזל ופעמים רבות תרביות מהנוזל יהיו שליליות).
    - בדיקת **<u>ADA בנוזל טובה לשלילה</u>** ולכן מהווה בדיקת סקר מועילה (אם מאוד נמוך – שולל TB, אולם סגוליות נמוכה), גם בדיקת ליזוזים ו-INF-γ יכולות לעזור.
    - **<u>ביופסיה של הפלאורה לרוב נדרשת לאבחנה</u>** <u>ומועדפת על פני ניקור הנוזל</u> – רגישות וסגוליות גבוהים. ניתן לשלוח לפתולוגיה (תדגים גרנולומות עם נמק גבינתי), לתרבית (אלו תהיינה חיוביות ב-80%) או <u>ל-PCR</u> (רגישות 75%).
  - תיתכן גם **אמפיאמה** בעת קרע של קביטציה – אז לרוב משטח ותרבית מהנוזל יהיו חיוביים, דורש ניקוז כירורגי יחד עם טיפול תרופתי, לעיתים יכול לגרום לפיברוזיס של הפלאורה.
- **דרכי אוויר עליונות** – ביטוי של צרידות, דיספוניה, דיספאגיה או שיעול. אבחון במשטח כיח, לפעמים יש צורך בביופסיה.
- **GU** –
  - **דרכי שתן:** אסימפטומטי או עם תלונות אורינריות ובטניות, סטיק שתן פתולוגי ב-90% (לויקוציטים עם תרבית שלילית) בהדמיית דרכי שתן ניתן לראות דפורמציות, היצרויות, הסתיידויות עד כדי חסימה.
  - **גניטלית:** בנשים יכול לערב חצוצרות ורירית רחם, יכול לפגוע בפיריון, אבחנה בביופסיה או תרבית מגרידה. בגברים מעורבות אפידידימיס, אשכים, פרוסטטה.
- **שלד** – כ-10% מהמקרים של מחלה חוץ ריאתית. נגרם מפיזור המטוגני או פיזור מבלוטות לימפה פארא-וורטברליות.
  - **ארתריטיס ספטי** – בעיקר <u>מפרקים נושאי משקל</u> (עמ"ש>ירך>ברך), מהלך <u>סאב-אקוטי/כרוני</u>. יכול להופיע במדוכאי חיסון, כולל <u>טיפול anti-TNF</u>, בייחוד עם מחלה מפרקית בבסיס (כמו <u>RA</u>). מפרקי ירך וברך יאובחנו ע"י <u>ניקור נוזל</u> (כ-WBC 20K חצי נויטרופילים, צביעת AS תהיה חיובית רק ב-1/3, <u>תרבית</u> תהיה לרוב חיובית, ניתן להיעזר ב-PCR).

- **TB ספינאלי** (Pott's disease) – לרוב לפחות 2 חוליות, במבוגרים לרוב תורקליות נמוכות או לומבריות, עלול להוביל לתמט חוליה, אבצס פארא-ורטברלי (פסואס), OM. אבחנה בתרבית עצם או מניקוז אבצס (לרוב יהיה חיובי). לחץ על חוט השדרה – מצב חירום שמחייב ניקוז / טיפול כירורגי דחוף.

- **CNS** –
  - **מנינגיטיס** – לרוב סאב-אקוטי. יכול לערב עצבים קרניאליים (בעיקר אוקולריים) וכלי דם (עד איסכמיה). בקיצון – הידרוצפלוס, עליית ICP, קומה. אבחון – ב-LP (לויקוציטים גבוהים בעיקר לימפוציטים, חלבון גבוה, גלוקוז נמוך), ה-GS הוא תרבית. הטיפול כולל טיפול תרופתי מקובל ל-TB יחד עם סטרואידים.
  - **טוברקולומה** – SOL יחיד או רבים, בהדמיה נגעים טבעתיים מואדרים, יכול לגרום לסימנים פוקליים או פרכוסים. אבחנה בביופסיה.
- **GI** – בעיקר terminal ileum וצקום, יכול להידמות לקרוהן. ייתכן פריטוניטיס. אבחון בביופסיה.
- **פריקרד** – בעיקר במבוגרים או חולי HIV. תמותה עד 40%. קליניקה לרוב סאב-אקוטית. ייתכן תפליט עד כדי טמפונדה. אבחון – ע"י ניקור תחת אקו (אקסודט לעיתים דמי, לימפוציטים, ADA, ליזוזים ו-INF גבוהים). משטח AF לרוב שלילי, תרבית מהנוזל חיובית ב-2/3 ומביופסיה אף יותר. עלול להוביל ל-constrictive pericarditis. הטיפול מלבד תרופות ל-TB כולל גם סטרואידים.
- **מחלה מפושטת (מיליארית)**.

שחפת ו-HIV:

- TB היא אחת המחלות הנפוצות בחולי HIV ואחראית על עד 30% מהתמותה. מעלה סיכון של התפתחות מחלה פעילה בנשאים.
- כאשר יש פגיעה חלקית בחסינות – המחלה תהיה דומה למחלה הריאתית של שחפת. כאשר CD4<200 – הביטוי יהיה דומה לשחפת ראשונית (תסנינים דיפוזיים, פחות קביטציות, תפליט פלאורלי ולימפאדנופתיה חזית).
- בנוסף נפוץ יחסית לראות ביטויים חוץ ריאתיים (ב-40-60%, עם או בלי ביטויים ריאתיים), בעיקר מעורבות לימפטית, מיליארית, פלאורלית, פריקרדיאלית. גם מנינגיטיס ומיקובקטרמיה נפוצות.
- האבחון קשה יותר – משטח ותרביות כיח פעמים רבות שליליים, ממצאים רדיולוגיים אטיפיים, לרוב אין גרנולומות, TST פחות רגיש. בדיקת הבחירה הראשונית היא **XPERT** (בדיקת PCR) עם התחלת טיפול בהתאם לתשובה חיובית, אך תשובה שלילית לא שוללת. **תרבית היא עדיין ה-GS**, בעיקר לשלילה. ב-15% מחולי HIV עם שחפת ריאתית תרביות דם יהיו חיוביות.
- בתחילת טיפול ART עלול להיגרם IRIS (10%), בעיקר ב-HIV מתקדם ו-TB חוץ ריאתי. במצב קל אפשר לטפל סימפטומטית, אם יותר קשה אפשר לתת סטרואידים.
- **לאחר התחלת טיפול ב-TB, מומלץ להתחיל ART בהקדם** (אידיאלית תוך 8 שבועות, עם CD4<50 תוך שבועיים – בפרק HIV כתוב אחרת).

הערות על בדיקות ל-TB:

- PCR (Nucleic acid amplification) – רגישה וסגולית, נותנת תשובה מהירה (תוך שעות). מאפשרת גם בדיקה מהירה לרגישות לריפמפין. עזרת במקרים של שחפת ריאתית עם משטח חיובי ל-AF, יעילות גבוהה גם עם משטח שלילי ושחפת חוץ ריתית.
- ADA – בעיקר שימושית כבדיקת סקר מנוזל פלאורלי, לפעמים גם בנוזל פריקרדיאלי, ללא שימוש ברקמות אחרות.

טיפול במחלה פעילה:

- בשל חשיבות מניעת הידרדרות החולה והפצת המחלה, יש להתחיל טיפול כשיש מספיק נתונים לגיבוש אבחנה (חשיפה וקליניקה מתאימים, יחד עם ממצא מיקרוביולוגי – AF ו/או PCR), גם אם עוד אין צמיחה ורגישות עפ"י תרבית (בשלב ראשון מתבססים על רגישות עפ"י PCR).

טיפול קו ראשון:

- משלב של **Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol** – חודשיים הכל ואז 4 חודשים רק איזוניאזיד וריפמפין.
- אם יש **עמידות ל-Isoniazid** – מחליפים ל**קווינולון** ונותנים טיפול ל-6 חודשים.
- אם יש **עמידות ל-Rifampin או למספר תכשירים** – התייחסות כ-**MDR**.
- **משטרי טיפול:**

INDICATION	INITIAL PHASE		CONTINUATION PHASE	
	DURATION, MONTHS	DRUGS	DURATION, MONTHS	DRUGS
New smear- or culture-positive cases	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c]
New culture-negative cases	2	HRZE[a]	4	HR[a,d]
Pregnancy	2	HRE[e]	7	HR
Relapses and treatment default[f]	← Tailored according to rapid drug susceptibility testing →			
Failures[f]	← Tailored according to rapid drug susceptibility testing →			
Resistance (or intolerance) to H	Throughout (6)	RZEQ		
Resistance (or intolerance) to R	← Same as for MDR-TB; see below →			
MDR-TB (resistance to at least H + R)	← See Tables 178-4 and 178-5 →			
XDR-TB	← See Table 178-4 →			
Intolerance to Z	2	HRE	7	HR

[a]All drugs should be given daily. [b]A 4-month regimen of 8 weeks of once-daily rifapentine, isoniazid, pyrazinamide and moxifloxacin followed by 9 weeks of once-daily rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin is a possible alternative. [c]A clinical trial showed that HIV-negative patients with noncavitary pulmonary tuberculosis who have negative sputum AFB smears after the initial phase of treatment can be given once-weekly rifapentine/isoniazid in the continuation phase. However, this regimen is rarely used. [d]The American Thoracic Society, the Centers for Disease Control and Prevention, and the Infectious Diseases Society of America suggest that a 2-month continuation phase could be used in HIV-seronegative patients with sputum smear–negative and culture-negative TB. [e]The 6-month regimen with pyrazinamide can probably be used safely during pregnancy and is recommended by the WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. If pyrazinamide is not included in the initial treatment regimen, the minimal duration of therapy is 9 months. [f]The availability of rapid molecular methods to identify drug resistance allows initiation of a proper regimen at the start of treatment.

Abbreviations: E, ethambutol; H, isoniazid; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; Q, a quinolone antibiotic; R, rifampin; WHO, World Health Organization; XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis; Z, pyrazinamide.

- **תופעות לוואי עיקריות של התרופות:**
  - **Isoniazid** – הפרעה באנזימי כבד, drug induced lupus ונוירופתיה. הנוירופתיה ניתנת למניעה ולטיפול ע"י תוספת של ויטמין **B6** (**פירידוקסין**). מומלץ לתת B6 למטופלים עם סיכון לחסר – חולי HIV, סוכרת, אלכוהוליזם, תת-תזונה, היריון והנקה, איס"כ.
  - **Rifampin** – הפרעה באנזימי כבד, ITP, שתן כתום, אינטראקציות עם תרופות (למשל ART, משפעל CYP).
  - **Pyrazinamide** – הפרעה באנזימי כבד, היפראוריצמיה עם ארתרלגיה (נטפל ב-ASA), גאוט.
  - **Ethambutol** – נוירופתיה, optic neuropathy.
- **ת"ל שמחייבות הפסקת טיפול** – הפרעה באנזימי כבד (3X< + סימפטומים / 5X<), ITP (R), גאוט (Z), optic neuritis (E).

טיפול ל-MDR/RR-TB:

- נחשוד כאשר AF או תרבית חיובית לאחר חודשיים של טיפול (80% יהיו כבר שליליים) או 3 חודשים של טיפול (כבר כולם אמורים להיות שליליים). במצב זה יש לבדוק שוב רגישויות. עמידות ל-Isoniazid יכולה להיות מטופלת כמו TB רגיש עם החלפה של ה-isoniazid בקווינולון, אך עמידות ל-Rifampin (RR-TB) מקבלת התייחסות כמו MDR-TB.
- **פרוטוקולי טיפול:**
  - **פרוטוקול טיפול ארוך** (18-20 חודשים) – משלב שכולל את קבוצה A ולפחות תרופה אחת מקבוצה B (ראו טבלה). מועדפת במחלה קשה וב-TB עמיד לקווינולון (אז מחליפים אותו לתכשיר מקבוצה C).
  - **פרוטוקול טיפול קצר** (9-12 חודשים) – במטופלים לא מסובכים, לא בהיריון.

GROUP	DRUG
Group A: Drugs to be prioritized and included in all regimens, unless they cannot be used	Levofloxacin *or* moxifloxacin Bedaquiline Linezolid
Group B: Drugs to be added in all regimens, unless they cannot be used	Clofazimine Cycloserine *or* terizidone
Group C: Drugs to be used to complete the regimen and when drugs from groups A and B cannot be used	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin *or* meropenem Amikacin *or* streptomycin Ethionamide *or* prothionamide *p*-Aminosalicylic acid

טיפולים שכולם PO (התרופות הפראנטרליות פחות טובות והן בקבוצה C), יומיים.

טיפול מונע בשחפת לטנטית:

- **בדיקות סקר לאיתור שחפת לטנטית:**
  - אפשר לעשות אחת משתי בדיקות: **TST** או **IGRA**. אולם, אין בדיקה כיום שיכולה לזהות זיהום אמיתי (ולא זיכרון חיסוני) ולנבא מעבר למחלה פעילה.

- **TST** (תבחין עורי, מבחן טוברקולין, מנטו) – הזרקת החלבון לתת עור ובחינת התגובה האימונית. החיסרון העיקרי של TST היא ספציפיות נמוכה (חיובית גם בזני מיקובקטריום אחרים ומחוסנים ב-BCG), כמו כן הפענוח אינדיבידואלי. יכול להיות FN במדוכאי חיסון וב-overwhelming TB פעיל.
- **IGRA** (מבחן INF-γ) – בודק רמת שחרור ה-INF מתאי T בעקבות הזרקת אנטיגן ספציפי של TB. מחקרים עדכניים מצביעים על כך שזאת לא בדיקה כ"כ טובה... יתרונות פוטנציאליים: ספציפי יותר (בודק רק TB ולא זנים אחרים), דורש פחות ביקורים להשלמת הבדיקה, פחות סובייקטיבי, אבל דורש העברה מהירה של הדגימה למעבדה. בשל ספציפיות גבוהה יותר – מחליף את TST במדינות עם הכנסה גבוהה והיארעות TB נמוכה. אולם, במדינות עם היארעות גבוהה של TB ו-HIV וכן בילדים <5 אין מידע ולכן לא מומלץ.
- שתי הבדיקות לא מושלמות, רגישות נמוכה במדוכאי חיסון, ולא יודעות להבחין בין מחלה פעילה ללא פעילה או בין זיהום חדש לחוזר. אם עושים בדיקת IGRA מעל 3 ימים אחרי שבוצע תבחין עורי – עלול לגרום ל-FP.

- **החלטה על טיפול עפ"י תוצאות בדיקה עורית (TST):**

RISK GROUP	TUBERCULIN REACTION SIZE, mm
HIV-infected persons	≥5
Recent contacts of a patient with TB	≥5[a]
Organ transplant recipients	≥5
Persons with fibrotic lesions consistent with old TB on chest radiography	≥5
Persons who are immunosuppressed—e.g., due to the use of glucocorticoids or tumor necrosis factor α inhibitors	≥5
Persons with high-risk medical conditions[b]	≥5
Recent immigrants (≤5 years) from high-prevalence countries	≥10
Injection drug users	≥10
Mycobacteriology laboratory personnel; residents and employees of high-risk congregate settings[c]	≥10
Children <5 years of age; children and adolescents exposed to adults in high-risk categories	≥10
Low-risk persons[d]	≥15

[a]Tuberculin-negative contacts, especially children, should receive prophylaxis for 2–3 months after contact ends and should then undergo repeat tuberculin skin testing (TST). Those whose results remain negative should discontinue prophylaxis. HIV-infected contacts should receive a full course of treatment regardless of TST results. [b]These conditions include silicosis and end-stage renal disease managed by hemodialysis. [c]These settings include correctional facilities, nursing homes, homeless shelters, and hospitals and other health care facilities. [d]Except for employment purposes where longitudinal TST screening is anticipated, TST is not indicated for these low-risk persons. A decision to treat should be based on individual risk/benefit considerations.

תלוי בסיכון המטופל למחלה עפ"י: החשיפה שלו לשחפת (חשופים, צילום שמעיד על TB ישן) והסיכון לפתח מחלה פעילה (דיכוי חיסוני כולל מושתלי איברים, HIV ותרופות גם טרם נטילתן, סיליקחיס, דיאליזה).

REGIMEN	DOSE	ADVERSE EVENTS
Isoniazid alone for 6 or 9 months	Adults: 5 mg/kg (max, 300 mg) per day Children <10 years of age: 10 mg/kg per day (range, 7–15 mg)	Drug-induced liver injury, nausea, vomiting, abdominal pain, skin rash, peripheral neuropathy, dizziness, drowsiness, seizure
Rifampin alone for 4 months	Adults: 10 mg/kg per day Children <10 years of age: 15 mg/kg (range, 10–20 mg) per day	Flulike syndrome, skin rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, neutropenia, thrombocytopenia, renal reactions (e.g., acute tubular necrosis and interstitial nephritis)
Isoniazid plus rifampin for 3 months	As above	As above
Rifapentine plus isoniazid for 3 months	Adults and children: Isoniazid: 15 mg/kg (900 mg) weekly Rifapentine: 15–30 mg/kg (900 mg) weekly	Hypersensitivity reactions, petechial skin rash, drug-induced liver injury Anorexia, nausea, abdominal pain Hypotensive reactions
Rifapentine plus isoniazid for 1 month	Age >13 years only: Isoniazid 300 mg and rifapentine 600 mg daily (28 doses)	Essentially like those of isoniazid alone with neutropenia more common and elevation in liver enzyme levels and neuropathy less common

*See text for full description of evidence on and limitations of these regimens.
Source: Reproduced with permission from World Health Organization.

בנוסף מומלץ טיפול מונע בלי קשר ל-TST ב: חולי HIV שנחשפו ל-TB, לשקול בילדים שנחשפו ל-TB.

- **לפני הטיפול – יש לוודא שאין שחפת פעילה** שמצריכה טיפול במשלב תרופות – ע"י הערכה קלינית (לוודא שאין חום, שיעול, ירידה במשקל, הזעות לילה) וצ"ח. אם תקינים אז נותנים טיפול מונע.
- **טיפול:**
  - **משטר הטיפול הנפוץ – Isoniazid** יומי למשך **6-9 חודשים**.
  - עוד אפשרויות (בטבלה): Rifampin למשך 4 חודשים, Isoniazide + Rifampin יומי למשך 3 חודשים, Isoniazid + Rifapentin חד שבועי ל-3 חודשים, Isoniazid + Rifapentin יומי למשך חודש.

עוד נקודות על טיפול:

- מצבים של TB שבהם אפשר לשקול טיפול נוסף בסטרואידים – מנינגיטיס, פריקרדיטיס (שנוי במחלוקת), IRIS קשה.
- נמצא שטיפולים פומיים וטיפול יומיומי (ולא מספר פעמים בשבוע) הם עדיפים.
- אינטראקציות בין טיפול ב-TB לטיפול ב-HIV: ריפמפין מעכבת RNA polymerase ומהווה inducer של CYP450 ולכן יש אינטראקציות בין ריפמפין לחלק מתרופות ה-ART. פתרון אפשרי הוא מתן ריפבוטין במקום ריפמפין.
- משטר הטיפול ב-TB בחולה HIV זהה לזה של חולה ללא HIV, אלא אם הוא לא יכול לקחת ART ואז מאריכים אותו ב-3 חודשים.

UTI, פילונפריטיס ופרוסטטיטיס:

כללי:

- **הגדרות:**
  - **Unomplicated UTI** – UTI שמוגבלת לכיס השתן (כיום לא משנה אם היא אצל גבר או אישה ואם היא חוזרת).
  - **Complicated UTI** – מחלה סיסטמית עם מוקד זיהומי בדרכי השתן (כלומר מחלה שלא מוגבלת רק לכיס השתן). פעמים רבות מופיעה בחולים עם פרה-דיספחיציה אנטומית / עיכוב בטיפול.
- **טיפול אנטיביוטי** נדרש **בכל UTI** שהוא באמת **סימפטומטי** (כלומר סימפטומים שאפשר לקשר בסבירות גבוהה למקור של זיהום מערכת השתן).
- **סטיק שתן** – בדיקה מהירה, נוחה, זולה, אמינה. היעדר לויקוציטים וניטריטים מוריד סבירות ל-UTI (לא ב-100%). ניטריטים יהיו חיוביים רק בזיהום ע"ר אנטרובקטריצאה. סטיק שתן פחות רגיש במקרים של שתייה והשתנה מרובה (שתן מדולל) ובהיריון.

מחלות ספציפיות:

Cystitis:

- זיהום של כיס השתן.
- יכול לבוא עם תלונות אורינריות כולל המטוריה. לעומת זאת, חום או כאבים במותניים לא אופייניים לציסטיטיס פשוטה ודווקא מכוונים לזיהום מעבר לכיס השתן (ולכן ל-UTI מסובך).
- **אבחנה:**
  - **בנשים** – אם הקליניקה ברורה ניתן לטפל על סמך היסטוריה בלבד. אם הסימפטומים לא ספציפיים – להשלים סטיק שתן, ואם יש לויקוציטים או ניטריטים – להתחיל טיפול אמפירי. אולם, סטיק שלילי לא שולל ואז יש להשלים תרבית. בנשים בהיריון, חשד לעמידות חיידק או UTI חוזר – להשלים תרבית.
  - **בגברים** – אם יש סימפטומים של UTI חשוב **תמיד להשלים תרבית שתן** (יכול להבדיל בין פרוסטטיטיס חיידקי לבין chronic pelvic pain syndrome). גברים עם **UTI ראשון בנוכחות חום** – צריכים לעבור **הדמיה** (CT או US).
- **טיפול:**
  - **בנשים** – קו 1 – **פוספומיצין** (מנה אחת), **רספרים** (3 ימים, כל עוד העמידות באותו אזור <20%) או **ניטרופורנטואין** (5-7 ימים). (רופא משפחה נמצא **בפארן** ומנסה להיזכר איך לטפל – פ<ר<ן – 1,3,5,7). קו 2 – ביתא-לקטאמים (צפלוספורינים, 5-7 ימים). אין להשתמש בקווינולונים (3 ימים) אלא אם אין אלטרנטיבה אחרת אפשרית (בשל עמידות ות"ל של קרע אכילס ונוירופתיה).
  - **בהיריון** – קו 1 ביתא-לקטאמים – **אמפיצילין** או **צפלוספורינים**.
    בגברים – צריך תכשיר שחודר גם לפרוסטטה, ולכן – **קווינולונים** או **רספרים**, למשך 7-14 יום (יותר לכיוון 7).

Pyelonephritis:

- זיהום סימפטומטי ה**מערב את הכליות**.
- בניגוד ל-UTI **מאופיין בחום**. כמו כן יכולים להיות כאבי מותניים ותלונות סיסטמיות נוספות.
- ב-20-30% תהיה בקטרמיה. יכול להסתבך עם אבצס כלייתי (נחשוד כשממשיך חום ו/או בקטרמיה למרות טיפול אנטיביוטי).
- **טיפול**:
  - **פומי** – שיעור גבוה של עמידות E coli לרספרים הפכו את הטיפול ב**קווינולון** **לקו ראשון** ב-PN לא מסובכת (משך טיפול – 7 ימים). אם החיידק הוכח כרגיש – אפשר לתת **רספרים** למשך 14 יום, אם לא ידועה הרגישות ורוצים רספרים – לתת בהתחלה מנה אחת של רוצפין.
  - **פראנטרלי** – **קווינולון**, **צפלוספורין** רחב טווח (עם/בלי **אמינוגליקוזידים**) או **קרבפנם**.
    במטופלים יותר מסובכים (אירועים חוזרים, סיכון לעמידות, מניפולציה אורולוגית) – טאזוצין, קרבפנם ועוד.

פרוסטטיטיס:

- דלקת של הפרוסטטה, יכולה להיות **זיהומית או לא**. הזיהומית יכולה להיות **אקוטית או כרונית**, **לרוב חיידקית**.

- קליניקה מכוונת ל-**acute bacterial prostatitis** – חום, דיסאוריה, תכיפות, כאב פרי-אנאלי, נפוץ גם חסימת מוצא כיס השתן. פרוסטיטיס חיידקית כרונית יכולה להתבטא כ-UTI חוזר בגבר.
- **טיפול**: **קווינולון** או **רספרים**, בתנאי שהחיידק רגיש. משך הטיפול לאקוטי 2-4 שבועות (בניגוד ל-UTI רגיל בגבר בו הטיפול הוא 7-14 ימים) ולכרוני 4-6 שבועות.

Asymptomatic bacteriuria:

- מצב של **צמיחת חיידק בשתן בהיעדר תסמינים** מקומיים או סיסטמיים המיוחסים למערכת השתן (למשל חום ללא קליניקה מכוונת לשתן לא מספק כדי לייחס את הצמיחה ל-UTI).
- **במי צריך לטפל אנטיביוטית**? נשים **בהיריון**, מטופלים **לפני פרוצדורה אורולוגית**, ייתכן גם במושתלי כליה וחולים נויטרופניים. אלו המטופלים היחידים שיש לקחת להם תרבית שתן כבדיקת סקר ולטפל אם צומח. הטיפול לפי רגישות החיידק שצמח.

Catheter associated UTI:

- מוגדר כ**בקטריאוריה** ($\geq 10^3$) **וסימפטומים מכוונים בחולה עם קטטר**. הסיכון ל-CAUTI הוא 3-7% ליום.
- אבחנה יותר מאתגרת – פעמים רבות תהיה צמיחה ולא בהכרח זה אומר מחלה ממקור שתן, והקליניקה פחות ברורה (יכולים להיות עם פילונפריטיס נסתרת).
- **הטיפול** צריך לכלול **החלפת קטטר** וטיפול **אנטיביוטי מכוון תשובת תרבית** (למשל אמפיצילין לאנטרוקוק פקאליס). משך הטיפול 7-14 יום.
- **מניעה:** להימנע מהכנסת קטטר שלא לצורך, להסיר קטטר שכבר לא צריך, קטטריזציה אינטרמיטנטית (למשל בחולים עם שיתוק) עדיפה על קטטר קבוע לזמן ממושך. קטטר מיוחדים עם חומרים אנטי-בקטריאליים לא הוכחו. אין מספיק מידע על יתרון של קטטר סופרה-פובי. יתכן יתרון לפנרוס על פני קטטר (תלוי במקום בספר).

קנדידוריה:

- נוכחות קנדידה בשתן של חולים **עם קטטר** היא **נפוצה**, בעיקר בחולים בט"נ, אלו שנוטלים אנטיביוטיקה רחבת טווח או חולים עם DM. מעל 50% הם non-albicans.
- הקליניקה יכולה לנוע מאסימפטומטי דרך פילונפריטיס ועד ספסיס.
- **טיפול מומלץ בחולים סימפטומטיים** (עם ציסטיטיס או פילונפריטיס) **ובחולים עם סיכון מוגבר למחלה מפושטת** (נויטרופניים, מתוכננים להתערבות אורולוגית, לא יציבים קלינית). טיפול בחולים אסימפטומטיים לא מפחית חזרה ואינו מומלץ (ובשליש הקנדידוריה תחלוף כבר עם הוצאת הקטטר).
- **הטיפול** – קו 1 **Fluconasole** למשך 7-14 ימים (יעיל, מתרכז טוב בשתן). אם הקנדידה עמידה לפלוקו – **Flucytosine** אוראלי ו/**או אמפוטריצין B** פראנטרלי.

טיפול מונע ב-UTI חוזר:

- UTI חוזר (לרוב 2 או יותר אירועים בשנה) נפוץ בנשים בגיל הפוריות, וישנה אינדיקציה לטיפול מונע אם זה מפריע לאיכות החיים.
- אפשרויות:
  - **טיפול מתמשך / לאחר מגע מיני** – מינון נמוך של **רספרים** או **ניטרופורנטואין**, לרוב למשך 6 חודשים ולאחר מכן מופסק (אם חוזר – נותנים משך ארוך יותר).
  - **Patient-initiated therapy** – אנטיביוטיקה וכוס לתרבית במגירה, כשהמטופלת מרגישה שמתחיל – שמה שתן במקרר ומתחילה אנטיביוטיקה.

זיהומים בחולים מושתלים:

מושתלי מח עצם:

- **זיהומים עפ"י זמן מהשתלה:**

זמן מההשתלה	זיהומים נפוצים
חודש ראשון (נויטרופנים)	זיהומים של חולים נויטרופניים (כמו חולים על כימו): - חיידקים (גרם + או -, כולל סטאף, סטרפ, E coli, קלבסיאלה, פסאודומונס) – דלקת ריאות או ספסיס ממקור לא ברור. - HSV. - פטריות – אספרגילוס או קנדידה. - C diff עם השלשול האופייני.
1-4 חודשים	- פטריות – אספרגילוס או קנדידה - HHV6 - CMV, PCP וטוקסופלזמה – פניאומוניה או פגיעה סיסטמית / GI / מח עצם
מעל 6 חודשים	- חיידקים קפסולריים (פניאומוקוק, המופילוס, מנינגוקוק) ונוקרדיה

- **זיהומים ויראליים במושתלי מח עצם:** זיהום ראשוני או ראקטיבציה של וירוסים לטנטיים.
  - **EBV** – זיהום ראשוני יכול להיות קטלני במושתלי מח עצם, ואילו ראקטיבציה גורמת למחלות לימפופרוליפרטיביות (כמו BCL).
  - **HSV** – יכול לגרום למוקוזיטיס, אזופגיטיס ופניאומוניה. יכול להימנע ע"י טיפול באציקלוביר.
  - ראקטיבציית **VZV** – יכול לגרום להרפס זוסטר, אשר יכולה להתפתח למחלה מפושטת במדוכאי חיסון. ניתן להשתלט על המצב ע"י **אציקלוביר IV** במינונים גבוהים (10 מ"ג לק"ג 3X למשך שבוע). מרכזים רבים גם נותנים טיפול פרופילקטי באציקלוויר במינונים נמוכים.
    [אציקלוביר ו-ולציקלוביר ל-VZV, גנציקלוביר ו-ולגנציקלוביר – ל-CMV].
  - **CMV** – מופיעה 30-90 יום לאחר השתלה. מתבטאת בפניאומוניה אינטרסטיציאלית, הפטיטיס ודיכוי מח עצם.
  - ראקטיבציית **HHV-6** – יכולה לעכב engrafment של טסיות ונויטרופילים (כלומר עיכוב של התחלת יצירת תאי דם ע"י השתל), וכן לגרום לאנצפליטיס.
  - **HHV-8** – גורם לקפושי סרקומה בחולי HIV, אך נדיר שגורם למחלה במושתלי מח עצם.

מושתלי איברים סולידיים:

- נבדלים ממושתלי מח עצם בעיקר בכך שאין את התקופה הראשונית של נויטרופניה (ולכן בחודש הראשון פחות זיהומים אופורטוניסטיים ויותר זיהומים נוזוקומיאליים הקשורים לניתוח), בכך שהם נשארים מדוכאי חיסון זמן ארוך יותר (ואף לתמיד) ובכך שיש סיכון מוגבר לזיהום של האיבר המושתל.
- **מחוללים עפ"י זמן מהשתלה:**
  - בחודש הראשון עיקר הזיהומים הם ע"י חיידקים חוץ תאיים (גרם + או -), פעמים רבות מהאתר הניתוחי.
  - בשבועות שלאחר מכן – מתחיל דיכוי חיסוני, ואז צפוי זיהום / רה-אקטיבציה של וירוסים (CMV, HHV6, VZV, BK, JC), מיקובקטריה, פטריות ופרזיטים. ייתכן מהתורם. כמו כן, ליסטריה מזהם שכיח החל מחודש מההשתלה.
  - מעבר ל-6 חודשים – זיהומים המקושרים לחסינות תאית פגועה (ליסטריה, נוקרדיה, מיקובקטריה, פטריות, חיידקים תוך תאיים). לרוב ממקור של המושתל (ולא התורם).
- **CMV**:
  - בעיקר בעייתי לאחר 1-6 חודשים מההשתלה. יכול להיות ראשוני (מהתורם) או ראקטיבציה.
  - מהווה את הסיבה ב-50% ממושתלי הכליה שמתייצגים עם חום 1-4 חודשים מההשתלה.
  - הסיכון הכי גבוה הוא בחולים שהיו סרונגטיביים וקיבלו איבר סרופוזיטיבי. זה לא מהווה ק"א להשתלה, אך יש לתת למטופלים אלו טיפול מניעתי או מעקב הדוק.
  - יכול להתבטא כמחלה סיסטמית חמורה או מחלה באיבר המושתל שעלולה לגרום לדחייתו.
    האיברים המעורבים: ריאה, GI (ושט, מעי גס) > כבד, מח עצם (דיכוי מח עצם), רטינופתיה זה סיבוך מאוחר. בניגוד לחולים אימונו-קומפטנטיים, נדיר שיתבטא עם לימפאדנופתיה וספלנומגליה.
  - האבחנה – ע"י עומס נגיפי ב-PCR (ולא סרולוגיה). גם עליית IgM אבחנתית.
  - הטיפול: גנציקלוויר (PO) / ולגנציקלוויר (IV) לשם מניעה (בעת הצורך) ולטיפול בזיהום משמעותי.
- **HHV6** – ראקטיבציה מתרחשת בחודשים הראשונים לאחר ההשתלה. גורמת לחום, פריחה, דיכוי מח עצם ולעיתים נדירות AKI, הפטיטיס, קוליטיס או אנצפליטיס.

- **EBV** – עלול לגרום למחלה **לימפופרוליפרטיבית** החל מחודשיים מההשתלה, בעיקר בחולים על טיפול מדכא חיסון אגרסיבי (חסמי Calcineurin ומינונים גבוהים, כמו במושתלי לב וריאות). לעיתים הפחתת טיפול אימונוסופרסיבי או מעבר מחסמי Calcineurin (כמו טקרולימוס) לחסמי mTOR (כמו Sirolimus, עם אפקט אנטי-פרוליפרטיבי) יכול למנוע ואף לגרום לנסיגה.
- **קפושי סרקומה** – סיכון פי 550-1000 לעומת האוכלוסייה הכללית. יכול לקרות דיי מהר לאחר ההשתלה. נדיר בעולם המערבי. החלפת טיפול מציקלוספורין/טקרולימוס לחסמי mTOR לאחר ריפוי של הניתוח יכול להפחית סיכון.
- **BK virus** – יכול להיות מזוהה בדם או בשתן (PCR). במושתלי כליה יכול לגרום להיצרויות של האורטר, נפרופתיה ווסקולופתיה. זיהוי מוקדם והפחתת אימונו-סופרסיה יכולה למנוע אובדן שתל.
- **JC virus** – יכול לגרום באופן נדיר ל-PML.
- **PCP** – נפוץ אם המטופל לא מקבל פרופילקסיס של רספרים.

אבצס מוחי:

- זיהום סופורטיבי פוקאלי בפרנכימת המוח. מחלה נדירה.
- **גורמי סיכון:** מצבים שיכולה להיות התפשטות מקומית של זיהום – אוטיטיס מדיה, מסטואידיטיס, סינוסיטיס, זיהום מוגלתי בחזה, טראומה חודרת לראש, פרוצדורות נוירוכירורגיות, זיהומים דנטליים.
- **המחוללים השכיחים:** סטרפטוקוקים, סטאפילוקוקים, אנטרובקטריציאה, אנאירוביים. בחולי איידס המחוללים שונים (נוקרדיה, טוקסופלסמה, אספרגילוס, קנדידה, קריפטוקוק). באזורים אנדמיים – TB.
- **אבחנה:** MRI מוח (עדיף מ-CT). יש להגיע לאבחנה מיקרוביולוגית ע"י דגימת האבצס, צביעת גרם ותרבית. אין לבצע LP (לא תורם ומסכן להרניאציה).
- **טיפול:**
  - **אנטיביוטיקה** (פראנטרלית מינון גבוה ל-6-8 שבועות) + **ניקוז** כירורגי + טיפול **אנטי-אפילפטי** פרופילקטי. אם יש בצקת ואפקט מסה – מוסיפים סטרואידים.
  - **טיפול אנטיביוטי אמפירי** (עד לאבחנת המחולל):
    - במחלה **מהקהילה** ללא חסר חיסוני – **צפלוספורין דור 3-4** (צפטריאקסון, צפפים או צפוטקסים) + **פלג'יל**.
    - **לאחר טראומה מוחית / התערבות נוירוכירורגית** – **צפטזידים** או **מרופנם** (לכיסוי פסאודומונס) + **ונקומיצין** (לכיסוי סטאף).

נשיכות:

- **נשיכת כלב:** מיקרוביולוגיה המערבת זני פסטורלה, סטרפ בטא המוליטי, סטאף כולל MRSA, ניסריה, איקינלה וקפנוציטופאגה. בנוסף יכול להכיל חיידקים אנאירוביים כמו אקטינומיציס.
- **נשיכת אדם:**
  - פצע מנשיכת אדם מזדהם בשכיחות גבוהה יותר מזה של חיות אחרות (10-15%).
  - מחוללים נפוצים: חיידקים אירוביים (כולל סטרפ וירידנס, סטאף אוריאוס, המופילוס אינפלואנזה ואייקנלה קורודנס), וכן מחוללים אנאירוביים (פוזובקטריום, פרבוטלה, פורפירומונס, פפטוסטרפטוקוקוס). אם הנשיכה ע"י חולה מאושפז – גם אנטרובקטריציאה.
  - יותר סיכון לזיהום כאשר אגרוף פוגש שיניים (בעיקר אייקנלה קורודנס).
  - בכל נשיכת אדם / קוף – יש לתת טיפול פרופילקטי למניעת התפתחות זיהום.
  - אם זיהום מתפתח – יש לתת אנטיביוטיקה ל-10-14 ימים בביתא לקטאם + ביתא לקטמאז (למשל אוגמנטין או אונצין).

זיהומי מפרקים, רקמות רכות ועצמות:

Septic arthritis:

- בד"כ מערבת **מפרק בודד** (90%) ונובעת מפיזור המטוגני.
- **מחוללים:**
  - **המחוללים השכיחים: סטאף אוריאוס** (הכי שכיח במבוגרים), סטרפים, מתגים גרם שליליים, **גונוקוק** (בעיקר בנשים צעירות, ראו מטה).
  - **מחוללים מיוחדים:**
    - TB – לרוב מפרק גדול בגפיים תחתונות, מהלך סאב-אקוטי/כרוני, במדוכאי חיסון (כמו anti-TNF). תרבית רגילה תהיה עקרה.
    - קנדידה – לרוב מפרק גדול לאחר התערבות כירורגית / הזרקה למפרק, או בעמ"ש ב-IVDU.
- **נמצאים בסיכון מוגבר:**
  - חולי RA – סובלים מהשיעור הגבוה ביותר של ארתריטיס חיידקית (בעיקר סטאף אוריאוס) – בשל מגוון גורמי סיכון (דיכוי חיסוני, נזק מפרקי קודם ועוד).
  - DM, מדוכאי חיסון, IVDU, חולים אונקולוגיים, חולי דיאליזה.
- **לכן:** מונוארתריטיס, בייחוד בנוכחות חום סיסטמי, גורמי סיכון (כמו RA, דיכוי חיסוני ועוד), עם נוזל עכור מניקור מפרק – **מחשיד לארתריטיס זיהומי.**
- **אבחנה:** קליניקה טיפוסית, מדדי דלקת מוגברים וניקור מפרק (נוזל עכור עם WBC 25K< שרובם נויטרופילים). ע"מ לאבחן את המחולל – תרביות דם (yield 50-70% בסטאף), צביעת גרם של נוזל המפרק (75% בסטאף), תרביות מנוזל המפרק (90%) ו-PCR במקרים שלא הושגה אבחנה.

טיפול בארתריטיס לא גונוקוקלי:

- **Source control** – ניקוז המוגלה מהמפרק.
- טיפול **אנטיביוטי ראשוני**:
  - קוקים גרם חיוביים ← ונקומיצין / אם לא סביר MRSA – צפזולין, אוקסצילין או נפצילין.
  - בצילים גרם שליליים ← צפלוספורין דור 3 (כמו רוצפין).
  - בנוכחות ג"ס לפסאודומונס (כמו IVDU) ← להוסיף צפפים או צפטזידים. בחולים קריטיים לשקול הוספת אמינוגליקוזיד או ציפרו (כיסוי פסאודומונס כפול).
  - בהמשך – טיפול אנטיביוטי לפי תרביות. משך טיפול 2-4 שבועות לפי המחולל (סטאף 4w).

ארתריטיס גונוקוקלי:

- יכולה להיות מחלה מפרקית משני סוגים:
  - **DGI** (זיהום גונוקוקלי מפושט) – המצב הנפוץ יותר. נגרם מתגובה אימונית לגונוקוק במפרק (לרוב המפרק סטרילי).
  - **ארתריטיס ספטי גונוקוקלי** אמיתי (משני לבקטרמיה גונוקוקלית) – פחות נפוץ.
- נפוץ בעיקר **בצעירים**. **נשים** בסיכון מוגבר, בעיקר בהיריון ובזמן ווסת – בסיכון פי 3 ל-DGI וארתריטיס. חולים עם בעיה במשלים בסיכון למחלה חוזרת.
- קליניקה – **DGI** כולל **חום**, **פריחה וארתריטיס מיגרטורית**. ארתריטיס ספטי גונוקוקלי לרוב יערב מפרק אחד, לרוב מפרק גדול.
- פעמים רבות תרביות מפרק ודם תהיינה שליליות – יש לבדוק שופכה, צוואר רחם וכו'.
- **טיפול** – **רוצפין** למשך 7 ימים. אם החיידק בטוח רגיש – אפשר קווינולון או מוקסיפן. נהוג להוסיף מנה חד"פ של **אזניל** לכיסוי כלמידיה (הרבה פעמים יש co-infection).

זיהומי רקמות רכות:

Erysipelas:

- נגרמת ע"י **strep pyogenes (GAS)**.

- מאופיינת בהופעה מהירה של נפיחות עם אודם משמעותי של האזור הנגוע (פנים או גפה). המאפיינים הייחודיים של אריזפלס – **גבולות ברורים** של האינדורציה, יחד עם **התקדמות מהירה** ו**כאב עז**. לעיתים מופיעות **בולות** בימים 2-3 של המחלה.
- נדיר שהזיהום מתפשט לרקמות רכות עמוקות יותר.
- טיפול: **פניצילין**.

<u>צלוליטיס:</u>

- דלקת אקוטית של העור המאופיין בכאב מקומי, אודם, נפיחות וחום מקומי.
- **מחוללים**: חיידקים מהפלורה של העור (**סטאף אוריאוס** שיכול להיות MRSA, **GAS**) או **מגוון חיידקים אקסוגניים** (למשל **פסאודומונס לאחר דריכה על מסמר**). לרוב לא ניתן לגלות את המחולל (אלא אם אפשר לקחת תרבית מ-port of entry ברור).
- לרוב נגרם מפגם עורי ראשוני (פצע, עקיצה, חתך ניתוחי...). חולים בסיכון מוגבר – בעיות בניקוז ורידי הרגליים, אלפנטיאזיס, DM, PVD.
- צלוליטיס יכול להיות **פורולנטי** (יותר סטאף) או **לא פורולנטי** (יותר GAS – גורם לזיהום שמתפשט יותר מהר ויותר גורם לחום סיסטמי ולימפאנגיטיס).
- טיפול:
  - אם סטאף / סטרפ – **Nafcillin** / **Oxacillin**, <u>אפשרויות אלטרנטיביות:</u> **<u>Cefazolin</u>**, יונצין, אריתרומיצין או קלינדמיצין.
  - **MRSA** – **ונקומיצין** או לינזוליד.

<u>Necrotizing Fasciitis:</u>

- מחלה זיהומית דוהרת עם זיהום ונמק נרחבים של רקמות רכות תת-עוריות ופציית השריר. תמותה 35%, וללא טיפול (ניתוח) – כמעט 100%.
- יכול להיגרם ע"י **GAS**, **משלב חיידקים אירוביים ואנאירוביים** (לרוב דרך פירצה במוקוזה של GI או GU), או **Clostridium perfringens**, לפעמים MRSA שמייצר טוקסין PVL.
- **גורמי סיכון:** PVD, <u>DM</u>, ניתוח, טראומה חודרת של הבטן (או סיבות אחרות לפרצה במוקוזה – טחורים, פיסורה אנאלית, גידול GI ועוד), פציעה חודרת של העור או פציעה של השריר.
- **קליניקה:**
  - בשלב ראשון – כאב ניכר לא פרופורציונלי לממצאים העוריים (שבשלב זה לא יהיו מרשימים) ועליית חום ← בצקת נוקשה ורגישות במישוש ← <u>אינדורציה אדומה כהה והיווצרות בולות מלאות בנוזל כחול או סגול</u> ← העור הופך כחול / בורדו / שחור – בשלב זה כבר יש תרומבוזיס מפושט בכלי הדם (עם פגיעה עצבית) ← התפשטות הזיהום לפציה העמוקה גורם לשינוי צבע לחום-אפור ← התפשטות הזיהום דרך מישורי פציות ודרכי הלימפה ← שוק וכשל רב איברים ← מוות.
  - <u>ירידה בחומרת הכאב בחולים עם Nec fasciitis הוא סימן רע מאוד</u> המהווה ביטוי למיקרו-תרומבים והרס העצבים הפריפריים.
  - **Fournier's gangrene** – פצאיטיס של אזור הפרינאום, עם נפיחות משמעותית של שק האשכים והפין והתפשטות לרקמות סביב.
  - <u>ב-20-40% יש במקביל גם מיוזיטיס עם עליית CPK.</u>
- **טיפול:**
  - **אקספלורציה ניתוחית** עד לפציה העמוקה ולשריר עם **הטרייה נרחבת** והסרה של כל הרקמה הנקרוטית + לקיחת דגימה לצביעת גרם ותרביות ←
  - **טיפול אנטיביוטי** בהתאם למחולל: תמיד עם קלינדמיצין
    - **<u>GAS</u>** (קוקים גרם +) – **<u>פניצילין G</u>** + **<u>קלינדמיצין</u>**
    - **אירוביים+אנאירוביים** – **אמפיצילין** + **קלינדמיצין** + **ציפרו**
    - **Gas gangrene** (C perfringens) – **פניצילין G** + **קלינדמיצין**

<u>Osteomyelitis (OM):</u>

- זיהום של העצם. יכול להגיע מפיזור **המטוגני** (גם בבריאים) או מפיזור **מקומי** באנשים עם ג"ס (אי ספיקה וסקולרית, פצע או ניתוח עם חשיפת עצם).

- במבוגרים האתר הכי נפוץ הוא **עמוד השדרה**, בילדים עצמות ארוכות.
- המטרה העיקרית בטיפול ב-OM אקוטי הוא מניעת התפתחות OM כרוני. אם יש שתל פעמים רבות יש להוציאו.

OM של עמוד השדרה:

- septic diskitis = Vertebral osteomyelitis.
- גורמי סיכון: גברים, גיל מבוגר.
- מיקום: **lumbar** (60%) > Thoracic (30%) > Spinal (10%) (חוץ מ-TB שם בעיקר תורקלי).
- **מחוללים:**
  - **אקוטי** – **סטאף אוריאוס** (40-50%) > סטרפטוקוקים (12%) > E coli (9%) > פסאודומונס (6%).
  - **סאב-אקוטי** – **TB**, **ברוצלה**, **סטרפ וירידנס** – בעיקר משני ל**אנדוקרדיטיס**.
  - במזריקי סמים – קנדידה.
  - עם שתלים בעמ"ש – CONS ו-C. acnes.
- **קליניקה**: לא ספציפית. רק כמחצית יהיו עם חום. הסימפטום המוביל – כאב גב (>85%). ייתכנו חסרים נוירולוגיים בכ-1/3 (בעיקר כשיש אבצס אפידורלי).
- **אבחנה:**
  - **ESR ו-CRP** מוגברים יופיעו ב-98% ו-100% מהמקרים, בהתאמה – **משמשים כבדיקת סקר לשלילה**.
  - ע"מ להגיע לאבחנה ולהתחיל טיפול צריך הוכחה מיקרוביולוגית:
    - **תרביות דם** – לא רגישות אך אם חיוביות זה מאבחן.
    - אם תרביות דם שליליות ← **ביופסיית עצם** (תחת CT / פתוחה) עם נטילת תרביות (כולל חיידקים ופטריות, ואם סאב-אקוטי אז גם TB וברוצלה).
    - אם שלילי – PCR מהביופסיה / מוגלה שנלקחה.
  - הדמיה – לא מהווה אבחנה אך יכולה לעזור, בעיקר כשיש DD או חשד לסיבוך (למשל כשיש חסרים נוירולוגיים). צילום (לא רגיש, לא טוב ב-OM אקוטי), MRI הכי רגיש – לשקול בעיקר כשיש חסרים נוירולוגיים. PET-CT אפשרי כשאי אפשר MRI, כשיש שתלים ובחשד למספר מוקדים.
- **טיפול:**
  - בחולים לא ספטיים – **אין להתחיל אנטיביוטיקה עד לזיהוי פתוגן** בתרבית דם / עצם / מוגלה.
  - הטיפול הוא **עפ"י המחולל שצמח** ופרופיל הרגישויות שלו.
  - אין עדויות לעדיפות של טיפול IV על פני PO, וניתן לתת אנטיביוטיקה **PO**, אם – המחולל נמצא רגיש אליה, bioavailability טוב, החולה ללא בעיות במעיים ולא מקיא. אולם, אם מתכננים להשתמש בקווינולונים (לפסאודומונס או סטאף אוריאוס) – מומלץ קורס IV קצר למניעת עמידות.
  - משך הטיפול – **6 שבועות** (נמצא לא נחות לעומת 12 שבועות). טיפול ממושך נדרש רק למי שיש אבצס שלא נוקז או שתלים בעמ"ש.
  - **טיפול ניתוחי** – לרוב לא נדרש ב-OM מפיזור המטוגני, אך תמיד נדרש כשיש שתלים (<30 יום ← הטרייה, >30 יום ← הסרת השתלים).
  - יש לעקוב אחר ריפוי ע"י קליניקה ו-CRP. לרוב לא צריך MRI ביקורת.

OM של כף הרגל:

- לרוב בחולים עם DM (בעיקר לא מאוזנים / עם פגיעה באיברי מטרה), PAD, נוירופתיה פריפרית או לאחר ניתוח בכף הרגל.
- באופן כמעט בלעדי נרכשת באופן אקסוגני (זיהום דרך פצע, ולא פיזור המטוגני). לרוב מהווה סיבוך של כיב עמוק או פצע ניתוחי קשה לריפוי.
- **מחוללים: סטאף אוריאוס** > אנאירוביים > בצילים גרם שליליים.
- **אבחנה:** פעמים רבות יכולה להיות אבחנה **קלינית** (בייחוד אם אפשר לגעת בעצם דרך הפצע = probe to bone test חיובי) ללא צורך בהדמיה. אם הקליניקה לא מובהקת – MRI.
- **טיפול:**
  - **מבוסס על תוצאות תרבית מביופסיית עצם!** תרבית מפצע/מטוש לעומק הרקמה לא מספקת!

- אם תרבית עצם לא זמינה ← **טיפול אמפירי** עפ"י מחוללים סבירים: אם יש סבירות גבוהה ל-MRSA – ונקומיצין. אם לא קיבל Ab לאחרונה – כיסוי קוקים גרם + (קלינדה + יונצין). אם כן קיבל Ab – כיסוי בצילים גרם – (קלינדה + קווינולון). אם יש סיכון לפסאודומונס – טיפול בהתאם (טזוצין, צפפים...)
- הטיפול כולל **הטרייה ניתוחית** + **טיפול אנטיביוטי** למשך **6 שבועות**. טיפול תחילה IV ואז אפשר PO. אם לא ניתן להסיר את כל העצם המתה – משך לפחות 3 חודשים.

מחלות שלשוליות אקוטיות והרעלות מזון:

סוגי מחלות ופתוגנים אופייניים:

MECHANISM	LOCATION	ILLNESS	STOOL FINDINGS	EXAMPLES OF PATHOGENS INVOLVED
Noninflammatory (enterotoxin)	Proximal small bowel	Watery diarrhea	No fecal leukocytes; mild or no increase in fecal lactoferrin	*Vibrio cholerae*, enterotoxigenic *Escherichia coli* (LT and/or ST), enteroaggregative *E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, norovirus, enteric adenoviruses, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., microsporidia
Inflammatory (invasion or cytotoxin)	Colon or distal small bowel	Dysentery or inflammatory diarrhea	Fecal polymorphonuclear leukocytes; substantial increase in fecal lactoferrin	*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, enterohemorrhagic *E. coli*, enteroinvasive *E. coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *A. hydrophila*, *P. shigelloides*, *Entamoeba histolytica*, *Klebsiella oxytoca*
Penetrating	Distal small bowel	Enteric fever	Fecal mononuclear leukocytes	*Salmonella* Typhi, *Y. enterocolitica*

Abbreviations: LT, heat-labile enterotoxin; ST, heat-stable enterotoxin.

- **Non-inflammatory** – גורם **לשלשול מימי** סקרטורי ללא לויקוציטים בצואה. נגרם מחיידקים שמייצרים אנטרו-טוקסינים. דוגמאות: ויבריו כולרה, Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC), Enteroaggregative E. Coli (EAEC), בצילוס, סטאף אוריאוס, וירוסים, ג'יארדיה ופרזיטים נוספים.
- **Inflammatory** – גורם **לדיזנטריה או שלשול דלקתי** (עם ריר / דם) עם PMN בצואה ועליית לקטופרין. נגרם מחיידקים אינבזיביים או שמייצרים ציטוטוקסינים. דוגמאות: שיגלה, סלמונלה, קמפילובקטר, EHEC, EIEC, ירסיניה אנטרוקוליטיקה, ליסטריה, C diff, אמבה....
- **Penetrating** – חיידקים שחודרים למוקוזת המעי, מתרבים ב-Peyer's patches ואז מתפזרים בזרם הדם וגורמים ל-**enteric fever** (עם חום, כאבי ראש, ברדיקרדיה יחסית, כאב בטן, הגדלת טחול ולויקופניה). נגרם ע"י סלמונלה טיפי וירסיניה אנטרוקוליטיקה.

שלשול מטיילים – Traveler's Diarrhea:

- הזיהום הכי נפוץ המקושר לטיולים (20-50% מהמטיילים מאזורים מפותחים למדינות טרופיות).
- ההדבקה ע"י אכילה ושתייה של מזון ומים מזוהמים.
- התסמינים לרוב מופיעים 3-14 ימים מההגעה למדינות מועטות המשאבים (לרוב ב-3-5 הימים הראשונים).
- לרוב המחלה היא self-limited ונמשכת 1-5 ימים.
- המחוללים (והעמידויות שלהם) משתנים עפ"י האזור, אך בכל האזורים **המחוללים הכי נפוצים לשלשול סקרטורי (מימי)** הם Enterotoxigenic E coli (**ETEC**) (10-45%) > Enteroaggregative E coli (**EAEC**). קמפילובקטר הוא מחולל שכיח באסיה (גורם לשלשול אינפלמטורי ודיזנטריה). מתוך המחוללים הויראליים הכי נפוץ Norovirus המקושר לקרוזים.

הרעלת מזון חיידקית:

INCUBATION PERIOD, ORGANISM	SYMPTOMS	COMMON FOOD SOURCES
1–6 h		
Staphylococcus aureus	Nausea, vomiting, diarrhea	Ham, poultry, potato or egg salad, mayonnaise, cream pastries
Bacillus cereus	Nausea, vomiting, diarrhea	Fried rice
8–16 h		
Clostridium perfringens	Abdominal cramps, diarrhea (vomiting rare)	Beef, poultry, legumes, gravies
B. cereus	Abdominal cramps, diarrhea (vomiting rare)	Meats, vegetables, dried beans, cereals
>16 h		
Vibrio cholerae	Watery diarrhea	Shellfish, water
Enterotoxigenic *Escherichia coli*	Watery diarrhea	Salads, cheese, meats, water
Enterohemorrhagic *E. coli*	Bloody diarrhea	Ground beef, roast beef, salami, raw milk, raw vegetables, apple juice
Salmonella spp.	Inflammatory diarrhea	Beef, poultry, eggs, dairy products
Campylobacter jejuni	Inflammatory diarrhea	Poultry, raw milk
Shigella spp.	Dysentery	Potato or egg salad, lettuce, raw vegetables
Vibrio parahaemolyticus	Dysentery	Mollusks, crustaceans

- עפ"י זמן מהחשיפה לקליניקה:
  - **הכי קצר (1-6 שעות)** – **סטאף אוריאוס** ו**בצילוס צראוס** באורז מטוגן (הטוקסין כבר נמצא באוכל ולכן מייד גורם למחלה) – הקאות ושלשולים.
  - **8-16 שעות** – **Clostridium perfringens** ובצילוס (שבמאכלים אחרים שאינם אורז מטוגן) – כאבי בטן ושלשולים (נדיר הקאות).
    הנ"ל לרוב נובעים מטוקסין שכבר נמצא באוכל, יגרמו לשלשול מימי ויחלפו תוך 24 שעות. לרוב לא יובילו לחום או שלשול רירי/דמי.
  - **מעל 16 שעות** – **יתר המחוללים** (כל אלו שגורמים לדיזנטריה כולל שיגלה, בין היתר בסלט תפו"א, E coli למיניהם, כולרה). ייתכן שלשול רירי/דמי וחום, כתלות במחולל.

סיבוכים של מחלות שלשול זיהומיות:

- שלשול כרוני (>4 שבועות) – יכול להיות משני לחסר לקטאז, bacterial overgrowth במעי דק או תת-ספיגה. מתרחש ב-1% מהמטיילים שחוו שלשול אקוטי, בכשליש מהמקרים נובע מפרזיט.
- IBD – traveler's diarrhea לא גורם ל-IBD אבל הוא יכול להוביל להתייצגות ראשונה של המחלה.
- IBS – מתרחש בכ-10% מהחולים לאחר traveler's diarrhea.
- Reactive arthritis – בעיקר לאחר זיהום עם חיידק פולשני (שיגלה, סלמונלה, קמפילובקטר, ירסיניה) – ראו תחת "ספונדילוארתריטיס".
- HUS – לאחר זיהום בחיידקים המייצרים Shiga toxin (שיגלה, EHEC).
- ג'יליאן-ברה – בעיקר לאחר זיהום בקמפילובקטר.

טיפול:

שלשול מימי קל (ללא חום, 1-2 יציאות ביום), **ללא כאבי בטן**	**רהידרציה** (כולל ORS = oral rehydration solution) וקרקרים מלוחים
שלשול מימי עם **תלונות בטניות משמעותיות**	**רהידרציה** + "קל-בטן" (**Bismuth** Subsalicylate) או "סטופ-איט" (= **Loperamide**, לא לתת בדיזנטריה או עם חום!). במקרים חמורים לשקול אנטיביוטיקה*
דיזנטריה (שלשול דמי) או חום (>37.8)	**אנטיביוטיקה***
הקאות עם שלשול מינימלי	"קל-בטן"

- ברוב המקרים של **שלשול סקרטורי במטיילים** מספיק טיפול בהידרציה (ובמקרה הצורך טיפול תסמיני ב"קל-בטן" או "סטופ-איט"). טיפול אנטיביוטי יכול לקצר את משך המחלה (מ-3-4 ימים ליום-יומיים) אך יכול לגרום לפיתוח עמידויות, ולכן שמור למקרים חמורים בלבד.
- **טיפול אנטיביוטי** (בדיזנטריה או שלשול מימי קשה)**:**
  - אם סבירות נמוכה לקמפילובקטר עמיד לקווינולונים ← קווינולון (ציפרו/לבו/נורפלוקסצין) / אזיתרומיצין.
  - אם יש חשד לקמפילובקטר עמיד (למשל לאחר טיול למזרח אסיה) ← אזיתרומיצין.
- במקרה של **סלמונלה** – אנטיביוטיקה יכולה להאריך את משך הקולוניזציה, ולכן טיפול שמור לאלו בסיכון גבוה לסיבוכים (פעוטות, אנשים עם שתלים, מעל גיל 50 ומדוכאי חיסון).
- במקרה של **EHEC** – יש להימנע מאנטיביוטיקה (מעלה משמעותית סיכון ל-HUS ואיס"כ). רמזים למחולל זה – שלשול דמי עם חום נמוך או ללא עליית חום כלל.

זיהומים של מחוללים ספציפיים:

Cat scratch disease (CSD):

- נגרמת ע"י המחולל **Bartonella Henselae**, חיידק גראם שלילי תוך תאי, **חתולים** לרוב הרחרבואר.
- 2 התייצגויות אפשריות:
  - **Typical CSD** (85-90%) – לימפאדנופתיה סאב-אקוטית מקומית. תוך ימים-שבועיים נוצר נגע קטו לא כואב באזור האינוקולציה. לימפאדנופתיה מתפתחת תוך 1-3 שבועות מהמגע. בלוטת/ות הלימפה מוגדלות, אדומות ולרוב כואבות, וב-10% גם מוגלתיות. בית שחי>ראש-צוואר>מפשעה. בכ-50% יהיה חום, חולשה ואנורקסיה. הריפוי איטי ואורך שבועות עד חודשים.
  - **Atypical CSD** (10-15%) – קבוצת התייצגויות חוץ-נודאליות אפשריות המערבות איברים שונים. יכולה לכלול:
    - Parinaud's oculoglandular syndrome – קונג'וקטיביטיס + לימפאדניטיס פרי-אוריקולרית.
    - מחלה הפטו-ספלנית.
    - נוירו-רטיניטיס – מתייצגת בירידה בראייה חד צדדית.
    - ביטויים נוירולוגיים – אנצפליטיס, פרכוסים, שיתוק ע"ק ועוד
    - FUO (יכול לחקות ממאירות), פנאומוניטיס, מיאלגיה, ארתריטיס, OM, ביטויים עוריים (אריתמה נודחום)

  בקשישים – יותר נפוץ אנצפליטיס ו-FOU ופחות ליפאדנופתיה.
- במטופלים עם מערכת חיסון תקינה, **לרוב המחלה (מכל הסוגים) היא self-limited** ללא כל צורך בטיפול וללא שאריות (מלבד לפעמים פגיעה בראייה במחלה עינית).
- **אבחנה**: לרוב ב**סרולוגיה** – בדיקת האבחנה המרכזית, אולם seroconversion יכול לקחת מספר שבועות. פתולוגיה אינה ספציפית (יכולה להציג גרנולומות, אבצסים). **PCR מנוזל מוגלתי** שנשאב מבלוטת הלימפה או הנגע הראשוני – בדיקה רגישה וספציפית, תבוצע אם סרולוגיה שלילית.
- **טיפול**:
  - ניקוז עם מחט של בלוטות לימפה מוגלתיות.
  - טיפול אנטיביוטי לרוב לא נדרש, אלא אם: המטופל מדוכא חיסון, יש לימפאדנופתיה מפושטת (אזיתרומיצין), מחלה אטיפית קשה כולל עינית עם פגיעה בראייה (דוקסילין + ריפמפין ל-4-6 שבועות, לעיתים עם סטרואידים).

Q Fever:

- מחלה זואונוטית שנגרמת מהחיידק התוך תאי Coxiella burnetii. מועבר בעיקר ע"י חיות משק (בעיקר סביב המלטה), דרך שאיפה אירוסול – לכן נפוץ בחקלאים / רועי צאן / וטרינרים.

קליניקה:

- **Acute Q fever**:
  - אינקובציה 3-30 יום.
  - ביטויים אפשריים – הכי נפוצים **פניאומוניה ו/או הפטיטיס** (האחרון יותר בישראל) > פריקרדיטיס, מיוקרדיטיס, כולציסטיטיס (acalculous), פנקראטיטיס, לימפאדניטיס, קרע ספונטני בטחול, אנמיה היפופלסטית חולפת, אנמיה המוליטית, HLH, optic neuritis, אריתמה נודחום.
  - סימפטומים קונסטיטוציונליים – חום, חולשה, פוטופוביה, כאב ראש חמור (רטרו-אורביטלי), צמרמורות, תלונות GI. תיתכן פריחה לא ספציפית 4-18%.
  - במעבדה – תיתכן תרומבוציטופניה 25%, ספירה לבנה לרוב תקינה. יכולים להופיע מרקרים אימוניים (ANA, ANCA, ASMA, APLA).
  - בצילום חזה תיתכן תמונה של פניאומוניה.
  - בהיריון – יכול לגרום להפלה או לידה מוקדמת.
- **Q fever fatigue syndrome**: לאחר מחלה חריפה. עייפות משמעותית, יכול לבוא עם כאבי ראש, הזעות, כאבי שרירים ומפרקים. בשלב זה כבר לא תועיל אנטיביוטיקה.
- **Chronic Q fever**:

- מתפתחת ב-1-5% מהחולים עם acute QF. יכולה להיות שנים אחרי הזיהום האקוטי שיכול גם להיות אסימפטומטי.
- ג"ס – מחלות מסתמיות, ניתוח מסתם בעבר, אניוריזמות, שתלים ווסקולריים, איס"כ, גיל מבוגר, דיכוי חיסוני וממאירות.
- ביטויים: **אנדוקרדיטיס** (לחשוד בכל חולה עם culture negative endocarditis), **אניוריזמות מזוהמות** או **גראפטים ווסקולריים מזוהמים** > OM וזיהום שתל אורתופדי.
- סיבוכים: אניוריזמות, איס"ל, אבצסים, פיסטולות עורקיות.

אבחנה:

- **סרולוגיה** ל-Q fever – לאבחון המחלה **האקוטית** צריך seroconversion (עלייה פי 4 של **phase II IgG**). **בכרוני** צריך **IgG phase I** גבוה (≥1:800) יחד עם קליניקה והדמיה מתאימה (למשל duke criteria באנדוקרדיטיס).
- PCR גם אפשרי.

טיפול:

- **מחלה אקוטית** – **דוקסילין** (או קווינולון) ל-14 יום. **בהיריון** – **רספרים** לכל משך ההיריון. בחולים עם ג"ס (מחלה מסתמית / מסתם תותב / אניוריזמה / שתל ווסקולרי) – לשקול הידרוקסיכלורוקווין + דוקסילין ל-6-12 חודשים למניעת התפתחות מחלה כרונית.
- **מחלה כרונית** – **הידרוקסיכלורוקווין** יחד עם **דוקסילין**. משך טיפול לפחות 18 חודשים במסתם נטיבי ו-24 חודשים בתותב. סיכון לרטינופתיה (נדרשת בדיקת עיניים לפני טיפול וכל 6-12 חודשים).

מעקב:

- לאחר מחלה אקוטית – מטופלים בסיכון נמוך למחלה כרונית צריכים לעבור הערכה קליני וסרולוגית לאחר 6 חודשים (אם אין קליניקה זיהומית וטייטר phase I מתחת ל-1024 – אפשר לסיים מעקב). מטופלים בסיכון גבוה (גם אם טופלו במשלב אנטיביוטי מניעתי וגם אם לא) – יש לבצע מעקב סרולוגיה ו-PCR כל 3-6 חודשים למשך שנתיים.
- לאחר מחלה כרונית – מעקב למשך 5 שנים לחיפוש חזרה.

Acinetobacter:

- Acinetobacter baumannii – מתג גרם שלילי. מהווה חלק מהפלורה הטבעית של העור, תיתכן נשאות GI.
- עיקר הזיהומים על ידו מתרחשים בחולים מאושפזים, בעיקר בט"נ, בייחוד אם לא נשמרים כללי היגיינה.
- זיהום עלול לגרום לדלקת ריאות, זיהומי צנתרים מרכזיים ובקטרמיה, מנינגיטיס לאחר פרוצדורות נוירוכירורגיות, זיהומי פצע ניתוחי ו-UTI בחולים עם קטטר.
- הטיפול יכול לכלול יונצין (אמפי-סולבקטם), קרבפנמים, קוליסטין, מינוציקלין ועוד. אולם, לאצינטובקטר יכולת יוצאת דופן לפתח עמידויות, כולל לקרבפנמים. במקרים של עמידות לקרבפנמים משתמשים באנטיביוטיקות "מוצא אחרון" – קוליסטין או טיגציקלין.

Varicella Zoster Virus (VZV):

- וירוס ממשפחת הרפס הגורם לפריחה וזיקולרית באחת משתי תבניות: אבעבועות רוח (מחלה ראשונית) או הרפס-זוסטר (רה-אקטיבציה).
- המעורבות היא בד"כ עורית אך יכולה להיות גם CNS, ריאות, כבד ועוד.
- האבחנה בד"כ קלינית, אך ניתן לאמתה ע"י PCR מהנגעים / נוזלי גוף מאזורים מעורבים.

אבעבועות רוח (chickenpox):

- זיהום ראשוני. פריחה מפושטת.
- **סיבוכים:**
  - הסיבוך הנפוץ ביותר – **זיהום עורי חיידקי משני** (סטרפ / סטאף).

- **ביטויים חוץ עוריים** – מעורבות מוחית (מנינגיטיס / אנצפליטיס), ריאתית (varicella pneumonia), הפטיטיס, מיוקרדיטיס ועוד.
- **Varicella pneumonia** – הסיבוך הכי חמור של אבעבועות רוח, יותר במבוגרים ובעיקר בנשים בהיריון. בצ"ח פניאומוניטיס אינטרסטיציאלי.

- **במדוכאי חיסון** – נטייה לנגעים מרובים יותר עם בסיס המורגי, לוקח יותר זמן להחלים, סיכון מוגבר למעורבות ויסצרלית (30-50%) עם סיכון מוגבר לתמותה.

<u>שלבקת חוגרת (herpes zoster):</u>

- רה-אקטיבציה, בד"כ בגיל מבוגר או מדוכאי חיסון. מתבטא בפריחה בפיזור דרמטום.
- **סיבוכים:**
  - **Zoster ophtalmicus** – מחלה המערבת את ה-trigeminal nerve בסעיף העיני. יכולה להוביל לעיוורון אם לא מטופלת.
  - **כאב** – בשל **נוריטיס אקוטית** או **postherpetic neuralgia** (כאב ושינויים בתחושה שנמשכים זמן רב לאחר שהמחלה העורית חולפת).
  - **מעורבות CNS** – מנינגואנצפליטיס, angiitis של עורקים מוחיים, transverse myelitis...
- **במדוכאי חיסון** – יכול להיות הרפס זוסטר חוזר (בעיקר בחולי AIDS). המחלה במדוכאי חיסון (ובעיקר בחולי לימפומה ומושתלי מח עצם) היא יותר קשה וממושכת, עם יותר זיהומים חיידקיים שניוניים ו-postherpetic neuralgia. סיכון מוגבר ל-**cutaneous dissemination** (מחלה עורית מפושטת) – חולים אלו בסיכון מוגבר למעורבות ויסצרלית.

<u>טיפול:</u>

- נקודה כללית: הטיפול ב-VZV והרפס – Acyclo/Valacyclo/Faciclovir (זאת לעומת CMV בו הטיפול הוא בגנציקלוביר או ולגנציקלוביר!)
- **מטופלים ללא דיכוי חיסוני:**
  - **אבעבועות רוח:**
    - ילדים – טיפול תומך, להימנע מאספירין.
    - מתבגרים ומבוגרים (אם התחיל ב-24 שעות האחרונות) – <u>Acyclovir (800 PO מ"ג 5X) / Valacyclovir (1 גרם 3X) / Famciclovir (250 מ"ג 3X) – למשך 5-7 ימים.</u>
  - **הרפס זוסטר:** טיפול פומי ב-Acyclovir (7-10 ימים) / Valacyclovir (5-7 ימים) / Famciclovir (7 ימים). השניים האחרונים עדיפים על אציקלוביר. אותם מינונים כמו של אבעבועות למעט Famciclovir שניתן במינון כפול (500 מ"ג 3X).
- **מדוכאי חיסון:**
  - **<u>בחולים עם דיכוי חיסוני משמעותי</u>** (מחלות לימפופרוליפרטיביות, מושתלים) – <u>כל הביטויים</u> (אבעבועות, הרפס זוסטר, מחלה מפושטת) <u>צריכים להיות מטופלים, לפחות בשלב ראשון, עם **IV Acyclovir** (10 מ"ג לק"ג 3X, למשך 7 ימים)</u> – מוריד את הסיכון לסיבוכים ויסצרליים. במידה ומתאפשר, יש להפחית טיפול אימונוסופרסיבי יחד עם הטיפול ב-IV אציקלוביר.
  - בחולים עם דיכוי חיסוני קל – טיפול פומי ב-Valacyclovir או Famciclovir עדיף.
- **הרפס אופתלמיקוס** – צריכים להיות מופנים לרופא עיניים. הטיפול כולל אטרופין, טיפול אנטי-ויראלי ולפעמים סטרואידים.
- **Postherpetic neuralgia** – אנלגטיקה, גאבאפנטין, פרגבלין, אמיטריפטילין ועוד. מחקר הראה תוצאות טובות בחולים שטופלו בסטרואידים בשלב מוקדם (לא לתת עם טיפול אנטי-הרפטי).

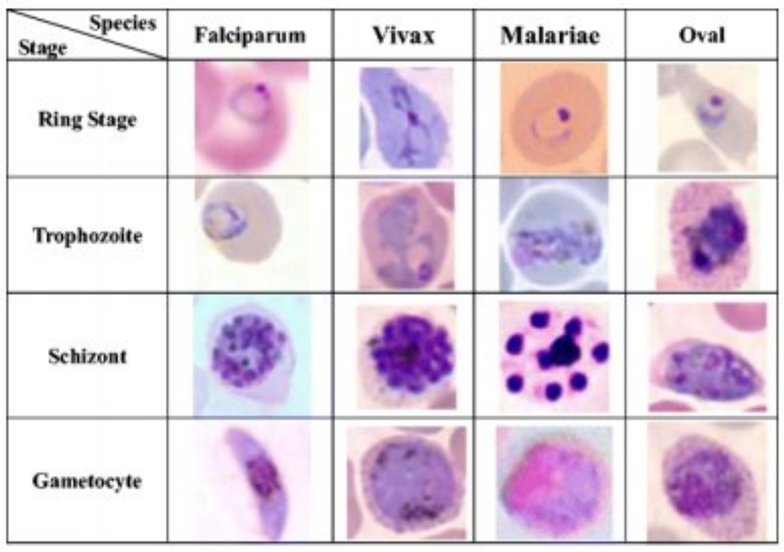
<u>ריקציה – Rickettsia:</u>

- בארץ – בעיקר R conorii מקרציית הכלב.
- **קליניקה:**
  - <u>חום</u>, **<u>פריחה המערבת כפות ידיים ורגליים</u>** – מקולופפולרית ← פטכיאלית, <u>כאבי ראש</u> ושרירים, בחילות והקאות.
  - במעבדה – ייתכנו **<u>ציטופניות</u>** (הכי הרבה תרומבוציטופניה), היפואלבומינמיה, היפונתרמיה.

- במקרים קשים – ספסיס, פגיעה רב מערכתית (איס"כ, ARDS, מעורבות CNS כולל מנינגואנצפליטיס) ואף מוות.
- **ב-CSF** (בחשד למנינגיטיס) – פלאוציטוזיס יחסית קל (10-100 תאים), רוב מונונוקלארי, חלבון מוגבר, גלוקוז תקין.

- **אבחנה** – חשיפה וקליניקה מכוונות, סרולוגיה (לקוח זמן לתשובה), ביופסיית עור.
- **טיפול** – **דוקסילין** – להתחיל אמפירית בעת חשד. בהיריון / רגישות – סינטומיצין.

מלריה – Malaria:



- מחלה הנגרמת ע"י הפרזיט **Plasmodium**, ומועברת באמצעות יתוש באזורים אנדמיים (לרוב אפריקה).
- ישנם זנים שונים הגורמים להסתמנויות שונות, כאשר הקשה ביותר נגרמת ע"י plasmodium falciparum.
- **Severe falciparum malaria** – ביטויים כוללים פרכוסים, קומה (<חצי שעה לאחר פרכוס), חמצת לקטית, איס"כ, אנמיה עמוקה, בצקת ריאות / ARDS, צהבת, היפוגליקמיה, שוק, DIC (עם פיברינוגן נמוך ותרומבוציטופניה). כל בעיות טיפול נמרץ במטופל אחד.
- **האבחנה** מבוססת על חשד קליני יחד עם משטח דם (טיפה עבה או דקה – ראו תמונה), ו/או בדיקת אנטיגן (ל-falciparum).
- **הטיפול** במלריה חמורה – בנגזרות **Artemisin**.

Lyme disease:

- מחלה זיהומית הנגרמת מהמחולל (ספירוכטה) **Borrelia burgdorferi**. מועברת ע"י קרציית ixodes. נפוצה בעיקר בצפון אמריקה ובאירופה.
- **קליניקה** – עפ"י שלבים:
  - בתוך ימים – **תפרחת** טיפוסית **דמוית מטרה** – **Erythema migrans**.
  - בתוך ימים עד שבועות – **מחלה סיסטמית**, כוללת כאבי שרירים, תפרחת מפושטת, לימפאדנופתיה, מנינגיטיס, נוריטיס (שכיח שיתוק עצב 7), קרדיטיס / הפרעות הולכה...
  - בתוך חודשים עד שנים – **מחלה כרונית** / חוזרת – ארתריטיס, אנצפלופתיה, פולינוירופתיה.
- **אבחנה:** לרוב קלינית, במקרים לא חד משמעיים משלבים סרולוגיה.
- **טיפול:**
  - במחלה מוקדמת של עור, מפרקים או AVB דרגה 1-2 – **דוקסילין**.
  - במעורבות נוירולוגית / AVB דרגה 3 – **צפטריאקסון**.

Syphilis – עגבת:

- זיהום המועבר במגע מיני הנגרם ע"י החיידק Treponema pallidum.

שלבי המחלה:

- **סיפיליס ראשוני** – כיב (Chancre), לא כואב, בד"כ בודד, יחסית גדול (5-15 מ"מ), שוליים מוגדרים ונוקשים, יכול להיות מלווה בקשריות מפשעתיות לא רגישות ונוקשות דו"צ. בד"כ מחלים תוך מספר שבועות גם אם לא מטופל.
- **סיפיליס שניוני** – מתפתח בכ-25% מהחולים עם ראשוני לא מטופל. שבועות עד חודשים מהזיהום הראשוני. מתבטאת בפריחה (מאקולרית, פפולרית, פפולוסקוומוטית – מערבת כפות ידיים ורגליים) + לימפאדנופתיה מפוזרת, יחד עם חום, כאבי ראש, חולשה, אנורקסיה. ללא טיפול יחלוף אך יעבור לשלב הלטנטי.
- **מחלה לטנטית** – מתחלקת ל-early latent (עד שנה) ו-late latent (מעל שנה). מתאפיין בבקטרמיות לסירוגין אך ללא תסמינים, אבחנה בסרולוגיה בלבד. לא יתאפשר cure ללא טיפול, חלק מהחולים יתקדמו לסיפיליס שלישוני.
- **סיפיליס שלישוני** – כאשר החולים לא מטופלים קיים סיכון מוגבר לסיבוכים המגדירים סיפיליס שלישוני, הכוללים מעורבות CNS, קרדיווסקולרית או עור ועצמות (מחלה גרנולומטוטית).

- **Neuro-syphilis** – יכולה להתרחש בכל אחד מהשלבים – החיידק פולש ל-CNS בשלב מוקדם. נוירוסיפיליס יכולה להיות תסמינית או אתסמינית. אתסמינית תתגלה רק ב-LP עם CSF שמדגים פלאוציטוזיס מונונוקלארי, חלבון גבוה, VDRL חיובי. נוירוסיפיליס תסמינית יכולה לכלול סיפיליס מנינגיאלית, מנינגו-וסקולרית או פרנכימטית (בסיפיליס מאוחר). נפוצה מעורבות ע"ק 7,8. לחשוד בחולי HIV.

אבחנה:

- בדיקות **סרולוגיות** – **VDRL** ו-**RPR** – מאפשרים מדידה כמותית ויכולים להעריך את פעילות המחלה, אבל לא סגוליים (יכול להיות FP), ולכן אם חיוביים **דורשים אישוש** של האבחנה עם נוגדנים טרפונמלים (**FTA-ABS** ו-**TPPA**).
- בחולים עם **חשד למעורבות CNS** (= תסמינים נוירולוגיים, נוכחות HIV עם CD4<350, RPR עם טייטר>1:32, סיפיליס שלישוני פעיל או חשד לכישלון טיפולי) ← יש להשלים גם **LP**.

טיפול:

- **סיפיליס ראשוני / שניוני / early latent** – מנה אחת של **פניצילין IM**.
- **סיפיליס לטנטי מאוחר / שלישוני** (מלבד CNS) – **3** מנות **פניצילין IM**, פעם בשבוע.
- **נוירוסיפיליס** – **פניצילין IV** ל-10-14 ימים.
- בחולים **אלרגיים לפניצילין:**
  - במצב פשוט – הטיפול החליפי הוא **דוקסילין**.
  - אם החולה **בהיריון / HIV + late latent ומעלה / נוירו-סיפיליס** – יש לטפל ב**פניצילין** לאחר דה-סנסיתיזציה.

פניאומוקוק:

- חיסוני פניאומוקוק:
  - **PCV** "**פרבנר**" – חיסון מצומד, כולל כיום 10 או 13 זנים (ומגיע גם 20). יעילות גבוהה במניעת מחלות פניאומוקוקליות לא פולשניות (דלקת אוזניים וריאות), פולשניות (מנינגיטיס, בקטרמיה), נשאות פנאומוקוק ותמותה מכל סיבה. מאפשר חסינות עדר, הוריד עמידויות. מומלץ ע"י WHO בתוכנית החיסונים לילדים.
  - **PPSV23** "**פנאומובקס**" – חיסון פוליסכרידי של 23 זנים. בארה"ב מומלץ לבני 65 ומעלה, או בני 2-64 עם מחלות רקע המעלות סיכון לזיהומים פניאומוקוקלים. משך ההגנה של החיסון הוא סביב 5 שנים, אך חיסון נוסף לאחר 5 שנים מומלץ רק לאלו עם מחלות רקע ולא למי שחוסן רק מפאת גיל. כיום הקונצנזוס הוא ש-PPSV23 יעיל נגד IPD (מחלה פניאומוקוקלית פולשנית) אך פחות נגד פניאומוניה, אך יש עדויות שסותרות את זה. היעילות של החיסון נמוכה יותר בקשישים ומדוכאי חיסון בהם יש פגיעה בייצור נוגדנים, ולכן באלו יינתן לאחר החיסון המצומד.
  - בחולים **מדוכאי חיסון** (כולל MM) – ההמלצה היא חיסון ב-**PCV13** ← לאחר כחודשיים **PPSV23**, ואז חיסון אחד נוסף ב-PPSV23 לאחר 5 שנים. טרם הוחלט אם זאת ההמלצה גם למבוגרים בני 65 ומעלה.

נושאים נוספים בזיהומיות:

קשר בין זיהומים וממאירויות:

פתוגן	ממאירויות קשורות
EBV	- Burkitt lymphoma - קרצינומה של הנאזופרינקס - הודג'קינס - לימפומה של ה-CNS בחולי איידס (100% מהחולים יהיו בשל EBV) - ממאירויות של EBV בחולים מושתלי איברים – post-transplant lymphoproliferative disorder (סיכון החל מחודשיים מההשתלה)

HHV8	- קפושי סרקומה - Cavity-based lymphoma - מחלת קסטלמן (מחלה לימפופרוליפרטיבית פרה-מליגנית)
הליקובקטר פילורי	- MALT lymphoma של הקיבה - קרצינומה של הקיבה
HTLV-1	- Adult T cell lymphoma
HCV	- Waldenstorm macroglobulinemia

בידוד:

- מזהמים המועברים בצורה אווירנית (דורשים בידוד בחדר עם תת-לחץ ומסיכת N95) – COVID19, חצבת (Measles), שחפת, VZV.

עקרונות טיפול ומניעה של זיהומים חיידקיים:

עקרונות הטיפול בחולים אונקולוגיים עם Neutropenic fever:

- **טיפול אנטיביוטי אמפירי**:
  - צריך **לכסות גרם חיוביים ושליליים**, כולל פסאודומונס – טיפולים מקובלים: **טאזוצין / מרופנם / צפטזידים / צפפים**. מונותרפיה עם אנטיביוטיקה שלא מכסה גרם חיוביים (כמו אמינוגליקוזידים, ציפרו, אזתראונם) היא לא מספקת.
  - בחירת הטיפול האמפירי צריכה לשקף **את המאפיינים האפידמיולוגיים** המקומיים (עמידות בביה"ח) **והן את אלו של החולה** (צמיחה קודמת, שימוש קודם באנטיביוטיקה וכו').
  - ניתן לטפל באמצעות **תכשירים פומיים** רחבי טווח בחולים בסיכון נמוך (צפי לנויטרופניה קצרה<10 ימים, ללא סיבוכים קליניים בולטים וכו').
- בחולים ש**ממשיכים עם חום לאחר 4-7 ימי טיפול** אנטיביוטי (בייחוד אם אין מקור ברור לזיהום) – יש מקום להוסיף תכשיר **אנטי-פטרייתי**.
- **טיפול מניעתי** עם **קווינולון** (למשל לבו/ציפרופלוקסצין) הוכח ב-RCTs כמפחית תמותה בחולים ללא חום שצפויים לפתח נויטרופניה ממושכת.

תופעות לוואי של תכשירים אנטיביוטיים ספציפיים:

- **Metronidazole** (פלג'יל) – ת"ל עיקריות כוללות: בחילה, שלשול וטעם מתכתי בפה. שילוב עם אלכוהול עלול לגרום ל-disulfiram-like reaction (הרגשה כללית רעה, כמו סופר האנג-אובר). בשימוש ממושך עלול לגרום לנוירופתיה פריפרית ורעילות ל-CNS, כמו גם לויקופניה ונויטרופניה.
- **Vancomycin** – עלול לגרום לתופעה של **Red man syndrome** – אריתמה מפושטת, פריחה מקולופפולרית, גרד ותת-ל"ד – המתפתחים מהר בעת מתן IV (בשל שחרור היסטמין מבאזופילים). הטיפול הוא הפחתת קצב העירוי ומתן אנטי-היסטמינים.
- **ריפמפין** – (לטיפול בשחפת, אנדוקרדיטיס עם סטאף אוריאוס על מסתם תותב, cat scratch ועוד). עלול לגרום לצביעת נוזלי הגוף בכתום, וכן לפגיעה בכבד, המוליזה, פגיעה כלייתית ועוד (דברים שגורמים לצביעה של הגוף).
- **רגישות לפניצילין** – אם לא התבטאה בתגובה אנאפילקטית / סיסטמית / קשה – ניתן לנסות להבא טיפול בצפלוספורינים.

אנטיביוטיקה והיריון:

- תכשירים **קטגוריה C** (לשקול צורך) – **כלוראמפניקול**, **קווינולונים**, **קלריתרומיצין**, **לינזוליד**.
- תכשירים **קטגוריה C/D** (עדיף להימנע) – **Amikacin**, **Gentamycin**.
- תכשירים **קטגוריה D** (להימנע!) – **טטראציקלינים**, **Tigecycline**, **סולפונאדמידים** (בטרימסטר 3).
- יתר התרופות – קטגוריה B, נחשבות בטוחות.

כיסוי אנטיביוטי:

- **אנטיביוטיקות שיעילות נגד אנאירוביים** – Chloramphenicol (סינטו), Metronidazole (פלג'יל), קרבפנמים, תכשירי β-lactam/β-lactamase (אוגמנטין, טאזוצין, יונצין), קלינדמיצין, Tigecycline.

צפלוספורינים ורספרים **אינם** מכסים אנאירוביים (ולכן אם למשל יש aspiration pneumonia עם אבצס שדורש כיסוי אנאירוביים מוסיפים לרוצפין גם פלג'יל).

- **תכשירים אנטיביוטיים שמכסים פסאודומונס:**

משפחה	תכשירים
פניצילינים	טאזוצין (Piperacillin/tazobactam)
קרבפנמים	Imipenem Meropenem (לא Ertapenem חרטא-פנם)
צפלוספורינים	Ceftazidime Cefepime
אמינוגליקוזידים	Amikacin Gentamicin Tobramycin
קווינולונים	Ciprofloxacin Levofloxacin
אחר	Colistin

- **רספרים** – מכסה גראם חיוביים ושליליים, כולל מחוללי UTI, ליסטריה (קו שני באלרגיים), נוקרדיה ו-PCP. **לא** מכסה אמביאזיס ואנאירוביים.
- **קלינדמיצין** – בעיקר משמש לטיפול בזיהומים מחיידקים אנאירוביים (כמו C perfringens) וכן לסטאפים וסטרפים רגישים. משמש לזיהומים דנטליים, אבצסים בריאה וזיהומי עור ורקמות רכות. ב-TSS משמש יחד עם תרופה בקטריוצידית (פניצילין / ונקומיצין) למניעת יצירה של עוד טוקסינים. עלול לגרום ל-C diff.

Sexually Transmitted Infections (STIs):

BACTERIA	VIRUSES	OTHER[a]
Transmitted in Adults Predominantly by Sexual Intercourse		
Neisseria gonorrhoeae *Chlamydia trachomatis* *Treponema pallidum* *Haemophilus ducreyi* *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* *Ureaplasma urealyticum* *Mycoplasma genitalium*	HIV (types 1 and 2) Human T-cell lymphotropic virus type 1 Herpes simplex virus type 2 Human papillomavirus (multiple genital genotypes) Hepatitis B virus[b] Molluscum contagiosum virus	*Trichomonas vaginalis* *Pthirus pubis*

- **Urethritis בגבר:**
  - דלקת של השופכה. תתייצג כדיסאוריה והפרשות מהשופכה.
  - מחוללים: **גונוריאה**, **כלמידיה** > מיקופלסמה, אוריאופלסמה, טריכומונס, HSV > אדנו.
  - עדיף להגיע לאבחנה מיקרוביולוגית מדויקת ולהתאים טיפול למחולל שזוהה (גונוקוק – רוצפין, כלמידיה – אזיתרומיצין 1 גרם חד"פ או דוקסילין לשבוע).
  - אם אין אפשרות להגיע לאבחנה מיקרוביולוגית – ניתן לתת **טיפול אמפירי**: **רוצפין** (500 מ"ג IM חד"פ לכיסוי גונוקוק) + **דוקסילין** (2X100 לשבוע לכיסוי כלמידיה). בעבר היה אפשר גם לתת אזיתרומיצין במקום דוקסילין אך לאור עלייה בעמידות הוא כבר לא מומלץ.
- **נגעים מכויבים באיבר המין:**
  - **סיפיליס ראשוני** – בד"כ נגע בודד, יחסית גדול (5-15 מ"מ), בד"כ אינו רגיש, שוליים מוגדרים ונוקשים, יכול להיות מלווה בקשריות מפשעתיות לא רגישות ונוקשות דו"צ.
  - **הרפס** – שלפוחיות מרובות שיכולות להיבקע, שוליים לא מורמים אך אריתמטיים, נגעים רגישים מאוד, מלווה בקשריות לימפה דו"צ כואבות.
  - **Chancroid** (ע"ר Haemophilus ducreyi) – נגעים מרובים, פוסטולריים, רגישים. בלוטות לימפה לרוב ח"צ, פורולנטיות.
  - **קונדילומות** (HPV) – נגעים מורמים ולא רגישים.
  - **Donovanosis** – נדיר בארץ. דלקת ונגעים בכל איבר המין עם שינוי במראה העור.

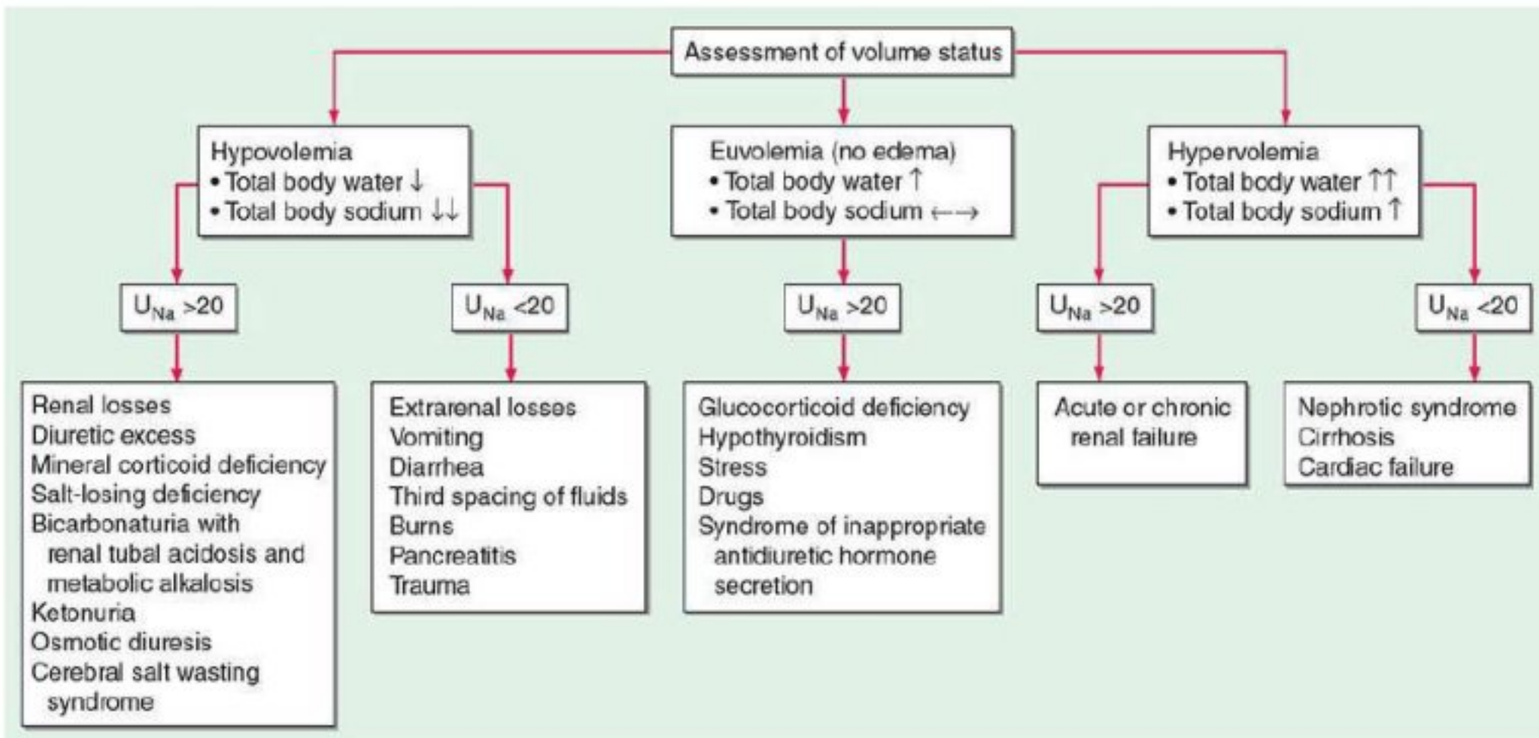
נפרולוגיה:

מים ואלקטרוליטים:

היפונתרמיה:

אטיולוגיה:

- **סיבות להיפונתרמיה – עפ"י מצב וולמי:**



- **סיבות ספציפיות:**
  - **היפונתרמיה היפוולמית עם אובדן בשתן (נתרן בשתן >20)** – כולל בין היתר **משבר אדיסוני** (פחות מינרלוקורטיקואידים ← אובדן של יותר נתרן בשתן) ו**ביקרבונטוריה** (ביקרבונט מושך אחריו נתרן, תתרחש ב-RTA2 ובבסת מטבולית).
  - **SIADH** – סיבות: כאב, בחילה, תהליכים ב-CNS, תסינים וגידולים ריאתיים, תרופות. במקרה של SIADH רמות חומצה אורית, קריאטינין ואוריאה בדם גם יהיו נמוכות כביטוי נוסף לאפקט הדילול (בניגוד להיפוולמיה אז יהיו גבוהות). לפני קביעה של אבחנה זו יש לשלול סיבות נוספות להיפונתרמיה אאוולמית כמו היפותירואידיזם וחסר GC.
  - **פולידיפסיה** – לרוב בשל **צריכה של כמות גדולה של מים**, אך יכול גם להיגרם מ**צריכת מומסים מאוד נמוכה** באופן יחסי לצריכת המים (אלכוהוליסטים הניזונים מבירה – " Beer potomania", צמחונים קיצוניים, קשישים הניזונים מתה וביסקוויטים). במצבים אלו הסטטוס הוולמי תקין ובתגובה לכך ולהיפונתרמיה – אין הפרשת ADH ← נצפה לראות בדם נתרן ואוסמולריות נמוכים, כמות שתן גדולה ושתן עם אוסמולריות נמוכה (<100) ונתרן נמוך. צפוי להתנרמל לאחר הגבלת שתייה.
  - **היפונתרמיה היפרוולמית** – תתאפיין בנוכחות בצקות פריפריות. **אי ספיקת כליות** (חריפה או כרונית) היא הגורם היחיד להיפונתרמיה היפרוולמית עם נתרן גבוה בשתן! היתר (**איס"ל, שחמת, תסמונת נפרוטית**) – גורמים להיפונתרמיה עם נתרן נמוך בשתן (בשל EBV נמוך).
  - **אי ספיקת כליות** – גורמת להיפונתרמיה היפרוולמית כתוצאה מאגירת נוזלים (מים חופשיים יותר ממלחים) בשל חוסר יכולת של הכליה לדלל את השתן (כלומר להפריש מים חופשיים). במקרה זה ערכי הנתרן יהיו גבוהים בשתן (בניגוד ליתר הסיבות להיפונתרמיה היפרוולמית). יש קשר בין חומרת ההיפונתרמיה לפרוגנוזה של איס"ל.

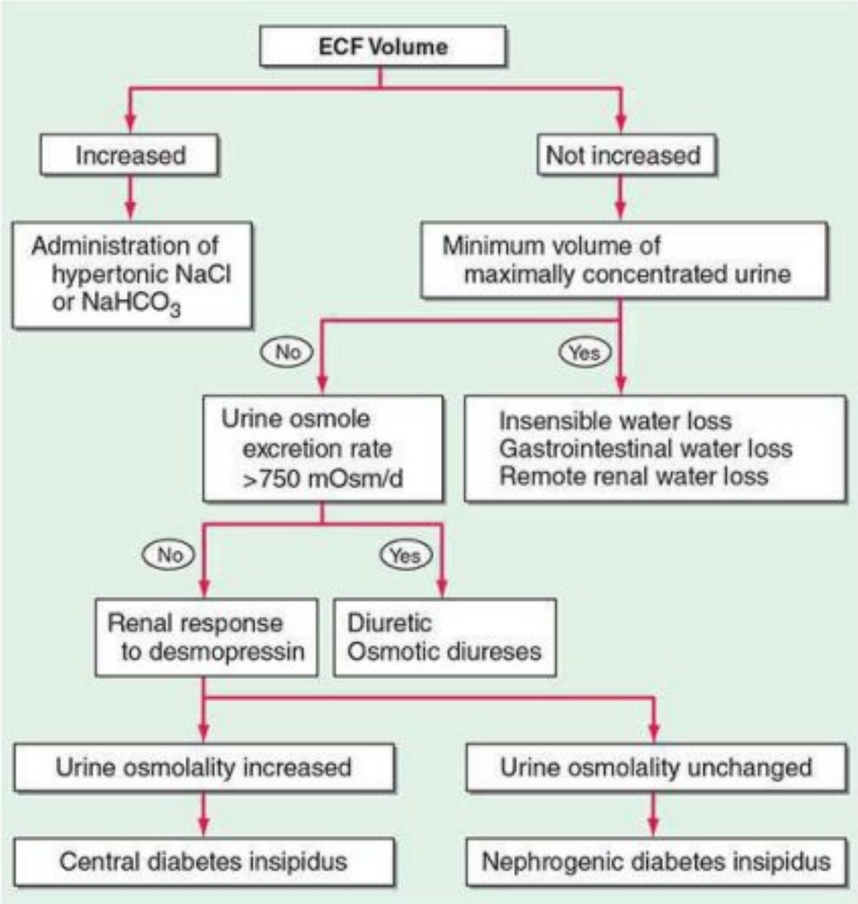
גישה אבחנתית:

- תחילה יש לוודא שאכן מדובר בהיפונתרמיה אמיתית:
  - **פסאודו-היפונתרמיה** – ריכוז נתרן נמוך בדם בנוכחות אוסמולריות תקינה של הדם (**275<**), תיתכן כשיש מרכיב אוסמוטי נוסף שאינו מחושב באופן רוטיני (כמו חלבון ב-MM, ליפידים).
  - **יש לתקן את רמת הנתרן עפ"י גלוקוז** – 1.6 תוספת על כל 100 מעל 100 של גלוקוז.

- בשלב הבא יש להעריך אם ההיפונתרמיה קשה / סימפטומטית (כאב ראש, בחילות / הקאות, בלבול, פרכוסים), כמה עמוקה וכמה מהר התפתחה לשם החלטה על צורך בטיפול דחוף בסליין היפרטוני ומידת אגרסיביות הטיפול (בהיפונתרמיה כרונית הסיכון לסימפטומים קשים נמוך משמעותית, לרוב אין צורך בתיקון מהיר וצריך להיות זהירים יותר).
- בשלב הבא יש **להעריך את המצב הוולמי** כדי להתקדם באבחנה (ראו מעלה), על סמך בדיקה גופנית ובדיקת השתן.
- **בבדיקת שתן:**
  - אוסמולריות >100 מעידה על הימצאות ADH במערכת. נתרן <20 מעיד על מצב של וליום תוך כלי נמוך.
  - היפונתרמיה **היפוולמית** – **אוסמוליות גבוהה**, ריכוז **נתרן נמוך** <20 (אלא אם אובדן הנפח הוא כלייתי כולל osmotic diuresis, משתנים ועוד – אז נתרן >20).
  - היפונתרמיה **היפרוולמית** – תהיה גם היא עם **אוסמולריות גבוהה** ו**נתרן נמוך** (בשל Low EBV), זאת **למעט היפונתרמיה משנית לאיס"כ** שם הנתרן יהיה גבוה בשתן.
  - **SIADH** / חסר GC / היפותירואידיזם – **אוסמולריות גבוהה** (**ביחס לאוסמולריות הדם**) >400, **ריכוז הנתרן גבוה** >20-30.
  - **פולידיפסיה** / צריכת מומסים נמוכה – **אוסמולריות נמוכה <100, נתרן נמוך**.
  - אם אוסמולריות 100-400 ייתכן הפרעה משולבת.
  - אם המטופל נוטל **משתנים** – זה משבש את כל הבדיקה (למשל יכול להעלות נתרן בשתן למרות וליום נמוך).

טיפול בהיפונתרמיה:

- **תיקון איטי** – בקצב **לא עולה על 8-10 מא"ק ביממה** ו-18 מא"ק ב-48 שעות.
- **בהיפונתרמיה קשה וסימפטומטית** (לא משנה מאיזו סיבה) – תיקון מהיר יותר עם **סליין היפרטוני 3%**: אפשר עד לתיקון של 1-2 מא"ק לשעה ועד ל-4-6 מא"ק בשעות הראשונות, ועדיין לשמור על יעד של 8-10 ביממה. בטיפול זה יש ליטול רמות נתרן כל 2-4 שעות.
- **טיפול בהיפונתרמיה היפוולמית** – קודם כל החזר נפח עם סליין 0.9%.
- **טיפול בהיפונתרמיה אאוולמית:**
  - **SIADH** – לא טוב לתת עירוי נוזלים עם אוסמולליות נמוכה מאוסמולליות השתן כי זה עלול להחמיר את ההיפונתרמיה ולכן לא טוב לתת סליין 0.9% (הבעיה היא שהגוף לא מצליח לדלל את השתן, ומה שיקרה זה שהכליות ירכזו גם את הסליין הזה לריכוז של השתן והמים החופשיים שנשארו יתווספו גם הם לגוף). הטיפול כולל **טיפול במחלות הרקע**, **הגבלת שתייה**, **טבליות מלח** / העלאת מלח בתזונה **ותיקון היפוקלמיה** (אם יש היפוקלמיה – תהיה פחות הפעלת RAAS ופחות ספיגת נתרן בטובולי דיסטלי). אם זה לא עבד – **פוסיד** (מוריד את ספיגת המלחים לאינטרסטיציום וכך פחות מים נספגים חזרה), demeclocycline, אנטגוניסטים ל-ADH.
    - **הערכת יעילות צפויה של הגבלת שתייה** – ככל שהמטופל מפנה יותר מים חופשיים בשתן (כלומר ריכוז מומסים בשתן נמוך יותר) – הוא צפוי להגיב יותר להגבלת שתייה ולכן יזדקק להגבלת שתייה פחות אגרסיבית. ע"מ להעריך זאת – מחשבים את **יחס ריכוז האלקטרוליטים בשתן לדם** (ריכוז נתרן+אשלגן בשתן חלקי נתרן בדם) – ככל שיותר גבוה – המטופל יצטרך הגבלה אגרסיבית יותר ע"מ לתקן את ההיפונתרמיה (ערך >1 מכוון להגבלה אגרסיבית של <500 מ"ל ביום).
- טיפול **בהיפונתרמיה היפרוולמית** – לרוב מבוסס על **הגבלת שתייה** ומתן **משתנים**.
- **ODS** – Osmotic Demyelination Syndrome – נובע מתיקון מהיר מדיי של נתרן בהיפונתרמיה כרונית (מעל 8-10 ב-24 שעות או 18 ב-48 שעות). מתייצגים יום או יותר לאחר תיקון היתר עם פאראפרזיס / קוודריפרזיס, דיספאגיה, דיסארתריה, דיפלופיה, "locked-in syndrome" או איבוד הכרה. גורמי סיכון: אלכוהוליזם, תת-תזונה, היפוקלמיה, מושתלי כבד. במקרה של תיקון יתר – הורדה מחדש של הנתרן יכולה למנוע או להפחית ODS: במקרה זה יש לתת DDAVP ו/או מים חופשיים (בעיקר D_5W); לחילופין בחולים עם היפונתרמיה משמעותית אפשר לתת מההתחלה DDAVP יחד עם סליין היפרטוני לשם תיקון איטי ומבוקר.



היפרנתרמיה:

- נובע מאובדן של מים חופשיים יותר מאשר נתרן.
- ההפרעה האלקטרוליטרית עם שיעור התמותה הגבוה ביותר (עד 40-60%), לרוב כתוצאה מחומרת מחלת הבסיס. הרבה פחות שכיחה מהיפונתרמיה אך מלווה בהרבה יותר תמותה.

אטיולוגיה:

- **מעט שתן** ← אובדן **חוץ כלייתי** – עלייה ב- **insensible losses** (חום, חשיפה לחום, מאמץ, כוויות, הנשמה) או **שלשול**. שלשול **אוסמוטי** (יש איזשהו חומר בצינור GI שמושך אחריו מים) – גורם לאובדן של יותר מים מנתרן ולכן גורם להיפרנתרמיה (לעומת זאת בשלשול סקרטורי יש יציאה גם של מים וגם של נתרן ← היפוולמיה ← היפונתרמיה משנית).
  במקרים אלו נצפה ל**תפוקת שתן נמוכה** (<500 מ"ל ביממה) **עם שתן מרוכז** (אוסמולריות>800).
- הרבה שתן (>3L ביממה) ← אובדן **כלייתי** –
  - **Osmotic diuresis** (אוסמול שמושך אחריו מים) – היפרגליקמיה, מניטול, ח"נ, אוריאה (post-obstructive, חידוש כלכלה עשירה בחלבון). **תפוקת שתן גבוהה, אוסמולריות שתן גבוהה** (>750 ביממה).
  - **Water diuresis – DI**: לרוב לא יגרום להיפרנתרמיה באנשים שמסוגלים לשתות. **תפוקת שתן גבוהה, אוסמולריות שתן נמוכה**. גורמים:
    - **NDI** – עמידות ל-ADH. גורמים: גנטי, **ליתיום**, **היפרקלצמיה** (מפחיתה את פעילות תעלת Na-K-Cl של הפוסיד ב-TALH ← פגיעה ביכולת ריכוז השתן), **היפוקלמיה** (מפחיתה את התגובתיות של הכליה ל-AVP). אותם גורמים שיכולים להוביל גם ל-**chronic** interstitial nephritis ואיס"כ כרונית.
    - **CDI** – בעיה בהפרשת ADH (בשל תהליך תוך מוחי).
    - **gestational** – בשל הפרשת vasopressinase.
- נתרן **יאטרוגני**. המצב היחיד בו יהיו היפרוולמיים.
- **פוסיד** – מעכב קו-טרנספורטר Na-K-2Cl בזרוע העבה העולה של לולאת הנלה אשר אחראי לספיגה מחדש של 25-30% מכמות המלח שמסונן בגלומרולי ומהווה מרכיב חשוב בייצור האוסמולריות של האינטרסטיציום של מדולת הכליה וספיגת מים חוזרת. לכן, פוסיד שמעכב אותו מוריד את יכולת ריכוז השתן בכך שמוריד את האוסמולריות של המדולה. לכן, עלול לגרום להיפרנתרמיה בעיקר למי שאין גישה למים, אך זה יחסית נדיר. יכול גם לגרום לבסיסת מטבולית (ראו מטה).

טיפול בהיפרנתרמיה:

- תיקון היפרנתרמיה – **הכי טוב עם מים חופשיים בשתייה או זונדה**.
- אם יש סימנים גם של **היפוולמיה** – הטיפול הראשוני הוא **סליין איזוטוני** ואחרי התייצבות המצב ההמודינאמי – המשך החזר מים.
- חישוב **water deficit**: TBW = משקל כפול 0.5 נשים ו-0.6 גברים. free-water deficit: $[(Na^+ - 140)/140] \times TBW$
- חישוב כמות מים חופשיים בתמיסה:
  Free water in solution (L) = [serum osmolarity – solution osmolarity]/[serum osmolarity]
  (בפלסמה יש 290 מיליאוסמול לליטר. בליטר סליין יש 308 מיליאוסמול, בחצי סליין 154 מיליאוסמול. אם מוסיפים אלקטרוליטים צריך להתחשב גם באניונים וגם בקטיונים שמוסיפים).

היפוקלמיה:

אטיולוגיה:

- **תרופות:**

- **משתנים** – **פוסיד** (היפוקלמיה, היפומגנזמיה, היפוקלצמיה, בסיסת מטבולית) / **תיאזידים** (אותו דבר כמו פוסיד רק היפרקלצמיה) – דרך אובדן בשתן (מעלה distal delivery) + היפוולמיה עם היפרלאדוסטאוניזם משני.
- **ביתא אגוניסטים, אינסולין** ופסאודו-אפדרין (סימפטטומימטי) – cell shift.
- **B12** ו-**GCSF** – בשל יצירת תאים מוגברת ו-Consumption של אשלגן.
- **פניצילין** – non-reabsorbable anions בנפרון (מושך אחריו מים ואשלגן, גורם גם לבסיסת מטבולית כי כמו שיוצא אשלגן יוצא גם +H).
- בריום (cell shift).

- **היפראלדוסטרוניזם / פסאודוהיפראלדוסטרוניזם:**

יובילו להיפוקלמיה + יתר ל"ד + בסיסת מטבולית. מצבים אפשריים:

Hyporeninemic Hyperaldosteronism	רמת אלדוסטרון גבוהה, רנין נמוך	**היפראלדוסטרוניזם ראשוני ע"ר**: - היפרפלזיה בילטרלית של האדרנל - Conn's (אדנומה אדרנלית)
Hyperreninemic Hyperaldosteronism	רמות רנין ואלדוסטרון גבוהות	- **היצרות עורק הכליה** (מעלה RAAS) - **רנינומה**
Pseudo-hyperaldosteronism	רמות רנין ואלדוסטרון נמוכות	- **פאוכרומוציטומה** - **קושינג** (קורטיזול בעל פעילות מינרלוקורטיקואידית) - **צריכת ליקריץ** (מדכא את המנגנון שהופך קורטיזול לקורטיזון הלא פעיל בכליה) - **Liddle syndrome** (מוטציה של gain of function בתעלת ENaC, עמיד לאלדקטון ומגיב לאמילוריד)

- **בארטר וגיטלמן** – כמו פוסיד ותיאזידים (בהתאמה): הפרשת יתר של נתרן ומים ← הגברת distal delivery + הפרשת אלדוסטרון ← היפוקלמיה. ללא עליית ל"ד.
- **שלשולים** – אובדן אשלגן בצואה, עליית RAAS משנית לאובדן נפח. במקרה זה אין בעיה בכליה ולכן היא תנסה לפצות על אובדן האשלגן – נצפה למיעוט אשלגן בשתן (<15 ב-24 שעות). במצב זה צפויה גם חמצת מטבולית היפרכלורמית וריכוז נמוך של מלחים בשתן.
- **הקאות / זונדה מנקזת** – לעומת שלשולים, הקאות גורמות להיפוקלמיה דרך אובדן בכליה (מעלה non-reabsorbable anions ומעלה הפרשת RAAS).
- **RTA 1-2** (1 מוריד הפרשת +H דיסטלית אז במקומו יוצא אשלגן, 2 מגביר distal delivery).
- **תירוטוקסיקוזיס** – דרך מנגנון cell shift (טונוס סימפתטי מוגבר). **Thyrotoxic periodic paralysis** – שיתוק התקפי + היפוקלמיה. בעיקר באסייתים צעירים. גורם להיפוקלמיה + היפומגנזמיה + היפופוספטמיה. טיפול בדראלין במינון גבוה בד"כ מתקן.
- **Re-feeding** – גורם להפרשה אנדוגנית של אינסולין ול-cell shift.
- **היפומגנזמיה** – יכולה לגרום להיפוקלמיה עמידה לטיפול.
- **"פסאודו-היפוקלמיה"** – נגרם מכניסה של אשלגן לתאים in-vitro, למשל במקרים של לויקוציטוזיס משמעותי בלוקמיה אקוטית.

אפשר לחלק את הסיבות לפי מנגנונים:

מנגנון	גורמים	הערות
Cell shift	ביתא אגוניסטים, אינסולין, בריום, פסאודו-אפדרין תירוטוקסיקוזיס (TPP) Re-feeding	
איבוד כלייתי	משתנים – פוסיד, תיאזידים בארטר, גיטלמן עם יל"ד – היפראלדוסטרוניזם ראשוני / שניוני, liddle syn., היצרות עורק הכליה, פאוכרומוציטומה, קושינג, ליקריץ. non-reabsorbable anion – פניצילין, הסנפת דבק מגע, הקאות / ניקוז קיבה. RTA 1-2	כמות אשלגן באיסוף שתן גבוהה
איבוד חוץ כלייתי	שלשול	כמות אשלגן באיסוף שתן נמוכה
מצבים אנאבוליים	B12, GCSF	
אינטייק ירוד		נדיר

- **ע"מ להבחין בין אובדן כלייתי לחוץ כלייתי** – אפשר לחשב יחס אשלגן בשתן (במא"ק לליטר) לקריאטינין בשתן (בגרם לליטר) ← **$U_{[k]}/U_{[Cr]}$** מתחת ל-15 מתאים לאובדן חוץ כלייתי.

טיפול בהיפוקלמיה:

- במידה ואין מרכיב מרכזי של cell shift, רמת האשלגן בדם משקפת טוב את החסר הכולל של אשלגן בגוף: אובדן של 400-800 מילימול מסך האשלגן בגוף יתבטא בירידה של כ-2 מילימול/ד"ל בסרום.
- כאשר המנגנון העיקרי הוא cell shift לרוב רק צריך לתקן את הסיבה והאשלגן יתקן את עצמו (צריך להיזהר מריבאונד של היפרקלמיה).
- **תיקון אשלגן ורידי:**
  - **סוג התמיסה** (בה האשלגן מהול): **סליין** (ולא גלוקוז שעלול להחמיר היפוקלמיה כי גורם להפרשת אינסולין ו-cell shift).
  - **ריכוז האשלגן בתמיסה:**
    - **וריד פריפרי – עד 40 מא"ק לליטר** (ריכוז גבוה יותר עלול לגרום לפלביטיס).
    - **וריד מרכזי – עד 20 מא"ק ב-100 מ"ל**.
  - **קצב מתן:**
    - וריד פריפרי – עד 10 מא"ק בשעה (לא כתוב)
    - **וריד מרכזי – ניתן עד 20 מא"ק לשעה**
  - **וריד מרכזי מועדף**: **פמורלי** (כי הוא רחוק מהלב).
  - נבחר לתת מהר (אפילו מעבר לנרשם) בוריד מרכזי במצבים קריטיים (כמו TdP עם פגיעה המודינאמית), יבוצע תוך ניטור קרדיאלי.

הערות:

- הפרעות אלקטרוליטריות שמעלות סיכון להרעלת דיגוקסין: היפוקלמיה, היפומגנזמיה, היפרקלצמיה (כמו מה שעושה תיאזיד).
- שינויים אופייניים באק"ג להיפוקלמיה – הארכת QT, גל U.

היפרקלמיה:

אטיולוגיה:

- **פסאודו-היפרקלמיה** – נגרמת באופן מלאכותי בזמן נטילת הדם או במבחנה עצמה, משנית לאגרוף חזק מדיי, חרדה משמעותית בנטילה, פוליציטמיה, קירור הדגימה. לא צפויים שינויים באק"ג.
- **תרופות:**
  - **NSAIDs**, **ציקלוספורין** – גורמים להיפורנינזם. NSAIDs ו-ACEi תמיד באים יחד ולכן שניהם עושים היפרקלמיה.
  - **ACEi**, **ARBs** – עיכוב מערכת RAAS.
  - **אלדקטון** – עיכוב פעילות אלדוסטרון.
  - **אמילוריד**, **רספרים** – עיכוב פעילות ENaC בנפרון דיסטלי.
  - **הפרין** – גורם להיפואדרנליזם (האפי היפו – הפרין עושה היפואדרנליזם / הפרין הוא מפרק ולכן משחרר אשלגן)
  - **חסמי ביתא** לא סלקטיביים, **דיגוקסין** (חוסם Na/K ATPase ← פחות כניסת אשלגן לתאים) – cell shift.
  - **Ketoconazole** – מעכב יצירת סטרואידים באדרנל (מצב דמוי אדיסון).
  - **חומרים עם אוסמולריות גבוהה** – מניטול, סליין היפרטוני, IVIG, חומרי ניגוד – גורמים ליציאת מים ואשלגן מהתאים עם הגרדיאנט האוסמוטי.
- **חסר אלדוסטרון** (ראשוני = אדיסון, או בשל היפורנינזם) **/ עמידות לאלדוסטרון** (**RTA 4**) – יגרמו לירידה בהפרשת אשלגן ופרוטונים (היפרקלמיה וחמצת), יחד עם ל"ד נמוך. **היפואלדוסטרוניזם היפורנינמי** נפוץ בחולים מבוגרים עם DM ואיס"כ כרונית (בעיקר מחלות טובולואינטרסטיציאליות).
- **רבדומיוליזיס**, **המוליזה נרחבת**, **tumor lysis** – מצבי פירוק תאים ← שחרור מוגבר של אשלגן מהרקמות (עושה היפרקלמיה, היפרפוספטמיה, היפראוריצמיה, היפוקלצמיה).
- תסמונת גורדון (ספיגה ביתר של כלוריד מהטובולים ← ירידה ב-distal delivery + חמצת מטבולית).

* במצבים של היפרקלמיה בשל cell-shift – אין עליה בסך תכולת האשלגן בגוף.

טיפול בהיפרקלמיה:

- אם אשלגן **6.5 ומעלה /** יש **שינויים באק"ג** ← דבר ראשון **קלציום גלוקונט** (מעלה את הסף להפרעות קצב, לא מוריד את ריכוז האשלגן). מינון קלציום גלוקונט – 10 מ"ל של 10% IV במשך 2-3 דקות – האפקט נמשך כשעה. ניתן לחזור על מנות. במטופלים שנוטלים דיגוקסין – יש לתת בעירוי איטי יותר (משך 20-30 דקות) כי אמרנו שהיפרקלצמיה יכולה לעשות רעילות של דיגוקסין.
- במקביל – **טיפול להורדת רמות אשלגן**:
  - Cell shift – **אינסולין** (10 יחידות regular insulin + 50 מ"ל דקסטרוז 50% - אפקט הכי מהיר) ו/או **ונטולין** (10-20 מ"ג באינהלציה ל-10 דקות).
  - פינוי אשלגן מהגוף – **קייקסלאט** (sodium polystyrene sulfonate – 15-30 גרם PO או חוקן, אפקט תוך מספר שעות, עלול לגרום לנמק מעי בעיקר בחולים עם בעיה במוטיליות שלו), **משתנים** (פוסיד או תיאזידים) או **דיאליזה** (מהיר ויעיל, לא תמים). נוזלים יכולים לעזור בחולה ההיפוולמי.
- הכל תחת ניטור.

נקודות נוספות על היפרקלמיה:

- **שינויי אק"ג בהיפרקלמיה**: חידוד גלי T ← השטחת גלי P ← הרחבת QRS והארכת PR ← sine wave ← VF. תוארה גם הפרעה דמויית ברוגדה עם עליות ST ב-V1-3.
- **פסאודו-היפרקלמיה:** הפרעה שנוצרת בזמן נטילת בדיקת דם או אחריה במבחנה כתוצאה מריבוי תאים, קפיצת אגרוף, קירור הדגימה ועוד. במקרה של חשד למצב זה (=ללא גורמי סיכון להיפרקלמיה בנוכחות הדברים שעלולים להוביל למצב זה) – יש לחזור על הבדיקה ולבצע במהירות בדיקה של האלקטרוליטים.

חומצה-בסיס:

כללי:

- **גישה להפרעות חומצה-בסיס:**
  1. מה סוג ההפרעה המרכזית (לפי pH) – **חמצת או בססת?**
  2. **מטבולית או נשימתית?**
  3. **אופי הפיצוי והאם מספק** (טבלה משמאל – לזכור: 1.5 – 0.75 – 0.1,0.4 – 0.2,0.4). אם לא – **האם קיימת הפרעה משולבת?** (מוגדר כשתיים או יותר הפרעות עצמאיות שלא נובעות מתיקון בלבד. כלל אצבע: פיצוי לא אמור להביא ל-pH תקין מלבד בבססת נשימתית).
  4. אם חמצת מטבולית – **high AG?** AG=Na–Cl–HCO3. **תקין עד 10**. צריך לתקן לאלבומין (על כל 1 גר'/ד"ל מתחת ל-4.5 אלבומין, מוסיפים ל-AG עוד 2.5).
  5. **דלתא-דלתא**: דלתא AG (AG מחושב לעומת תקין שזה 10) לדלתא ביקרבונט (ביקרבונט נמדד לעומת תקין שזה 25) – אם גבוה מכוון לשילוב של חמצת high AG + בססת מטבולית / חמצת מטבולית Non-AG, כך: אם דלתא AG גדול משמעותית מדלתא ביקרבונט – זה אומר שיש יותר ביקרבונט ממה שהיינו מצפים בהתחשב בחמצת high AG שיש למטופל, כלומר יש במקביל גם בססת מטבולית. אם דלתא AG קטן מדלתא ביקרבונט – יש פחות ביקרבונט ממה שהיה מוסבר ע"י חמצת מטבולית high AG בלבד, כלומר מתחבאת כאן עוד חמצת non-AG.
  6. חשד להרעלה? חישוב **Osmolar gap** – אסומולריות בדם פחות אוסמולריות מחושבת (2Na+Glu/18+BUN/2.8) – OG>12 מכוון להרעלה.

DISORDER	PREDICTION OF COMPENSATION	RANGE OF VALUES		
		pH	HCO_3^-	$Paco_2$
Metabolic acidosis	$Paco_2 = (1.5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *or* $Paco_2$ will ↓ 1.25 mmHg per mmol/L ↓ in $[HCO_3^-]$ *or* $Paco_2 = [HCO_3^-] + 15$	Low	Low	Low
Metabolic alkalosis	$Paco_2$ will ↑ 0.75 mmHg per mmol/L ↑ in $[HCO_3^-]$ *or* $Paco_2$ will ↑ 6 mmHg per 10 mmol/L ↑ in $[HCO_3^-]$ *or* $Paco_2 = [HCO_3^-] + 15$	High	High	High
Respiratory alkalosis		High	Low	Low
Acute	$[HCO_3^-]$ will ↓ 0.2 mmol/L per mmHg ↓ in $Paco_2$			
Chronic	$[HCO_3^-]$ will ↓ 0.4 mmol/L per mmHg ↓ in $Paco_2$			
Respiratory acidosis		Low	High	High
Acute	$[HCO_3^-]$ will ↑ 0.1 mmol/L per mmHg ↑ in $Paco_2$			
Chronic	$[HCO_3^-]$ will ↑ 0.4 mmol/L per mmHg ↑ in $Paco_2$			

חמצת מטבולית:

חמצת מטבולית high AG:

- **High AG metabolic acidosis** – ה-DD הוא חמצת לקטית, קטואצידוזיס, הרעלות (אספירין, אתילן גליקול, מתנול) ואיס"כ.

- **דברים שמשפיעים על ה-AG:**

AG הוא בעצם ייצוג של ההפרש בין האניונים הלא מדידים לקטיונים הלא מדידים (UA-UC), ולכן:

- מגדילים AG –
  - נוכחות אניונים חומציים (לקטט, אצטואצטט וכו')
  - ירידה בקטיונים שלא מחושבים (קלציום, מגנזיום, אשלגן)
  - עלייה בריכוז אלבומין אניוני (בהתייבשות קשה)
- <u>מקטינים AG</u> –
  - הצטברות קטיונים – קטונים לא אורגניים (כמו <u>ליתיום</u>) או אורגניים (כמו <u>גלובולינים</u> ב-MM)
  - ירידה בריכוז אלבומין אניוני (תסמונת נפרוטית, מחלת כבד, תת-ספיגה) – לכן בהיפואלבומינמיה צריך לתקן את ה-AG לפי רמת האלבומין (כך שעבור ערכי נתרן, כלור וביקרבונט מסוימים ה-AG של מטופל עם אלבומין נמוך ייצא יותר גבוה).
  - צמיגות יתר של הדם / היפרליפידמיה משמעותית – מובילים לתת-הערכה של נתרן וכלור (מצבי פסאודוהיפונתרמיה).

- **חמצת לקטית –**
  - **גורמים ל-L-lactic acidosis**:
    - **סוג A** – ירידה בפרפוזיה רקמתית – מצבי שוק, איסכמיה של המעי, אנמיה קשה, הרעלת CO/ציאניד, פגמים/חסרים מיטוכונדיראליים.
    - **סוג B** – הפרעות אירוביות – ממאירויות, ת"ל של תרופות אנטירטרוויראליות, חסר בתיאמין, סוכרת, איס"כ, אי ספיקה כבדית, זיהומים (כולרה, <u>מלריה</u>), פרכוסים, תרופות/הרעלות (מטפורמין, אלכוהולים).
    - **חמצת פירוגלוטמית** – חמצת לקטית שנוצרת כתוצאה מטיפול באקמול בחולים קריטיים, בשל חסר בגלוטטיון.
  - **גורמים ל-D-lactic acidosis**: כתוצאה מייצור D-lactate ע"י חיידקים המצטברים במערכת העיכול במצבים כמו מעקף מעי ו-blind loop.

- **קטואצידוזיס:**
  - **קטואצידוזיס אלכוהולי (AKA)** – מצב בו תת-תזונה, הקאות, הרעבה והיפוולמיה מביאים לקטוזיס וחמצת. יכולה לבוא עם מרכיב של חמצת לקטית בשל היפופרפוזיה וכן כהפרעה משולבת (עם בססת מטבולית מהקאות, בססת נשימתית ממחלת כבד וכו'). הטיפול כולל בעיקר נוזלים (סליין + גלוקוז!), תיקון הפרעות אלקטרוליטריות (היפו היפו היפו), טיפול בסיבוכים (UGIB, פנקראטיטיס). עם הטיפול יש הפיכה של β-הידרוקסיבוטיראט לאצטואצטט שמזוהה בסטיק – כך שיכול להיראות כאילו קטונוריה דווקא מחמירה.

- **הרעלות:**
  - **הרעלת אספירין** גורמת להפרעה משולבת של חמצת מטבולית עם AG גבוה (בגלל נוכחות סליציליטים וכן לקטט), וכן לבססת נשימתית. הטיפול כולל שטיפת קיבה, פחם פעיל, ובחולה הסובל מחמצת גם <u>מתן ביקרבונט ע"מ להבסיס את השתן</u> ובכך לסייע לפינוי הסליצילטים. אם יש בססת ייתכן צורך בתוספת אצטאזולאמיד (Diamox).
  - **הרעלת מתנול** – בא עם פגיעה בראייה.
  - **הרעלת אתילן גליקול** – גורמת ל<u>חמצת מטבולית high AG יחד עם OG גבוה</u>. אופייני **גבישי אוקסלאט בשתן ואיס"כ חריפה** (עושה **ATN**), בהמשך יכול לגרום לבצקת מוחית לא הפיכה. **הטיפול** כולל **הידרציה**, **<u>Fomepizole</u>** IV (טיפול בחומר שעשה את המטופל happy בזול) / **אלכוהול IV** (שניהם מתחרים על האנזים אלכוהול דהידרוגנאז ובכך מעכבים את הפירוק של אתילן גליקול למטבוליטים הטוקסיים הפעילים שלו). **<u>אינדיקציות לדיאליזה</u>**: <u>pH<7.3, חמצת עם AG גבוה, osmolar gap > 20, או עדות לפגיעה באיברי מטרה (כליה, מוח).</u>
    <u>לעומת זאת הרעלת איזופרופיל אלכוהול הקטלנית תהיה ללא high AG MA.</u>

- **חמצת מטבולית של איס"כ כרונית:**
  - **CKD שלבים 1-3** (**GFR>30**) – יכולה להיות חמצת מטבולית, אך לרוב היא תהיה היפרכלורמית עם **AG תקין**. המנגנון: הפחתת ייצור אמוניום בכליה ובכך ירידה ביכולת פינוי פרוטונים.
  - CKD **שלבים 4-5** (GFR מתחת ל-30) – חמצת מטבולית **High AG**. בשלבים אלו יש הפרשה פחותה של חומצות אורגניות בשתן ← הצטברות אניונים וחמצת מטבולית עם AG גבוה.

- בשל בופרים ממקור עצם – ה-pH לא יהיה מאוד נמוך בחמצת ממקור של איס"כ – לרוב pH>7.32.
- חמצת מטבולית באיס"כ גורמת לירידה במסת העצם, לדלדול שרירים והחמרה באיס"כ עצמה. לכן, יש צורך בטיפול בביקרבונט פומי לשמירת ביקרבונט מעל 22.

- **מתן תיקון עם ביקרבונט**:
  - **בחמצת לקטית וקטואצידוזיס** – יינתן **רק במקרים של חמצת מטבולית קשה (pH<7)**, כאשר מטרת התיקון היא להביא את ה-pH ל-7.2 / ביקרבונט >12 ולא יותר. במקרים אלו טיפול במחלת הבסיס אמורה להוביל לתיקון החמצת (החומצות האורגניות יעברו מטבוליזם).
  - לעומת זאת ביקרובנט **יינתן כבר בחמצת פחות משמעותית כאשר למטופל אין ביקרבונט פוטנציאלי** בפלסמה:
    - במצבים של נוכחות חומצות שלא יכולות לעבור מטבוליזם כמו **הרעלות** או **באיס"כ** כשאין לגוף יכולת לתקן את החמצת בעצמו.
    - בחמצת מטבולית **normal AG** (הבעיה היא חסר בביקרבונט במערכת) – כמו ב-**RTA** type II (כשהביקרבונט אבד בשתן) או **שלשול** (ביקרבונט אובד בצואה).
  - **בהרעלת אספירין נותנים ביקרבונט כבר כשיש חמצת קלה** בשביל לעזור לפינוי התרופה בשתן ע"י הבססתו.
  - תופעות לוואי של טיפול בביקרבונט: היפוקלמיה (cell shift ועליית distal delivery של ביקרבונט בשתן כי הוא פחות נספג חזרה), איס"ל, הפרעות בחמצון הרקמות (עקומת הדיסוציאציה של חמצן זזה כך שיש פחות שחרור חמצן ברקמות). ב-DKA טיפול בביקרבונט נמצא בשכיחות גבוהה לבצקת מוחית.

חמצת מטבולית normal AG (Hyperchloremic):

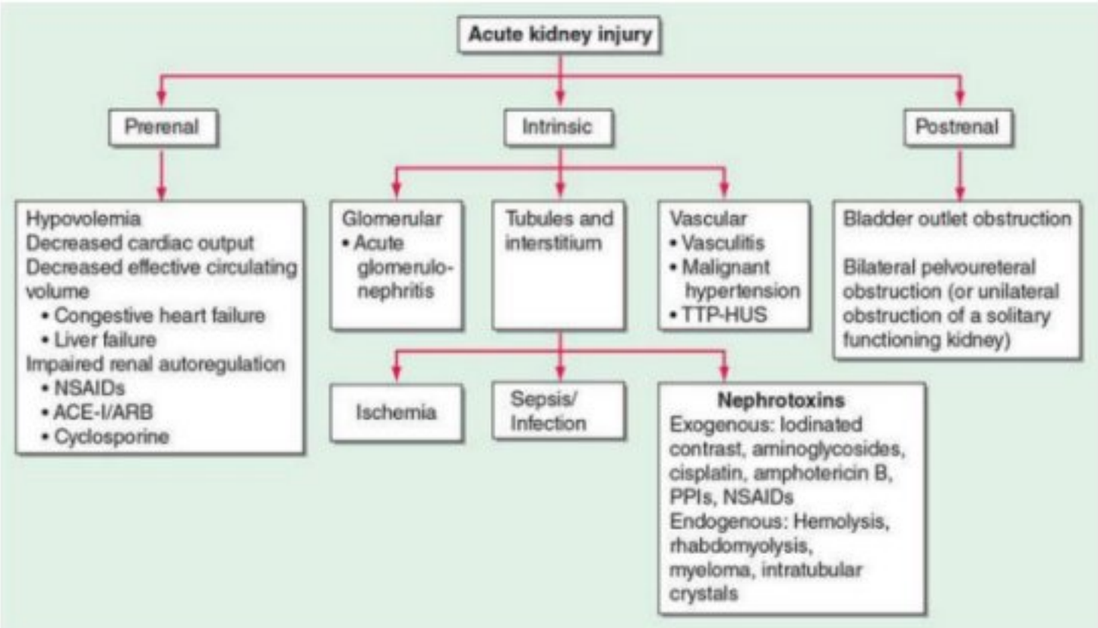
- **אבחנה מבדלת:** שלשולים, RTA 1/2.
- אובדן של ביקרבונט בכליות או ב-GI מוביל לעליה תואמת בערכי הכלור ← "normal AG / **hyperchloremic** metabolic acidosis". במצבים של חמצת בהם שינוי הכלור והביקרבונט לא תואמים – יחשיד להפרעה מעורבת (אם יש היפרכלורמיה קלה וביקרבונט מאוד נמוך – יחשיד לשילוב של normal + high AG).
- **ע"מ להבחין בין הסיבות** (GI לעומת כליות) – חישוב **Urine AG** = UNa+UK–UCl. אם ה-UAG שלילי – מכוון למקור GI (ייספג ביקרבונט וייצא Cl בשתן ← "מושך" את ה-UAG לכיוון שלילי שלשול שלילי), אם חיובי – מכוון למקור כלייתי. אופציה נוספת היא חישוב **הפרשת האשלגן בשתן** – UK/UCr (במא"ק לגרם) – במקור כלייתי נצפה בשתן למעל **13** מא"ק אשלגן לגרם קריאטינין (ובשלשול נמוך מ-13).
- ב**שלשולים** יכולה להיות היפוקלמיה שנובעת מאיבוד אשלגן בצואה (היינו מצפים דווקא להיפרקלמיה בחמצת אבל האשלגן אובד בצואה).
- **RTA:**
  - **RTA 1 (distal RTA)** – פגיעה בהפרשת H+ בטובול הדיסטלי. בגלל שיש בעיה בהפרשת H+ אז יהיה חסר של קטיונים בשתן, ולכן יותר קטיונים אחרים יופרשו (אשלגן, קלציום) ופחות אניונים יופרשו (ציטרט) ← היפוקלמיה, היפרקלציאוריה (ונטייה לנפרוקלצינוזיס), היפוציטרטוריה. יכול להיות גנטי, או נרכש בשל תרופות – אמפוטריצין B, איפוספומיד.
  - **RTA 2 (proximal RTA)** – פגם בספיגה חוזרת של ביקרבונט בטובולי הפרוקסימלי. מוביל להיפוקלמיה בשל הגברת distal delivery. הטיפול הוא בביקרבונט אך צריך להיזהר כי הוא עלול להחמיר היפוקלמיה. גורמים: גנטי, מחלות תאי פלסמה (שרשראות קלות), מחלות מטבוליות (ווילסון), ראומטיות, תרופות (אצטזולאמיד, Tenofovir, אמינוגליקוזידים, פלטינים).
    - RTA2 יכול להיות חלק מפגם כולל בנפרון פרוקסימלי – **פנקוני סינדרום**: עם גליקוזוריה, אמינו-אצידוריה ופוספטוריה. השתן לרוב חומצי (אם לא מקבלים ביקרבונט). במעבדה חמצת מטבולית normal AG, היפוקלמיה, היפופוספטמיה. במבוגרים הסיבה העיקרית היא **MM**.
  - **RTA 4 (Generalized distal RTA)** – פגיעה כללית בנפרון הדיסטלי, לרוב בשל חסר מינרלוקורטיקואידים או עמידות אליהם, או כחלק ממחלה טובולואינטרסטיציאלית. במקרה זה תהיה היפרקלמיה.

בססת מטבולית:

- נצפה ל-pH גבוה, ביקרבונט גבוה ולרוב pCO2 גבוה (כפיצוי). לרוב מלווה בהיפוקלמיה והיפוכלורמיה.
- **גורמים:**
  - **אובדן H+ במערכת העיכול** – משני ל**הקאות / ניקוז בזונדה**. גורם לביקרבונט בדם לעלות ולכלור לרדת.
    - בשלב ראשון, סביב הקאות פעילות, מוביל להפרשה מופחתת של כלור ולהפרשה מוגברת של ביקרבונט (ונתרן) בשתן עם שתן בסיסי ← distal delivery מוגבר ← הפרשה מוגברת של אשלגן. לכן, בשתן נתרן ואשלגן יהיו גבוהים, שתן בסיסי וכלור יהיה נמוך.
    - לאחר חלוף ההקאות יש maintenance stage – ההיפוולמיה (יחד עם היפוקלמיה והיפוכלורמיה) "מעודדים" את הכליה לאגור נתרן וביקרבונט ← שימור הבססת. בשלב זה (ההיפוולמי) נראה ריכוז נמוך בשתן של נתרן (בשל ההיפוולמיה), כלור (בשל ההיפוכלורמיה) ואשלגן (בשל distal delivery נמוך). בשלב זה יש לתת סליין ואשלגן.
    - כלומר, בכל השלבים תהיה בססת מטבולית היפוכלורמית עם הפרשה מופחתת של כלור בשתן, כאשר בשלב ההקאות האשלגן והנתרן בשתן יהיו גבוהים ובשלב ההיפוולמי נמוכים.
  - **שימוש במשתנים (לולאה, תיאזידים)** – גורם לאיבוד נפח ו-contraction alkalosis (ה-ECFV יורד כלומר כמות הנוזל בכלים יורד ולכן ריכוז הביקרבונט עולה). בנוסף, יש עלייה ב- distal delivery בשל המשתנים עצמם שגורמת להפרשה מוגברת של K ו-H+ ← בססת והיפוקלמיה. בהמשך שימוש כרוני במשתנים יוביל להיפראלדוסטרוניזם משני עם ספיגה מוגברת של נתרן והפרשה מוגברת של H+ בנפרון דיסטלי. במקרה של בססת ע"ר משתנים **האלקטרוליטים בשתן (כולל כלור) לא יהיו נמוכים**. הטיפול במקרה זה הוא הפסקת משתנים והחזרת נפח ע"י סליין 0.9% - יתקן את הבססת.
  - **תסמונת ברטר וגיטלמן** – כמו פוסיד ותיאזידים בהתאמה.
  - **לאחר היפרקפניאה** – למשל בחולה עם COPD ואגירת CO2 כרונית (עם פיצוי מטבולי כרוני) שעבר הנשמה שתיקנה מהר את החמצת הנשימתית ועדיין הביקרבונט גבוה.
  - **היפראלדוסטרוניזם**
  - **היפוקלמיה** – בעצמה מובילה לפחות הפרשת אשלגן בכליה דיסטלית ולכן קטיון אחר (פרוטונים) יופרשו ← בססת.
  - **היפומגנזמיה** – גורמת לבססת והיפוקלמיה דרך הפעלה של רנין.
- הטיפול המועדף בבססת מטבולית בנוכחות עודפי נוזלים (כמו במקרה של איס"ל עם low EBV ובתגובה הפעלת ציר RAAS) – משתן עם אפקט "חומצי" כמו Acetazolamide (מעכב carbonic anhydrase בטובול הפרוקסימלי ← עובדן מוגבר של ביקרבונט בשתן).

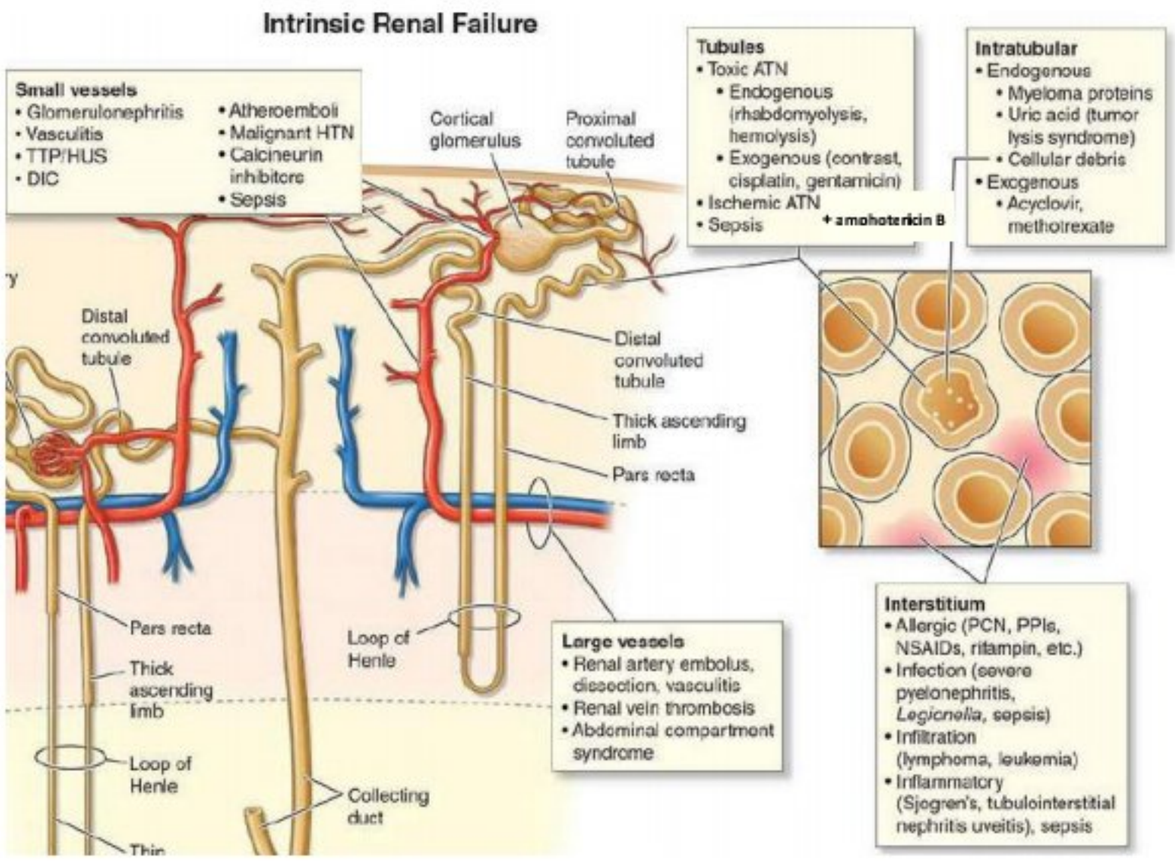
בססת נשימתית:

- **גורמים:** אוורור יתר במכונת ההנשמה (במצב זה יש להפחית קצב או נפח נשימות), כאב, חום, ספסיס, עליה לגובה, דלקת ריאות, היריון (פרוגסטרון), תרופות (סליצילטים) ועוד.



Acute kidney injury:

- **הגדרה של AKI:** עלייה של קריאטינין בלפחות 0.3 מהבסיס בתוך 48 שעות / בלפחות 50% מהבסיס בתוך שבוע / תפוקת שתן <0.5 מ"ל לק"ג לשעה במשך לפחות 6 שעות.
- ב-AKI יש להסתמך על תפוקת השתן ולא על קריאטינין לחישוב GFR. בחולים אנוריים (<100 מ"ל שתן ביממה) – ה-GFR הוא אפסי.



אטיולוגיות:

- מחולקות לפרה-רנאליות, אינטרינזיות ופוסט-רנאליות.
- **ניתן לחלק את הסיבות האינטרינזיות** לפי איזורים שונים בנפרון (הרבה שאלות על זה):
  - **כלי דם קטנים** – כולל **גלומרולונפריטיס** ו**פגיעות וסקולריות** – וסקוליטיס, HUS/TTP/DIC, ל"ד מליגני, ספסיס, תרופות שעושות thrombotic microangiopathy - Gemcitabine, Bevacizumab (מעכבת אנגיוגנזיס), טקרולימוס, ועוד.
  - **כלי דם גדולים** – אמבולוס / דיסקציה של עורק הכליה, וסקוליטיס כמו PAN, Renal vein thrombosis, abdominal compartment syndrome.
  - **טובולים** – **ATN** – יכול להיות **טוקסי אנדוגני** (רבדומיוליזיס, המוליזה), **טוקסי אקסוגני** (ח"נ, ציספלטין, גנטמיצין, אמפוטריצין B), משני ל**איסכמיה** או **ספסיס**.
  - **אינטרא-טובולרי** (דברים שפוגעים מתוך חלל הטובולים) – cast nephropathy ב-MM, חומצה אורית (Tumor lysis), אציקלוביר IV (עושה קריסטלים), MTX.
  - **אינטרסטיציום** – Interstitial nephritis **אלרגית** (PPI, סוגי אנטיביוטיקה שונים – פניצילין, צפלוספורין, ריפמפין, רספרים, ציפרופלוקסצין וקווינולונים נוספים, NSAIDs ו-5ASA דברים עם **PP** כי זה בפיפי, וסליצילטים), **זיהומית** (פילונפריטיס, ליגיונלה, ספסיס), **דלקתית** (שיוגרן, TINU, checkpoint inhibitors), **הסננה** של אינטרסטיציום (לימפומה, לוקמיה, סרקואידוזיס).
- **AKI בנוכחות תפוקת שתן תקינה:** ב-**NDI**, פגיעה טובולרית משנית ל**ציספלטין**, **אמינוגליקוזידים** או **אמפוטריצין B**.
- NSAIDs באופן קלאסי גורם לפגיעה פרה-רנאלית (יחד עם ACEi/ARBs), אבל גם יכול לעשות פגיעה רנאלית (AIN, וגם תסמונת נפרוטית ו-ATN).

אבחון AKI:

אטיולוגיות עיקריות, ממצאים אופייניים ובדיקות ל-AKI:

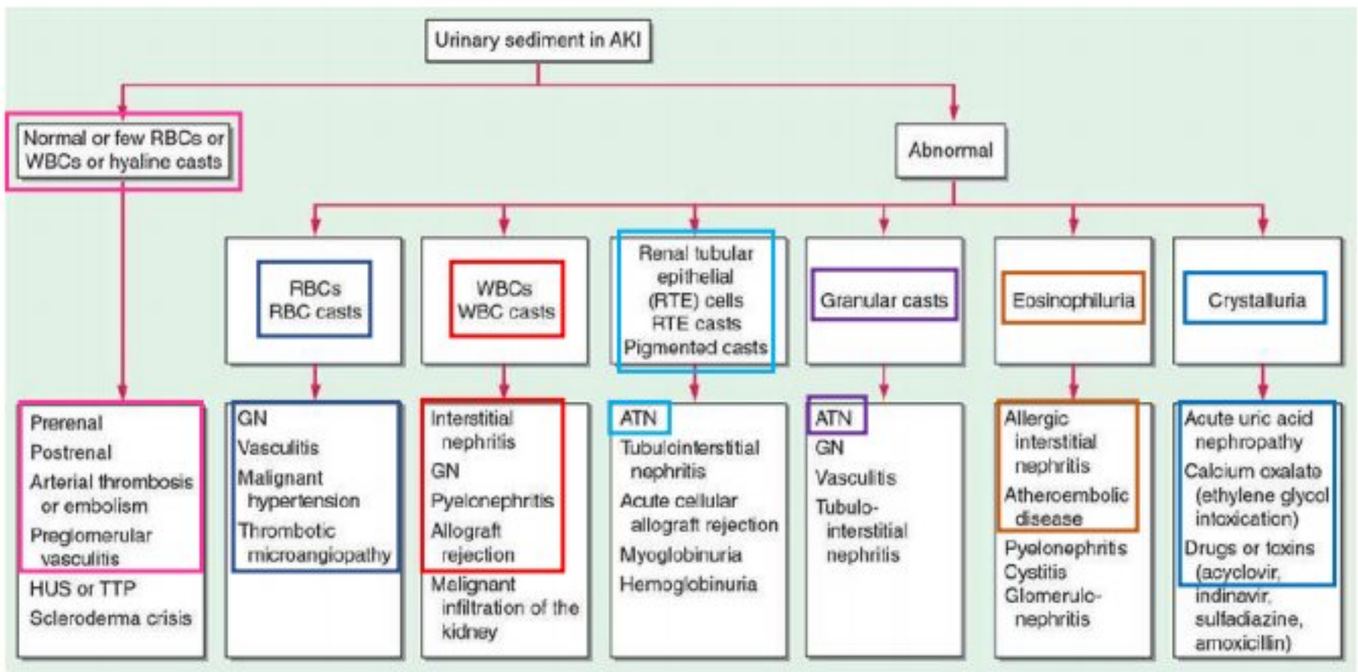
ETIOLOGY	CLINICAL FEATURES	LABORATORY FEATURES	COMMENTS
Prerenal azotemia	History of poor fluid intake or fluid loss (hemorrhage, diarrhea, vomiting, sequestration into extravascular space); NSAID/ACE-I/ARB; heart failure; evidence of volume depletion (tachycardia, absolute or postural hypotension, low jugular venous pressure, dry mucous membranes), decreased effective circulatory volume (cirrhosis, heart failure)	BUN/creatinine ratio above 20, FeNa <1%, hyaline casts in urine sediment, urine specific gravity >1.018, urine osmolality >500 mOsm/kg	Low FeNa, high specific gravity and osmolality may not be seen in the setting of CKD, diuretic use; BUN elevation out of proportion to creatinine may alternatively indicate upper GI bleed or increased catabolism. Response to restoration of hemodynamics is most diagnostic.
Sepsis-associated AKI	Sepsis, sepsis syndrome, or septic shock; overt hypotension not always seen in mild to moderate AKI	Positive culture from normally sterile body fluid or other test confirming infection; urine sediment often contains granular casts, renal tubular epithelial cell casts	FeNa may be low (<1%), particularly early in the course, but is usually >1% with osmolality <500 mOsm/kg
Ischemia-associated AKI	Systemic hypotension, often superimposed upon sepsis and/or reasons for limited renal reserve such as older age, CKD	Urine sediment often contains granular casts, renal tubular epithelial cell casts; FeNa typically >1%	
Nephrotoxin-Associated AKI: Endogenous			
Rhabdomyolysis	Traumatic crush injuries, seizures, immobilization	Elevated myoglobin, creatine kinase; urine heme positive with few red blood cells	FeNa may be low (<1%)
Hemolysis	Recent blood transfusion with transfusion reaction	Anemia, elevated LDH, low haptoglobin	FeNa may be low (<1%); evaluation for transfusion reaction
Tumor lysis	Recent chemotherapy	Hyperphosphatemia, hypocalcemia, hyperuricemia	
Multiple myeloma	Age >60 years, constitutional symptoms, bone pain	Monoclonal spike in urine or serum electrophoresis; low anion gap; anemia	Bone marrow or renal biopsy can be diagnostic
Nephrotoxin-Associated AKI: Exogenous			
Contrast nephropathy	Exposure to iodinated contrast	Characteristic course is rise in SCr within 1–2 d, peak within 3–5 d, recovery within 7 d	FeNa may be low (<1%)
Tubular injury	Aminoglycoside antibiotics, cisplatin, tenofovir, vancoycin, zoledronate, ethylene glycol, aristolochic acid, and melamine (to name a few)	Urine sediment often contains granular casts, renal tubular epithelial cell casts. FeNa typically >1%.	Can be oliguric or nonoliguric
Other Causes of Intrinsic AKI			
Glomerulonephritis/ vasculitis	Variable (Chap. 314) features include skin rash, arthralgias, sinusitis (AGBM disease), lung hemorrhage (AGBM, ANCA, lupus), recent skin infection or pharyngitis (poststreptococcal), thrombotic microangiopathies including those related to drugs, such as cocaine, anti-VEGF agents	ANA, ANCA, AGBM antibody, hepatitis serologies, cryoglobulins, blood culture, complement abnormalities, ASO titer (abnormalities of these tests depending on etiology)	Kidney biopsy may be necessary
Interstitial nephritis	Nondrug-related causes include tubulointerstitial nephritis-uveitis (TINU) syndrome, *Legionella* infection	Eosinophilia, sterile pyuria; often nonoliguric	Urine eosinophils have limited diagnostic accuracy; kidney biopsy may be necessary
TTP/HUS	Neurologic abnormalities and/or AKI; recent diarrheal illness; use of calcineurin inhibitors; pregnancy or postpartum; spontaneous	Schistocytes on peripheral blood smear, elevated LDH, anemia, thrombocytopenia	"Typical HUS" refers to AKI with a diarrheal prodrome, often due to Shiga toxin released from *Escherichia coli* or other bacteria; "atypical HUS" is due to inherited or acquired complement dysregulation. "TTP-HUS" refers to sporadic cases in adults. Diagnosis may involve screening for ADAMTS13 activity, Shiga toxin–producing *E. coli*, genetic evaluation of complement regulatory proteins, and kidney biopsy.
Atheroembolic disease	Recent manipulation of the aorta or other large vessels; may occur spontaneously or after anticoagulation; retinal plaques, palpable purpura, livedo reticularis, GI bleed	Hypocomplementemia, eosinophiluria (variable), variable amounts of proteinuria	Skin or kidney biopsy can be diagnostic
Postrenal AKI	History of kidney stones, prostate disease, obstructed bladder catheter, retroperitoneal or pelvic neoplasm	No specific findings other than AKI; may have pyuria or hematuria	Imaging with computed tomography or ultrasound

TINU – מחלה אימונית של הגיל הצעיר, מתבטאת באובאיטיס קדמית ונפריטיס אינטרסטיציאלית (עם לויקוציטים בשתן). מגיבה לסטרואידים.

בדיקות ספציפיות:

- **משקעים בשתן:**

שואלים על זה הרבה שאלות...



כל הסיבות שקשורות לגלומרולי (GN, ווסקוליטיס, יל"ד מליגני, מיקרואנגיופתיות תרומבוטיות) – יעשו RBC דיסמורפיות / RBC casts.

- **יחס אוריאה לקריאטינין** (או BUN לקריאטינין שזה חצי):
  - **AKI פרה-רנאלי** (היפוולמיה, ירידת CO, NSAIDs ו-ACEi) – יחס **גבוה >40** (>20).

- **AKI אינטרינזי** (לרבות ATN משני לשוק או טוקסינים כמו רבדומיוליזיס או אמינוגליקוזידים) – יחס **נמוך**.
- היחס עלול להיות **מוגבר בלי קשר לכליות** במצבים הבאים: **דימום GI**, **כלכלה מועשרת בחלבון**, **מצבים קטבוליים** כולל **סטרואידים** במינון גבוה.

- **FeNa:**
  - מעיד על כמה מהנתרן נספג חזרה בנפרון.
  - צפוי להיות **נמוך** ב: **פרה-רנאל**, **רבדומיוליזיס**, **המוליזה**, **contrast nephropathy**. יכול להיות גם בספסיס בשלב מוקדם וב-GN מוקדם.
  - צפוי להיות **גבוה** בפגיעות טובולריות: **ספסיס** (לא בהתחלה), **איסכמיה**, **ATN משני לתרופות** (אמינוגליקוזידים, ציספלטין, tenofovir, אתילן גליקול...)
  - שימוש במשתנים ו-CKD עלולים להעלות FeNa ולשבש את התוצאות.

מאפייני אטיולוגיות ספציפיות:

Pre-renal azotemia:

- משני להיפוולמיה, CO נמוך, אי ספיקה כבדית או לבבית, ACEi/ARBs או NSAIDs.
- יחס **BUN לקריאטינין>20** (אוריאה לקריאטינין>40).
- נתרן בשתן נמוך – **FENA<1%**.
- **שתן מרוכז** – **אוסמולריות בשתן >500**, או **משקל סגולי של השתן>1.018**.
- **משקע השתן לא פעיל –** או עם **מעט קסאטים היאליניים** או RBC ו-WBC.

Contrast-induced nephropathy:

- מטופלים בסיכון – CKD, DM, CHF, MM, היפוולמיה.
- **קריאטינין** לרוב **יתחיל לעלות אחרי 1-2 ימים**, יגיע לשיא תוך 3-5 ימים **וירד תוך שבוע**.
- הפגיעה הכלייתית בין היתר פרה-רנאלית (מצר את עורקיקי הכליה), ולכן צפויים מאפייני שתן כמו פרה-רנאל (**FeNa<1%**, משקע בניגני).

Atheroembolic disease:

- יכול להיות ספונטני, אך יותר שכיח **לאחר מניפולציות ווסקולריות** כמו צנתור וטיפול בא"ק.
- מהלך **סאב-אקוטי**.
- ממצאים נלווים: **Livedo reticularis**, **אמבוליות לרגליים**, **אאוזינופילה** ואאוזינופילוריה.

ATN:

- יכול להיות **משני לאיסכמיה** (כמו שוק), **ספסיס**, ונפרוטוקסינים (למשל **אמינוגליקוזידים**).
- אופייניים **גלילים גרנולריים** בעלי צבע **muddy brown** וגלילים מתאים **אפיתליאליים טובולריים**.
- **FeNa** יהיה **גבוה** (>1%).
- **אמינוגליקוזידים:**
  - גורמים ל-**non-oliguric ATN** ב-10-30% מהמקרים גם כאשר הרמות של התרופות תקינות.
  - באופן טיפוסי הפגיעה הכלייתית מופיעה 5-7 ימים מתחילת הטיפול, ויכולה להימשך גם לאחר הפסקת הטיפול.
  - נפוץ היפומגנזמיה והיפוקלמיה.
- **אמפוטריצין B:** גורם גם ל-**non-oliguric ATN**, וכן היפומגנזמיה, היפוקלצמיה ו- non-AG metabolic acidosis.

Glomerulonephritis:

- משקע אופייני – **RBC דיסמורפיים וגלילי RBC**.
- ראו נושא נפרד.

Acute Interstitial nephritis:

- **אטיולוגיות:** הכי נפוץ – תגובה אלרגית לתרופה (PPI, פניצילין, צפלוספורין, ריפמפין, רספרים, ציפרופלוקסצין וקווינולונים נוספים, NSAIDs ו-5ASA), אך יכולה גם להיות זיהומית (פילונפריטיס, ליגיונלה, ספסיס, TB) או דלקתית (שיוגרן, סרקואידוזיס, TINU, checkpoint inhibitors ועוד). ליתיום לא גורם ל-AIN אלא לנפריטיס אינטרסטיציאלית כרונית.
- משקע אופייני – **גלילים של WBC**. תיתכן פרוטאינוריה. אאוזינופילים בשתן אפשריים, אך אינם ממצא ספציפי (גם בוסקוליטיסים מסוימים, אמבוליה לעורקי כליה ועוד) ולכן ללא ערך אבחנתי.
- **AIN אלרגית:**
  - מהווה כ-15% מהאבחנות בביופסיית כליה בשל איס"כ בלתי מוסברת.
  - **קליניקה** – כ-7-10 ימים לאחר התחלת תרופה (בד"כ ביתא-לקטאם) – הופעת איס"כ אוליגורית, ייתכנו גם חום, ארתרלגיה, פריחה מגרדת. תיתכן אאוזינופיליה פריפרית (במיעוט החולים, מכוון).
  - **הטיפול** כולל **הפסקת התרופה הגורמת**. סטרואידים יכולים לקצר את משך המחלה, מוסיפים אותם כאשר יש איס"כ קשה ומתקדמת למרות הפסקת התרופה.
  - בחלק מהמטופלים תהיה החלמה מלאה של תפקוד כלייתי, אך לא בכולם.
- מצבי AIN המהווים **התוויה חד משמעית לסטרואידים** – מחלות **דלקתיות**: שיוגרן, סרקואידוזיס, IgG4, לופוס, Granulomatous IN (לאחר שנשלל TB), TINU.

Myeloma cast nephropathy:

- אחת הפגיעות הכלייתיות האפשריות מ-MM הגורם לפגיעה טובולרית (בניגוד לעמילואידוזיס משני ל-MM שגורם לפגיעה כלייתית עם אלבומינוריה לרוב נפרוטית). לרוב משני לטריגר (זיהום, היפוולמיה, היפרקלצמיה, חשיפה לח"נ או NSAIDs).
- תהיה **פרוטאינוריה שאינה מדידה בסטיק** שתן אך כן בבדיקת איסוף שתן / יחס חלבון לקריאטינין (החלבון – שרשראות קלות Bence-Jones).
- בניגוד ל-AKI מסיבות אחרות, כאן החמצת המטבולית תהיה **normal AG** (בגלל נוכחות קטיונים לא מדידים).

Rhabdomyolysis, hemolysis:

- **שתן אדום / חום** שנשאר כזה **גם לאחר סרכוז**.
- **סטיק שתן חיובי להמוגלובין אך ללא RBC** במיקרוסקופ.

Tumor lysis:

- נצפה לראות **גבישי אוקסלאט**.

הרעלת אתילן גליקול:

- סיפור מכוון – עבודה במוסך... פירוט על טיפול תחת הפרעות חומצה-בסיס.
- אופייני **גבישי אוקסלאט**.
- בנוסף ל**חמצת מטבולית high AG** גם צפוי **osmolar gap גבוה**.

טיפול ב-AKI:

General Issues

1. Optimization of systemic and renal hemodynamics through volume resuscitation and judicious use of vasopressors
2. Elimination of nephrotoxic agents (e.g., ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs, aminoglycosides) if possible
3. Initiation of renal replacement therapy when indicated

Specific Issues

1. Nephrotoxin-specific
   a. Rhabdomyolysis: aggressive intravenous fluids; consider forced alkaline diuresis
   b. Tumor lysis syndrome: aggressive intravenous fluids and allopurinol or rasburicase
2. Volume overload
   a. Salt and water restriction
   b. Diuretics
   c. Ultrafiltration
3. Hyponatremia
   a. Restriction of enteral free water intake, minimization of hypotonic intravenous solutions including those containing dextrose
   b. Hypertonic saline is rarely necessary in AKI. Vasopressin antagonists are generally not needed.
4. Hyperkalemia
   a. Restriction of dietary potassium intake
   b. Discontinuation of potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, ARBs, NSAIDs
   c. Loop diuretics to promote urinary potassium loss
   d. Potassium binding ion-exchange resin (sodium polystyrene sulfonate)
   e. Insulin (10 units regular) and glucose (50 mL of 50% dextrose) to promote entry of potassium intracellularly
   f. Inhaled beta-agonist therapy to promote entry of potassium intracellularly
   g. Calcium gluconate or calcium chloride (1 g) to stabilize the myocardium
5. Metabolic acidosis
   a. Sodium bicarbonate (if pH <7.2 to keep serum bicarbonate >15 mmol/L)
   b. Administration of other bases, e.g., THAM
   c. Renal replacement therapy
6. Hyperphosphatemia
   a. Restriction of dietary phosphate intake
   b. Phosphate binding agents (calcium acetate, sevelamer hydrochloride, aluminum hydroxide—taken with meals)
7. Hypocalcemia
   a. Calcium carbonate or calcium gluconate if symptomatic
8. Hypermagnesemia
   a. Discontinue Mg^{2+} containing antacids
9. Hyperuricemia
   a. Acute treatment is usually not required except in the setting of tumor lysis syndrome (see above)
10. Nutrition
    a. Sufficient protein and calorie intake (20–30 kcal/kg per day) to avoid negative nitrogen balance. Nutrition should be provided via the enteral route if possible.
11. Drug dosing
    a. Careful attention to dosages and frequency of administration of drugs, adjustment for degree of renal failure
    b. Note that serum creatinine concentration may overestimate renal function in the non–steady state characteristic of patients with AKI.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; AKI, acute kidney infection; ARBs, angiotensin receptor blockers; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; THAM, tris (hydroxymethyl) aminomethane.

אינדיקציות לדיאליזה דחופה:

1. **היפרוולמיה**, **היפרקלמיה** או **חמצת** – כאשר נכשל על טיפול שמרני!
2. **הרעלות** מסוימות.
3. **סיבוכים קשים של אורמיה** – אסטריקסיס / אנצפלופתיה, תפליט פריקרדיאלי, דימום אורמי.

Chronic kidney disease:

כללי:

- **סיווג דרגת איס"כ כרונית KDIGO – עפ"י אלבומין ו-GFR:**

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m²) description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

מדובר בסיווג חדש – לראשונה כולל גם אלבומינוריה.
סיווג אלבומינוריה עפ"י איסוף שתן / עפ"י בדיקת Spot שמציגה אלבומין/קריאטינין במ"ג/גר' – A1 תקין <30, A2 מיקרואלבומינוריה – 30-300, A3 מאקרואלבומינוריה (=פרוטאינוריה) >300.
סיווג GFR ל-G1-5 עפ"י 15, 30, 60, 90.
ככל שהצבע יותר לכיוון האדום – סיכון מוגבר להתקדמות של ה-CKD.

- **התאמת טיפול תרופתי ב-CKD:**
  - מנות העמסה לרוב לא מושפעות מהתפקוד הכלייתי, בעוד שמינון אחזקה הרבה פעמים דורש התאמה (בלי קשר אם ניתן פומי או IV כי העניין כאן הוא לא הספיגה אלא הפינוי).
  - כל מה שמתפנה ב-30% ומעלה בכליה דורש התאמת מינון (כלומר, תרופות שמפונות מעל 70% לא דרך הכליה – לא דורשות התאמה).
  - תרופות שכדאי להימנע מהן ב-CKD – מטפורמין, תרופות סוכרת פומיות (חוץ מרפגליניד, TZDs ו-DPP4 שצריך התאמת מינון), NSAIDs.
  - ACEi/ARBs מהווים נדבך חשוב בטיפול ב-CKD, בייחוד בנוכחות פרוטאינוריה. ירידה קלה (עד 30%) ב-GFR תחת השפעתם אינה מחייבת הפסקה או הפחתה של הטיפול. כמו כן, היפרקלמיה היא ת"ל צפויה שניתנת לשליטה באמצעות שילוב משתן (פוסיד או זרוקסילין), או משחלף אשלגן ב-GI (כמו Patiromer).

ביטויים קליניים וסיבוכים של איס"כ ואורמיה:

הפרעות בנוזלים, אלקטרוליטים וחומצה-בסיס בחולי CKD:

- **היפרוולמיה:**
  - בחולי CKD תכולת המלח והמים בגוף עולה בשל פינוי ירוד ← עלייה ב-ECFV ← בצקת פריפרית, עלייה בלחץ הדם ← היפרפילטרציה ונזק נוסף לנפרונים.
  - הטיפול – הגבלת מלח, משתני לולאה (ייתכן צורך במינונים גבוהים או בשילוב עם Metolazone = זרוקסילין), במידה ולא מגיב – דיאליזה. לתיאזידים אין ממש שימוש ב-CKD stages 3-5.
- **היפונתרמיה:** לא נפוצה בחולים עם CKD, אך כאשר מופיעה לרוב נובעת מאגירת נוזלים (יותר מים חופשיים ממלחים) ומגיבה להגבלת מים (אחת האינדיקציות הבודדות להגבלת מים בחולים אלו). בניגוד לשאר הסיבות של היפונתרמיה היפרוולמית, במקרה שהיא נובעת מ-CKD רמות הנתרן בשתן תהיינה גבוהות (כי אין שם מרכיב של ירידה ב-EBV).
- **חמצת מטבולית:** בשלבים המוקדמים תהיה חמצת מטבולית היפרכלורמית (עם AG תקין) – רוב החולים יכולים להחמיץ שתן אך יש להם הפרעה בייצור והפרשת אמוניה מה שמגביל את כמות יוני המימן המופרשים. היפרקלמיה, אם נוכחת, מדכאת עוד יותר את ייצור האמוניה. בשלבים יותר מתקדמים תהיה הגבלה משמעותית ביכולת הכליה להפריש חומצה ויצטברו חומצות אורגניות, מה שיוביל לחמצת מטבולית high AG. ברוב החולים החמצת המטבולית קלה עם pH שלרוב לא יורד מ-7.32. **לחמצת ב-CKD אפקטים מזיקים רבים:** קטבוליזם מוגבר של חלבונים, עליה בתחלואת עצם והתקדמות מהירה יותר של CKD. ע"מ לצמצם את ההשפעות האלו – טיפול בחמצת עם **סודיום ביקרבונט** אוראלי כאשר רמת הביקרבונט יורדת מתחת ל-**20-23**.
- **היפרקלמיה:**
  - ירידה ב-GFR לא בהכרח תגרום לירידה בהפרשת אשלגן, היות שהפרשתו בעיקר נשלטת ע"י אלדוסטרון בנפרון הדיסטלי. מנגנון הגנה נוסף נגד היפרקלמיה הוא הגברת הפרשה ב-GI.
  - ג"ס להיפרקלמיה בחולי CKD: צריכה מוגברת של אשלגן בתזונה, המוליזה, עירויי דם, חמצת מטבולית, תרופות מסוימות (מעכבי RAS, מעכבי ENaC – אלדקטון, אמילוריד, אפלרנון, triamterene).
  - גורמים ספציפיים ל-CKD שעלולים להוביל לפגיעה מוקדמת יותר במנגנון הפרשת האשלגן:
    - מצבים המובילים להיפואלדוסטרוניזם היפורנינמי – כמו סוכרת.
    - מחלות כליה המשפיעות על נפרון דיסטלי – obstructive uropathy, sickle-cell nephropathy
  - במידה ויש אינדיקציה לטיפול במעכבי RAS ניתן לטפל בהיפרקלמיה עם תרופות להורדת אשלגן כמו Veltassa = **Patiromer**), דבר שמאפשר את הטיפול התרופתי במעכבי RAS.

הפרעות במטבוליזם של סידן, פוספט ועצם בחולי CKD:

הפרעות אפשריות:

- **היפרפאראתירואידיזם שניוני:**
  - **מנגנון:** ירידה ב-GFR גורמת לאגירת פוספט ← **היפרפוספטמיה** ← עלייה בייצור **FGF-23** ו-**PTH** + היפרפלזיה של פאראתירואיד. בנוסף, ירידה בויטמין D משופעל, **קלציטריול** (בשל ירידה בתפקוד הכליה וכן בשל עליה בפוספט וב-FGF-23) תורמת להיפרפאראתירואידיזם באופן ישיר וכן בעקיפין ע"י ירידת רמת הסידן בדם (**היפוקלצמיה**). היפרפאראתירואידיזם גורם ל-**turnover מוגבר של העצם**, מה שעלול להוביל בסופו של דבר ל-**osteitis fibrosa cystica** – ההיפרפארא גורם ליצירת מטריקס אורגני בעצם, אוסטאויד, פיברוזיס של מח העצם וכן יצירת ציסטות בעצם.
  - **הסתמנות קלינית של היפרפאראתירואידיזם:** כאבים בעצמות, שבירות עצמות, "brown tumors" (חלק מההסתמנות של OFC), **עמידות ל-EPO** (בשל פיברוזיס של מח העצם משני ל-OFC). כמו כן PTH עצמו נחשב רעלן של תסמונת אורמית ויכול לגרום לחולשת שרירים, פיברוזיס של שריר הלב ותסמינים קונסטיטוציונליים.
- **Adynamic bone disease:**
  - עולה בשכיחות. נפוץ יותר בחולים סוכרתיים ומבוגרים.
  - מאופיין בירידה בנפח ומינרליזציה של העצם (כי העצם "תקועה" ולכן גם לא מכניסה אליה מינרלים). בחולים אלו אם יינתן עודף סידן **עלול לגרום לשקיעה נרחבת של סידן ברקמות אחרות**.

- נובע מדיכוי מופרז של PTH, מצב דלקתי כרוני או שילוב של השניים. דיכוי PTH – **בשל טיפול במינונים גבוהים של ויטמין D או סידן** (למשל דרך כלטורים של פוספט ודיאליזט עם סידן).
- סיבוכים: כאבים עצמות, שברים, הסתיידות מוגברת של כלי דם והלב, הצטברות של סידן כגושים ברקמות רכות ← tumoral calcinosis.

- **אוסטאומלציה:** נובע מחסר ויטמין D משופעל ← הצטברות אוסטאואיד שלא עבר מינרליזציה.
- **קלציפילקסיס – Calciphylaxis:** תופעה כמעט אקסקלוסיבית לחולי CKD. מתחיל עם **ליבידו רטיקולריס כואבת** ונודולים בתת-עור ו**מתקדם לרבדים של איסכמיה נקרוטית** על פני העור (בעיקר רגליים, בטן ושדיים). נובע מהסתיידות נרחבת של כלי הדם והרקמה. יכול להופיע בהיפרפאראתירואידיזם קשה אך לאחרונה מתואר בחולי CKD עם משק סידן-זרחן בסדר על **קומדין** (קומדין מוריד את ייצור חלבון GLA התלוי בויטמין K, שמונע הסתיידות וסקולרית ← יותר הסתיידות וסקולרית ← קלציפילקסיס) ← אינדיקציה להפסקת קומדין.

טיפול ב-bone-mineral disorders ע"ר CKD:

- הטיפול האידיאלי הוא מניעתי – **דיאטה דלת זרחן**, ניטור רמות זרחן וסופחי זרחן.
- **סופחי זרחן** – הבסיסיים הם קלציום-אצטט / קלציום קרבונט, אך הם עלולים לגרום להיפרקלצמיה (ול-adymamic bone). כעת יש כלטורים נוספים ללא סידן שהם מועדפים (בעיקר כשיש סימני עצם אדינאמית עם סידן על הצד הגבוה או PTH לא גבוה) – **Sevelamer** (רנוולה) ו-**Lanthanum** (פוסרינול). עוד אפשרות היום – Tenapanor שמונע ספיגה במעי.
- **ויטמין D פעיל** – **Calcitriol** ונגזרותיו – מוריד את הפרשת PTH. רלוונטי בעיקר לחולים עם היפוקלצמיה או היפרפארא שניוני למרות סופחי זרחן. עלול לגרום להיפרקלצמיה והיפרפוספטמיה (ע"י הגברת ספיגתם במעי).
- **תרופות קלצימימטיות** – **Cinacalcet** ו-Etelcalcetide – מעלות את הרגישות של תאי הפאראתירואיד לאפקט המדכא של קלציום. מוביל לירידה ב-PTH ובסידן בדם. בעיקר רלוונטי לחולים עם היפרפארא ראשוני לא מאחן עם ערכי סידן לא נמוכים.
המטרה היא לדכא את הפרשת **PTH** לרמות של 150-300 (**פי 2-9 מהגבול העליון של הנורמה**) – יש להימנע מדיכוי יתר כדי לא להגיע למחלת עצם אדינאמית.

הפרעות המטולוגיות בחולי CKD:

- **אנמיה:**
  - אנמיה נורמו-נורמו, יכולה להופיע כבר ב-CKD stage 3 וכמעט אוניברסלית ב-stage 4.
  - גורמים: הסיבה העיקרית – ייצור מופחת של **EPO**. פקטורים נוספים שתורמים: קיצור חיי ה-RBC, נטייה לדמם, חסר ברזל בשל ספיגה ירודה ודימום GI, פיברוזיס של מח העצם בשל היפרפאראתירואידיזם, דלקת כרונית, חסר חומצה פולית ו-B12, המוגלובינופתיות, מצבים קו-מורבידיים שעלולים לגרום לאנמיה. חמצת דווקא אינה גורמת לאנמיה.
  - סיבוכי האנמיה: עלייה ב-CO, הרחבה / היפרטרופיה של חדרי הלב, ירידה בהגנה מפני זיהומים, הפרעה בגדילה בילדים.
  - טיפול: ESA (**אנלוגים של אריתרופואטין**), תוספי **ברזל** (הדרישה לברזל גבוהה בחולים עלו לעומת שאר האוכלוסייה). בחולים לפני דיאליזה או בדיאליזה פריטוניאלית אפשר לנסות PO, לשים לב ש-IV מעלה רגישות לזיהומים חיידקיים. תוספי **B12 וחומצה פולית** למי שחסר. כעת במחקר – prolyl-hydroxylase inhibitor (מגבירים ייצור אנדוגני של EPO וספיגת ברזל ב-GI).
  - ESA הורידו משמעותית את הצורך במתן מנות דם וסיבוכיהן (כולל יצירת נוגדנים שיקשו על השתלת כליה בהמשך). מצד שני, לא הוכחו כמשפרים תוצאים CV, ונמצאו אולי מקושרים לעלייה בשבץ בחולי DM2, לעלייה באירועים תרומבואמבוליים ובהתקדמות של CKD. כמו כן ESA עלולים להעלות ל"ד. לכן, **HB יעד הוא 10.5-11**.
  - מצבים שעלולים להוביל לעמידות ל-ESA – דלקת חריפה / כרונית, דיאליזה לא מספקת, היפרפאראתירואידיזם קשה, איבוד דם כרוני / המוליזה, זיהום כרוני, ממאירות – במקרים אלה יהיה צורך במנות דם.

הפרעות קרדיווסקולריות בחולי CKD:

- **פריקרדיטיס אורמית:** אחד הסיבוכים של איס"כ מתקדמת, כיום רואים בעיקר בחולים עם היענות נמוכה או דיאליזה לא מספקת. קליניקה דומה לכל פריקרדיטיס. עלול לגרום באופן נדיר לטמפונדה. מהווה את אחת האינדיקציות לדיאליזה דחופה (אינדיקציה מוחלטת) – במקרה זה מבצעים ללא הפרין כדי למנוע דימום לפריקרד. במידה ויש נחל פריקרדיאלי חוזר או סימנים לטמפונדה – פריקרדיוצינטזיס.

טיפולים באיס"כ:

הפחתת יל"ד תוך גלומרולרי ופרוטאינוריה:

- בתגובה לאובדן נפרונים ישנה עלייה בלחצי פילטרציה בגלומרולוס – מדובר בתגובה שדווקא מחמירה את הנזק הכלייתי (גם אם הגורם הראשוני לפגיעה חלף). לכן, חשוב לשלוט ביל"ד גלומרולרי.
- היות שיל"ד גלומרולרי מגביר פרוטאינוריה – היא מהווה מדד לתהליך זה, וככל שטיפול יותר משפר פרוטאינוריה הוא יותר רנו-פרוטקטיבי.
- לכן, **בחולים עם איס"כ עם פרוטאינוריה** (כלומר דרך מנגנון של לחץ גלומרולרי מוגבר, כמו DM ומחלות גלומרולריות) – הטיפול הכי יעיל בהאטת התקדמות איס"כ – **ACEi/ARBs** (הרחבה ספרנטית ← הורדת ל"ד גלומרולרי). בחולים עם DM2 – גם SGLT2i. בחולים שלא סובלים ACEi/ARBs – ניתן להשתמש ב-**CCB** מסוג **נון-דהידרופירידינים** (ורפמיל ודילתיאזם).
- יעד ל"ד בחולי CKD עם פרוטאינוריה – 130/80.

דיאליזה:

- **קריטריונים להתחלת טיפול קבוע בדיאליזה:** נוכחות **סימפטומים אורמיים** (בחילות, הקאות, תת-תזונה, אנצפלופתיה, פריקרדיטיס, הפרעות דמם) – אינדיקציה מוחלטת; **היפרקלמיה**, **היפרוולמיה**, **חמצת** – שלא ניתן להשתלט עליהם באמצעים שמרניים; או **GFR<10**.
- התוויות לדיאליזה דחופה – דומות לנ"ל רק בלי GFR ועם קריטריון של הרעלות (ליתיום, מטפורמין).
- **אפשרויות טיפול:** המודיאליזה, דיאליזה פריטוניאלית – אין הבדל מהותי ביעילות, החלטה לפי העדפה ונוחות.
- **סיבוכי המודיאליזה:**
  - תת-ל"ד – הסיבוך האקוטי הנפוץ ביותר, בעיקר בחולים עם DM. הטיפול – הפסקת דיאליזה, מתן 100-250 מ"ל סליין איזוטוני (או אלבומין).
  - איס"ל high output – בחולים עם פיסטולה עורקית-ורידית וגראפטים.
  - זיהום של ה-dialysis access – סיכון: קטטר ללא תעלה > קטטר עם תעלה > גראפט > פיסטולה. מבין הקטטרים, פמורלי בסיכון הכי גבוה לזיהום.
- **פריטוניטיס ע"ר דיאליזה צפקית:**
  - סיבוך שכיח לדיאליזה פריטוניאלית ואחת הסיבות העיקריות למעבר להמודיאליזה (בזיהומים חוזרים).
  - **קליניקה**: כאבי בטן, חום ונחל דיאליזט עכור.
  - **אבחנה:** קליניקה מכוונת + לפחות 100 לויקוציטים מתוכם 50% PMN בנחל הפריטוניאלי (אם הדיאליזט שהה זמן קצר בבטן – לעיתים מסתפקים ב-50% PMN ללא קשר למספר אבסולוטי).
  - **מחוללים:** השכיחים הם חיידקי עור (קוקים גרם חיוביים כולל סטאף), ייתכנו חיידקים גראם שליליים אך הם פחות נפוצים. ייתכנו גם פטריות ומיקובקטריות.
  - **טיפול:** אנטיביוטיקה תוך צפקית או פומית שמכסה סטאף אוריאוס, CONS וגראם שליליים. לא כל המקרים מצריכים אשפוז או אנטיביוטיקה IV (רק בחולים ספטיים קשים). לא בכל המקרים יש להוציא את קטטר הדיאליזה (רק בזיהומים קשים ולא נשלטים, היעדר תגובה לאנטיביוטיקה, זיהום קשה בתעלת הקטטר, או כשיש מחולל עמיד כמו פסאודומונס או פטריה).

מחלות גלומרולריות:

כללי:

TABLE 314-2 Patterns of Clinical Glomerulonephritis

GLOMERULAR SYNDROMES	PROTEINURIA	HEMATURIA	VASCULAR INJURY
Acute Nephritic Syndromes			
Poststreptococcal glomerulonephritis*	+/++	++/+++	–
Subacute bacterial endocarditis*	+/++	++	–
Lupus nephritis*	+/++	++/+++	+
Antiglomerular basement membrane disease*	++	++/+++	–
IgA nephropathy*	+/++	+++*	–
ANCA small-vessel vasculitis*			
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	+/++	++/+++	++++
Microscopic polyangiitis	+/++	++/+++	++++
Churg-Strauss syndrome	+/++	++/+++	++++
Henoch-Schönlein purpura*	+/++	++/+++*	++++
Cryoglobulinemia*	+/++	++/+++	++++
Membranoproliferative glomerulonephritis*	++	++/+++	–
C_3 glomerulopathies	++	++/+++	–
Mesangioproliferative glomerulonephritis	+	+/++	–
Pulmonary-Renal Syndromes			
Goodpasture's syndrome*	++	++/+++	–
ANCA small-vessel vasculitis*			
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	+/++	++/+++	++++
Microscopic polyangiitis	+/++	++/+++	++++
Churg-Strauss syndrome	+/++	++/+++	++++
Henoch-Schönlein purpura*	+/++	++/+++*	++++
Cryoglobulinemia*	+/++	++/+++	++++
Nephrotic Syndromes			
Minimal change disease	++++	–	–
Focal segmental glomerulosclerosis	+++/++++	+	–
Membranous glomerulonephritis	++++	+	–
Diabetic nephropathy	++/++++	–/+	–
AL and AA amyloidosis	+++/++++	+	+/++
Light chain deposition disease	+++	+	–
Fibrillary-immunotactoid disease	+++/++++	+	+
Fabry's disease	+	+	–

GLOMERULAR SYNDROMES	PROTEINURIA	HEMATURIA	VASCULAR INJURY
Basement Membrane Syndromes			
Anti-GBM disease*	++	++/+++	–
Alport's syndrome	++	++	–
Thin basement membrane disease	+	++	–
Nail-patella syndrome	++/+++	++	–
Glomerular Vascular Syndromes			
Atherosclerotic nephropathy	+	+	+++
Hypertensive nephropathy*	+/++	+/++	++
Cholesterol emboli	+/++	++	+++
Sickle cell disease	+/++	+++*	+++
Thrombotic microangiopathies	++	++	+++
Antiphospholipid syndrome	++	++	+++
ANCA small-vessel vasculitis*			
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	+/++	++/+++	++++
Microscopic polyangiitis	+/++	++/+++	++++
Churg-Strauss syndrome	+++	++/+++	++++
Henoch-Schönlein purpura*	+/++	++/+++*	++++
Cryoglobulinemia*	+/++	++/+++	++++
AL and AA amyloidosis	+++/++++	+	+/++
Infectious Disease–Associated Syndromes			
Poststreptococcal glomerulonephritis*	+/++	++/+++	–
Subacute bacterial endocarditis*	+/++	++	–
HIV	+++	+/++	–
Hepatitis B and C	+++	+/++	–
Syphilis	+++	+	–
Leprosy	+++	+	–
Malaria	+++	+/++	–
Schistosomiasis	+++	+/++	–

- **מצבים הגורמים לירידת משלים** (מצבים דלקתיים שמלווים בשקיעת קומפלקסים אימוניים הכוללים משלים):
  - אנדוקרדיטיס זיהומית
  - לופוס
  - MPGN
  - תסחיף כולסטרול
  - Post-streptococcal GN
  - Serum sickness
  - Cryoglobulinemia (C4 נמוך, C3 תקין).

  לעומת זאת, מצבים המקושרים ל-ANCA הם לרוב pauci-immune בהיסטולוגיה ועם משלים תקין.
  כמו כן IgA nephropathy עם משלים תקין.
- **מחלות גלומרולריות שמטופלת בפלסמה-פרזיס:** anti-GBM GN, TTP, FSGS (בחולים עם הישנות בכליה מושתלת), IgA nephropathy עם RPGN.

תסמונת נפריטית – Acute nephritic syndromes:

- עיקר הפתופיזיולוגיה היא דלקת של הגלומרולי.
- קליניקה: המרכיב העיקרי הוא של **המטוריה**. בנוסף צפויה **פרוטאינוריה (לרוב לא בטווח הנפרוטי)**, **קאסטים של RBCs**, **פיוריה**, **יל"ד**, **אגירת נוזלים ועליית קריאטינין**.

לופוס נפריטיס:

- מעורבות כלייתית בלופוס היא אחת המניפיסטציות החמורות של המחלה ואחראית לחלק גדול מהתחלואה והתמותה ממנה.
- בכל חולה לופוס יש לבצע סקר להימצאות נפריטיס ע"י בדיקת שתן (**רוב החולים עם לופוס נפריטיס הם אסימפטומטיים** מבחינה זו).
- **Anti-DsDNA נמצא בקורולציה הכי טובה** להתפתחות לופוס נפריטיס. **היפוקומפלמנטמיה** מופיעה ב-70-90% ממקרי לופוס נפריטיס.
- **הסיווג הפתולוגי** של לופוס נפריטיס הוא שמכתיב את המהלך הקליני, פרוגנוזה והטיפול. לכן כמעט בכל החולים עושים ביופסיית כליה, והרבה פעמים יש צורך לחזור עליה כי יש אפשרות למעבר בין הסוגים. דרגות 3-5 הן אלו שעושות מחלה סוערת של תסמונת נפריטית (ולעיתים גם נפרוטית, בעיקר בסוג 5).

- **סיווג לופוס נפריטיס לפי הפתולוגיה הכלייתית:**

TABLE 314-3 Classification for Lupus Nephritis

Class I	Minimal mesangial	Normal histology with mesangial deposits
Class II	Mesangial proliferation	Mesangial hypercellularity with expansion of the mesangial matrix
Class III	Focal nephritis	Focal endocapillary ± extracapillary proliferation with focal subendothelial immune deposits and mild mesangial expansion
Class IV	Diffuse nephritis	Diffuse endocapillary ± extracapillary proliferation with diffuse subendothelial immune deposits and mesangial alterations
Class V	Membranous nephritis	Thickened basement membranes with diffuse subepithelial immune deposits; may occur with class III or IV lesions and is sometimes called mixed membranous and proliferative nephritis
Class VI	Sclerotic nephritis	Global sclerosis of nearly all glomerular capillaries

- 1-2 – הסוגים הקלים. המעורבות הכלייתית מינימלית, התפקוד הכלייתי תקין והפרוגנוזה מצוינת.
- 3 – Focal = פחות מ-50% מהגלומרולים מעורבים (הרבה פעמים מערב רק סגמנטים של הגלומרולי ולא את כולו). הם המהלך הכי וריאבילי. יש המטוריה ופרוטאינוריה, בחלק מהחולים גם משקע פעיל, תסמונת נפרוטית, יתר ל"ד וירידת GFR.
- 4 – Diffuse = מעל 50% מהגלומרולים מעורבים. הנגעים בגלומרולים יכולים להיות סגמנטריים (IV-S) או גלובלים (IV-G, מערבים את כל אזורי הגלומרולי). חולים אלו לרוב יציגו תסמונת נפריטית מלאה, ירידה בתפקוד כלייתי ויציגו anti-DsDNA גבוה ומשלים נמוך. ב-50% תהיה פרוטאינוריה בתחום הנפרוטי. יכולים להיות קרסנטים שיבואו עם RPGS. סוג זה עם הפרוגנוזה הכי גרועה ללא טיפול, כאשר IV-S יותר גרוע.
- 5 – מחלה ממברנוטית, דומה ל-MGN גם קלינית וגם היסטולוגית. 60% יתייצגו עם תסמונת נפרוטית או פרוטאינוריה פחות משמעותית. בדומה ל-IMN גם אלה בסיכון מוגבר לאירועי VTE. מיעוט מחולים אלו יתייצגו עם קליניקה של תסמונת נפריטית וירידה ב-GFR. תת-סוג של דרגה 5 שכולל בנוסף למרכיב הממברנוטי גם מרכיב פרוליפרטיבי (כמו סוג 4) נקרא mixed membranous and proliferative disease.
- 6 – מעל 90% של גלומרולים סקלרוטיים ו-ESRD. סוף הדרך.

- **הטיפול** בלופוס נפריטיס – לפי סיווג:
  - **סוגים 1-2** – מחלה קלה, **לא מטפלים**.
  - **סוגים 3-4** – טיפול אימונוסופרסיבי הכולל: **אינדוקציה** עם **סטרואידים במינון גבוה** + **ציקלופוספמיד** / **MMF** (סלספט) למשך 2-6 חודשים ← טיפול **אחזקה** עם **סטרואידים מינון נמוך יותר** יחד עם **MMF** או **Azathioprine**. אם מושגת רמיסיה הפורגנוזה הכלייתית מצוינת. בחולים דרגה 3 עם פרוליפרציה קלה – ניתן לשקול סטרואידים בלבד.
  - **דרגה 5** – מעט מידע לגבי טיפול ופרוגנוזה. בחולים **עם תסמונת נפרוטית חמורה, עליית קריאטינין ומהלך פרוגרסיבי** – **סטרואידים** + **תרופה אימונוסופרסיבית** נוספת. כמו כן **ACEi** או **ARBs** להפחתת פרוטאינוריה. תת-סוג mixed membranous and proliferative disease – יטופל כסוג 4.
  - **דרגה 6** – הסיכוי להפיכות נמוך ולכן לא מקובל לטפל עם אימונוסופרסיה.
- **פרוגנוזה**:
  - בהיעדר טיפול רוב החולים שמפתחים לופוס נפריטיס יתקדמו לאיס"כ סופנית.
  - **20%** מחולי לופוס נפריטיס **יגיעו ל-ESRD** ויזדקקו לדיאליזה או השתלה.
  - השתלת כליה (לרוב לאחר 6 חודשים של מחלה לא פעילה) – לרוב עם הישרדות טובה של השתל.

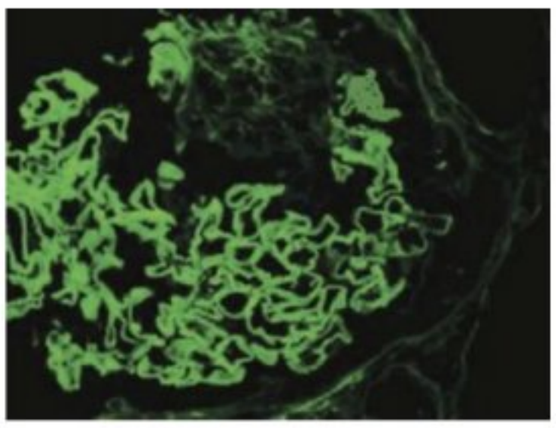
<u>Endocarditis-associated GN:</u>

- מהווה **תופעה אימונית של אנדוקרדיטיס** (אחת האפשרויות בקריטריון המינורי של דיוק הוא תופעות אימוניות ובתוכו GN). נובע משקיעת קומפלקסים אימוניים בממברנת הגלומרולוס. יתרחש לרוב במחלה ממושכת, **סאב-אקוטית** (כי לוקח 10-14 יום לקומפלקסים האימוניים להיווצר, בניגוד לתופעות הווסקולריות שיקרו יותר במחלה האקוטית כמו סטאף). יכולה להיות גם פגיעה כלייתית באנדוקרדיטיס הנובעת מאוטמים כלייתיים, אך אלו יגרמו יותר לכאב מותני והמטוריה ללא פגיעה בתפקוד כלייתי.
- יותר **נפוץ ב**מחלה ממושכת שלא טופלה, מחלה עם תרביות שליליות ואנדוקרדיטיס של צד ימין של הלב.
- מוביל ל**היפוקומפלמנטמיה** (ירידה של C3 וגם C4, בשל העובדה שמדובר בתופעה אימונית).
- **פתולוגיה:** מאקרו- מראה **flea-bitten** עם דימומים סאב-קפסולריים. מיקרו- משקעים אימוניים ומוקדים של נקרוזיס עם פרוליפרציה סביבם. פעמים רבות יהיו קרסנטים (עם תמונה קלינית של RPGN).
- **קליניקה:** המטוריה (מיקרו/מאקרו), פיוריה, פרוטאינוריה קלה, AKI או RPGN. בבדיקות דם **היפוקומפלמנטמיה** (גם C3 וגם C4), אנמיה נורמוציטית, RF, קריוגלובולינים, ANCA.

- **הטיפול**: טיפול אנטיביוטי מתאים למחולל, במשך 4-6 שבועות. במידה ומטופל בצורה נכונה – פרוגנוזה מעולה.

Anti-GBM disease:

- מחלה אוטואימונית בה מתפתחים נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים על הממברנה הבזאלית (נגד דומיין α3-NC1 בקולגן 4) מה שגורם לגלומרולונפריטיס עם מהלך דוהר.
- כאשר יש ביטויים ריאתיים (דימום ריאתי) – מדובר בתסמונת פולמונו-רנאלית בשם **Googpasture syndrome**.
- מופיע בשתי **קבוצות גיל:**
  1. גברים צעירים (סוף שנות ה-20) – התייצגות יותר דרמטית, לרוב של Goodpasture, עם המופטיזיס (בעיקר במעשנים), ירידת המוגלובין, חום, דיספניאה והמטוריה.
  2. גברים/נשים בשנות ה-60-70 – לרוב מחלה כלייתית מבודדת – פרוגנוזה כלייתית פחות טובה.



- **אבחנה:**
  - **ביופסיית כליה דחופה** שתדגים נקרוזיס פוקלי או סגמנטלי שבהמשך מוביל לקרסנטים. באימונופלורסנציה תיראה **שקיעה לינארית** של נוגדנים anti-GBM מסוג IgG.
  - ניתן למדוד **בסרום נוגדנים anti-GBM** (חשוב לבדוק ספציפיים **נגד α3-NC1** כי בתסמונות פאראנאופלסטיות יכול להיות נגד α1-NC1). ב-10-15% גם יהיה pANCA חיובי (פרוגנוזה טובה).
- **גורמים פרוגנוסטיים:**
  - מקושרים לפרוגנוזה טובה – נוכחות נוגדני ANCA, נוכחות דימום ריאתי במקביל למחלה כלייתית.
  - מקושרים לפרוגנוזה גרועה – נוכחות מעל 50% קרסנטים ופיברוזיס מתקדם בביופסיית כליה, קריאטינין מעל 5-6, אוליגוריה, צורך בדיאליזה אקוטית (כלומר אם אתה מתייצג עם מחלה כלייתית יותר קשה).
- **טיפול:**
  - **פלסמה-פרזיס** + **פרדניזון** + **ציקלופוספמיד** ← לשקול אחזקה עם מדכאי חיסון במינון נמוך עד שטייטרים של נוגדנים שליליים.
  - יש **לחכות עם השתלה** לפחות 6 חודשים עד שהנוגדנים הופכים ללא מדידים.

IGA nephropathy:

- מחלה שמאופיינת באופן קלאסי ב**המטוריה אפיזודית יחד עם שקיעה של IgA במזנגיום** (הממצא הפתוגנומוני בביופסיה).
- **אפידמיולוגיה:** אחת הצורות השכיחות של GN בעולם. שכיחה יותר ב**גברים צעירים**. בעיקרה מחלה ספורדית, אך יש צורה משפחתית.
- קיים קשר קליני ומעבדתי בין מחלה זו ל-Henoch-Schönlein purpura (IgA וסקוליטיס).
- **אבחנה:** למרות שיכולה להיות עליה של IgA בדם ב-20-50% מהחולים ונוכחות משקעי IgA בביופסיות עור ב-15-55%, **ביופסיית כליה נדרשת ע"מ לאשש את האבחנה** (התרחבות מזנגיום בשל שקיעת קומפלקסים אימוניים עם IgA).
- **קליניקה:**
  - הביטוי האופייני – **המטוריה מאקרוסקופית אפיזודית** חוזרת **תו"כ / מיד אחרי URTI**.
  - יכולה להיות בנוסף **המטוריה מיקרוסקופית אסימפטומטית מתמשכת**.
  - הרבה פעמים יש גם **פרוטאינוריה** אך לרוב לא בטווח הנפרוטי.
  - באופן נדיר תהיה איס"כ חדה או RPGN.
- **פרוגנוזה:**
  - נחשבת מחלה קלה יחסית – כ-30% יעברו רמיסיה מלאה, הרבה יישארו עם המטוריה אך תפקוד כלייתי תקין. ב-25-30% תהיה איס"כ עם התקדמות איטית ל-ESRD לאחר 20-25 שנים.
  - **ג"ס למחלה עם פגיעה בתפקוד כלייתי** – נוכחות פרוטאינוריה (הכי מנבאת) או יל"ד, היעדר אירועים חוזרים של מאקרוהמטוריה, מין זכר, גיל מבוגר בהופעה.

- **טיפול:** אין הסכמה על טיפול אופטימלי.
  - בחולים אסימפטומטיים עם תפקוד כלייתי יציב – מעקב בלבד.
  - **כאשר יש פרוטאינוריה או איס"כ – ACEi**. אם לא מגיבים – אפשר לשקול סטרואידים או טיפול אימונוסופרסיבי (לא הראה תוצאות חד משמעיות).
  - כאשר יש **RPGN** (נדיר) – **סטרואידים** + **תרופות ציטוטוקסיות** + **פלסמה-פרזיס** (כמו כל הדברים שמתווכים נוגדנים).
  - שמן דגים וטונזילקטומי נמצאו יעילים במחקרים קטנים.

Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN):

- GN מתווכת מערכת החיסון המאופיינת בעיבוי הממברנה הבזאלית יחד עם פרוליפרציה מזנגיאלית (ועל כן שמה).
- תגרום לרוב **לתסמונת נפריטית** (בניגוד ל-MGN שתגרום לרוב לנפרוטית).
- ל-70% מהחולים תהיה **ירידה במשלים**.
- **סיווג** (עפ"י היסטולוגיה):
  - **סוג 1** – הכי נפוץ והכי פרוליפרטיבי. מתווך **קומפלקסים אימוניים**. בביופסיה מראה של **Tram tracks** (המזנגיום המשגשג מרחיק את הממברנה הבזאלית מתאי האנדותל). לרוב קשור לזיהום כרוני ב-**HBV/HCV**, מחלות אוטואימוניות כמו **SLE**, **קרגיוגלובולינמיה** או גאמופתיות מונוקלונליות (**MM**).
  - סוגים 2-3 – לרוב מתווכי משלים. לרוב אידיופתיים.

Type I Disease—Most Common
Idiopathic
Infection: Subacute bacterial endocarditis, hepatitis B and C, fungal and parasitic infections
Autoimmune diseases: Systemic lupus erythematosus, cryoglobulinemia, Sjögren's
Monoclonal gammopathies: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, myeloma, monoclonal gammopathy of renal significance
Cancer: Lung, breast, and ovary (germinal)
Type II Disease
Idiopathic
Dense deposit disease (immunoglobulin-mediated)
Type III Disease
Idiopathic

- **קליניקה:** פרוטאינוריה, המטוריה ופיוריה (תסמונת נפריטית). יכולים להיות סימפטומים סיסטמיים (עייפות, חולשה). **ב-25%** יהיה מופע של **RPGN**.
- **טיפול:**
  - במידה ויש **פרוטאינוריה – מעכבי RAAS** (ACEi או ARBs).
  - **ב-MPGN ראשוני – סטרואידים**. יש דיווחים על יעילות של תרופות אימונוסופרסיביות אחרות.
  - ב-MPGN שניוני – טיפול במחלת הבסיס.
  - אם יש **בעיה במשלים** (כמו **C3 Glomerulonephritis**) – **Eculizumab** (נוגדן נגד C5 המאוקטב ע"י C3).
- **פרוגנוזה:**
  - 50% יפתחו ESRD תוך 10 שנים ו-90% יפתחו איס"כ בתוך 20 שנה.
  - חולים עם MPGN ראשוני בסיכון גבוה לחזרה של המחלה בכליה מושתלת.

תסמונת נפרוטית – Acute nephrotic syndromes:

- המרכיב העיקרי הוא של **פורטאינוריה משמעותית – מעל 3 גרם** לממה. בנוסף יופיעו **יל"ד**, **היפרכולסטרולמיה**, **היפואלבומינמיה**, **בצקת** / אנאסארקה, **קרישיות יתר** (נטייה ל-VTE ובעיקר renal vein thrombosis). יכולה להיות גם המטוריה מיקרוסקופית. GFR בחולים אלה יכול בשלב ראשון להיות תקין, וכאשר תפקוד כלייתי נפגע זה לרוב תהליך של חודשים ואף שנים. יש קשר בין רמת ההיפואלבומינמיה לסיבוכי המחלה.
- יכול להיות ראשוני או משני למחלה סיסטמית:
  - **סיבות ראשוניות** עיקריות: **minimal change** (פחות במבוגרים), **FSGS** , **MGN**.
  - **מחלות סיסטמיות**: **עמילואידוזיס**, **מיאלומה**, לופוס, נפרופתיה **סכרתית**.
- הטיפול לרוב יכלול ACEi/ARB (פרוטאינוריה משמעותית), ובמחלה ראשונית בלבד גם אימונוסופרסיה.

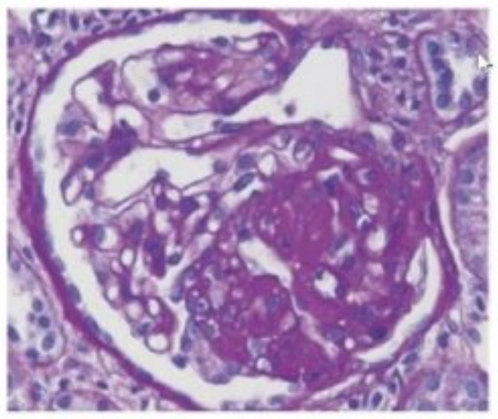
Minimal change disease:

- הסיבה השכיחה ביותר לתסמונת נפרוטית בילדים (70-90%), לעומת זאת לא מאוד שכיחה במבוגרים (10-15%).
- לרוב מחלה ראשונית, אך נמצאה **אסוציאציה לאלרגיות**, **הודג'קין לימפומה** ושימוש ב-**NSAIDs** (דברים שיכולים לראות בילדים), ליתיום וזיהומים מסוימים.

- **בביופסיה:** ללא שינויים גלומרולריים במיקרוסקופ אור, באימונופלורסנציה ללא משקעים, אולם במיקרוסקופ אלקטרונים תהיה השטחת רגליות הפודוציטים.
- **קליניקה:** תסמונת נפרוטית עם פרוטאינוריה מאסיבית. יל"ד יותר במבוגרים. אלרגיות / סימנים אטופיים יותר בילדים. תיתכן פגיעה בתפקוד כלייתי ב-25-40% מהמקרים, אך לרוב תפקוד חוזר לבסיס לאחר רמיסיה. הפגיעה בתפקוד כלייתי במבוגרים נראה יותר בחולים עם פרוטאינוריה ובצקת תוך כלייתית.
- **<u>טיפול: סטרואידים</u>** (למרות שהרבה מהילדים יכולים לחוות רמיסיה ספונטנית). במבוגרים לרוב נדרש טיפול ארוך יותר ואחוזי התגובה מעט נמוכים יותר אך עדיין טובים. במידה ויש חזרות רבות לעיתים יש צורך בטיפול אימונוסופרסיבי אחר.
- הפרוגנוזה ארוכת הטווח פחות טובה כאשר יש איס"כ חדה או עמידות לסטרואידים.

<u>Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS):</u>

- <u>הסיבה השכיחה ביותר לתסמונת נפרוטית במבוגרים!</u> **אחראית על כשליש ממקרי תסמונת נפרוטית** במבוגרים (וחצי מהמקרים ב-african americans – קשר ל-APOL1).
- **בפתולוגיה** לרוב הגלומרולי הנגועים יהיו באזור corticomedullary junction (אם הביופסיה לא עמוקה מספיק יתפספסו).
- **אטיולוגיה:** עשויה להיות **ראשונית** (אדיופטית) או **משנית**:
  - **זיהומי** – <u>HIV</u>, הפטיטיס B, parvovirus
  - **דברים שפוגעים בפרפוזיה** כלייתית – <u>יתר ל"ד</u>, <u>אמבולי של כולסטרול</u>, sickle cell.
  - **אינסולטים לכליה** – Reflux nephropathy, נפריטיס משני להקרנות.
  - **תרופות וסמים** – <u>הרואין</u>, אקסטזי, תרופות אנלגטיות, <u>ביספוספונטים</u>.
  - **גנטי** – familial podocytopathies (כולל Fabry's disease).

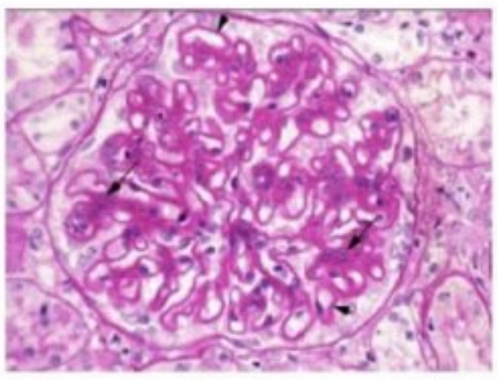


- **קליניקה:**
  - הקליניקה העיקרית היא פרוטאינוריה (ברמות שונות).
  - יכול להתייצג גם עם המטוריה, יל"ד והחמרה בתפקוד כלייתי.
  - נדיר שמתרחשת רמיסיה ספונטנית, אך השגת רמיסיה עם טיפול משפרת את הפרוגנוזה משמעותית.
- **טיפול:**
  - **מעכבי RAS** (ACEi או ARBs).
  - **<u>אין מקום לטיפול אימונוסופרסיבי ב-FSGS גנטי</u>** (שבסיסו בעיה בפודוציטים) **<u>או משני</u>** למחלה אחרת (כולל יל"ד) – אז הטיפול הוא במחלת הרקע עצמה.
  - בחולים עם **FSGS ראשוני** (שבסיסו אימוני) **ופרוטאינוריה בטווח נפרוטי** – יש מקום לטיפול ב**סטרואידים**, אך התגובה איטית ופחותה משמעותית ממחלות אחרות בקבוצה. יש עדויות שטיפול בציקלוספורין בחולים שהגיבו לסטרואידים משמר את הרמיסיה.
  - **<u>בהישנות של FSGS בכליה מושתלת</u>** (<u>קורה ב-30% מהמקרים, בעיקר בראשוני</u>) – רבים יגיבו ל**<u>פלסמה-פרזיס</u>**.

<u>Membranous Glumerulonephritis:</u>

- **אפידמיולוגיה:**
  - **אחת הסיבות השכיחות לתסמונת נפרוטית במבוגרים** (25% מהמקרים, <u>שנייה בשכיחות אחרי FSGS</u>, מהווה את הסיבה השכיחה ביותר לתסמונת נפרוטית בקשישים).
  - שיא ההופעה בגיל 30-50, <u>שכיח פי 2 בגברים</u>.
- <u>ב-70-80% אידיופטי</u>. ב-20-30% מהמקרים – **שניוני** ומקושר ל: **<u>ממאירות (סולידית</u>** – שד, ריאה, קולון), מחלות **ראומטיות** (לופוס, RA, האשימוטו ועוד), **זיהומים** (<u>הפטיטיס C/B</u>, סיפיליס, מלריה, שכיסטוזומיאזיס, צרעת), **מחלות סיסטמיות** אחרות (סוכרת, קרוהן, IgG4 disease, סרקואידוזיס ועוד) או תרופות (זהב, NSAIDs, anti-TNF).

- ב-70% מהחולים עם **idiopathic MGN** מופיע נוגדן נגד **PLA2R** המצוי על פודוציטים – רמת הנוגדנים בדם נמצאת בקורולציה לחומרת המחלה, סבירות לרמיסיה ספונטנית ותגובתיות לטיפול. MGN שניוני ומחלות כליה אחרות לא מציגים את הנוגדן הזה ולכן יכול להיות אבחנתי.



- **היסטולוגיה**:
  - המאפיין ההיסטולוגי – עיבוי אחיד של ממברנת הבסיס בגלומרולוס (בשל שקיעת IgG ו-C3). באימונופלורסנציה צביעת IgG באופי גרנולרי. דומה ללופוס נפריטיס V.
  - יש שיטת דירוג של המחלה לפי היסטולוגיה, אך הוכח שדרגת ה- interstitial fibrosis המשני למחלה יותר מנבא את התקדמותה מאשר דרגת ה-MGN עצמה.
- **קליניקה:** 80% יתייצגו עם תסמונת נפרוטית ופרוטאינוריה לא סלקטיבית. המטוריה מיקרוסקופית יכולה להופיע אך פחות מאשר למשל FSGS.
- **פרוגנוזה ומהלך:**
  - **שלישים**: שליש יעברו רמיסיה ספונטנית, שליש יחוו אירועים חוזרים של תסמונת נפרוטית אך ללא החמרה בתפקוד כלייתי ושליש יפתחו איס"כ או ימותו.
  - מבין המחלות שגורמות לתסמונת נפרוטית – MGN **הכי גורם לסיבוכים תרומבוטיים** כולל renal vein thrombosis ו-VTE.
  - ג"ס לפרוגנוזה פחות טובה – זכר, גיל מבוגר, יל"ד, פרוטאינוריה פרסיסטנטית.
- **טיפול:**
  - טיפול תומך – בבצקת, דיסליפידמיה ויל"ד. כמו כן **ACEi** או **ARBs**.
  - **ב-MGN שניוני – טיפול במחלת הבסיס**.
  - במטופלים עם **MGN ראשוני** (IMN) **ופרוטאינוריה פרסיסטנטית** (>3 גרם) – טיפול **אימונוסופרסיבי** (ההמלצות היום: סטרואידים + ציקלופוספמיד / chlorambucil / MMF = סלספט / ציקלוספורין / ריטוקסימאב).
  - בחולים עם היפואלבומינמיה – **לשקול א"ק** (בשל סבירות גבוהה ל-VTE).

נפרופתיה סוכרתית:

- **הסיבה השכיחה ביותר לאיס"כ בעולם!** 40% מחולי סוכרת יפתחו נפרופתיה.
- **ג"ס:** היפרגליקמיה, יל"ד, דיסליפידמיה, עישון, היסטוריה משפחתית של נפרופתיה סוכרתית.
- **בביופסיה:** הרחבה של המזנגיום וסקלרוזיס שלו ← גלומרולוסקלרוזיס נודולרי – **קימלשטיין ווילסון** ← שינויים סקלרוטיים קשים.
- **מהלך טבעי:**
  - 5 שנים ראשונות של המחלה – היפרפילטרציה גלומרולרית והיפרטרופיה של הכליות.
  - לאחר 5-10 שנים – מיקרואלבומינוריה (יחס אלבומין לקריאטינין 30-300 מ"ג/ג').
  - 5 שנים לאחר מכן – פרוטאינוריה.
  - כ-50% מהחולים עם פרוטאינוריה מגיעים לאיס"כ כלייתית מתקדמת תוך 5-10 שנים.
  - אולם, עד 24% מ-DM1 ו-50% מ-DM2 עם CKD יהיו נורמואלבומינוריים.
- **בדיקת סקר:** ההמלצה היא לבדוק שתן **למקירואלבומינוריה** 5 שנים לאחר הופעת Type 1 ומייד באבחון type 2, ומאז כל שנה.
- **אלבומינוריה** מהווה את **הפרדיקטור** הכי חשוב **לירידה מהירה ב-GFR**.
- יש **קשר בין רטינופיה** לנפרופתיה (**יותר ב-type 1** שם ב-90% מהחולים עם נפרופתיה יש גם רטינופתיה לעומת 60% ב-type 2).
- בניגוד למחלות אחרות שגורמות לאיס"כ, במקרה של נפרופתיה סוכרתית **הכליות תהיינה גדולות** גם במחלה כרונית.
- לרוב האבחנה מבוצעת ללא צורך בביופסיה.
- **טיפול: ARBs/ACEi** ו-**SGLT2** – נמצאו כמאטים את ההתקדמות של איס"כ.

עמילואידוזיס כלייתי:

- ייראה בצביעת **Congo red**. פירוט תחת "עמילואידוזיס" (בהמטולוגיה).

Fabry's disease:

- **X linked**, פעילות ירודה של אלפא-גלקטוזידאז A המובילה ל**אגירה** מוגברת של Globotriaosylceramide.
- האיברים המעורבים: אנדותליום של כלי הדם, לב, מוח, כליות.
- **קליניקה:**
  - מופיע בזכרים בזמן הילדות, עם הזמן מפתחים CM, מחלה צרברווסקולרית ופגיעה כלייתית.
  - תמותה סביב גיל 50.
  - הנפרופתיה לרוב מופיע בעשור השלישי לחיים, עם פרוטאינוריה ולעיתים המטוריה מיקרוסקופית או תסמונת נפרוטית. בבדיקת שתן – גופיפים אובאליים של שומן.
- **בביופסיה של הכליה:** תאי אפיתל גלומרולריים מוגדלים ומלאים בווקואולות קטנות וצלולות (**Zebra bodies**). בסופו של דבר התפתחות מופע של **FSGS**.
- **אבחנה:** ע"י מדידת פעילות אלפא-גלקטוזידאז A ובדיקה גנטית. לעיתים ביופסיית כליה מועילה באבחנה.
- **טיפול:**
  - **ARBs** / **ACEi**
  - **רקומביננט של אלפא-גלקטוזידאז A** / **migalastat** (שפרון שמעביר אלפא-גלקטוזידאז A וככה מפנה את המאגרים שנוצרים במחלה). לעיתים נוצרים נוגדנים מנטרלים נגד האלפא-גלקטוזידאז A הרקומביננטי (כי הגוף לא מכיר אותו).

<u>עוד מחלות גלומרולריות:</u>

<u>Alport's syndrome:</u>

- **ביטוי קלאסי:**
  - כליות: **המטוריה**, הידקקות והתפצלות של ה-**GBM** ← פרוטאינוריה קלה (פחות מ-1-2 גרם ביממה) ← גלומרולוסקלרוזיס כרוני ← **כשל כלייתי**.
  - שמיעה: **חירשות** סנסורי-נוירולוגית.
  - עיניים: חלק מהחולים גם יפתחו **lenticonus** / רטינופתיה dot on flake.
  - באופן נדיר leiomyomatosis.
- היעדר ביטויים חוץ כלייתיים לא שולל את האבחנה!
- **ב-85%** מהמקרים **X-linked** עם בעיה ב-$\alpha 5$ של קולגן IV (במקרה זה אפשר לעשות גם ביופסיית עור כי $\alpha 5$ מופיע גם בעור). **ב-15% אוטוזומלרי רצסיבי** עם בעיה ב-$\alpha 3/\alpha 4$ של קולגן IV (לרוב בגיל צעיר יותר).
- **טיפול:**
  - **ACEi** להאטת התקדמות המחלה הכלייתית.
  - **השתלת כליה** – למרות שהרבה מהמטופלים יפתחו נוגדנים נגד ה-GBM (כי הגוף לא מכיר את הקולגן התקין), ההישרדות של השתל טובה.

<u>תסחיף כולסטרול:</u>

- סיבה מוכרת לאיס"כ חדה.
- יכול להתרחש באופן **ספונטני** או <u>לאחר מניפולציה של כלי דם</u> (למשל **צנתור** עם התעסקות באאורטה, <u>או בעת שימוש ב**נוגדי קרישה**</u>).
- **איברים שיכולים להיות מעורבים:**
  - כליות – פגיעה קפילרית גלומרולרית שמובילה ל-FSGS. יכולה להיות <u>המטוריה, פרוטאינוריה קלה והתפתחות איס"כ</u> (לרוב מתפתח במשך שנים).
  - מוח – <u>TIA</u>.
  - גפיים – <u>איסכמיה בגפיים</u> (blue toe).
  - עור – ליבידו רטיקולריס.
  - רשתית – Hollenhost plaques.
- **במעבדה** יכולים להופיע (לא תמיד): **<u>אאוזינופיליה</u>**, אאוזינופילוריה, **רמות משלים נמוכות**.
- **אבחנה**: דפיניטיבית ע"י **ביופסיית כליה** – נראים בקיעים (לא רואים את הכולסטרול עצמו כי הוא נשטף במהלך הצביעה של הביופסיה), תסנין מונונוקלארי סביב כלי הדם.

- **טיפול**:
  - **אין** טיפול דפיניטיבי.
  - טיפול בנוגדי קרישה מהווה ג"ס – יש **להפסיק נוגדי קרישה** בעת אבחנה.
  - לסטרואידים אין השפעה.
  - **מניעת הישנות** ע"י שליטה ביל"ד, דיסליפידמיה והפסקת עישון.

נושאים נוספים בנפרולוגיה:

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD):

- מחלה גנטית המורשת באופן **אוטוזומלי דומיננטי** (הצורה הרצסיבית נדירה יותר ופוגעת בעיקר בילדים).
- עיקר התחלואה נובעת מהיווצרות **ציסטות מרובות בכליות** דו"צ עם התפתחות **איס"כ מתקדמת** עד כדי ESRD בכ-60% (אבל יש להם מהלך טוב יותר כשהם כבר מגיעים לדיאליזה). צפויה הגדלת כליות. ביטויים כלייתיים אחרים – זיהום ציסטה, דימום לציסטה, נפרוליתיאזיס ויל"ד.
- **ביטויים חוץ כלייתיים**:
  - ציסטות בכבד – הביטוי החוץ כלייתי הכי שכיח.
  - סיכון מוגבר לדימום תת-עכבישי (SAH), אניוריזמות במעגל ע"ש ווילים.
  - הפרעות מסתמיות – בעיקר mitral valve prolapse (MVP).
  - דיברטיקולוזיס של המעי הגס.
  - בקעים של דופן הבטן.

(כלומר כל מיני דברים כאלה של רקמות חיבור)

- **אבחנה** – על סמך הדמיה וסיפור משפחתי מתאימים.
- **טיפול** –
  - אין טיפול ספציפי שמונע גדילת ציסטות או התקדמות לאיס"כ.
  - הטיפולים מתמקדים בהאטת התקדמות המחלה הכלייתית והפחתת סיכון CV.
  - יש לשמור על ל"ד <140/90 – ע"י מעכבי RAS.
  - טיפול ב-Tolvaptan (מעכב רצפטור לואזופרסין בכליה) – לחולים בסיכון למחלה rapidly progressive.
  - במקרה של זיהום ציסטה – אנטיביוטיקות שיכולות לחדור אליה (כמו רספרים, קווינולון וסינטו) תכל'ס טיפול שניתן בכל מקרה ל-pyelonephritis... משך הטיפול – 4-6 שבועות.

Chronic interstitial nephritis:

- מחלה כרונית של האינטרסטיציום בכליה.
- **אטיולוגיות**:
  - בעבר הייתה בעיקר משנית לחשיפה למתכות כבדות ושימוש במשככי כאבים ספציפיים.
  - כיום – בעיקר משנית ל**נזק איסכמי לכליה** או **מחלה גלומרולרית** ראשונית.
  - סיבות נוספות – Reflux nephropathy, אנמיה חרמשית, חשיפה תרופתית (**ליתיום**, **מעכבי קלצינאורין** כמו טקרולימוס או ציקלוספורין), **היפראוריצמיה**, **היפרקלצמיה** ו**היפוקלמיה**.

השפעת ליתיום על הכליה:

- לליתיום מספר השפעות על הכליה:
  - **Nephrogenic diabetes insipidus (NDI)** – השכיחה מבין השפעות ליתיום על הכליה. מתבטא בפוליאוריאה ופולידיפסיה. היות שליתיום נאגר ב-principal cells ע"י כניסתו דרך תעלות ENaC – מתן של אמילוריד יכול למנוע / לטפל ב-NDI.
  - ליתיום יכול גם להגביר הפרשת PTH (מוריד את הרגישות של בלוטת הפאראתירואיד לסידן) ← **היפוקלציאוריה** ← **היפרקלצמיה** ← מחמירה את ה-NDI.
  - **Chronic tubulointerstitial nephritis (CIN)** – מחלה כלייתית כרונית שמובילה עם הזמן לאיס"כ מתקדמת. פחות שכיחה, מתרחשת לאחר שימוש ממושך (מעל 10-20 שנים) בתרופה,

בייחוד בחולים עם אירועים חוזרים של רמות טוקסיות של ליתיום בדם (כלומר זה לא שרמה גבוהה עושה איס"כ חריפה, אלא שרמות גבוהות חוזרות גורמות לפיתוח איס"כ כרונית). בביופסיה – פיברוזיס אינטרסצטיציאלי ואטרופיה של טובולים שהם מחוץ לפרופורציה לעומת השינויים הגלומרולריים והווסקולריים, יחד עם ציסטות והרחבות של טובולים דיסטליים. החולים עם נפרופתיה המקושרת לליתיום לרוב אסימפטומטיים עם פרוטאינוריה מינימלית, מעט לויקוציטים בשתן ול"ד תקין. חלק מפתחים פרוטאינוריה יותר משמעותית בשל FSGS שניוני, שבתורו יכול לתרום להחמרת התפקוד הכלייתי.

- **טיפול:**
  - יש לעקוב אחר תפקודי כליות בחולים שנוטלים ליתיום, ובעיקר להיות זהירים עם בחולים עם מחלת כליות ברקע.
  - **טיפול ב-NDI כרוני משני לליתיום** – **אמילוריד** (מפחית את כניסת הליתיום ל-principal cells), הקפדה על **שתייה מרובה** (הרבה פעמים מספיק כלי למנוע היפרנתרמיה), **תיאזידים** (מובילים להיפוולמיה וכך מגבירים ספיגה בטובול הפרוקסימלי, בניגוד לפוסיד שמפחית יכולת ריכוז שתן ודווקא יכול להחמיר היפרנתרמיה).
  - כאשר מתגלה נפרופתיה משנית לליתיום – לרוב אין מה להפסיק את הטיפול בליתיום (פעמים רבות הוא הכרחי ובמילא המחלה הכלייתית היא בלתי הפיכה ותתקדם ל-ESRD). מה שעושים זה ניטור רמות ליתיום באופן תכוף ולהתאים מינון בהתאם למניעת רמות טוקסיות.

קרדיולוגיה:

פרפור עליות:

כללי:

- **אפידמיולוגיה:** AF זאת הפרעת הקצב הפרסיסטנטית השכיחה ביותר. השכיחות עולה עם הגיל (95% מהחולים עם AF הם מעל גיל 60). השכיחות מעל גיל 80 היא כ-10%. מעט יותר נפוץ בגברים, יותר נפוץ בלבנים.
- **גורמי סיכון לפיתוח AF:** גיל, מחלת לב ברקע, יל"ד, DM, היסטוריה משפחתית, השמנת יתר, OSA.
- **טריגרים לפרפור:** היפרתירואידיזם, הרעלת אלכוהול, MI, PE, פריקרדיטיס, ניתוח לב.
- **סיבוכים:** תמותה פי 1.5-1.9 משאר האוכלוסייה, סיכון לשבץ (גורם לכרבע ממקרי השבץ), דמנציה, פגיעה בתפקוד הלב וקרדיומיופתיה (במידה והקצב לא נשלט למשך זמן ארוך – TIC).
- **סיווג AF:**
  - Paroxysmal – אירוע AF שמופיע באופן ספונטני ונגמר תוך פחות משבוע.
  - Persistent – נמשך מעל שבוע ופחות משנה.
  - Long standing-persistent – נמשך מעל שנה.

טיפול בפרפור עליות אקוטי:

- בחולה עם פרפור ש**אינו יציב** (קיפוח המודינאמי, בצקת ריאות או אנגינה משמעותית) – יש **להפוך** את הקצב חשמלית (היפוך מסונכרן) / תרופתית (לרוב Ibutilide = sotalol) באופן דחוף.
- במידה והחולה **יציב**, גיל הפרפור ידוע ומשכו **<48 שעות** – ניתן לעשות **ניסיון היפוך** (תרופתי או חשמלי).
- במידה והחולה **יציב** וגיל הפרפור **>48 שעות** או לא ידוע – אין לעשות היפוך בשל חשש לתרומבואמבוליזם. במצב זה ניתן לעשות היפוך רק אם אחת מהאופציות מתקיימת: 1. החולה על **אנטי-קואגולציה למשך לפחות 3 שבועות** (במקום אחר כתוב 4 שבועות). 2. החולה השלים **TEE** ו**נשלל קריש** דם באוזנית עליה שמאל. לאחר ההיפוך יש לתת לפחות עוד 4 שבועות של א"ק (ואם יש התוויה לפי CHA_2DS_2 VASc אז ממשיכים). עד להיפוך יש להתחיל טיפול בא"ק ובתרופות להאטת קצב (BB או CCB). חשוב לשים לב שבשלב האקוטי סביב היפוך – יש לתת א"ק בלי קשר ל- CHA_2DS_2 VASc!!!

Rate control:

- **Rate control אקוטי** – בעזרת BB או CCB (נון-דהידרופירידינים – ורפמיל או דילתיאזם). במשך שנים רבות גם נתנו דיגוקסין, אך יש עדויות חדשות על עליה בתמותה בחולים שטופלו בדיגוקסין.
- **Rate control כרוני:**
  - בחולים עם AF כרוני, מטרת ה-rate control היא להפחית סימפטומים ולמנוע הידרדרות של תפקוד חדר שמאל.
  - משתמשים ב-**BB** ו-**CCB** – לבד או בקומבינציה.
  - **יעד קצב לב** שמגדיר Rate control מספק (לשם מניעת TIC) מוגדר כקצב לב **<80** במנוחה שעולה עד **<100** במאמץ קל כמו הליכה. אם יש קושי בלהשיג מטרות אלו, ניתן לעיתים להסתפק ביעד של <110 במנוחה בתנאי שזה לא גורם לסימפטומים ותפקוד הלב תקין (במקרה זה יש לבצע הערכות חוזרות של תפקוד הלב).

Rhythm control:

- במחקרים ישנים הראו שתרופות אנטיאריתמיות לא שיפרו הישרדות ביחס ל-Rate control וגרמו ליותר אשפוזים. **מחקר יחסית חדש** שבדק טיפול ב-**Rhythm control (תרופתי או אבלציה) בשלב מוקדם** (פחות משנה מהאבחנה) הראה **ירידה באירועים CV** (כולל מוות ושבץ).
- מחקר שבדק חולים **עם HFrEF הראה שיפור בהישרדות** של מטופלים שעברו אבלציה לעומת טיפול בתרופות אנטי-אריתמיות.

- **לרוב בוחרים טיפול ב-Rhythm control במטופלים עם:** AF פרוקסיזמלי סימפטומטי, אירועים חוזרים של AF סימפטומטי פרסיסטנטי (אלא אם התדירות שלהן מאוד נמוכה ומאפשרת היפוך כשזה קורה), AF עם קושי לשלוט בקצב, AF שהוביל לירידה בתפקוד לב שמאל או שמחמיר איס"ל.
- **היום יש טרנד לכיוון של אבלציה בשלב מוקדם**, בעיקר בחולים paroxysmal AF.
- גם בחולים עם Rhythm control שנראה שמצליחים להישאר בסינוס – **יש להמשיך לתת א"ק** במידה ו-CHA_2DS_2 VASc מצדיק זאת.

<u>אפשרויות Rhythm control:</u>

- **תרופות אנטי-אריתמיות:**
  - **Class I** – חוסמי תעלות **נתרן**. דוגמאות: **Flecainide**, **Propafenone**, **Disopyramide** – אפשריות עבור חולים ללא מחלת לב מבנית. <u>אסורים בחולים עם מחלת לב קורונרית או איס"ל</u> (בעלות אפקט יונוטורופי שלילי ופרו-אריתמיות).
  - **Class III** – חוסמי תעלות **אשלגן**:
    - **Sotalol** ו-**Dofetilide** – אפשר לתת במחלת לב קורונרית או מבנית, אבל עם <u>סיכון של כ-3% להארכת QT ו-TdP</u>. יש להתחיל טיפול זה בבי"ח תחת ניטור אק"ג. לאור זאת <u>שמורה לרוב לחולים שלא יכולים לקבל Class I</u> בשל מחלת לב מבנית או קורונרית.
    - **Dronedarone** – <u>מעלה תמותה בחולים עם איס"ל או Long standing-persistent AF</u>.

    כל התרופות עד כה – עם יעילות חלקית של כ-30-50% בחולים עם paroxysmal AF.
    - **Amiodarone** – יותר אפקטיבי (שומר על סינוס בכ-2/3 מהחולים). ניתן לתת בחולים עם איס"ל ומחלת לב קורונרית. אולם, <u>כ-40% יחוו רעילות כלשהי</u> בטיפול ארוך טווח, ולכן דורש ניטור כולל אחר ריאות, כבד, תירואיד. לאור ת"ל <u>נהוג לשמור אותה לחולים שלא יכולים לקבל את הקודמות</u> או שהן לא עזרו.
- **אבלציה**:
  - **יעילות:**
    - במטופלים עם paroxysmal AF שלא טופלו בעבר (כקו 1), ואף <u>באופן מובהק הרבה יותר בחולים עם PAF שנכשלו על תרופות אנטי-אריתמיות</u> (<u>כקו 2</u>) – <u>היעילות של אבלציה עולה על זאת של תרופות אנטי-אריתמיות</u>. גם ב-HFrEF ראו תועלת גבוהה יותר באבלציה.
    - אבלציה <u>פחות יעילה במטופלים עם persistent AF</u> (בשל שינויים כרוניים במבנה העלייה המאפיינים פרפור כרוני), במיוחד יחד עם עליה מוגדלת, <u>מחלת לב משמעותית</u> או קו-מורבידיות.
    - ב-10-30% מהחולים עם AF יש צורך באבלציה חוזרת (70% הצלחה לאחר אבלציה ראשונה, <u>90% הצלחה בניסיונות אבלציה חוזרים</u>). לעומת זאת <u>בחולים עם רפרוף עליות (AFL) אבלציה היא סופר יעילה – סביב 90% הצלחה על ההתחלה</u>.
    - בנוסף, <u>אבלציה מגבירה את התגובתיות לטיפול אנטי-אריתמי</u>.
  - **אינדיקציות:**
    - **<u>class I</u>** <u>בחולים עם AF שנכשלו על טיפול תרופתי אנטי-אריתמי (קו 2)</u> או עם HFrEF (קו 1).
    - **Class IIa** בחולים עם PAF בלי טיפול אנטי-אריתמי קודם (קו 1).
  - **הפרוצדורה:**
    - גישה ורידית (לרוב דרך וריד פמורלי) ← ניקוב המחיצה הבין עלייתית ומעבר לעליה שמאל ← RF/cryo-ablation של אזור כניסת הורידים הפולמונריים לעליה.
    - ניתן גם לעשות אבלציה ניתוחית (כחלק מניתוח באינדיקציה אחרת).
  - **סיבוכים:** סיכון של 2-7% לסיבוכים מאג'וריים (תלוי במרכז המבצע, בשיפור עם הזמן).
    - סיבוכים מיידיים – שבץ (0.5-1%), טמפונדה לבבית (1%), שיתוק עצב פרני, דימום מפצע גישה פמורלית, איס"ל עם fluid overload (לאחר 1-3 ימים).
    - <u>PV stenosis – מתייצג שבועות עד חודשים לאחר הפעולה, עם דיספניאה והמופטיזיס.</u>
    - כיבים בוושט עד כדי פיסטולה בין LA לוושט (<0.1%) – מתייצגת כאנדוקרדיטיס ושבץ 10-21 יום מהפרוצדורה, אם לא תטופל תוביל למוות, מאובחנת ע"י CT עם ח"נ מסיס במים בשתייה והזרקה, להימנע מאנדוסקופיה (חשש לגרימת אמבוליה של אוויר), מטופלת בניתוח דחוף.

<u>אנטי-קואגולציה ו-AF:</u>

- מטופלים עם פרפור / רפרוף עליות נמצאים בסיכון מוגבר לתופעות אמבוליות ובעיקר לשבץ.
- **CHA_2DS_2 VASc ו-HAS BLED:**

	CHA_2DS_2-VASc			HAS-BLED	
	Risk Criteria				
C	Congestive heart failure	1	H	Hypertension	1
A_2	Age >75	2	A	Abnormal renal or liver function	1 each
H	Hypertension	1	B	Bleeding diasthesis	1
D	Diabetes mellitus	1	L	Labile INR (on warfarin)	1
S_2	Prior stroke or TIA	2	E	Age >65 Elderly	1
V	Vascular disease	1	D	Drugs or alcohol	1 each
A	Age >65	1			
S_c	Sex category (F)	1		stroke (S) כפי לן הרשימה	

- CHA_2DS_2 VASc מנבא את הסיכון לאוטם מוחי בשנה הקרובה.
- **אנטי-קואגולציה מומלצת למטופלים עם פרפור / רפרוף עליות** לא מסתמי (לא משנה אם paroxysmal או persistent) **ו-CHA_2DS_2 VASc של 1 ומעלה** (כל עוד הנקודה היחידה היא לא על מין אישה).
- מטופלים עם AF **צריכים א"ק בלי קשר ל-CHA_2DS_2 VASc** אם יש בנוסף: **MS** ע"ר מחלת לב **ראומטית** / **HCM** / **שבץ בעבר**.
- **טיפולי א"ק אפשריים:**
  - אנטגוניסטים של ויטמין K – **קומדין** – בעיקר בחולים עם AF ומחלה מיטרלית ראומטית משמעותית או מסתם מכאני. INR מטרה מעל 2. הסיכון לדימום מאג'ורי תחת קומדין הוא 1% לשנה ולדימום תוך מוחי הוא 0.1-0.6% לשנה. אם יש מסתם מיטרלי מכאני (למשל ע"ר MS ראומטי) – תמיד קומדין, אבל אם יש MS ראומטי בלי החלפת מסתם – צריך קומדין אם יש גם AF.
  - **DOACs** – מעכבים ישירים של תרומבין (**פרדקסה**) או של Xa (**אליקוויס**, **קסרלטו**, **אדוקסבן**). בהשוואה לקומדין הן עם פחות אינטראקציות עם תרופות ומזונות, לא דורשות מעקב תפקודי קרישה ובעלות סיכון מופחת לדימום תוך מוחי ובמקביל יעילות באותה מידה. כל התרופות בקבוצה מתפנות ע"י הכליות במידה כלשהי, ולכן בחולים עם CrCl מתחת ל-15 לא ניתן לתת אותן ובתפקוד כלייתי חלקי דורשות התאמת מינון. ניסיון חלקי עם אליקוויס הראה בטיחות בטיפול בחולי דיאליזה.
- **יעילות טיפול א"ק:** טיפול בקומדין הוריד את הסיכון לשבץ ב-64% לעומת פלצבו וב-37% לעומת נוגדי טסיות. פרדקסה, קסרלטו ואליקוויס נמצאו non-inferior לקומדין במטופלים עם AF לא מסתמי (ואף במקרים מסוימים נראו טובים יותר) עם פרופיל בטיחות טוב יותר.
- **מינוני DOACs:**

TABLE 251-2 Novel Oral Anticoagulant Dosing NOACs

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Standard dose	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid	60 mg qd
Reduced dose	110 mg bid	15 mg qd	2.5 mg bid	30 mg qd
Dose reduction criteria	Dabigatran 110 mg bid in patients with: age ≥80 years, concomitant use of verapamil, or increased bleeding risk	Creatine clearance 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 mol/L)	If any of the following: creatinine clearance 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg, or concomitant use of dronedarone, cyclosporine, erythromycin, or ketoconazole

- **גורמי סיכון לדימום תחת א"ק:** גיל>65-75, איס"ל, איס"כ, הפרעה בתפקוד כבד, דימום קודם, צריכת אלכוהול או NSAIDs מוגברת, טיפול ב-DAPT במקביל.

טיפול ברפרוף עליות (AFL):

- טיפול ראשוני דומה לזה של AF.
- יותר קשה לשלוט בקצב הלב ע"י טיפול תרופתי.
- סיכון לשבץ דומה לזה של AF וטיפול בא"ק עם אותן אינדיקציות ודגשים.
- טיפול באירועים חוזרים:
  - טיפול אנטי-אריתמי אפשרי, אך יש הישנות ב>70%.
  - לעומת זאת, אבלציה של Cavotricuspid isthmus מעלימה את הטכיקרדיה ב>90% עם סיבוכים מינימליים.
- כמחצית מהמטופלים עם AFL יפתחו AF תוך 5 שנים.

יתר לחץ דם:

כללי:

- יל"ד מכפיל את הסיכון הקרדיווסקולרי, כולל: CHD, CHF, שבץ (המורגי או איסכמי), איס"כ ו-PAD. מחלת לב היא גורם המוות העיקרי בחולים עם יל"ד.
- **הגדרת יל"ד:**

TABLE 277-1 Blood Pressure Classification in Adults			
BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC (mmHg)		DIASTOLIC (mmHg)
Normal	<120	and	<80
Elevated	120–129	and	<80
Hypertension			
Stage 1	130–139	or	80–89
Stage 2	≥140	or	>90

- **Guidelines לטיפול ביתר לחץ דם:**

Indications for Use of Blood Pressure–Lowering Medications
Secondary prevention of recurrent CVD events in patients with clinical CVD (defined as CHD, CHF, stroke) and SBP ≥130 mmHg or DBP ≥80 mmHg
Primary prevention in patients with an estimated 10-year ASCVD risk ≥10% and SBP ≥130 mmHg or DBP ≥80 mmHg
Primary prevention of CVD and low CVD risk in patients with SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg
Blood Pressure Goal for Patients with Hypertension
For adults with confirmed hypertension and known CVD or 10-year ASCVD event risk ≥10% , a BP target <130/80 mmHg
Possible Exceptions to Therapeutic Target of <130/80 mmHg
Patients >80 years of age
Patients previously untreated for hypertension who experience an ischemic stroke or TIA and have blood pressure <140/90 mmHg
Acute therapy of most hypertensive urgencies and emergencies

- **המלצות לשינויים באורח החיים לטיפול ביל"ד:** ירידה במשקל לשמירת BMI מתחת ל-25, הורדת צריכת מלח (NaCl) לפחות מ-6 גרם ביום, DASH diet (עשירה בפירות, ירקות ומוצרי חלב דלי שומן, עשירה באשלגן ומגנזיום), צריכת אלכוהול מוגבלת (עד מנה אחת ביום לאישה ו-2 מנות ביום לגבר), פעילות גופנית (30 דקות ביום של אירובי).
- **Pseudo hypertension** – מצב נדיר שיכול להופיע במבוגרים בו בשל עורקים מסוידים מאוד לא ניתן ל"ד באופן תקין. מזוהה כשממשיכים להרגיש דופק רדיאלי למרות חסימה עם המנג'טה. דורש מדידה תוך עורקית.
- **מצבים שיגרמו ליל"ד עם PP מוגבר** – אי ספיקת מסתם אאורטלי, פיסטולה של דיאליזה.

יל"ד שניוני:

- **Renal artery stenosis:**
  - שתי קבוצות של חולים יכולים לפתח את זה:
    1. מטופלים מבוגרים יותר עם טרשת עורקים (לרוב ההיצרות תהיה בחלק הפרוקסימלי של עורק הכליה) – הרוב.
    2. חולות עם fibromuscular dysplasia (בעיקר נשים צעירות לבנות, יותר בילטרלי ובחלקים הדיסטליים של העורקים).
  - נחשוד בחולים עם עדות לטרשת, ל"ד חמור או רפרקטורי, הופעה רסנטית של יל"ד בינוני-חמור או איבוד שליטה על ל"ד בחולה שהיה מאחן, אוושות מעל הקרוטיד או פמור, בצקת ריאות flash, ירידה בלתי מוסברת בתפקוד כלייתי או ירידה בתפקוד כלייתי לאחר התחלת טיפול ב-ACEi.
  - **אבחנה** – הדמיה ע"י דופלר עורקי כליה (אולם יכול להיות FN בעיקר בשמנים) ← CTA/MRA. ה-gold standard הוא ארטריוגרפיה עם ח"נ. לאחר זיהוי של חסימה צריך להעריך אם היא משמעותית קלינית, רמזים לכך שיש לה משמעות: היצרות>70%, נוכחות עורקים קולטרליים, יחס של מעל 1.5 בהפרשת רנין בין שני ה-renal veins.

- **טיפול** – תרופתי או התערבותי (סטנט או ניתוח).
  - טיפול תרופתי – **ACEi/ARBs** – מהוות קו 1 ב-RAS חד צדדי ע"ר אתרוסקלרוזיס, אולם הן יכולות גם לגרום לפגיעה פרוגרסיבית בתפקודי הכליות בעיקר בסטנוזיס בילטרלי (שמהווה ק"א) – אז יש להפסיקן. בנוסף, יש לטפל בסטטינים, אספירין והפסקת עישון.
  - טיפול התערבותי – מחקרים הראו שב-RAS אתרוסקלרוטי לרוב אין יתרון לטיפול התערבותי, בעיקר במטופלים עם יל"ד ממושך, איס"כ מתקדמת או סוכרת. בקבוצה זו התערבות שמורה לאלו שנכשלו / לא סובלים ACEi/ARBs, או עם מחלה קשה במיוחד. דווקא חולים עם fibromuscular dysplasia יותר מרוויחים מתיקון ווסקולרי.

- **פאוכרומוציטומה** – ראו תחת אנדוקרינולוגיה.
- **תרופות**: אסטרוגנים מינון גבוה, סטרואידים, ציקלוספורין, tricyclic antidepressants, MAOi, EPO, קוקאין ועוד.

תרופות ליתר ל"ד:

- **קבוצות התרופות העיקריות לטיפול ביל"ד:** BB, CCB, ACEi/ARBs, חסמי אלפא1, משתנים (תיאזידים בעיקר). בנוסף- MRA, סימפטוליטיים, ואזודילטורים ישירים.

שיקולים בבחירת טיפול ביל"ד:

- **אין תרופה שהיא חד משמעית קו ראשון**, יש להתאים את הטיפול למחלות רקע ולפרופיל ת"ל. למעט מספר יוצאי דופן, קבוצות התרופות העיקריות ליל"ד **שוות ביעילותן בהורדת אירועים CV**.
- **מחקרים רלוונטיים:**
  - **מחקר ALLHAT** – הראה שהיארעות מחלה ותמותה קורונרית הייתה זהה בחולים שטופלו ב-ACEi, CCB ומשתנים; זרוע נוספת של המחקר עם חוסמי אלפא הופסקה באמצע בשל היארעות CV מוגברת.
  - **מחקר ACCOMPLISH** – הראה ששילוב של CCB + ACEi יותר טוב משילוב של ACEi ומשתן בהפחתת סיכון CV ומוות בחולים בסיכון גבוה.
- **שיקולים ספציפיים בבחירת טיפול:**
  - יש עדויות שצעירים מגיבים טוב יותר ל-BB ו-ACEi ומטופלים מעל גיל 50 ל-CCB ומשתנים.
  - יל"ד עם רמת רנין גבוהה – מגיב יותר טוב ל-ACEi/ARBs. יל"ד עם רמת רנין נמוכה (מכוון לסיבה של וליום גבוה) – מגיב יותר טוב למשתנים ו-CCB (וגם ל-MRA).
  - יש עדויות הולכות ולגדלות מראות ש-BB פחות טובים במניעת אירועים CV, שבץ, איס"כ ותמותה כללית. אולם, הם כן ממשיכים להיות מומלצים לחולים עם יל"ד + מחלת לב.
  - ביחס ליתר הקבוצות, משתנים טובים יותר ו-CCB טובים פחות במניעת איס"ל.
  - בחולים שכבר יש להם איס"ל (סיסטולית או דיאסטולית) – משתנים, ACEi/ARBs ו-BB משפרים הישרדות.
  - ל-ACEi יש יתרון במספר קבוצות ספציפיות – בחולים עם סוכרת סוג 2, ACEi ו-ARBs מפחיתים החמרה של פרוטאינוריה ואיס"כ. בחולים אפרו-אמריקאיים עם נפרופתיה היפרטנסיבית ACEi מהווים יתרון. ACEi גם מפחיתים התפתחות של LVH, משפרים הישרדות וסימפטומטולוגיה של CHF ומפחיתים תחלואה ותמותה לאחר MI.
  - CCB מספקים הגנה יותר טובה משבץ.
  - חסמי אלפא לא מפחיתים תחלואה ותמותה CV כמו האחרות – לא קו 1.

תרופות ספציפיות:

- **חסמי ביתא – BB:**
  - יש מספר רצפטורי ביתא שבמצב תקין קושרים אדרנלין ונוראדרנלין. הרצפטורים העיקריים הם β1 שנמצא בשריר הלב (אפקט יונוטרופי וכרונוטרופי חיובי) ו-β2 שנמצאים בריאות ובשריר חלק (גורמים לואזודילטציה וברונכודילטציה).
  - חסמי ביתא הם קבוצת תרופות המשמשות לטיפול בטכיאריתמיות, איס"ל, מחלת לב איסכמית, יתר ל"ד ועוד. מורידות ל"ד ע"י פעולה על β1 ← הורדת CO (אפקט יונוטרופי וכרונוטרופי שלילי). כמו כן מורידות את הפרשת הרנין. יעילות במיוחד במטופלים עם יל"ד וטכיקרדיה.

- אפקט של כל תרופה בקבוצה ופרופיל ת"ל קשור ברצפטורים אותם הוא חוסם (אולם הסלקטיביות לא משפיעה על מידת הפוטנטיות בהורדת ל"ד):
  - קרדיו-סלקטיביים (בעיקר β1) – Atenolol, Metoprolol ו-Bisoprolol.
  - נון-סלקטיביים (β1 ו-β2) – Propranolol, Timolol.
  - משולבים אלפא1 וביתא (1+2) – Labetalol ו-Carvedilol. בנוסף ל-Labetalol גם פעילות אגוניסטית חלקית על ביתא עושה ל-β שיגועים (LOL).
    במה פה קל = BMA, P, CL. Timolol הוא בקבוצה (team) עם כל הביתא.
- ת"ל- היפרקלמיה, בחולים עם אסתמה יכולים לגרום להחמרה של המצב (בעיקר לא סלקטיביים), כמו כן עלולים לגרום לאין אונות, דיכאון, AVB, החמרת סימני PVD ועוד.

- **תיאזידים:**
  - יכול להינתן כתרופה בודדת או בשילוב עם אחרות – יש לו אפקט אדטיבי עם ACEi, ARBs וחסמי ביתא, אך הוספתו ל-CCB פחות יעילה.
  - עלולים לגרום לת"ל מטבוליות – היפוקלמיה, עמידות לאינסולין, עליית כולסטרול. לכן לא נהוג לתת במינונים גבוהים.
  - באשר לת"ל של היפוקלמיה – מתרחשת בעיקר בהתחלת טיפול או בהעלאת מינון. במצב זה ניתן לתת אמילוריד או Triameterene (שניהם עובדים על ENaC) שהן תרופות אנטיהיפרטנסיביות חלשות אבל בשילוב עם תיאזידים יכולים למנוע היפוקלמיה. עוד אפשרויות: מתן תוספי אשלגן, או במידה ול"ד לא מאחן – להוסיף תרופה שהיא potassium sparing כמו ACEi, ARBs או MRA. תיקון ההיפוקלמיה צפוי לשפר איזון ל"ד.
  - עשויים להחמיר היפראוריצמיה וגאוט (כמו גם משתני לולאה). כמו כן עלולים לגרום לאין אונות.
- **ACEi/ARBs:**
  - הקומבינציה של ACEi יחד עם ARB היא פחות יעילה בהורדת ל"ד לעומת קומבינציה של אחד מהם עם תרופה אנטיהיפרטנסיבית אחרת. לעומת זאת ACEi+ARB עם ת"ל יותר משמעותיות.
  - ת"ל של ACEi (בשל ברדיקינין) – שיעול יבש ב-15% ואנגיואדמה ב<1%.
  - יעילים בטיפול ביל"ד ראשוני עם רנין גבוה.
  - במקרה של יל"ד על רקע **renal artery stenosis (RAS)** חד צדדי – ACEi הוא טיפול הבחירה (יחד עם סטטינים ואספירין); התערבויות מכאניות שמורות למי שכשל או החמיר על טיפול תרופתי, עם בצקות ריאה חוזרות (ללא סיבה קרדיאלית) או נשים עם FMD. היצרות דו צדדית של עורקי הכליה דווקא מהווה ק"א ל-ACEi.
  - יש תרופה חדשה בקבוצה – מעכב ישיר של רנין בשם Aliskiren – נמצא יעיל כמו ACEi או ARB. בשלב זה עדיין לא קו 1.
- **MRA:**
  - יכול לשמש לבד או יחד עם תיאזיד.
  - יעיל במיוחד במטופלים עם יל"ד ראשוני עם רנין נמוך, יל"ד עמיד והיפראלדוסטרוניזם ראשוני.
  - בחולים עם איס"ל, אלדקטון במינון נמוך שניתן בנוסף לטיפול קונבנציונלי באיס"ל מוריד תמותה ואשפוזים.
  - ספירונולקטון (אלדקטון) הוא אנטגוניסט לא סלקטיבי לאלדוסטרון, היות שנקשר גם לרצפטורים לפרוגסטרון ואנדרוגן – ת"ל כוללות גינקומסטיה, אימפוטנציה והפרעות במחזור. תרופה חדשה יותר בשם Eplerenone היא סלקטיבית לרצפטור לאלדוסטרון ולכן ללא ת"ל אלו.
- **חסמי אלפא1:**
  - מורידים ל"ד ע"י הורדת תנגודת פריפרית.
  - לא הוכחו כמפחיתים תחלואה או תמותה קרדיווסקולרית או כמגנים מפני איס"ל (לעומת תרופות אחרות ליל"ד) – פחות משמשים כקו ראשון.
  - משמשות בעיקר בפיאוכרומוציטומה (חסמי אלפא לא סלקטיביים). יעילות גם בהפחתת סימפטומים של דרכי שתן תחתונות בחולים עם פרוסטטה מוגדלת.
  - ת"ל כוללות אורתוסטטיזם, סחרחורות, חולשה, כאב ראש, בצקות...
- **תרופות סימפתוליטיות:** חוסמות אלפא 2 ← הורדת טונוס סימפתטי מרכזי. משמשות לטיפול בהפרעות ל"ד ממקור אוטונומי.

מצבי חירום היפרטנסיביים:

- Hypertensive urgency מוגדר כל"ד מעל 180 סיסטולי או 120 דיאסטולי שאינו סימפטומטי. Hypertensive emergency – כאשר בנוסף יש **עדות לפגיעה באיבר מטרה**. כלומר, מה שיותר חשוב זה לא הערך האבסולוטי של לחץ הדם אלא פגיעה באיברי מטרה.
- **Malignant HTN:**
  - מצב חירום היפרטנסיבי שמקושר לשינוי מהיר בל"ד (קצב העלייה יותר מגובה לחץ הדם האבסולוטי) המוביל לפגיעה באיברי מטרה (לב, מוח, כליה, רשתית).
  - פתולוגיה של וסקוליטיס דיפוזי, תרומבים ומשקעי פיברין בעורקים.
  - קלינית מתבטא כ**רטינופתיה** פרוגרסיבית (דימומים, תפליטים, פפילאדמה), **החמרה בתפקוד כלייתי עם פרוטאינוריה** (פגיעה גלומרולרית, לרוב FSGS), **אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית** ו**אנצפלופתיה**.
  - חשוב לשאול בין היתר על טיפול ב-MAOi וסמים (קוקאין, אמפתמינים).
  - במידה וישנה **אנצפלופתיה** – יש להוריד את לחץ הדם ב-**25%** או עד ל-**110-100/160** בתוך **דקות עד שעתיים**. הטיפול הוא IV ב-**Nitroprusside**, **Labetalol** או **Nicardipine**. במידה ואין אנצפלופתיה או משהו קטסטרופלי אחר – הורדה יותר הדרגתית של לחץ הדם, על פני שעות (אפשר להשתמש בטיפול פומי קצר טווח תכוף כמו captopril, clonidine או labetalol).
  - אם ה-Malignant hypertension הוא בחולה עם סקלרודרמה (renal crisis) – הטיפול ב-ACEi.

מצבים ספציפיים של יל"ד והטיפול בהם:

- **שבץ (איסכמי או המורגי):**
  - פעמים רבות יתפתח משנית לכך יל"ד שנמשך ימים עד שבועות וחולף.
  - במקרים אלו יש **להימנע מהורדה אגרסיבית של לחץ הדם** – עלול לפגוע בפרפוזיה מוחית.
  - **שבץ איסכמי:**
    - **לא מיועד לתרומבוליזה / צנתור מוח** ← אם לחץ הדם **220/120** ומעלה יש מקובל להוריד ל"ד ב-15% ביממה הראשונה. אם לחץ הדם נמוך מזה אין צורך להורידו.
    - **מיועד לתרומבוליזה / צנתור מוח** ← ל"ד המטרה הוא <**185/110**.
  - **שבץ המורגי** – אם ל"ד סיסטולי >220 יש להורידו ע"י תרופות IV בדריפ ליעד של **140-179**.
  - התרופות - Nitroprusside, Labetalol או Nicardipine (כמו Malignant hypertension).
- **דיסקציה של האאורטה**:
  - יש לתת טיפול להורדת התכווצות הלב ולחץ הדם – **חוסמי ביתא** IV ו**ניטרופרוסיד** IV.
  - יש להוריד ל"ד בצורה מהירה ואגרסיבית ליעד של ל"ד **סיסטולי ≥120** ממ"כ (לפי היד בה לחץ הדם גבוה יותר).
- **Adrenergic crisis:**
  - יכולים לקרות כתוצאה מ: פיאוכרומוציטומה, קוקאין/אמפתמינים (אקסטזי, מתאמפטמין), הפסקה פתאומית של קלונידין, פציעות אקוטיות של חוט שדרה ואינטראקציות בין טירמין ל-MAOi.
  - הטיפול: **Phentolamine** (חסם אלפא-אדרנרגי) או **ניטרופרוסיד**.
- יל"ד עם **ACS** – טיפול עם **ניטרוגליצרין** (במקום ניטרופרוסיד) בנוסף לניקרדיפין ולבטלול.
- פרה-אקלמפסיה / אקלמפסיה – **הידרלזין** (במקום ניטרופרוסיד) בנוסף לניקרדיפין ולבטלול.

אי ספיקת לב:

פתופיזיולוגיה והערכה של איס"ל:

- HFpEF מוגדר כ-EF≥50% ו-HFrEF מוגדר כ-EF≤40%. בין לבין לרוב ינוהל כ-HFrEF.
- הסיבה המובילה לאיס"ל היא מחלת לב איסכמית.

גורמים לאיס"ל:

Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	
Coronary artery disease Myocardial infarction Myocardial ischemia	Nonischemic cardiomyopathy Infiltrative disorders Familial disorders Tachycardia induced
Valvular heart disease Aortic stenosis or regurgitation Mitral or tricuspid regurgitation	Toxic cardiomyopathy Chemotherapy, immunotherapy Drugs such as hydroxychloroquine Alcohol, cocaine
Congenital heart disease Intracardiac shunts Repaired defects Systemic right ventricular failure	Chronic lung/pulmonary vascular disease Cor pulmonale Pulmonary arterial hypertension
Infectious Chagas HIV	Autoimmune disease Giant cell myocarditis Lupus myocarditis

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	
Hypertension	Coronary artery disease
Valvular heart disease Aortic stenosis Mitral stenosis	Restrictive cardiomyopathy Amyloidosis Sarcoidosis Hemochromatosis Glycogen storage disease
Hypertrophic cardiomyopathy	Radiation therapy
Constrictive pericarditis	Aging
Myocarditis	Endomyocardial fibroelastosis
Obesity	
High-Output Heart Failure	
Thyrotoxicosis	Arteriovenous shunt
Obesity	Cirrhosis
Anemia	Vitamin B deficiency (beriberi)
Chronic lung disease	Myeloproliferative disorder

סיווג NYHA:

FUNCTIONAL CLASS	LIMITATION	CLINICAL ASSESSMENT
Class 1	None	Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, dyspnea, palpitations, or angina.
Class II	Slight	Comfortable at rest. Ordinary physical activity (e.g., carrying heavy packages) may result in fatigue, dyspnea, palpitations, or angina.
Class III	Marked	Comfortable at rest. Less than ordinary physical activity (e.g., getting dressed) leads to symptoms.
Class IV	Severe	Symptoms of heart failure or angina are present at rest and worsened with any activity.

טיפול באיס"ל:

אי ספיקת לב אקוטית לא מפוצה (ADHF):

- **פרוגנוזה:** מקושר לתחלואה ותמותה מוגברים. כמחצית מאושפזים שוב בתוך חצי שנה. תמותה קצרת טווח (בזמן האשפוז) 5%, ארוכת טווח (בתוך שנה) 20%. איס"כ (מופיעה ב-30% מהמתאשפזים) מקושרת לפרוגנוזה פחות טובה.
- **הניהול כולל:** זיהוי וטיפול בטריגרים אפשריים, טיפול תרופתי לשם אופטימיזציה המודינאמית כולל הפחתת גודש, הפחתת afterload ומיקסום פרפוזיה לאיברים חיוניים.
- **טריגרים אפשריים:** היענות ירודה לטיפול, צריכת מלח גבוה, תרופות מסוימות שעלולות להחמיר HF (כמו NSAIDs, TZDs), איסכמיה קורונרית, אריתמיות, מחלה מסתמית, זיהום, PE.
- **טיפול תרופתי:**
  - **משתנים IV** – מקום ראשון **משתני לולאה** (לא הוכח יתרון לבולוסים vs דריפ), במטופלים רפרקטוריים אפשר לשקול הוספת **תיאזידים**. ממשיכים שיתון עד אאוולמיה.
  - **Vasodilators** – כמו **IV ניטרוגליצרין** או **ניטרופרוסיד** (בנורמוטנסיביים). יכולים לעזור בשיפור סימפטומים בבצקת ריאות ולשפר פרפוזיה לאיברים, לא משפרים פרוגנוזה.
  - **יונוטרופים** – **דובוטמין** עם אפקט קצר-טווח (יתרון), פחות יעיל במי שקיבל BB (צריך מינון גבוה יותר). **דופמין** עם אפקט Dose-dependant (במינונים נמוכים <2 ואזודילטור, במינוני ביניים אפקט יונוטרופי, במינונים גבוהים >10 ואזוקונסטריקטור), היום יודעים שמינון נמוך (כלייתי) לא מראה יתרון. **Milrinone** עלול לגרום לל"ד נמוך, צריך התאמת מינון באיס"כ, אולי עוזר יותר במי שמקבל BB. טיפול ארוך טווח מעלה תמותה בחולי HF!!! כיום משמש לטווח קצר כגשר בעת שוק קרדיוגני או לטיפול פליאטיבי.

טיפול ב-HF**p**EF:

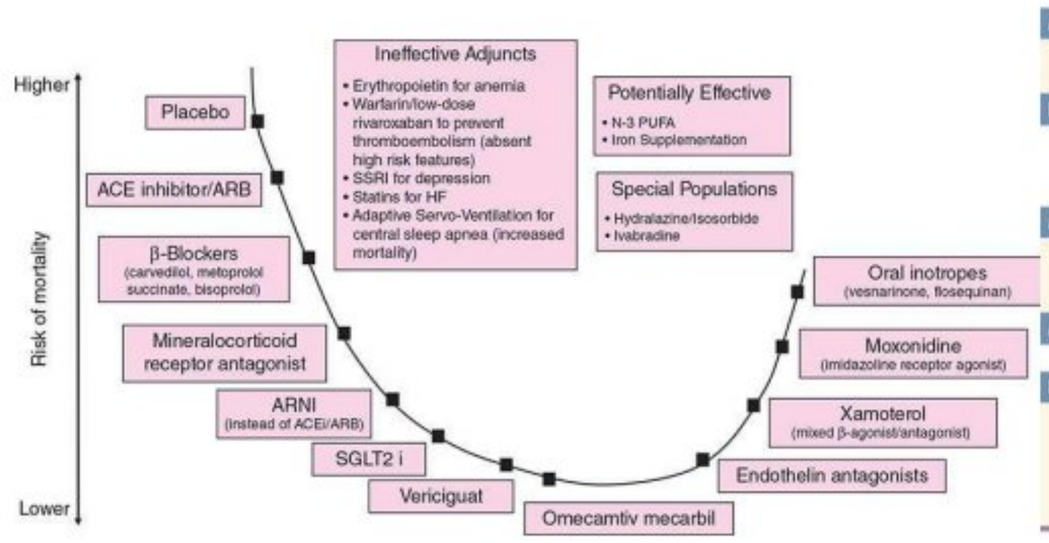
- **Reduce the congestive state**
  - Caution to not reduce preload excessively
- **Control blood pressure**
  - Central aortic blood pressure control may be more relevant
- **Maintain atrial contraction and prevent tachycardia**
  - Efforts to maintain sinus rhythm in atrial fibrillation may be beneficial
- **Treat and prevent myocardial ischemia**
  - May mimic HF as an "angina equivalent"
- **Detect and treat sleep apnea**
  - Common co-morbidity causing systemic hypertension, pulmonary hypertension, and right heart dysfunction (adaptive servo-ventilation ineffective)
- **Lifestyle modification**
  - Diet and exercise to promote weight reduction and improve functional capacity

- **Renin-angiotensin-aldosterone–directed therapy**
  - ACEIs and ARBs ineffective (except in "prevention")
  - Aldosterone antagonists (may be beneficial)
- **Digoxin**
  - Ineffective (may reduce hospitalizations)
- **Beta blockers and calcium channel blockers**
  - Ineffective (useful in preventing tachycardia in patients with AF)
- **Phosphodiesterase-5 inhibitors**
  - Sildenafil ineffective
- **Novel Therapy**
  - ARNIs (may be effective in selected patients)
  - SGLT-2 inhibitors (under investigation)
- **Chronotropic insufficiency**
  - ? Targeted pacing (unproven)

- **<u>אף תרופה לא הוכחה באופן מובהק כמפחיתה תמותה ב-HFpEF!</u>** לכן, הטיפול מתרכז בעיקר בשיפור סימפטומים (שינוי אורח חיים, שליטה בגודש, ייצוב מקצב, <u>שליטה בל"ד</u> וטיפול בקומורבידיות).
- למרות זאת, יש כמה מחקרים שהראו משהו:
  - **<u>ספירונולקטון</u>** הראתה **<u>יתרון בהפחתת אשפוז</u>** (וכן בתמותה בקבוצות ספציפיות) – <u>דורש עוד מחקר</u>.
  - **<u>Candesartan</u>** הראה **<u>יתרון בהפחתת אשפוזים</u>** <u>(אך לא בתמותה)</u> במחקר CHARM.
  - **חדש: אנטרסטו** (Sacubitril/Valsartan ,ARNI) **הראה שיפור מובהק בתפקוד וסימפטומים** (ולא מובהק באשפוז ותמותה) ביחס ל-ARB – אושר לשימוש באיס"ל סימפטומטית בכל ה-EF.

<u>טיפול ב-HF**r**EF:</u>

DRUG CLASS	GENERIC DRUG	TARGET DOSE (mg)
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors		
	Lisinopril	20–35 qd
	Enalapril	10–20 bid
	Captopril	50 tid
	Trandolapril	4 qd
Angiotensin Receptor Blockers		
	Losartan	150 qd
	Valsartan	160 bid
	Candesartan	32 qd
Aldosterone Antagonists		
	Eplerenone	50 qd
	Spironolactone	25–50 qd
Beta Blockers		
	Metoprolol succinate CR/XL	200 qd
	Carvedilol	25–50 bid
	Bisoprolol	10 qd
Arteriovenous Vasodilators		
	Hydralazine isosorbide dinitrate	75/40 tid
	Fixed-dose hydralazine/isosorbide dinitrate	75/40 qid
Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor		
	Sacubitril-valsartan	200 bid
Novel Therapies (Under Investigation)		
	Vericiguat (sGC stimulator)	10 qd
	Dapagliflozin, Empagliflozin (SGLT-2 inhibitors)	10 qd
	Omecamtiv mecarbil (myosin activator)	Up to 50 mg bid (based on plasma concentrations)



- **Disease-modifying therapy** = **תרופות שמשנות את מהלך המחלה והוכחו כמפחיתות** סימפטומים, משפרות איכות חיים, מפחיתות אשפוזים ו**<u>תמותה</u>** <u>מכשל לבבי והפרעות קצב</u>. מהוות את בסיס הטיפול. לרוב מתחילים עם **ACEi/ARB** יחד עם **BB** והיום גם מומלץ להוסיף לזה **SGLT2i**. במטופלים סימפטומטיים מוסיפים **MRA** ו-**ARNI** (במקום ACEi/ARB). אם סימפטומטי ו-QRS רחב עם LBBB – **CRT**. למי שעומד באינדיקציות שלמטה – **ICD**.
- **<u>תרופות שהוכחו כמפחיתות תמותה ב-HFrEF:</u>** <u>ACEi ,ARBs ,ARNI ,BB ,MRA ,SGLT2i וכן hydralazine/isosorbide</u> (האחרונות יינתנו רק כשלא ניתן לתת ACE/ARB).

תרופות ל-HFrEF שהוכחו כמפחיתות תמותה:

- **ACEi ו-ARBs:**
  - ACEi הראו ירידה של 23% בתמותה ו-35% בשילוב של תמותה ואשפוזים בשל HF בחולים סימפטומטיים עם HFrEF. ARB הראה יעילות דומה ולכן יכול להוות אלטרנטיבה טובה ל-ACEi במידה ויש ת"ל של שיעול או אנגיואדמה.
  - לאור היעילות של התרופות – נוטים לתת אותן גם לחולים בסיכון מוגבר לת"ל כמו חולים עם איס"כ קלה עד בינונית.
  - <u>מומלץ לכל החולים עם HFrEF ללא קשר לחומרת הסימפטומים</u>.

- יש לבצע טיטרציה למינון שהראה יעילות (ראו טבלה למעלה) או למינון המקסימלי הנסבל.
- לאור עלייה בת"ל ללא תועלת נוספת משמעותית, ה-guidelines ממליצים נגד שימוש ב-ACEi בקומבינציה יחד עם ARBs.

- **BB:**
  - בהוספתם ל-ACEi הראו ירידה נוספת של 35% בתמותה.
  - ה-BB המומלצים לאיס"ל (הוכחו כמשפרי הישרדות) – **Bisoprolol, carvedilol, Metoprolol succinate** (Best CHF Medicine).
  - מומלץ לכל החולים עם HFrEF ללא קשר לחומרת הסימפטומים.
  - יש לבצע טיטרציה למינון שהראה יעילות (ראו טבלה למעלה) או למינון המקסימלי הנסבל.
- **MRA:**
  - הראה הורדה בתחלואה ובתמותה (כולל SCD) בחולים עם HFrEF סימפטומטי (NYHA II-IV).
  - מומלץ כתוספת ל-ACEi/ARB ו-BB בחולים עם HFrEF שהם עדיין סימפטומטיים.
  - יש לנטר טוב תפקודי כליות ורמות אשלגן.
  - **Spironolacton** הכי בשימוש עם הכי הרבה עבודות. **Eplerenone** יכול להיות תחליף אפשרי בחולים עם ת"ל של אלדקטון הקשורות למין (גינקומסטיה, הפרעות בזקפה, ירידה בליבידו).
  - מינון מטרה של ספירונולקטון – 25-50 מ"ג ביום.
- **ARNI:**
  - **Sacubitril** (= neprilysin inhibitor שמפחית פירוק של natriuretic peptides) + **Valsartan** = **אנטרסטו**.
  - נמצא כמפחית תמותה ואשפוזים מ-HF בכ-20% בהשוואה ל-ACEi לבד.
  - מומלץ למטופלים סימפטומטיים עם HFrEF שסובלים ACEi/ARBs. יש מידע שמכוון לכך שטיפול ב-ARNI כבר מההתחלה בעת אבחנת איס"ל יכול להיות מתאים.
  - ק"א – היסטוריה של אנגיואדמה.
  - בעת מעבר מ-ACEi/ARB ל-ARNI יש להמתין 36 שעות.
  - יכול להעלות את הערך של BNP בדם (כי יש פחות פירוק שלו בשל ה-Saccubitril).
- **SGLT2i:**
  - **Dapaglifluzine** (פורקסיגה) ו-**Empagliflozin** (ג'רדיאנס) הראו ירידה בהחמרת HF ותמותה, עם או בלי סוכרת ברקע.
  - לאור הממצאים לעיל, מומלץ כיום כטיפול בסיסי בחולים עם HFrEF יחד עם הקודמים.
- **ואזודילטטורים אלטרנטיביים:**
  - קומבינציה של הידרלזין וניטרטים (**hydralazine/isosorbide nitrate**) הוכחה כמשפרת הישרדות אך פחות מ-ACEi (כל אחת מהתרופות לבד לא הוכחה).
  - מומלץ למטופלים עם HFrEF שלא יכולים לסבול טיפול בתרופות RAAS (למשל היפרקלמיה או איס"כ).

תרופות נוספות ל-HFrEF:

- **Ivabradine** – מעכב תעלות I_f ב-SA node ובכך מאט קצב לב ללא השפעה על קונטרקטיליות. כיום מומלץ לשקול במטופלים עם HFrEF שנשארו סימפטומטיים למרות טיפול אופטימלי, בקצב סינוס ודופק מעל 70. (אין טעם לתת למי שלא בסינוס כי היא עובדת על ה-SA node).
- **Vericiguate** – סטימולטור של sGC המוביל להגברת הפרשת NO. מחקרים הראו שיפור קל בתוצאים (בעיקר אשפוזים בשל HF). מעלה אפשרות לטיפול זה כתוספת בחולים בסיכון גבוה עם אקסרבציות רסנטיות.
- **Omecamtiv mecarbil** – מעלה את משך הסיסטולה. ניתן PO, יחסית בטוח ונסבל. גם הראה שיפור קל בתוצאים, בעיקר ב-HF מתקדם. אולי בהמשך ישמש כתוספת לטיפול במחלה מתקדמת.
- **דיגוקסין** – מעכב תחרותי של משאבת Na/K ATPase. בעל אפקט יונוטרופי חיובי וכרונוטרופי שלילי. מורידה שיעור אשפוזים אך לא מורידה תמותה או משפרת איכות חיים. לתרופה טווח תרפויטי צר ולכן יש צורך לעקוב אחר הרמה בדם. מפונה ברובה דרך הכליות – להיזהר בעיקר בחולים עם איס"כ חדה! השימוש העיקרי היום הוא כקו טיפולי מאוחר בחולים עם איס"ל שנשארים סימפטומטיים למרות טיפול אופטימלי.

- **משתנים PO** – משמשים בחולים עם HF סימפטומטי לשיפור סימפטומים של גודש. לא משפרים הישרדות. משתני לולאה הם המועדפים, ואם רפרקטורי אז אפשר להוסיף תיאזידים. יש לשאוף למזעור מינון.
- **CCB** – לא משפרים את ה-HF, אבל דהידרופירידינים (כמו אמלודיפין) יכולים לשמש באופן בטוח לטיפול ביל"ד בחולים עם איס"ל. לא לתת נון-דהידרופירידינים (ורפמיל ודילתיאזם) כי הם יונוטרופים שליליים.
- **אומגה 3** – הראתה שיפור קל בתוצאים בחולי HFrEF.
- **CPAP בחולי OSA** – הראה שיפור בתפקוד הלב ובביצוע מאמצים, אך לא בתמותה.
- **ברזל IV** – הראה שיפור סימפטומטי ובתפקוד בחולים עם חסר ברזל (=פריטין<100 או פריטין 100-300 יחד עם סטורציית טרנספרין<20%).
- **טיפול באריתמיות עלייתיות** – במידה ו-rate control לא מספק – אפשר לשקול rhythm control (תרופתי, מלעורי או ניתוחי). תרופות אנטי-אריתמיות מותרות באיס"ל – **אמיודרון** ו-**Dofetilide** בלבד.
- **אספירין** – לחולים עם איס"ל ע"ר איסכמי ללא ק"א.
- **תרופות שלא נמצאו יעילות:** סטטינים (כל עוד אין IHD או דיסליפידמיה), אנטי-קואגולציה (למי שאין אינדיקציה אחרת – AF, תרומבוס בחדר (טיפול זמני 3-6 חודשים), היסטוריה של VTE), ברזל PO, EPO, SSRI.

טיפולים לא תרופתיים ב-HFrEF:

- **Cardiac resynchronization therapy (CRT):**
  - קוצב דו חדרי, משפר סנכרון התכווצות בין החדרים.
  - הממצא העיקרי שיכול להעיד על חוסר סנכרון בהתכווצות הלב – QRS מורחב, ובעיקר LBBB.
  - CRT הראה ירידה בתמותה בחולים עם HFrEF שנשארו מאוד סימפטומטיים עם NYHA III-IV למרות טיפול אופטימלי (עם QRS רחב ובקצב סינוס). מחקרים אחרונים הראו יתרון גם בחולים פחות סימפטומטיים, בעיקר עם LBBB ו-QRS ארוך במיוחד (מעל 149 ms).
  - כלומר, בחולים עם **HFrEF** ככל שהחולה יותר **סימפטומטי** (NYHA יותר גבוה), **בסינוס**, ה-QRS יותר **רחב** והוא יותר **LBBB** – CRT יותר מועיל.
  - חולים שפחות מתאימים ל-CRT הם חולים עם decompensated CHF, חולים עם RBBB דומיננטי, פרפור עליות וצלקת בקיר הלטרלי (במיקום שבו אמור להיות מושתלת האלקטרודה). אין עדויות מספקות בנוגע לתועלת בחולים עם HFpEF.
  - גם בחולים עם AVB הזקוקים לקוצב וצפויים להיות תלויים בו מעל 40% מהזמן, עם EF 30-35% - יש מקום לשקול גם CRTD.
- **ICD:**
  - SCD הוא גורם התמותה במחצית מחולי HFrEF, בעיקר בשלבים יותר מוקדמים של המחלה.
  - **אינדיקציות:**
    - מניעה שניונית – לאחר אירוע SCD שאינו מסיבה הפיכה.
    - מניעה ראשונית – חולים עם NYHA II-III ו-EF<35% ללא קשר לאטיולוגיה, או ללא קשר ל-NYHA בחולים עם EF≤30% לאחר MI (לאחר התרחקות של לפחות 40 יום מהאוטם).
- **CABG:** לחולים עם CM איסכמית ומחלה קורונרית רב כלית, בעיקר באלו עם אנגינה פעילה (מעיד על מיוקרדיום חי) – מביא לשיפור תוצאים בטווח ארוך.
- **טיפול ב-MR שניוני:** MR פונקציונלי / שניוני (לרוב בשל הרחבת האנולוס ועיוות השרירים הפפילריים) מתרחש בדרגות שונות בחולים עם HFrEF וחדרים מורחבים, עם קורולציה בין חומרתו לפרוגנוזה. הטיפול ב-MR פונקציונלי הוא קודם כל **טיוב הטיפול באיס"ל** ← **CRT** בחולים מתאימים בלבד (ראו אינדיקציות למעלה) ← **התערבות מכאנית**. **טיפול ניתוחי** (תיקון או החלפת MV) יבוצע בחולים שבכל מקרה הולכים ל-CABG. אולם, בחולים עם severe LVD שלא מועמדים לניתוח לב מסיבות אחרות – הוא עם סיכון גבוה ושנוי במחלוקת, בחולים אלו MVR בגישה מלעורית ("**mitral clip**") הוא פחות פולשני, ומאפשר הפחתת MR בסיכון נמוך יותר – הגישה המועדפת (מחקר אחד הראה יתרון באשפוזים ותמותה לעומת טיפול תרופתי, המחקר השני לא הראה הבדל).

BNP:

- BNP ו-NT-proBNP מוגברים בחולים עם HFrEF ובמידה פחותה גם ב-HFpEF, וכן באיס"ל ימנית מבודדת (cor-pulmonale).
- ריכוזם עולה (בלי קשר לתפקוד הלב) במבוגרים, נשים, בנוכחות CKD ובזמן שימוש ב-ARNI.
- ריכוזם יורד בנוכחות עודף משקל ועם האיזון של איס"ל.

קרדיומיופתיה ומיוקרדיטיס:

כללי:

- קרדיומיופתיה מהווה 5-10% מהסיבות לאיס"ל.
- מוגדרת כמחלה של שריר הלב בהיעדר סיבה מבנית (כמו מחלה קורונרית או מסתמית) או יל"ד חמור.

סיווג קרדיומיופתיה והסתמנות לפי סוג:

	DILATED	RESTRICTIVE	HYPERTROPHIC
Ejection fraction (normal >55%)	Usually <30% when symptoms severe	Usually >40–50%	>60%
Left ventricular diastolic dimension (normal <55 mm)	≥60 mm if chronic	<60 mm (may be decreased)	Often decreased
Left ventricular wall thickness	Normal or decreased	Normal or increased	Markedly increased
Atrial size	Increased, left before right	Increased; may be massive and involve both atria equally	Increased; related to elevated filling pressures
Valvular regurgitation	Related to annular and ventricular dilation; mitral appears earlier during decompensation; tricuspid regurgitation with right ventricular dysfunction	Related to endocardial involvement; frequent mitral and tricuspid regurgitation, rarely severe	Related to valve-septum interaction; mitral regurgitation
Common first symptoms	Exertional intolerance	Exertional intolerance, fluid retention early, may have dominant right-sided symptoms	Exertional intolerance; may have chest pain
Congestive symptoms[a]	Left before right, except right prominent in young adults	Right often dominates	Left-sided congestion at rest may develop late
Arrhythmias	Ventricular tachyarrhythmia; conduction block in Chagas' disease, and some genetic etiologies. Atrial fibrillation	Conduction disease is common in amyloidosis, in which ventricular arrhythmias are uncommon. Atrial fibrillation is very common	Ventricular tachyarrhythmias; atrial fibrillation

[a]Left-sided symptoms of pulmonary congestion: dyspnea on exertion, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea. Right-sided symptoms of systemic venous congestion: hepatic and abdominal distention, discomfort on bending, peripheral edema. It should be noted that overlaps exist between these phenotypes, such that nondilated cardiomyopathy may have aspects of both dilated and restrictive cardiomyopathy, while restrictive cardiomyopathy with small internal ventricular dimensions may be difficult to distinguish from hypertrophic cardiomyopathy.

Dilated Cardiomyopathy (DCM):

האטיולגיות העיקריות ל-DCM:

Inflammatory Myocarditis
Infective
Viral (coxsackie,[a] adenovirus,[a] HIV, hepatitis C)
Parasitic (*T. cruzi*—Chagas' disease, trypanosomiasis, toxoplasmosis)
Bacterial (diphtheria)
Spirochetal (*Borrelia burgdorferi*—Lyme disease)
Rickettsial (Q fever)
Fungal (with systemic infection)
Noninfective
Granulomatous inflammatory disease
Sarcoidosis
Giant cell myocarditis
Eosinophilic myocarditis
Polymyositis, dermatomyositis
Collagen vascular disease
Checkpoint inhibitor chemotherapy
Transplant rejection
Toxic
Alcohol
Catecholamines: amphetamines, cocaine
Chemotherapeutic agents (anthracyclines, trastuzumab)
Interferon
Other therapeutic agents (hydroxychloroquine, chloroquine)
Drugs of misuse (emetine, anabolic steroids)
Heavy metals: lead, mercury
Occupational exposure: hydrocarbons, arsenicals
Metabolic[a]
Nutritional deficiencies: thiamine, selenium, carnitine
Electrolyte deficiencies: calcium, phosphate, magnesium
Endocrinopathy
Thyroid disease
Pheochromocytoma
Diabetes
Obesity
Hemochromatosis

Inherited Metabolic Pathway Defects[a]
Familial[a] (See Table 259-3)
Skeletal and cardiac myopathy
Dystrophin-related dystrophy (Duchenne's, Becker's)
Mitochondrial myopathies (e.g., Kearns-Sayre syndrome)
Hemochromatosis
Associated with other systemic diseases
Susceptibility to immune-mediated myocarditis
Overlap with Nondilated Cardiomyopathy
"Minimally dilated cardiomyopathy"
Hemochromatosis[a]
Amyloidosis[a]
Hypertrophic cardiomyopathy[a] ("burned-out")
"Idiopathic"[a]
Miscellaneous (Shared Elements of Above Etiologies)
Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy
Peripartum cardiomyopathy
Left ventricular noncompaction[a]
Tachycardia-related cardiomyopathy
Supraventricular arrhythmias with uncontrolled rate
Very frequent nonsustained ventricular tachycardia or high premature ventricular complex burden

[a]Some specific cases can be linked now to specific genetic mutation in a familial cardiomyopathy; others with similar phenotypes that appear to be acquired or idiopathic may represent genetic factors not yet identified.

מיוקרדיטיס:

- תהליך דלקתי של שריר הלב. לרוב נגרם מאטיולוגיה זיהומית אך יכול להיגרם גם מסיבות אחרות לדלקת.

מיוקרדיטיס זיהומי:

- חשוב לזכור שכל מצב חריף כולל זיהומי יכול לגרום לפגיעה זמנית בתפקוד הלב (בשל שחרור ציטוקינים רבים) – ולכן נוכחות ירידה בתפקוד הלב + זיהום ≠ מיוקרדיטיס!
- **אטיולוגיות עיקריות:** וירוסים וטריפנוזומה קרוזי. יש עוד אטיולוגיות פחות נפוצות (בטבלה).
- **Viral myocarditis:**
  - **וירוסים עיקריים** – בטבלה למעלה. בנוסף עולה קשר לאינפלואנזה, COVID19 ועוד.
  - **קליניקה:** התמונה האופיינית – מבוגר צעיר יחסית המפתח דיספניאה וחולשה פרוגרסיביות מספר ימים עד שבועות לאחר סינדרום ויראלי של חום ומיאלגיה. יכול להתייצג גם עם כאבים בחזה ושינויים באק"ג המתאימים לפריקרדיטיס או MI, ולעיתים גם טכיאריתמיות עלייתיות / חדריות.
  - **אבחנה:**
    - **הערכה ראשונית** כוללת אק"ג, אקו, טרופונין, CPK. **האבחנה היא לרוב לפי קליניקה ואקו**.
    - שימוש ב-**MRI** עולה עם הזמן לשם האבחנה – ידגים בצקת של הרקמה והאדרה לאחר הזרקת גדוליניום, בעיקר ב-mid-wall (בשונה מאיסכמיה).
    - **ביופסיה** – לרוב נדרשת כאשר יש התייצגות חדשה המלווה בהפרעות הולכה או VT – יכולים לרמז על אטיולוגיה דלקתית לא זיהומית שתצריך טיפול מדכא חיסון. הקריטריונים הפתולוגיים למיוקרדיטיס כוללים תסנין לימפוציטרי ונמק של מיוציטים, אך הביופסיה תהיה שלילית ב--80 90% מהחולים עם מיוקרדיטיס קלינית, ולעיתים נדירות תחשוף את האטיולוגיה הזיהומית.
    - **בירור זיהומי** – טייטר ויראלי בדם ועלייתו עם הזמן תומך מאבחנה. פאנל ויראלי יכול לזהות אדנו-וירוס, אינפלואנזה וקורונה.
  - **טיפול:** אין טיפול ספציפי מומלץ! מטפלים כמו כל איס"ל (אם תפקוד סיסטולי ירוד – ACEi, BB וכו') יש להימנע מטיפול מדכא חיסון בזמן זיהום חריף (מחמיר את המצב). אין מידע לגבי יעילות טיפול אנטי-ויראלי ספציפי ובשלב זה לא מומלץ.
- **Chagas' disease:**
  - הגורם הזיהומי הנפוץ ביותר ל-CM.

- המחולל – טריפנוזומה קרוזי. אנדמי לדרום ומרכז אמריקה. מועבר ע"י reduviid bug, וכן בעירוי דם, תרומת איברים, אם לעובר ולעיתים אוראלית.
- **קליניקה:**
  - acute phase – פרזיטמיה, לרוב אסימפטומטי אך בכ-5% יכולים להיות סימפטומים לא ספציפיים ולעיתים מיוקרדיטיס אקוטי או מנינגואנצפליטיס.
  - Silent stage – בהיעדר טיפול, המחלה מתקדמת באיטיות במשך 10-30 שנה עם ביטוי ב- GI ובלב. בלב – הפרעות הולכה (פגיעה ב-SA ו-AV ו-RBBB), Afib ו-VT, אניוריזמות חדריות (בעיקר באפקס), חדרים מורחבים, אירועים אמבוליים ריאתיים או סיסטמיים.
- **אבחנה:** לרוב ע"י קליניקה + בדיקה סרולוגית (צריכה להיות חיובית פעמיים לשם אבחנה).
- **טיפול:** בשלבים המתקדמים בעיקר טיפול בסימפטומים – תרופות לאיס"ל, ICD, אנטי-קואגולציה. אין יתרון ברור לטיפול אנטי-פרזיטרי בשלב הכרוני. לעיתים השתלת לב – אך יש סיכון לחזרה.
- **פרוגנוזה:** הישרדות של <30% ב-5 שנים לאחר הופעת קליניקה ברורה.

מיוקרדיטיס לא זיהומי:

- מיוקרדיטיס עם מנגנון דלקתי (ולא זיהומי). בניגוד לזיהומי/אידיופטי, כאן יש מקום לטיפול אימונוסופרסיבי.
- סיבות עיקריות – סרקואידוזיס, giant cell myocarditis, טיפול ב-checkpoint inhibitors, מיוקרדיטיס אאוזינופילית, כחלק מפולימיוזיטיס ו-SLE.
- **סרקואידוזיס לבבי** – יכול להתייצג עם איס"ל פתאומית, VT, הפרעות הולכה, כאבים בחזה. יכול גם להיות פחות אקוטי (בעיקר הפרעות הולכה ו-VT). האבחנה לרוב דורשת ביופסיה – הכי טוב של בלוטות לימפה מדיאסטינליות. הטיפול הוא עם סטרואידים במינון גבוה ובהמשך לרוב MTX (לרוב יפחית אריתמיות ופחות ישפר תפקוד לבבי).

Fulminant myocarditis:

- יכול להיגרם מהסיבות השונות למיוקרדיטיס.
- התקדמות מהירה בתוך שעות לשוק קרדיוגני שיכול לערב מערכות שונות (איס"ל, פגיעה כבדית, קואגולופתיה). פעמים רבות מלווה בהפרעות קצב.
- זיהוי מוקדם הוא קריטי – יותר ממחצית יכולים לשרוד עם תמיכה אגרסיבית שכוללת פרסורים במינונים גבוהים ולעיתים תמיכה סירקולטורית מכאנית זמנית. במטופלים ששרדו, תפקוד הלב לרוב חוזר כמעט לתקין (יכולה להישאר פגיעה דיאסטולית בחלק מהמטופלים).

<u>פירוט על אטיולוגיות נוספות ל-DCM:</u>

- **Takotsubo CM:**
  - נקרא גם Apical ballooning syndrome ו-acute stress-induced CM.
  - באופן טיפוסי קורה לנשים מבוגרות לאחר סטרס פתאומי משמעותי (נפשי או פיזי). נובע מהפעלה סימפתטית אינטנסיבית.
  - **הסתמנות**: בצקת ריאות, תת-ל"ד, כאבים בחזה ושינויים באק"ג המחקים MI כולל עליות ST (ולכן פעמים רבות יהיה צורך בצנתור לשלילת מקור כלילי).
  - **באקו** – תיראה הרחבה גלובאלית של חדר שמאל כולל אפיקלית, עם התכווצות טובה של בסיס הלב – מה שיוצר צורה של צנצנת עם צוואר צר. ההפרעה בהתכווצות החדר תהיה מפושטת ולא ספציפית לטריטוריה קורונרית מסוימת.
  - **טיפול:** אין טיפול שהוכח כיעיל, אך סביר לטפל בניטרטים בבצקת ריאות, IABP ב-CO נמוך, בחולים יציבים קומבינציה של חסמי אלפא וביתא לא סלקטיביים (כאמור המקור הוא גירוי סימפתטי חזק). במידה ויש אריתמיה עם QT ארוך – מגנזיום.
  - **פרוגנוזה:** <u>לרוב חולף תוך ימים עד שבועות</u>. הפרוגנוזה ארוכת הטווח היא טובה. הישנות בכ-10%.
- **Peripartum CM:**
  - קרדיומיופתיה המתפתחת במהלך הטרימסטר השלישי או בתוך 6 שבועות מהלידה. היעדר עדות למחלה לבבית בסיסית חיונית לאבחנה.

- גורמי סיכון: גיל אם מתקדם, ריבוי הריונות (וולדנות), ריבוי עוברים, תת-תזונה, טיפול טוקוליטי (למניעת לידה מוקדמת), פרה-אקלמפסיה ורעלת הריון.
- בכ-15% מהחולות תהיה נוכחות של מוטציות של DCM משפחתי (בעיקר TTN) – מקושרות להפרעות בתפקוד סיסטולי שיישארו.

- **Toxic CM:**
  - **Alcoholic CM:**
    - אלכוהול הוא הטוקסין הכי נפוץ המשויך להתפתחות DCM. בנוסף, הוא יכול להחמיר איס"ל מסיבה אחרת ולגרום לאקסרבציה. ניתן למצוא LVD (פגיעה בתפקוד חדר שמאל) בכשליש מהאלכוהוליסטים האסימפטומטיים. פעמים רבות יגיע עם Afib.
    - האפקט הטוקסי נגרם מהאלכוהול עצמו ומהמטבוליט שלו Acetaldehyde. מוטציות בגן של אלכוהול דהידרוגנאז ושל ACE יכולים להעלות סיכון ל-CM.
    - צריכת האלכוהול הנדרשת לגרימת CM היא 80-100 גרם של אתנול טהור כל יום במשך 5-10 שנים / binge drinking תכוף.
    - ישנו מרכיב משמעותי שהוא הפיך לאחר הפסקת צריכת אלכוהול – גם במחלה קשה ייתכן שיפור משמעותי לאחר 3-6 חודשים של הימנעות מאלכוהול (ולכן נמתין עם טיפולים כמו ICD רק לאחר תקופת גמילה מספקת). מנגד, אם צריכה האלכוהול נמשכת הפרוגנוזה עגומה.
    - הטיפול – כמו בכל איס"ל (ACEi/ARB ו-BB ומשתנים לפי הצורך), אך במקביל יש לעודד גמילה. גמילה צריכה להתבצע בהשגחה כדי למנוע אקסרבציה של האיס"ל או הפרעות קצב משניות.
  - **כימותרפיה:**
    - התרופות הכי נפוצות כגורמות ל-CM טוקסית. הטיפול – כמו בכל HFrEF. כאשר מתפתחת איס"ל מקובל להפסיק את הטיפול.
    - **אנטרציקלינים** (כמו **דוקסורוביצין**) – ג"ס לקרדיוטוקסיות בשימוש בתרופות אלו: גיל מבוגר, מחלת לב בבסיס, מינון גבוה או קומבינציה של תרופות, הקרנה של החזה בנוסף. איס"ל יכולה להופיע באופן אקוטי זמן קצר לאחר הטיפול, אך לרוב מתגלה באקו רוטיני שנעשה במהלך השנה שלאחר הטיפול. מטופלים סימפטומטיים רבים יכולים להשתפר עם טיפול מתאים (מניעת 2nd hit וטיפול מקובל באיס"ל). במי שטופל לפני גיל ההתבגרות לעיתים תתפתח איס"ל רפרקטורית.
    - **Transtuzumab** (**הרצפטין**, anti-HER2-R) – קרדיוטוקסיות גבוהה יותר כאשר ניתן יחד עם אנטרציקלינים. הפגיעה הלבבית פחות שכיחה ויותר הפיכה מבאנטרציקלינים, אך בכשליש מהחולים ה-CM תישאר.
- **פאוכרומוציטומה**: נדיר שתגרום לקרדיומיופתיה, אך יש לשקול אפשרות זו כאשר יש מטופל עם איס"ל יחד עם לחצי דם ודופק לביליים, לעיתים עם פלפיטציות אפיזודיות. פעמים רמות המטופל יסבול מאורתוסטטיזם. טיפול: טיפול תרופתי בחוסמי אלפא. הטיפול הדפיניטיבי – הוצאה כירורגית של הרקמה (גידול / אדנומה) שמפרישה את ההורמונים.
- **חסרים תזונתיים:**
  - **ברי-ברי משני לחסר תיאמין** – יכול להיגרם כתוצאה מתזונה לקויה (מתבגרים שאוכלים רק אוכל מעובד, אלכוהוליסטים, עניים, לאחר ניתוח בריאטרי). בשלב ראשון גורם לואזודילטציה עם very high output heart failure שבהמשך יכול להידרדר ל-low output HF. מתן תיאמין יכול להוביל להתאוששות מהירה של תפקוד הלב.
  - **חסר בסלניום, סידן, מגנזיום וזרחן** – גם יכולים לגרום לאיס"ל.

Restrictive Cardiomyopathy:

- מתאפיינת בהפרעה בעיקר בתפקוד **דיאסטולי**, פעמים רבות עם ירידה קלה ב-EF (לרוב 30-50%). שתי העליות יהיו מורחבות, לעיתים באופן מאסיבי.
- **קליניקה:**
  - הסימפטום הראשון הוא לרוב אי סבילות למאמץ (אך לרוב האבחנה תגיע רק לאחר שמופיעים סימנים משמעותיים יותר).
  - לרוב הקליניקה תהיה יותר של איס"ל ימין (בצקת פריפרית, אי נוחות בטנית, מיימת), למרות שלחצי המילוי גבוהים בשני החדרים.
  - קול רביעי נפוץ יחסית כשהמטופל בסינוס, אך Afib נפוץ.

- JVP יכול לעלות בעת אינספיריום (Kussmaul's sign) – כי באינספיריום ה-preload עולה.
- באבחנה המבדלת – constrictive pericarditis (גם שם קליניקה של איס"ל ימין).

<u>אטיולגיות עיקריות:</u>

Infiltrative (Between Myocytes)
Amyloidosis
Primary (light chain amyloid)
Familial (abnormal transthyretin)[a]
Senile (normal transthyretin or atrial peptides)
Inherited metabolic defects[a]
Storage (Within Myocytes)
Hemochromatosis (iron)[a]
Inherited metabolic defects[a]
Fabry's disease
Glycogen storage disease (II, III)
Fibrotic
Radiation
Scleroderma

Endomyocardial
Possibly related fibrotic diseases
Tropical endomyocardial fibrosis
Hypereosinophilic syndrome (Löffler's endocarditis)
Carcinoid syndrome
Radiation
Drugs: e.g., serotonin, ergotamine
Overlap with Other Cardiomyopathies
Hypertrophic cardiomyopathy/"pseudohypertrophic"[a]
"Minimally dilated" cardiomyopathy
Early-stage dilated cardiomyopathy
Partial recovery from dilated cardiomyopathy
Sarcoidosis
Idiopathic[a]

[a]Can be familial.

רוב הקרדיומיופתיות הרסטריקטיביות נובעות מהסננה של חומרים אבנורמליים בין המיוציטים, אגירה של תוצרים מטבוליים אבנורמליים בתוך המיוציטים, או פגיעה פיברוטית.

<u>עמילואידוזיס לבבי:</u>

- הסיבה הנפוצה ביותר ל-restrictive CM.
- נגרם מנוכחות של חלבון המצטבר ויוצר סיבי עמילואיד שעוברים הסננה בין התאים של איברי המטרה (לב, מערכת עצבים, כליות ועוד). ראו פירוט תחת נושא "עמילואידוזיס" בתחום "המטולוגיה".
- **סוגי עמילואידוזיס שיכולים לערב את הלב:**
  - **AL / Primary amyloid** – שרשראות קלות של נוגדנים מתאי פלסמה קלונליים (MGUS, MM).
  - **ATTR** – חלבון שנוצר בכבד, יכול להיות:
    - **ATTRm** – עמילואידוזיס ATTR תורשתי. שקיעה של ATTR מוטנטי, מופיע בגיל צעיר יותר.
    - **ATTRwt** – חלבון ATTR תקין שמצטבר עם הגיל. חולים <u>מבוגרים יותר</u> – מוביל לעמילואידוזיס לבבי במחצית מהאנשים מעל גיל 90. ל<u>גברים</u> נטייה גדולה יותר לפתח מחלה קלינית.
  - <u>AA (המשני למחלות דלקתיות כמו RA או FMF) פחות יערב את הלב (יותר כליות).</u>
- **קליניקה**:
  - <u>איס"ל ימין</u> לרוב דומיננטית. הפרעות הולכה ו-Afib נפוצים. יתכן אורתוסטטיזם.
  - ב-AL – גם תסמונת נפרוטית ואנגינה. מהלך מהיר יותר, פרוגנוזה גרועה יותר (בייחוד ללא טיפול).
  - ב-ATTR – בשני הסוגים יכולה להיות גם נוירופתיה פריפרית ואוטונומית וכן carpal tunnel syndrome. ב-ATTRwt יכול להיות גם spinal stenosis.
- **יש לחשוד בעמילואידוזיס כאשר <u>המיוקרדיום נראה מעובה בהדמיה אך וולטאז' נמוך באק"ג</u>** (ה-mismatch הזה יותר נפוץ ב-AL אך יכול להתקיים בכל הסוגים).
- **הדמיה:**
  - <u>ב**אקו** – עיבוי הדפנות של שני החדרים</u> עם איס"ל דיאסטולית משמעותית (יותר מאשר HCM), **<u>עליות מורחבות</u>** מאוד, **glittering של המיוקרדיום** (ממצא אופייני אך לא ספציפי), ייתכן נוזל פריקרדיאלי.
  - <u>ניתן להיעזר גם ב-**MRI**</u> – ידגים האדרה דיפוזית מאוחרת של גדוליניום האופיינית לעמילואידוזיס.
  - **מיפוי טכנציום פירופוספט (DPD)** – בדיקה רגישה וספציפית לעמילואידוזיס **ATTR** (אך לא AL).
- האבחנה היא ע"י **ביופסיה** – ניתן לעשות ביופסיה משומן בטני / רקטום, אך <u>לביופסיה מהלב אמינות של 100% לזיהוי כל סוגי העמילואיד</u>! תדגים חומר אמורפי בין הקרדיומיוציטים, חיובי לצביעת **<u>Congo red</u>** תחת אור מקוטב (העמילואיד יהיה בצבע ירוק תפוח).
- **טיפול**:
  - בניגוד לאיס"ל אחרת – <u>אין עדות לתועלת מאנטגוניסטים נוירוהורמונלים</u> (ACEi/ARBs, BB) – <u>יכולים אף להחמיר את המצב (להוריד CO בשל הורדת קצב לב</u> ולהחמיר אורתוסטטיזם). יש <u>להימנע מדיגוקסין</u> (יכול להיקשר לעמילואיד ולהגיע לרמות טוקסיות בלב). הטיפול הוא בעיקרו תומך (משתנים) וטיפול ספציפיים במחלה הבסיסית.
  - **טיפולים ספציפיים** – משנים עם הזמן את הפרוגנוזה של המחלה:

- **ל-AL** – טיפול ב-proteosome inhibitor – **Bortezomib** (Velcade). במידה ויש גם MM – כימו מתאים. לעיתים ניתן לטפל עם השתלת לב ולאחריה השתלת מח עצם (יש סיכון כלשהו לחזרה).
- **ל-ATTR** – יש תרופות שאושרו לנוירופתיה של המחלה (Tafamidis) וכעת בבדיקה לקרדיומיופתיה.

Hypertrophic Cardiomyopathy:

כללי:

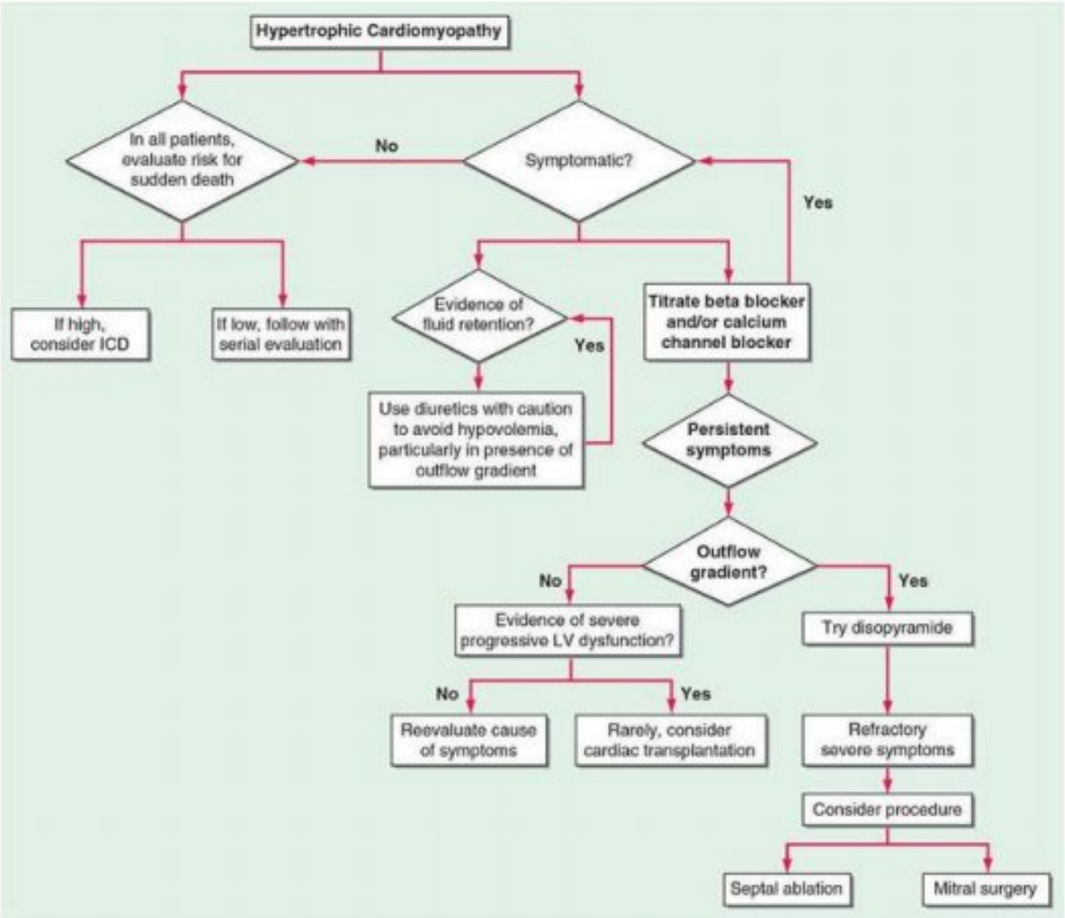
- **הגדרה:** היפרטרופיה של חדר שמאל בהיעדר גורם המודינאמי (יל"ד, AS) או מחלת אגירה או הסננה. היום נקרא "קרדיומיופתיה היפרטרופית עם או בלי חסימה של מוצא חדר שמאל".
- **אפידמיולוגיה:** היארעות סביב 1:500. מהווה סיבה מובילה ל-SCD בצעירים.
- **גנטיקה:** מוטציה בסקרומר מצויה ב-50% מהחולים (לרוב מוטציה ב-MYH7 או MYBPC3) – מחלה גנטית עם פנוטיפ התלוי בגיל (לרוב לא יופיע בלידה ומתפתח עם הזמן) ועם חדירות משתנה. נשים עם חדירות יותר נמוכה והתפתחות של המחלה בגיל יותר מאוחר, אבל כשהיא כבר מתפתחת יש יותר איס"ל ותמותה. יש לסקור בני משפחה מגיל ההתבגרות.
- **פתופיזיולוגיה:**
  - ההיפרטרופיה היא אסימטרית ולרוב יותר במחיצה הבין חדרית, עם **התבלטות של הספטום לתוך מוצא חדר שמאל**.
  - בנוסף להיפרטרופיה, ישנם תהליכים של פיברוזיס (אפילו לפני התפתחות ההיפרטרופיה) ומחלה מיקרווסקולרית – דבר שתורם ל**נטייה להפרעות קצב** (צלקת בחדר...) ולהתפתחות של **איס"ל סיסטולית בהמשך הדרך**.
- **חסימה של LVOT (מוצא חדר שמאל)**:
  - מופיעה ב-30% מהחולים במנוחה וב-30% נוספים בפעילות גופנית.
  - המחיצה המעובה גורמת לתנועה של העלה האנטריוטי של המסתם המיטרלי לכיוון הספטום בעת הסיסטולה, דבר שעלול לגרום לחסימה של מוצא החדר. כמו כן זה עלול לגרום ל-MR עם jet לכיוון פוסטריורי.
  - חדר שמאל קטן יותר והתכווצות מוגברת מחמירים אם החסימה, ולכן מצבים של pre-load נמוך (התייבשות) ו-afterload נמוך (ואזודילטציה עורקית) עלולים לגרום לנפילת ל"ד.
- **אוושה:** האוושה תהיה סיסטולית ב-LSB, עם פיק מאוחר, ותתגבר עם תמרונים שמפחיתים את נפח החדר (וולסלבה ומעבר מכריעה לעמידה).

* רוב האוושות נחלשות בוולסלבה ובמעבר לעמידה, מלבד: MVP ו-HCM.

- **אבחנה:** אוושה מתאימה / קליניקה מכוונת (קוצנ"ש במאמץ, אנגינה, סינקופה) ← הדמיה (לרוב אקו לב). לרוב לא צריך ביופסיה (אלא אם רוצים לשלול מחלת הסננה או מטבולית ב-DD).
- **פרוגנוזה:**
  - למרות שהתמותה טובה יותר ממה שבעבר חשבו, היא עדיין גבוהה מזו של האוכלוסייה הכללית (ביחס לבני אותו גיל).
  - סיכון ל-SCD בשל הפראות קצב חדריות פחות מ-1% בשנה (ראו מטה).
  - 1 מתוך 20 יתקדם לאיס"ל סיסטולית, ייתכן עם הרחבה של החדר ("burned-out" CM) – אלו בסיכון גבוה יותר למוות אם לא יעברו השתלת לב.

טיפול ב-HCM:

מתמקד בסימפטומים ובמניעת SCD ושבץ. המטרה היא להוריד דופק והתכווצות של הלב ע"מ להקטין את מפל הלחצים, ולשמור על pre-load.



- **BB** ו-**CCB** (נון-דהידרופירידינים כמו ורפמיל) – קו ראשון. במידה והסימפטומים ממשיכים – הוספת **Disopyramide** (תרופה אנטי-אריתמית עם פעילות יונוטרופית שלילית).
- במידה ויש אגירת נחלים – משתנים בזהירות (מורידים pre-load).
- במידה וישנם סימפטומים רפרקטוריים (בכ-5%) – **Alcohol septal ablation / surgical myectomy** שניהם טיפולים סימפטומטיים יעילים, לא משנים פרוגנוזה. יכולים לגרום ל-complete heart block.
- **טיפול בפרפור עליות** (שיכול לבוא יחד עם HCM ואף להחמיר את החסימה) – BB או CCB (נון-דהידרופירידינים) להאטה. במידה ולא מספק – טיפול אנטי-אריתמי ב-Disopyramide או אמיודרון (להימנע מיונוטרופים חיוביים כמו דיגוקסין).

<u>סיכון לדום לב והחלטה על ICD:</u>

RISK FACTOR		SCREENING TECHNIQUE
History of cardiac arrest or spontaneous sustained ventricular tachycardia[a]		History
Syncope	Nonvagal, often with or after exertion	History
Family history of sudden cardiac death		Family history
Spontaneous nonsustained ventricular tachycardia	>3 beats at rate >120	Exercise or 24- to 48-h ambulatory recording
LV thickness >30 mm	Present in <10% of patients	Echocardiography
Abnormal blood pressure response to exercise[b]	Systolic blood pressure fall or failure to increase at peak exercise	Maximal upright exercise testing

[a]Implantable cardioverter-defibrillator advised for patients with prior arrest or sustained ventricular tachycardia regardless of other risk factors if life expectancy is estimated to be >1 year. [b]Prognostic value most applicable to patients <40 years old. The European Society of Cardiology risk calculator can be found at *https://doc2do.com/hcm/webHCM.html* and provides an estimated 5-year risk of cardiac arrest. Patients with estimated risk of ≥6% are generally advised placement of an implantable cardioverter-defibrillator; those with risk between 4 and 6% can be considered for implant, and implant is not advised when risk is <4%. Emerging risk factors merit further clinical validation.

- לחולי HCM יש **סיכון של 0.5% בשנה ל-SCD**, כאשר ישנם **<u>גורמי סיכון שמעלים אותו</u>:** *הרבה שאלות על זה*
  - היסטוריה של דום לב או sustained VT – המנבא החזק ביותר.
  - סינקופה ללא הסבר חלופי
  - NSVT ספונטני
  - עובי דופן LV מעל 30 מ"מ
  - היסטוריה משפחתית של SCD
  - <u>תגובה אבנורמלית של ל"ד למאמץ גופני</u> (נפילת ל"ד או <u>חוסר עליה בשיא המאמץ</u>).
- <u>גורמי הסיכון הם עם PPV נמוך</u> (הרבה מאלו עם ג"ס לא יחוו SCD).
- יש שממליצים <u>להימנע מפעילות גופנית מאומצת</u> מחשש שמעלה את הסיכון.
- היות ש<u>הטיפולים התרופתיים והניתוחיים</u> (שלמעלה) <u>לא הפחיתו את הסיכון ל-SCD</u> – ישנה המלצה להשתלת **ICD לחולים בסיכון גבוה**. **<u>איך מחליטים מי מתאים ל-ICD?</u>** אחת האופציות:
  - <u>מניעה שניונית</u> – אירוע של SCD או של sustained VT, כל עוד הצפי להישרדות הוא מעל שנה.
  - נוכחות של **<u>2</u>** <u>או יותר גורמי סיכון</u> (ראו מעלה).
  - סיכון של 6% ומעלה (ולשקול גם ב-4-6%) ל-SCD ב-5 שנים עפ"י <u>מחשבון של ה- European society</u> (כולל גיל, קליניקה, היסטוריה משפחתית, גרדיאנט ב-LVOT, קוטר חדר, עובי הדופן ועוד).
  - עם הזמן נכנסות הדמיות מתקדמות כמו MRI (האדרה מאוחרת של גדוליניום) לשם שיפור הערכת הסיכון ל-SCD.

<u>מחלות של הפריקרד:</u>

- **גורמים לנוזל פריקרד דמי**: **ממאירות**, **איס"כ**, **לאחר ניתוח לבבי**. במדינות מתפתחות – גם **TB**.

<u>פריקרדיטיס:</u>

סיווג פריקרדיטיס:

Clinical Classification
I. Acute pericarditis (<6 weeks)
A. Fibrinous
B. Effusive (serous or sanguineous)
II. Subacute pericarditis (6 weeks to 6 months)
A. Effusive-constrictive
B. Constrictive
III. Chronic pericarditis (>6 months)
A. Constrictive
B. Adhesive (nonconstrictive)

Etiologic Classification
I. Infectious pericarditis
A. Viral (coxsackievirus A and B, echovirus, herpesviruses, mumps, adenovirus, hepatitis, HIV)
B. Pyogenic (pneumococcus, *Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria, Legionella, Chlamydia*)
C. Tuberculous
D. Fungal (histoplasmosis, coccidioidomycosis, *Candida*, blastomycosis)
E. Other infections (syphilitic, protozoal, parasitic)
II. Noninfectious pericarditis
A. Acute idiopathic
B. Renal failure
C. Neoplasia
1. Primary tumors (benign or malignant, mesothelioma)
2. Tumors metastatic to pericardium (lung and breast cancer, lymphoma, leukemia)
D. Trauma (penetrating chest wall, nonpenetrating)
E. Aortic dissection (with leakage into pericardial sac)
F. Acute myocardial infarction
G. Postirradiation
H. Familial Mediterranean fever and other periodic fever syndromes
I. Familial pericarditis
1. Mulibrey nanism[a]
J. Metabolic (myxedema, cholesterol)
III. Pericarditis presumably related to autoimmunity
A. Rheumatic fever
B. Collagen vascular disease (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, scleroderma, acute rheumatic fever, granulomatosis with polyangiitis [Wegener's])
C. Drug-induced (e.g., procainamide, hydralazine, phenytoin, isoniazid, minoxidil, anticoagulants, methysergide)
D. Postcardiac injury
1. Postpericardiotomy
2. Posttraumatic
3. Postmyocardial infarction (Dressler's syndrome)

[a]An autosomal recessive syndrome characterized by growth failure, muscle hypotonia, hepatomegaly, ocular changes, enlarged cerebral ventricles, mental retardation, ventricular hypertrophy, and chronic constrictive pericarditis.

Acute Pericarditis:

- **מאפיינים קליניים:**
  - **כאב בחזה** – בעיקר באידיופטי, זיהומי אקוטי ודלקתי/אוטואימוני. יכול להחמיר בשכיבה.
  - **Pericardial friction rub** – מופיע בכ-85%.
  - **שינויים באק"ג – שלבים:** (1) עליות ST מפושטות (קעורות, ב-V2-6 + לפחות 2 לידים של גפיים, ללא רציפרוקליים מלבד aVR ו-V1) + צניחות PR (2) חזרה של ST לנורמה (3) היפוך גלי T (רק אחרי התנרמלות ST) (4) אק"ג מתנרמל – לאחר שבועות עד חודשים.
  - **נוזל פריקרדיאלי** – באק"ג ייתכן electrical alternans, יכולה להתפתח טמפונדה, בצ"ח הגדלת צל הלב water bottle sign.
- **סיבוכים אפשריים:** טמפונדה (יש לחפשה באקו), chronic constrictive pericarditis (ראו מטה).
- **אבחנה:**
  - **אקו** – הכי בשימוש. רגיש, ספציפי.
  - **CT או MRI** – טובים מאקו לזיהוי נוזל מנורתק, עיבוי פריקרד ומאסות. MRI גם מזהה דלקת בפריקרד.
- **טיפול:**
  - מנוחה.
  - **קו 1:** טיפול נוגד דלקת – שילוב של:
    - **אספירין** (2-4 גרם ליום) **או NSAIDs** (איבופרופן 3*600-800mg, או אינדומתצין) – יחד עם **PPI**. למשך **1-2 שבועות ואז טיטרציה** כלפי מטה, **יחד עם:**
    - **קולכיצין** (0.5 מ"ג פעם ביום עד 70 ק"ג ופעמיים ביום מעל 70 ק"ג) למשך **3 חודשים** ← מגביר את התגובה ל-NSAIDs ומפחית הישנות. עלול לגרום לשלשול ותופעות GI. ק"א: אי ספיקה כלייתית / כבדית.
  - **קו 2: סטרואידים** – למטופלים שכשלו או לא יכולים ליטול את הטיפול שלמעלה. משפרים סימפטומים אבל מעלים סיכון לחזרה. מינון מלא (1 מ"ג לק"ג) ל-2-4 ימים ואז טיטרציה.
  - יש להימנע מאנטי-קואגולציה – מעלה סיכון לדימום לפריקרד!
  - **במקרים עמידים לנ"ל: Azathioprine** (אימורן) או **Anakinra** (אנטגוניסט לרצפטור ל-IL-1) – אם יש חזרות מרובות>2y שלא נמנעות ע"י טיפול קבוע בקולכיצין ו-NSAIDs ולא נשלטות ע"י סטרואידים.
  - **Pericardial stripping** – נדיר שנדרש, לא תמיד ימנע חזרות.
- **מנבאים לפרוגנוזה גרועה:** חום>38, הופעה סאב-אקוטית, תפליט פריקרדיאלי גדול.

דגשים על אטיולוגיות ספציפיות לפריקרדיטיס אקוטית:

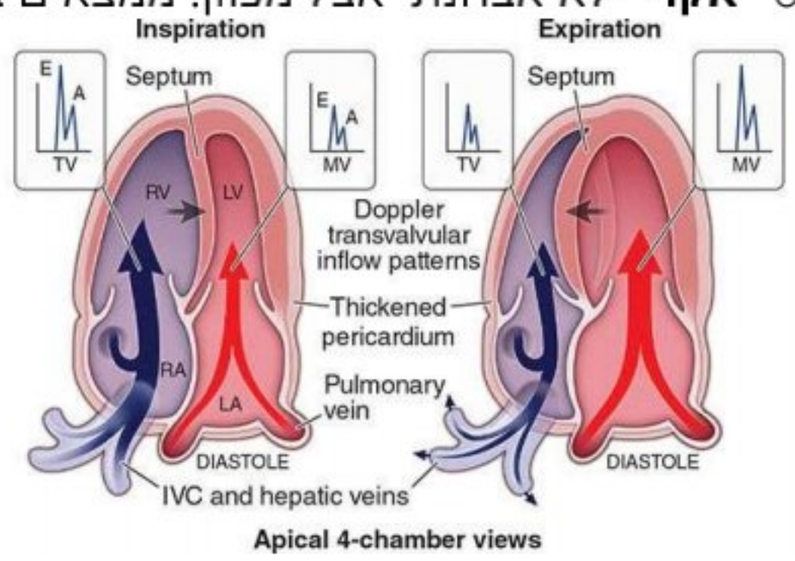
- **Idiopathic & viral acute pericarditis** – יותר במבוגרים צעירים וגברים. יכול לבוא 10-12 יום אחרי זיהום ויראלי (בטבלה) אך לא תמיד (ואז ייקרא אידיופטי). נפוץ כאבים בחזה, מדדי דלקת

מוגברים. נדיר שיגרום לטמפונדה או פריקרדיטיס קונסטרוקטיבי. היפוך T יכול להישאר שנים. חזרה ברבע מהמקרים.

- **Post cardiac injury syndrome** – לאחר ניתוח לבבי, טראומה או MI. קליניקה כמו אידיופטי/ויראלי. לרוב יכולים להסתדר עם אספירין מינון מוגבר בלבד עם אנלגטיקה. אם חמור מוסיפים עוד NSAIDs, קולכיצין או סטרואידים.
- **פריקרדיטיס משני לממאירות** – לרוב בשל מחלה מטסטטית: ריאות, שד, מלנומה, לימפומה, לוקמיה. נפוץ יחסית כאב, טמפונדה, אריתמיות עלייתיות. אבחנה ע"י ציטולוגיה מהנחל / ביופסיית פריקרד.
- **פריקרדיטיס משנית למחלות ראומטיות** – החשובות ביותר **SLE** ו-Drug-induced (כמו הידרלזין).
- **פריקרדיטיס אורמית** – בד"כ אין כאבים בחזה, לרוב סאב-אקוטי, הנחל יכול להיות דמי. הטיפול הוא בעיקר דיאליזה.

Chronic Constrictive Pericarditis:

- **פתופוזיולוגיה:**
  - מצב בו ישנו החלפה של החלל הפריקרדיאלי ע"י רקמת צלקת שכולאת ומגבילה את הלב.
  - לרוב מתפתח לאחר החלמה של פריקרדיטיס (מסיבות שונות) או לאחר ספיגת נוזל פריקרדיאלי.
  - עיקר ההפרעה נובעת מפגיעה ביכולת מילוי החדרים: בתחילת הדיאסטולה המילוי תקין (בניגוד לטמפונדה בה ההפרעה היא לכל אורך הדיאסטולה), אך בהמשך הדיאסטלה, כשהפריקרדיום מגיע לגבול האלסטיות שלו – מילוי החדרים יורד בפתאומיות ← ירידה בנפחים ED ו-SV.
  - ישנה השוואת לחצים סוף דיסטוליים בין כל חללי הלב (גם בטמפונדה).
  - לרוב אין פגיעה בתפקוד סיסטולי (במחלה מתקדמת ההצטלקות יכולה להתפשט למיוקרדיום).
  - היות שאין בעיה בתחילת הדיאסטולה, כאן יש גם X decent וגם Y decent משמעותיים (בניגוד לטמפונדה).
- **קליניקה:**
  - **דומה לזו של איס"ל דיאסטולית + ימנית**: חולשה, בצקת ומיימת עד אנאסארקה, קוצנ"ש במאמץ, גודש ורידי צוואר, גודש כבדי (יכול להגיע עד פגיעה כבדית ואף שחמת).
  - **Kussmaul's sign** חיובי – אין ירידה בלחץ ורידי צוואר בעת אינספיריום (בניגוד לטמפונדה).
  - Pulsus paradoxus – בכשליש מהחולים.
  - Pericardial knock – בעת הפסקת זרימה פתאומית בדיאסטולה.
  - אק"ג – וולטאז' נמוך, השטחת / היפוך T, AFIB בכשליש.
  - בהדמיה יכול להיות עיבוי פריקרד וכן הסתיידות של הפריקרד (בעיקר ב-TB).
- **אבחנה:**
  - **אקו** – לא אבחנתי אבל מכוון. ממצאים באקו:



- עיבוי פריקרד.
- הרחבת IVC ווריד הפטיים.
- באינספיריום – סטיית ספטום לשמאל, ירידה במהירות זרימה בלב שמאל ועלייה בימין.

  - **CT** או **MRI** – יותר מדויקים לאבחנה.
- **טיפול:** הטיפול הדפיניטיבי היחיד – **Pericardial resection**. במטופלים מעל גיל 50 טרם הניתוח יש להשלים צנתור אבחנתי. תמותה בניתוח 5-10%.

טמפונדה לבבית:

- הצטברות של נוזל בחלל הפריקרדיאלי אשר מובילה לפגיעה בזרימת הדם לתוך החדרים. בניגוד לפריקרדיטיס קונסטריקטיבי, בטמפונדה ההפרעה במילוי היא כבר מתחילת הדיאסטולה.

- הגורמים העיקריים: פריקרדיטיס אידיופטי, פריקרדיטיס משני למחלה ממארת או TB, דימום לחלל הפריקרדיאלי.
- כמות הנוזל שגורמת לטמפונדה משתנה בהתאם לקצב הצטברותו – בין 200-2000 מ"ל.
- **Beck's triad:**
  - תת-ל"ד
  - קולות לב מוחלשים / חסרים.
  - גודש ורידי צוואר – עם x descent משמעותי (ירידה של הלחץ בורידים בתחילת הסיסטולה) אך היעדר Y descent (אין ירידה בלחץ בורידים בתחילת הדיאסטולה). שונה מפריקרדיטיס קונסטריקטיבי שם יש את שתי הירידות (כי אין בעיה במילוי בתחילת הדיאסטולה).
- רמזים בבדיקות:
  - בצ"ח **הגדלה מהירה של צל הלב**.
  - באק"ג **ירידה באמפליטודה של QRS** ו-**Electrical alternans** (שינוי באמפליטודה בין פעימה לפעימה).
  - נוכחות **Pulsus paradoxus** (באינספיריום המילוי המוגבר של חדר ימין דוחק את חדר שמאל ומוריד את תפוקת הלב ואת לחץ הדם הסיסטולי>10 ממ"כ). ניתן לראות זאת גם בזרימות באקו.
  - אין סימן ע"ש קוסמאול (עלייה לחץ הורידי בשאיפה), בניגוד לפריקרדיטיס קונסטריקטיבית (דם כן נכנס ללב ימין שפשוט דוחק את לב שמאל).
- **אבחנה:** לרוב ע"י **אקו** – נוכחות נוזל פריקרדיאלי, באינספיריום עליית מהירות זרימה בצד ימין וירידתן בצד שמאל, קריסת הדופן החופשי של חדר ועליה ימין בדיאסטולה המאוחרת.
- **טיפול: Pericardiocentesis** מיידית, לעיתים עם השארת נקז. ניתן לתת **נוזלים** בעת ההכנה לניקור (לא יעכב אותו). לעיתים עושים ניקוז כירורגי (בטמפונדה חוזרת, תפליט מנורתק או צורך בביופסיה).

ממצאים שמבדילים בין טמפונדה לבין constrictive pericarditis:

CHARACTERISTIC	TAMPONADE	CONSTRICTIVE PERICARDITIS	RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY	RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION	EFFUSIVE CONSTRICTIVE PERICARDITIS
Clinical					
Pulsus paradoxus	+++	+	+	+	+++
Jugular veins					
Prominent *y* descent	–	++	+	+	–
Prominent *x* descent	+++	++	+++	+	+++
Kussmaul's sign	–	+++	+	+++	++
Third heart sound	–	–	+	+	+
Pericardial knock	–	++	–	–	–
Electrocardiogram					
Low ECG voltage	++	++	+	–	+
Electrical alternans	++	–	–	–	+
Echocardiogram					
Thickened pericardium	–	+++	–	–	++
Pericardial calcification	–	++	–	–	–
Pericardial effusion	+++	–	–	–	++
RV size	Usually small	Usually normal	Usually normal	Enlarged	Usually normal
Exaggerated respiratory variation in flow velocity	+++	+++	–	+++	+
CT/MRI					
Thickened pericardium	–	+++	–		++
Equalization of diastolic pressures	+++	+++	–	++	++

Abbreviations: +++, always present; ++, usually present; +, rare; –, absent; DC, diastolic collapse; ECG, electrocardiogram; RV, right ventricle.

- **DD ל-Kussmaul's sign חיובי** (היעדר ירידת לחץ בוורידי הצוואר בעת שאיפה) – **מצבים של ירידה בהיענות חדר ימין:** constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy, אוטם של חדר ימין, היצרות מסתם טריקוספידלי.
- **בטמפונדה לבבית אין קוסמאול, אך יש Pulsus paradoxus.**

מחלות מסתמיות:

Aortic stenosis:

- AS גורם בשלב ראשון להיפרטרופיה של חדר שמאל (LVH) כפיצוי (כדי להתגבר על המסתם המוצר), אך בשלב מתקדם (לרוב לאחר שנים) הלב כושל עם EF שיורד וירידה ב-CO.

הגדרות:

- **Severe AS** = היצרות של המסתם האאורטלי **<1 ס"מ^2**. לרוב severe AS יגיע עם גרדיאנט >40 ממ"כ ומהירות>4.
- **Low flow, low gradient AS** = AS שבו באופן לא אופייני הזרימה והגרדיאנט דווקא נמוכים (זרימה <35, גרדיאנט <40 ממ"כ). יכול להיות: 1. בנוכחות EF ירוד<50% (הגרדיאנט נמוך כי חדר שמאל לא מצליח לייצר מספיק לחץ), או 2. עם EF תקין (לרוב בשל יל"ד סיסטמי במקביל ל-AS כך שאין הפרש לחצים).

קליניקה:

- לרוב מטופלים לא נהיים סימפטומטיים עד לעשור 6-8 לחייהם (גם אם AS חמור היה קיים גם קודם).
- הסימפטומים העיקריים: **דיספניאה** (בשל היענות נמוכה של החדר משנית להיפרטרופיה), **סינקופה** במאמץ, **אנגינה פקטוריס** (בשל חוסר התאמה בין הדרישה הגבוהה של השריר ההיפרטרופי לאספקה). **בשלב מאוחר** יכולים להיות סימפטומים של **איס"ל** (כשחדר שמאל כבר כושל).

ממצאים אופייניים בב"פ:

- דופק קרוטידי **pulsus parvus et tardus**, רטט בקרוטיד.
- הגברה של גל a בג'וגולריים, פעימה כפולה של האפקס (**S_4 נימוש**), רטט סיסטולי.
- עיכוב של A_2 עד חיבורו ל-P_2 ואף היפוך כך שהוא מופיע אחרי P_2 עם **פיצול פרדוקסלי של S_2** (מצטמצם דווקא באינספיריום כשחדר ימין מלא יותר ולכן P_2 מתאחר).
- **היחלשות S_2** – כעדות להסתיידות מתקדמת.
- **S_4** נפוץ, בשלב מוקדם יחסית (בשל היענות ירודה של החדר).
- נוכחות S_3 רק בשלב מאוחר (כשיש כבר פגיעה בתפקוד סיסטולי של LV).
- **אוושה סיסטולית** – מיד-סיסטולית, מתחילה אחרי S_1, מתגברת עד לאמצע הסיסטולה, נגמרת מיד לפני S_2, בעיקר מעל נקודה אאורטלית עם הקרנה לקרוטידים. בהיצרות קשה כמעט תמיד תישמע אוושה חזקה בעוצמה לפחות 3-4/6, כל עוד תפקוד הלב (ובשל כך מפל הלחצים) שמור.

מתוך אלו ממצאים שקשורים בחומרת המחלה: S_2 חלש, פיצול פרדוקסלי של S_2, נוכחות S_3.

בדיקות הדמיה:

- **אקו** זו הבדיקה העיקרית לאבחון AS וחומרתו עם הערכה יחסית מדויקת.
- אקו מאמץ עם דובוטמין יעיל להערכת AS עם EF נמוך.
- **באק"ג** – ניתן לראות סימני LVH ו-strain, אבל אין קורולציה בין הממצאים באק"ג לחומרת ההיצרות.
- **בצ"ח** פעמים רבות לא תהיה הגדלה של צל הלב (ההיפרטרופיה קונצנטרית). רק בשלבים המאוחרים כשיש דקומפנסציה תהיה התרחבות של LV והגדלת צל הלב, גודש ריאתי והרחבה אחורה מחדר שמאל. ניתן לעיתים לראות הסתיידות של המסתם בצ"ח לטרלי / פלורוסקופיה.

טיפול:

טיפול תרופתי וכללי:

- מטופלים עם severe AS צריכים להימנע ממאמץ עצים והתייבשות.
- אין טיפול תרופתי שהוכח שמשפיע על מהלך המחלה, אך AS לא מהווה ק"א לטיפול ב-ACEi, BB או סטטינים אם יש אינדיקציה לטיפולים אלו.
- אין אינדיקציה גורפת לטיפול מונע לאנדוקרדיטיס, אלא אם היה אנדוקרדיטיס בעבר / מסתם תותב.

אינדיקציות להחלפת מסתם:

- **3 אינדיקציות class I:**
  - (1) מטופלים עם **severe AS סימפטומטי** – תמיד. קבוצה זו כוללת בוודאות את אלו עם גרדיאנט גבוה (>40 ממ"כ), וכן את אלו עם גרדיאנט נמוך (low flow, low gradient) אם הם: עם EF<50% ומהירות זרימה 4 ומעלה, או עם EF תקין אך שטח מסתם מאוד קטן (<0.6).
  - מטופלים עם **Severe AS אסימפטומטיים – יחד עם**:

- (2) **EF<50%**
- (3) עוברים **ממילא ניתוח לבבי**

- **אינדיקציות יחסיות, class IIa:** במטופלים אסימפטומטיים עם severe As וסיכון ניתוחי נמוך, יחד עם: מבחן מאמץ פתולוגי (למשל ירידת ל"ד במאמץ) / AS חמור מאוד (מהירות זרימה>5 או גרדיאנט>60) / BNP מאוד מוגבר / או מחלה שמתקדמת מהר.
- עוד אינדיקציה שמצוינת: מטופלים עם bicuspid aortic valve יחד עם אניוריזמה של שורש האאורטה / אאורטה עולה > 5.5 ס"מ (או 4.5-5 יחד עם היסטוריה משפחתית של קטסטרופה אאורטלית או גדילה של >0.5 ס"מ בשנה).

החלטה על סוג ההחלפה:

- **ביולוגי או מכאני:** ביולוגי כושל מהר (30% תוך 10 שנים), מכאני מצריך קומדין לכל החיים. **לרוב ביולוגי מועדף מעל גיל 65**.
- **SAVR (ניתוחי) מול TAVI (מלעורי):**
  - TAVI בעבר היה שמור לחולים עם ק"א או סיכון מוגבר לניתוח, והיום רואים יתרון גם בקבוצת הסיכון הבינוני.
  - **סיבוכים של כל פרוצדורה:**
    - בהשוואה לניתוח, **TAVI מקושר לפחות** תמותה סביב הפרוצדורה, שבץ, דימום מאג'ורי ו-AFib, לאשפוז קצר יותר ולחזרה מוקדמת יותר לתפקוד.
    - **TAVI מקושר ליותר** צורך בקוצב קבוע (משני ל-AVB), perivalvular AR וסיבוכים ווסקולריים.
      סיבוכים מקומיים בלבד שקשורים לפרוצדורה עצמה.
  - **מתי מעדיפים ניתוח (ולא TAVI)?** מסתם דו-צניפי, הסתיידות subaortic, מחלה ראומטית של המסתם, אנולוס גדול מדיי (שלא מתאים למסתם שמוכנס ב-TAVI) או קטן מדיי (שאולי צריך להרחיב בניתוח), העדפה למסתם מכאני, סיבות אחרות שמצריכות ניתוח, AFIB, אנטומיה לא מתאימה ל-TAVI (כולל פתחים קורונריים בגובה בעייתי), היעדר גישה ווסקולרית לפמורלי. היות שיש מעט מידע על TAVI בצעירים – במטופלים **מתחת לגיל 65** עדיין מומלץ SAVR.
  - **מתי מעדיפים TAVI?** מטופל מבוגר, שברירי או עם קומורבידיות משמעותית, porcelain aorta.

Aortic regurgitation:

אינדיקציות להתערבות ניתוחית בחולים עם AR:

- **Class I**:
  - **Severe** AR **סימפטומטי**
  - **Severe** AR **אסימפטומטי**, עם:
    - **EF<55%** (כלומר מתחילה פגיעה בתפקוד הלב, ונרצה לנתח את החולה לפני שיהיה מאוחר מדיי).
    - מיועד בכל מקרה ל**ניתוח קרדיאלי אחר**.
- **Class IIa**:
  - **Severe אסימפטומטי** עם תפקוד לב תקין, אך **LVESD מעל 50 מ"מ** (או מעל 25 מ"מ/מ"ר).
  - **Moderate** AR שמיועד ל**ניתוח קרדיאלי אחר**.

Mitral Regurgitation:

סיווג ואטיולוגיה:

- **Acute MR** – יכול להתרחש על רקע **MI** (בשל קרע של שריר פפילרי, לרוב פוסטרו-לטרלי), **טראומה** לחזה, אנדוקרדיטיס זיהומי (**IE**), או acute on chronic (קרע קורדה בחולה עם MVP).
- **Chronic MR** – יכול להיות ראשוני או שניוני:
  - **MR ראשוני** (פגיעה בעלים / קורדות של המסתם):
    - **MVP** – הסיבה השכיחה ביותר ל-MR ראשוני. לרוב נובע מ-**myxomatous degeneration** עם "רקמה עודפת" של עלי המסתם.
    - **Rheumatic fever**
    - **מולד**

- לאחר **IE**, לאחר **הקרנות**
  - **MR שניוני** (אין פגיעה בעלי המסתם עצמם):
    - **Ischemic CM**, **Dilated CM** (בשל הרחבת האנולוס של המסתם).
    - **HOCM** עם תנועה אנטריורית של העלה האנטריורי בסיסטולה.
    - **AFib** עם הגדלת עליה שמאל והאנולוס.
  - **הסתיידות** של אנולוס המסתם – יכול להכיל מאפיינים של ראשוני ושניוני.

<u>קליניקה:</u>

- MR קל לרוב אסימפטומטי. הסימפטומים הכי נפוצים של MR קשה – עייפות, קוצנ"ש במאמץ, אורתופניאה. ייתכנו פלפיטציות (מכוונות ל-AFib). בשלבים מאוחרים יכול להתפתח יל"ד ריאתי וסימני איס"ל ימין.
- ב-MR אקוטי ההסתמנות הנפוצה היא בצקת ריאות.
- ממצאים בבדיקה גופנית – תחת "בדיקה פיזיקלית קרדיו" (יש פירוט על MR ועל MVP).

<u>טיפול:</u>

Primary MR:

- ההעדפה היא ל**ניתוח תיקון המסתם המיטרלי** (MVR) על פני החלפתו.
- המלצות **Class I** לניתוח:
  - **Severe MR סימפטומטי** – תמיד.
  - **Severe MR אסימפטומטי** יחד עם איס"ל סיסטולית (**EF≤60%**) או **<u>LVESD≤40 מ"מ</u>**.
    ב-AR זה EF 55% ו-ESD 50%, ב-MR זה EF 60% ו-ESD 40%.
- Class IIa לניתוח בחולים עם severe MR אסימפטומטי עם EF תקין וסיכון ניתוחי נמוך מאוד, ול-mitral clip בחולים עם אינדיקציה לניתוח אך סיכון ניתוחי גבוה מאוד.

Secondary MR:

- הדברים פחות חד משמעיים, אין המלצות Class I.
- המלצות Class IIa:
  - בחולים עם **severe MR** שבכל מקרה **מתוכננים ל-CABG** – מומלץ **ניתוח** ל-MV (*אם ה-MR הוא איסכמי, במקרה זה ייתכן שעדיף החלפת מסתם על תיקונו לאור הסיכון לחזרה ולמרות בסיכון הניתוחי הגבוה יותר בהחלפה).
  - בחולים שלא מתוכננים ל-CABG עם **<u>severe MR ו-EF<50% שנשארים סימפטומטיים</u>** <u>למרות טיפול שמרני</u> (ועם אנטומיה מתאימה) – מומלץ **<u>Mitral clip</u>**.

<u>מחלות של האאורטה:</u>

<u>דיסקציה של האאורטה:</u>

- נובע מקרע בשכבת האינטימה של האאורטה ← כניסה של דם בין האינטימה למדיה ← יצירת false lumen שגדל ומתקדם (לרוב דיסטלית).
- **גורמי סיכון:** יל"ד (ב-70% מהמקרים יהיה לחולים גם יל"ד), טרשת עורקים, תסמונת מרפן, Ehlers-Danlos syndrome, אאורטיטיס דלקתית (כמו ב-Takayasu ו-GCA), bicuspid aortic valve, קוארקטציה של האאורטה, טראומה אאורטלית בעבר. יותר בגברים מבוגרים.
- **טריגרים אפשריים** (בחולים ללא ג"ס) – טרימסטר שלישי של היריון, הרמת משקולות, קוקאין, פציעה עם קינמטיקה של deceleration.
- **סוגים (Stanford classification):**
  - Type A – מערב את האאורטה העולה עם/בלי חלקים אחרים של האאורטה החזית.
  - Type B – ללא מעורבות האאורטה העולה.
- **קליניקה:**

- הופעת כאב פתאומי, "קורע", בחלק הקדמי או אחורי של בית החזה (בין השכמות), מלווה בהזעה. ייתכנו סינקופה, דיספניאה וחולשה.
- בב"פ – יל"ד או תת-ל"ד, אובדן דפקים / הפרשי ל"ד (בין הידיים או בין ידיים לרגליים), אוושה חדשה של aortic regurgitation (ב-50%), בצקת ריאות, הפרעות נוירולוגיות (כולל בלבול, בשל חסימה קרוטידית או איסכמיה של חוט השדרה).
- ייתכנו סימני איסכמיה לבבית, של מעי או המטוריה (בהתאם לעורקים שנחסמים). כמו כן ייתכנו סימנים של לחץ שמפעיל ה"בלון" בתוך בית החזה (כמו SVC syndrome, צרידות, הורנר וכו'). ייתכן תפליט פריקרדיאלי ואף טמפונדה לבבית.
- בצ"ח – הרחבת מדיאסטינום, תפליט פלאורלי (שמאל).

- **אבחנה:** ע"י **אקו** (רגישות 80% בדיסקציה פרוקסימלית, אפשר גם בחולה לא יציב), **CTA** או **MRI** (רגישות וסגוליות >90% - בדיקת הבחירה בחולה היציב).
- **טיפול:**
  - אשפוז בט"נ.
  - **טיפול מהיר להורדת ל"ד סיסטולי ל≤120** (עפ"י היד עם הל"ד הגבוה יותר) ודופק סביב 60 – ע"י **BB** (Labetalol ,Esmolol) **וניטרופרוסיד IV**.
  - **ניתוח תיקון דחוף – בסוג A** (מעורבות אאורטה עולה) או בסוג B שהסתבכה. התמותה לאחר ניתוח – 15-25%.

אניוריזמה של האאורטה:

- נובעת מ"היחלשות" של דופן כלי הדם בשל בעיה גנטית, ניוון (מחלות מולדות / אתרוסקלרוזיס), חבלה, זיהום (סיפיליס) או דלקת (וסקוליטיס).
- הסיבוכים העיקריים – קרע או דיסקציה.
- האבחנה של אניוריזמה של אאורטה חזית נעשית באמצעות הדמיה (TEE / CTA).
- הטיפול:
  - תרופתי – חסמי ביתא, בחולים עם מרפן גם ARBs.
  - ניתוחי – תיקון עם גראפט.
- התוויות לניתוח במפרצת של החלק העולה של האאורטה החזית:
  - הופעת **סימפטומים או סיבוכים** (בד"כ בנוכחות מפרצת גדולה).
  - **באסימפטומטיים**:
    - **קוטר >5.5 ס"מ** או קצב **גדילה של >0.5 ס"מ בשנה**.
    - קוטר **>4.5 ס"מ** בחולים ע**ם Bicuspid aortic valve שמיועדים לניתוח** החלפת מסתם אאורטלי.
    - לשקול בחולים עם **מרפן** עם מפרצת בקוטר **>4-5 ס"מ**.

ברדיאריתמיות:

הפרעות הולכה ב-AV node:

סיווג AV block:

חסם הולכה בדרגה נמוכה (1st degree או וונקבך) הוא על פי רוב שפיר, וכל עוד ללא תסמיני ברדיקרידה (כמו סינקופה, אנגינה או החמרת איס"ל) או ממצאים מחשידים – לא מצריך בירור נוסף או טיפול.

First-Degree AV Block
All atrial impulses are conducted to the ventricle
PR interval is abnormally long (>200 ms)
AV delay usually occurs within the AV node
Second-Degree AV Block (intermittent failure of conduction between atrium and ventricle)
Two subtypes
Type I/Mobitz I/Wenckebach block: progressive prolongation of the PR interval until loss of conduction occurs.
Type II/Mobitz II: fixed PR interval precedes loss of conduction
Usually associated with QRS widening
Third-Degree AV Block (complete heart block)
Complete interruption of conduction between atria and ventricles

גורמים ל-AVB:

Infiltrative heart disease/inflammatory disease	Fibrosis/sclerosis/calcification of the conduction system
Sarcoidosis	Senile degeneration of the conduction system (Lev's disease)
Amyloid	Lenègre's disease
Rheumatologic disease: reactive arthritis (Reiter's syndrome), SLE, RA, systemic sclerosis	Calcification of the aortic valve annulus (mitral—less common)
Congenital AV block	Iatrogenic
Maternal lupus	After cardiac surgery (including valve surgery)
Idiopathic congenital AV block	TAVR/alcohol septal ablation
Congenital heart defects	Complication from catheter ablation
Genetic	Medication (beta blockers, verapamil, diltiazem, digoxin)
Endocrine (e.g., thyroid disease, hypoadosteronism)	Toxin/overdose/poisoning
Autoimmune disease	Acute MI/coronary ischemia
Neuromuscular disease (e.g., myotonic dystrophy, Kearns-Sayre syndrome, Erb's dystrophy)	Infectious causes
Lymphoma	Lyme carditis
Enhanced vagal tone/neurocardiogenic	Bacterial endocarditis with perivalvular abscess
	Viral myocarditis
	Chagas' disease
	Toxoplasmosis

- **AVB ב-MI:**
  - **Inferior MI** – הכי נפוץ שיגרום ל-AVB דרגה 2 או יותר, אולם לרוב הגובה של החסימה הוא ברמת ה-AV node עם קצב escape >40, יותר צר ויציב. לרוב הפיך ולא דורש קיצוב כלל.
  - **Anterior MI** – אמנם פחות נפוץ, אבל כשיש AVB הוא לרוב יותר דיסטלי במערכת ההולכה ולכן ה-escape פחות יציב והפרוגנוזה פחות טובה. לרוב יש צורך בקיצוב זמני. יכול להיות גם RBBB שעלול להתפתח ל-CHB (3rd degree).
- **טונוס וגאלי מוגבר בזמן שינה** – יכול להיות עם AVB בכל דרגה, בבריאים לא דורש התערבות.

בדיקות אבחנתיות:

- **ב"פ, אק"ג, אקו** (כשיש חשד למחלה מבנית).
- אם יש AVB לפני גיל 60 / חשד קליני – לשקול **הדמיה מתקדמת**: **MRI** בחשד לעמילואידוזיס, מיוקרדיטיס, המוכרומטוזיס, סרקואידוזיס, מחלת לב מולדת, אניוריזמה של sinus of Valsalva, דיסקציה של האאורטה, ARVC; **PET-CT** בסרקואידוזיס (FDG), TTR עמילואידוזיס (Tc-PYP/Tc-DPD); **cardiac CT** במחלת לב מולדת, sinus of Valsalva ועוד.
- **הערכת איסכמיה** – במידה ויש קליניקה מתאימה.
- **פרובוקציות לחסם ההולכה:** מתבסס על זה שה-AV node עצמו מעוצבב אוטונומית (סימפתטית ופארא-סימפתטית), אבל יתר מערכת ההולכה לא.
  - **גירוי ואגאלי / עיסוי קרוטידי** – **יחמירו את הפרעת ההולכה בחסמים** גבוהים **ברמת ה- AV node**, לעומת זאת לא ישפיעו ואף **ישפרו את ההולכה בחסמים אינפרא-נודליים**.
  - **אטרופין, Isoproterenol או מאמץ** – **השפעה הפוכה**: ישפרו את ההולכה בחסמים ברמת ה-AV node ויחמירו את ההולכה בחסמים אינפרא-נודליים.
- **בדיקות אלקטרופיזיולוגיות (EPS):** יבוצעו בחולים עם סינקופה וחשד להפרעת הולכה דרגה גבוהה, בעיקר אם הבדיקות הלא פולשניות לא עזרו. מספקות מידע מדויק לגבי מיקום הבלוק. מקבלים מידע לגבי משך מקטע **AH** (הולכה בין העליה לסיבי היס – רמת ה-AV node) ומקטע **HV** (בין היס לחדר – מערכת ההולכה הדיסטלית יותר). AH תקין מתחת ל-130 מ"ש (יכולה להיות הפרעת הולכה תקינה בקצבים גבוהים כתגובה פיזיולוגית, אך זה לא תקין כשקורה מתחת לקצב 120). HV של 55 מ"ש ומעלה אף פעם לא תקין ומעיד על סיכון להתקדמות לדרגות בלוק גבוהות יותר – לרוב אינדיקציה לקוצב. ב-3rd degree (CHB) אין צורך ב-EPS – אינדיקציה ברורה לקוצב!

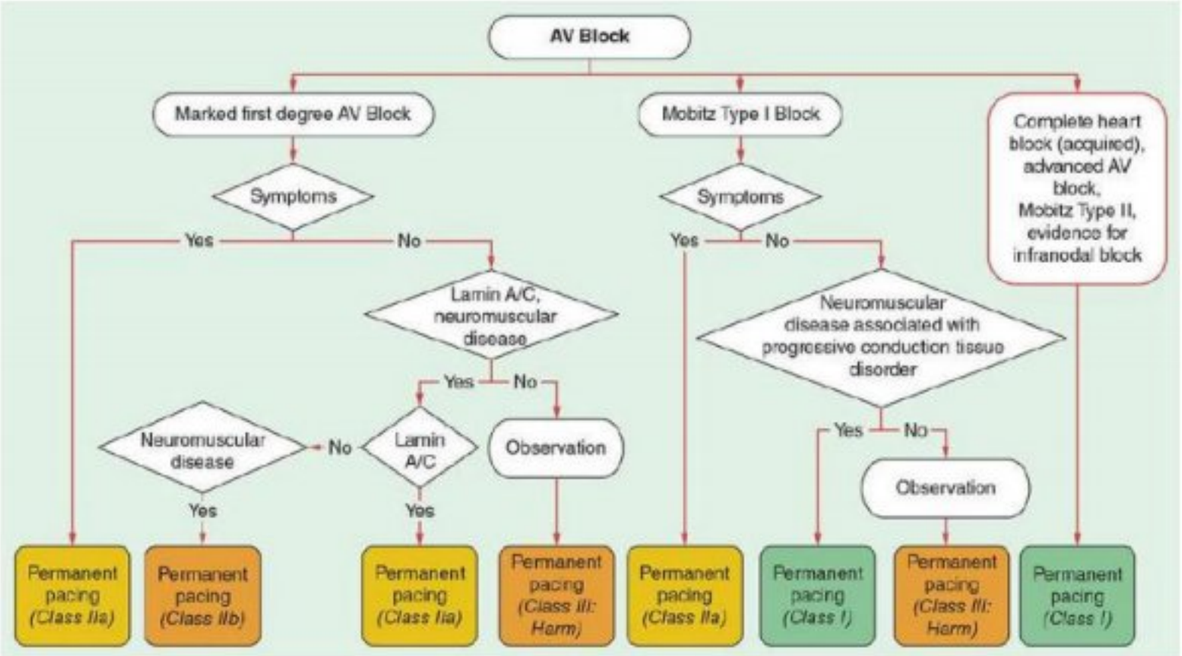
טיפול:

טיפול ראשוני:

- בשלב ראשון – שוללים סיבות הפיכות ומעריכים את הבטיחות של ה-escape rhythm ואם יש צורך בקוצב זמני או קבוע.
- **קיצוב זמני:**
  - החלטה על צורך **עפ"י סימפטומים, מצב המודינאמי ורמת הבלוק**: ככל שה-escape יותר דיסטלי במערכת ההולכה (יותר איטי ורחב) – הוא פחות אמין. CHB – תמיד קיצוב מיד!

- יכול להיות **transcutaneous** (מדבקות על פני העור – מהיר, אפקטיבי אך מוגבל בזמן) או **Transvenous** (דרך וריד ג'וגולרי, תת-בריחי או פמורלי, יותר אמין).
- **טיפול תרופתי** ב**אטרופין** או **Isoproterenol** – יכול להועיל **רק בבלוק ברמת ה-AV node** (לרוב עד Mobitz I / וונקבך) שהוא תסמיני.
- **חיפוש וטיפול בגורמים הפיכים לבלוק:** הפסקת תרופות לא הכרחיות (BB, ND-CCB, דיגוקסין), טוקסינים, תיקון הפרעות אלקטרוליטריות, טיפול באיסכמיה, טיפול במחלות הסננה, OSA וכו'.

אינדיקציות לקצב קבוע:



- חסם הולכה **דרגה גבוהה** (Mobitz II ומעלה / עדות ל-infra-nodal block) **שאינו הפיך** – צריך קצב ללא קשר לסימפטומים! Class I.
- **דרגה נמוכה יותר** (1st degree או וונקבך) לא הפיכה – **רק אם גם**:
  - **סימפטומטי** – סימפטומים הקשורים ישירות לברדיקרדיה כמו סינקופה, החמרה באיס"ל, אנגינה, אי סבילות לתרופה חיונית.
  - נוכחות **מחלה פרוגרסיבית שעלולה להחמיר את ה-AVB**: מחלה נוירומוסקולרית, קרדיומיופתיה פרוגרסיבית, סרקואידוזיס...
  - **לשקול ב:** חולים עם איס"ל, קצבים מתחת ל-40 בערות, הדגמה של בלוק יחסית נמוך ב-EPS (אינטרא או אינפרא-היס) או עם QRS רחב.
- עוד אינדיקציות: חסם הולכה דרגה גבוהה הופיע לסירוגין יחד עם BBB; bi-/tri-fascicular block סימפטומטי ועוד.

בחירת קוצב:

- קוצב שלא מאפשר סנכרון בין העליה לחדר (כמו VVI – אלקטרודה אחת בחדר) עלול לגרום ל-**Pacemaker syndrome** – סימפטומים הנגרמים עקב חוסר סנכרון AV, כולל עייפות, גודש ורידי צוואר, cannon A waves בוריד ג'וגולרי, קוצנ"ש, סינקופה, סחרחורות, תמונה קלינית של איס"ל.
- **קוצב שמאפשר סנכרון AV** (כמו DDD – אלקטרודה אחת בעליה ושניה בחדר) **בחולים עם סינוס** ו-AVB **לרוב רצוי**. לא טוב ל-AFIB (עלול לגרום לטכיקרדיה חדרית אם יעביר את כל הפעילות העלייתית לחדר).
- **בחולים עם EF<50% ו-AVB שדורשים קיצוב** שצפוי להיות במעל 40% מהזמן – **עדיף קוצב שמאפשר סנכרון בין החדרים**: CRT (הוכח כמשפר תוצאים בחולים נבחרים), קוצב על ה-His או על ה-LBB.
- למרות האמור לעיל – מחקרים נכשלו בהוכחת הבדל בתמותה בחולים מבוגרים עם AVB שטופלו ב-VVI לעומת DDD.

הפרעות ב-SA node:

- **הסיבות** לפגיעה בתפקוד ה-SA node מתחלקות ל:
  - **אינטרינזיות** – נזק ישיר ברמת הרקמה, בד"כ לא הפיך. מכונה SSS או SAN dysfunction.
  - **אקסטרינזיות** – השפעה חיצונית פונקציונלית, לרוב הפיכות, שגורמות לסינוס ברדיקרדיה או פגיעה ביכולת כרונוטרופית. גורמים כוללים: תרופות (BB, קלונידין, ND-CCB, אנטי-אריתמיות, פסיכיאטריות ועוד), וכן תת-תריסיות, OSA, היפוקסיה, היפותרמיה, עליית לחץ תוך-גולגולתי, Lyme disease, מיוקרדיטיס, COVID19, גירויים וגאליים שונים.

- **אינדיקציות לקוצב קבוע במחלות של הסינוס:**

- Symptoms that are directly attributable to SND
- Symptomatic sinus bradycardia because of essential medication therapy for which there is no alternative treatment
- Tachy-brady syndrome and symptoms attributable to bradycardia
- Symptomatic chronotropic incompetence
- In patients with symptoms that are possibly attributable to SND, a trial of oral theophylline may be considered to increase heart rate and determine if permanent pacing may be beneficial

הפרעות של SA node שהן עם סימפטומים שניתן לשייך אליהן – דורשות קוצב.

לרוב אין צורך בקוצב במצבים אסימפטומטיים של: סינוס ברדיקרדיה, הפרעה בתפקוד סינוס או פאוזות בשינה בשל טונוס ואגאלי מוגבר.

טכיאריתמיות:

Paroxysmal supraventricular tachycardias:

- כולל AVNRT, junctional tachycardia, AVRT דרך accessory pathway ו-preexcited tachycardia (קבוצה נוספת של SVTs דרך accessory pathway שאינן AVRT).

AVNRT:

- הסוג הנפוץ ביותר של PSVT. נובע ממעגל Reentry ב-AV node. יותר בנשים בעשורים 2-4 לחיים.
- בחולים ללא מחלת לב מבנית מדובר באריתמיה לא מסוכנת אך יכולה להיות סימפטומטית.
- באק"ג- קומפלקס צר, לרוב גל P שלילי בלידים תחתונים בסוף קומפלקס QRS.
- תמרונים ותרופות שגורמים ל-AVB מפסיקים את האריתמיה.
- הטיפול כמו כל PSVT (ראו מטה). במקרים חוזרים, חמורים או עמידים – אבלציה (יעילה ב>95%).

Accessory pathways (AP):

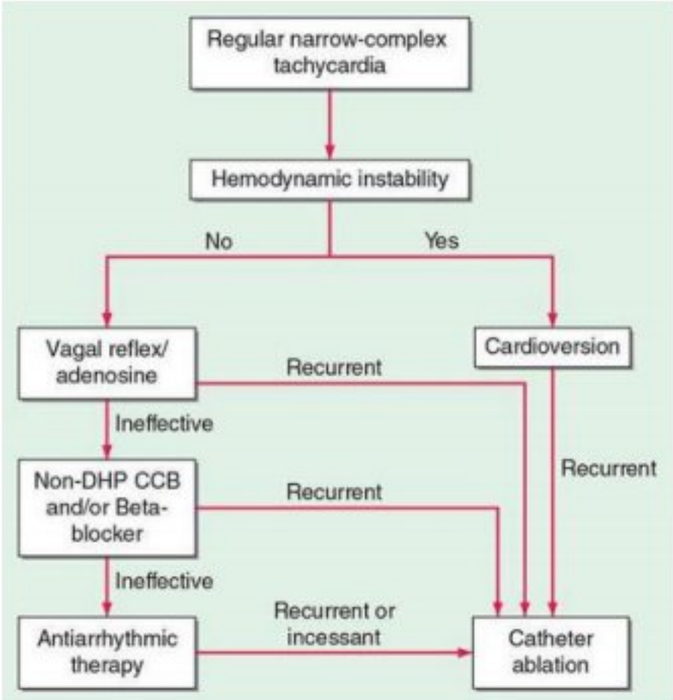
- קיום ההפרעה יכול לגרום להפרעות קצב עלייתיות או חדריות. מקושרים ל-PSVT עם קומפלקס צר, טכיקרדיה רחבת קומפלקס ולעיתים נדירות לדום לב.
- ה-AP יכול להיות באנולוס בין העלייה לחדר או בספטום. ה-AP יכול להוליך אנטגרדית (מהעלייה לחדר), רטרוגרדית (מהחדר לעלייה) או שניהם.
- במידה ויש הולכת אנטגרדית, **באק"ג בזמן סינוס תהיה תבנית WPW** – PR קצר, גל דלתא ו-QRS מורחב – יכול להיעלם בפעילות גופנית (אז ההולכה ב-AV נהיית מהירה יותר ו"מנצחת" את ה-AP).
- **WPW syndrome** – מוגדר כמצב בו בסינוס תהיה פרה-אקסיטציה של QRS, יחד עם אירועי PSVT.
- בדיקת EPS מומלצת להערכה אם ה-AP יכול להוביל להפרעת קצב מסכנת חיים אם תתפתח AF, ולרוב כבר תבוצע אבלציה טיפולית. אינדיקציות לאבלציה – אריתמיות חוזרות שלא מגיבות לתרופות / אי סבילות לתרופות. יעילות 95%.

טכיקרדיות אפשריות במצב של AP:

- **AVRT:**
  - הטכיקרדיה הכי נפוצה עם AP – מעגל reentry אורתודרומי בין העליה לחדר (עובר דרך ה-AVN לחדר ודרך ה-AP לעליה). **ה-QRS צר**, גל P תמיד יהיה אחרי הקומפלקס (ולא בתוכו או לפניו).
  - AVB יפסיק את הטכיקרדיה. יטופל כמו כל PSVT (ראו מטה).
- **Preexcited tachycardia:**
  - כשיש טכיקרדיה עם הפעלה של החדרים דרך AP שמאפשר הולכה אנטרוגרדית. יוביל ל**טכיקרדיה רחבת קומפלקס**.
  - 2 אפשרויות:
    - Reentry אנטידרומי (שיורד מהעליה לחדר דרך AP ועולה חזרה לעליה דרך AVN). יהיה סדיר, QRS רחב. גם כאן חסימת AVN תפתור את הבעיה.
    - **הולכה דרך ה-AP בנוכחות טכיקרדיה עלייתית** (AF, AFL או AT) – **במקרה של AF** ו-AFL **יכול להיות מסכן חיים**. הקצב החדרי תלוי בפרופורציה בין ההולכה ב-AVN וה-AP. באק"ג – **QRS רחב ומאוד לא סדיר, עם קומפלקסים ביזאריים שמשתנים** בין פעימה לפעימה (הם

בעצם fusion של מה שעובר ב-AVN וב-AP ומשתנים עפ"י הדומיננטיות של המסלול בכל פעימה). במקרה זה האטת ההולכה ב-AVN (BB, ND-CCB, אדנוזין ואמיודרון) – מסוכנת!
הטיפול: **היפוך חשמלי** (אם לא יציב) / **procainamide** / **Ibutilide**.

טיפול ב-PSVT עם קומפלקס צר:



- **גירוי ואגאלי** – כולל עיסוי קרוטידי (בחולים ללא אוושה קרוטידית או היסטוריה של שבץ), או וולסלבה.
- אם הנ"ל נכשל או לא יכול להתבצע ← **אדנוזין IV**. ק"א – השתלת לב. יכול לגרום לברונכוספאזם (להיזהר עם אסתמה משמעותית). יכול לגרום ל-AFib חולף (15%).
- **BB** ו-**CCB** (ורפמיל או דילתיאזם) יכולים להועיל אך עלולים להוריד ל"ד. יכולים להינתן גם למטופל לקחת בעת הצורך.
- אם יש טכיקרדיה רחבת קומפלקס סדירה או שידוע על BBB בבסיס והמטופל יציב – סביר לנסות אדנוזין. אם יש **טכיקרדיה רחבת קומפלקס לא סדירה** – יכול להעיד על preexcited tachy, אין לתת אדנוזין (היפוך, פרוקאינאמיד או איבוטיליד).

Wide complex tachycardia:

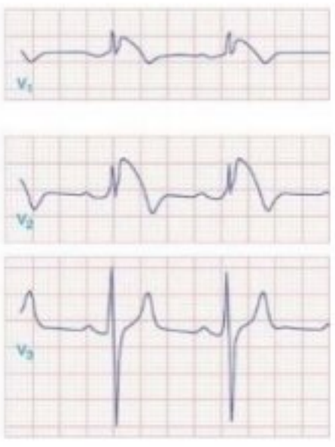
- **באבחנה המבדלת:**
  1. VT
  2. טכיקרדיה ממקור על-חדרי (כמו AF או SVT) עם אברציה בהולכה (BBB).
  3. טכיקרדיה ממקור על-חדרי עם פרה-אקסיטציה דרך Accessory pathway עם הולכה אנטידרומית.
- **מה יעזור להבחין בין הנ"ל?**
  - אנמנזה – היסטוריה של IHD או הפרעה מבנית בלב – בעד VT.
  - ב"פ – הופעת cannon A waves בבדיקת JVP – בעד VT (מבטא התכווצות עלייתית אל מול מסתם טריקוספידלי סגור ומעיד על AV dissociation). לציין כי מצב המודינאמי ירוד יכול להופיע גם ב-VT וגם ב-SVT ולא מהווה מדד להבחין ביניהם!.
  - אק"ג –
    - WCT שהוא irregularly irregular – תומך ב-AFIB עם אברציה.
    - הופעת גלי P, מדיי פעם קומפלקסים צרים (capture beats) או קומפלקסים שעברו איחוי בין מקור עלייתי לחדרי (fusion beats) – מכוונים ל-VT (מבטאים AV dissociation).
    - תבנית QRS שאינה אופיינית ל-BBB – תומכת ב-VT (אם יש תבנית BBB קלאסית מכוון לאברציה).
    - תבנית BBB בזמן סינוס – תומכת באברציה.
  - הדמיה – הפרעה לבבית מבנית באקו / מיפוי / MRI – תומכת ב-VT.
- אם כל אלו לא הצליחו להבדיל – EPS מאפשרת אבחנה דפיניטיבית.

Polymorphic VT:

- VT עם QRS שמשתנה מפעימה לפעימה. לרוב מופיע באסוציאציה עם MI, LVH ומספר הפרעות (מולדות או נרכשות) המשפיעות על רפולריזציה של הלב.
- **PVT משני ל-MI** – סיבה נפוצה, 10% מהחולים עם MI יפתחו VT. הסיכון הכי גבוה בשעה הראשונה. לאחר דפיברילציה הניהול הוא כמו של כל MI. אם אירועי VT ממשיכים יש לוודא רפרפוזיה מלאה. VT ו-VF שמתרחשים ב-48 שעות הראשונות לאחר MI מקושרים לתמותה מוגברת בביה"ח, אך אלו ששורדים ומשתחררים אינם בסיכון מוגבר לדום לב מאריתמיה.
- **Torsade de Pointes:**
  - סוג של PVT המקושר ל-**long QT syndrome** מולד או נרכש.

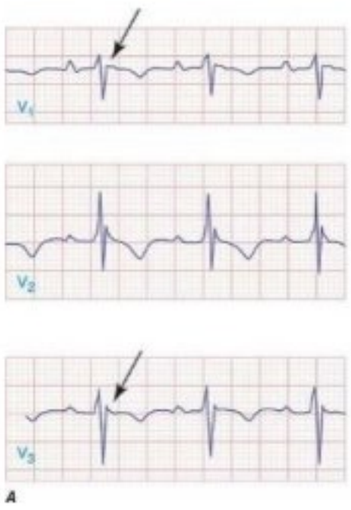
- **גורמים להארכת QT נרכש**: הפרעות אלקטרוליטריות (היפוקלמיה, היפוקלצמיה, היפומגנזמיה – כולל הסיבות שעלולות לגרום להן), ברדיקרדיה, תרופות (אנטי-אריתמיות class Ia+III, אנטיביוטיקות כולל מאקרולידים, קווינולונים, רספרים, קלינדה, אנטי-פטרייתי, הלידול ואנטי-פסיכוטיים אחרים, מתדון, אומפרזול – דרך היפומגנזמיה ועוד). יש טבלה ענקית...
- הרבה פעמים מתחיל ברצף של PVCs ואז סינוס עם QT מוארך ועוד PVC שמתחיל בתוך ה-T הקודם ואז מתחיל ה-TdP.
- **טיפול**:
  - ב-sustained VT או הידרדרות ל-VF ← **דפיברילציה**.
  - **Magnesium sulfate** – 1-2 גרם IV – מדכא אירועים חוזרים. במידה ולא מספיק – אפשר לתת איזופרוטרנול או קיצוב לקצב מהיר 100-120 (כדי למנוע PVCs), עד לתיקון הסיבה.
  - **תיקון** הפרעות אלקטרוליטריות, תיקון ברדיקרדיה, הפסקת תרופות שעלולות להוות גורם.

Brugada syndrome:



- תסמונת נדירה המאופיינת ב**עליות ST קמורות >2 מ"מ והיפוך גלי T ביותר מליד** פרקורדיאלי קדמי **אחד (V1-3)**, יחד עם אירועים של **סינקופה או דום לב** בשל sustained **VT פולימורפי**, בהיעדר מחלת לב מבנית.
- יותר בבנים. בכ-25% מהמקרים מזוהות מוטציות בתעלות נתרן.
- מחלה חריפה וחום יכולים להוות טריגר.
- השתלת **ICD** מומלצת **לחולים** עם ברוגדה **שעברו סינקופה לא מוסבר או החייאה** בשל דום לב. אבלציה היא אופציה בחולים שעוברים VT חוזר.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy:



- מחלה גנטית נדירה, לרוב AD, המובילה לנטייה ל-**VT** sustained **מונומורפי**, לרוב בתבנית של LBBB (היות שהמקור הוא חדר ימין). נובע מהחלפה של המיוקרדיום ברקמה פיברו-שומנית, בעיקר בחדר ימין, דבר המהווה סובסטרט ל-VT במנגנון Re-entry.
- באק"ג בעת סינוס – **היפוך גלי T ו-QRS מורחב** (>110 מ"ש) **בלידים ימניים** (V1-3) בשל הפעלה מאוחרת של חדר ימין שההולכה בו פחות טובה **והופעת** notch קטן נוסף בסוף ה-QRS/תחילת ST הנקרא **גל אפסילון**. הדמיית לב יכולה להראות הגדלת חדר ימין / אזורים של תנועה אבנורמלית / אזורי צלקת ב-MRI.
- טיפול: השתלת **ICD**. אם ה-VT מופיע במאמץ – BB והגבלת פעילות גופנית. תרופות אנטי-אריתמיות (Class I/III) מורידים אריתמיות, אבלציה מונעת / מפחיתה אריתמיות ב-70%.

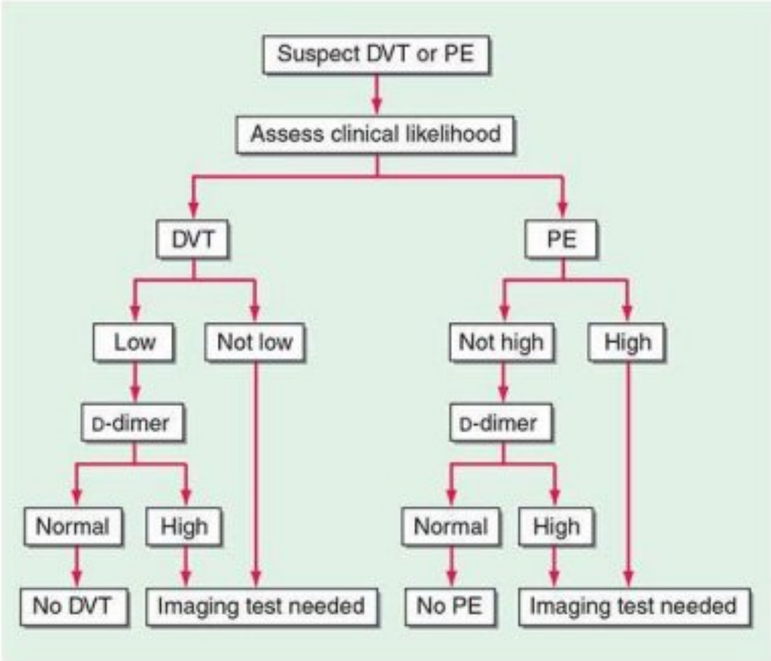
DVT ו-PE (=VTE):

אבחנה:

החלטה על הבירור הנדרש – Well's score:

אם Well's של DVT הוא 0 ומטה או של PE הוא 4 ומטה ← בודקים D dimer (אם הוא פתולוגי – הדמיה).

אם Well's גבוה יותר ← ישר הדמיה.



Low Clinical Likelihood of DVT if Point Score Is Zero or Less; Moderate Likelihood if Score Is 1 to 2; High Likelihood if Score Is 3 or Greater	
CLINICAL VARIABLE	DVT SCORE
Active cancer	1
Paralysis, paresis, or recent cast	1
Bedridden for >3 days; major surgery <12 weeks	1
Tenderness along distribution of deep veins	1
Entire leg swelling	1
Unilateral calf swelling >3 cm	1
Pitting edema	1
Collateral superficial nonvaricose veins	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	–2
High Clinical Likelihood of PE if Point Score Exceeds 4	
CLINICAL VARIABLE	PE SCORE
Signs and symptoms of DVT	3.0
Alternative diagnosis less likely than PE	3.0
Heart rate >100/min	1.5
Immobilization >3 days; surgery within 4 weeks	1.5
Prior PE or DVT	1.5
Hemoptysis	1.0
Cancer	1.0

בירור לא הדמייתי:

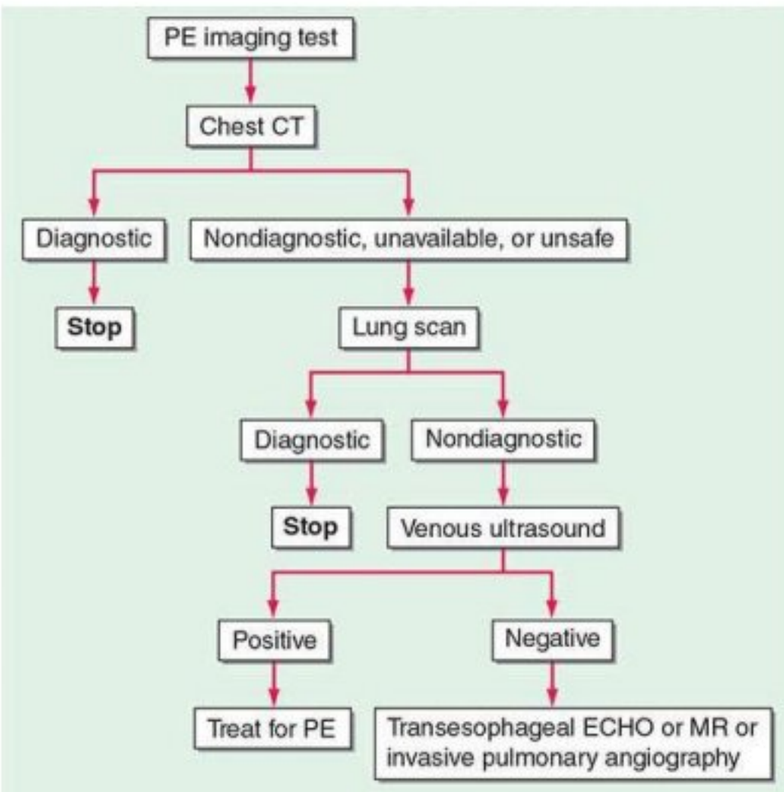
- **D dimer**:
  - רגישות: ל-DVT>80%, ל-PE>95%.
  - גבול עליון של הנורמה: עד גיל 50 –500, מעל גיל 50 – גיל כפול 10.
  - יכול לעלות גם ב-MI, פנאומוניה, ספסיס, סרטן, לאחר ניתוח, היריון (טרימסטר 2-3).
- **טרופונין** יכול להיות מוגבר בשל microinfarctions של חדר ימין (נוצר לחץ על RCA בשל הגדלת חדר ימין), **BNP** יכול להיות מוגבר בשל המתח על קיר חדר ימין.
- **אק"ג:** ממצאים אופייניים כוללים סינוס טכיקרדיה, היפוך גל T ב-V1-4 (הכי נפוץ), S1Q3T3 (ספציפי אך לא רגיש).

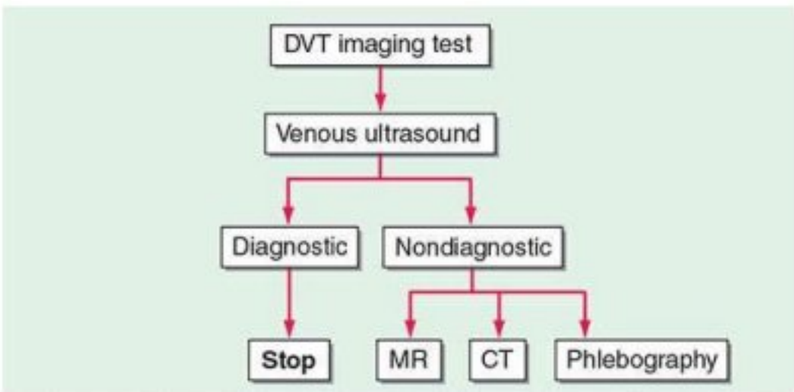
בירור הדמייתי:

בדיקת הבחירה ל-PE היא CTA חזה (ואחריה מיפוי ריאות ואז דופלקס ורידי רגליים).

בדיקת הבחירה ל-DVT היא US ורידים.

יתר הבדיקות – לא אבחנתיות, רק עזרות ותורמות מידע.



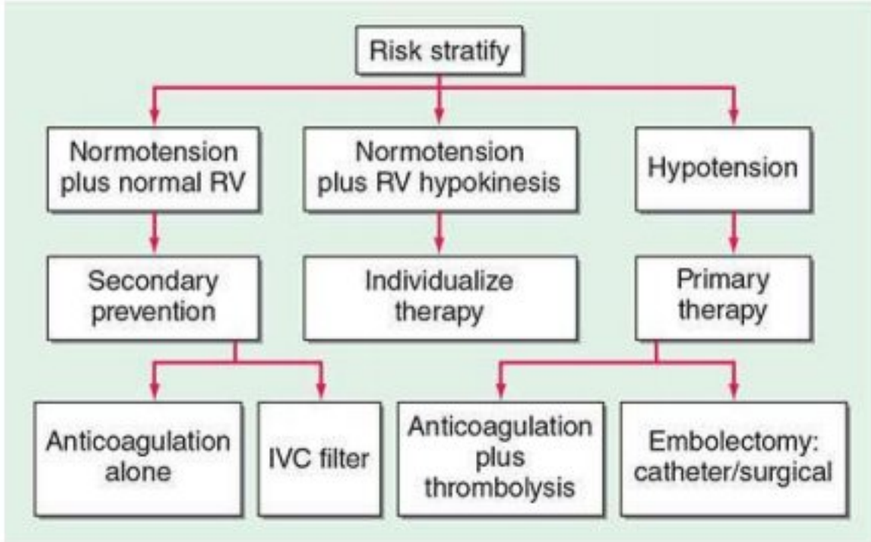


- **CTA חזה:** הבדיקה העיקרית לאבחון PE. ניתן לראות עד רמה 6 של פיצולים של עורקי הריאה. כמו כן ניתן לראות את הלב כאשר הגדלה של חדר ימין מעידה על סיכון מוגבר למוות ב-30 יום.
- **מיפוי ריאות:** קו שני ל-PE, בעיקר לאלו שלא יכולים לסבול ח"נ. בדיקת פרפוזיה מזהה הפרעות בזרימת דם, בדיקת ונטילציה מעלה סגוליות הבדיקה. תוצאה שמעידה על PE בסבירות גבוהה = שניים או יותר פגמי מילוי סגמנטריים בנוכחות ונטילציה תקינה. אם הבדיקה תקינה – סבירות נמוכה ל-PE, אם התוצאה היא "PE בסבירות גבוהה" זה אכן PE ב-90%, הבעיה היא שהרבה פעמים חוזרת תוצאה לא חד משמעית.
- **MRI:** MRV היא בדיקה מעולה ל-DVT, אבל MRA ריאות לא ברזולוציה טובה ל-PE קטנים.

- **אקו לב:** אינו בדיקה אבחנתית אמינה ל-PE! רוב החולים עם PE יהיו עם בדיקת אקו תקינה. אולם, יעיל לזיהוי מצבים אחרים ב-DD שיכולים לחקות PE (MI, טמפונדה, דיסקציה של האאורטה). נדיר שמדגים תרומבוס באופן ישיר, אך יכול להראות סימנים עקיפים ל-PE – **McConnell's sign**: היפוקינזיס של הדופן החופשית של חדר ימין עם תנועה היפרקינטית של האפקס של חדר ימין.
- **צילום חזה:** פעמים רבות תקין או כמעט תקין. שינויים אפשריים ב-PE: Oligemia (מיעוט ציור ווסקולרי) פוקאלי, צורת יתד בפריפריית הריאה (Hampton's hump), הגדלת עורק ריאתי ימני יורד.

טיפול:

החלטה על טיפול ראשוני ב-PE:



טיפול ב-Massive PE:

- אם יש תת-ל"ד – תמיד יינתן טיפול ראשוני שכולל ייצוב וטיפול לפינוי או פירוק הקריש. אם ל"ד תקין אבל יש היפוקינזיה של RV – בכל מקרה א"ק, לשקול tPA.
- ייצוב:
  - בשלב ראשון אם יש תת-ל"ד – נותנים **500 מ"ל של NS** (מעבר לכך יש להיזהר – עלול להחמיר את העומס על RV ואת האיסכמיה שלו ולהחמיר את הלחץ על LV ע"י דחיקת הספטום). **נוראפינפרין ודובוטמין** הם פרסורים קו 1.
  - במידה ויש צורך באמצעים הירואיים – לשקול **VA ECMO** (רק כגשר לטיפול דפיניטיבי עם תרומבוליזיס או אמבולקטומי).
- אפשרויות טיפול לפינוי / פירוק הקריש:
  - **פיברינוליזה:**
    - משפר במהירות את הכשל של לב ימין, יכול להוריד תמותה ולהפחית חזרה של PE.
    - הטיפול – 100 מ"ג של **tPA** בעירוי מתמשך לשעתיים (יש שנותנים חצי מינון למניעת סיבוכי דמם). לתת בהקדם האפשרי (אך אפשר עד 14 יום מהיווצרות ה-PE).
    - ק"א – מחלה אינטרא-קרניאלית, ניתוח רסנטי (בשבועיים האחרונים) או טראומה.
    - הסיכון לדמם מאג'ורי 10%, תוך מוחי 2-3%.
    - במקביל נותנים תמיד אנטי-קואגולציה, לרוב לפחות בשלב ראשון **הפרין**.
  - **טיפול פרמקו-מכאני דרך קטטר:**
    - פירוק פיזי של הקריש בשילוב עם הזרקה מקומית של tPA במינון נמוך.
    - מוריד סיכוני דימום.
  - **Pulmonary embolectomy:**
    - הוצאה כירורגית של הקריש.
    - בשנים האחרונות יש עדנה של אפשרות זו (לאור הסיכון לדמם בפיברינוליזה).
    - כיום לאור שיפור בטכניקה – הישרדות עלתה.
  - Surgical thromboendarterectomy: לא טיפול ב-PE אקוטי אלא ל-PE כרוני CTEPH (שיכול להיות סיבוך של PE אקוטי)! לשקול בחולים עם PHTN מתמשך באקו חזרים בנוכחות דיספניאה משמעותית. יכול להפחית יל"ד ריאתי ואף לרפאו. התמותה במרכזים מנוסים – כ-5%.

משטרי אנטיקואגולציה ל-VTE:

- **אסטרגיות טיפול בא"ק:**
  1. טיפול **פראנטרלי** (הפרין / קלקסן מינון טיפולי / פונדפרינוקס) כגשר ל**קומדין**.
  2. טיפול **פראנטרלי** ל-5 ימים כגשר ל-**Dabigatran** (2X150) או **Edoxaban** (1X60).
  3. **מונותרפיה פומית** עם **apixaban** (2X5←2X10) או **rivaroxaban** (1X20←2X15) – מינון העמסה לשבוע או 3 שבועות, בהתאמה.

בניגוד ל-AFIB, בטיפול ב-DOACs ל-VTE אין צורך בהתאמת מינון לתפקוד כלייתי (אך ב-CrCl<30 מותר להתוויה זו רק אליקוויס).

- **אינדיקציות ל-IVC פילטר:**
  1. דימום אקטיבי שמונע מתן א"ק.
  2. VTE חוזר למרות א"ק אינטנסיבית ומתאימה.

משך הטיפול באנטי-קואגולציה:

- היום ירדו מחלוקה ל-provoked ו-unprovoked – ההחלטה על משך א"ק נקבעת באופן פרטני לפי גורמי הסיכון של המטופל והאטיולוגיה להתפתחות VTE.
- **יש לשקול לתת טיפול בא"ק לכל החיים** למטופלים שפיתחו PE ראשון שהם ללא ג"ס משמעותי ל-VTE או למטופלים עם ג"ס מתמשך.
- ריבוד של הסיכון להישנות VTE לאחר הפסקת א"ק:

RISK OF RECURRENCE	EXAMPLES
Low risk (<3% per year)	Major surgery or trauma
Intermediate risk (3–8% per year)	Minor surgery Hospitalized with acute medical illness Pregnancy/estrogens Long-haul flight Inflammatory bowel disease Autoimmune disease No identifiable risk factor (formerly called "unprovoked")
High risk (>8% per year)	Active cancer Antiphospholipid syndrome

אבחון APLA – דורש קריטריון קליני אחד ומעבדתי אחד:

- **קליני** – אחד מהשניים:
  - אירוע תרומבוטי אחד לפחות (עורקי או ורידי).
  - תחלואה מיילדותית (מוות עובר משבוע 10 / לידה מוקדמת <34w / 3 או יותר הפלות עוקבות <10w).
- **מעבדתי** – LAC, AC ו/או β2GP חיובי בשתי בדיקות נפרדות בהפרש של לפחות 12 שבועות. אין לבדוק LAC תחת טיפול בקומדין.

Non-Warfarin Anticoagulation
Unfractionated heparin, bolus and continuous infusion, to achieve aPTT 2–3 times the upper limit of the laboratory normal, *or*
Enoxaparin 1 mg/kg twice daily with normal renal function, *or*
Dalteparin 200 U/kg once daily or 100 U/kg twice daily, with normal renal function, *or*
Tinzaparin 175 U/kg once daily with normal renal function, *or*
Fondaparinux weight-based once daily; adjust for impaired renal function
Direct thrombin inhibitors: argatroban or bivalirudin (with suspected or proven heparin-induced thrombocytopenia)
Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily with the dinner meal thereafter
Apixaban 10 mg twice daily for 1 week, followed by 5 mg twice daily thereafter
Dabigatran: 5 days of unfractionated heparin, LMWH, or fondaparinux followed by dabigatran 150 mg twice daily
Edoxaban: 5 days of unfractionated heparin, LMWH, or fondaparinux followed by edoxaban 60 mg once daily with normal renal function, weight >60 kg, in the absence of potent P-glycoprotein inhibitors
Warfarin Anticoagulation
Requires 5–10 days of administration to achieve effectiveness as monotherapy
Use full-dose unfractionated heparin, LMWH, or fondaparinux as "bridging agents" when initiating warfarin. Continue parenteral anticoagulation for a minimum of 5 days and until two sequential INR values, at least 1 day apart, achieve the target INR range.
Usual start dose is 5 mg
Titrate to INR, target 2.0–3.0

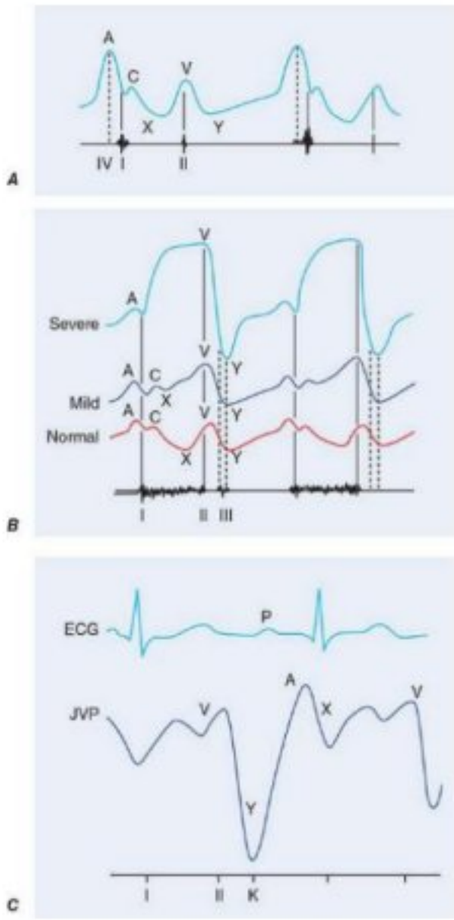
אם יש סרטן (כל עוד לא הבריא) או APLA, או שלא היה ג"ס משמעותי לאירוע VTE – נותנים א"ק ללא הגבלת זמן.

מניעת VTE במאושפזים: *לא היו על זה שאלות*

CONDITION	PROPHYLAXIS STRATEGY
High-risk nonorthopedic surgery	Unfractionated heparin 5000 units SC bid or tid Enoxaparin 40 mg daily Dalteparin 2500 or 5000 units daily
Medical oncology	Enoxaparin or dalteparin Rivaroxaban or apixaban
Cancer surgery, including gynecologic cancer surgery	Enoxaparin 40 mg daily, consider 1 month of prophylaxis
Major orthopedic surgery	Warfarin (target INR 2.0–3.0) Enoxaparin 40 mg daily Dalteparin 2500 or 5000 units daily Fondaparinux 2.5 mg daily Rivaroxaban 10 mg daily, beginning 6–10 h postoperatively Aspirin 81–325 mg daily Dabigatran 110 mg first day, then 2 20 mg daily Apixaban 2.5 mg bid, beginning 12–24 h postoperatively
Medically ill patients, especially if immobilized, with a history of prior VTE, with an indwelling central venous catheter, or with cancer (but without active gastroduodenal ulcer, major bleeding within 3 months, or platelet count <50,000)	Unfractionated heparin 5000 units bid or tid Enoxaparin 40 mg daily Dalteparin 2500 or 5000 units daily Fondaparinux 2.5 mg daily
Medically ill patients about to be discharged from hospital	Rivaroxaban
Anticoagulation contraindicated	Intermittent pneumatic compression devices (but whether graduated compression stockings are effective in medical patients remains uncertain)

בדיקה פיזיקלית קרדיו:

גל ב-Jugular vein:

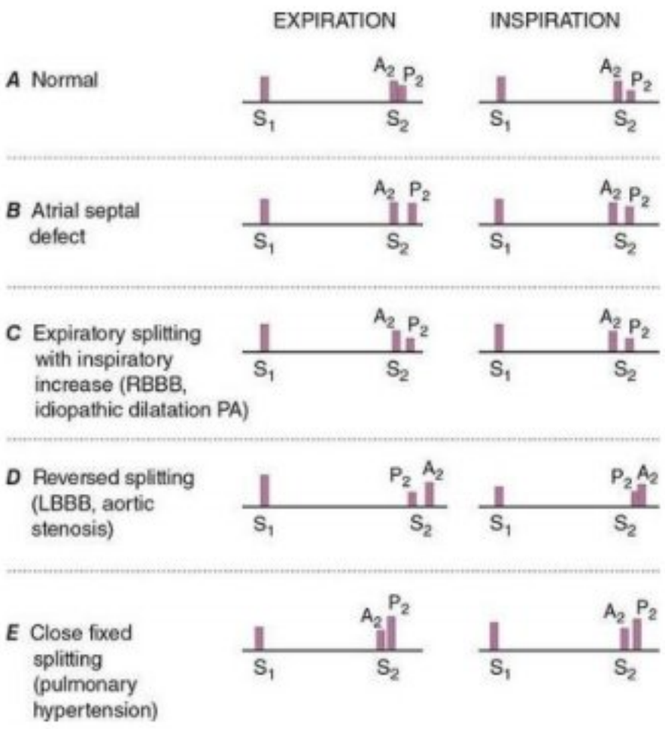


- **גל a:**
  - משקף את **התכווצות העליה** (במקביל לגל P באק"ג, קצת לפני S_1).
  - **גל a בולט** צפוי כשהעלייה מתכווצות אל מול **חדר ימין עם היענות נמוכה** או מסתם טריקוספידלי סגור (כמו ב-**AV dissociation** בתסמונת הקוצב או ב-VT) – לכן אם יש cannon a wave ב-wide complex tachycardia זה יעזור לאבחן מקור חדרי (ולא עלייתי עם אברציה).
  - **ב-Afib יש היעלמות של גל a.**
- **x descent:**
  - ירידת הלחץ בעליה בעקבות הרפייתה.
  - **גל c** באמצע הירידה – נובע מסגירת המסתם הטריקוספידלי והתבלטות החדר לכיוון העלייה בעת התכווצותו.
- **גל v:**
  - עליית הלחץ בעליה בעקבות המילוי שלה (דיאסטולה עלייתית), במקביל לסיסטולה החדרית.
  - תלוי בהיענות העליה ובנפח שמגיע אליה (מה-vena cava ומהחדר ב-TR).
  - יהיה **מודגש ב-TR**.
- **y descent:**
  - **ירידת בלחץ בעליה בעקבות הריקון שלה לחדר** בעת הדיאסטולה (אחרי S_2).
  - תהיה **פחות תלולה בטמפונדה לבבית וב-TS** (קושי במעבר דם מהעלייה לחדר).
  - תהיה **יותר תלולה ב-TR וב-pericardial constriction** (בתחילת הדיאסטולה דם עובר מהר לחדר).
- בתמונה: A – מצב של היענות נמוכה של חדר ימין, B – מצב של TR בחומרות שונות עם ventriculization של הגל העלייתי. C – מצב של pericardial constriction עם y descent משמעותי שנבלם עם ההגעה לגבול ההתרחבות של הלב.

Pulsus Paradoxus:

- מצב בו **הל"ד הסיסטולי יורד במעל 10 ממ"כ בזמן אינספיריום**.
- נובע מכך שבעת האינספיריום יש חזרה של יותר דם לצד ימין של הלב, דבר שבמצבים מסוימים גורם לדחיקה מוגברת של לב שמאל וכך לירידה משמעותית יותר מהנורמה ב-stroke volume (ובכך בל"ד).
- **מצבים בהם PP צפוי להופיע:**
  - טמפונדה לבבית
  - PE מאסיבי
  - שוק המורגי
  - מחלת ריאה חסימתית קשה (כמו התקף אסתמה קשה) עם עלייה בלחץ בתוך בית החזה
  - טנשן פניאומותורקס
  - פחות נפוץ (אך לפעמים ייראה) בקרדיומיופתיה רסטריקטיבית, MI של חדר ימין ופריקרדיטיס קונסטרוקטיבית

קולות לב:



S_2:

- **פיצול S_2 למרכיביו** (A_2 סגירת אאורטלי, P_2 סגירת פולמונרי):
  - **באופן תקין A_2** קורה **לפני P_2** (כי לב שמאל יותר חזק ולכן מתרוקן יותר מהר) עם **הרחבת הפיצול באינספיריום** (כי יש יותר דם בלב ימין אז לוקח לו עוד יותר זמן להתרוקן).
  - מצבים בהם תהיה **הרחבה של הפיצול הפיזיולוגי** (כלומר פיצול רחב יותר אך עדיין גדל בשאיפה): דברים שיגרמו לחדר ימין להתרוקן יותר לאט / חדר שמאל להתרוקן יותר מהר – **RBBB** (לוקח לחדר ימין אפילו יותר זמן להתרוקן), **MR** חמור (חדר שמאל מתרוקן לשני כיוונים והמסתם האאורטלי נסגר מוקדם יותר).
  - **פיצול רחב וקבוע** בין הקולות יהיה ב-**ASD** (כל הזמן יש מעבר של דם משמאל לימין בלי קשר לנשימה עפ"י גרדיאנט לחצים, אז הנפחים בימין גבוהים ולוקח יותר זמן לחדר ימין להתרוקן).
  - **המרווח מוצר באופן משמעותי** (ואף איחוד הקולות) **ביתר ל"ד ריאתי** (הלחץ בעורק פולמונרי גדול ולכן הלחצים משתווים מהר יותר והמסתם הפולמונרי נסגר יותר מוקדם).
  - מצבים בהם יהיה **פיצול פרדוקסלי** (A_2 אחרי P_2 עם קיצור הפיצול באינספיריום): דברים שיגרמו ללב שמאל להתרוקן יותר לאט – **LBBB** או **קיצוב ימני**, **AS** חמור, **HOCM**, **איסכמיה מיוקרדיאלית אקוטית** (חדר שמאל דרדלה ולכן לוקח לו זמן להתרוקן).
- **היחלשות S_2** – תתרחש ב-**AS** (מחליש את A_2), וב-**PS** (מחליש את P_2).

S_3:

- מתרחש בעת המילוי המהיר של הדיאסטולה החדרית.
- יכול להיות תקין בילדים ומבוגרים צעירים, אך **במבוגרים מעיד על איס"ל** (עם EF שמור או ירוד).
- נוכחות S_3 בחולה עם איס"ל כרונית מנבא תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

S_4:

- מכונה גם "Atrial gallop". קול שמופיע **לקראת סוף הדיאסטולה**, ומבטא את ההתרחבות של חדר שמאל טרם הסיסטולה, **בעת ה-atrial kick**, כשהעלייה מתכווצת מול חדר עם היענות ירודה.
- מופיע בעיקר במצבים בהם יש **היענות ירודה של חדר שמאל** (אצל חולים שתלויים בתוספת של ה-atrial kick לנפח החדרי), כמו חולים עם **LVH** (למשל בשל **יל"ד** או **AS**) או **איסכמיה מיוקרדיאלית**.
- **בפרפור עליות נעלם הקול הרביעי**.

השפעה של תמרונים שונים על אוושות וקולות:

- **תמרונים עיקריים:**
  - מעלים preload – סקווטינג, leg raise
  - מעלים afterload – hand grip, ואזופרסורים
  - מורידים preload – וולסלבה, מעבר לעמידה
  - מורידים afterload - ואזודילטורים
- באופן כללי **אוושות וקולות של צד שמאל** נחלשים בשאיפה ו**מתגברים בנשיפה**. לעומת זאת, **של צד ימין מתגברים בשאיפה** ונחלשים בנשיפה (מלבד ejection sound של PS).
- **רוב האוושות של צד שמאל מתגברות בעקבות הגברת preload** ונחלשות בעקבות הורדת preload, **מלבד HOCM ו-MVP** שמושפעים הפוך.
- **העלאת afterload גורמת להגברת אוושות** של רגורגיטציות של צד שמאל (**MR**, **AR**) ושל **VSD**, **ולהיחלשות** של האוושה של **HOCM**.

Respiration
Right-sided murmurs and sounds generally increase with inspiration, except for the PES. Left-sided murmurs and sounds are usually louder during expiration.
Valsalva Maneuver
Most murmurs decrease in length and intensity. Two exceptions are the systolic murmur of HOCM, which usually becomes much louder, and that of MVP, which becomes longer and often louder. After release of the Valsalva maneuver, right-sided murmurs tend to return to control intensity earlier than do left-sided murmurs.
After VPB or AF
Murmurs originating at normal or stenotic semilunar valves increase in the cardiac cycle after a VPB or in the cycle after a long cycle length in AF. By contrast, systolic murmurs due to AV valve regurgitation do not change or become shorter (MVP).
Positional Changes
With *standing*, most murmurs diminish, with two exceptions being the murmur of HOCM, which becomes louder, and that of MVP, which lengthens and often is intensified. With *squatting*, most murmurs become louder, but those of HOCM and MVP usually soften and may disappear. Passive leg raising usually produces the same results.
Exercise
Murmurs due to blood flow across normal or obstructed valves (e.g., PS, MS) become louder with both isotonic and submaximal isometric (hand grip) exercise. Murmurs of MR, VSD, and AR also increase with hand grip exercise. However, the murmur of HOCM often decreases with nearly maximum hand grip exercise. Left-sided S_4 and S_3 sounds are often accentuated by exercise, particularly when due to ischemic heart disease.

ממצאים בב"פ של מצבים ספציפיים:

HOCM:

- האוושה – מיד-סיסטולית ב-LSB. ככל שחדר שמאל מתרוקן יותר מהר מדם – יותר מהר מוצא חדר שמאל נסגר והאוושה מתגברת, ולכן האוושה:
  - **מתחזקת** בעת ירידת preload (**וולסלבה**, **מעבר לעמידה**) או ירידת afterload (**ואזודילטורים**).
  - **נחלשת** בעת עליית preload (**סקווטינג**, **leg raise**) או עליית afterload (**hand grip**, **ואזופרסורים**).
- קליניקה מכוונת: כאבים בחזה, לעיתים מתגברים במאמץ. האבחנה באקו לב. קו הטיפול הראשון – BB או CCB. צריך להחליט אם יש צורך ב-ICD – בדיקת MRI יכולה לתרום להחלטה.

Aortic stenosis:

- ראו תחת נושא "מחלות של המסתם המיטרלי".
- ב-AS (בדומה ל-HOCM) תהיה אוושה מיד-סיסטולית, פיצול פרדוקסלי של קול שני והתגברות של האוושה בפעימה שלאחר VPB (בשל עלייה בחוזק התכווצות החדר), באק"ג יתכנו סימני LVH.
- אז מה יבדיל בין AS ל-HOCM?
  - גיל – נצפה ל-AS בגיל יותר מבוגר.
  - מאפייני האוושה – ב-AS האוושה נחלשת בוולסלבה ובמעבר לעמידה ומתחזקת בתמרונים שמעלים pre-load, וב-HOCM הפוך. ב-AS האוושה יותר מעל נקודה אאורטלית עם הקרנה לקרוטידים וב-HOCM ב-LSB.
  - ממצאים נוספים בבדיקה גופנית המכוונים ל-AS – דופק קרוטידי pulsus parvus et tardus, היחלשות S_2...

Mitral stenosis:

- בשלבים ראשונים של המחלה – **S_1 מודגש** ומעט מאוחר.
- **Opening snap** – קול דיאסטולי שמתגבר באקספיריום (החוד מתקרב לקיר ביהח"ז) שנובע מפתיחת המסתם המיטרלי המוצר. המרחק של ה-OS מה-S_2 נמצא בקשר הפוך לחומרת ההיצרות (**היצרות חמורה** ← לחץ גבוה יותר בעליה שמאל ← MV נפתח יותר מוקדם ← **OS מוקדם יותר**).
- האוושה – **אוושה דיאסטולית מאוחרת לאחר ה-OS**, רועמת בעיקר בחוד ובעיקר בשכיבה על הצד. האוושה מוחמרת במאמץ (יותר זרימה), ואורכה ביחס ישיר לחומרת ההיצרות בחולים עם תפוקת לב תקינה (כי ב-MS חמור OS יותר מוקדם והאוושה מתחילה יותר מוקדם). בחולים **בסינוס יש התגברות פרה-סיסטולית של האוושה** (בשל ה-Atrial kick).
- ב-MS מתקדם יכולה להתפתח גם איס"ל ימין (דם מצטבר אחורה).

Mitral regurgitation:

- **אוושה הולוסיסטולית** בדרגת חומרה 3-4/6 לפחות, המודגשת **בחוד** ומקרינה לרוב **לבית השחי**.
- **S_1 חלש** או לא קיים (המסתם המיטרלי לא ממש נסגר).
- **פיצול רחב של S_2** (לוקח לחדר שמאל פחות זמן להתרוקן כי הוא מתרוקן לשני כיוונים).
- **הופעת S_3** בשל volume overload (הרבה דם מגיע מהעלייה לחדר שמאל בתחילת הדיאסטולה).

Mitral Valve Prolapse:

- בהאזנה **systolic click-murmur complex**: קליק מיד-סיסטולי ואחריו אוושה סיסטולית מאוחרת קרשנדו-דקרשנדו, שנשמעת הכי טוב באפקס.
- יכולה להיות **הקרנה של האוושה** כתלות בעלה שעובר prolapse – אם זה העלה הפוסטריורי תהיה הקרנה של האוושה לבסיס הלב, ואם זה העלה האנטריורי תהיה הקרנה לאקסילה ולגב.
- הממצאים בהאזנה **יודגשו** (הקליק יישמע יותר מוקדם והאוושה יותר חזקה) **בתמרונים שמורידים את ה-preload** – כמו מעבר לעמידה ו-וולסלבה (ייחודי ל-MVP ו-HOCM).

Aortic insufficiency:

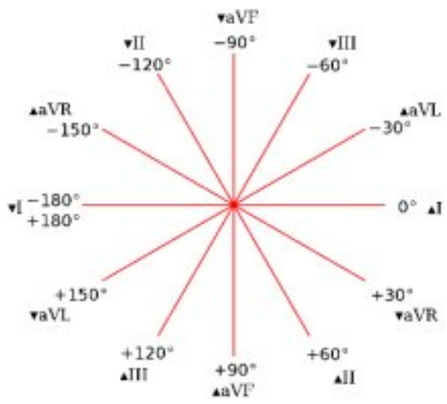
- בצילום חזה הגדלה של צל הלב, בבדיקה הסטה של האפקס למטה ושמאלה.
- האוושה האופיינית – דיאסטולית, בתדר גבוה, דה-קרשנדו, נשמעת הכי טוב ב-LSB מרווח 3.

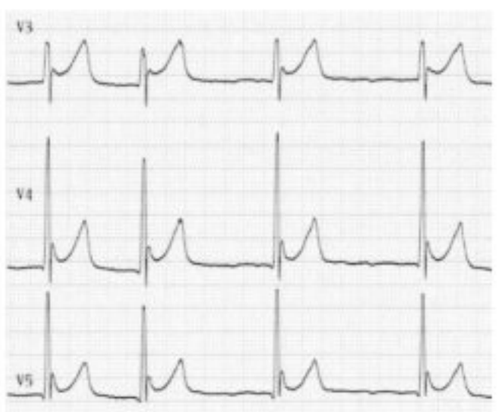
Tricuspid Regurgitation:

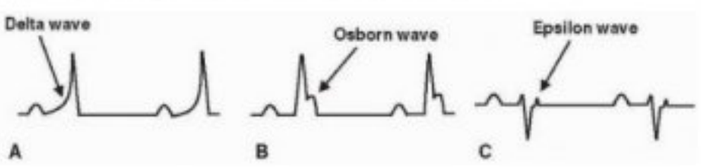
- אוושה הולוסיסטולית הנשמעת היטב ב-LSB.
- בהיותה שייכת לצד ימין, מתגברת בשאיפה.

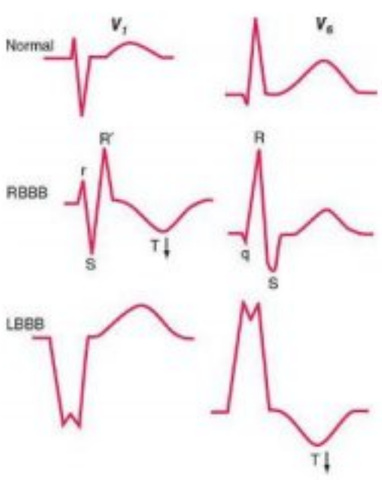
הדמיות לב לא פולשניות:

אק"ג:









- **חישוב ציר** – משמאל.
- **ממצאים באק"ג של בעיות חוץ-לבביות:**
  - **Cerebral T-wave pattern** – גלי T שליליים באופן דיפוזי + גלי T עמוקים במיוחד בחיבורי החזה + הארכת QT. אופייני בחולים עם דמם תוך מוחי (בעיקר סאב-ארכנואידלי).
  - **גל אוזבורן** – תמונה משמאל. נקרא גם J wave. בליטה קמורה מיד בסיום ה-QRS – מדובר בעליה מוגברת של ה-j point. יכול לבוא עם היפותרמיה. עוד סימנים להיפותרמיה – ברדיקרדיה, ללא גלי P ברורים.
  - **גל אפסילון** – זיז בסוף ה-QRS / תחילת ה-ST. מופיע ב-ARVC.
  - **עליות ST** – וריאנט תקין (early repolarization), פריקרדיטיס, עודפי אלקטרוליטים (אשלגן, סידן), היפותרמיה, PE אקוטי (V1-2/3), אנטי-אריתמיות Class Ia.
  - **הארכת QT** – תרופות (אנטי-אריתמיות Calss Ia/III, אנטי-פסיכוטיות, TCA, אנטי-אמטיות, מקרולידים, קווינולונים, אזולים), חסרים אלקטרוליטריים (מגנזיום, אשלגן, סידן לעומתם פוספור לא כ"כ משפיע על החשמל בלב), דימום מוחי, היפותירואידיזם, היפותרמיה.
  - **הרעלת דיגוקסין** –קיצור QT (דיגוקסין גורם לחסימת תעלת Na-K כך שאשלגן פחות נכנס לתא ← היפרקלמיה), צניחות ST קעורות, הפרעות קצב.
  - **היפוקלמיה** – תגרום להופעת גלי U והארכת QT.
  - **היפרקלמיה** – תגרום לחידוד גלי T, השטחת גלי P, הרחבת QRS, הארכת PR ← sine-wave ← VF.
- **Bundle Branch Blocks:**
  - הפרעה אינטרינזית בהולכה בערכת ה-right/left bundle המובילה להארכת QRS.
  - אם יש complete BBB ה-QRS יהיה ≥120 מ"ש (ב-incomplete בין 110-120), כמו כן צפויים שינויים ב-QRS כמו בתמונה, ושינויי ST-T דיסקונקורדנטיים (הפוכים מכיוון קומפלקס QRS).
  - **RBBB** – ה-BBB הנפוץ יותר בחולים ללא מחלת לב מבנית. כמו כן RBBB מופיע במחלות לב מולדות (כמו ASD) ונרכשות (איסכמיה, מסתמיות).
  - **LBBB** הוא לרוב מרקר של אחד מארבעה מצבים המקושרים לסיכון CV מוגבר לתחלואה ותמותה: מחלה כלילית (פעמים רבות עם פגיעה בתפקוד חדר שמאל), מחלת לב היפרטנסיבית, מחלת מסתם אאורטלי וקרדיומיופתיה. יכול לגרום לפיצול פרדוקסלי של S_2.
  - בלוק יכול להיות קבוע או אינטרמיטנטי, ויכול להופיע כתלות בקצב הלב (מופיע בקצבים מהירים).
- **RVH** – יכול להופיע בעומס נפח או עומס לחץ על לב ימין, למשל ביל"ד ריאתי. באק"ג נראה P pulmonale (P גבוה מעל 2.5 מ"מ), ציר ימני, קומפלקס חיובי ב-V1 ו-STRAIN ימני.

הערכה קורונרית:

- בחירת בדיקת ההדמיה להערכה קורונרית צריכה להתחשב בנתוני המטופל, יכולתו לבצע מאמץ, מחלות רקע כולל מחלה קורונרית ידועה והחשד הקליני.
- הבדיקות נחלקות לבדיקות **אנטומיות** (CT לב) **ופיזיולוגיות** (מבחן מאמץ, אקו במאמץ, מיפוי לב, CMR ו-PET). בניגוד לפיזיולוגיים, ממצא חריג במבחן אנטומי לא בהכרח מעיד על איסכמיה פעילה.
- בדיקות הדמיה במאמץ עדיפות להערכת חולים סימפטומטיים.

בדיקות אפשריות:

מבחן מאמץ:

- בדיקה פונקציונלית. **בדיקת הבחירה למטופל סימפטומטי ללא היסטוריה של CAD ואק"ג תקין** (או כמעט תקין) **שמסוגל לבצע מאמץ**.
- תגובה למאמץ **נחשבת איסכמית** (חיובית) אם יש **צניחות ST שטוחות או down-sloping** של **1<** **מ"מ** הנמשכות **0.08<** **שניות** (= 80 מילישניות = 2 משבצות).
- **תוצאות הבדיקה מסווגת ל-3 קבוצות סיכון:**
  - **סיכון נמוך** – אם המטופל הגיע ל-METS>10 ללא כאבים בחזה או שינויים באק"ג. במקרה זה ההמלצה היא טיפול תרופתי **ללא בירור נוסף**.
  - **סיכון גבוה** – הופעת **אנגינה** או **צניחות ST >2 מ"מ** במספר לידים בעת מאמץ קל (לפני שלב 2 בפרוטוקול ברוס), הימשכות צניחות ST מעבר ל-5 דקות לאחר סיום המאמץ, עליות ST, בעת מאמץ חוסר עליה ואף ירידת ל"ד או הפרעות קצב חדריות sustained. במקרה זה **יש צורך בצנתור**.
  - **סיכון בינוני-גבוה** – יכולת נמוכה לביצוע מאמץ, כאב בחזה במאמץ ו/או צניחות ST ללא ממצאים בסיכון גבוה. במטופלים אלו (וכן במטופלים שלא מסוגלים להשלים מבחן מאמץ) – מומלץ **להשלים הדמיית מאמץ** (מיפוי לב או אקו במאמץ), **או CTA קורונריים**.
- **רגישות וסגוליות:**
  - **רגישות** הבדיקה דיי נמוכה (**75%**) – לכן מבחן תקין לא שולל איסכמיה, אך לא סביר במחלה תלת-כלית או של Lt main.
  - בחולים מתאימים הסגוליות גבוהה – תוצאה חיובית מעידה על CAD בסבירות של >98% בגברים מעל גיל 50 עם היסטוריה של אנגינה טיפוסית שפיתחו אי נוחות בחזה במהלך הבדיקה (אם אין כאב טיפוסי – הסבירות יורדת).
  - **מעלה סיכוי ל-FP** – Pre-test probability נמוך ל-IHD (כמו גברים אסימפטומטיים מתחת לגיל 40, נשים פרה-מנופאוזליות, ללא ג"ס), נטילת תרופות קרדיו-אקטיביות (דיגוקסין או אנטי-אריתמיות), הפרעות הולכה, שינויי ST-T בבסיס, LVH, רמת אשלגן לא תקינה.
  - **מעלה סיכוי ל-FN** – מחלה חסימתית המוגבלת ל-LCX (קיר פוסטרו-לטרלי לא מיוצג טוב באק"ג).
- **ק"א** למבחן מאמץ – אנגינה במנוחה ב-48 השעות שלפני, מקצב לא יציב, AS קשה, מיוקרדיטיס אקוטי, איס"ל בלתי נשלטת, יל"ד ריאתי חמור, אנדוקרדיטיס זיהומי פעיל.

אקו לב במאמץ:

- בדיקה פונקציונלית. משמש להערכת תפקוד הלב בזמן מאמץ (פיזי / תרופתי עם דובוטמין).
- יכול להעריך איסכמיה מיוקרדיאלית (עפ"י הפרעות תנועה של דופן מסוימת בעת מאמץ שלא קיימות במנוחה) ותפקוד מסתמי.
- בדיקה **טובה במטופלים עם תפקוד לבבי בסיסי טוב** (אם יש הפרעת התכווצות במנוחה ב-baseline – הספציפיות של הבדיקה יורדת).
- יתרונות: דיוק טוב יחסית (ספציפיות גבוהה יותר ממיפוי), זמינות, ללא קרינה, זולה.
- **דובוטמין** – β1 agonist ← מעלה דופק, מעלה את תצרוכת החמצן של שריר הלב ולכן מדמה מאמץ גופני.

מיפוי לב:

- בדיקה פונקציונלית. הבדיקה הכי נפוצה במאמץ להערכת מחלה קורונרית.
- יכול לזהות **איסכמיה** (הפרעה הפיכה בפרפוזיה) **ואוטם ישן** (הפרעה לא הפיכה).
- טובה בהערכה של הסיכון – מטופלים עם בדיקה תקינה חווים אירועים קרדיאליים מאג'וריים בתדירות נמוכה (<1% בשנה). לעומת זאת, סמנים פרוגנוסטיים שליליים במיפוי המעידים על סיכון קורונרי מוגבר כוללים פגמי פרפוזיה גדולים או מרובים, או קליטה מוגברת בריאות בזמן מאמץ.
- מעט יותר רגישה מאקו במאמץ ומועדפת במצב של LBBB או הפרעות התכווצות במנוחה.
- מגבלה של הבדיקה – השוואתית (משווה בין טריטוריות), ולכן לא כ"כ טובה בזיהוי מחלה המערבת מספר כלים ("balanced ischemia").

- **דיפידרמול ואדנוזין** – משמשים במיפוי לב. מרחיבים עורקים קורונריים תקינים על חשבון המוצרים ← מדגישים איסכמיה. עלולים להחמיר אסתמה.

CT קרדיאלי:

- **הערכה כלילית אנטומית** (ולא פונקציונלית כמו הקודמות).
- **Calcium score** – CT לב ללא ח"נ מעריך קלציפיקציות של העורקים הקורונריים. בעקרון CAC score גבוה דיי מנבא סבירות גבוהה ל-CAD, אבל זה לא אבסולוטי: CAC גבוה (>400) בחולה אסימפטומטי עם סיכון נמוך לא אומר לרוץ לצנתור (בעיקר במבוגרים שצפויה אצלם יותר הסתיידות) ו-CAC נמוך בחולה סימפטומטי בסיכון גבוה (בעיקר צעיר שיכול להיות עם מחלה קורונרית ללא הסתיידות) לא אומר שאפשר לשלול.
- **CT קורונרי:**
  - יכול להעריך היקף וחומרה של טרשת קורונרית.
  - **רגישות גבוהה מאוד** (99%), סגוליות 90% ← מאוד **טוב לשלילה** של CAD (NPV גבוה – טוב בחולים עם סבירות נמוכה-בינונית ל-CAD לטובת שלילה).
  - אולם, כאשר יש הסתיידויות משמעותיות של העורקים הסגוליות נמוכה (גורם לארטיפקטים שלא מאפשרים הערכה טובה של חלל העורקים), ולא כ"כ טוב בזיהוי של הפלאק הספציפי שאחראי על פגיעה בזרימה (כלומר לא טוב בחולים עם מחלה קורונרית משמעותית). טוב בהערכה של מעקפים, לא טוב בהערכה של סטנטים קטנים (<3 מ"מ).
- CT קורונרי דורש דופק לא מהיר.
- חולה שעשה CT קרדיאלי שהיה תקין לפני זמן קצר – הסיכוי לאירוע כלילי נמוך ואין טעם לעשות שוב.

PET ו-CMR:

- בדיקות שנחשבות מדויקות יותר ממיפוי לב ו-CT להערכת איסכמיה, אבל פחות זמינות.

החלטה על ההדמיה המתאימה במטופל עם כאבים בחזה:

מטופל ללא מחלה כלילית ידועה:

- במטופל סימפטומטי ללא היסטוריה של CAD ואק"ג תקין (או כמעט תקין) שמסוגל לבצע מאמץ – ההמלצה היא **מבחן מאמץ** (אק"ג במאמץ) כבדיקה ראשונית. אם מבחן מאמץ הראה סיכון גבוה ← צנתור, אם סיכון בינוני ← **אקו במאמץ או מיפוי לב**, אם סיכון נמוך – מעקב.
- במטופלים שלא מסוגלים לעשות מאמץ / עם אק"ג בסיסי פתולוגי (LBBB ,LVH) / סבירות בינונית-גבוהה ל-CAD (כמו חולים עם DM או איס"כ) – לא עושים מבחן מאמץ אלא מתחילים ב**הדמיה** (CTA / אקו במאמץ / מיפוי לב). בחירת ההדמיה:
  - מטופלים עם כאב אטיפי בחזה ו-**pretest risk נמוך** ל-CAD ← **CTA קורונריים** (היות שהוא מאוד רגיש וטוב לשלילה של CAD).
  - מטופלים עם **pretest risk בינוני-גבוה** ל-CAD – CT פחות מתאים (פחות טוב בהגדרת חומרת היצרות וניבוי איסכמיה) ← מומלץ על **אחת ההדמיות במאמץ** (מיפוי לב או אקו לב).
- **צנתור עם רווסקולריזציה** – שמור למטופלים עם עדות לאיסכמיה אקסטנסיבית בבדיקות במאמץ ו/או שליטה לא מספקת בסימפטומים ע"י טיפול תרופתי אופטימלי.

במטופלים עם מחלה כלילית ידועה:

- עדיף **הדמיה** על פני אק"ג במאמץ.
  - **CTA מוגבל** במטופלים שעברו רווסקולריזציה בעבר. בעוד המעקפים נראים מעולה, הסירקולציה הנטיבית נוטה להפוך מאוד מסוידת ולא רואים אותה טוב. כמו כן סטנטים עושים ארטיפקטים ומקשים. אם יש בכל מקרה צורך בהדמיה אנטומית – כדאי לשקול צנתור.
  - **הדמיה במאמץ** (אקו במאמץ או מיפוי לב) **מועדפים** בחולים אלו.

Ischemic Heart Disease:

נקודות מתוך שאלות – לא סיכום של כל הנושא.

כללי:

CABG:

- יחסית בטוח – תמותה <1% בחולים ללא קומורבידיות משמעותית ועם תפקוד LV תקין. התמותה בתוך ולאחר הניתוח עולה ככל שחומרת איס"ל עולה, מעל גיל 80 ובהיעדר ניסיון ניתוחי.
- חסימה של גראפט של ה-saphenous vein מופיעה ב-10-20% מהמטופלים בשנה הראשונה ← 2% לשנה החל מהשנה השנייה ועד 5-7 שנים לאחר מכן ← 4% לשנה לאחר מכן. גראפט עורקי (mammary או radial) יותר נשמר פתוח. בחולים עם חסימת LAD, הישרדות טובה יותר בשימוש ב-IMA מאשר saphenous vein. הפטנטיות של הגארפט נשמרת יותר אם מטפלים בג"ס ובעיקר בדיסליפידמיה.
- לאחר CABG האנגינה נעלמת או יורדת משמעותית ב-90% מהמטופלים.
- Minimally invasive CABG יכול להוריד תחלואה ולהאיץ ריפוי ביחס ל-CABG רגיל, אך לא משפיע על תוצאים ארוכי טווח.
- בחולי DM2 עם multi-vessel IHD, CABG נמצא יעיל יותר בהשוואה ל-PCI או טיפול תרופתי בלבד.
- **מתי נעדיף CABG על פני צנתור?**
  - מחלה **תלת-כלית** או **מחלה דו-כלית המערבת את ה-prox. LAD**, בנוכחות **EF<50%** או **DM**.
  - מעורבות של **Lt main**
  - **לזיות** שלא מתאימות טכנית ל-PCI.
- **מתי נעדיף צנתור על CABG?** חולים עם מחלה חד-כלית (שלא מערבת את ה-left main) או דו-כלית (שלא עונה על ההגדרות שלמעלה) עם תפקוד לבבי תקין, ולזיה המאפשרת טיפול ב-PCI מבחינה אנטומית.

NSTE-ACS:

מרקרים ל-MI:

- טרופונין T וטרופונין I לבביים הם יחסית ספציפיים – מועדפים להערכת MI. עוד ביומרקרים אפשריים (פחות טובים) – CK (לא ספציפי) ו-MB-CK.
- בעיקר בעלי ערך להפרדה בין UA ל-NSTEMI.
- לאחר אוטם לבבי, בייחוד אם גדול, רמות הטרופונין עשויות להישאר מוגברות למשך 7-10 ימים (בניגוד ל-CK החוזר לנורמה לרוב תוך 2-3 ימים).
- השטח מתחת לעקומה (AUC) של הטרופונין (בניגוד לגובה הפיק) נמצא בקורולציה לגודל האוטם.

טיפול אקוטי ב-NSTE-ACS:

טיפול אנטי-איסכמי: **טיפול אנטי-תרומבוטי:**

THERAPY	RECOMMENDATION	WHEN TO AVOID
Nitrates	• Use sublingual or intravenous nitrates to relieve angina • Use intravenous nitrates if recurrent angina, uncontrolled hypertension, or signs of heart failure • Consider in patients with vasospastic angina	• Recent use of a PDE-5 inhibitor[a] • Hypotension • Right ventricular infarct • Severe aortic stenosis
Beta blockers	• Initiate early for ischemic symptoms • Continue chronic therapy	• PR interval >0.24 s • 2nd or 3rd atrioventricular block • Heart rate <50 beats/min • Systolic pressure <90 mmHg • Shock or Killip class III or IV heart failure • Severe reactive airways disease
Calcium channel blockers	• Consider in patients with vasospastic angina • Consider in patients with contraindications to beta blockers	• Systolic pressure <90 mmHg • Pulmonary edema • Left ventricular dysfunction[b]
Morphine or other narcotic analgesics[c]	• Continued severe angina despite 3 sublingual nitroglycerin tablets • Recurrent ischemia despite adequate anti-ischemic therapy	• Hypotension • Respiratory depression • Confusion or obtundation

[a]Sildenafil or vardenafil <24 h or tadalafil <48 h. [b]Diltiazem or verapamil.
[c]Concomitant administration may delay the absorption and blunt the antiplatelet effect of oral $P2Y_{12}$ inhibitors.

Oral Antiplatelet Therapy	
Aspirin	Loading dose of 150–325 mg orally of nonenteric formulation followed by 75–100 mg/d of an enteric or a nonenteric formulation
Clopidogrel	Loading dose of 600 mg (if PCI planned) or 300 mg (if no PCI planned), followed by 75 mg/d
Prasugrel	Pre-PCI: Loading dose of 60 mg followed by 10 mg/d In patient with body weight <60 kg or >75 years old, maintenance dose of 5 mg/d
Ticagrelor	Loading dose of 180 mg followed by 90 mg twice daily
Intravenous Antiplatelet Therapy at the Time of PCI	
Cangrelor	30 µg/kg bolus followed by 4 µg/kg/min infusion for 2 h or duration of procedure
Parenteral Anticoagulants[a]	
Unfractionated heparin	Bolus 70–100 U/kg (maximum 5000 U) IV followed by infusion of 12–15 U/kg per h titrated to ACT 250–300 s
Enoxaparin	0.5 mg/kg IV bolus at the time of PCI *or* 1 mg/kg subcutaneous every 12 h; the first dose may be preceded by a 30-mg IV bolus; renal adjustment to 1 mg/kg once daily if creatine clearance <30 mL/min
Bivalirudin	Initial IV bolus of 0.75 mg/kg followed by an infusion of 1.75 mg/kg per h
Fondaparinux	2.5 mg subcutaneously daily (only prior to PCI)
Oral Anticoagulant Drugs (concomitant treatment after PCI)	
VKA	Dosing based on INR value and the respective clinical indication
Apixaban	Maintenance dose 5 mg (dose reduced to 2.5 mg) twice daily
Dabigatran	Maintenance dose 150 mg (dose reduced to 75 mg) twice daily in the United States, outside the United States either 110 or 150 mg twice daily may be used.
Edoxaban	Maintenance dose 60 mg (dose reduced to 30 mg) once daily
Rivaroxaban	Maintenance dose 20 mg (dose reduced to 15 mg) once daily In patients without atrial fibrillation or venous thromboembolism 2.5 mg bid may be used

- בנוסף: התחלת טיפול ב-**ACEi/ARB** ו**סטטינים**.
- **לגבי נוגדי טסיות:**
  - תמיד (לא משנה אם מטפלים שמרנית או פולשנית) – נותנים **אספירין** ו(כל עוד אין סיכון דימום גבוה) גם **מעכב $P2Y_{12}$**.
  - **Clopidogrel** – מעכב בלתי הפיך. הוספתו לאספירין מורידה ב-20% סיכון למוות ואירועים CV, מעלה ב-1% סיכון לדימום משמעותי.
  - שני ה-$P2Y_{12}$i האחרים מקושרים לסיכון נמוך יותר לאירוע איסכמי חוזר ומוות, אך לסיכון מוגבר לדימום:
    - **Prasugrel** – מיועד לחולים עם ACS רק אם מיועדים ל-PCI (ולא לטיפול שמרני). ק"א: אירוע מוחי בעבר או סיכון גבוה לדמם (כמו בנוטלי נוגדי קרישה בנוסף), יחסיות – מבוגרים >גיל 75, משקל<60 ק"ג, איס"כ.
    - **Ticagrelor** – מיועד לחולים עם טיפול שמרני או פולשני. עלול לגרום לדיספניאה טרנזיאנטית.
  - בחולים שלא קיבלו DAPT לפני PCI – אפשר לתת **Cangrelor IV** בזמן ה-PCI (משפר תוצאים לעומת קלופידוגרל אך מעלה סיכון לדמם).
  - הוספה של מעכבי IIb/IIIa (TAPD) בשל סיכון גבוה לדמם, שמור לחולים לא יציבים שעוברים PCI.
- **לגבי אנטי-קואגולציה:**
  - 4 אפשרויות:
    - **הפרין**
    - **קלקסן** – עדיף על הפרין בהפחתת אירוע לבבי חוזר, בעיקר במי שמנוהל שמרנית, אך מלווה בעליה קלה בסיכון לדמם.
    - **Bivalirudin** – מעכב תרומבין ישיר. יעילות דומה לקודמים, משמש רק לפני ו/או במהלך PCI.
    - **Fondaparinux** – יעילות דומה לקלקסן, אך סיכון נמוך יותר לדמם. דורש החלפה להפרין בזמן PCI כמי למנוע תרומבוזיס משני לפרוצדורה.
  - אם מטופל על DOAC עובר ACS – יש להשהות את ה-DOAC ולתת את אחד מהנ"ל.
- **לגבי BB:**
  - מקלים על הכאב ומהווים טיפול אנטי-איסכמי היות שמורידים את הדופק וכך את צריכת החמצן של הלב.
  - במטופלים עם איסכמיה חמורה – לשקול מתן IV.
  - ק"א – איס"ל אקוטית / חמורה, CO נמוך, תת-ל"ד, AVB דרגה גבוהה או PR>240, מחלת ריאות חסימתית קשה, ברדיקרדיה<50.

- **טיפול פולשני / שמרני:**
  - **בחולים בסיכון גבוה** (מספר גורמי סיכון, שינויי ST, טרופונין חיובי) – יש להשלים **צנתור תוך 48 שעות** (עם PCI או CABG בהתאם לתוצאות). יש יתרון לצנתור **מיידי** (תוך מספר שעות) לעומת משוהה, בעיקר **בחולים בסיכון גבוה מאוד**.
  - **בחולים עם סיכון נמוך** – התוצאים זהים בטיפול **פולשני או שמרני** (= טיפול תרופתי אנטי-איסכמי ואנטי-תרומבוטי ← מעקב צמוד עם החלטה על צנתור על פי תוצאות CTA, מבחן מאמץ ובמידה ויש כאב במנוחה או מתפתחים שינויי ST או טרופונין).

<u>טיפול ארוך טווח:</u>

- **טיפול בגורמי סיכון** – הפסקת עישון, דיאטה, פעילות גופנית, שליטה בל"ד ובסוכר.
- טיפול תרופתי ארוך טווח:
  - **BB**, **ACEi/ARB**.
  - **תרופות להורדת LDL** – <u>מתחילים עם **סטטינים במינון גבוה**</u> (<u>Atorva 80mg</u> או Rozuva 40mg) כשהשאיפה היא **להוריד את ה-LDL בלפחות 50%** (אם ההתחלתי היה מעל 70) / **יעד LDL<55** (תלוי איפה). <u>בחולים שלא משיגים את היעד</u> הנ"ל – ניתן להוסיף **<u>Ezetimibe</u>** <u>או</u> **<u>PCSK9i</u>** (יהיו במקום סטטינים רק אם יש אי סבילות אליהם).
  - **GLP1/SGLT2i** בחולים נבחרים עם DM2.
- **טיפול בנוגדי טסיות** – ממשיכים DAPT למשך לפחות 3 חודשים ועדיף 12 לפחות חודשים (מלבד חולים על טיפול קבוע ב-DOAC בשל AFIB – אצלם מפסיקים את האספירין לאחר השחרור או מקסימום לאחר 4 שבועות, ואת ה-$P2Y_{12}i$ לאחר שנה). בחולים נבחרים עם סיכון איסכמי גבוה וסיכון נמוך לדמם – לשקול DAPT למשך 3 שנים.
- **הוספה של Rivaroxaban** 2.5 מ"ג 2X **ל-DAPT** – הראתה סה"כ שיפור בתוצאים (למרות עלייה בסיכון לדמם).

<u>STEMI:</u>

- **אבחון:** נוכחות של עליות ST לפחות 2 מ"מ בלפחות 2 לידים פרקורדיאליים סמוכים, ושל לפחות 1 מ"מ בשני לידים של גפיים שמסתכלים על אותו אזור.
- **סיבוכים עיקריים:**
  - סיבוכים חשמליים – אריתמיות. רוב התמותה מ-VF מתרחשת ב-24 שעות שלאחר הופעת הסימפטומים של STEMI, ומתוכם מעל מחצית בשעה הראשונה.
  - סיבוכים מכאניים – pump failure.

<u>טיפול אקוטי:</u>

- המטרה היא לצמצם את הזמן מ-first medical contact (FMC) להתחלת טיפול רפרפוזיה (PCI):
  - אם המטופל **הגיע ישר למרכז עם יכולת לצנתר** – עד **90 דקות** מ-FMC ל-**PCI**.
  - אם המטופל **הגיע למרכז ללא יכולת לצנתר**:
    - אם לוקח עד 30 דקות להגיע למרכז עם יכולת צנתור ← יש להעבירו מייד ולבצע **PCI** תוך מקסימום **120 דקות**.
    - אם צפוי שייקח מעל 120 דקות עד ל-PCI ← יש לתת טיפול **פיברינוליטי** תוך **30 דקות** מ-FMC, ולאחר מכן יש להעבירו למרכז עם יכולת צנתור (בדחיפות אם רפרפוזיה נכשלה ותוך 24 שעות בשאר).
- **טיפול תרופתי:**
  - בדומה ל-NSE-ACS, גם כאן יש לתת מיד **אספירין** 160-325 מ"ג בלעיסה ולאחר מכן טיפול יומי. כמו כן מומלץ לתת **חוסמי $P2Y_{12}$** (פלביקס מפחית שבץ, MI חוזר ומוות, כאשר ברילינטה ואפיאנט יעילים יותר אך יותר גורמים לדמם). **חוסמי רצפטור ל-Glycoprotein IIb/IIIa** יעילים במניעת סיבוכים תרומבוטיים.
  - כמו כן, יש לתת טיפול ב**אנטי-קואגולציה** – קלקסן>הפרין, פונדפרינוקס (לא לבד בזמן הצנתור) או Bivalirudin. אם יש סיכון מוגבר ל-PE (אוטם קדמי, severe LVD, היסטוריה של PE, תרומבוס בחדר, AFib) – להמשיך א"ק בזמן האשפוז ואז לפחות 3 חודשים של קומדין.

- מבחינת טיפול סימפטומטי, יש לתת טיפול ב**ניטרוגליצרין**, **מורפין** לפי הצורך.
- **BB** גם יכול לעזור עם הסימפטומים, אך אם ניתן IV יכול גם להפחית את גודל האוטם, היארעות VF ואוטם חוזר.
- **ACEi** יכולים לשפר תוצאים (כולל תמותה) לאחר STEMI. ינתנו לכל מי שיציב המודינאמית סביב ה-STEMI, עם המשך טיפול ארוך טווח למי שיש איס"ל עם EF ירוד או יל"ד. אם אי אפשר ACEi נותנים **ARBs**.
- אין לתת CCB (לא מועילים ואף מזיקים).
- ק"א לתרופות – כמו בטבלה תחת NST-ACS.

<u>חזרה לפעילות לאחר STEMI:</u>

- יש להישאר ב-bed rest למשך 6-12 שעות מהצנתור, לאחר מכן לשבת בכורסה ב-24 שעות ראשונות. אם אין סיבוכים – לאחר מכן יכולים להתהלך לפרקי זמן עולים, ולהשתחרר תוך 3-5 ימים.
- במשך השבוע-שבועיים הראשונים יש לעודד את המטופל לעלות רמת פעילות בהדרגה, ובתקופה זו (<u>תוך 1-2 שבועות) אפשר לחזור לפעילות מינית.</u>
- לאחר מכן יש לשוב לפעילות רגילה בהדרגה עם מעקב רופא מטפל. רוב המטופלים יוכלו לחזור לעבודה לאחר 2-4 שבועות.

<u>Prinzmetal's Variant Angina:</u>

- לרוב צעירים יותר ועם פחות ג"ס CV (למעט עישון).
- אבחנה: זיהוי אירוע של עליית ST עם כאב במנוחה. בצנתור – זיהוי ספאזם קורונרי חולף. אפשר לעשות פרובוקציה (עם היפרוונטילציה או הזרקת אצטילכולין לקורונרים) ולראות אם יש עליית ST.
- הטיפול העיקרי –ניטרטים ו-CCB. סטטינים יכולים לשפר סיכון. אספירין דווקא עלול להחמיר את המצב...

<u>יתר ל"ד ריאתי (PHTN):</u>

<u>כללי:</u>

- מצב הטרוגני בו יש רמודלינג פתולוגי של כלי הדם הריאתיים שמעלה את הלחץ בעורקי הריאה ואת התנגודת הוסקולרית.
  PHTN מוגדר כ-(mean pulmonary arterial pressure) **mPAP>20 ממ"כ** (הסף ירד מ-25).
- הגורמים הכי נפוצים – מחלה של לב שמאל > מחלה ריאתית. בנוסף, יכול להיות סיבוך של PE וכן באופן נדיר PAH (מחלה של עורקים ריאתיים המתבטאת בדיספניאה, כאבים בחזה וסינקופה).
- ללא טיפול, PHTN עם סיכון גבוה לתמותה, בעיקר בשל כשל לא מפוצה של לב ימין.

<u>אבחנה</u>:

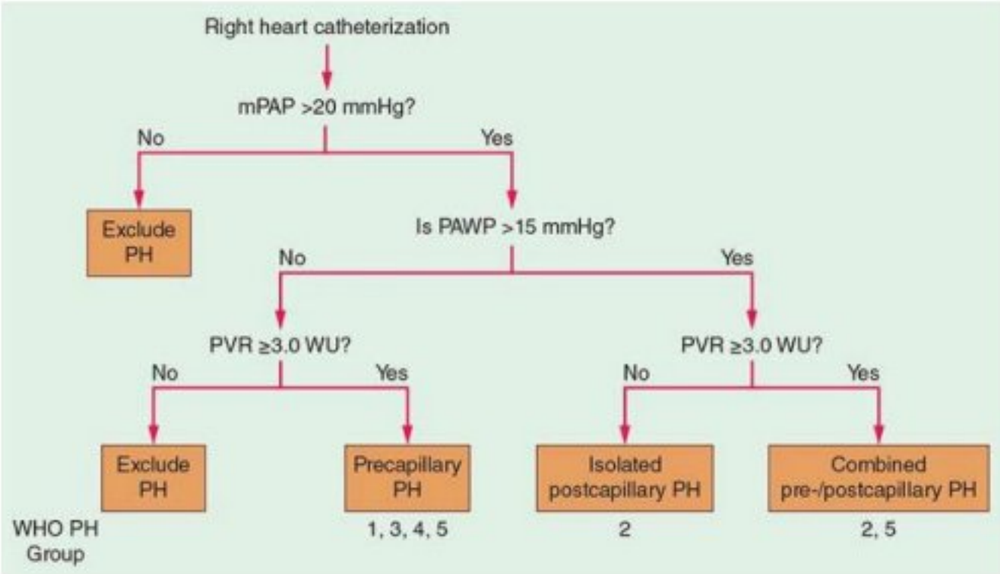
בדיקות ראשוניות:

- **קליניקה** – רוב המטופלים יתייצגו עם **דיספניאה ו/או עייפות**. במחלה מתקדמת ייתכנו בצקות, כאבים בחזה ופרה-סינקופה/סינקופה.
- **ב"פ** – בשלבים מוקדמים יכולה להיות תקינה, במחלה מתקדמת ייתכנו סימני **איס"ל ימין**. בהאזנה ללב ייתכנו **הדגשה של P_2**, הופעת **S_3** ו-**S_4** בלב ימין ו**<u>אוושה של TR</u>** (<u>הולוסיסטולית, LSB, מתגברת בשאיפה)</u>. ייתכנו רמזים לאטיולוגיה (קלאבינג במחלות ריאה, סקלרודקטילי וטלנגיאקטזיות בסקלרודרמה).
- **באק"ג** – במחלה מתקדמת ייתכנו סימני RVH ו-Strain ימני.
- **<u>אקו</u>** – עם **bubble study**. <u>בדיקת ה**סקר** החשובה ביותר</u>. נוכחות **לחץ מוערך בעורק הריאה >35 ממ"כ** (מחושב עפ"י מהירות זרימה ב-TR, מקביל בערך ל-MPAP>20 ממ"כ), או חדר ימין מורחב / היפרטרופי – תומך באבחנה של PHTN. אקו לב תקין לגמרי לרוב מוריד סבירות ל-PHTN. אולם,

בשליש לא יהיה TR ולא ניתן יהיה להעריך את הלחץ בעורק הריאה – באלו, אם יש ממצאים קליניים או אקוקרדיוגרפיים מחשידים, יש להשלים בדיקות נוספות.

- **מבחן הליכה 6 דקות** – מאפשר הערכת חומרה ופרוגנוזה. Cardiopulmonary exercise testing (מודד צריכת חמצן בשיא מאמץ) עוזר להבחין בין סיבות ריאתיות ללבביות, אם תקין (כל עוד המטופל לא אתלט בבסיס) דיי שולל PHTN ויכול לנבא פרוגנוזה.

צנתור לב ימני:



- **ה-Gold standard** לאבחון PHTN והערכת חומרה.
- תחילה, **<u>ע"מ לאבחון PHTN</u>** מודדים **MPAP** <u>שצריך להיות **20<** ממ"כ</u>.
- לאחר מכן, ע"מ להבחין בין PHTN פרה-קפילרי ופוסט-קפילרי, מודדים PAWP (pulmonary artery wedge pressure) (או LVEDP) וכן PVR (pulmonary vascular resistance):
  - **פרה-קפילרי** (סוגים 1,3,4,5) – **PAWP≤15 ממ"כ** + **PVR≤3.0**.
  - **<u>פוסט-קפילרי</u>** (סוג 5) – **<u>PAWP>15 ממ"כ</u>** + **PVR>3.0**.
  - ייתכן גם PHTN **משולב** פרה+פוסט-קפילרי (סוגים 2,5) – אם **PAWP>15** ו-**PVR≤3.0**.
- **<u>בדיקה ואזוראקטיבית</u>** – שמורה לחולים עם PAH אידיופתי / תורשתי. נותנים ואזודילטור קצר טווח <u>בשאיפה</u> כמו NO או <u>Epoprostenol</u> (<u>פרוסט</u>גלנדין), ואם יש <u>ירידה ב-MPAP ב≥10 ממ"כ או יותר לערך אבסולוטי של ≥40 ממ"כ</u> (ללא ירידת CO) – חיובי, <u>אינדיקציה לטיפול קבוע ב-CCB</u>.

בדיקות נוספות:

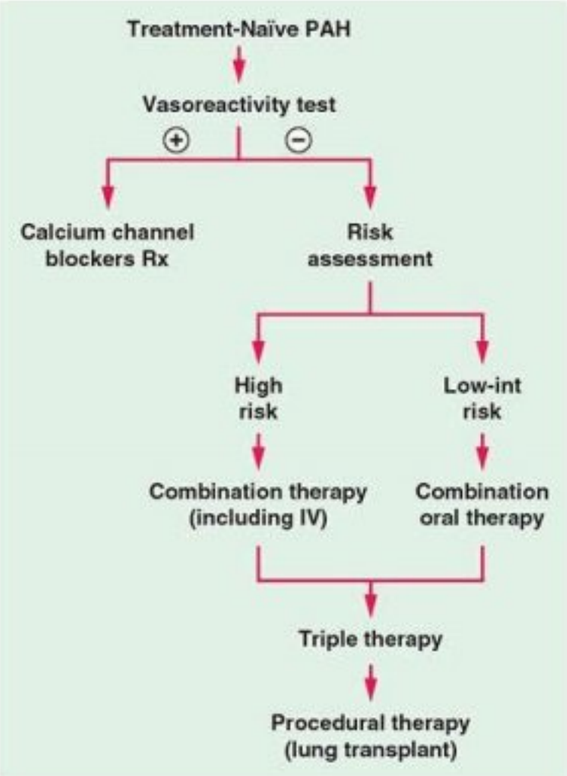
- **תפקודי ריאות** – יכולים לזהות מחלה ריאתית כגורם ל-PHTN שניוני. כמו כן, PAH באופן קלאסי יתבטא כ-DLCO ירוד באופן מבודד (יתר התפקודים תקינים).
- **HRCT** – יכול להראות הגדלת עורק הריאה ולב ימין וכן סימני גודש ריאתי (המכוונים למקור של לב שמאל או בהיעדר מחלה לבבית – לבעיה נדירה בורידי הריאה). כמו כן יכול להראות מחלות ריאתיות קו-מורבידיות
- **מעבדת שינה** – PHTN בעצמו יכול לגרום לדסטורציה בשינה בלי קשר ל-OSA.
- **מיפוי ריאות V/Q** – יכול לאבחן CTEPH. היום גם עולה השימוש ב-CTA ל-CTEPH. האבחנה הדפיניטיבית – אנגיוגרפיה ריאתית.
- **מעבדה** – סרולוגיה ל-HIV, ANA, RF, anti-Scl70, הפטיטיס, מתאמפטמינים לחשודים, BNP (לזיהוי איס"ל ימין ומעקב אחר תגובה לטיפול).

<u>סיווג PHTN:</u>

סוג	מה זה?	פרה/פוסט קפילרי	דוגמאות	הערות
1	pulmonary arterial hypertension (**PAH**)	**פרה**	Idiopathic PAH, מומי לב מולדים עם שאנט, מחלות רקמת חיבור (בעיקר limited SS), portal HTN ו-HIV.	
2	PHTN משני למחלה של **לב שמאל**	בהתחלה **פוסט**, בהמשך **משולב** (משולב מעיד על גודש כרוני שגרם לרמודלינג של העורקים).	מחלות של מסתם מיטרלי ואאורטלי, HFrEF, HFpEF.	איס"ל עם PHTN – מעיד על פרוגנוזה רעה. MR/MS עם PHTN – אינדיקציה להתערבות ניתוחית / מלעורית במסתם.
3	PHTN משני למחלה **ריאתית** ולהפרעות נשימה בשינה	**פרה**	COPD, ILD, ברונכיאקטזיות, CF, OSA.	לרוב גורם ל-PHTN קל.
4	**CTEPH**	**פרה**		
5	מצבים **נוספים**, נדירים	**פרה / משולב**	אנמיה חרמשית, שכיסטוזומה...	

<u>טיפול ב-PAH (סוג 1):</u>

- בכל המטופלים – טיפול בדיאטה דלת נתרן, משתנים, חמצן ופעילות גופנית תחת פיקוח.
- טיפול תרופתי:
  - במטופלים עם **בדיקה ואזו-ראקטיבית חיובית** (<5%) – הטיפול הוא **CCB** במינון גבוה. פרוגנוזה טובה.
  - באלו עם **בדיקה שלילית** – לרוב ניתן **טיפול משולב** עם שתיים או יותר תרופות, מהקבוצות הבאות:
    1. **פרוסטנואידים** – ניתן לתת IV, SC או באינהלציה (כמו Treprostinil ו- iloprost).
    2. **Endothelin receptor antagonists** – למשל Bosentan.
    3. תרופות המגבירות הפרשת NO – כמו **PDE-5 inhibitors** למשל Sildenafil.
  - **השתלת ריאות** – תישקל בחולים קשים רפרקטוריים לתרופות.



ריאומטולוגיה:

ווסקוליטיס:

כללי:

- **מחלות שבהן יהיה ANCA חיובי** – וסקוליטיסים מיקרוסקופיים:
  - **cANCA** – לרוב נגד פרוטאינאז 3. מופיע ב-90% מהחולים עם GPA. דיי ספציפי למחלה זו.
  - **pANCA** – לרוב נגד MPO. מופיע ב-MPA, EGPA (וגם ב-GPA אבל פחות).
  - **drug-induced vasculitis** (הידרלזין, PTU) וקוקאין.
  - **עוד מחלות שהן לא ווסקוליטיס עם ANCA חיובי**- anti-GBM disease (מכוון לפרוגנוזה טובה), IBD (cANCA ב-CD, pANCA ב-UC), PSC, Q fever, אנדוקרדיטיס עם GN.
  - באף מחלה לא חיובי ב-100% – לכן לא שולל בוודאות כי המחלה יכולה להיות גם בלי נוגדנים.
  - כשיש **מעורבות של שני הנוגדנים** – בד"כ מכוון ל-drug induced ANCA vasculitis, בעיקר משני לשימוש ב**קוקאין** (בפועל לחומר שמצורף לקוקאין).
- **סיבת תמותה עיקרית**: ב-GPA כלייתית, ב-EGPA לבבית, ב-GCA קרע / דיסקציה של אניוריזמה אאורטלית.
- בכל הווסקוליטיסים האבחנה הכי טובה היא מביופסיה של איבר מעורב.

נקודות כלליות לגבי טיפול בווסקוליטיס:

- חשוב לשלול אטיולוגיה זיהומית לפני התחלת טיפול אימונוסופרסיבי!
- בהרבה מהמחלות, במצב שבו יש **מעורבות איברים חיוניים**, מקובל לטפל במשלב תרופות אימונוסופרסיביות, לרוב **סטרואידים וציקלופוספמיד**.
- **Cyclophosphamide:**
  - **תופעות לוואי** (דברים גניטואורינריים, מח עצם וממאירות): ציסטיטיס המורגית, סיכון לממאירות שלפוחית השתן (עד סוף החיים), דיכוי מח עצם, היפוגאמאגלובולינמיה, זיהומים אופורטוניסטיים, ממאירויות המטולוגיות (כולל MDS), דיכוי גונדות, טרטוגניות, פיברוזיס ריאתי.
  - בזמן הטיפול יש לנטר ס"ד כל שבוע-שבועיים (שמירת לויקוציטים מעל 3000 ונויטרופילים מעל 1500 מסייעת במניעת זיהומים משמעותיים).
- **Azathioprine – אימורן:**
  - יכול לשמש כטיפול אחזקה ב-GPA/MPA/GCA.
  - לפני התחלת טיפול – בדיקת רמות **TPMT** (רמות נמוכות מקושרות לציטופניות חמורות).
- **Rituximab** = **מבטרה**:
  - אנטי-CD20
  - משמש לצורך דיכוי חיסוני בחולים עם מחלות אוטואימוניות ולגידולים המטולוגיים (NHL) – יש פירוט בסוף הסיכום של אינדיקציות. במקרה של ווסקוליטיס – מאושר לשימוש ב-**GPA** ו-**MPA**.
  - תופעות לוואי:
    - Infusion reaction (כי הוא נוגדן כימרי).
    - תת-ל"ד, בצקות פריפריות, הזעות לילה, כאבי בטן, כאבי פרקים או שרירים.
    - Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
    - ציטופניה ספציפית – late onset neutropenia (retard neutropenia), אנמיה, hypogammaglobulinemia
    - ראקטיבציה של HBV, זיהומים אופורטוניסטיים
    - Tumor lysis syndrome
- **Tocilizumab (אקטמרה):**
  - אנטי-IL6. יכול לשמש לטיפול ב-**GCA** (וכן ב-**RA** כקו טיפול נוסף).
  - ת"ל: הפטוטוקסיות, היפרליפידמיה, פרפורציית GI (תוציא לי את זה מהבטן), דיכוי מח עצם (לויקופניה, תרומבוציטופניה), זיהומים אופורטוניסטיים (לבדוק שחפת), תגובת רגישות יתר.

- חולים עם ק"א לטיפול זה – דיברטיקוליטיס בעבר, כי התרופה עלולה לעשות פרפורציה של דיברטיקולי.
- אם מטפלים בתרופה זו ב-GCA – אי אפשר לעקוב אחרי ESR כי זה לא אמין.

- **Mepolizumab:**
  - יכול לשמש לטיפול ב-**EGPA** (במחלה לא קשה). משמש גם לטיפול ב**אסתמה** (בשניהם אאוזינופילים).
  - ת"ל: הרפס זוסטר, תגובת רגישות יתר.
- **MTX** – יש לתת חומצה פולית יום לאחר מתן הטיפול.
- **מעקב ס"ד** – בציקלופוספמיד – פעם בשבוע-שבועיים. ב-MMF, AZA ו-MTX בחודש הראשון בודקים פעם בשבועיים, לאחר החודש הראשון – פעם בחודש.

Granulomatosis With Polyangiitis (GPA):

- בעבר נקרא ווגנר.
- **קליניקה**:
  - ביטוי עיקרי – ווסקוליטיס נקרוטי גרנולומטוטי של **מערכת הנשימה העליונה** + **מערכת הנשימה התחתונה** יחד עם **גלומרולונפריטיס**.
  - **מעורבות דרכי האוויר העליונות** – ב-**95%** מהחולים. בעיקר סינוסים ונאזופרינקס. יכול גם לגרום לדפורמציה saddle nose או לסטנוזיס סאב-גלוטי עם חסימת דרכי אוויר. בביופסיה רואים דלקת, נקרוזיס וגרנולומות, עם או בלי ווסקוליטיס.
  - **מעורבות ריאתית** – ב-**85-90%** מהחולים. לרוב מתבטאת בהמופטיזיס, שיעול או דיספניאה. בצ"ח תסנינים נודולריים מרובים בילטרליים עד קביטציה. בביופסיה וסקוליטיס נקרוטי גרנולומטוטי.
  - **מעורבות כלייתית** – ב—**77%** מהחולים. **גורם התמותה** העיקרי מהמחלה. בשלבים מוקדמים מאופיינת ב-FSGS, ובהמשך יכול להידרדר ל-RPGN. בביופסיה נראה pauci-immune GN, נדיר לראות גרנולומות בכליה.
  - עוד ביטויים אפשריים – עיניים, ארתרלגיה/ארתריטיס (67%), חום, ירידה במשקל, ביטויים עוריים, קרדיאלי (8%), מערכת העצבים, סיכון מוגבר ל-VTE ועוד.
- **במעבדה:**
  - סימני דלקת, אנמיה קלה, היפרגאמאגלובולינמיה (בעיקר IgA).
  - ב-**90%** מהחולים – **cANCA** (אנטי-PR3) חיובי. אין להשתמש ב-ANCA להערכת פעילות המחלה!!!! לא בקורולציה לפעילות המחלה!
- **אבחנה:** cANCA הוא יחסית רגיש וספציפי אך עדיין יש FP ו-FN, לכן **לצורך אבחנה דפיניטיבית יש צורך בביופסיה**. ביופסיית ריאה עם התועלת הכי גבוהה לאבחנה (כי בריאות יש גם ווסקוליטיס שלא תמיד יהיה בד"א עליונות וגם גרנולומות שלרוב לא יהיו בכליות).
- ב-DD – שימוש בקוקאין. נחשוד כשיש פגיעה ב-midline ללא מעורבות ריאתית / כלייתית. יכולה להיות פגיעה ברקמות האף כתוצאה משימוש. בביופסיה – ווסקוליטיס גרנולומטוטית. ANCA יכול להיות חיובי.
- **חסר α1-AT וחשיפה לסיליקה מהווים גורם סיכון** לפיתוח GPA – ייתכן בשל העובדה ש-α1-AT מעכב PR3 (אנטיגן המטרה של pANCA).
- **טיפול:**
  - **משטרי אינדוקציה** – סטרואידים + מדכא חיסון נוסף:
    - **סטרואידים** – לרוב **פרדניזון** 1 מ"ג לק"ג ליום, אך היום גילו שמינון מופחת 0.5 מ"ג לק"ג יעיל באותה מידה. **במחלה מסכנת חיים** נותנים **פאלס** של סולומדרול.
    - **ציקלופוספמיד** – **PO** יעיל מ-IV. עדיין טיפול הבחירה במטופלים קשים עם RPGN או עם דימום אלוואולרי מונשמים.
    - **Rituximab (מבטרה)** – יעיל כמו ציקלופוספמיד להשראת אינדוקציה, יעיל יותר במטופלים עם חזרה.
  - לאחר 3-6 חודשים – מעבר ל**טיפול אחזקה**. משטרי אחזקה – **Rituximab** (מבטרה) / **azathiopirine** (אימורן) / **MTX** / MMF (סלספט).
    - ריטוקסימאב נמצא יעיל יותר למניעת הישנות, MMF הכי פחות יעיל.
    - מקובל לתת טיפול לפחות לשנתיים.

- כל מחלה שמערבת איבר חיוני (למשל ריאות או כליות) דורשת את הפרוטוקול המפורט למעלה!
- טיפולים נוספים:
  - **Avacopan** (מעכב רצפטור ל-C5a) – נראה מבטיח כ-steroid sparing, יכולה להינתן לא במצב מסכן חיים.
  - במחלה ש**מוגבלת רק לדרכי אוויר עליונות** – מחקרים הראו ש-**MTX** או **רספרים** יעילים לאינדוקציה ושמירה על רמיסיה, אבל בעת הפסקה כמעט תמיד יש חזרה.
- הטיפול מביא לרמיסיה בכ-75% מהחולים, אך 50-70% יחוו הישנות.

Microscopic Polyangiitis (MPA):

- מתאפיין בעיקר ב**מעורבות כלייתית** (בכ-80% מהחולים תהיה GN, יכול להיות עם RPGN ואיס"כ) **ודימום אלבאולרי** (12%, בשל pulmonary capilaritis). יכול להיות גם **מונונוריטיס מולטיפלקס**, מעורבות של העור ומערכת העיכול.
- **מה שמבדיל אותו מ-GPA** – ללא גרנולומטוזיס, מחלת דרכי אוויר עליונות או נודולים ריאתיים.
- **במעבדה:** מדדי דלקת מוגברים, אנמיה, לויקוציטוזיס, **pANCA** (אנטי-MPO) ב-**75%** מהחולים!
- **אבחנה:** ביופסיה עם pauci-immune GN או ווסקוליטיס במטופל עם קליניקה מתאימה.
- **פרוגנוזה:** 75% הישרדות ב-5 שנים לחולים מטופלים, התמותה לרוב מדימום אלבאולרי או ממעורבות GI, כליות או לב. חזרה ב-34%.
- **טיפול:** כמו GPA.

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA):

- נקרא גם **Churg-Strauss**.
- מאופיינת ב**אסתמה, אאוזינופיליה** פריפרית ושל הרקמות, יצירת **גרנולומות** אקסטרא-וסקולריות **ווסקוליטיס** של מערכות שונות בגוף.
- **קליניקה:**
  - סימנים לא ספציפיים – חום, חולשה, ירידה במשקל, אנורקסיה.
  - **ממצאים ריאתיים** (מהווה את **רוב הקליניקה**) – התקפי אסתמה קשים, תסנינים ריאתיים (דווקא לא מצוין דימום ריאתי).
  - **Mononeuritis multiplex** – **ההתבטאות השנייה בשכיחותה** (72%).
  - נזלת אלרגית וסינוסיטיס – בכ-60%.
  - מחלה **לבבית** – ב-14%, מהווה **הגורם המשמעותי ביותר לתמותה**.
  - נגעים עוריים – בכ-50%, פורפורה ונודולים.
  - **מחלה כלייתית פחות נפוצה** (לעומת GPA ו-MPA).
- **במעבדה:** **אאוזינופיליה משמעותית** (מעל 1000 למיקרוליטר ב-80% מהמטופלים). כמו כן מדדי דלקת מוגברים. ב-48% יהיה ANCA חיובי מסוג **pANCA**.
- **אבחנה: ביופסיה** במטופל עם קליניקה מכוונת (אסתמה, אאוזינופיליה, קליניקה של ווסקוליטיס).
- **יש להשלים אקו לב לכל מטופל** בשאלה של מעורבות קרדיאלית. יקבע את הפרוגנוזה ואגרסיביות הטיפול.
- **פרוגנוזה:** ללא טיפול גרועה – הישרדות של 25% ל-5 שנים (לרוב תמותה מסיבה **קרדיאלית**)! עם טיפול 70%.
- **טיפול:**
  - **לרוב סטרואידים בלבד**. הרבה מהמטופלים לא יצליחו לרדת לגמרי מסטרואידים.
  - **במחלה קשה** (מולטי-סיסטמית, בעיקר עם מעורבות לבבית) – **סטרואידים + ציקלופוספמיד** ← **אחזקה** עם **MTX** או **אימורן** (Azathioprine). כלומר במחלה קשה טיפול דומה ל-GPA.
  - יש עבודות על **Mepolizumab** (אנטי IL-5) – לשקול במחלה לא קשה (משמש גם לאסתמה).

Polyarteritis Nodosa (PAN):

- ווסקוליטיס סיסטמית של כלי דם קטנים ובינוניים, בייחוד ויסצרליים ורנאליים. מתאפיינת במעורבות **ביפורקציות** של **עורקים קטנים-בינוניים**, **אניוריזמות < 1 ס"מ** ומעורבות **איברים פנימיים** (בעיקר כליות אך גם אחרים, בשל חסימת הלומן של העורקים המזינים אותם).

- ללא גרנולומות, אאוזינופיליה או ANCA, לרוב ללא מעורבות ריאתית (בשונה מ-EGPA).
- נמצא **באסוציאציה ל-Hairy cell leukemia** (המבוך של פאן + הארי פוטר) חולי **FMF** בסיכון מוגבר.
- **PAN-like vasculitis** – במטופלים עם **HCV** או **HBV** וכן במטופלים עם חסר ב-DADA2. לכן בכל מטופל עם PAN צריך לבדוק הפטיטיס B ו-C!
- **קליניקה** היא של **סימפטומים לא ספציפיים** (חום, ירידה במשקל, בחילה), יחד עם **קליניקה ספציפית לאיבר שנפגע**. מעורבות כלייתית תתבטא לרוב עם **יל"ד, איס"כ** או **דימום כלייתי**.
- **אבחנה**:
  - האבחנה **הטובה ביותר** – ע"י **ביופסיה** מאיבר מעורב (עור, אשכים, שריר, עצב, כבד, עורקים מזנטריאליים – לא כליה).
  - ביופסיית כליה – אינה אבחנתית (הפגיעה היא איסכמית ולא תהיה GN).
  - אם אי אפשר להגיע לביופסיה – **ארטריוגרפיה** (הדגמת מיקרו-אניוריזמות). CTA ו-MRI לא מתאימים כי הרזולוציה לא מספקת.
- **פרוגנוזה**: ללא טיפול רעה. תמותה בעיקר מאוטם / פרפורציה של המעיים או מסיבוכים CV. במידה ומטופל יש חזרה של מחלה ב-10-20%.
- **טיפול**:
  - **פרדניזון** + **ציקלופוספמיד**.
  - במקרים פחות חמורים ניתן לתת סטרואידים בלבד.
  - ב-PAN-like vasculitis בשל הפטיטיס B או C – **טיפול אנטי-ויראלי** בנוסף לסטרואידים, לעיתים עם פלסמה-פרזיס.

Giant cell arteritis (GCA) ו-Polymyalgia rheumatica (PMR):

- **GCA** (או Temporal arteritis) – **דלקת של עורקים בינוניים-גדולים**. בד"כ מערב את האאורטה וענפיה, לרוב יערב את הקרוטיד.
- **PMR** מאופיינת בנוקשות וכאב של שרירי הצוואר, כתפיים, גב תחתון, מותניים וירכיים. לרוב מופיעה באופן מבודד אך ניתן למצוא אותה בכמחצית מהחולים עם GCA, וב-10-20% מהמטופלים שמתייצגים עם PMR מבודדת בהמשך יתפתח GCA.
- GCA מופיע כמעט באופן בלעדי **באנשים מעל גיל 50**. יותר **בנשים**. יש קשר ל-HLA-DR4.
- **קליניקה של GCA:**
  - הקליניקה הנפוצה ביותר היא קומבינציה של: **חום, אנמיה, עליית CRP/ESR וכאבי ראש** במטופל **מעל גיל 50**. כאמור יכולה לבוא עם PMR.
  - מאפיינים מעבדתיים נוספים: הפרעות בתפקודי כבד (בעיקר **עליית ALKP**). דווח על רמות גבוהות של IgG ומשלים. שקיעה תקינה לא שוללת.
  - במחלה עם **מעורבות עורקים קרניאליים – כאב ראש** הסימפטום המרכזי. העורק המעורב יכול להיות רגיש, מעובה או נודולרי. יכולים להופיע כאבים בקרקפת וקלאודיקציה של הלסת והלשון. סיבוכים: **Ischemic optic neuropathy**.
  - בשליש מהחולים יכולה להיות גם **מחלת עורקים גדולים** (ללא מעורבות קרניאלית) – יכולה לגרום לאניוריזמות של האאורטה (בעיקר טורקלית) שעלולות להוביל לקרע / דיסקציה.
- **אבחנה:**
  - **אבחנת GCA:** עפ"י קליניקה מכוונת. יכולה להיות מאוששת ע"י ביופסיה של עורק טמפורלי (לא תמיד יהיה חיובי – יש לקחת לפחות 3-5 ס"מ). עולה השימוש ב-US של העורק. **אין לעכב את הטיפול לטובת אבחנה!** הביופסיות יכולות להיות חיוביות גם לאחר 14 יום של טיפול סטרואידלי. תגובה קלינית דרמטית לסטרואידים מחזקת את האבחנה. במחלת עורקים גדולים האבחנה היא ע"י קליניקה + הדמיית העורקים (CT או MRI).
  - **אבחנת PMR** – אבחנה **קלינית**: תלונות מכוונות, מעבדה מכוונת (עליית CRP/ESR, אנמיה) ותגובה מהירה לטיפול בפרדניזון מינון נמוך. במידה ואין סימנים שמכוונים לכך שיש במקביל גם GCA – אין צורך בבירור ל-GCA ואפשר להתחיל סטרואידים מינון נמוך.
- **פרוגנוזה:** מעט תמותה ישירה ואם כן – משבץ / אוטם לבבי. יש תמותה מאוחרת מדיסקציה של אאורטה או קרע באניוריזמה של האאורטה (החולים עם סיכון פי 18 לאניוריזמה של אאורטה התורקלית).
- **טיפול:** בעקרון **סטרואידים**.

- **GCA** –
  - **פרדניזון** 40-60 מ"ג ליום למשך חודש ← טיטרציה איטית מטה. לאחר מכן נותנים סטרואידים לזמן ממושך (מעל שנתיים).
  - במידה ויש מעורבות עינית – **פאלס סטרואידים** – 1 גרם סולומדרול ביממה למשך 3 ימים.
  - אפשרות נוספת – **Tocilizumab** (אקטמרה) נמצא יעיל לאינדוקציה ושמירת רמיסיה כשניתן עם סטרואידים. נותנים במקביל להורדת סטרואידים.
  - בנוסף יש לתת **אספירין** למניעת סיבוכים איסכמיים של עורקים קרניאליים.
- **PMR מבודד** – פרדניזון במינון נמוך יותר 10-20 מ"ג.

- **ESR ו-CRP הם אינדיקטורים טובים לפעילות המחלה** ב-GCA וב-PMR (אלא אם מטפלים ב-Tocilizumab כי הוא מנרמל אותם) – מאפשר מעקב אחר התלקחות בעת טייפרינג של סטרואידים.

IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein purpura):

- ווסקוליטיס של כלי דם קטנים המתבטאת בפריחה **palpable purpura** (לרוב על הישבן וגפיים תחתונות, כמעט בכל החולים), **פוליארתרלגיה**, **תלונות GI** (ב-70%) **וגלומרולונפריטיס** (ב--10-50%, לרוב קל וחולף מעצמו).
- **המנגנון**: שקיעת קומפלקסים אימוניים, בעיקר IgA.
- **הכי נפוצה בילדים** בגיל 4-7, אך יכולה להיות גם בפעוטות או מבוגרים. יותר בבנים (פי 1.5) ויותר באביב. חולי FMF בסיכון מוגבר. נמצאו טריגרים למחלה: URTI, תרופות, עקיצות, חיסונים...
- **במבוגרים** הקליניקה היא בעיקר עור ומפרקים (פחות GI), מחלה כלייתית לא צפויה, **יכולה להופיע מעורבות שריר הלב** (שאין בילדים).
- קיים קשר קליני ומעבדתי בין מחלה זו ל-**IgA nephropathy** (מחלה גלומרולרית שיכולה להוביל ל-ESRD בכרבע מהחולים, במקרים נדירים RPGN). לכן, תפקודי כליות חשובים לשם הערכת חומרת המחלה ואגרסיביות הטיפול.
- **במעבדה**: לויקוציטוזיס קל, **לעיתים אאוזינופיליה**, **בכמחצית** מהחולים רמות **IgA מוגברות** (אך ללא ערך אבחנתי או פרוגנוסטי).
- **אבחנה**: בעיקר **קלינית**. **ביופסיית עור** יכולה לאשש (שקיעת IgA ו-C3). כמעט אף פעם לא צריך ביופסיית כליה.
- **פרוגנוזה**: מעולה, תמותה נדירה, הרוב מחלימים לגמרי.
- **טיפול**:
  - **ברוב המקרים מעקב בלבד** – ניתן לתת סטרואידים להקלת סימפטומים מפרקיים, בצקות ו-GI, אך לא עוזרים בטיפול במחלה העורית או הכלייתית, לא מקצרים מחלה או מונעים חזרה.
  - בחולים **עם RPGN** – **סטרואידים + תרופה אימונוסופרסיבית** נוספת.

Drug-induced vasculitis:

- **העור הוא האיבר העיקרי המעורב** (לרוב palpable purpura אך יכול להיות גם כיבים, אורטיקריה, שלפוחיות). יכולות להיות גם **הסתמנויות סיסטמיות** (חום, חולשה או פוליארתרלגיה). תרופות מקושרות: אלופורינול, תיאזידים, זהב, סולפונמידים, פניטואין, פניצילין.
- **ANCA-associated vasculitis** – עם **pANCA** חיובי. התרופות עם העדויות הכי חזקות כגורמות: הידרלזין ו-PTU. הקליניקה יכולה להיות של **נגעים עוריים**, **גלומרולונפריטיס** ועד **pulmonary hemorrhage** (בדומה ל-GPA ו-MPA). **הטיפול** כולל **הפסקה של התרופה** הגורמת, וטיפול תרופתי בהתאם לחומרת המחלה: **במחלה מסכנת חיים** – **סטרואידים + ציקלופוספמיד** (כמו GPA ו-MPA).

ARTERY	PERCENTAGE OF ARTERIOGRAPHIC ABNORMALITIES	POTENTIAL CLINICAL MANIFESTATIONS
Subclavian	93	Arm claudication, Raynaud's phenomenon
Common carotid	58	Visual changes, syncope, transient ischemic attacks, stroke
Abdominal aorta[a]	47	Abdominal pain, nausea, vomiting
Renal	38	Hypertension, renal failure
Aortic arch or root	35	Aortic insufficiency, congestive heart failure
Vertebral	35	Visual changes, dizziness
Coeliac axis[a]	18	Abdominal pain, nausea, vomiting
Superior mesenteric[a]	18	Abdominal pain, nausea, vomiting
Iliac	17	Leg claudication
Pulmonary	10–40	Atypical chest pain, dyspnea
Coronary	<10	Chest pain, myocardial infarction

Takayasu Arteritis:

- מחלה דלקתית וסטנוטית של **עורקים בינוניים-גדולים** עם קשר חזק ל**קשת האאורטה וענפיה**.
- הכי נפוץ **בנשים צעירות**, בין גיל 20-40.
- העורק הכי נפוץ – **subclavian** (יהיה מעורב ב-93% מהמקרים, ביטויים של קלאודיקציה של היד ורינו). בטבלה שכיחות מעורבות עורקים והביטוי המתאים.
- יש **לחשוד** באבחנה כאשר יש: אישה צעירה עם **דפקים פריפריים** ירודים או **לא נימושים** כלל, אסימטריה של לחץ דם ואוושות מעל העורקים.
- אבחנה: **ארטריוגרפיה** עם ממצאים אופיניים. אפשר להשלים CT או MRI להערכת פיזור המחלה. לרוב אין צורך בביופסיה.
- טיפול: פרדניזון מקל את הסימפטומים אך אין מחקרים משכנעים שאומרים שזה מפחית תמותה. הגישה המרכזית היום היא: **טיפול סטרואידלי במקביל לגישה ניתוחית ו/או ארטריופלסטית**. במטופלים שנכשלו או לא יכולים לסבול סטרואידים – **MTX**.
- מרבית החולים עושים relapse שוב ושוב.

Cryoglobulinemic Vasculitis:

- **קריוגלובולינים** הם נוגדנים מונו/פוליקלוניים ששוקעים בקור. קריוגלובולינמיה יכולה להיות מקושרת לווסקוליטיס סיסטימי המאופיין ב-**palpable purpura**, **ארתרלגיה**, חולשה, **נוירופתיה** וגלומרולונפריטיס (לרוב **MPGN**).
- **סוגים:**
  - Type 1 – מתווך **נוגדן מונוקלונלי**. הנוגדנים עצמם נתקעים בכלי הדם ועושים איסכמיה. בא עם **מחלות מונוקלונליות** (MGUS, MM, ולדסטרום).
  - Type 2 – הכי נפוץ. יכול לבוא עם **HCV** או **HIV**. מנגנון של **קומפלקסים אימוניים** שעושים את הנזק. לכן חלק מהטיפול יכול להיות פלסמה-פרזיס.
  - Type 3 – דומה לטייפ 2.
- **במעבדה:**
  - נוכחות של **קריופרסיפיטטים** – הממצא המשמעותי ביותר.
  - רמות **RF** צפויות להיות גבוהות ורמת **C4** נמוכה (אחת המחלות הבודדות שרק C4 יורד ו-C3 תקין). נפוץ לראות גם ESR ו/או CRP מוגבר ואנמיה.
  - יש תמיד לחפש עדות לזיהום של **הפטיטיס C!**
- **טיפול:**
  - במטופלים עם **הפטיטיס C** – **טיפול אנטי-ויראלי** מהווה קו טיפולי ראשון.
  - **Rituximab** – בחולים עם HCV במקביל לטיפול אנטי-ויראלי / אם נכשלו או לא יכולים לקבל טיפול אנטי-ויראלי. דווקא לא עושה רה-אקטיבציה של HCV.

בכצ'ט – Behçet Syndrome:

- ווסקוליטיס סיסטמית של **כלי דם בגדלים שונים** יחד עם **מעורבות מערכות שונות**. מופיע בעיקר באזור מזרח תיכון, ים תיכון ומזרח רחוק. היארעות שווה בין המינים, אך **בגברים מחלה יותר קשה**. עד 50-60% יהיו עם **HLA-B*51** (אבל חיובי גם ב-20% מהאוכלוסייה הכללית).
- **קריטריונים אבחנתיים** (רגישות 95% סגוליות 96%):

CRITERIA	FREQUENCY	COMMENTS
Oral ulcers	~98%	3 times in a 12-month period
Plus 2 out of 4 from below:		
Recurrent genital ulcers	~80%	Usually scarring
Skin lesions	~80%	Erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopastular or acneiform nodules (postadolescent, not receiving corticosteroids)
Eye lesions	~50%	Anterior/posterior uveitis cells in vitreous or retinal vasculitis
Pathergy	~50%	24–48 h, after dermal insertion of a 20-gauge needle

- **קליניקה:**
  - **כיבים אוראליים** – הכי נפוץ (בכל המטופלים כמעט), לרוב ביטוי ראשון, לרוב מרובים, כואבים, חולפים לאחר כ-10 ימים, נוטים לחזור, לא עושים צלקות.
  - **כיבים גניטליים** – הכי ספציפיים. עמוקים, גדולים וממושכים יותר מהאורליים, מצטלקים.
  - **נגעים עוריים** – נגעים דמויי-אקנה (גם ברגליים), <u>אריתמה נחדום</u>, <u>תרומבופלביטיס שטחי</u> (יותר בגברים, יכול לבוא עם DVT ומחלות נוספות בכלי דם), **תגובת פטרגי** (היפראקטיביות של העור לטראומה).
  - <u>**ארתרלגיה / ארתריטיס**</u> – בכמחצית מהחולים, לרוב מונו/אוליגו ברגליים, ללא דפורמציות.
  - **מעורבות עינית** – בכמחצית (70% מהגברים). **פאן-אובאיטיס** (הסיבוך הקשה ביותר בבכצ'ט, עלול להוביל לעיוורון), hypopyon (ספציפי).
  - **מחלה ווסקולרית** – עד 40%:
    - **תרומבוזיס** משמעותי וחוזר של ורידים שטחיים ועמוקים, עורקי ריאות, Budd-Chiari, IVC syndrome, תרומבוזיס לבבי, SVT במוח.
    - **אניוריזמות של עורקי הריאה** – תמותה 25% ב-5 שנים.
  - **מעורבות CNS** – ב-5%. ב-3/4 מעורבות פרנכימה (עם חסרים נוירולוגיים שונים), ב-1/4 SVT.
  - **מעורבות GI** – בעיקר במזרח הרחוק. קליניקה ואנדוסקופיה דומה לקרוהן. הכיבים נוטים להיות יותר בודדים ומרוכזים באזור אילאוצקלי בלבד. נוטים לעשות פרפורציה.
  - <u>אין מעורבות ריאתית פרנכימטית</u> (רק ווסקולרית של תרומבוזיס או אניוריזמות).
- **מהלך טבעי:** ברוב המקרים הכי חמור בשנים הראשונות ומשתפר עם הזמן (ולכן יש לנסות להוריד טיפול לאחר 2-3 שנים). צעירים וגברים נוטים למחלה קשה יותר.
- **טיפול**:

ביטוי	טיפול
מחלה עורית / גניטלית / מוקוקוטנאית	ניסיון טיפול ב**סטרואידים טופיקליים** ← אם לא עוזר קולכיצין / סטרואידים פומיים / Apremilast / Azathioprine / אנטי-TNF כמו Infliximab.
מחלה עינית	**טיפול מוקדם ואגרסיבי** בקורס קצר של **סטרואידים** יחד עם טיפול מדכא חיסון, לרוב **Azathioprine** למשך לפחות שנתיים. במידת הצורך ניתן להוסיף גם: Infliximab / Adalimumab / ציקלוספורין.
מעורבות GI	**סטרואידים** + **Azathioprine**, עם או בלי **Infliximab**. מזכיר טיפול בקרוהן
אירועים תרומבוטיים ורידיים	מטופלים <u>באימונוסופרסיה ולא א"ק</u>! **<u>Azathioprine</u>** או **<u>ציקלופוספמיד</u>**. ניתן לשקול <u>א"ק</u> בנוסף (אם סיכון נמוך לדימום <u>ולאחר שלילת אניוריזמה של עורק ריאה</u>).
מעורבות CNS	קומבינציה של **Azathioprine** + **TNF inhibitor** (כמו Infliximab).

<u>Azathioprine הוא אופציה בכל אחד מהביטויים</u> (במחלה עינית ו-GI יחד עם סטרואידים, ב-CNS יחד עם anti-TNF).

<u>גאוט וחברים:</u>

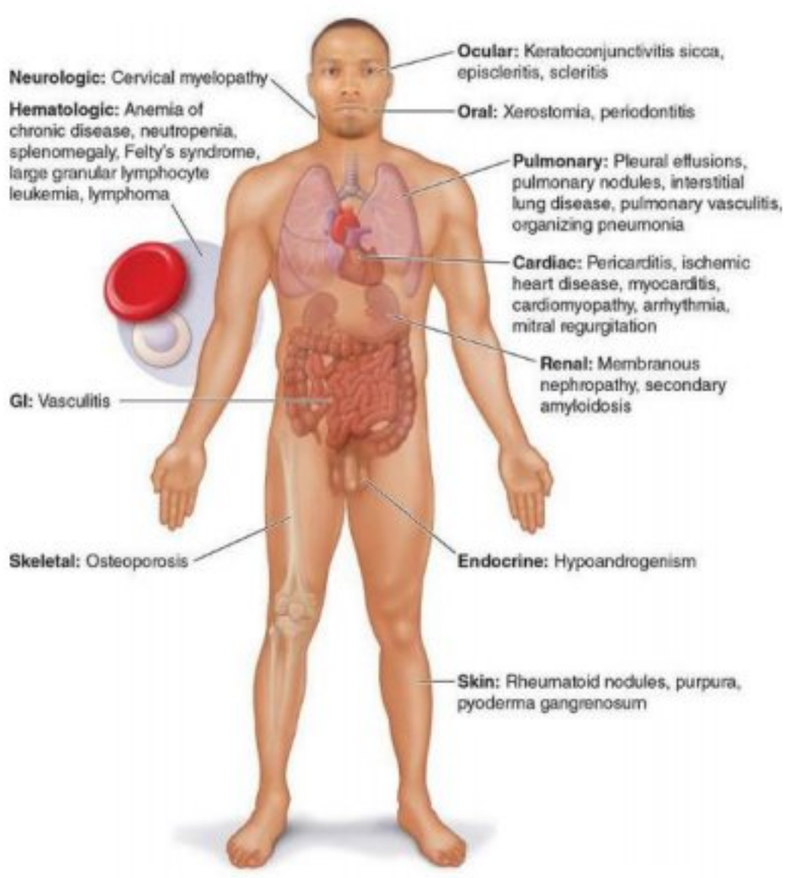
	גאוט	CPPD	Calcium apatite deposition disease	Calcium oxalate deposition disease
הגביש שמצטבר	Monosodium urate (**MSU**)	pyrophosphate Calcium (CPP)	Calcium apatite (apatite)	calcium oxalate (CaOx)
פתופיזיולוגיה	**היפראוריצמיה** (מעל **6.85**) ← יצירת **MSU** ושקיעתו במפרקים ורקמות חיבור ← **flares** אקוטיים. אם לא		אפטיט הוא המינרל העיקרי של העצם – מורכב מפוספט.	**<u>באיס"כ כרונית</u>** ישנם משקעי CaOx ברקמות השונות. כששוקע

	מטופל ← **ארתריטיס כרוני** עם ארוזיות ודפורמציות.		הצטברות פתולוגית של קלציום-אפטיט – עלולה לגרום למחלה.	במפרק או סביבו – עלול לגרום לדלקת חריפה. הצטברות כרונית יכולה לגרום להרס פרוגרסיבי של מפרקים.
גורמי סיכון	**גברים** (בגיל עמידה / קשישים) >נשים (רק 5-20%, לרוב **פוסט-מנופאוזליות**). **השמנה**, יל"ד, **DM2**, דיאטה מערבית, **אלכוהול**, אורח חיים ישבני, **משתנים**, **מחלות כליה** ו-CV.	- **גיל מבוגר** (סיכון מוכפל כל עשור>60) - **אוסטאוארתריטיס**, **גאוט** - CPPD תורשתי - הפרעות מטבוליות (היפרקלצמיה) – **היפרפארא ראשוני**, FHH, המוכרומטוזיס, היפומגנזמיה - **משתנים, גיטלמן**	נזק רקמתי אזורי, היפרקלצמיה / היפרפאראתירואידיזם, מחלת רקמת חיבור (systemic sclerosis, דרמטומיוזיטיס), איס"כ, לאחר קטסטרופה נוירולוגית.	- חולים עם **ESRD** - נטילת **ויטמין C** (עובר מטבוליזם לאוקסלט ולא מצליח להתפנות בחולים עם אורמיה ובדיאליזה). - Primary oxalosis – מחלה תורשתית נדירה.
טריגרים להתקף	**מזונות** עשירים בפורין, **אלכוהול**, **משתנים**, ירידה מהירה בחומצה אורית (**התחלת ULT**), **טראומה מקומית**, **מחלה חריפה**.	**טראומה למפרק**, **מחלה חריפה**, ניתוח (**פאראתירואידקטומי**). * כמו בגאוט עם UA, גם כאן - היפרקלצמיה היא ג"ס למחלה וירידה מהירה בסידן היא טריגר להתקף.		
קליניקה	**התקף גאוט חריף:** לרוב מפרק אחד (אך לא תמיד), 1st MTP (**podagra**) ב-70-90%> מפרקים טרסליים> קרסול> ברך> גפה עליונה. המפרק כואב, חם, אדום ← נפוח. לרוב **חולף לאחר 1-2 שבועות**. **בין התקפים:** אסימפטומטי **ארתריטיס כרוני:** **סינוביטיס** מתמשך, **tophi** תת-עורי, **דפורמציות**.	**התקף CPP חריף:** מחלה חד מפרקית המחקה התקף גאוט ("פסאודו-גאוט"). הבדלים: **הכי הרבה ברך** > כף יד, כתף ועוד (לא נפוץ MTP1), התקפים ארוכים יותר (שבועות-חודשים), יכול לבוא עם סימנים סיסטמיים (חום, עליית מדדי דלקת). **ארתריטיס CPP כרוני:** **הכי נפוץ פסאודו-אוסטאוארתריטיס** עם ארתריטיס פוליארטיקולרית במפרקים לא אופייניים, אך יכול לחקות RA, ארתריטיס נוירופתי, עירוב עמ"ש.	מחלה פריארטיקולרית או ארטיקולרית – אקוטית או כרונית. הכי נפוץ ברכיים, כתפיים, ירכיים, אצבעות. יכול לגרום לארתרופתיה כרונית הרסנית מאוד בקשישים (**Milwaukee shoulder**)	**ארתריטיס אקוטית:** דומה לזו של שאר הקריסטלים. מפרקים – אצבעות, שורש כף יד, מרפק, ברכיים, קרסוליים, כפות רגליים.
אבחנה	**אספירציית נוזל** – קריסטלים בצורת **מחט** שליליים לשבירה כפולה. נוזל **דלקתי** עם WBC 5-75K. **רמות חומצה אורית בדם** – לא למדוד בזמן התקף חריף (לא אמין), צריכות להיות גבוהות בין התקפים. **צילום** – במחלה מתקדמת – שינויים ציסטיים, ארוזיות, מסות ברקמה רכה. **US מוסקולוסקלטלי** – Double contour sign בסחוס המפרק. **Double-energy CT** – יכול לזהות MSU.	**בצילום / US** – **כונדרוקלצינוזיס** (קלציפיקציה לינראית של הסחוס המפרקי, ראו תמונה). **בנוזל סינוביאלי** – נוכחות קריסטלים **רומבואידיים** חיוביים חלש לשבירה כפולה (אבחנה דפיניטיבית). WBC בנוזל – מספר אלפים עד 100K, רוב נויטרופילי. 	**בצילום – קלציפיקציה (לא לינראית** בניגוד ל-CPPD), תוך או חוץ מפרקית עם/בלי שינויים הרסניים / היפרטרופיים. **בנוזל סינוביאלי** – WBC נמוך (<2K) בעיקר מונונוקלארים. האבחנה הדפיניטיבית – קריסטלים אופייניים (נראים רק במיקרוסקופ אלקטרונים) / גושים של קריסטלים הנצבעים בצביעות Wright's ו-alizarin red (לא נראים במיקרוסקופ עם אור מקוטב)	**בצילום – כונדרוקלצינוזיס** או **קלציפיקציה של רקמות רכות**. **בנוזל סינוביאלי** – לא דלקתי (WBC <2K). קריסטלים בצורות שונות, הכי מוכר – בצורת **פירמידה כפולה** עם שבירה כפולה חזקה.
טיפול בהתקף חריף	קרח ומנוחת מפרק. תרופות – אחת מ: - **NSAIDs** מינון גבוה – לא בקשישים / איס"כ. - **Colchicine** - low dose regimen מספק. להוריד מינון באיס"כ ובטיפול עם תרופה מעכבת CYP3A4 (מאקרוליד למשל). - **סטרואידים** – PO, IM או בהזרקה מקומית. מועדף כשיש איס"כ. - **Anakinra** – כשהשאר לא עבדו.	קרח, מנוחה, אספירציית נוזל מפרקי. **סטרואידים** (הזרקה או סיסטמיים) / **קולכיצין** / **NSAIDs**. בהתקפים חמורים – **Anakinra**.	טיפול לא ספציפי. לרוב self-limiting (ימים עד שבועות). טיפול אנטי-דלקתי NSAIDs, קולכיצין או סטרואידים מקומיים אפשרי).	טיפול אנטי-אינפלמטורי ודיאליזה תכופה הראו שיפור קל בלבד. ב- primary oxalosis – השתלת כבד.
טיפול כרוני	מתחילים עם שינוי אורח חיים – ע"י ירידה במשקל, דיאטה דלת פורינים ופרוקטוז, הידרציה, הגבלת אלכוהול, הימנעות מתיאזידים ומשתני לולאה ← **Urate lowering therapy:** היעד – **5-6**. **אינדיקציות**: >2 התקפים בשנה, התקפים חמורים או	אם יש התקפים תכופים – **קולכיצין יומי מניעתי**. **בארתריטיס כרוני** – אין טיפול דפיניטיבי, מחקרים מוגבלים מראים יתרון אפשרי לטיפול אנטי-אינפלמטורי מונע (קולכיצין / NSAIDs /	תרופות להפחתת פוספט בדם לחולים עם איס"כ.	

	ארוכים, רצון המטופל, בכל חולה שכבר יש לו tophi, ארתריטיס כרוני או אבני אורט בכליה. אפשרויות: **Xanthine oxidase inhibitors:** - **אלופורינול** – קו 1, מתחילים מינון נמוך (100 ביום) עם טיטרציה מעלה, הפחתת מינון ב-CKD, ת"ל: גרימת התקף גאוט, ת"ל עוריות (קלות 2%, קשות כולל **סטיבן-ג'ונסון ו-TEN** - יותר ב--HLA B*5801, נשים, מבוגרים, מינון התחלתי גבוה). - **Febuxostat** – ללא שינוי מינון באיס"כ, ללא ת"ל עוריות. למי שכשל/לא יכול אלוריל בשל ת"ל. **תרופות נוספות:** - **תרופות אוריקוזוריות** כמו **Probenecid** (קו 2, לא באיס"כ). - טיפול לקו-מורבידיות שיעכול לעזור: לוסרטן, אמלו, פיברט, SGLT2i. - **Pegloticase** – pegylated uricase. ניתנת IV. למי שכשל או לא יכול תרופות אחרות. לא מתחילים טיפול בזמן התקף חריף. ניתן **בהתחלה עם פרופילקסיס אנטי-אינפלמטורי** (קולכיצין או NSAIDs) עד שרמות אורט ביעד ואין התקפים 3-6 חודשים / עד היעלמות טופי (המאוחר ביניהם).	סטרואידים / הידרוקסיכלורוקווין / MTX).		

Rheumatoid arthritis:

קליניקה:



- מחלה אינפלמטורית המתבטאת לרוב ב**פוליארתריטיס סימטרית של מפרקים קטנים**.
- **מפרקים אופייניים:** המפרקים המוקדמים ביותר שמעורבים הם לרוב מפרקים קטנים של הידיים והרגליים. מהרגע שכבר יש מחלה המפרקים הנפוצים הם שורש כף היד, MCP ו-PIP. מפרקים נוספים שיכולים להיות מעורבים (לרוב בשלבים מתקדמים יותר) – מפרקים גדולים כמו ברכיים וכתפיים, עמוד שדרה צווארי (Atlanoaxial).
- **ביטויים חוץ מפרקיים של RA:**
  - מופיעים בעד 40% מהמטופלים, לעיתים טרם ההסתמנות המפרקית.
  - מטופלים בסיכון מוגבר: מעשנים, מטופלים עם התפתחות הגבלה תפקודית בשלב מוקדם של המחלה, נוגדנים חיוביים (anti-CCP או RF).
  - **הביטויים הנפוצים ביותר**: נודולים תת-עוריים, שיוגרן שניוני, פלאוריטיס, ILD, נודולים ריאתיים, אנמיה.
  - **סיבת המוות המובילה** ב-RA – מחלה **קרדיווסקולרית** נלווית. היארעות מחלה קורונרית, טרשת עורקים ואיס"ל בחולי RA גבוהה מזו של האוכלוסייה הכללית (ככה"נ בשל הדלקת הממושכת).
  - הביטוי הלבבי השכיח ביותר – מעורבות פריקרד, אך הוא לרוב אסימפטומטי: בכ-50% מהחולים עם RA יש מעורבות של הפריקרד (באקו או אוטופסיה) אך פריקרדיטיס קלינית מופיעה ב<10%.
  - **Rheumatoid vasculitis** – לרוב בחולה עם מחלה ממושכת, סרופוזיטיבית עם היפוקומפלמנטמיה. היארעות ירדה ל-1%. קליניקה כוללת ממצאים עוריים (פטכיות, פורפורות, נמק של אצבעות, גנגרנה, ליבדו רטיקולריס, כיבים כואבים בגפיים תחתונות) ומונונוריטיס מולטיפלקס. חום יחסית ספציפי בחולי RA לווסקוליטיס סיסטמית (או זיהום). טיפול כמו ווסקוליטיס.
  - **ביטויים ריאתיים** –

- הכי נפוץ פלאוריטיס (אקסודט, גלוקוז נמוך).
- נודולים ריאתיים – נפוצים. Caplan's syndrome – עם חשיפה לסיליקה. נודולים גדולים רבים.
- ILD – יתבטא כשיעול יבש וקוצנ"ש פרוגרסיבי. מקושר למחלה יותר פעילה ולעישון. אבחנה ב-HRCT (GGO פריפרי דו"צ). בתפקודי ריאות הפרעה רסטרקטיבית עם DLCO נמוך. נוכחות ILD מהווה סמן פרוגנוסטי רע (אך פחות מ-IPF). טיפול בסטרואידים מינון גבוה ולעיתים טיפול אימונוסופרסיבי נוסף.
  - **ביטויים המטולוגיים** – אנמיה נורמו-נורמו – הביטוי ההמטולוגי הכי נפוץ. Felty's syndrome – טריאדה של נויטרופניה, ספלנומגליה ו-RA – מופיעה ב-RA מתקדם, שכיחות בירידה. לוקמיה מסוג T-LGL עלולה להתפתח עם תמונה דומה לזו של Felty רק בכל שלב של RA.

- <u>עליית חום בחולה עם RA – צריכה להעלות חשד לווסקוליטיס סיסטמית או זיהום (septic arthritis).</u>

אבחנה של RA:

- **קריטריונים לסיווג RA:**

		SCORE
Joint involvement	1 large joint (shoulder, elbow, hip, knee, ankle)	0
	2–10 large joints	1
	1–3 small joints (MCP, PIP, thumb IP, MTP, wrists)	2
	4–10 small joints	3
	>10 joints (at least 1 small joint)	5
Serology	Negative RF and negative ACPA	0
	Low-positive RF or low-positive anti-CCP antibodies (≤3 times ULN)	2
	High-positive RF or high-positive anti-CCP antibodies (>3 times ULN)	3
Acute-phase reactants	Normal CRP and normal ESR	0
	Abnormal CRP or abnormal ESR	1
Duration of symptoms	<6 weeks	0
	≥6 weeks	1

Note: These criteria are aimed at classification of newly presenting patients who have at least one joint with definite clinical synovitis that is not better explained by another disease. A score of ≥6 fulfills requirements for definite RA.

- **נוגדנים ב-RA:**
  - כ-**3/4** מהחולים ב-RA הם **סרופוזיטיביים** והשאר סרונגטיביים.
  - <u>לעיתים ניתן למצוא את הנוגדנים שנים לפני הופעת המחלה הקלינית.</u>
  - **<u>RF</u>** נמצא בכ-75% מהחולים אך הוא <u>אינו ספציפי</u> (נמצא גם בשיוגרן, לופוס, קריוגלובולינמיה, אנדוקרדיטיס, הפטיטיס B ו-C וכן <u>ב-1-5% מהאוכלוסייה הבריאה</u>).
  - **<u>Anti-CCP (ACPA)</u>** – <u>רגישות דומה ל-RF אך עם ספציפיות של 95%</u>. לא בקורולציה לפעילות המחלה.
  - **החשיבות של הנוגדנים** – **אבחנתית** (חלק מהקריטריונים, עוזר להבחין בין RA למחלות אחרות), כמו כן הם עם משמעות **פרוגנוסטית** – <u>נוכחות נוגדנים (ובעיקר anti-CCP) עם פרוגנוזה יותר גרועה ויותר הסתמנות חוץ מפרקית</u>. רמות הנוגדנים אינן בקורולציה לתגובה לטיפול.
- **בניקור נוזל סינוביאלי:** נוזל אינפלמטורי (5-50K תאים – יותר מ-OA פחות מ-SA), רוב נויטרופילי.
- **הדמיה:** משמשת גם לאבחנה וגם להערכת נזק מפרקי. צילום הכי נפוץ, <u>MRI ו-US נותנים מידע נוסף ויותר רגישים</u>. MRI הבדיקה הרגישה ביותר.

<u>טיפול ב-RA:</u>

<u>DMARDs הנמצאים בשימוש לטיפול ב-RA:</u>

DRUG	DOSAGE	SERIOUS TOXICITIES	OTHER COMMON SIDE EFFECTS	INITIAL EVALUATION	MONITORING
Hydroxychloroquine	200–400 mg/d orally (≤5 mg/kg)	Irreversible retinal damage Cardiotoxicity Blood dyscrasia	Nausea Diarrhea Headache Rash	Eye examination if >40 years old or prior ocular disease	Optical coherence tomography and visual field testing every 12 months
Sulfasalazine	Initial: 500 mg orally twice daily Maintenance: 1000–1500 mg twice daily	Granulocytopenia Hemolytic anemia (with G6PD deficiency)	Nausea Diarrhea Headache	CBC, LFTs G6PD level	CBC every 2–4 weeks for first 3 months, then every 3 months
Methotrexate	10–25 mg/week orally or SQ Folic acid 1 mg/d to reduce toxicities	Hepatotoxicity Myelosuppression Infection Interstitial pneumonitis Pregnancy category X	Nausea Diarrhea Stomatitis/mouth ulcers Alopecia Fatigue	CBC, LFTs Viral hepatitis panel[a] Chest x-ray	CBC, creatinine, LFTs every 2–3 months
Leflunomide Arava	10–20 mg/d	Hepatotoxicity Myelosuppression Infection Pregnancy category X	Alopecia Diarrhea	CBC, LFTs Viral hepatitis panel[a]	CBC, creatinine, LFTs every 2–3 months
TNF-α inhibitors	Infliximab: 3 mg/kg IV at weeks 0, 2, 6, then every 8 weeks. May increase dose up to 10 mg/kg every 4 weeks	↑ Risk bacterial, fungal infections Reactivation of latent TB ↑ Lymphoma risk (controversial) Drug-induced lupus Neurologic deficits	Infusion reaction ↑ LFTs	Tuberculosis screening[b]	LFTs periodically
	Etanercept: 50 mg SQ weekly, or 25 mg SQ biweekly	As above	Injection site reaction	Tuberculosis screening	Monitor for injection site reactions
	Adalimumab: 40 mg SQ every other week	As above	Injection site reaction	Tuberculosis screening	Monitor for injection site reactions
	Golimumab: 50 mg SQ monthly	As above	Injection site reaction	Tuberculosis screening	Monitor for injection site reactions
	Certolizumab: 400 mg SQ weeks 0, 2, 4, then 200 mg every other week	As above	Injection site reaction	Tuberculosis screening	Monitor for injection site reactions
Abatacept	Weight based: <60 kg: 500 mg 60–100 kg: 750 mg >100 kg: 1000 mg IV dose at weeks 0, 2, and 4, and then every 4 weeks OR 125 mg SQ weekly	↑ Risk bacterial, viral infections	Headache Nausea	Tuberculosis screening	Monitor for infusion reactions
Anakinra	100 mg SQ daily	↑ Risk bacterial, viral infections Reactivation of latent TB Neutropenia	Injection site reaction Headache	Tuberculosis screening CBC with differential	CBC every month for 3 months, then every 4 months for 1 year Monitor for injection site reactions
Rituximab	1000 mg IV × 2, days 0 and 14 May repeat course every 24 weeks or more Premedicate with methyl-prednisolone 100 mg to decrease infusion reaction	↑ Risk bacterial, viral infections Infusion reaction Cytopenia Hepatitis B reactivation	Rash Fever	CBC Viral hepatitis panel[a]	CBC at regular intervals
Interleukin-6 inhibitors	Tocilizumab: 4–8 mg/kg IV monthly OR 162 mg SQ every other week (<100 kg weight) 162 mg SQ every week (≥100 kg weight) Sarilumab: 200 mg SQ every other week	Risk of infection Infusion reaction LFT elevation Dyslipidemia Cytopenias		Tuberculosis screening	CBC and LFTs at regular intervals
JAK inhibitors	Tofacitinib: 5 mg orally twice daily OR 11 mg orally daily Upadacitinib: 15 mg orally daily Baricitinib: 2 mg orally daily	Risk of infection LFT elevation Dyslipidemia Neutropenia Thrombosis	Upper respiratory tract infections Diarrhea Headache Nasopharyngitis	Tuberculosis screening	CBC, LFTs, and lipids at regular intervals

[a]Viral hepatitis panel: hepatitis B surface antigen, hepatitis C viral antibody. [b]Tuberculosis screening can be performed using a Mantoux tuberculin skin test or blood interferon-gamma release assay.

תרופות שדורשות סרולוגיה להפטיטיס ויראלית: MTX, leflunomide (ARAVA) ו-Rituximab, anti-TNF.
בדיקת TB לכל הביולוגיות חוץ מ-Rituximab.

<u>תרופות ספציפיות:</u>

- **תרופות שהן לא DMARDs:**
  - **NSAIDs** – משמשים כטיפול נוסף לניהול הסימפטומים. אין עדיפות לסלקטיביים ל-COX2. יש לצמצם שימוש כרוני.
  - **סטרואידים** –
    - משמשים ל: 1. טיפול עד שמתקבל האפקט של ה-DMARD שהותחל 2. טיפול למשך 1-2 שבועות לניהול התקף אקוטי 3. טיפול כרוני במינון נמוך (5-10 מ"ג) במטופלים שהמחלה שלהם לא בשליטה מספקת ע"י DMARDs (להימנע אם ניתן). 4. טיפול בסטרואידים מינון גבוה להסתמנויות חוץ מפרקיות קשות (כמו ILD) 5. במפרק בודד – אפשר לשקול הזרקה מקומית (אחרי שלילת ארתריטיס ספטית).
    - במטופלים שמקבלים סטרואידים (מעל 5 מ"ג למשך מעל 3 חודשים) – יש לשקול ביספוספונטים, לעומת זאת אין המלצה גורפת להוספת PPI לטיפול בסטרואידים בהתוויה זו.
- **MTX:**
  - התרופה השכיחה ביותר לשימוש כ-DMARD לטיפול ב-RA.
  - **תופעות לוואי:** בחילות, <u>סטומטיטיס</u>, <u>פאנציטופניה בשל דיכוי מח עצם</u> (דרך פגיעה בייצור חומצה פולית, ולכן האנמיה תהיה מאקרוציטית), הפרעה בתפקודי כבד, זיהומים, <u>פניאומוניטיס אינטרסטיציאלית עד כדי פיברוזיס ריאתי</u>, <u>טרטוגניות</u>, פריחה מקולרית מפושטת.
  - כדי להפחית את תופעות הלוואי – ניתנת **<u>חומצה פולית</u>** (1 מ"ג ליום). במידה ועדיין יש ת"ל (בעיקר ברירויות ומח העצם) למרות מינון מקסימלי של חומצה פולית – ניתן להוסיף **<u>Leucovorin</u>**.
  - טרם הטיפול צריך לקחת סרולוגיות להפטיטיס B ו-C, תפקודי כליות וכבד וצילום חזה.
  - <u>ק"א – היריון, קריאטינין>2, ILD. גיל הוא לא ק"א בפני עצמו.</u>
- **Leflunomide:** Arava. דומה ל-MTX.
- **הידרוקסיכלורוקווין:** <u>לא הוכח כמפחית התקדמות רדיוגפית של המחלה!</u> לכן לא ממש מוגדר כ-DMARD אמיתי. לרוב משמש לטיפול במחלה קלה ומוקדמת או בשילוב עם תרופות אחרות. טוקסיות רטינלית.
- **Sulfasalazine:** ת"ל – גרנולוציטופניה, אנמיה המוליטית ב-G6PD.
- **<u>Anti-TNF:</u>**
  - Infliximab (כימרי), Adalimumab, Golimumab, Certolizumab ו-Etanercept (אנטי-TNF).
  - כל התרופות יכולות לשמש בנוסף ל-MTX (לרוב לאחר כישלון על MTX לבד), כולן חוץ מ-infliximab יכולות גם להינתן כמונותרפיה.
  - יש להימנע מתרופות אלו בחולים עם זיהום פעיל או רגישות ידועה. <u>קונטרא-אינדיקציות</u>: **HBV** כרוני (עושה ראקטיבציה), **איס"ל III/IV** class.
  - <u>עלולות לגרום לראקטיבציה של שחפת לטנטית</u> – לכן כל המטופלים צריכים לעבור בדיקת סקר ל-TB לטנטי: מנטו (סף>5 מ"מ) או IGRA (יותר רגיש בחולים המקבלים סטרואידים). אם מזוהה – יש לטפל בשחפת טרם התחלת טיפול באנטי-TNF.
- **Abatacept:** חוסם אינטראקציה בין CD28 ל-CD80/86.
- **Rituximab:** מבטרה, anti-CD20. מאושר <u>לטיפול ב-RA רפרקטורי</u> יחד עם MTX. יותר יעיל למחלה סרופוזיטיבית. יכול לגרום ל-infusion reaction (כימרי, כמו גם infliximab), זיהומים (כולל ראקטיבציה של הפטיטיס B), נויטרופניה ובאופן נדיר ל-PML.
- **<u>Anti-IL6:</u>** כמו **Tocilizumab**. <u>יעילים כמונותרפיה או יחד עם MTX</u>. סיכון לזיהומים (TB), נויטרופניה, תרומבוציטופניה, עליית LDL, פרפורציית מעי, הפטוטוקסיות.
- **JAK inhibitors:** סיומת **itinib**. יעילים ובטוחים ל-RA. משמשים כמונותרפיה או עם MTX, לרוב כקו שני. הטיפול הביולוגי הפומי היחיד. ת"ל- עליית טרנסאמינזות, נויטרופניה, עליית כולסטרול, עליית קריאטינין. לאחרונה נמצא סיכון מוגבר לתרומבוזיס, אירועים CV וממאירויות עם tofacitinib (הופך את הדם לטופי, ו-JAK מזכיר פוליציטמיה שגם עושה דם טופי).

<u>גישה טיפולית ב-RA:</u>

- הכי חשוב – **להתחיל לטפל מוקדם ובאופן אגרסיבי** למניעת היווצרות נזק!
- **שלבים טיפוליים:**
  - **קו ראשון** במחלה בינונית-קשה הוא לרוב **MTX**.
  - **אם נכשל** – אם לאחר 3-6 חודשים אין תגובה מספקת – שינוי משטר, לרוב לקומבינציה:
    - Oral triple therapy = MTX + sulfasalazine + הידרוקסיכלורוקווין
    - Leflunomide + MTX
    - MTX + תרופה ביולוגית (לרוב מתחילים באנטי-TNF)
  - אם נכשלים על טיפול ביולוגי: שקילת החלפה לטיפול באותה קבוצה (בעיקר אם תחילה הגיב לקבוצה הזאת), או לעבור לתרופה מקבוצה אחרת.
- **טיפול ב-ILD** – סטרואידים מינון גבוה ותרופות מדכאות חיסון נוספות (אימורן, MMF, מבטרה...).

SLE – לופוס:

כללי:

- שכיחה יותר בנשים בגיל הפיריון.
- ה**תמותה** מהמחלה **בעשור הראשון** היא בעיקר ממחלה **כלייתית**, **במחלה ממושכת** עיקר התמותה קשורה ב**מחלת לב איסכמית** ואירועים קרדיווסקולריים.
- **נוגדנים ב-SLE:**

ANTIBODY	PREVALENCE, %	ANTIGEN RECOGNIZED	CLINICAL UTILITY
Antinuclear antibodies	98	Multiple nuclear	Best screening test; repeated negative tests by immunofluorescence make SLE unlikely. Immunofluorescence is best standard test: titers of 1:80 or higher may separate clinically significant tests from false positives. Has good sensitivity but poor specificity for SLE.
Anti-dsDNA	70	DNA (double-stranded)	High titers are SLE-specific and in some patients correlate with disease activity, nephritis, vasculitis. *Crithidia* immunofluorescence is more specific for SLE than ELISA methods.
Anti-C1q	33	Collagen-like determinants on complement component C1q	Present in 63% of lupus nephritis, associated with active lupus nephritis especially when anti-dsDNA is also present. Correlates with activity of nephritis. Not specific for SLE.
Anti-Sm	25	Protein complexed to 6 species of nuclear U1 RNA	Specific for SLE; no definite clinical correlations; most patients also have anti-RNP; more common in blacks and Asians than whites
Anti-RNP	40	Protein complexed to U1 RNA	Not specific for SLE; high titers associated with syndromes that have overlap features of several rheumatic syndromes including SLE; more common in blacks than whites; correlates with high IFN-induced gene signature
Anti-Ro (SS-A)	30	Protein complexed to hY RNA, primarily 60 kDa and 52 kDa	Not specific for SLE; associated with sicca syndrome, predisposes to subacute cutaneous lupus and neonatal lupus with congenital heart block.
Anti-La (SS-B)	10	47-kDa protein complexed to hY RNA	Usually associated with anti-Ro.
Antihistone	70	Histones associated with DNA (in nucleosome, chromatin)	More frequent in drug-induced lupus than in SLE.
Antiphospholipid	50	Phospholipids, β_2-glycoprotein 1 (β_2G1) cofactor, prothrombin	Three tests available—ELISAs for cardiolipin and β_2G1, sensitive prothrombin time (DRVVT) for lupus anticoagulant; predisposes to clotting, fetal loss, thrombocytopenia.
Antierythrocyte	60	Erythrocyte membrane	Measured as direct Coombs test; a small proportion develops overt hemolysis.
Antiplatelet	30	Surface and altered cytoplasmic antigens on platelets	Associated with thrombocytopenia, but sensitivity and specificity are not good; this is not a useful clinical test.
Antineuronal (includes antiglutamate receptor 2)	60	Neuronal and lymphocyte surface antigens	In some series, a positive test in CSF correlates with active CNS lupus.
Antiribosomal P	20	Protein in ribosomes	In some series, a positive test in serum correlates with depression or psychosis due to CNS lupus.

- **ANA** הכי נפוץ (**חיובי ב>95%**).
- **Anti-dsDNA** ו-**anti-Sm** הכי **ספציפיים**.
- APLA לא ספציפי אבל מהווה קריטריון.
- **Anti-dsDNA** גבוה ורמות משלים נמוכות **בקורולציה עם מחלה פעילה** (נפריטיס, וסקוליטיס).
- **Anti-Ro** באסוציאציה עם **Sicca** והתפתחות לופוס **נאונטלי** עם חסם הולכה מולד.
- **Anti-histone** (עם ANA אך בלי anti-dsDNA) מתאים ל- **drug induced lupus**.

מניפיסטציות של לופוס:

ביטויים מוסקולוסקלטליים:

- הביטויים הנפוצים ביותר בלופוס.
- נפוץ **פוליארתריטיס אינטרמיטנטי** (ידיים, שורש כף היד, ברכיים). דפורמציות ב-10% בלבד. יכולות להיות ארוזיות (יכול להיות שילוב לופוס ו-RA).
- אם יש **כאב מתמשך במפרק בודד** (ברך, כתף, ירך) בעיקר ללא ביטויים נוספים של לופוס – יכול להיות **נקרוזיס איסכמי של העצם** – חולי לופוס בסיכון מוגבר ובעיקר אם טופלו בסטרואידים סיסטמיים).
- יכול להיות מיוזיטיס אך נפוץ יותר **מיאלגיה**.

חסימות ווסקולריות (כולל שבץ ו-MI):

- שכיחות אירועים ווסקולריים (שבץ, TIA, MI) מוגברת בחולות לופוס, בעיקר (אך לא רק) יחד עם APS.
- **איסכמיה מוחית** – נגרמת בשל חסימה פוקאלית (לא דלקתית או בשל ווסקוליטיס) או בשל אמבוליזציה מפלאק קרוטידי או מווגיטציה של אנדוקרדיטיס ליבמן-סאקס. לאחר אירוע יש להשלים בירור APS ואם חושדים שהסיבה היא קריש דם – א"ק לכל החיים. אם ווסקוליטיס – טיפול בא"ק ואימונוסופרסיה.
- **MI** – לרוב בשל אתרוסקלרוזיס מואץ. בעיקר במחלה ממושכת. ג"ס כוללים ג"ס CV רגילים יחד עם טיפול במינון סטרואידים גבוה ופעילות גבוהה של הלופוס.
- הסיכון לאירוע ווסקולרי בחולות לופוס גבוה פי 3-10, והכי גבוה בנשים מתחת לגיל 49.
- **סטטינים** מפחיתים משמעותית סיכון לתמותה בחולות לופוס.

MANIFESTATION	PREVALENCE, %
Systemic: Fatigue, malaise, fever, anorexia, weight loss	95
Musculoskeletal	95
Arthralgias/myalgias	95
Polyarthritis	60
Hand deformities	10
Myopathy/myositis	25/5
Ischemic necrosis of bone	15
Cutaneous	80
Photosensitivity	70
Malar rash	50
Oral ulcers	40
Alopecia	40
Discoid rash	20
Vasculitis rash	20
Other (e.g., urticaria, subacute cutaneous lupus)	15
Hematologic	85
Anemia (chronic disease)	70
Leukopenia (<4000/μL)	65
Lymphopenia (<1500/μL)	50
Thrombocytopenia (<100,000/μL)	15
Lymphadenopathy	15
Splenomegaly	15
Hemolytic anemia	10
Neurologic	60
Cognitive disorder	50
Mood disorder	40
Depression	25
Headache	25
Seizures	20
Mono-, polyneuropathy	15
Stroke, TIA	10
Acute confusional state or movement disorder	2–5
Aseptic meningitis, myelopathy	<1
Cardiopulmonary	60
Pleurisy, pericarditis, effusions	30–50
Myocarditis, endocarditis	10
Lupus pneumonitis	10
Coronary artery disease	10
Interstitial fibrosis	5
Pulmonary hypertension, ARDS, hemorrhage	<5
Shrinking lung syndrome	<5
Renal	30–50
Proteinuria ≥500 mg/24 h, cellular casts	30–60
Nephrotic syndrome	25
End-stage renal disease	5–10
Gastrointestinal	40
Nonspecific (nausea, mild pain, diarrhea)	30
Abnormal liver enzymes	40
Vasculitis	5
Thrombosis	15
Venous	10
Arterial	5
Ocular	15
Sicca syndrome	15
Conjunctivitis, episcleritis	10
Vasculitis	5

ביטויים לבביים:

- **פריקרדיטיס** – הביטוי הלבבי **הנפוץ ביותר**. לרוב מגיב לטיפול אנטי-אינפלמטורי.
- **ביטויים חמורים יותר** – מיוקרדיטיס, אנדוקרדיטיס פיברוטי ("ליבמן-סאקס" – עלול להביא לפגיע מסתמית או אמבוליות למשל למוח), איס"ל (סיכון גבוה פי 2.7), אריתמיות, כאמור סיכון מוגבר ל-MI בשל טרשת מואצת.

ביטויים המטולוגיים:

- הכי נפוץ – **אנמיה**, לרוב **נורמו-נורמו** (אנמיה של מחלה כרונית). יכולה גם להיות **אנמיה המוליטית** – עלולה להיות חמורה ולדרוש סטרואידים במינון גבוה.
- **לויקופניה** (<4,000) נפוצה, נובעת בעיקר מ**לימפופניה** (<1,000) – בעצמה לרוב לא דורשת טיפול.
- **תרומבוציטופניה** (<100,000) – אם מעל 40K וללא דימום לרוב לא דורשת טיפול. אם חמורה – סטרואידים מינון גבוה.
- אם אנמיה המוליטית / תרומבוציטופניה חוזרת או ממושכת – לרוב צריך להוסיף טיפול בריטוקסימאב / TPO / כריתת טחול.
- לופוס יכול להגיע עם מצב חירום של **TTP** או **HUS** – כולל המוליזה, תרומבוציטופניה ותרומבוזיס מיקרווסקולרי (כליות, מוח ועוד). תמותה גבוהה. מופיע בעיקר בצעירות שסובלות גם מלופוס נפריטיס. הבדיקות הכי יעילות לאבחון: משטח דם שמדגים שכיסטוציטים, LDH שיהיה מוגבר, פעילות ADAMTS13 שתהיה נמוכה. הטיפול: plasma exchange, ובמקביל סטרואידים. במקרים רפרקטוריים ריטוקסימאב ואקוליזומאב.

ביטויים נוירולוגיים:

- ההתבטאות הנוירולוגית הנפוצה ביותר – פגיעה קוגנטיבית. כאבי ראש גם נפוצים.
- עוד ביטויים: פרכוסים, פסיכוזיס, מיאלופתיה.
- יש להבדיל בין פסיכוזה מלופוס לבין פסיכוזה משנית לסטרואידים – באחרון לרוב יקרה בשבועות הראשונים של טיפול סטרואידלי במינונים של 40 מ"ג ביום ומעלה.

ביטויים ריאתיים:

- הביטוי הריאתי הנפוץ ביותר – **פלאוריטיס** (עם או בלי תפליט פלאורלי שיהיה אקסודטיבי). אם קל – יכול להגיב ל-NSAIDs, אם קשה – קורס קצר של סטרואידים.

- **ביטויים ריאתיים מסכני חיים:** דלקת אינטרסטיציאלית ופיברוזיס משני, shrinking lung syndrome, דימום אלוואולרי ← דורשים טיפול מדכא חיסון אגרסיבי.
- **ביטויים נוספים:** תסנינים ריאתיים (יכולים לבלבל עם דלקת ריאות), PHTN (מטופל כמו אידיופטי).

ביטויים כלייתיים:

- **סיווג לופוס נפריטיס:** משמאל.
- הגורם המוביל לתמותה בעשור הראשון של המחלה (יחד עם זיהומים). בלי טיפול סיכון גבוה ל-ESRD.
- **נפריטיס אסימפטומטית ברוב החולים** ← יש **לבדוק שתן באופן אקטיבי** בכל חולי לופוס, ואם יש חשד לנפריטיס – **ביופסיה**.
- בחולים עם **סוג III או IV** תהיה פרוטאינוריה והמטוריה מיקרוסקופית, חצי יפתחו תסמונת נפרוטית, הרוב יפתחו יל"ד. ללא טיפול הרוב יפתחו ESRD. גם עם טיפול כ-20% מסוג IV (DPGN) ימותו או יפתחו ESRD תוך 10 שנים.

Class I: Minimal Mesangial Lupus Nephritis

Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence.

Class II: Mesangial Proliferative Lupus Nephritis

Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy.

Class III: Focal Lupus Nephritis

Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ≤50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations.

- Class III (A): Active lesions—focal proliferative lupus nephritis
- Class III (A/C): Active and chronic lesions—focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
- Class III (C): Chronic inactive lesions with glomerular scars—focal sclerosing lupus nephritis

Class IV: Diffuse Lupus Nephritis

Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than one-half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation.

- Class IV-S (A): Active lesions—diffuse segmental proliferative lupus nephritis
- Class IV-G (A): Active lesions—diffuse global proliferative lupus nephritis
- Class IV-S (A/C): Active and chronic lesions—diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
- Class IV-G (A/C): Active and chronic lesions—diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
- Class IV-S (C): Chronic inactive lesions with scars—diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
- Class IV-G (C): Chronic inactive lesions with scars—diffuse global sclerosing lupus nephritis

Class V: Membranous Lupus Nephritis

Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations. Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV, in which case both will be diagnosed. Class V lupus nephritis may show advanced sclerosis.

Class VI: Advanced Sclerotic Lupus Nephritis

≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity.

- חולים עם **סוג V** עם פרוגנוזה יותר טובה, הרבה פעמים תהיה פרוטאינוריה משמעותית (אם יש גם מרכיב פרוליפרטיבי או תסמונת נפרוטית – לטפל כמו סוג III או IV, אם רק V יש שיתנו סטרואידים).
- סוג I, II ו-VI לרוב לא יטופל (I ו-II קלים מדיי, VI מאוחר מדיי).
- **50%** מהמטופלים שקיבלו טיפול יעברו **התלקחות חוזרת** של המחלה הכלייתית בתוך 5 שנים.
- חולים עם לופוס נפריטיס עם בעיה של טרשת עורקים מוגברת לאחר מספר שנים של מחלה.

אבחון לופוס:

- כיום מקובל להשתמש בשתי קלסיפיקציות לאבחון לופוס:
  - **SLICC** – מסתמך על קומבינציה של 4 מאפיינים שלפחות אחד מהם קליני ואחד מעבדתי אימונולגי (ראו טבלה). רגישות 84%, סגוליות 94%.
  - **EULAR/ARC** – קלסיפיקציה חדשה מ-2019. קריטריון חובה הוא ANA חיובי בטייטר ≥1:80 (entry criterion). אם ה-ANA חיובי יש לחפש מאפיינים קליניים (יש 7) ומעבדתיים (יש 3 – ראו טבלה). יש לשלול סיבות אחרות שיכולות להסביר את התסמינים. ניקוד ≥10 – סבירות גבוהה מאוד ללופוס. רגישות 93%, סגוליות 97% ← יותר רגיש וסגולי, יותר מסובך.
- **SLICC criteria:**

CLINICAL MANIFESTATIONS	IMMUNOLOGIC MANIFESTATIONS
Skin	ANA > reference negative value
Acute, subacute cutaneous LE (photosensitive, malar, maculopapular, bullous)	Anti-dsDNA > reference, if by ELISA 2× reference
Chronic cutaneous LE (discoid lupus, panniculitis, lichen planus–like, hypertrophic verrucous, chillblains)	Anti-Sm
Oral or nasal ulcers	Antiphospholipid (any of lupus anticoagulant, false-positive RPR, anticardiolipin, anti–β_2-glycoprotein 1)
Nonscarring alopecia	Low serum complement (C3, C4, or CH50)
Synovitis involving ≥2 joints	Positive direct Coombs test
Serositis (pleurisy, pericarditis)	
Renal	
Prot/Cr ≥0.5	
RBC casts	
Biopsy[a]	
Neurologic	
Seizures, psychosis, mononeuritis, myelitis, peripheral or cranial neuropathies, acute confusional state	
Hemolytic anemia	
Leukopenia (<4000/μL) or lymphopenia (<1000/μL)	
Thrombocytopenia (<100,000/μL)	

[a]Renal biopsy read as systemic lupus qualifies for classification as SLE if any lupus autoantibodies are present, even if total criteria are fewer than 4.

Interpretation: Presence of any four criteria (must have at least 1 in each category) qualifies patient to be classified as having SLE with 93% specificity and 92% sensitivity. American College of Rheumatology is developing new criteria for SLE. For update, see website *Rheumatology.org*.

EULAR/ARC criteria:

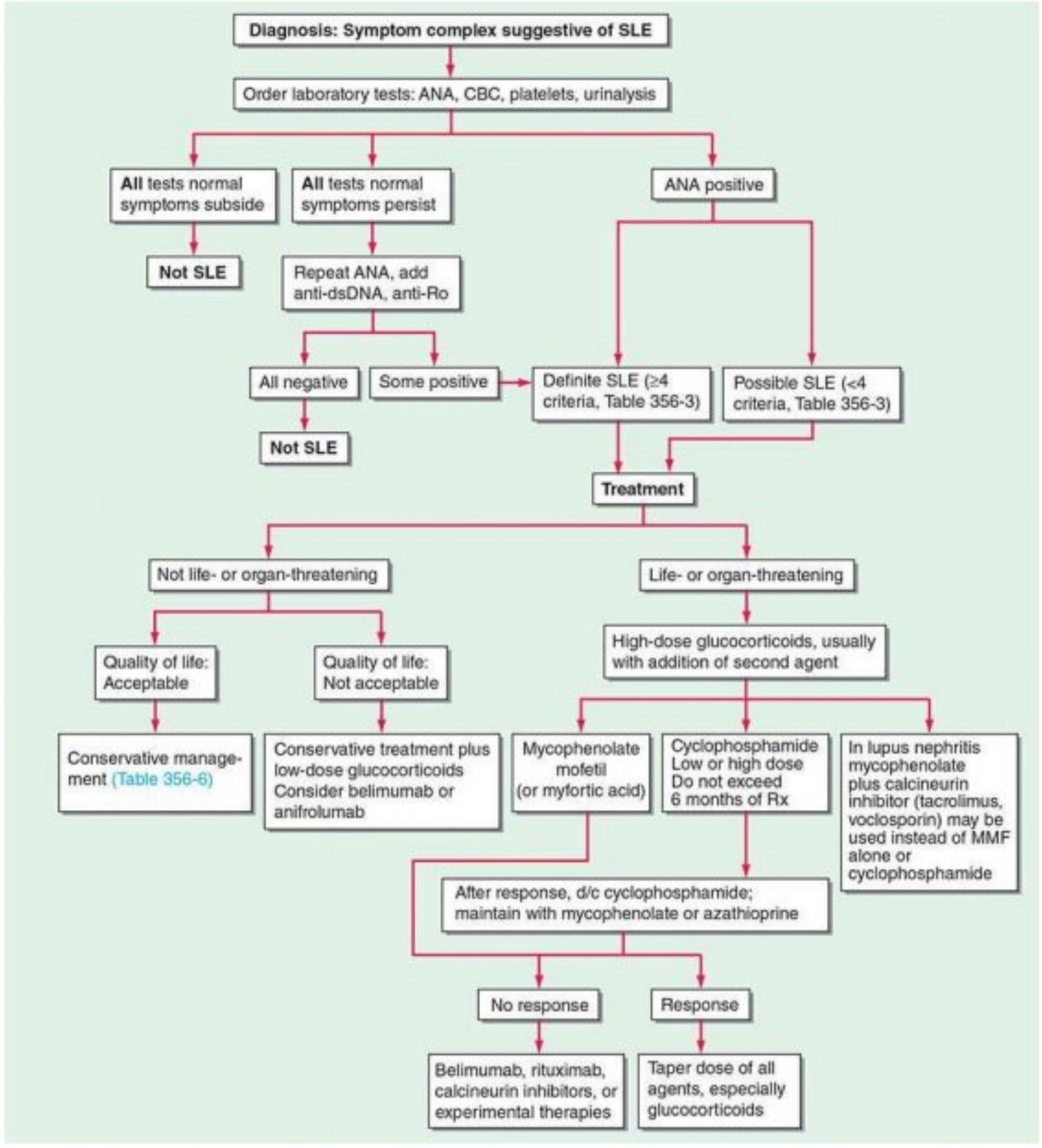
Positive ANA (titer at least 1:80) is obligatory entry criterion, followed by additive weighted criteria in 7 clinical and 3 immunologic domains. Accumulating ≥10 points classifies as SLE.
All manifestations must be attributable to SLE.

	CLINICAL CRITERIA		
DOMAIN	CRITERIA	% OF PATIENTS WITH FEATURE[a]	WEIGHT
Constitutional, 80%	Fever	50	2
Hematologic, 50%	Leukopenia	30	3
	Thrombocytopenia	20	4
	Autoimmune hemolytic anemia	10	4
Neuropsychiatric, 75%	Delirium	5	2
	Psychosis	7	3
	Seizure	11	5
Mucocutaneous, 80%	Nonscarring alopecia	15	2
	Oral ulcers	45	2
	Subcutaneous or discoid lupus	30	4
	Acute cutaneous lupus	70	6
Serosal, 50%	Pleural or pericardial effusion	50	5
	Acute pericarditis	35	6
Musculoskeletal, 95%	Joint involvement	90	6
Renal, 50%	Proteinuria >0.5 g/24 h	50	4
	Renal biopsy class II or V LN	25% of LN	8
	Renal biopsy class III or IV LN	60% of LN	10
	IMMUNOLOGIC CRITERIA		
DOMAIN	CRITERIA	% OF PATIENTS WITH FEATURE[a]	WEIGHT
Antiphospholipids	+ Anticardiolipin, anti–β_2-glycoprotein, or lupus anticoagulant (LAC)	40	2
Complements	Low C3 *or* C4	35	3
	Low C3 *and* C4	30	4
SLE-specific antibodies	Anti-dsDNA or anti-Smith antibodies	40	6

לשים לב: Anti-sm ו-Anti-dsDNA בשני הקריטריונים, anti-Ro לא באף קריטריון. נוגדני COOMBS מופיעים כקריטריון מעבדתי רק ב-SLICC (אבל אנמיה המוליטית בשני הקריטריונים).

טיפול בלופוס:

אלגוריתם לאבחון וטיפול ראשוני בלופוס:



טיפולים שמרניים במחלה לא מסכנת חיים:

- **אנטי-מלריה – Hydroxychloroquin** מומלץ לכל חולי לופוס!!! יכול להפחית סימפטומים ובנוסף נמצא כמאריך חיים ומפחית פגיעה רקמתית (כולל כלייתית) בלופוס. ת"ל אפשריות – רעילות רטינלית (6% ב-5 שנים – דורש בדיקת רופא עיניים פעם בשנה).
- נוגדי כאב ודלקת:
  - NSAIDs – יעילים בעיקר לארתריטיס / ארתרלגיה. לשים לב שחולות לופוס רגישות יותר למנינגיטיס אספטי משני ל-NSAIDs, עליית אנזימי כבד, יל"ד ופגיעה כלייתית משנית לטיפול זה. כמו כן חוסמי COX2 מעלים סיכון ל-MI בעיקר בחולות אלו.
  - אקמול – לשליטה בכאב, פחות יעיל מ-NSAIDs.
- DHEA – מחקר אחד הראה שמפחית פעילות מחלה קלה.
- **אם המחלה לא נשלטת עם הנ"ל:**
  - **סטרואידים במינון נמוך**
  - **Belimumab** או **Anifrolumab** (לופוס זה מחלה של נשים זרות ויפות – Frau ,Bella)
- **טיפול בלופוס דרמטיטיס:** קרם הגנה, אנטי-מלריה, סטרואידים מקומיים או טקרולימוס. אם לא מגיב או חמור ← סטרואידים סיסטמיים עם/בלי MMF, אימורן, MTX, Belimumab או Anifrolumab.

טיפול בלופוס מסכן חיים / איברים:

- כולל טיפול בלופוס נפריטיס פרוליפרטיבי (סוגים III, IV וכן V עם מרכיב פרוליפרטיבי) ומצבים מסכני חיים נוספים של לופוס.
- **שילוב של:**
  - **סטרואידים סיסטמיים** (0.5-1 מ"ג לק"ג ליום עם או בלי 3 ימי פאלס בהתחלה ← טיטרציה עד ≥7.5 מ"ג ליום). התחלת תגובה תוך 24h. נותנים סטרואידים יחד עם:

- **טיפול אימונוסופרסיבי/ציטוטוקסי**:
  - לאינדוקציה – **ציקלופוספמיד** או **MMF**. התחלת תגובה תוך 3-16w.
  - לאחזקה – המשך **MMF** או **Azathioprine**.
- מחקרים חדשים לגבי טיפול **בלופוס נפריטיס פרוליפרטיבי** מראים תגובה טובה יותר עם טריאדה של **טקרולימוס** (למספר חודשים) + **MMF** + **סטרואידים** – העלה יעילות מ-60% ל-70-80%.
- **בהיריון**: להימנע מציקלופוספמיד, MMF, טקרולימוס ו-MTX. אם חייבים – נותנים Azathioprine.
- בכל מקרה של לופוס נפריטיס אם יש **פרוטאינוריה**>500 – **ACEi/ARB**.

טיפול במצבים ספציפיים:

- **היריון:**
  - פוריות תקינה, אובדן עוברים מוגבר (פי 2-3) ובעיקר במחלה פעילה, פגיעה כלייתית או APS.
  anti-Ro חיובי קשור בהתפתחות **לופוס נאונטלי** (פריחה, קרדיומיופתיה והפרעות הולכה לבביות בעובר).
  - ברוב הנשים לופוס תהיה שקטה בהיריון.
  - טיפולים אפשריים בהיריון: **Hydroxychloroquine** (בעיקר אם יש חסם הולכה עוברי) ו**פרדניזון**, ואם צריך מוסיפים **Azathioprine**.
  - אם יש **APS** ואובדני עוברים קודמים – נותנים בהיריון **הפרין** (LMWH) **ואספירין**.
- **APS:** טיפול ב**קומדין** (INR מטרה 2-2.5 לאחר אירוע אחד של תרומבוזיס ורידי, 3-3.5 עם אירועים חוזרים או תרומבוזיס עורקי). DOACs לא יעילים. הנחיות קצת אחרות בפרק APS (ראו מטה).
- **TTP / HUS** – **Plasma exchange** + **סטרואידים**. אם רפרקטורי Rituximab או Eculizumab.

Drug-induced lupus:

- הגדרה: **ANA חיובי** בנוכחות של **סימפטומים** (חום, חולשה, ארתריטיס, ארתרלגיה/מיאלגיה, סרוזיטיס ו/או פריחה), המופיעים **במהלך טיפול בתרופות מסוימות**.
- נפוץ בלבנים, פחות דומיננטיות נשית לעומת לופוס, **נדיר שיערב כליות או מוח** (בניגוד ללופוס), נדיר שיהיה anti-dsDNA אך **נפוץ anti-histone (יחסית ספציפי)**. לרוב חולף מספר שבועות לאחר הפסקת הטיפול שגרם.
- **תרופות שעלולות לגרום:** אנטי-אריתמיות (פרוקאינאמיד, propafenone ועוד), תרופות ליל"ד (הידרלזין, ACEi, BB), אנטי-תירואיד (PTU), אנטי-פסיכוטיות (כלורפומזין, ליתיום), אנטי-פרכוסיות (קרבמזפין, פניטואין), אנטיביוטיקות (איזוניאזיד, מינוציקלין, ניטרופורנטואין), אנטי-ראומטיות (סולפסלזין), משתנים (הידרוכלורותיאזיד), סטטינים מסוימים (lovastatin, Simvastatin), תרופות ביולוגיות (אנטי-INF, אנטי-TNF).
- לרוב ANA יופיע לפני הסימפטומים, אך **ANA גם יכול להיות חיובי** בעקבות תרופות **מבלי שיהיו בכלל סימפטומים ואז** זה לא DIL ו**לא צריך לעשות כלום** – לכן כדאי לבדוק ANA רק אם יש חשד קליני.

Antiphospholipid syndrome (APS):

- תרומבופיליה נרכשת מתווכת נוגדנים המאופיינת באירועי **תרומבוזיס עורקי או ורידי** חוזרים ו/או **תחלואה בהיריון**. מצבים שעושים תרומבוזיס עורקי וגם ורידי – ראו תחת "נושאים נוספים בהמטולוגיה".
- בעיקר בנשים. יכול להיות מבודד או יחד עם מחלה אוטואימונית אחרת, בעיקר SLE. לא כל מי שיש לו את הנוגדנים (שמופיעים בשליש מחולי SLE) יהיה עם הסינדרום (לכן יש גם קריטריונים קליניים).

קליניקה ומעבדה:

- **ביטויים קליניים ושכיחותם** (משניים לתרומבוזיס הן עורקי והן ורידי):

Neurologic Manifestations of Uncertain Etiology	
Migraine	20
Epilepsy	7
Chorea	1
Cerebellar ataxia	1
Transverse myelopathy	0.5
Renal Manifestations Due to Various Reasons (Renal Artery/Renal Vein/Glomerular Thrombosis, Fibrous Intima Hyperplasia)	3
Musculoskeletal Manifestations	
Arthralgias	39
Arthritis	27
Obstetric Manifestations (Referred to the Number of Pregnancies)	
Preeclampsia	10
Eclampsia	4
Fetal Manifestations (Referred to the Number of Pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	35
Late fetal loss (≥10 weeks)	17
Premature birth among the live births	11
Hematologic Manifestations	
Thrombocytopenia	30
Autoimmune hemolytic anemia	10

MANIFESTATION	%
Venous Thrombosis and Related Consequences	
Deep-vein thrombosis	39
Livedo reticularis	24
Pulmonary embolism	14
Superficial thrombophlebitis	12
Thrombosis in various other sites	11
Arterial Thrombosis and Related Consequences	
Stroke	20
Cardiac valve thickening/dysfunction and/or Libman-Sacks vegetations	14
Transient ischemic attack	11
Myocardial ischemia (infarction or angina) and coronary bypass graft thrombosis	10
Leg ulcers and/or digital gangrene	9
Arterial thrombosis in the extremities	7
Retinal artery thrombosis/amaurosis fugax	7
Ischemia of visceral organs or avascular necrosis of bone	6
Multi-infarct dementia	3

בנוסף לאירועים עורקיים (כולל MI ושבץ), ורידיים (כולל DVT ו-PE) וסיכובים מיילדותיים – יש ביטויים נוספים כגון: ליבדו רטיקולריס, הפרעות מסתמיות וליבמן-סקס אנדוקרדיטיס, תרומבוציטופניה ו-Thrombotic microangiopathy.

- **Catastrophic APS (CAPS)** – מצב מסכן חיים של מחלה תרומבואמבולית המתקדמת במהירות ומערבת במקביל 3 או יותר איברים.
- **נוגדנים ב-APS:**
  - **Anti-cardiolipin** (aCL) ו-**Anti-β2glycoprotein** (anti-β2GPI) – נבדקים בבדיקה סרולוגית (ELISA).
  - **Lupus anticoagulant** (LA) – נבדק בבדיקת קרישה (יגרום להארכת קרישה, אין לקחת את הבדיקה תחת קומדין).
- הסיכון לאירוע תרומבוטי עולה עם: נוגדנים מסוג IgG (ולא IgM), מספר סוגי הנוגדנים החיוביים, טייטר הנוגדנים ונוכחותם בבדיקות חוזרות.

אבחנה:

- דורשת נוכחות של לפחות קריטריון קליני אחד וקריטריון מעבדתי אחד.

קריטריונים קליניים	קריטריונים מעבדתיים
- **תרומבוזיס ווסקולרי** = 1 או יותר אירועים של תרומבוזיס עורקי או ורידי (באיבר כלשהו). - **תחלואה הקשורה להיריון**, אחד מהבאים: ○ מוות תוך רחמי אחד או יותר של עובר בעל מורפולוגיה תקינה >10w. ○ לידה מוקדמת <34w של תינוק בעל מורפולוגיה תקינה, בשל אקלמפסיה, PET חמור או אי ספיקה שלייתית. ○ 3 או יותר הפלות ספונטניות רצופות <10w.	**לפחות אחד מהנוגדנים** (anti- ,aCL β2GPI ו/או LA), בטייטר **בינוני/גבוה**, **בלפחות 2 בדיקות** בהפרש של לפחות **12 שבועות**.

טיפול:

חולי APS לא בהיריון	- **היסטוריה של אירוע תרומבוטי** ← צריכים להיות על **קומדין לכל החיים**. INR מטרה: לאחר אירוע ורידי – 2-3; לאחר אירוע עורקי – 3-4 (או 2-3 יחד עם אספירין). הטווח השתנה לעומת הריסון 20! - **אירועים מיילדותיים בלבד** בעבר ← **אספירין**.
בזמן היריון	- שילוב של **אספירין** (75-100 מ"ג) יחד עם **LMWH** (מינון מניעתי לנשים עם ביטויים מיילדותיים בלבד בעבר ומינון טיפולי אם היו אירועים תרומבוטיים בעבר). - אם למרות הטיפול ממשיכים אירועים מיילדותיים – העלאת מינון LMWH לטיפולי / טיפול בהידרוקסיכלורוקווין / מתן IVIg ל-5 ימים.

CAPS	- קומבינציה של: **סטרואידים** + **הפרין / LMWH** + **plasma exchange** או **IVIg**, במקביל לטיפול בטריגר. - אם רפרקטורי – לשקול Rituximab או Eculizumab.
לופוס עם נוגדני APS אך **אסימפטומטי** מבחינה זו	טיפול מונע ב**אספירין**

- DOACs נמצאו כמעלים סיכון לאירועים עורקיים (בעיקר במטופלים triple positive או שעברו אירוע עורקי בעבר), אך ניתן לשקול אותם בזהירות בחולים עם ק"א לקומדין או שלא מצליחים להגיע ל-INR מטרה.

ספונדילוארתריטיס:

מחלות דלקתיות של המפרקים, סרונגטיביות, פעמים רבות עם מעורבות של השלד האקסיאלי.

Axial spondyloarthritis (AxSpA):

כללי:

- מחלה דלקתית המערבת בעיקר את השלד האקסיאלי, כאשר לעיתים גם מפרקים פריפריים מעורבים.
- מתחלק ל-AxSpA עם ממצאים בצילום ואז מכונה **Ankylosing spondylitis (AS)** ול-**nonradiographic axial spondyloarthritis**.
- קורולציה משמעותית עם **HLA-B27**: חיובי ב-80-90% מהחולים עם AS, ו-1-6% מהמבוגרים עם HLA-B27 יפתחו AS. השכיחות נמוכה יותר בחולים עם nr-AxSpA.
  - אם יש AS וה-HLA-B27 שלילי – לחשוב על IBD או פסוריאזיס נסתר...
- לרוב מופיע בגיל ההתבגרות המאוחר / **מבוגרים צעירים**. יותר **בגברים**.
- יכול לבוא עם **IBD** או **פסוריאזיס**.

קליניקה – AxSpA:

- הסימפטום הראשון – **כאב עמוק באזור לומברי / עכוז עם מאפיינים דלקתיים** (מטה).
- רגישות בעצמות (אנתזיתיס), כאב בחזה, כאב במפרק Sacroiliac.
- **ארתריטיס** של **root joints** – כתפיים וירכיים.
- ארתריטיס של **מפרקים פריפריים** – לרוב אסימטרי, יכול להופיע בכל מפרק.
- הכי ספציפי – **אובדן מוביליות של העמ"ש** (modified Schober test מתחת ל-2 ס"מ, Chest expansion מתחת ל-2.5 ס"מ, Lateral bending מתחת ל-10 ס"מ).
- במחלה מתקדמת – Lumbar lordosis, קיפוזיס תורקלי, כיפוף קדימה של הצוואר.
- **הסיבוך הכי חמור – שבר בחוליות** (הכי נפוץ – עמש"צ נמוך).
- **ביטויים חוץ מפרקיים**:
  - **עיניים** – **Anterior uveitis** – הכי נפוץ (40%), יכול להופיע לפני הספונדיליזיס, לרוב חד צדדי, מתאפיין בכאב, דמעת ופוטופוביה. יכול להיות גם קטרקט וגלאוקומה.
  - **GI** – מחלת מעי דלקתית בקולון / אילאום – במעל 60% IBD של ממש ב-5-10%.
  - **עור** – **פסוריאזיס** ב-10%, SAPHO syndrome.
  - **CV** – IHD, AI, AVB 3^0.
  - **ריאות** – פיברוזיס ריאתי.
- מעבדה: HLA-B27 ב-75-90%, עליית CRP/ESR (לא תמיד), ייתכן עליית ALKP ו-IgA.

מטלופרוטאינאז 3 מוגבר בקורולציה לפעילות המחלה. נוזל סינוביאלי – דלקת לא ספציפית.

אבחנה – AxSpA:

קריטריונים – במטופלים עם כאב גב≥3 חודשים וגיל<45:

-
-
-

- **כדי לאבחן AxSpA** צריך:
  1. נוכחות של **סקרואילאיטיס בהדמיה** (צילום / MRI) יחד עם **מאפיין אחד לפחות של SpA** (למשל כאב גב אינפלמטורי), או:
  2. **HLA-B27 חיובי** יחד עם **לפחות שני מאפיינים** של SpA.

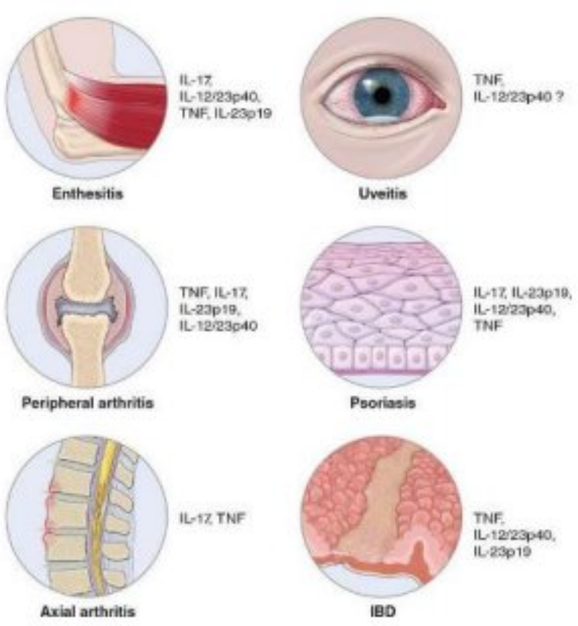
- קריטריונים לכאב גב אינפלמטורי (2 ומעלה מעלים חשד, 4 ומעלה אבחנתיים):
  1. גיל מתחת ל-40
  2. הופעה הדרגתית ואיטית
  3. שיפור עם פעילות
  4. היעדר שיפור במנוחה
  5. כאב בלילה עם שיפור כשקמים
  6. כאב מעיר משינה במחצית השנייה של הלילה בלבד
  7. נוקשות בוקר >30 דקות
  8. כאב בעכוז alternating

- **MRI היא בדיקת הבחירה כשחושדים ב-AxSpA**. הרבה יותר שימושי מצילום לאבחנה – יותר רגיש. נדרש פרוטוקול מיוחד.

- הקריטריונים המעבדתיים היחידים הם HLA-B27 ו-CRP.

SACROILIITIS ON IMAGING PLUS ≥1 SpA FEATURE	OR	HLA-B27 PLUS ≥2 OTHER SpA FEATURES
Sacroiliitis on imaging • Active (acute) inflammation on MRI highly suggestive of SpA-associated sacroiliitis[b] and/or • Definite radiographic sacroiliitis according to modified New York criteria[c]		SpA features • Inflammatory back pain[d] • Arthritis[e] • Enthesitis (heel)[f] • Anterior uveitis[g] • Dactylitis[e] • Psoriasis[e] • Crohn's disease or ulcerative colitis[e] • Good response to NSAIDs[h] • Family history of SpA[i] • HLA-B27 • Elevated CRP[j]

[a]Sensitivity 83%, specificity 84%. The imaging arm (sacroiliitis) alone has a sensitivity of 66% and a specificity of 97%. [b]Bone marrow edema and/or osteitis on short tau inversion recovery (STIR) or gadolinium-enhanced T1 image. [c]Bilateral grade ≥2 or unilateral grade 3 or 4. [d]See text for criteria. [e]Past or present, diagnosed by a physician. [f]Past or present pain or tenderness on examination at calcaneus insertion of Achilles tendon or plantar fascia. [g]Past or present, confirmed by an ophthalmologist. [h]Substantial relief of back pain at 24–48 h after a full dose of NSAID. [i]First- or second-degree relatives with ankylosing spondylitis (AS), psoriasis, uveitis, reactive arthritis (ReA), or inflammatory bowel disease (IBD). [j]After exclusion of other causes of elevated CRP.



טיפול – AxSpA:

- **NSAIDs – קו ראשון**. מתן מתמשך במינון גבוה. משפרים סימפטומטים ומאטים התקדמות.
- תרופות ביולוגיות:
  - **Anti-TNF** – infliximab, Etanercept, adalimumab, certolizumab, Golimumab. **קו שני**. ניתן רק לחולים עם מחלה פעילה שלא הגיבו ללפחות שני NSAIDs. מראים שיפור מהיר ומשמעותי בכל מדדי המחלה. ת"ל אפשריות: TB, **פסוריאזיס משני לטיפול**, SLE-like, פאנציטופניה, החמרת CHF. אין עליה בממאירות בטיפול בחולים אלו. צריך לבדוק TB ו-HBV לפני שימוש. ק"א – MS, ממאירות המטולוגית בעבר, SLE (היריון כבר לא ק"א אך לא נותנים לילודים חיסונים חיים בחצי שנה ראשונה).
  - **Anti-IL17** (**Sekucinumab**, Ixekizumab) – יעילות דומה לקודמים. **עלול להחמיר IBD**!
  - **JAK inhibitors** (כמו Tofacitinib) מראים יעילות במחקרים ראשוניים.
  - Anti-IL23 – לא יעיל ל-AS (אבל כן ל-arthritis המקושר לפסוריאזיס או IBD).
  - בציור – תגובתיות לתרופות ביולוגיות שונות לפי מעורבות.
- **טיפול ב-Uveitis** – סטרואידים מקומיים, מרחיבי אישונים. לעיתים סטרואידים סיסטמיים או אנטי-TNF.

Reactive arthritis:

- ארתריטיס לא פורולנטית המופיעה **לאחר זיהום אנטרי או אורוגניטלי**.
- חיידקים עיקריים המהווים טריגר: סלמונה, שיגלה (בעיקר Flexneri ו-sonneri), ירסיניה (אנטרוקוליטיקה או פסאודוטוברקולוזיס), קמפילובקטר ג'ג'וני, כלמידיה טרכומטיס.
- **HLA-B27** מופיע **בפחות מ-50%** אך מקושר למחלה קשה יותר וכרונית.

קליניקה – ReA:

- **מחלה זיהומית** 1-4 שבועות לפני הופעת הסימפטומים (אך לעיתים תהיה אסימפטומטית).
- סימפטומים **קונסטיטוציונליים** – חולשה, חום, ירידה במשקל.
- **ארתריטיס** – לרוב **אסימטרית ואדטיבית** (כל מספר ימים עד שבועיים מתווסף עוד מפרק), כואבת, יותר של מפרקי הרגליים אך גם של ידיים. **דקטיליטיס** "sausage finger" – יחסית ייחודי ל-ReA ו-PsA (לא פתוגנומוני). כמובן שיכול להיות כאב גב או עכוז דלקתי. אם יש sacroiliitis היא לרוב יותר אסימטרית מאשר ב-AS. הארתריטיס לרוב נמשכת 3-5 חודשים (ב-15% יישארו סימפטומים כרוניים).

- **נגעים אורוגניטליים** – גם אם הזיהום הגורם היה אנטרי! דלקת בשופכה, פרוסטטה, צוואר הרחם או החצוצרות.
- **מחלה עינית** – מקונג'וקטיביטיס קלה ועד **anterior uveitis** אגרסיבית.
- **מעורבות עורית** – כיבים בפה, **Keratoderma blennhorrhagica** (פריחה וזיקולרית עם crust בכפות ידיים ורגליים, בחולי HIV הפריחה הזאת יכולה להיות קשה), נגעים על glans penis.
- **שינויים בציפורניים**

אבחנה – ReA:

קלינית. זיהוי הפתוגן לא הכרחי לאבחנה.

טיפול – ReA:

- **NSAIDs מינונים גבוהים** – קו 1, רוב המטופלים יגיבו לטיפול זה.
- Sulfasalazine (5-ASA), Azathioprine, MTX – יכולים לשמש במחלה פרסיסטנטית.
- ב-HIV – הנגעים העוריים בעיקר מגיבים לטיפול אנטי-רטרוויראלי.

Psoriatic arthritis:

- **עד 30%** עם פסוריאזיס יפתחו ארתריטיס. מעלה סיכון – משך ארוך, מחלה חמורה.
- יש קשר חזק בין פסוריאזיס ל-HLA-C6. HLA-B27 ב-50-70% עם מחלה אקסיאלית אך רק בעד 20% עם ארתריטיס פריפרית בלבד.

קליניקה – PsA:

- ב-70% המחלה העורית תקדים את מחלת המפרקים, 15% במקביל ו-15% אחרי.
- **המעורבות המפרקית** יכולה להיות בדפוסים שונים:
  1. **DIP** בלבד (5%)
  2. אוליגוארתריטיס אסימטרית (30%) – מפרק גדול + דקטיליטיס
  3. פוליארתריטיס סימטרית כמו RA (40%)
  4. ארתריטיס אקסיאלית (5%)
  5. ארתריטיס מוטילאנס (נדיר)
- **שינויים בציפורניים** מאוד נפוצים (בניגוד לפסוריאזיס בלי ארתריטיס שם זה נדיר).
- **מעורבות אצבעות** – **דקטיליטיס** נפוצה. יכולה להיות מעורבות של DIP ו-PIP, נפוץ **Ray distribution** (מעורבות של כל המפרקים של אותה האצבע). ייתכן קיצור אצבע בשל הרס מפרקי, דפורמציית Pencil in cup.
- נפוץ **אנתזיטיס** וטנוסינוביטיס.
- **ביטויים במערכות נוספות: אובאיטיס** (לרוב דו"צ, איטית יותר, יותר אחורית), AI ו-AVB.
- **HIV** יכול לגרום לפסוריאזיס עם ארתריטיס – מחלה יחסית קשה, לרוב לא אקסיאלית, מגיבה לטיפול אנטי-רטרוויראלי.

אבחנה – PsA:

קריטריונים אבחנתיים:

To meet the CASPAR criteria, a patient must have inflammatory articular disease (joint, spine, or entheseal) with ≥3 points from any of the following five categories:

1. Evidence of current psoriasis,[b,c] a personal history of psoriasis, or a family history of psoriasis[d]
2. Typical psoriatic nail dystrophy[e] observed on current physical examination
3. A negative test result for rheumatoid factor
4. Either current dactylitis[f] or a history of dactylitis recorded by a rheumatologist
5. Radiographic evidence of juxtaarticular new bone formation[g] in the hand or foot

[a]Specificity of 99% and sensitivity of 91%. [b]Current psoriasis is assigned 2 points; all other features are assigned 1 point. [c]Psoriatic skin or scalp disease present at the time of examination, as judged by a rheumatologist or dermatologist. [d]History of psoriasis in a first- or second-degree relative. [e]Onycholysis, pitting, or hyperkeratosis. [f]Swelling of an entire digit. [g]Ill-defined ossification near joint margins, excluding osteophyte formation.

טיפול - PsA:

- **Anti-TNF** – גורם לשיפור מהיר ומשמעותי הן של המחלה העורית והן של המפרקית.
- **Anti-IL17** (Sekucinumab), **anti-IL23** (Ustekinumab) – יעילות דומה ל-anti-TNF.
- Apremilast – PDE4 inhibitor שניתן פומית. יעיל ויותר בטוח מהביולוגיות, לא למחלה אקסיאלית או עם עדות רדיולוגית להרס מפרקי.
- JAK inhibitors – גם אפשרות.

IBD associated arthritis:

- IBD מקושר ל-SpA **אקסיאלית** (יש AS ל-1-10% מחולי IBD) וכן **פריפרית** (10-50%). כמו כן, בכ-2/3 מחולי AS יש מחלת מעי דלקתית.
- HLA-B27 מופיע ב-30-70% מחולי IBD עם AS, אך ב-15% בלבד מחולי IBD מבודד או עם מחלה מפרקית פריפרית.
- בכצ'ט יכול לחקות קרוהן ולגרום לארתריטיס – נמצא ב-DD.

קליניקה:

- **AS** המקושר ל-IBD **אינו בקורולציה לפעילות מחלת המעי** ויכול אף להקדים אותה.
- **הארתריטיס הפריפרית** יכולה להיות:
  - **אוליגוארתריטיס** self limited **המופיעה יחד עם התלקחות מחלת המעי**, או:
  - ארתריטיס פוליארטיקולרי סימטרי כרוני עם מהלך עצמאי.
- לרוב ללא ארוזיות או דפורמציות.

טיפול:

- טיפול ביולוגי:
  - **Anti-TNF** – יעיל מאוד למחלה המפרקית ולמחלת המעי. אפשר לתת את התרופות השונות בקבוצה מלבד Etanercept (מאושרת ל-SpA ו-RA בלבד).
  - עוד אפשרויות: **anti-IL23**, **JAK inhibitors**.
- sulfasalazine, סטרואידים – יכולים להועיל בארתריטיס פריפרי.
- NSAIDs ו-anti-IL17 עלולים לגרום להתלקחות IBD – לא לתת!

Peripheral spondyloarthritis:

קריטריונים:

ARTHRITIS[b] *OR* ENTHESITIS *OR* DACTYLITIS
PLUS EITHER
One or more of the following SpA features:
• Psoriasis
• Crohn's disease or ulcerative colitis
• Preceding infection
• Uveitis
• HLA-B27
• Sacroiliitis on imaging (radiographs or MRI)
OR two or more of the following SpA features:
• Arthritis
• Enthesitis
• Dactylitis
• Inflammatory back pain ever
• Family history for SpA

[a]Sensitivity 78%, specificity 82%. [b]Peripheral arthritis, usually predominantly lower limb and/or asymmetric. The various SpA features are as defined in Table 362-1. Preceding infection refers to preceding gastrointestinal or urogenital infection.

Source: M Rudawaleit et al: Ann Rheum Dis 70:25, 2011.

סרקואידוזיס:

- מחלה דלקתית סיסטמית המאופיינת ביצירת **גרנולומות noncaseating** באיברים שונים ומגוונים עם מעורבות דומיננטית של הריאה.
- הגרנולומות לא ספציפיות לסרקואידוזיס, אך בצירוף עם קליניקה והדמיה מתאימה ובשלילת אלטרנטיבות – ניתן לאבחן.
- במעל מחצית מהמקרים המחלה תחלוף לאחר 2-5 שנים, אולם יש חולים שיישארו עם מחלה כרונית.

ג"ס למחלה כרונית: פיברוזיס ריאתי בצ"ח, Lupus pernio בעור (ראו מטה), ציסטות בעצמות, אבנים בכליות בשל היפרקלציאוריה, מחלה לבבית או נוירולוגית (למעט שיתוק מבודד של עצב 7), צורך בסטרואידים בחצי השנה הראשונה – כלומר מחלה יותר קשה...

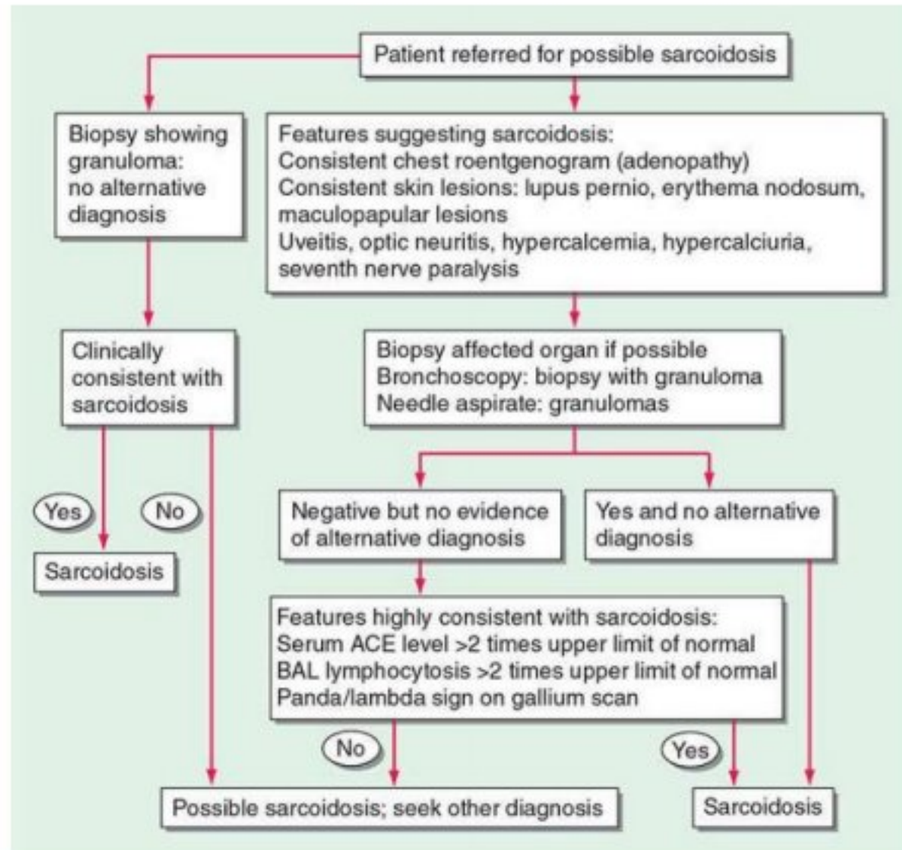
קליניקה:

- יכולה להיות ממחלה אסימפטומטית (בעד כשליש) ועד לכשל איברים.
- **מעורבות ריאתית:**
  - **במעל 90%** מהחולים.
  - קלינית תלונות על קוצר נשימה ושיעול ממושך.
  - יכול להתבטא כ**לימפאדנופתיה הילארית** בלבד, **תסנינים אינטרסטיציאליים** (לרוב באונות העליונות דווקא) ועד ל**פיברוזיס ריאתי**.
  - **צילום חזה הוא הכלי המועדף** לאבחון וסיווג מעורבות ריאתית. CT אינו כלי לניטור / אבחון סרקואידוזיס (מלבד אלו עם פיברוזיס ריאתי). שלבי המחלה עפ"י ממצאים בצילום חזה:
    - Stage 1 – אדנופתיה הילארית בלבד
    - stage 2 – אדנופתיה + תסנינים
    - stage 3 – תסנינים בלבד
    - stage 4 – פיברוזיס
  - **DLCO** – הבדיקה הכי רגישה לזיהוי מחלה אינטרסטיציאלית.
  - **בתפקודי ריאות** יכולים להיות **נפחים נמוכים** (ILD) אך בשליש יהיו תקינים. כמו כן, במחצית תהיה **הפרעה חסימתית** עם FEV1/FVC נמוך ולעיתים גם היפראקטיביות של דרכי האוויר.
  - **יל"ד ריאתי** מופיע בלפחות 5% מהחולים, ובאחוזים גבוהים באלו עם פיברוזיס ריאתי (יותר מאשר ב-ILD אחרות).
  - לא נפוץ תפליט פלאורלי.
- **מעורבות עורית:**
  - במעל שליש מהחולים.
  - ביטויים אפשריים: **אריתמה נודוזום** (חולף), **נגעים מאקולו-פפולריים** (לא כואבים, יכולים להישאר זמן רב, בביופסיה גרנולומות) **Lupus pernio** (מעורבות גשר אף, מתחת לעיניים, לחיים, מכוון לסרקואידוזיס כרוני).
- **מעורבות עינית:**

- שכיחות משתנה, ביפן >70%.
- הכי נפוץ **anterior uveitis** אך יכול להיות גם **מעורבות פוסטריורית**.
- יכול להתבטא בטשטוש ראייה, דמעת או פוטופוביה, אך גם **יכול להיות אסימפטומטי ועדיין להוביל לעיוורון** – לכן יש לעשות בדיקות ראייה רוטיניות לחולי סרקואידוזיס גם בלי קליניקה! אם יש מעורבות עינית – דורש טיפול סיסטמי.
- יכול להיות גם Sicca במחלה כרונית.

- **מעורבות כבדית:**
  - הפרעה באנזימי כבד בכ-20%, מעורבות כבדית בביופסיות בכ-50%.
  - ההפרעה השכיחה היא **כולסטטית** (הנפוצה ביותר עליית **ALKP**), אך גם יתר התפקודים יכולים להיות מופרעים. עליית בילירובין מכוונת למחלה מתקדמת יותר.
  - לרוב נובע מכולסטזיס תוך כבדי, יכול אף להגיע ל-portal HTN וצירוזיס – לרוב מגיב לטיפול ולא דורש השתלה.
- **מעורבות מח עצם, לימפה וטחול:**
  - בס"ד – הכי נפוץ **לימפופניה**, יכול להיות גם אנמיה.
  - בבדיקת מח עצם גרנולומות בשליש מהחולים.
  - יכולה להיות **הגדלת טחול** ובביופסיית טחול גרנולומות. CT רגיש למעורבות טחול. לעיתים יש צורך בספלנקטומי אם הוא ענק או יש פאנציטופניה.
  - יכולה להיות מעורבות **בלוטות לימפה אקסטרא-תורקליות**.
- **סידן:**
  - בכ-10% תהיה **היפרקלצמיה** בשל ייצור **ויטמין D משופעל** בגרנולומה.
  - משנית לכך תהיה **ירידה של PTH** עם **היפרקלציאוריה** (והיפרפוספטמיה) וסיכון ל**אבנים בכליות** ופגיעה כלייתית.
  - דורש טיפול סיסטמי.
- **מעורבות כלייתית:**
  - יחסית נדירה.
  - לרוב מהיפרקלצמיה, אך ייתכן גם גרנולומות בכליה עצמה (עם נפריטיס).
- **מעורבות עצבית:**
  - ב-5-10%. כל חלק במערכת העצבים יכול להיות מעורב. ניתן לזהות ב-MRI. יכול לבלבל עם MS.
  - דורש טיפול סיסטמי (סטרואידלי ואף ציטוטוקסי).
  - **ב-CSF** – יכולה להיות **מנינגיטיס לימפוציטית** עם עלייה קלה בחלבון ולרוב גלוקוז תקין אך יכול להיות נמוך.
  - יכולה להיות מעורבות עצבים קרניאליים – **שיתוק עצב 7** (זמני וחולף), **optic neuritis** (יותר כרוני, דורש טיפול סיסטמי ארוך). כמו כן יכול להיות **diabetes insipidus** (בשל מעורבות היפותלמוס).
- **מעורבות לבבית:** אי ספיקת לב (CM) או הפרעות קצב (AVB או אריתמיות חדריות). דורש מעקב אקו ואק"ג לעיתים הולטר. אבחון ב-MRI לב או PET. דורש טיפול סיסטמי, לפעמים השתלת ICD.
- **מעורבות שריר-שלד:** גרנולומות בעצם או בשריר (יזוהו בצילום, MRI, PET או ביופסיה). כמו כן יתכנו מיאלגיה וארתרלגיה.

אבחנה:

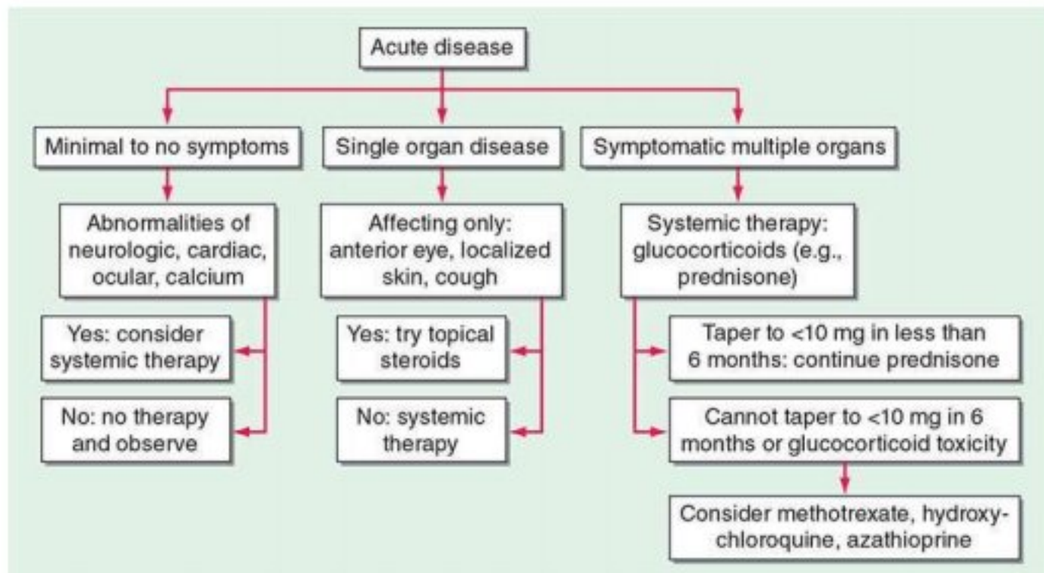


- האבחנה דורשת **קליניקה מתאימה**, **הדמיה מכוונת**, יחד עם **ממצאים פתולוגיים בביופסיה של גרנולומה NC**, בהיעדר אבחנה אחרת.
- הבירור יכול להתחיל בביופסיה עם גרנולומה ואז אם קליניקה מכוונת אז יש אבחנה, או בקליניקה שיכולה להתאים ואז מתקדמים לביופסיה ולבדיקות מכוונות.
- **ביופסיה** יכולה להיות מהעור, כבד, בלוטות לימפה, שריר, ברונכוסקופיה, לעיתים מדיאסטינוסקופיה.
- חשוב **לשלול אבחנות אחרות** ב-DD – זיהומי (TB, פטריות) וממאיר (לימפומה).
- **בדיקות מכוונות** שיכולות לתמוך באבחנה **אם ביופסיה שלילית**:
  - רמת **ACE בדם** – רמה מוגברת יכולה להתאים לסרקואידוזיס, אך הבדיקה אינה רגישה (60% במחלה אקוטית ו-20% בכרונית) ואינה ספציפית.
  - **PET** – יכול לתמוך באבחנה אם יש מעורבות מערכות רבות.
  - **BAL – לימפוציטים** מעל X2 (רגיש), יחס **CD4/CD8 מעל 3.5** (ספציפי). (משפט אחד בספר, 5 שאלות במבחנים).

טיפול:

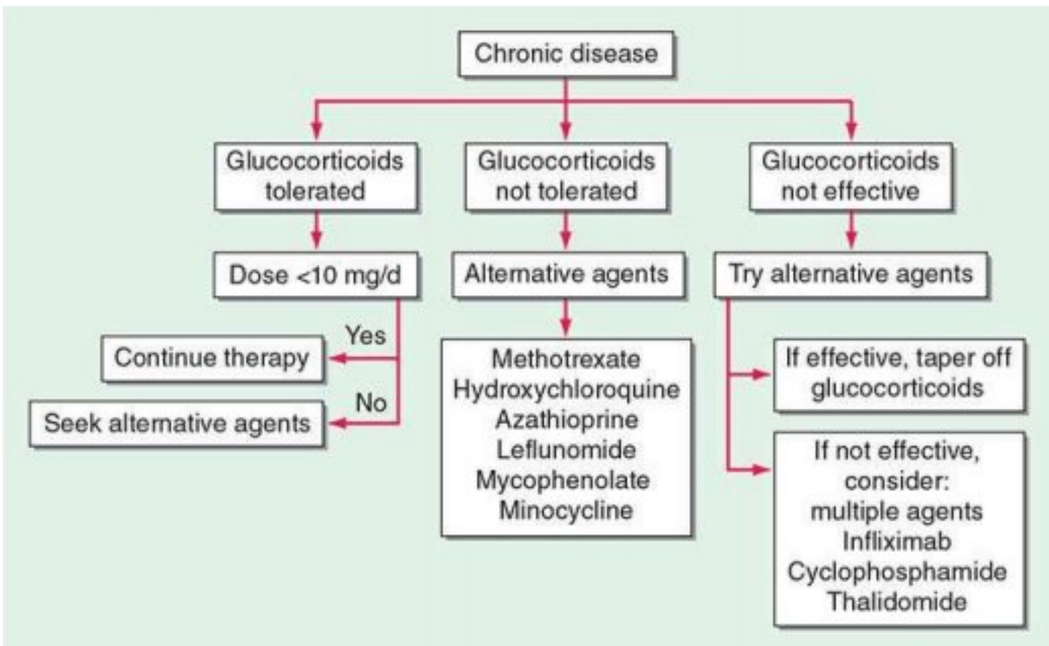
טיפול הבחירה (כשיש אינדיקציה) – סטרואידים. אם אי אפשר – אלטרנטיביים.

טיפול במחלה אקוטית:



- **מחלה קלה או אסימפטומטית** (**שאינה באיבר קריטי** / שנמצא בסכנה לכשל – מוח, לב, עיניים, קלציום) ← **אין צורך לטפל**.
- **מעורבות איבר אחד** (שאינו קריטי / בסכנה לכשל) ← **סטרואידים טופיקליים**.
- **מחלה סימפטומטית רב מערכתית / מעורבות מוח, לב, עיניים או היפרקלצמיה ← טיפול סיסטמי:**
  - **סטרואידים** – תרופת הבחירה **קו 1**. בהמשך יש לנסות להפחית מינון.
  - אם אי אפשר להוריד למינון <10 מ"ג תוך חצי שנה / רעילות של סטרואידים ← טיפול **steroid sparing**:
    - למחלה **עורית** – **הידרוקסיכלורוקווין** או **מינוציקלין**.
    - **MTX** – הכי נחקרת, יעילה בכ-2/3.
    - **AZA** – יעילה כמו MTX, יותר רעילות.
- מעורבות CNS תדרוש פעמים רבות טיפול ציטוטוקסי.

טיפול במחלה כרונית (אחזקתי):



- גם כאן **סטרואידים הם קו 1 אם הם נסבלים ומספיק** מינון נמוך (**<10 מ"ג**).
- אם לא נסבלים – טיפול אלטרנטיבי.
- **Infliximab** – טיפול יעיל במחלה ריאתית כרונית, נמצא כמשפר תפקודי ריאות. אולם, ישנו סיכון לראקטיבציה של TB (יותר מאשר ב-Etanercept שדווקא לא נמצא יעיל).

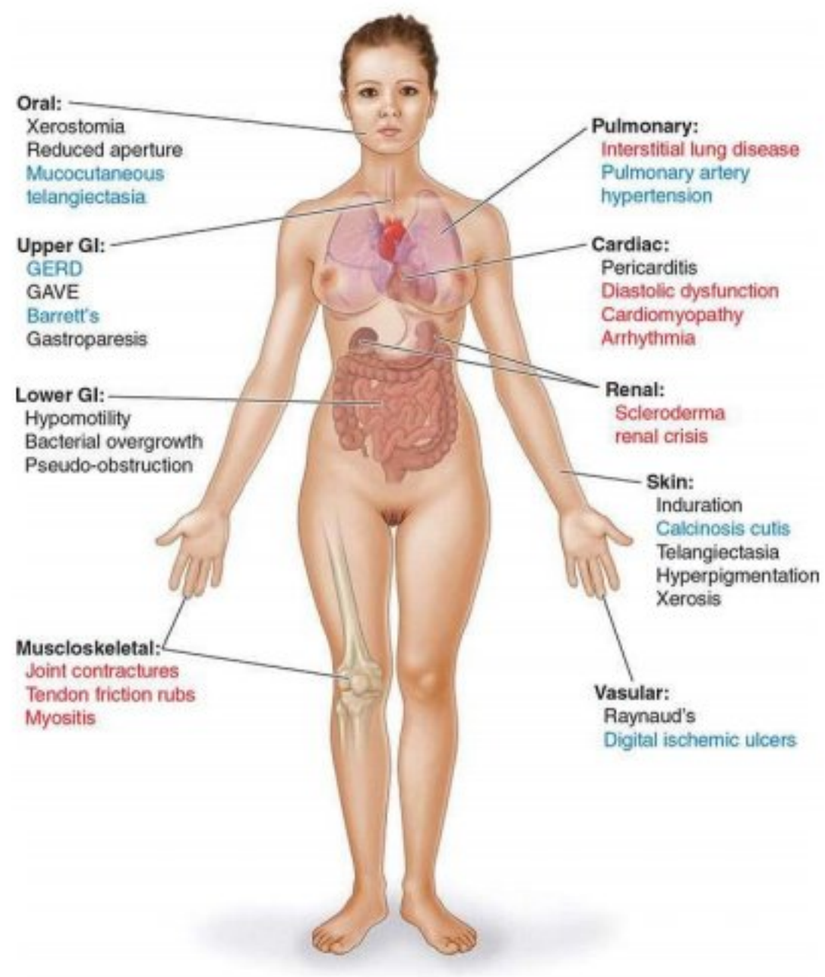
סקלרודרמה (Systemic Sclerosis):

כללי:

- מחלת רקמת חיבור המערבת עור ואיברים פנימיים, ועיקרה: 1. וסקולופתיה של עורקים קטנים 2. דלקת ← פיברוזיס של העור ואיברים פנימיים.
- יותר **בנשים בגיל הפוריות** (30-50).
- **שתי צורות עיקריות:**
  - **Diffuse cutaneous SS (dcSSC)** – מחלה שמאופיינת בשינויים עוריים פרוגרסיביים שמתחילים באצבעות ומתקדמים פרוקסימלית אל הגפיים, פנים וגו; רנו יופיע יחד עם שאר הביטויים. סיכון מוגבר למעורבות איברים פנימיים (עיקר הנזק בשנים הראשונות). מהלך יותר סוער, פרוגנוזה פחות טובה. נוגדנים אופייניים – anti-topoisomerase I (Scl-70) ו- anti-RNA polymerase III (קשורים למחלה קשה מעורבות גידים ומעורבות ויסצרלית).
  - **Limited cutaneous SS (lcSSC)** – לרוב יתייצגו עם תופעת רנו זמן רב לפני ביטויים נוספים. לרוב מחלה עורית ללא מעורבות גו. אופייני CREST (Calcinosis, Raynaud's, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia). פחות מעורבות ויסצרלית (חוץ מ-PAH שבשניהם), מהלך הדרגתי יותר, פרוגנוזה טובה יותר. נוגדן אופייני – Anti-centromere (זאת מחלה יותר ממורכזת ומוגבלת)

קליניקה:

ביטויים של SSC במערכות השונות:



אדום – יותר בדיפוזית (יותר מעורבות ויסצרלית), שחור – יותר בממוקמת (יותר מעורבות GI ועור), כחול – סיבוכים (של שני הסוגים).

ממצאים אופייניים ל-SSC דיפוזית לעומת מוגבלת:

FEATURES	LIMITED CUTANEOUS SSc (%)	DIFFUSE CUTANEOUS SSc (%)
Skin involvement	90[a]	100
Raynaud's phenomenon	99	98
Ischemic digital ulcers	50	25
Esophageal involvement	90	80
Interstitial lung disease	35	65
Pulmonary arterial hypertension	15	15
Myopathy	11	23
Clinical cardiac involvement	9	12
Scleroderma renal crisis	2	15
Calcinosis cutis	40	35

[a]Approximately 10% of patients have SSc *sine* scleroderma.

CHARACTERISTIC FEATURE	LIMITED CUTANEOUS SSc	DIFFUSE CUTANEOUS SSc
Skin involvement	Indolent onset. Limited to fingers, distal to elbows, face; slow progression	Rapid onset. Diffuse: fingers, extremities, face, trunk; rapid progression
Raynaud's phenomenon	Antedates skin involvement, sometimes by years; may be associated with critical ischemia in the digits	Onset coincident with skin involvement; critical ischemia less common
Musculoskeletal	Mild arthralgia	Severe arthralgia, carpal tunnel syndrome, tendon friction rubs
Interstitial lung disease	Slowly progressive, generally mild	Frequent, early onset and progression, can be severe
Pulmonary arterial hypertension	Frequent, late, may occur as an isolated complication	Often occurs in association with interstitial lung disease
Scleroderma renal crisis	Very rare	Occurs in 15%; generally early (<4 years from disease onset)
Calcinosis cutis	Frequent, prominent	Less common, mild
Characteristic autoantibodies	Anti-centromere	Anti–topoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polymerase III

עור + רנו (>90%) > ושט (80-90%) >ILD (65% diffuse)< > PAH <
כליות, לב... (diffuse)

פירוט על ביטויים ספציפיים:

- **Raynaud's phenomenon:**
  - ואזוקונסטריקציה התקפית בקצוות הגוף. לרוב בתגובה לחשיפה לקור (יכול להיות גם סטרס, ויברציה ועוד).
  - לבן ← כחול ← אדום.
  - יכולה להיות ראשונית או שניונית למחלה אחרת (בין היתר ל-SSC).
  - בניגוד לתופעת רנו ראשונית (שפירה), רנו שניונית לרוב מופיעה בגיל מאוחר יותר (מעל 30), חמורה יותר קלינית ועלולה להתקדם לאיסכמיה של האצבעות ואף לנמק.
  - עיוות של הקפילרות במיטת הציפורן (ניתן לזיהוי בקפילוסקופיה) – יכולה לסייע באבחנה מוקדמת של תופעת רנו וכן להבדיל בין רנו ראשוני (שם זה לא יופיע) לשניוני.
- **ביטויים עוריים:**
  - מאפיינים: עיבוי העור (המאפיין הייחודי ל-SSc). בד"כ סימטרי, מדיסטלי לפרוקסימלי, בצקת ← עיבוי עם עור מתוח ומבריק. שיעור מופחת, הזעה מופחתת, עור יבש.
  - בפנים – "פני מסיכה", עור מתוח וחלק, מפתח פה מוגבל.
  - באצבעות – אצבעות נפוחות, סקלרודקטילי, נטייה להתכייבות (יכולים להזדהם).
  - ייתכנו טלנגיאקטזיות עוריות.
  - קלצינוזיס – הסתיידויות שיכולות גם לפרוץ את העור ולהפריש חומר גירי. בעיקר ב-limited עם נוגדני anti-centromere.
- **פיברוזיס ריאתי ו-ILD:**
  - ג"ס – גברים, מעורבות עורית נרחבת, GERD, Scl-70.
  - עיקר ההתקדמות ב-3 השנים הראשונות למחלה.
  - אבחנה: בדיקת הבחירה – HRCT. בתפקודי ריאות תמונה רסטרקטיבית (נפחים ו-DLCO נמוכים). יש לעשות תפקודי ריאות חוזרים, לא צריך HRCT חוזר. כשהאבחנה לא ברורה – ביופסיה (לרוב תדגים NSIP – פנאומוניטיס אינטרסטיציאלית לא ספציפית).
- **יל"ד ריאתי – PAH:**
  - גם ב-dsSSC וגם ב-lsSSc בשכיחות דומה. משני ל-ILD או בפני עצמו.
  - בחולים רבים מהלך פרוגרסיבי עם איס"ל ימין ותמותה משמעותית.
  - ג"ס – anti-centromere, גיל הופעה מאוחר, רנו חמור...
  - הערכה באקו לב, תפקודי ריאות (DLCO נמוך), אישוש אבחנה בצנתור ימני.
- **Renal crisis: הכי שואלים על זה!**
  - מופיע בד"כ **בשנים הראשונות** למחלה. בעיקר במחלה דיפוזית (15%).
  - נובע מווסקולופתיה בעורקי הכליה וואזוספאזם ← יל"ד מליגני ← מעגל רשע.
  - **ג"ס** – אפרו-אמריקאים, גברים, מעורבות עורית מפושטת, anti-RNA polymerase III, **שימוש בסטרואידים**. סימני אזהרה למשבר קרב: tendon friction rub, תפליט פריקרדיאלי, אנמיה, תרומבוציטופניה.
  - נוכחות נוגדני anti-centromere דווקא מגנה.
  - התייצגות: הופעה חריפה של **malignant HTN** (כאבי ראש, טשטוש ראייה, כאבים בחזה ועלייה משמעותית בל"ד), בשתן פרוטאינוריה, המטוריה מיקרוסקופית, משקעים גרנולריים. בבדיקות דם **תרומבוציטופניה** ו**אנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית** עם שכיסטוציטים במשטח. בהמשך **איס"כ** דוהרת. לציין כי ב-10% הל"ד יהיה תקין (פרוגנוזה פחות טובה אולי כי פחות אפשר לתת ACEi במינונים גבוהים).
  - **טיפול ב-ACEi** שיפר פרוגנוזה משמעותית.
- **ביטויי GI:**
  - בעיקר הפרעה במוטיליות הוושט, הקיבה והמעיים, וכן הפרעות במפתח פה ודנטליות.
  - הפרעות במוטיליות וושט שכיח (יותר ב-limited) – GERD יכול להביא לאזופגיטיס ארוזיבית, סטריקטורות בוושט ו-Barrett's esophagus, וכן לפנאומוניטיס בשל אספירציות.
  - GAVE (Gastric antral vascular ectasia) – watermelon stomach – עלול לגרום לדימום GI.
  - בשל הפרעות מוטיליות מעי – יכול להיות bacterial overgrowth עם שלשול והפרעות ספיגה, פסאודו-חסימות, עצירות / אי נקיטה, דיברטיקולוזיס, PBC.
- **ביטויים מוסקולוסקלטליים:**

- ארתרלגיה ונוקשות – בשלבים מוקדמים של המחלה. בהמשך יכולה להיות הפרעה בתנועתיות של המפרקים וקנטרקטורות (יותר בדיפוזית).
- בסמיכות למפרקים גדולים ייתכן tendon friction rub (יותר בדיפוזית) – יכול לחזות renal crisis.
- עוד ביטויים: Carpal tunnel syndrome; בשלבים מאוחרים תיתכן ספיגת עצם בקצות האצבעות.

ITEM	SUBITEM	WEIGHT/SCORE
Skin thickening (bilateral); fingers extending proximal to MCP joints		9
Skin thickening of fingers only	Puffy fingers Sclerodactyly (skin thickened distal to MCP joints)	2 4
Fingertip lesions	Digital tip ulcer Fingertip pitting scars	2 3
Mucocutaneous telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillary pattern		2
Lung involvement	PAH Interstitial lung disease	2 2
Raynaud's phenomenon		3
SSc-specific autoantibodies	ACA Scl-70 RNA polymerase III	3

Abbreviations: ACA, anticentromere antibodies; MCP, metacarpophalangeal joint; PAH, pulmonary arterial hypertension.

אבחנה:

מבוססת על תמונה קלינית (עורית, רנו, איברים אחרים), נוגדנים ספציפיים, קפילרות מיטת הציפורן.

בטבלה משמאל – קריטריונים אבחנתיים (לא שאלו עליהם).

טיפול:

לתרופות אימונוסופרסיביות יש יעילות לא גבוהה בטיפול במחלה (מלבד ב-ILD – ראו מטה). סטרואידים עלולים לגרום ל-renal crisis – יש להימנע מהם עד כמה שניתן!

טיפול ב-Renal crisis: **הכי שואלים על זה!**

- מצב חירום רפואי – זיהוי וטיפול מוקדמים משפרים פרוגנוזה!
- **חולים בסיכון גבוה** (מחלה מוקדמת, מעורבות עורית נרחבת, tendon friction rub, anti-RNA polymerase III) ← מעקב ל"ד יומי (אם גבוה להתחיל ACEi), הימנעות מסטרואידים ומתרופות נפרוטוקסיות.
- אם מתפתח renal crisis:
  - אשפוז מיידי.
  - התחלת טיפול ב-**ACEi קצר טווח** (כמו Captopril תופס את הרגע captures the moment) לשם הורדה מהירה של הל"ד.
  - אם יל"ד ממשיך – **הוספת תרופה נוספת:** ARB, CCB, חסם endothelin-1-R, פרוסטציקלין, מעכבי רנין.
  - לשקול הוספת **Eculizumab** (נגד משלים).
- ללא טיפול התמותה הייתה 90% בחודש הראשון, היום הרבה הרבה פחות. עד 2/3 יזדקקו ל**דיאליזה**, כאשר 30-50% יצליחו להיגמל ממנה תוך שנתיים.
- **השתלת כליה** – במי שנזקק לדיאליזה לאחר > שנתיים.

טיפול ב-ILD:

- **ציקלופוספמיד** ו-**MMF** – מאטים את ההידרדרות בתפקודי ריאות ומשפרים סימפטומים נשימתיים. לראשון יותר ת"ל.
- **Nintedanib** – תרופה אנטי-פיברוטית. אושרה לאחרונה לאינדיקציה זו.
- **השתלת ריאות** – למי שממשיך להחמיר למרות התרופות.

טיפול ב-PAH:

- מתחילים בניסיון טיפול אוראלי ב-**Endothelin-1 receptor antagonist** (כמו Bosentan) או **PDE-5 inhibitor** (כמו Sildenafil).
- יש עוד אפשרויות כמו אנלוגים לפרוסטציקלין (INH/SC/IV) ועוד.
- אם המטופל היפוקסי – **חמצן** (למניעת ואזוקונסטריציה ריאתית שניונית).
- **השתלת ריאה** – אופציה לרפרקטוריים.

טיפול ב-Raynaud:

- לבוש חם, הימנעות מחשיפה לקור, הימנעות מתרופות ואזוספסטיות.
- BB סלקטיביים עלולים להחמיר ואזוספאזם – להימנע!
- **טיפול תרופתי:**

- **CCB** – דיהידרופירידינים או diltiazem.
- **ARBs** – יעילים ונסבלים, זאת בניגוד ל-ACEi שדווקא לא יעילים ברנו.
- מי שלא מגיב – לשקול הוספת: **α1 blockers**, **PDE-5 inhibitors**, **ניטרוגליצרין טופיקלי**, עירויי **פרוסטגלנדינים**.
- ניתן להוסיף לטיפול **אספירין** או **דיפירידמול**.
- בחולים עם כיבים איסכמיים – endothelin-1 receptor antagonist (**Bosentan**).
- באיסכמיה חמורה מתמשכת – לשקול סיפטקטומי של האצבעות או הזרקת בוטוקס מקומית.
- טיפול מניעתי ארוך טווח בסטטינים ואנטיאוקסידנטים אולי מונע התקדמות.

טיפול בביטויים עוריים:

- היות שהמעורבות העורית היא לעולם לא מסכנת חיים ונוטה להתייצב ואף להשתפר ספונטנית – הניהול של חולה SSc לא יהיה עפ"י ההתייצגות העורית.
- טיפול בסימפטומים אינפלמטוריים במחלה מוקדמת: אנטי-היסטמינים, אם חייבים סטרואידים במינון נמוך (<5 מ"ג) לזמן קצר. אין השפעה משמעותית של ציקלופוספמיד ו-MTX על המחלה העורית.
- פנציאלמין (אנטי-פיברוטי) הראה במחקרים ישנים יעילות בייצוב המחלה העורית והויסצרלית ואף שיפור הישרדות, אך זה פחות חזק במחקרים חדשים.
  - טיפולים ספציפיים בביטויים: קרמים ושמנים לעור יבש, לייזר לטלנגיאקטזיות, אנטיביוטיקה טופיקלית והטריות לכיבים מזוהמים...

טיפול בביטויי GI:

SITE	PRINCIPAL MANIFESTATION	MANAGEMENT
Oropharynx	Diminished oral aperture Dry mouth Periodontitis, gingivitis Swallowing difficulty	Periodontal care Artificial saliva Swallowing therapy
Esophagus	Reflux Dysphagia Strictures Barret's metaplasia	Lifestyle modifications Prokinetic drugs Proton pump inhibitors Endoscopic procedures
Stomach	Gastroparesis Gastric antral vascular ectasia (GAVE, watermelon stomach)	Prokinetic agents Endoscopic laser cryotherapy
Small and large intestines	Bacterial overgrowth (SIBO) Diarrhea/constipation Pseudo-obstruction Pneumatosis intestinalis Malabsorption Colonic pseudodiverticula	Laxatives Prokinetic agents Rotating antibiotics Octreotide Parenteral nutritional support
Anorectum	Sphincter incompetence	Biofeedback, sacral nerve stimulation, surgery

Abbreviation: SIBO, small intestinal bacterial overgrowth.

GAVE – watermelon stomach – מטופל בצריבות באנדוסקופיה.

רפלוקס יטופל ב-PPI (ידרוש פעמים רבות מינונים גבוהים).

Bacterial overgrowth (מתאפיינת בשלשול, תת-ספיגה, חסר B12 עם חומצה פולית דווקא מוגברת) – טיפול באנטיביוטיקה רחבת טווח (פלג'יל למשל). אם חוזר – לשקול טיפול מונע שבוע בחודש.

מיופתיות דלקתיות:

- קבוצת מחלות הכוללת: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), antisynthetase syndrome (AS), inclusion body myositis (IBM) וכן מיופתיות דלקתיות המקושרות לזיהומים, אאוזינופיליה, משניות ל-checkpoint inhibitors ועוד.
- **קליניקה:**
  - מתייצגות בד"כ ב**חולשת שרירים פרוקסימלית, פרוגרסיבית וסימטרית**. מתלוננים על קושי בביצוע פעולות יומיומיות (קימה מכסא, טיפוס במדרגות, סירוק שיער, הרמת חפצים מהרצפה), ובהמשך (כשמתקדמת דיסטלית) בפעולות עדינות של שרירים דיסטליים (כפתור, כתיבה, תפירה).
  - **בדרמטומיוזיטיס** – צפויה גם מעורבות עורית:
    - **Heliotrope rash** – דיסקולורציה כחולה-סגולה על העפעפיים העליונים + בצקת.
    - **פריחה אדומה שטוחה המחמירה בחשיפה לשמש** – על הפנים והחזה העליון, צוואר, ברכיים, מרפקים, מלאולוס או הגב והכתפיים (**Shawl sign**).

- **Gottron's sign** – אריתמה ופריחה קשקשית סגולה על ה-knuckles.
- **שינויים בבסיסי הציפורניים** – Dilated capillary loops, אי סדירות ועיבוי העור.

- **אבחנה:**
  - בשלב ראשון – אנמנזה וב"פ ע"מ לזהות את מקום המחלה.
  - **מעבדה** – **CPK** – המרקר המעבדתי הכי רגיש. יכולים לעלות גם AST ומיוגלובין. יכולים להיות נוגדנים חיוביים נגד מרכיבי הגרעין (ANA).
  - **EMG** – טוב בזיהוי מקום המחלה אך לא לזיהוי הגורם.
  - **הדמיה** – יכולה לסייע בזיהוי מעורבות שריר וממצאים מכוונים לדלקת שלו.
  - **ביופסיית שריר** – לרוב נדרשת לאבחנה דפיניטיבית בחולים עם ממצאים בכוונים בבדיקות שלמעלה.
- **טיפול**:
  - **קו 1** – **סטרואידים** מינון גבוה (1 מ"ג לק"ג) עם טיטרציה איטית.
  - **קו 2** – מראשית הטיפול במקרים קשים (כמו NM) או כשיש סיכון גבוה במתן סטרואידים, או בהמשך הטיפול כ-steroid sparing agents ביתר המקרים ע"מ לאפשר טיטרציה של סטרואידים. אפשרויות:
    - **MTX** ו-**MMF** – פועלים מהר יותר מ-AZA, לכן יכולים לשמש מההתחלה (במקום או בנוסף לסטרואידים). לרוב עדיף MTX (אלא אם יש אי ספיקה כלייתית, כבדית או ILD ואז עדיף MMF).
    - **AZA** (אימורן) – לרוב נסבל היטב, יכול לשמש לטיפול טווח ארוך. פחות בשימוש כי לוקח לו הרבה זמן לעבוד (6-18 חודשים).
  - **קו 3** – מראשית הטיפול במקרים קשים במיוחד עם סכנת חיים או NM דוהר, וכטיפול חליפי / נוסף במקרים שעמידים לטיפולים שלמעלה.
    - **IVIg** – גורם לשיפור ניכר אך קצר טווח (דורש טיפולים חוזרים).
    - לעיתים משתמשים בריטוקסימאב.

ניתן לעקוב אחרי תגובה לטיפול ע"י רמות CPK.

- **IBM** – יותר בגברים ובמבוגרים (מעל גיל 50). דווקא יכול להופיע בצורה לא סימטרית, והחולשה הדיסטלית מגיעה יותר מוקדם. כמו כן, יכולה להיות מעורבות של שרירי הפנים והבליעה (לא העיניים). בניגוד לאחרים – טיפולים אימונומודולטוריים לא עוזרים (לרוב עושים ניסיון טיפול עם סטרואידים + MTX או AZA).

Familial Mediterranean Fever (FMF):

- קבוצת מחלות **אוטואינפלמטוריות תורשתיות** המאופיינות ב**אירועים חוזרים** של **חום ודלקת** של רקמות **סרוטיות**, **סינוביאליות** ו**עור**, ובחלק מהחולים התפתחות של **עמילואידוזיס AA סיסטמי**.
- לרוב במוצא ערבי, טורקי ויהודי לא אשכנזי.

קליניקה:

התקפים חריפים:

- נמשכים לרוב **1-3 ימים**, תדירות משתנה. לרוב התקף ראשון לפני גיל 20.
- ההתקפים כמעט תמיד כוללים **חום**, ובנוסף מעורבות משתנה:
  - **פריטונאום** – יכול להופיע כאב בטן בחומרה משתנה עם סימני פריטוניטיס סטרילי. מעל 90% מהחולים יסבלו מהתקף בטני בשלב כלשהו.
  - **פלאורה** – לרוב כאב חד-צדדי דוקר בחזה, לעיתים תפליט (אקסודט) / תמט.
  - **ארתריטיס** – לרוב **מונוארתריטיס** (לרוב ברך / קרסול / ירך). בעיקר נפיחות (תפליט), פחות אודם או חום מקומי. ללא שינויים מבניים בצילום. ייתכן Sacroiliitis כרוני בלי קשר לטיפול בקולכיצין.
  - **עור** – תפרחת דמויית **אריזפלס**, לרוב בגב כף הרגל / קרסול.
  - **פריקרד** – מחלה פריקרדיאלית סימפטומטית נדירה, אך ייתכן תפליט קטן.
  - ביטויים נוספים – **אורכיטיס** של אשך אחד, מנינגיטיס אספטית (קשר לא חד משמעי).

- **ווסקוליטיס** – HSP ו-**PAN** בשכיחות גבוהה יותר בחולי FMF.
- במעבדה – מדדי דלקת מוגברים. תיתכן אלבומינוריה / המטוריה חולפת.

עמילואידוזיס:

- לפני הכנסת הטיפול הפרופילקטי בקולכיצין – היה סיבוך נפוץ.
- עמילואידוזיס סיסטמית מסוג **AA**, בעיקר מעורבות **כלייתית**, יכול להצטבר גם באדרנלים, טחול, מעי, אשכים, ריאות.
- מחשיד: פרוטאינוריה **בין** התקפי FMF.
- אבחנה: **ביופסיה** (כליה / רקטלית).

אבחנה:

- באזורים אנדמיים – מספיק **קליניקה** מכוונת.
- במקרים לא חד משמעיים – **בדיקה גנטית**.

טיפול:

- טיפול הבחירה **קו 1 – קולכיצין פומי יומי קבוע**. לא טוב קולכיצין IV או קולכיצין רק בהחמרות. מוריד את תכיפות וחומרת ההתקפים ומונע עמילואידוזיס. המינון הוא לרוב 1.2-1.8 מ"ג ליום. ת"ל נפוצות – GI: נפיחות בטנית, התכווצויות בטניות, אי סבילות ללקטוז, שלשול. הת"ל נמנעות חלקית אם מתחילים במינון נמוך ועולים בהדרגה. אם נלקח סביב התעברות (ע"י כל אחד מההורים) – מעלה קצת סיכון לטריזומיה 21. ההמלצה היא להמשיך לקחת בהיריון. בחולים מבוגרים עם איס"כ – יכול לגרום למיו-נוירופתיה.
- **קו 2** (למי שלא מגיב או לא יכול לקחת קולכיצין) – **מעכבי IL-1** כמו Canakinumab.

נושאים נוספים בריאומטולוגיה:

IgG-4 related disease:

- מחלה פיברואינפלמטורית המאופיינת ב**נטייה ליצירת נגעים דמויי גידול** ו**קליניקה אטופית**. המחלה יכולה להיות קלה, או לגרום לכשל איברים (לרוב סאב-אקוטי). לרוב ב**גברים בגיל העמידה**.
- **יכול לערב כל חלק בגוף, נפוצים**:
  - **לבלב** – AIP, גוש המדמה ממאירות. ראו פירוט מטה.
  - **רטרו-פריטונאום** – כאבי גב, פיברוזיס עד כדי חסימת אורטרים והידרונפרוזיס, בצקות בגפיים תחתונות.
  - **ריאות** – מחלה פרנכימטית או פלאורלית.
  - **כליות** – נפריטיס אינטרסטיציאלית כרונית, נדיר MGN. מקושרת להיפוקומפלמנטמיה.
  - **אאורטה** – אאורטיטיס/פרי-אאורטיטיס עם דיסקציות ואניוריזמות, יכולה להתקדם דיסטלית ולערב את ה-Iliacs.
  - **בלוטות רוק** ובלוטות **דמעות** (דמוי-שיוגרן, הגדלת בלוטות).
  - **עץ ביליארי** – צהבת חסימתית. מדמה PSC / כולנגיוקרצינומה.
  - רקמה **פרי-אורביטלית**.
  - בלוטות **לימפה** – הגדלה.
  - **בלוטת התריס** – Riedel's thyroiditis.
  - פחות שכיחים – ערמונית, פריקרד, מנינגים, היפופיזה, שדיים, כבד, עור ועוד.
- יכול להיות שנים באיבר אחד או לערב מספר איברים יחד. המחלה לרוב סאב-אקוטית / כרונית ובד"כ לא תלווה בחומים או עליית CRP.
- **הממצאים הפתולוגיים** משותפים לכל האיברים המעורבים – תסנין של **לימפוציטים ותאי פלסמה** עם אחוז גבוה של תאי פלסמה חיוביים ל-**IgG4**, פיברוזיס, פגיעה בכלי דם בעיקר ורידיים ו**אאוזינופיליה** של הרקמה. למרות זאת, פתולוגיה בלבד לא מספיקה לאבחנה.

- **במעבדה** – רמות מוגברות של **IgG4** בסרום ברוב המטופלים, אולם 30% שליליים. הרמות בקורולציה כלשהי לפעילות וחזרת המחלה.
- **מחלת לבלב** – היום נקראת **type 1 autoimmune pancreatitis** – כאב בטן קל, ירידה במשקל, צהבת חסימתית, מסה בלבלב, אי סבילות לגלוקוז (20-50%) – כלומר פגיעה אקסוקרינית ואנדוקרינית. בהדמיה – לבלב דמוי נקניקיה או הגדלה אזורית (מחשיד לממאירות).
- **טיפול**: לא תמיד צריך לטפל. מעורבות איברים חיוניים ← טיפול אגרסיבי. קו 1 – **סטרואידים** (טייפרינג ל-2-3 חודשים). בחולים עם חזרה או עמידות לסטרואידים – **Rituximab** (הגיוני, נוגדנים...) – יכול להיות קו ראשון במחלה מסכנת חיים או סיכון לרעילות מסטרואידים.

Osteoarthritis (OA):

- סוג הארתריטיס הנפוץ ביותר, היארעות בעליה. מהווה סיבה מובילה להגבלה תפקודית במבוגרים.
- **פתופיזיולוגיה:** מדובר במחלה ניוונית של המפרקים, בה המפרק עובר שינויים מבניים, כולל: שחיקה ואובדן סחוס עם היצרות המרווח המפרקי ← סקלרוזיס וציסטות של משטח העצם שמתחת לסחוס המפרקי, גדילת אוסטאופיטים בקצוות המפרק, סינוביטיס בדרגות שונות.
- **גורמי סיכון:** גיל, השמנה, נשים, גנטיקה, טראומה למפרק / עומס חריג על מפרק (ספורטאים).
- **מפרקים נפוצים:** ברך > ירך, בכפות ידיים – DIP, PIP, בסיס האגודל. MTP 1st, עמ"ש צוואר ולומבוסקראלי. בניגוד ל-RA, לרוב יש sparing של שורש כף היד, מרפק וקרסול (וב-RA לא נצפה למעורבות DIP שיש ב-OA).
- **קליניקה:**
  - **כאב** מפרקים **המחמיר בפעילות**, אם יש נוקשות בוקר היא <30 דקות, מגבלה תפקודית.
  - **נודולים במפרקי האצבעות** – DIP (Heberden's nodes), PIP (Bouchard's nodes).
- **אבחנה:**
  - קלינית. במסגרת הבירור אין צורך בבדיקות מעבדה, צילום או CT/MRI, אלא אם חושדים באבחנה אלטרנטיבית.
  - הממצאים הרדיולוגיים ב-OA אינם בקורולציה לחומרת הכאב.
  - ממצאים רדיולוגיים שניתן לראות במחלה מתקדמת – היצרות הסדק המפרקי, סקלרוזיס וציסטות של עצם סאב-כונדרלית, אוסטאופיטים בקצוות העצם (בניגוד ל-RA שם נראה ארוזיות שמכוונות למחלה מתקדמת).
  - בניקור המפרק נצפה לנוזל לא דלקתי. אם יש מעל 1000 WBC – לחשוב על אבחנה אחרת (דלקתית) לבעיה המפרקית.
- **טיפול:** מטרת הטיפול – הפחתת כאב ומניעת אובדן תפקוד.
  - שינוי אורח חיים (ירידה במשקל, פעילות גופנית), הורדת עומס מהמפרק (הימנעות מפעילות כואבת, סדים, יישור מפרקים שלא מסודרים), חיזוק השרירים שסביב המפרק (פיזיותרפיה).
  - טיפול תרופתי – אין תרופות שמשנות את מהלך המחלה! התרופות משמשות לטיפול סימפטומטי – אקמול (קו 1), NSAIDs סיסטמיים (להיזהר במבוגרים) / טופיקליים, אופיאטים, הזרקה תוך מפרקית של סטרואידים / חומצה היאלורונית (לא כ"כ הוכח).
  - ניתוח החלפת מפרק – שמור לחולים שכשלו על הטיפול שמרני.

נוגדנים ומחלות ראומטיות:

מחלה	נוגדנים אופייניים
סקלרודרמה (SS)	- ANA – חיובי ברוב החולים, לא ספציפי. - ב-dcSSc – Anti-topoisomerase (Scl70) ו-anti-DNA polymerase III. - ב-lcSSc – Anti-centromere.
מיופתיה	Anti-HMG CoA reductase
SLE	- ANA – ב-95%, הכי רגיש, לא ספציפי. - Anti-dsDNA – ספציפי, בקורולציה לפעילות המחלה. - Anti-Sm – ספציפי. - נוגדני APLA – לא ספציפי אבל מהווה קריטריון. - Anti-Ro באסוציאציה עם Sicca והתפתחות לופוס נאונטלי. - Anti-histone – drug induced lupus.
GPA	cANCA – בכ-90% מהחולים, לא משמש למעקב פעילות המחלה.
MPA	pANCA (anti-MPO) – בכ-75% מהחולים

EGPA	(anti-MPO) pANCA
Anti-GBM	ANCA
IBD	cANCA – קרוהן UC – pANCA
RA	Anti-CCP RF

ריאות:

אסתמה:

כללי:

- גורם הסיכון העיקרי לאסתמה הוא **נטייה אטופית**. אטופיה ניתן לזהות בעד 2/3 מחולי האסתמה, בעיקר בצורת רניטיס אלרגית (תופיע בכמחצית מחולי אסתמה), וגם בבני משפחתם של החולים. ברוב החולים ניתן גם למצוא רמות IgE מוגברות בסרום ותבחיני עור חיוביים לאלרגניים נשאפים.
- **טריגרים אפשריים להתלקחות אסתמה:**
  - אלרגנים – חשיפה בשאיפה ולא במזון. בתיווך IgE, תאי מאסט ובאזופילים. יכול לגרום לברונכוספאזם מיידי (early response) או ל-late response (2-24 שעות לאחר החשיפה, בתיווך דלקת). במידה ויש חשד לאטופיה או שיש רניטיס אלרגי – מומלץ להשלים בירור אלרגי (תבחין עורי ו-RAST).
  - איריטנטים – ריחות חזקים, עשן, נחלי ניקוי. לרוב התגובה היא קצרה (אך חשיפה ממושכת עלולה לגרום לסימפטומים קבועים).
  - זיהומים ויראליים – URTI.
  - פעילות גופנית ואוויר קר ויבש.
  - זיהום אוויר.
  - תרופות – העיקריות: חסמי ביתא (אפילו בטיפות עיניים, בעיקר BB לא סלקטיביים), אספירין. לציין ש-ACEi עלול לגרום לשיעול שיכול לחקות אסתמה אך לא להתקף.
  - חשיפה תעסוקתית – הסימנים ייעלמו בחופשות. יש להשלים תבחינים אלרגיים (עוריים ו-RAST). הטיפול העיקרי הוא הימנעות מחשיפה, וטיפול תרופתי לאסתמה במידת הצורך.
  - שינויים הורמונליים, היריון – סימפטומים יכולים להחמיר סביב ווסת, סביב מנופאוזה ובשליש מהנשים בהיריון.
- **Type 2 inflammation** – יכולה להופיע בחלק מחולי אסתמה. מנגנון דרך תאי Th2, עם **IL-4,5,13**. יתאפיין בעליית **IgE ואאוזינופילים** בדם / כיח. חולים אלו עם אסתמה קשה צפויים להגיב יותר לתרופות ביולוגיות.
- **אפידמיולוגיה:**
  - המחלה הכרונית הנפוצה ביותר.
  - השכיחות ממשיכה לעלות עם השנים – מיוחסת לעיור.
  - נפוצה יותר בילדים. בילדים נפוצה פי 2 יותר בבנים, אך יחס זה מתאזן ואף מתהפך במבוגרים.
  - ירידה בתמותה מאסתמה עם השנים מיוחסת לעליה בשימוש משאפי סטרואידים (ICS).
  - בעוד שאסתמה שמופיעה בילדות בחלקה הגדול חולפת, אסתמה שמופיעה בבגרות בד"כ לא חולפת.

אבחנה של אסתמה:

- שילוב של קליניקה יחד עם תפקודי ריאות מתאימים.
- אבחנה ודאית של אסתמה היא **קליניקה** מתאימה + **הפרעה חסימתית הפיכה** בספירומטריה.
- ה-cutoff של הפרעה חסימתית זה FEV1/FVC מתחת ליחס התקין לפי הגיל (לרוב מתחת ל-0.8 – לא מצוין בספר ערך, עפ"י הרצאה של ד"ר רביב).
- **הפיכות** מוגדרת כעליה של FEV1 ב-200 מ"ל **וגם** ב-12% – 15 דקות לאחר מתן מרחיבי סימפונות או מספר שבועות לאחר התחלת טיפול בסטרואידים (OCS או ICS).
- לפעמים בתפקודי ריאות ראשוניים לא תהיה הפרעה חסימתית ואז צריך לחפש אותה – ע"י הפסקת טיפול תרופתי שהמטופל מקבל למשך מספר שבועות ובדיקה חוזרת, או ע"י **מבחן תגר במטכולין** (האחרון פחות מומלץ). מבחן תגר מטכולין מוגדר כחיובי אם יש ירידה של FEV1 ב-20% לאחר מתן מינון נמוך יחסית של מטכולין (<400 מק"ג). ה-negative predictive value של מבחן תגר הוא גבוה – אם הוא שלילי זה כנראה לא אסתמה, אבל אם מבחן תגר הוא חיובי זה לא בהכרח אסתמה.

- לפעמים בתפקודי ריאות ראשוניים לא רואים את ההפיכות (אם המטופל למשל בזמן אקסרבציה) – אז מטפלים בו טוב ושוב מנסים לראות הפיכות.
- **Exhaled NO (FeNO)** – אינדיקטור של **דלקת אאוזינופילית** בדרכי האוויר. יכול לכוון ל- type 2 inflammation. עובר דיכוי בקלות ע"י ICS ולכן יכול לשמש **להערכת היענות** לטיפול בחולים שהערך ההתחלתי היה מוגבר. <u>לא משמש ככלי לאבחנת אסתמה</u>.

<u>טיפול אקוטי בהתקף חריף:</u>

- בהתקף בחומרה קלה-בינונית – אפשר להתחיל **בקהילה** עם טיפול ב-**β agonist** בתדירות של עד פעם בשעה. כמו כן אפשר **להעלות מינון ICS** פי 4-5. במידה וזה נכשל והמטופל צריך β agonist שעתי למשך מספר שעות – הפנייה לחדר מיון / מוקד חירום.
- **בחדר מיון** – יש **להעריך PEFR** או FEV1 (מעל 60% מכוון לתגובה טובה למרחיבי סימפונות בלבד). יש לטפל ב**אינהלציות SABA** בתדירות של עד כל 20 דקות (ניתן להוסיף גם **SAMA** = אנטי-כולינרגיים). אם זה נכשל – יש לתת **סטרואידים IV** (אין מקום לסטרואידים נשאפים בטיפול אקוטי!). יש לתת **חמצן** לתיקון היפוקסמיה. ניתן לשקול **LTRA** (כמו מונטלוקסט) ו**מגנזיום IV**. במידה ולא מצליחים להגיע ל-PEFR>60% או שישנה טכיפניאה קשה ופרסיסטנטית למשך מעל 4-6 שעות – לשקול אשפוז.
- טיפול **באשפוז** – **אינהלציות חוזרות** של מרחיבי סימפונות. לעיתים משתמשים ב-**NIPPV** לסיוע עם התעייפות נשימתית ולמניעת אינטובציה. ניתן להשתמש ב**חמצן מעורבב עם הליום** להורדת עבודת הנשימה. **אנטיביוטיקה** תינתן <u>רק אם יש סימנים של זיהום</u>.
- רוב המטופלים עם אסתמה מציגים היפוקפניאה, במידה ויש pCO2 תקין או כמעט תקין במטופל במצוקה נשימתית – יכול להעיד על כשל נשימתי קרב וצורך בהנשמה. **הנשמה פולשנית** יכולה להיות קשה במטופלים עם סטטוס-אסתמטיקוס לאור לחצי הנשמה גבוהים בשל resistance גבוה. יש לכוון לקצב נשימה נמוך ו/או נפחי הנשמה קטנים להורדת לחצי הנשמה, לעיתים במחיר של היפרקפניאה "**permissive hypercapnia**" (ובמידת הצורך תיקון תרופתי של החמצת). לעיתים שיתוק יכול לעזור.

<u>טיפול כרוני באסתמה:</u>

<u>אלגוריתם טיפול באסתמה:</u>

TABLE 287-5 Step Therapy for the Treatment of Asthma Ages 12+ (modified from GINA and NAEPP)

	Address exposures and comorbidities (see Tables 287-2 and 287-3) Confirm inhaler technique and optimize adherence Move up or down steps based on control (see Table 287-3)					
	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 6
Preferred regular therapy	None	None[a] or low-dose ICS[b]	Low-dose ICS/ formoterol	Medium-dose ICS/formoterol	Medium to high-dose ICS/LABA, + add-on LAMA	Anti-IgE or anti–IL-5 or anti–IL4-Rα; step 5 therapy as required
Alternative regular therapy	None	LTRA	Medium-dose ICS	High-dose ICS	Anti-IgE or anti–IL-5 or anti–IL4-Rα	OCS[c]
Adjunctive therapy			LTM and/or LAMA (especially LAMA at Step 5)			
As-needed reliever therapy	ICS/formoterol (low dose) or SABA[b]	ICS/formoterol (low dose), or PRN concomitant ICS and SABA[b] or SABA[e]	ICS/formoterol (low dose)[d]			

[a]If using as-needed ICS/formoterol or PRN concomitant ICS & SABA, this is an option. [b]National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) recommendation. [c]To be avoided as much as possible. [d]PRN ICS/formoterol only suggested for steps 3 and 4 by NAEPP. [e]If using low-dose ICS as regular therapy.

Abbreviations: ICS, inhaled corticosteroid; IL, interleukin; LABA, long-acting β-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LTM, leukotriene modifier; LTRA, leukotriene receptor antagonist; OCS, oral corticosteroid; PRN, as needed; SABA, short-acting β-agonist.

TABLE 287-4 Goals of Asthma Therapy

1. Reduction in symptom frequency to ≤2 times/week
2. Reduction of nighttime awakenings to ≤2 times/month
3. Reduction of reliever use to ≤2 times a week (except before exercise)
4. No more than 1 exacerbation/year
5. Optimization of lung function
6. Maintenance of normal daily activities
7. Satisfaction with asthma care with minimal or no side effects of treatment

- **הטיפול הוא stepwise**, כאשר העלייה במדרגת הטיפול היא במידה והמטופל לא עומד במטרות הטיפול (שמשמאל).
- **עפ"י GINA** כבר לא נותנים אף פעם משאף ונטולין – **בכל הרמות** נותנים **low dose ICS/Formoterol כ-reliever** (לפי הצורך). Formoterol זה LABA אבל שמתחיל לעבוד תוך 15 דקות. [זה שונה מהמלצות NAEPP (שם בהתחלה אפשר רק SABA) אבל הולכים בפועל לפי GINA].
- **טיפול באסתמה עפ"י שלבים:**

- **בשלב הראשון** אפשר לטפל רק ב-**ICS/Formoterol כ-reliever**.
- **בשלב השני** כבר נותנים **טיפול קבוע ב-ICS בלבד** עם **ICS/Formoterol כ-reliever**.
- **משלב שלישי** נותנים **טיפול קבוע ב-ICS/Formoterol** עם מינון ICS עולה + **ICS/Formoterol כ-reliever**. במידה ולא מספיק מוסיפים גם **LAMA**.
- **טיפול ביולוגי** שמור לחולים קשים שלא מצליחים להיות מאוזנים למרות טיפול במינונים גבוהים של ICS עם LABA.

- **באסתמה LABA אף פעם לא ניתן לבד** (ללא סטרואידים) – משום שהוכח שמתן שלו ללא סטרואידים **מעלה סיכון לתמותה**.
- הטיפול בביתא אגוניסטים באסתמה יותר יעיל מאשר אנטי-כולינרגים.

תרופות ספציפיות:

- **ביתא אגוניסט** – סיומת **-terol/-tamol** (כמו Formoterol, Vilanterol או Albuterol/Salbutamol=ונטולין).
- **מוסקרין אנטגוניסט** – סיומת **-ium** (כמו Ipatropium bromide – אירוונט).
- **ICS** – סיומת **-asone/-sonide** (כמו Fluticasone או Budesonide).
- **Montelucast**:
  - תרופה **פומית** המשתייכת לקבוצת ה**אנטי-לויקוטריאנים** (שהם ברונכוקונסטריקטורים פוטנטיים המיוצרים בעיקר ע"י תאי מאסט אך גם ע"י אאוזינופילים).
  - משפרים תפקודי ריאות ומפחיתים אקסרבציות, אך **לא באותה יעילות כמו מרחיבי סימפונות ו-ICS**, בהתאמה. יעילים גם בהפחתת סימפטומים של רניטיס אלרגית.
  - שימושים:
    - מניעת exercise-induced bronchoconstriction (בעיקר שימושיים למי שעושה פעילות גופנית סדירה שלא כדאי שייקח LABA כי יש אפקט טכיפילקסיס ל-LABA).
    - יעילים במיוחד ב-Aspirin-exacerbated respiratory disease (כי המנגנון של מחלה זו הוא יצירת לויקוטריאנים בתגובה לאספירין).
    - יעילות בינונית כטיפול add-on בחולים עם אסתמה לא נשלטת על ICS/LABA.
    - ניתן לשקול כטיפול חליפי לסטרואידים מינון נמוך ב-step 2 בילדים שחוששים עבורם מת"ל של ICS.
  - ישנה אזהרת בטיחות לגבי דיכאון ומחשבות אובדניות.
- **טיפול ביולוגי:**
  - **Anti-IgE** – **Omalizumab** – נוגדן המנטרל IgE חופשי. ניתן באסתמה קשה עם **IgE 30 ומעלה**, **יחד עם עדות לאלרגיה** בתבחין עורי או RAST. מפחית אקסרבציות ב-25-50% ומשפר סימפטומים, אך ללא השפעה על תפקודי ריאות. לא מוריד את רמות ה-IgE בדם. ניתן **SC** כל 2-4 שבועות. מעט ת"ל (אנאפילקסיס 0.2%). משמש גם במקרה של אורטיקריה כרונית קשה.
  - **Anti-IL-5/IL-5R** – **Benralizumab** / **Reslizumab** / **Mepolizumab**. ניתן במטופלים עם אסתמה קשה (על ICS מינונים גבוהים יחד עם 2 או יותר אקסרבציות שדורשות OCS בשנה), עם ספירת **אאוזינופילים של 300 ומעלה**. מוריד במהירות את ספירת האאוזינופילים. מפחית אקסרבציות ב-50% וכן משפר FEV1 וסימפטומים. מעט ת"ל.
  - **Anti-IL-4/13** – **Dupilumab**. ניתן בחולים עם אסתמה קשה ולא נשלטת עם **FeNO 20-25**. מפחית אקסרבציות ב-50%, מפחית סימפטומים ומשפר היטב FEV1. **יכול לגרום לאאוזינופיליה** באופן פרדוקסלי.

אמא אומרת מי פה הורס לי? זה הבן הרע המסומם (dope)

קבוצות ספציפיות של חולי אסתמה:

אסתמה קשה:

- 5-10% מהחולים.
- מוגדרת כאסתמה שלא ניתנת לאיזון למרות טיפול מיטבי, היענות טובה של החולה וטיפול מיטבי בגורמים שעלולים להחמיר את האסתמה. חולים אלו מתאפיינים בהתלקחויות חוזרות, צורך חוזר לטיפול בסטרואידים פומיים ונטייה לאשפוז למרות טיפול מיטבי.

- לציין כי עדיין באחוז גבוה ממטופלים אלו יש בעיה בהיענות או בטכניקה עם המשאפים. לכמעט מחצית מחולים אלו יש עדויות לדלקת אאוזינופילית פרסיסטנטית (אאוזינופילים גבוהים בדם או בכיח). חולים אלו שיש להם אקסרבציות חוזרות עם סבירות גבוהה משמעותית להגיב לתרופות ביולוגיות המכוונות לדלקת type 2. בקבוצה קטנה מחולים אלו אפשר לטפל במאקרולידים.
- **אפשרויות הטיפול** באסתמה קשה (בנוסף ל-ICS מינון גבוה ו-LABA):
  1. **הוספה של LAMA** לטיפול האחזקה (בישראל לא בסל).
  2. טיפול **ביולוגי** (ראו מעלה).
- מומלץ להימנע מטיפול קבוע ב-OCS (סטרואידים סיסטמיים), ואם צריך – במינון הנמוך ביותר שאפשר.

Aspirin-exacerbated respiratory disease:

- 5-10% מחולי אסתמה. נגרם מייצור יתר של לויקוטריאנים בתגובה למעכבי COX1.
- אסתמה שמופיעה בבגרות, קשה לשליטה, בנוכחות סימנים של דלקת type 2, אאוזינופיליה, סינוסיטיס, פוליפים נזאליים ואקסרבציות חמורות – אשר מופיעות לאחר נטילת אספירין.
- טיפול:
  - הימנעות מאספירין ו-NSAIDs (לרוב יכולים לסבול אקמול לחוסמי COX2 ספציפיים).
  - טיפול ב-Leukotriene modifiers.
  - ניתן לשקול דסנסיטיזציה לאספירין – מפחית סימפטומים נשימתיים ומאפשר טיפול כרוני באספירין למי שצריך אותו.
  - תרופות ביולוגיות – ובעיקר anti-IL4 (Dupilumab) ו-Anti-IL5 – יכולות להיות יעילות.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis:

- ל-1-2% מהחולים באסתמה תהיה שפעול דלקתי **מתווך IgE** בשל קולוניזציה של פטריות בדרכי האוויר, כאשר הכי נפוץ זה **Aspergillus fumigatus** הגורם ל-ABPA. נפוץ הרבה יותר בחולי **CF**.
- ABPA מאופיין בדלקת מסוג 2 בדרכי האוויר עם **IgE>1000**, **אאוזינופילים מעל 500**, **תבחין עורי** חיובי לאספרגילוס ונוכחות נוגדני **IgG ו-IgE ספציפיים לאספרגילוס**.
- המטופלים יכולים להתייצג עם קוצר נשימה, תסנין ריאתי, mucus plugs ו**ברונכיאקטזיות מרכזיות**. בעד 2/3 מהמטופלים יצמח אספרגילוס בתרביות כיח.
- **הטיפול** כולל טיפול סיסטמי אנטי-פטרייתי ב-**Itraconazole** או **Voriconazole** יחד עם **OCS**.

COPD:

סיווג חומרה:

- **GOLD (עפ"י ספירומטריה):**

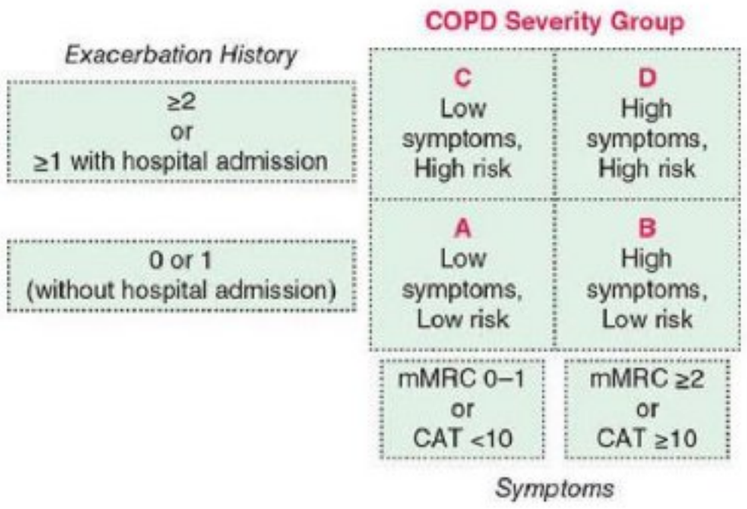
לשם אבחון COPD – צריך FEV1/FVC<0.7 ללא הפיכות משמעותית לאחר מרחיבי סימפונות.

TABLE 292-1 GOLD Criteria for Severity of Airflow Obstruction in COPD

GOLD STAGE	SEVERITY	SPIROMETRY
I	Mild	FEV_1/FVC <0.7 and FEV_1 ≥80% predicted
II	Moderate	FEV_1/FVC <0.7 and FEV_1 ≥50% but <80% predicted
III	Severe	FEV_1/FVC <0.7 and FEV_1 ≥30% but <50% predicted
IV	Very severe	FEV_1/FVC <0.7 and FEV_1 <30% predicted

- **עפ"י סימפטומים ותדירות התלקחויות:**

FIGURE 292-5 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity assessment. COPD severity categories are based on respiratory symptoms (based on the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale [mMRC] or COPD Assessment Test [CAT]) and annual frequency of COPD exacerbations. The mMRC provides a single number for degree of breathlessness: 0—only with strenuous activity; 1—hurrying on level ground or walking up a slight hill; 2—walk slower than peers or stop walking at their own pace; 3—walking about 100 yards or after a few minutes on level ground; 4—too breathless to leave the house or when dressing. The CAT is an eight-item COPD health status measure with Likert scale responses for questions about cough, phlegm, chest tightness, dyspnea on one flight of stairs, limitation in home activities, confidence in leaving the home, sleep, and energy. Range of total score is 0–40. Both mMRC and CAT are available from Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. *(Reproduced with permission from Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2017, ©.)*

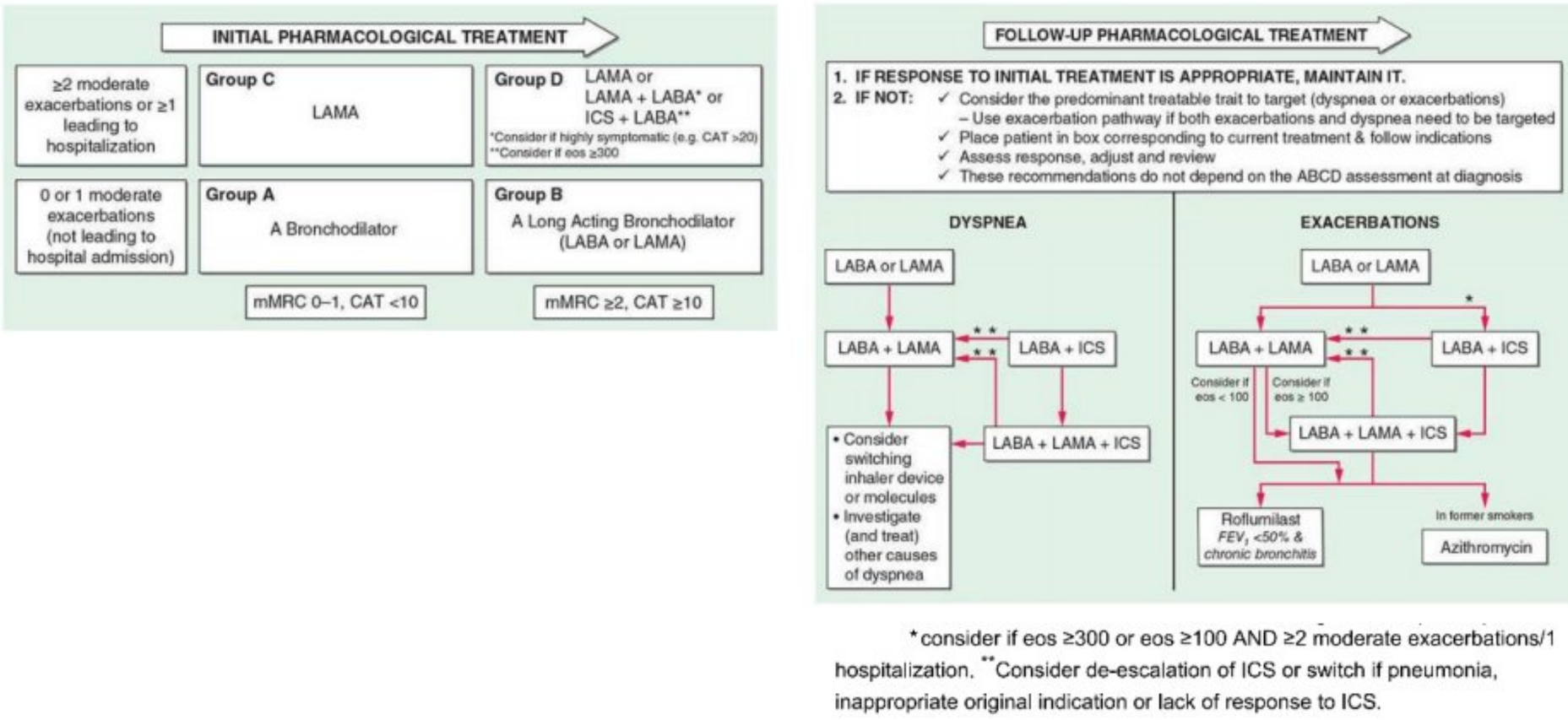


טיפול אקוטי בהתלקחות COPD:

- מרחיבי סימפונות – לרוב מטופלים מקבלים **SABA** + **SAMA**. תדירות המתן תלויה בחומרת ההתלקחות. לרוב מתחילים בטיפול באינהלציות (אולם, הוכח שהחלפה למשאפים בנוכחות חינוך נכון של המטופלים לשימוש בהם, הוא יעיל).
- תאופילין – methylxanthine. ניתן לשקול הוספה שלו, אולם אין הוכחות טובות ליעילותו, ויש לנטר רמות.
- **אנטיוביוטיקה** – זיהום חיידקי הוא נפוץ בהתלקחות COPD (בעיקר פניאומוקוק, המופילוס אינפלואנזה, מורקסלה וכלמידיה פניאומוניה). גם זיהומים ויראליים הם נפוצים. חולים עם התלקחות בינונית/קשה (כמו אלא המאושפזים) לרוב יטופלו באנטיביוטיקה, גם בהיעדר הוכחה של פתוגן, עם כיסוי החיידקים שלמעלה.
- **סטרואידים סיסטמיים** – בניגוד לטיפול כרוני בהם OCS לא מומלצים, בהתלקחות זה אחד מעמודי התווך של הטיפול. מפחיתים משך אשפוז, מזרזים החלמה ומפחיתים סיכון להתלקחות חוזרת. מחקר הראה שאין תועלת לטיפול במשך של 8 שבועות לעומת שבועיים. ההמלצות הנוכחיות – 30-40 מ"ג פרדניזון או מקבילה שלו, לרוב למשך 5-10 ימים, בחולה לא מאושפז.
- **חמצן** – לשמירת סטורציה 90% ומעלה. מחקרים הראו שמתן חמצן לא מוריד את האוורור (אך כן יכול להעלות קצת pCO2 בחלק מהחולים – בכל מקרה לא אמור למנוע מאיתנו לתת חמצן לחולה היפוקסי).
- **הנשמה –**
  - **NIPPV** – בחולים עם כשל נשימתי (pCO2>45) מפחית תמותה, צורך באינטובציה, סיבוכים ומשך אשפוז. ק"א- חוסר יציבות המודינאמית, מצב הכרה ירוד, חוסר יכולת לשתף פעולה, הפרשות מרובות או חוסר יכולת לפנותן, אבנורמליות קרניו-פציאלית או טראומה שמונעת התאמה טובה של המסיכה, השמנת יתר קיצונית או כוויות משמעותיות.
  - **הנשמה פולשנית** – למטופלים עם מצוקה נשימתית ניכרת למרות טיפול, היפוקסמיה מסכנת חיים, חמצת נשימתית קשה, מצב הכרה ירוד משמעותית, הפסקת נשימה או חוסר יציבות המודינאמית. חשוב לתת מספיק זמן לאקספיריום. התמותה באותו אשפוז לחולים שנזקקו להנשמה – 17-30%.

טיפול כרוני ב-COPD:

- **טיפולים שהוכחו כמפחיתי תמותה:**
  - **הפסקת עישון** – יש להמליץ על סיוע תרופתי ועל תמיכה.
  - **חמצן קבוע למטופלים היפוקסיים באופן כרוני** (סטורציה במנוחה 88% ומטה, או 89% ומטה בנוכחות יל"ד ריאתי / איס"ל ימנית / אריתרוציטוזיס) – השיפור בתמותה נמצא בקורולציה למשך השימוש היומי. השיפור בתמותה הוא דרך הפחתת יל"ד ריאתי ← הפחתת איס"ל ימין.
  - **Lung-volume reduction surgery (LVRS)** – במטופלים נבחרים עם אמפיזמה. הכי ירוויחו אלו עם אמפיזמה בעיקר באונות עליונות, ועם יכולת ביצוע מאמצים נמוכה לאחר ניסיון שיקום. ק"א- FEV1<20% יחד עם אמפיזמה דיפוזית ב-CT או DLCO<20% - בסיכון גבוה לתמותה מהניתוח.
  - עבודות חדשות מצביעות על כך ש-triple inhaled therapy (LABA + LAMA + ICS) מפחיתות תמותה במטופלים נבחרים.
- **אלגוריתם טיפול:**



- **<u>קו ראשון – מרחיבי סימפונות</u> ארוכי טווח:**
  - **LAMA** – משפרים סימפטומים, מפחיתים אקססרבציות. ת"ל- פה יבש. מחקרים גדולים הראו טרנד של הפחתת תמותה במטופלים שקיבלו Tiotropium.
  - **LABA** – משפרים סימפטומים, מפחיתים אקססרבציות (אך פחות מ-LAMA). ת"ל- טרמור וטכיקרדיה.
  - **LABA+LAMA** – משפר תפקודי ריאות יותר מכל תרופה בנפרד, מפחית אקססרבציות.
- **ICS** – מפחית אקססרבציות. בעיקר יעיל כשרמות האאוזינופילים בדם גבוהות (מתחת ל-100 לא יעיל). יישקל במטופלים עם אקססרבציות תכופות ואאוזינופילים מוגברים, ובמידה והחולה התייצב לשקול להפסיק אותו. <u>ICS לעולם לא יהיה בשימוש לבד ב-COPD!</u> (כלומר – באסתמה אף פעם לא נותנים LABA לבד ללא ICS, וב-COPD אף פעם לא נותנים ICS לבד ללא LAMA ו/או LABA). ת"ל- שימוש מקושר לקנדידיאזיס אורופרינגיאלי ופניאומוניה, ובחלק מהמחקרים העלה קצב איבוד מסת עצם ותדירות קטרקט.
- תאופילין – לא קו ראשון. דורש מעקב רמות.
- **<u>שיקום ריאות</u>** – <u>נמצא כמשפר איכות חיים, דיפניאה ויכולת ביצוע מאמצים, ומפחית תדירות אשפוזים</u>.

- **תרופות לחולים עם אקססרבציות תכופות <u>שלא הגיבו לקודמים</u>:**
  - **Roflumilast** – מעכב PDE4. מפחית אקססרבציות, לא מאוד משפיע על סימפטומים ותפקודי ריאה. ניתן לתת במטופלים עם COPD קשה + ברונכיטיס כרוני. ת"ל- בחילות, שלשולים, ירידה במשקל – נפוצות.
  - **אזיתרומיצין** – בעלת אפקט אנטי-מיקרוביאלי ואנטי-אינפלמטורי. טיפול יומיומי באזיתרומיצין בחולים שסבלו מהתלקחות בחצי השנה שקדמה לטיפול – הראה <u>ירידה בתדירות אקססרבציות ובמשך הזמן עד האקססרבציה הראשונה</u>. תינתן לחולים <u>שכבר לא מעשנים</u>, <u>ללא תלות בנוכחות זיהום ריאתי</u>.
- **<u>טיפול כרוני ב-OCS אינו מומלץ</u>** – מקושר לת"ל מרובות, ובמחקר שבדק הפסקת טיפול כרוני בהם <u>לא הייתה השפעה על תדירות אקססרבציות, איכות חיים או תפקודי ריאה</u> (זאת בניגוד לטיפול בהתלקחות חריפה ש-OCS מהווים עמוד תווך בטיפול).

<u>נקודות נוספות על COPD:</u>

- **אמפיזמה בתפקודי ריאות** – תתאפיין בתפקודי ריאות חסימתיים יחד עם DLCO נמוך. עוד דברים שיכולים לגרום לדיפוזיה ירודה: מחלת ריאות אינטרסטיציאלית (אז נראה תפקודי ריאה רסטרקטיביים עם נפחים נמוכים) ויל"ד ריאתי (אז נראה תפקודי ריאות תקינים).
- **חסר α1-Antitrypsin (α1-AT):**
  - ישנם 3 אללים נפוצים של הגן ל-α1-AT: M- תקין, S- מקושר לחסר קל, Z- מקושר לחסר קשה. במקרים נדירים יש אלל null שבו אין בכלל ייצור של האנזים. כאשר יש Z-Z או null-Z זה נקרא Pi^z, שזאת הצורה הכי נפוצה של חסר קשה של α1-AT.

- רק ב-1% מחולי COPD קיים חסר קשה של האנזים. מנגד, לא כל המטופלים עם חסר קשה של האנזים יפתחו COPD.
- עישון הוא ג"ס משמעותי לפיתוח COPD בחולים אלו – חולים עם חסר קשה של האנזים שמעשנים הרבה פעמים יפתחו COPD בגיל מוקדם. אסתמה ומין זכר גם מעלים סיכון לפיתוח COPD בחולים אלה.
- האמפיזמה בחולים עם חסר α1-AT היא פאן-לובולרית ומתפתחת בעיקר באונות תחתונות (בניגוד לאמפיזמה מעישון בלבד שהיא צנטרי-לובולרית ומתפתחת בעיקר באונות העליונות ובחלקים העליונים של האונות התחתונות).
- מומלץ לשלול חסר α1-AT בכל חולה COPD או אסתמה עם הפרעה חסימתית כרונית. אבחנה זו חשובה בעיקר בהיעדר ג"ס קלאסיים כמו גיל מבוגר, עישון סיגריות או חשיפה תעסוקתית.
- בנוסף לאמפיזמה, חסר α1-AT מקושר גם לסיכון מוגבר לפיתוח ווסקוליטיס מסוג GPA – ככה"נ בשל העובדה ש-α1-AT מעכב את האנזים PR3 (המהווה את אתר המטרה של cANCA).
- בדיקת הסקר המקובלת היא רמת האנזים בדם. במטופלים עם רמה נמוכה – האבחנה הדפיניטיבית דורשת זיהוי הסוג של החסר (סוג ה-PI), דבר שמתבצע לרוב ע"י מיקוד איזואלקטרי של סרום / פלזמה. בדיקה מולקולרית יכולה להתבצע עבור האללים הנפוצים של PI (Z,M,S) ריצוף גנטי יכול לזהות גם מוטציות נדירות.
- הטיפול הוא ב-**α1-AT augmentation therapy** – עירוי IV פעם בשבוע של α1-AT. יינתן רק לחולים עם חסר קשה של α1-AT (מתחת ל-11) עם עדות למחלה ריאתית. מחקרים הראו שלחולים אלה מעכב התקדמות אמפיזמה. לעומת זאת, בחולים עם חסר קשה ללא עדות למחלה בתפקודי ריאה או CT אין אינדיקציה לטיפול.

מחלות של הפליאורה:

Pleural effusion:

גורמים:

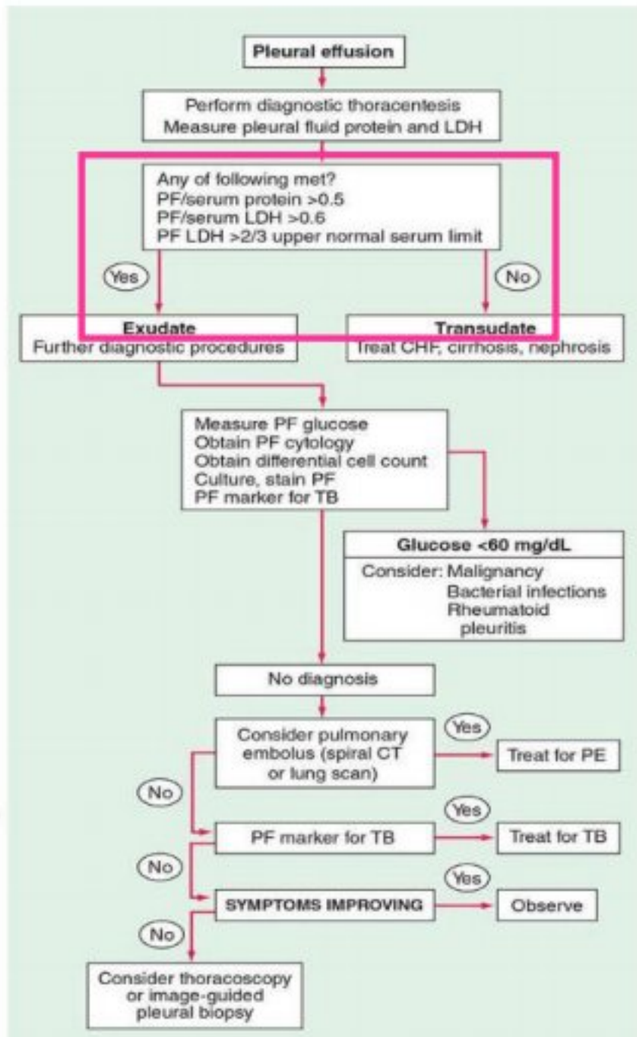
Transudative Pleural Effusions

1. Congestive heart failure
2. Cirrhosis
3. Nephrotic syndrome
4. Peritoneal dialysis
5. Superior vena cava obstruction
6. Myxedema
7. Urinothorax

Exudative Pleural Effusions

1. Neoplastic diseases
   a. Metastatic disease
   b. Mesothelioma
2. Infectious diseases
   a. Bacterial infections
   b. Tuberculosis
   c. Fungal infections
   d. Viral infections
   e. Parasitic infections
4. Gastrointestinal disease
   a. Esophageal perforation
   b. Pancreatic disease
   c. Intraabdominal abscesses
   d. Diaphragmatic hernia
   e. After abdominal surgery
   f. Endoscopic variceal sclerotherapy
   g. After liver transplant
5. Collagen vascular diseases
   a. Rheumatoid pleuritis
   b. Systemic lupus erythematosus
   c. Drug-induced lupus
   d. Sjögren syndrome
   e. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener)
   f. Churg-Strauss syndrome
6. Post–coronary artery bypass surgery
7. Asbestos exposure
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Meigs' syndrome
11. Yellow nail syndrome
12. Drug-induced pleural disease
    a. Nitrofurantoin
    b. Dantrolene
    c. Methysergide
    d. Bromocriptine
    e. Procarbazine
    f. Amiodarone
    g. Dasatinib
13. Trapped lung
14. Radiation therapy
15. Post–cardiac injury syndrome
16. Hemothorax
17. Iatrogenic injury
18. Ovarian hyperstimulation syndrome
19. Pericardial disease
20. Chylothorax

גישה לאבחנה של תפליט פלאורלי:



- **Light's criteria:**
  1. יחס חלבון בנוזל לסרום >0.5
  2. יחס LDH בנוזל לסרום > 0.6
  3. LDH בנוזל מעל 2/3 מגבול עליון של נורמה

  אם אחד מהנ"ל מתקיים – אקסודט.
- Light's criteria מזהה באופן מוטעה טרנסודט כאקסודט ב-25% מהמקרים. אם נוזל מזוהה כאקסודט עפ"י הקריטריונים אך למטופל קלינית יש מצב המחשיד כמוביל להיווצרות טרנסודט, יש לחשב **גרדיאנט בין החלבון בסרום לנוזל** (חלבון בסרום פחות חלבון בנוזל), ואם הוא **>3.1** ← אפשר להתייחס כטרנסודט.

גורמים לתפליט טרנסודטיבי:

- **תפליט משני לאיס"ל:**
  - הגורם הנפוץ ביותר לתפליט פלאורלי.
  - **אין צורך בניקור אבחנתי של הנוזל, אלא אם**: הנוזל חד צדדי או מאוד **אסימטרי**, החולה עם **חום או עם כאב** חזה פלאוריטי, או ש**טיפול תרופתי באי ספיקת לב לא שיפר** את התפליט.
  - בכל שאר המקרים – הטיפול הוא באיס"ל.
  - במידה ומנקרים את הנוזל – **BNP>1500** בנוזל הוא אבחנתי לתפליט משני לאיס"ל.
- **הידרותוקס הפאטי:**
  - מופיע בכ-5% מחולים עם צירוזיס ומיימת.
  - לרוב התפליט בצד ימין ולרוב גורם לדיספניאה משמעותית.
- **תסמונת נפרוטית**

גורמים לתפליט אקסודטיבי:

- **תפליט פארא-פניאומוני:**
  - יכול להיות משני לדלקת ריאות חיידקית, אבצס ריאתי או ברונכיאקטזיות. לרוב עם רוב נויטרופילי.
  - הסיבה הנפוצה ביותר לתפליט אקסודטיבי בארה"ב (במדינות מתפתחות – יותר TB).
  - אמפיאמה = תפליט בעל מראה מוגלתי.
  - ניתן להדגים את הנוזל בצ"ח (lateral decubitus), CT או US.
  - **טיפול:**
    - אם הנוזל החופשי מרחיק את הריאה מקיר ביהח"ז ב**מעל 1 ס"מ** ← אינדיקציה ל**ניקור טיפולי**.
    - **גורמים המצביעים על תפליט פאראפניאומוני מסובך** (שסביר שיצריך פרוצדורה יותר אינבזיבית מניקור הנוזל) – בסדר חשיבות עולה: נוזל **מנורתק** < **pH<7.2** < **גלוקוז<60** < **תרבית או צביעת גרם חיובית** < **מוגלה ברורה** (=אמפיאמה).
    - **במידה וישנה חזרה של הנוזל** לאחר ניקור טיפולי ראשוני או אם **אחד מהגורמים** שלמעלה קיים – יש **לחזור על ניקוז טיפולי**. **אם לא ניתן להוציא את כל הנוזל** עם ניקור טיפולי, יש **לשקול** אחד מהבאים:
      - **נקז** חזה (chest tube) **יחד עם** קומבינציה של תרופה פיברינוליטית (כמו **tPA**) ו-**DNAse**.
      - **תורקוסקופיה** עם פירוק ההידבקויות.
    - במידה וגם הנ"ל **לא יעילים** – שקילת **דקורטיקציה**.

הערה: עפ"י השחזורים (חזר על עצמו), בניגוד למה שכתוב בספר (שבשלב ראשון צריך לחזור על ניקור טיפולי ואז להתקדם לנקז) – הגורמים שפורטו (נוזל מנורתק, pH<7.2, גלוקוז<60, תרבית / צביעת גרם חיובית, מוגלה) – הם אינדיקציה להכנסת נקז חזה כבר לאחר הניקור הראשון, ואם זה לא עובד אז להזריק דרכו תרופה פיברינוליטית ו-DNAse או תורקוסקופיה.

- **תפליט משני לממאירות:**
  - הסיבה השנייה הכי נפוצה לאקסודט.
  - 3 סוגי הסרטן שגורמים ל-75% מהמקרים של תפליט פלאורלי ממאיר: **ריאות**, **שד**, **לימפומה**.
  - התלונה הנפוצה – דיספניאה שהיא לא פרופורציונלית לכמות הנוזל שנראה.
  - הנוזל יהיה אקסודטיבי, בעומס גידולי גבוה נצפה לגלוקוז נמוך.
  - אבחנה – ע"י **ציטולוגיה** של הנוזל. אם שלילית והחשד גבוה – **תורקוסקופיה** (ואז כבר עושים הדבקת פליאורות למנוע הישנות נוזל) / **ביופסיית מחט** של עיבוי או נודולים בפליאורה תחת US או CT.
  - היות שבשלב שבו יש כבר נוזל פליאורלי ממאיר הסרטן כבר מעבר ליכולת ריפוי, הטיפול הוא לרוב סימפטומטי – אם הדיספניאה פוגעת באיכות החיים ויש שיפור לאחר ניקוז – ניתן לשקול **נקז קבוע** (פלורקס) או הכנסת **sclerosing agent** (כמו דוקסילין) דרך נקז חזה.
- **מזותליומה:**
  - גידולים ראשוניים של תאי מזותל (תאים שמרפדים את דפנות החלל הפליאורלי).
  - לרוב מקושר לחשיפה ל**אזבסט**.
  - **קליניקה:** קוצנ"ש וכאבים בחזה.

- בצ"ח – **תפליט** פליאורלי, **עיבוי פליאורה** מפושט, **המיתורקס מכווץ**.
- **אבחנה** – **ביופסיית מחט** תחת הדמיה או ביופסיה ב**תורקוסקופיה**.
- מזותליומה עלולה להתפתח גם בפריטונאום (ואז תתבטא כמיימת). אין קשר לעישון. קשר חזק לאזבסט – מעל 80% מהחולים, יכולה להתפתח גם לאחר חשיפה יחסית קצרה לאזבסט עשרות שנים לאחר החשיפה. אולם, המחלה נדירה יחסית – שכיחותה נמוכה משמעותית מזו של סרטן ריאה גם בחשופים לאזבסט. אין טיפול יעיל לגידול (היחיד הוא ניתוחי אבל נדיר שאפשר להסיר את כל הגידול), לרוב יוביל למוות של החולה בעיקר בשל התקדמות מקומית.

- **תפליט משני ל-PE:**
  - הסימפטום הנפוץ ביותר – דיספניאה.
  - הנוזל כמעט תמיד אקסודטיבי (אך יכול גם להיות טרנסודט).
  - אבחנה ע"י CT פרוטוקול PE או מיפוי ריאות. טיפול כמו כל PE.
  - עם יש גדילה של הנוזל לאחר טיפול בא"ק – לחשוב על הישנות PE או סיבוך אחר.
- **תפליט משני ל-TB:**
  - באזורים שונים בעולם מהווה גורם מספר 1 לתפליט אקסודטיבי.
  - לרוב מופיע ב-TB ראשוני (תגובת רגישות יתר לחלבוני TB בחלל הפליאורלי).
  - קליניקה: חום, ירידה במשקל, דיספניאה, כאב פלאוריטי.
  - הנוזל הפליאורלי יהיה אקסודטיבי עם <u>רוב לימפוציטרי</u> ומיעוט תאי אפיתל.
  - אבחנה: מרקרים של TB בנוזל (ADA או INF-γ גבוהים) / תרבית חיובית ל-TB מהנוזל / ביופסיה מהפליאורה / תורקוסקופיה.
  - <u>טיפול כמו TB ריאתי</u>.
- **תפליט משני לזיהום ויראלי:** הרבה פעמים לא מאובחן, חולף ספונטנית ללא השפעות ארוכות טווח.
- **כילותורקס:**
  - נגרם כאשר יש פגיעה ב-thoracic duct – <u>מטראומה</u> (הכי נפוץ, לרוב ניתוח חזה) <u>או גידול</u> במדיאסטינום. לכן, במידה ואין טראומה ברורה – צריך להשלים lymphangiogram ו-CT של המדיאסטינום להדגמת בלוטות לימפה.
  - בניקור הנוזל – יציאת נוזל חלבי עם טריגליצרידים > 110.
  - <u>טיפול: Chest tube + אוקטראוטייד</u>. אם נכשל – חסימה של ה-thoracic duct בגישה מלעורית / ליגציה.
  - <u>יש להימנע מניקוז ממושך</u> של הנוזל – עלול לגרום לתת-תזונה ופגיעה חיסונית.
- **המותוטרקס:** כאשר יוצא נוזל פלאורלי דמי, וההמטוקריט מעל מחצית ממה שבדם פריפרי. לרוב בשל טראומה, יכול להיות מקרע של כל"ד או גידול. הטיפול הוא לרוב נקז חזה, כאשר אם הדימום מעל 200 מ"ל בשעה – שקילת אמבוליזציה אנגיוגרפית או ניתוח תורקוסקופי / פתוח.
- **תפליט משני ל-Rheumatoid arthritis:**
  - למחלה ריאתית בחולי RA מספר ביטויים אפשריים, העיקריים: מחלה פליאורלית (השכיחה ביותר – פלאוריטיס, תפליט פלאורלי ועוד), ILD, ברונכיאקטזיות, נודולים ראומטיים, טוקסיות של תרופות (MTX, anti-TNF ועוד), וסקוליטיס, זיהומים (בשל דיכוי חיסוני) ועוד.
  - התפליט ב-RA הוא אקסודטיבי עם מונוציטים ונויטרופילים ובעל **ריכוז גלוקוז נמוך**.

<u>נקודות נוספות:</u>

- **<u>גלוקוז <60 – מכוון לזיהום חיידקי, ממאירות או RA.</u>**
- עמילאז מוגבר בנוזל מכוון לקרע בוושט או פנקראטיטיס.
- בתפליט פלאורלי משני לתרופות – לרוב הנוזל יהיה אאוזינופילי.
- לאחר CABG – תפליט יהיה לרוב משמאל. תפליט בשבועות הראשונים – לרוב דמי וחולף לאחר ניקוז או שניים, אם מופיע מאוחר יותר – לרוב יהיה צהוב וצלול עם רוב לימפוציטרי ונוטה לחזור.

<u>פניאומוטורקס:</u>

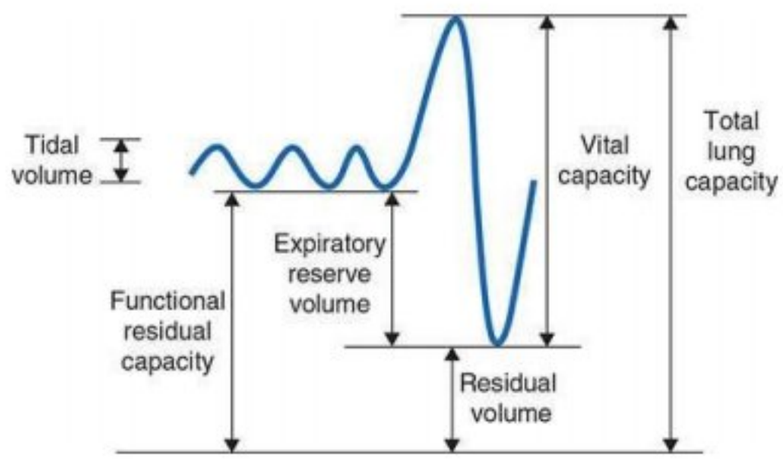
- הימצאות של אוויר בחלל הפליאורה.

- יכול להיות **טראומטי** (טראומה חודרת או קהה, יכול גם יאטרוגני) או **ספונטני** (=ללא טראומה). בתוך הספונטני יכול להיות **ראשוני** (= ללא מחלת ריאות ברורה, כמעט תמיד במעשנים) או **שניוני** (= עם מחלת ריאות ברקע). טנשן פניאומוטורקס = הלחץ בחלל הפליאורלי חיובי לכל אורך מעגל הנשימה.
- <u>טיפול בחמצן</u> כחלק מניהול המצב מאפשר שמירה על סטורציה אך גם מאפשר החלפה של החנקן בחלל הפלאורלי (שלא יכול להיספג) בחמצן שכן נספג.
- דגשים לפי סוג:
  - **Primary spontaneous** –בד"כ נגרם מקרע של שלפוחית אפיקלית. כמעט רק במעשנים. בכמחצית תהיה חזרה. הטיפול הראשוני הוא אספירציה פשוטה, אם הריאה לא מתנפחת חזרה או שמדובר בחזרה – תורקוסקופיה עם stapling של הבועית ו-pleural abrasion (הדבקה של הפליאורה הפריאטלית לויסצרלית) – יעיל בכמעט 100% למניעת חזרה.
  - **<u>Secondary pneumothorax</u>** – <u>בעיקר בשל COPD</u>. <u>יותר מסכן חיים</u>. <u>כמעט תמיד יצריך נקז חזה</u>, והרוב גם יזדקקו לניתוח עם stapling של הבועית ו-pleural abrasion. אם לא מועמד לניתוח – ניתן לנסות pleurodesis (הזרקת דוקסילין או טלק לחלל הפליאורלי).
  - **Traumatic pneumothorax** – הטיפול הוא נקז חזה (אלא אם ממש קטן). אם יש המופניאומותורקס – נקז אחד כלפי מעלה לניקוז אוויר ושני כלפי מטה לניקוז דם. יאטרוגני (לרוב משני לניקוז נוזל פלאורלי או הכנסת central line. ברוב המקרים יכול להיות מנוהל עם <u>חמצן</u> ואספירציה פשוטה, ואם לא מסתדר אז נקז חזה.
  - **<u>Tension pneumothorax</u>** – <u>לרוב קורה בזמן הנשמה</u> או החייאה. מסכן חיים – בשל פגיעה נשימתית והמודינאמית. רמזים: קושי להנשים בהחייאה ולחץ PIP גבוה. האבחנה בב"פ (המיתורקס גדול ללא קולות נשימה, הדיות יתר בניקוש, סטיית מדיאסטינום קונטרא-לטרלית, יחד עם <u>ירידת ל"ד ודסטורציה</u>). <u>הטיפול – needle</u> (מחט גדולה מרווח בינ"צ 2 אנטריורי) <u>← נקז חזה</u>.

<u>הפרעות בתפקודי ריאה:</u>

<u>שונות:</u>

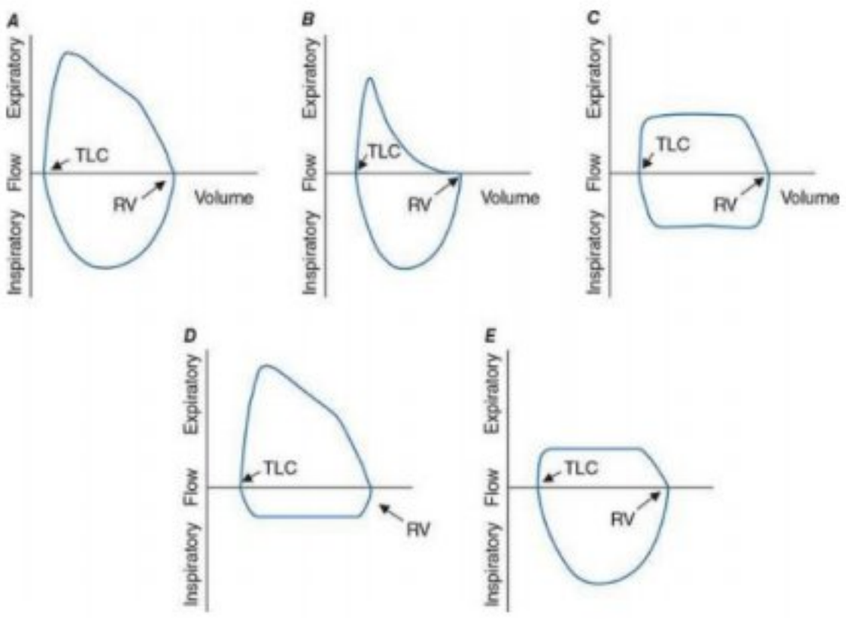
- **נפחים:**



- **נוסחת הגז האלוואולרית:** $PaO_2 = FiO_2 \times (P_{bar} - P_{H_2O}) - PaCO_2/R$

<u>תפקודי ריאות:</u>

<u>צורת גרפים flow-volume loops:</u>



- **הפרעה רסטרקטיבית** (השמנה, IPF...) – מיניאטורה של גרף תקין (צורה תקינה בנפחים קטנים) עם תזחה של הגרף ימינה.
- **הפרעה אובסטרוקטיבית**:
  - חסימה של **דרכי אוויר תחתונות** (אסתמה, ברונכיטיס) – גרף אקספיריום קעור (scooping) אחרי הפיק. B בתמונה.
  - חסימה של **דרכי אוויר עליונות** (כמו גויטר ענק) – פלטו אינספירטורי ו/או אקספירטורי: בחסימה מעל ה- thoracic inlet הפלטו יהיה באינספיריום (כי באינספיריום הלחץ בבית החזה שלילי ובצוואר גבוה יותר וזה דוחף את החסימה

לריאות). לעומת זאת בחסימה אינטרא-תורקלית הפלטו יהיה באקספיריום (כי בזמן האינספיריום הריאות וכן הגורם החוסם יוצאים החוצה). C-E בתמונה.

<u>פענוח תפקודי ריאות:</u>

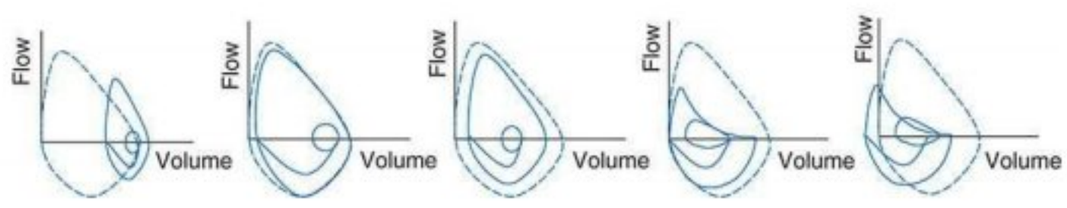
- **הערכים התקינים** הם מעל 85% מהצפוי (85-115%), חוץ מ-FEV1/FVC שהיחס (לא משווים לצפוי) צריך להיות מעל 0.7, ו-Resistance שצריך להיות מתחת ל-2 במצב תקין.
- ה-hallmark של **מחלה חסימתית** הוא **FEV1/FVC<0.7** ושל מחלה **רסטריקטיבית** הוא **TLC<80%**. כלומר בשביל לאבחן מחלה רסטרקטיבית צריך גם נפחי ריאה ולא רק ספירומטריה.
- בשלב ראשון מסתכלים על **יחס FEV1/FVC**: אם מתחת ל-0.7 מכוון להפרעה **חסימתית**, ואם מעל – תקין / הפרעה **רבסטריקטיבית**. בשלב הבא מסתכלים על **נפחי ריאה והדיפוזיה** לשם קביעת ההפרעה.

<u>מצבים ספציפיים:</u>

:Pulmonary fibrosis

- מצבי Recoil פנימה מוגבר.
- הריאה נוטה להתכווץ ולכן **<u>כלל הנפחים</u>** (<u>TLC, FRC, RV, FVC</u>) **<u>נמוכים</u>**.
- אמנם FEV1 גם נמוך בהתאם אך הזרימה החוצה באופן יחסי גבוהה ולכן **<u>יחס FEV1/FVC תקין או גבוה</u>**. אין השפעה על ה-resistance.
- **<u>דיפוזיה</u>** תהיה **<u>נמוכה</u>** – <u>סימן מוקדם ורגיש ל-ILD</u>.
- לציין כי יש מחלות אינטרסטיציאליות אחרות (כמו סרקואידוזיס) בהן יש תבנית משולבת רסטרקטיבית עם חסימתית.

	Restriction due to increased lung elastic recoil (pulmonary fibrosis)	Restriction due to chest wall abnormality (moderate obesity)	Restriction due to respiratory muscle weakness (myasthenia gravis)	Obstruction due to airway narrowing (acute asthma)	Obstruction due to decreased elastic recoil (severe emphysema)
TLC	60%	95%	75%	100%	130%
FRC	60%	65%	100%	104%	220%
RV	60%	100%	120%	120%	310%
FVC	60%	92%	60%	90%	60%
FEV_1	75%	92%	60%	35% pre-b.d. 75% post-b.d.	35% pre-b.d. 38% post-b.d.
R_{aw}	1.0	1.0	1.0	2.5	1.5
DL_{CO}	60%	95%	80%	120%	40%



הפרעה מבנית של בית החזה:

- **<u>השמנה</u>** משמעותית, **קיפוסקוליוזיס** קשה.
- ה-recoil פנימה תקין ואין בעיה בתפקוד שרירי הנשימה, אבל ה-Recoil של בית החזה החוצה פגום. לכן, <u>רק **FRC נמוך**</u> (כלומר נקודת המנוחה בתום נשיפה פאסיבית היא בנפח קטן יותר).
- היות ששרירי הנשימה תקינים, **<u>נפחי הקיצון</u>** (<u>TLC ו-RV</u> שדורשים הפעלת שרירים כדי להגיע אליהם) **<u>תקינים</u>**.
- תיתכן היפוקסמיה קלה (בשל סגירת דרכי אוויר באזורים דפנדנטיים). הזרימה תקינה (FEV1 ו-FEV1/FVC תקינים).
- דיפוזיה תקינה אלא אם יש OSA ויל"ד ריאתי משני.

פגיעה בחוזק השרירים:

- למשל **<u>מיאסטניה גראביס</u>**.
- כאן <u>הנפחים הפאסיביים (FRC) נשארים תקינים</u> אבל **מה שדורש שרירים** (להגיע לנפחי הקיצון) **נפגע** ולכן **<u>TLC נמוך ו-RV גבוה</u>**, ובעקבות זאת <u>FVC ו-FEV1 נמוכים</u> (כי הגבולות צומצמו).
- <u>דיפוזיה תקינה</u>. חמצון תקין אלא אם יש אתלקטזיס.

חסימת דרכי אוויר בשל קוטר קטן:

- **אסתמה** – scooping של צורת הגרף. **<u>FEV1 נמוך</u>** ויחס **<u>FEV1/FVC נמוך</u>**, עם **<u>הפיכות</u>** <u>ע"י SABA או טיפול כרוני ב-ICS (מוגדרת ע"י עליית FEV1 ב-200 מ"ל וגם 12%)</u>. TLC תקין. ייתכן FRC ו-RV מוגברים (כליאת אוויר) ועקב כך FVC נמוך. Resistance מוגבר. תיתכן היפוקסמיה קלה בשל נאדיות חסומות ע"י דרכי אוויר סגורות. **דיפוזיה תקינה** ואף מוגברת.
- **ברונכיטיס כרונית** – אותם מאפיינים כמו אסתמה, רק **ללא הפיכות**.

אמפיזמה:

- חסימת דרכי אוויר בשל ירידה ב-Recoil.
- גורם להיפראינפלציה, עם **TLC גבוה**, FRC מוגבר, **RV מאוד מוגבר**.
- FVC נמוך ו-**FEV1 נמוך** לרוב עם **יחס FEV1/FVC נמוך**. בגרף scooping + ספייק בתחילת האקספיריום.
- **הדיפוזיה ירודה** בשל הפגיעה הפרנכימטית, אולם הסטורציה יכולה להיות תקינה היות שגם הפרפוזיה ירודה, אבל במאמץ קל הסטורציה צונחת.

מחלה ווסקולרית:

- **יל"ד ריאתי או PE**.
- הנפחים והזרימות תקינים, **רק הדיפוזיה ירודה**.

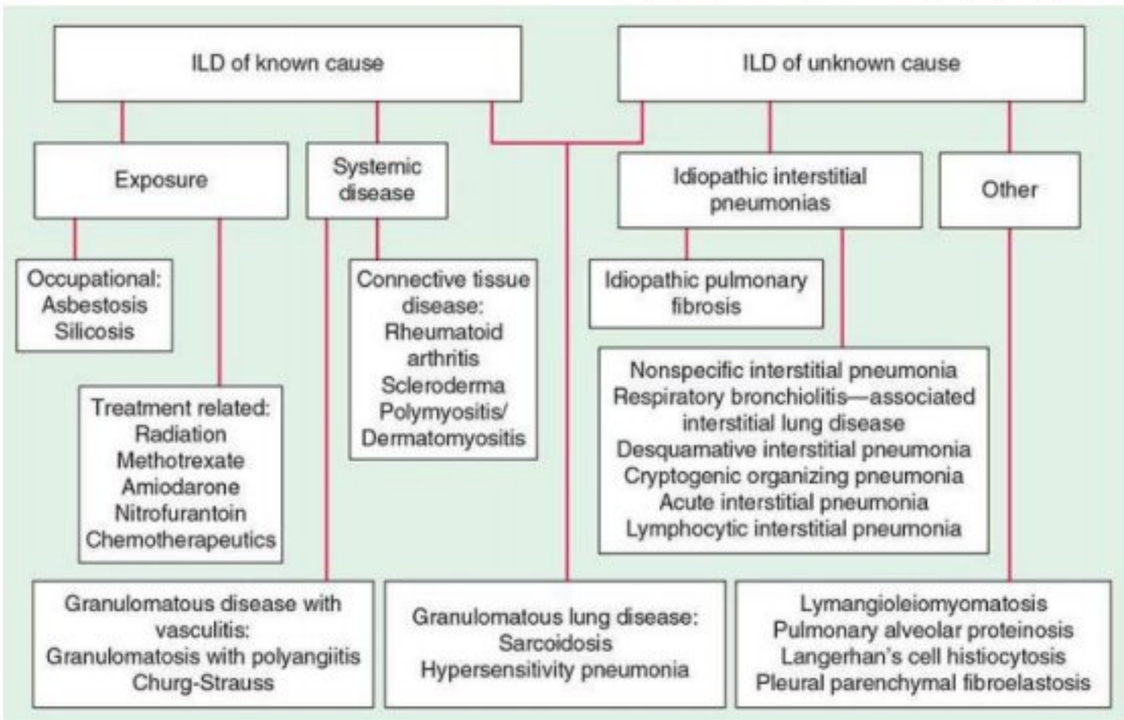
דיפוזיה DLCO:

- דיפוזיה תלויה בשטח הפנים של האלבאולי, עובי הממברנה ורמות ההמוגלובין שמגיע לריאה.
- מצבים בהם הדיפוזיה ירודה: **פיברוזיס ריאתי** (עם נפחים נמוכים), **אמפיזמה** (עם נפחים גבוהים), **יל"ד ריאתי** או **PE** (עם נפחים תקינים), **אנמיה** (יתנרמל כשעושים התאמה להמוגלובין).
- מצבים בהם הדיפוזיה גבוהה: כאשר ההמוגלובין גבוה או שיש זרימת דם מוגברת לריאות: **acute CHF** (גודש דם בריאות), **אסתמה**, **פוליציתמיה**, **דימום ריאתי**.
- בתפקודי ריאות אפשרת לראות 3 ערכי דיפוזיה: ה-DLCO הרגיל, DLCO בהתאמה להמוגלובין (DCLOc) ו-DLCO בהתאמה לנפח הריאה (DCLO-VA).

Interstitial lung disease:

כללי:

סיווג ILD עפ"י אטיולוגיה:



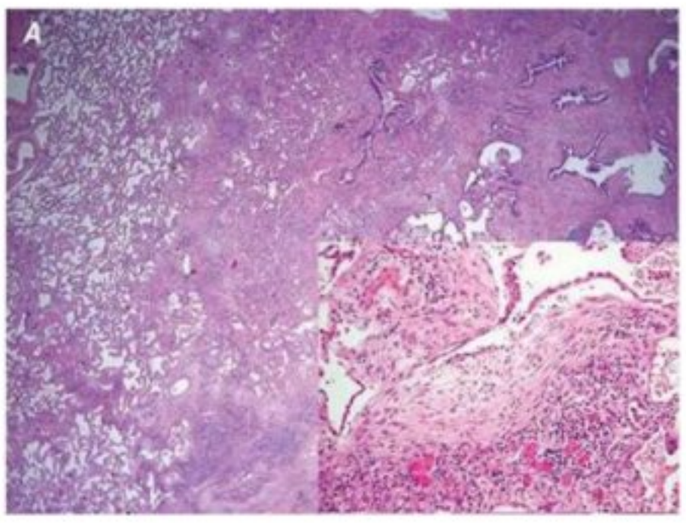
תרופות המקושרות ל-ILD: אמיודרון, **MTX**, אימורן (AZA), ריטוקסימאב, anti-TNF, **Nitrofurantoin**, אנטי-נאופלסטיות (**Bleomycin**).

סוגים ספציפיים של ILD:

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF):

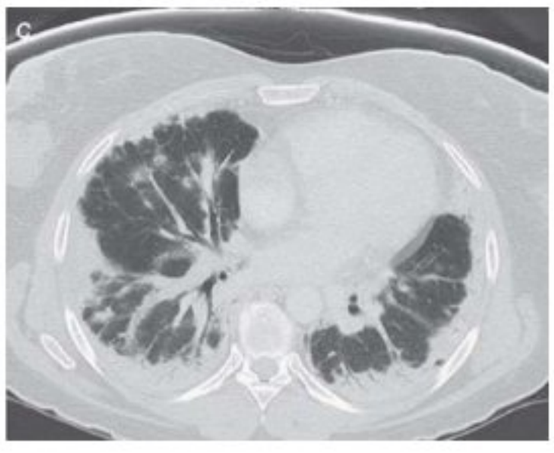
- **מחלת הריאות האינטרסטיציאלית האידיופטית** (כלומר ללא אטיולוגיה של חשיפה סביבתית, טיפול תרופתי או מחלת רקמת חיבור וללא מעורבות איברים נוספים) **הנפוצה ביותר**. לרוב מאובחנת בעשורים 5-6 לחיים, יותר גברים, מקושרת לעישון. **בסיס המחלה הוא פיברוזיס (ולא דלקת)** והטיפולים בהתאם!
- **פרוגנוזה רעה** – הישרדות של כ-50% ב-3-5 שנים.
- **קליניקה אופיינית**: קוצר נשימה מתגבר במשך חודשים, בעיקר במאמץ, ושיעול יבש.
- **בבדיקה גופנית**: קרפיטציות אינספירטוריות שנשמעות כ-**Velcro**, לחלק יהיה **Clubbing**.

- **<u>בתפקודי ריאות:</u>** דפוס של מחלה רסטרקטיבית עם **<u>נפחי ריאה נמוכים, יחס FEV1/FVC תקין ואף גבוה, דיפוזיה ירודה</u>**. תפקודי ריאות לא מספיקים לאבחנה.
- **<u>ב-HRCT</u>** – **UIP** pattern (usual interstitial pneumonia): **רטיקולציות סאב-פליאורליות**, דומיננטיות של תמונה פיברוטית **באזורים פוסטריור-בזאליים** – עם **honeycoming** (חלת דבש) ו-**traction bronchiectasis**. תמונות מהספר ומשאלות:



- **בביופסיה מ-VATS** – ממצאים של **UIP**: אזורים סאב-פלאורליים של הצטברות פיברובלסטים וקולגן עם הטרוגניות במרחב (לסירוגין איזורים חולים ואזורים של אלוואולים בריאים).
- **<u>אבחנה</u>**: <u>אם הקליניקה ו-HRCT אופייניים – זה מספיק ולא צריך ביופסיה.</u>
- **טיפול:** מטרתו מניעת התקדמות הפיברוזיס (ולא רגרסיה של הפיברוזיס הקיים).
  - **<u>תרופות אנטי-פיברוטיות</u>** – **<u>Pirfenidone</u>** ו-**<u>Nintedanib</u>** - <u>מאטות את ההידרדרות בתפקודי ריאות וייתכן שאף משפרות הישרדות</u>.
  - <u>טיפול אימונוסופרסיבי (כולל סטרואידים) אינו מומלץ</u> – נמצא כמעלה תחלואה ותמותה (הגיוני שלא עוזר – הבעיה היא פיברוזיס ולא דלקת).
  - **פיזיותרפיה נשימתית וחמצן** במידת הצורך – נמצאו משפרים סבילות למאמץ ומפחיתים התפתחות יל"ד ריאתי.
  - **השתלת ריאות** – מאריכה הישרדות ומשפרת איכות חיים במטופלים שעומדים בקריטריונים.

<u>Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP):</u>



- יכול להיות ראשוני (אידיופתי) או שניוני למחלת רקמת חיבור (פולימיוזיטיס), תרופות או ממאירות. לרוב בעשורים 5-6 לחיים. <u>מהלך סאב-אקוטי</u>.
- **קליניקה:**
  - מתבטא **כ<u>מחלה דמוית שפעת</u>** (חום, שיעול, הרגשה רעה, עייפות,) אך ממושכת.
  - בהאזנה לריאות חרחורים אינספירטוריים.
  - צפויה היפוקסמיה.
- **הדמיה:**
  - <u>בתפקודי ריאות **תמונה רסטרקטיבית**.</u>
  - ב-HRCT – **<u>קונסולידציות פאטצ'יות סאב-פלאורליות</u>**, לעיתים נודדות, פעמים רבות עם **<u>GGO</u>** (ground glass opacities). לעיתים יש **פס של sub-pleural sparing** ("reversed hallo").
- **בביופסיה** – אזורים פאטצ'יים של **organizing pneumonia** עם רקמת גירעון.

טיפול – **<u>סטרואידים</u>** <u>לרוב מובילים לשיפור משמעותי</u> – אך לרוב נדרש טיפול ממושך (>6 חודשים) בשל סיכון גבוה לחזרה. מצטברות עדויות שטיפולים ציטוטוקסיים (ציקלופוספמיד, MMF) או ביולוגיים (Rituximab) יכולים להועיל ולהפחית את הצורך בסטרואידים. פרוגנוזה יחסית טובה.

<u>Sarcoidosis:</u>

- ראו נושא נפרד תחת "ריאומטולוגיה".

<u>Acute Interstitial Pneumonia (Hamman-Rich syndrome):</u>

- **מחלה נדירה ולרוב קטלנית** – תמותה >50% ב-6 חודשים, חזרה נפוצה.
- מתאפיינת בהופעה **אקוטית** של מצוקה נשימתית והיפוקסמיה. נפוץ פרודרום דמוי URTI.
- ב-HRCT – **GGO בילטרלי פאטצ'י** וקונסולידציות באזורים דפנדנטיים של הריאות. בביופסיה – היסטולוגיה דומה ל-ARDS עם **diffuse alveolar damage**.

- **הטיפול בעיקרו תומך**, פעמים רבות כולל הנשמה פולשנית. אין טיפול תרופתי שהוכח כמועיל. פעמים רבות נותנים סטרואידים אך אין עדות לכך שהם אפקטיביים.

Acute Eosinophilic Pneumonia:

- אחת ה-ILD שיכולים להופיע באופן אקוטי (יחד עם hypersensitivity pneumonitis, Acute Interstitial Pneumonia ו-GPA).
- מחלה שמופיעה בד"כ בגברים צעירים (גילאים 20-40), רובם ללא רקע של אסתמה. אטיולוגיה לא ברורה. מדובר ב-single organ disease (רק ריאות).
- **קליניקה:**
  - חום, שיעול, קוצר נשימה, הזעות לילה ועייפות. כמובן שלא מגיבה לטיפול אנטיביוטי.
  - במקרים רבים יכולה להיות תמונה קלינית סוערת שיכולה לדמות ARDS עם צורך בהנשמה.
  - במעבדה מדדי דלקת מוגברים, אך אאוזינופיליה תופיע רק לאחר כשבוע.
  - בהדמיה תסנינים ריאתיים דיפוזיים.
- **אבחנה:** קליניקה אופיינית + BAL שמדגים **מעל 25% אאוזינופילים** / ניקור פלאורלי עם אאוזינופיליה ו-pH גבוה.
- **טיפול: סטרואידים** – תגובה טובה. תחת טיפול פרוגנוזה מצוינת (לרוב ללא הישנות או נזק שארי).

Hypersensitivity Pneumonitis:

- מחלה ריאתית הנגרמת משאיפה של מגוון אנטיגנים אפשריים (farmer's lung, אבק פולי קפה, תרנגולים ועוד ועוד), המובילים לתגובה אינפלמטורית של האלבאולי ודרכי אוויר קטנות.
- מסיבה לא ברורה – סיכון מופחת במעשנים.
- **צריך לחפש את החשיפה!**
- יכול להיות מהלך **אקוטי, סאב-אקוטי או כרוני**, האחרון יכול להוביל לפיברוזיס ריאתי דומה ל-IPF.
- **קליניקה:** תלונות רספירטוריות, חום ועייפות. הדמיה יכולה להציג מאפיינים שונים ואף להיות תקינה ב-HP אקוטי. תפקודי ריאות יכולים להיות חסימתיים או רסטריקטיביים.
- **טיפול:** עיקר הטיפול הוא **הימנעות מחשיפה**. במצב האקוטי לרוב אין צורך בטיפול תרופתי, בסאב-אקוטי וכרוני – **סטרואידים** (לא משנים את ה-outcome אבל מאיצים רזולוציה).

נקודות נוספות:

- **טיפול סטרואידלי**:
  - טיפול אפשרי ברוב מחלות הריאה האינטרסטיציאליות, אולם ללא הוכחות במחקרים.
  - מומלצים כיום (כמו גם תרופות ציטוטוקסיות) בחולים עם: nonspecific interstitial pneumonia (משני למחלות רקמת חיבור, תרופות ועוד), Bronchiolitis-ILD, Desquamative IP, Cryptogenic organizing pneumonia, ILD משני ל-Systemic sclerosis, ל-Dermatomyositis/polymyositis (anti-synthetase syndrome), לווסקוליטיס גרנולומטוטי ולסרקואידוזיס ו-hypersensitivity pneumonitis .
  - אינו מומלץ ב-IPF – מחמיר פרוגנוזה!

ברונכיאקטזיות:

הרחבה בלתי הפיכה של דרכי האוויר בריאה, באופן דיפוזי או פוקאלי. ההרחבות יכולות להיות בצורות שונות – ביניהן ציסטיות (מקושרות ל-CF) וטובולוריות (הכי נפוצות).

אטיולוגיה ובירור:

- יכולות להיות זיהומית או לא.
- ברונכיאקטזיות פוקליות לרוב נובעות מחסימה אזורית של דרכי אוויר (מלחץ חיצוני או חסימה פנימית), בעוד שדיפוזיות לרוב נובעות ממחלה סיסטמית או זיהומית.
- **אטיולוגיות עיקריות:** לקרוא את הטבלה.

Autoimmune or rheumatologic causes (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, inflammatory bowel disease); immune-mediated disease (allergic bronchopulmonary aspergillosis)	Clinical examination with careful joint exam, serologic testing (e.g., for rheumatoid factor). Consider workup for allergic bronchopulmonary aspergillosis, especially in patients with refractory asthma.[a]
Recurrent aspiration	Test of swallowing function and general neuromuscular strength
Miscellaneous (yellow nail syndrome, traction bronchiectasis from postradiation fibrosis or idiopathic pulmonary fibrosis)	Guided by clinical condition
Idiopathic	Exclusion of other causes

[a]Skin testing for *Aspergillus* reactivity; measurement of serum precipitins for *Aspergillus*, serum IgE levels, serum eosinophils, etc.

PATTERN OF LUNG INVOLVEMENT	ETIOLOGY BY CATEGORY (EXAMPLES)	WORKUP
Focal	Obstruction (aspirated foreign body, tumor mass)	Chest imaging (chest x-ray and/or chest CT); bronchoscopy
Diffuse	Infection (bacterial, nontuberculous mycobacterial)	Sputum Gram's stain/ culture; stains/cultures for acid-fast bacilli and fungi. If no pathogen is identified, consider bronchoscopy with bronchoalveolar lavage.
	Immunodeficiency (hypogammaglobulinemia, HIV infection, bronchiolitis obliterans after lung transplantation)	Complete blood count with differential; immunoglobulin measurement; HIV testing
	Genetic causes (cystic fibrosis, Kartagener's syndrome, α_1 antitrypsin deficiency)	Measurement of chloride levels in sweat (for cystic fibrosis), α_1 antitrypsin levels; nasal or respiratory tract brush/biopsy (for dyskinetic/immotile cilia syndrome); genetic testing

- **הסיבה השכיחה – זיהומים** חוזרים: הן זיהום ריאתי ראשוני כמו **MAC** או **חיידקים** שכיחים של דרכי הנשימה, או זיהומים **נרכשים עקב פגיעה מבנית / חיסונית** (HIV, CF, בעיות במוטיליות הציליות, ABPA ועוד).
- 25-50% יישארו אידיופטיים.
- **אטיולוגיות לפי מיקום הברונכיאקטזיות:**
  - שדות ריאה עליונים – CF, לאחר הקרנות.
  - שדות ריאה תחתונים – אספירציות חוזרות (כמו בהפרעות מוטיליות של הוושט בסקלרודרמה), פיברוזיס ריאתי מתקדם (traction bronchiectasis ב-IPF מתקדם), או זיהומים חוזרים בשל חסר חיסוני (כמו היפוגאמאגלובולינמיה). IPF בבסיסי הריאה, דברים שוקעים למטה (זיהומים, אספירציות)
  - שדות ריאה אמצעיים – זיהום עם MAC, קרטגנר.
  - דרכי אוויר מרכזיות – ABPA.

קליניקה:

- ההסתמנות הכי נפוצה – **שיעול פרודוקטיבי** פרסיסטנטי עם **כיח סמיך**. ייתכן **המופטיזיס**.
- בב"פ – **חרחורים וצפצופים**, ייתכן **Clubbing**.
- בתפקודי ריאות **הפרעה חסימתית** קלה-בינונית.
- **אקסרבציה חריפה** מתאפיינת בשינוי אופי הכיח (עלייה בנפח ותדירות), ייתכן שלא יהיו סימנים ברורים של זיהום. לרוב האטיולוגיה חיידקית (הכי נפוץ המופילוס אינפלואנזה ופסאודומונס).

אבחנה:

- שילוב של קליניקה מכוונת יחד עם ממצאים מתאימים בהדמיה.
- **CT – הדמיית הבחירה** – HRCT תדגים הרחבת דרכי אוויר: **tram tracks**, **signet ring sign** (= בחתך רוחבי צינור האוויר פי לפחות 1.5 מהכל"ד שלידו), **היעדר bronchial tapering** (חללי האוויר הרחבים מגיעים עד פריפריית הריאה, עם הדגמת מבנים טובולריים 1 ס"מ מהפלאורה), עיבוי קירות הברונכים וציסטות שיוצאות מקירות הברונכים. צ"ח ברגישות נמוכה.
- לאחר אבחון ברונכיאקטזיות, יש לנסות **למצוא את הסיבה הספציפית** (ראו טבלה למעלה):
  - **ברונכיאקטזיות פוקאליות** כמעט תמיד ידרשו **ברונכוסקופיה** (לשלילת גידול או גו"ז חוסם).
  - בדיפוזיות – **בירור זיהומי** (צביעת גרם ותרבית כיח, acid-fast וצביעות לפטריות, לשקול ברונכוסקופיה), דיכוי חיסוני (**HIV**, ס"ד, **רמות נוגדנים**), **בירור מחלות גנטיות** בעיקר בצעירים (CF, α1-AT...), בירור **אוטואימוני** (בדיקת מפרקים, סרולוגיות למחלות רקמת חיבור, בירור **ABPA** בעיקר אם יש אסתמה רפרקטורית), **בדיקת בליעה** (באספירציות חוזרות).

טיפול:

- כולל טיפול בזיהום (באקסרבציה אקוטית), שיפור פינוי הפרשות והיגיינה ברונכיאלית.

- **טיפול אנטיביוטי בעת התלקחות**:
  - טיפול אמפירי צריך לכסות **פסאודומונס והמופילוס אינפלואנזה** – למשל **קווינולונים** כמו Levofloxacin (מכסה גרם שליליים כמו פסאודומונס וגם גרם חיוביים) בהמשך כיסוי הפתוגן בהתאם לתרביות. משך הטיפול לרוב לפחות 7-10 ימים. אם צמח המופילוס – אפשר אוגמנטין / רוצפין / אזניל.
  - במקרה של **NTM** (מיקובקטריה לא TB, לרוב MAC) – טיפול מתאים במידה שהוכח שזה לא קונטמינציה – צמיחה בלפחות 2 תרביות כיח / תרבית אחת מ-BAL / תרבית כיח אחת + ביופסיה עם ממצאים מכוונים / צמיחה בנחל פלאורלי. הטיפול – מקרוליד, ריפמפין, אתמבוטול.
- **שיפור פינוי הפרשות** – הידרציה, תרופות מוקוליטיות, אינהלציות של מרחיבי סימפונות וסליין היפרטוני), פיזיותרפיה (כולל שימוש ב-DNAS).
- **ב-ABPA** – **סטרואידים**, טיפול ממושך ב-**Itraconazole**.
- **בהיפוגאמאגלובולינמיה** – **IVIg**.
- אנטיביוטיקה מניעתית בהחרפות חוזרות (3 או יותר בשנה) – פחות חד משמעי ב-non-CF, ניתן לשקול.
- טיפולים אימונוסופרסיביים – מלבד לאטיולוגיות ספציפיות (ABPA, מחלות אוטואימוניות) – לא מומלץ: לא הוריד תמותה, אקסרבציות או מנע הידרדרות תפקודי ריאה.

ציסטיק פיברוזיס – CF:

- מחלת גנטית אוטוזומלית רצסיבית – מוטציה בגן המקודד לתעלת כלור CFTR ← השפעה על הפרשות ריאתיות, במערכת העיכול והלבלב (אי ספיקה לבלבית), מערכת המין (פגיעה בפוריות) ודרכי השתן.
- בריאות – ההפרשות הופכות צמיגיות יותר ← זיהומי ריאה חוזרים, ברונכיאקטזיות (לרוב בשדות ריאה עליונים) והמופטיזיס. ייתכן סיפור של סינוסיטיס כרונית.
- לרוב הקליניקה תתחיל כבר בילדות / גיל התבגרות / מקס' גיל 30-40 (לא יתחיל בגיל המבוגר).
- אבחנה: קליניקה והדמיה מתאימה, היסטוריה משפחתית, אנליזה של מוטציית CFTR, יחד עם מדידת אלקטרוליטים בזיעה.

Sleep Apnea:

- Central sleep apnea ו-obstructive sleep apnea – שתיהן קשורות להיפוונטילציה בשינה והפרעה לשינה. ההבדל ביניהן – ב-OSA יהיה ניסיון / מאמץ לנשימה בעת האפניאה וב-CSA לא יהיה.

Obstructive Sleep Apnea (OSA):

- **אבחנה:**
  - שילוב של:
    - **סימפטומים** של הפרעות ליליות בנשימה (נחירות, גאספינג או הפסקות נשימה), או עייפות ביום למרות הזדמנות מספקת של שינה וללא הסבר אחר; יחד עם:
    - 5 או יותר אירועים של אפניאה / היפופניאה לשעת שינה (**AHI≥5**), כפי שנמדד במעבדת שינה.
  - או: **AHI≥15** ללא סימפטומים.

אירוע של אפניאה / היפופניאה = אירוע שנמשך לפחות 10 שניות בו יש: הפסקת נשימה (אפניאה) / ירידה בנשימה (בלפחות 30% מהזרימה) יחד עם ירידה של לפחות 3% בסטורציה או עלייה בעוררות של המוח (היפופניאה).

כלומר, ה-gold standard לאבחנת OSA דורש מעבדת שינה. אפשר גם בדיקת שינה ביתית, אבל יש יותר FN.

- **חומרת ה-OSA** – עפ"י ה-AHI (5-14, 15-29, 30 ומעלה), דרגת הדסטורציה בזמן אירוע, משך האפניאות / היפופניאות, חומרת הפגיעה בשינה ורמת העייפות או הפגיעה התפקודית במהלך היום.
- **גורמי סיכון:** השמנת יתר (40-60% מהמקרים משויכים לזה), מין זכר, גיל מבוגר > רטרוגנטיה / מיקרוגנטיה, היסטוריה משפחתית של OSA, אורח חיים ישבני, תסמונת דאון, היפרטרופיה של

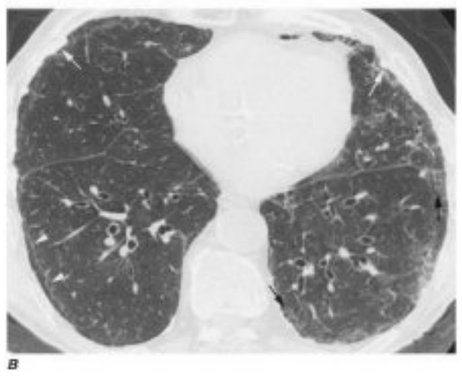
שקדים/אדנואידים (ילדים), מנופאוזה, אקרומגאלי, היפותירואידיזם. השכיחות של OSA גבוהה בקרב אנשים עם DM, יל"ד ו-AF.

- **משמעויות בריאותיות של OSA:**
  - OSA היא הסיבה הכי נפוצה ל**ישנוניות במשך היום** (כולל סיכונים של תאונות דרכים ותאונות עבודה), ובעלת השפעה שלילית על **איכות החיים**.
  - **יל"ד** – יכול לגרום ליל"ד שיכול להיות עמיד והיעדר ירידה תקינה (10%) של ל"ד בלילה. טיפול ב-CPAP מוריד ל"ד ומשפר את השליטה בו.
  - OSA מעלה את הסיכון ל**מחלה קורונרית**, **איס"ל** עם EF תקין או מוגבר, **הפרעות קצב** עלייתיות / חדריות, **שבץ וסוכרת**.
  - OSA בעצמו לא גורם לאיס"ל ימין (cor pulmonale) – אם קיים לחפש עוד בעיה ריאתית.
- **טיפול:**
  - **אורח חיים** – ירידה במשקל ופעילות גופנית, הקפדה על מספיק שעות שינה והיגיינת שינה, שינה לא פרקדן, טיפול באלרגיות נזאליות, הימנעות מאלכוהול ותרופות סדטיביות לפני השינה.
  - **CPAP** – קו 1. הטיפול עם העדויות הכי חזקות ליעילות: הוכח כמשפר עירנות, מצב רוח, איכות חיים, תפוקה בעבודה, שליטה בל"ד ורגישות לאינסולין. מחקרים לא מבוקרים גם הראו השפעה חיובית על תוצאים קרדיווסקולריים, EF, היארעות פרפור עליות ותמותה. ההיענות ל-CPAP משתנה (בממוצע 50-80%). יינתן במסיכת אף / פה+אף.
  - **התקנים אוראליים** – סד לקידום המנדיבולה. יכול להפחית AHI ב-50% ב-2/3 מהמטופלים. לרוב לאנשים עם OSA קל/בינוני או שלא סובלים CPAP.
  - **ניתוח של דרכי אוויר עליונות** – הסרה של האובולה וקצוות החך הרך. פחות יעיל מ-CPAP. הצלחה מעט ירודה מזו של המתקנים. פחות יעיל ל-OSA קשה ולשמנים. בעיקר למי שנוחר, עם OSA קל או לא סובל CPAP.
  - בחולים שמנים – **ניתוח בריאטרי** יכול לשפר OSA.
  - **נוירו-סטימולציה של דרכי אוויר עליונות** – השתלת מכשיר שעושה סטימולציה של Hypoglossal nerve חד צדדי הראה שיפור מובהק של AHI וכן איכות חיים ועייפות. שמור למי שנכשל / לא סובל CPAP, עם BMI>32 ו-OSA בינוני-קשה.
  - **חמצן** – יכול לשפר סטורציה, אך יש מעט עדויות לכך שמשפר סימפטומים של OSA או AHI.

Central Sleep Apnea (CSA):

- CSA יותר נדירה, יכולה להיות מבודדת או בשילוב עם OSA.
- המנגנון: רגישות מוגברת ל-pCO2 ← נשימה לא יציבה עם היפרוונטילציות ואפניאות, עם נשימות Cheyne stokes (בעיקר באיס"ל).
- יכולה להיות ראשונית או משנית לאיס"ל, היפוקסיה (גובה רב), אופיואידים, CPAP בלחץ גבוה...
- מהווה ג"ס להתפתחות איס"ל ופרפור עליות.
- אין טיפול חד משמעי, יש עדויות שחמצן עוזר. CPAP לא מועיל ואף עלול להוות גורם.

מחלות ריאה הקשורות לחשיפה תעסוקתית / סביבתית:



אסבסט:

- לרוב נגרמות מחשיפה תעסוקתית (בקבוצת סיכון – עובדים בהפקת אסבסט, בעסקי בניין ובתעשיית הספינות).
- חשיפה לאסבסט קשורה ל:
  - **פלאקים פלאורליים שחלקם מסוידים** – לעיתים מלווים בתפליט פלאורלי (אקסודטיבי, סרו-דמי, שפיר). תמונה A. מדובר בממצאים נפוצים יחסית, מבטאים חשיפה לאסבסט ולא בהכרח מלווים במחלת ריאות או ממאירות.
  - **ממאירויות**:
    - **סרטן ריאה** – מכל הסוגים. הממאירות השכיחה ביותר הקשורה בחשיפה לאסבסט. סיכון סינרגיסטי עם עישון.
    - **מזותליומה** – בפלאורה או בפריטונאום. אמנם פחות נפוצה מסרט ריאות, אך נמצאת בקשר החזק ביותר לחשיפה – מעל 80% מהמקרים משניים לחשיפה לאסבסט. החשיפה שגורמת למזותליומה יכולה להיות יחסית קצרה. כאן אין קשר לעישון. התקופה הלטנטית בין החשיפה לסרטנים השונים היא ארוכה (20-40 שנה).
  - **אסבסטוזיס** – תמונה B. מחלת ריאות רסטרקטיבית פיברוטית עם הצללות לינאריות / אירגולריות / GGO בבסיסים וסמוך לפליאורות. הסיכון להתפתחותה בקשר ישיר למשך החשיפה ועוצמתה. לרוב יופיע לאחר 10 שנים או יותר של חשיפה משמעותית. אין טיפול יעיל מלבד השתלת ריאה.

סיליקה:

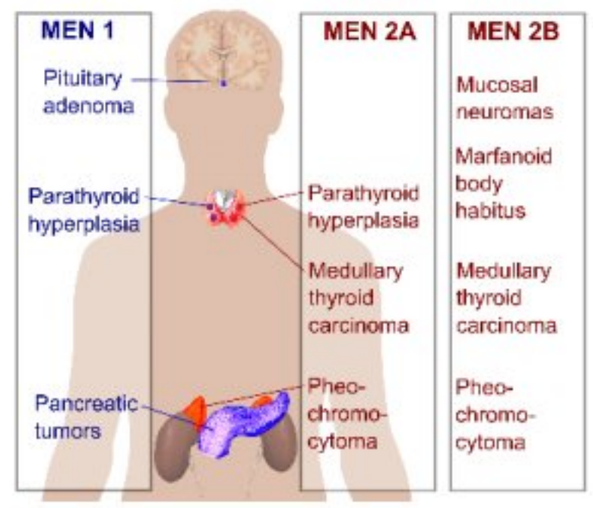
- חשיפה בעיקר במכרות, חיתוך אבנים, עבודה עם חול או זכוכית, עבודה עם גרניט.
- חשיפה לסיליקה עלולה לגרום ל:
  - **Acute silicosis:**
    - פיברוזיס ריאתי הנוצר לאחר חשיפה אינטנסיבית (dose-response).
    - ממצאים קליניים והדמיתיים דומים ל- pulmonary alveolar proteinosis (PAP), עם תסנינים מיליאריים עם תבנית של "crazy paving" ב-HRCT (ראו תמונה).
    - המחלה יכולה להיות קשה ופרוגרסיבית גם אם מפסיקים את החשיפה.
    - Whole-lung lavage יכולה להעניק הקלה סימפטומטית ולהאט התקדמות.
  - **Chronic silicosis:** נגרם מחשיפה ארוכה ופחות אינטנסיבית. יכול להיות Simple silicosis (תסנינים קטנים עגולים באונות עליונות, לרוב תפקודי ריאות תקינים), הסתיידות בלוטות הילאריות (eggshell pattern) או נודולים עם פיברוזיס עד כדי progressive massive fibrosis (PMF) שזה פיברוזיס מאסיבי, עם הפרעה משולבת בתפקודי ריאות.
- היות שסיליקה היא טוקסית למאקרופאגים, חולים עם סיליקוזיס בסיכון מוגבר ל**זיהומים ריאתיים** המתאימים לפגיעה במאקרופגים (כולל **TB**, מיקובקטריות אטיפיות **ופטריות**). כמו כן מעלה סיכון לפיתוח **מחלות אוטואימוניות** (RA, סקלרודרמה) ולסרטני ריאה.

נוספים:

- **פחם** – גורם להצללות עגולות קטנות, בעיקר בפסגות (דומה לסיליקוזיס כרוני פשוט).
- **ברליום** – תמונה דמויית סרקואידוזיס (נודולות לאורך הספטות, תפקודים רסטריקטיביים או חסימתיים עם ירידה בדיפוזיה).

שונות:

תסמונת MEN:



Clubbing:

אטיולוגיות אפשריות:

מערכת	מחלות
קרדיווסקולר	אנדוקרדיטיס סאב-אקוטי חיידקי זיהום של גראפט עורקי מחלות לב כחלוניות מולדות PDA פיסטולה AV בילטרלית ברגליים אניוריזמה של האאורטה / של עורקי גפיים גדולים
ריאות	ממאירות ריאתית אבצס / אמפיאמה סרקואידוזיס, IPF, פניאומוניטיס אינטרסטיציאלית כרונית ברונכיאקטזיס, CF (לא ב-COPD!)
GI	IBD Sprue (צליאק) צירוזיס אלכוהולית ממאירות וושט, כבד, מעי
נוספים	היפרתירואידיזם – Graves' (thyroid acropachy)

ESR ו-CRP:

	ESR	CRP
מה זה?	מבטא את הקצב שבו כדוריות הדם שוקעות בהשפעת פיברינוגן (חלבון המהווה acute phase reactant), ובכך מהווה מדד עקיף ל-acute phase response.	חלבון המופרש מהכבד בתגובה לעליית רמות IL-6 כחלק מתהליך דלקתי, ובכך מהווה מדד ישיר ל-acute phase response.
קצב השינוי במדד	שינויים איטיים (אין טעם לבדוק יותר מפעם בשבוע). לכן משמש מדד בעיקר לרזולוציית תהליכים כרוניים.	שינויים מהירים (אפשר מעקב יומי). יכול לשמש למעקב אחר רזולוציית תהליכים אקוטיים או כרוניים.
רגישות וספציפיות	רגישים לתהליך דלקתי, אך אינם ספציפיים (יעלו בזיהומים, גידולים ומחלות דלקתיות ראשוניות)	
קשר לעליית חום	יכולים לעלות בנוכחות מחלה דלקתית גם בהיעדר חום גבוה.	
קורולציה לחומרת מחלה	ESR>100 עם PPV של מעל 90% לקיום תחלואה קשה (כגון GCA, אנדוקרדיטיס, מחלה לימפופרוליפרטיבית).	

- בחולים מסוימים תיתכן אי התאמה בין הערכים – למשל **ב-SLE פעיל נצפה לעליית ESR ללא עליית CRP** (אלא אם יש גם זיהום או סרוזיטיס).

תרופות ופרמקולוגיה:

הרעלות:

- **הרעלת ליתיום:**
  - קליניקה – בחילה, הקאה, שלשול, תסמינים נוירולוגיים, nephrogenic DI וטכיקרדיה.
  - מדובר בקטיון לא מדיד – לכן יגרום להקטנת ה-AG.
- **טיפול בהפרעות קצב משניות להרעלות:**
  - **ברדיאריתמיות** – בהרעלת CCB/BB – **גלוקגון**, **קלציום** או **אינסולין** במינון גבוה + גלוקוז.
  - **SVT** יחד עם יל"ד – כמעט תמיד נובע מחומרים שעושים אקסיטציה ל-CNS. רוב המקרים הם קלים ויטופלו **בתמיכה**, במידת הצורך סדציה עם **BZD**. במקרים קשים – שילוב חוסמי אלפא וביתא / CCB / BB וואזודילטורים. בהרעלת **אנטי-כולינרגיים** – **פיזוסטיגמין**.
  - **טכיאריתמיות חדריות** – בשל **TCA** (כמו אמיטריפטילין) ובכלל בכל חשד שהסיבה לטכיאריתמיה חדרית היא הרעלה – טיפול ב**סודיום ביקרבונט**. אם לא יציב – ניתן לשקול תמיסה אימולסית שומנית IV. יש ק"א לאנטי-אריתמיות מקבוצות I,III, להיזהר עם BB לבד.
  - ב-**TdP** – **מגנזיום** סולפט או **קיצוב מהיר** עם קוצב או איזופרוטרנול.
- **הרעלה חדה של איזוניאזיד** (אחת התרופות לשחפת) – אם יש נוירופתיה – **פירידוקסין** (ויטמין B6).
- **הרעלת דיגוקסין** – גורמת לברדיקרדיה בנוכחות ל"ד שמור, ביטויים נוירולוגיים, אופתלמולוגיים ו-GI, כאשר הסכנה המרכזית היא התפתחות הפרעות קצב. הטיפול כולל הפסקת דיגוקסין, תיקון הפרעות אלקטרוליטריות, ובמידת הצורך anti-FAB ספציפי נגד דיגוקסין.

אינטראקציות בין תרופתיות:

נקודות מתוך שאלות שנשאלו, בתקווה שיחזרו על אותם דברים...

- **דרך CYP3A:**

תרופות שמעכבות CYP3A	- סימטידין - **אמיודרון** - **מקרולידים** - **קטוקונזול** - Ritonavir **סאמק**, **ר**ע, זה עיכב לי את ה-CYP
תרופות שמשפעלות CYP3A	- **ריפמפין** - **פניטואין** - **Carbamazepine** (טגרטול) - St. John's **wort** מסיבת שחפת, יבלות ואפילפסיה
תרופות שמפונות ע"י CYP3A רמתן תעלה בעיכוב CYP ותרד בשפעולו	- **קומדין** - **סטטינים** - **קולכיצין** - **טקרולימוס** - **דקסמתזון** קשישים עניים עם **קסקט** סוג **ד**' הם רגישים במיוחד

CYP3A מייצר את המטבוליט הרעיל מאקמול, ולכן תרופות שמשפעלות אותו מגבירות סיכון להרעלת אקמול.

- מנגנונים נוספים:
  - **Azathioprine** (AZA, אימורן) – עובר פינוי בין היתר ע"י **xanthine oxidase**, ולכן **אלופורינול** (מעכב קסנתין אוקסידאז) יכול להוביל לרמות גבוהות של AZA וטוקסיות למח העצם.
  - **Clopidogrel** עובר שפעול למטבוליט פעיל ע"י **CYP2C19**. ה-CYP2C19 מעוכב ע"י **Omeprazole** ← ירידה ביעילות קלופידוגרל. לכן עדיף PPI אחר ולא אומפרזול.
  - **דיגוקסין** – מפונה ע"י P glycoprotein. תרופות המעכבות את ה-PGP ועלולות להוביל להרעלת דיגוקסין (דומות לאלו המעכבות CYP3A) – **אמיודרון**, ורפמיל וארתרומיצין (. גם הפרעות אלקטרוליטריות עלולות לגרום לפוטנציאציה של דיגוקסין **היפוקלמיה** (פחות תחרות על אתר הפעולה של התרופה – Na/K-ATPase), **היפומגנזמיה** (גורם להיפוקלמיה) **והיפרקלצמיה** (אפקט על פוטנציאל הפעולה).

- **סותרי חומצה** (בייחוד אלו המכילים סידן, מגנזיום או אלומיניום) עשויים לפגוע בספיגה של **קווינולונים** ולהוביל לכישלון טיפולי.
- **Metrinidazole (פלג'יל):**
  - יחד עם **אתנול** יכול לגרום לתגובה לא נעימה – Disulfiram-like reaction.
  - פלג'יל **מעכב את CYP2C9** ← עלול להעלות רמות של **קומדין**, **ליתיום** ו**פניטואין** (תרופות כרוניות לא סלחניות).
- **רספרים** עלול להעלות רמות של **קומדין**, **MTX** ו**פניטואין** (תרופות כרוניות לא סלחניות).
- שימוש **בלינזוליד** יחד עם **SSRI** יכולה לגרום ל-**serotonin syndrome**.

נקודות נוספות לגבי תרופות:

- **פניטואין:**
  - תרופה אנטי-אפילפטית.
  - מגבלות –
    - חלון תרפויטי צר.
    - **ת"ל** – שיעור יתר, היפרפלזיה של החניכיים, לימפאדנופתיה, פריחה, סחרחורת, אטקסיה, ראייה כפולה, בלבול, פירוק מוגבר של ויטמין D ואוסטאומלציה).
    - אינטראקציות בין תרופתיות – גורמת פירוק מוגבר של תרופות ע"י הפעלת CYP (כולל קומדין, גלולות, ציקלוספורין ועוד).
  - נקשרת **לאלבומין** בשיעור גבוה (רק התרופה החופשית פעילה) ← היפואלבומינמיה עלולה להעלות את הפרקציה החופשית הפעילה ולגרום להרעלה.

ציאנוזיס:

- כיחלון של העור או הריריות בשל עליה בכמות ההמוגלובין הלא מחומצן או נגזרות לא פונקציונליות המוגלובין (מטהמוגלובין / סולפהמוגלובין) בכלי הדם הקטנים של אותה רקמה.
- לרוב מופיע ציאנוזיס **כשריכוז ההמוגלובין הלא מחומצן בדם הקפילרי עולה מעל 4 גרם/ד"ל,** ולכן כאשר יש אנמיה משמעותית כיחלון יכול לא להופיע למרות ירידה באחוז ההמוגלובין המחומצן.
- ציאנוזיס נחלק למרכזי ופריפרי:
  - **כיחלון מרכזי** – בעור וברריות. נובע **מתהליך סיסטמי** (ברמת הדם שיוצא מחדר שמאל):
    - מצבים של **סטורציה ירודה** – טיפוס לגובה רב, היפוונטילציה, V/Q mismatch, פגיעה בדיפוזיה של חמצן, שאנטים אנטומיים (מומים מולדים כחלוניים, פיסטולות AV ריאתיות, צירוזיס עם אנסטמוזות פורטו-פולמונריות), אפיניות נמוכה של המוגלובין לחמצן.
    - נוכחות **נגזרות המוגלובין** – מטהמוגלובין או סולפהמוגלובין (מולד / נרכש).
  - **כיחלון פריפרי** – בקצוות הגוף, עם sparing של ריריות הפה. נובע מהאטה בזרימת הדם בפריפריה, וכך לניצול מוגבר של החמצן ע"י הרקמות מתוך דם שהיה עם סטורציה תקינה (כלומר, בשל העובדה שהדם זורם לאט הרקמות "מרוקנות את ההמוגלובין מחמצן"). מופיע **במצבים של ירידה בזרימת הדם לפריפריה**, כמו: חשיפה לקור, שוק, איס"ל עם CO ירוד, רה-דיסטריביוציה של דם מהגפיים (ואזוקונסטריקציה פריפרית למשל ע"י NE או ואזופרסין), PVD ואיסכמיה אקוטית של גפה.

MABים ומנגנוניהם: כי אוהבים לשאול על זה שאלות רנדומליות...

מנגנון		תרופה/ות	שימושים	הערות	איך לזכור?
Immune checkpoint inhibitors	Anti-**CTLA4**	**Ipilimumab**	סרטנים רבים כולל מלנומה ו-NSCLC	הוזכר בהקשר של ת"ל אוטואימוניות – קוליטיס, היפופיזיטיס.	היפי (**Ipi**) שמח שעף בשמיים כמו לווין (**CTLA - Satel**lite)
	Anti-**PDL1**	**Atezolizumab**		הוזכר בהקשר לטיפול ב-HCC	**פידל** (**PDL**) קסטרו הוזמן לתה שהיה זול (Ate zol – **התה זול**)
	Anti-**PD1**	**Nivolumab** **Pembrolizumab** (קטרודה)			אבא (**pa**dre – PD1) עם שני ילדים: ניב (**Niv**) ואח שלו (**bro**)
	חסימת האינטראקציה בין **PD1** ל-**PDL1**	**Durvalumab**	סרטנים רבים כולל NSCLC (סוג III לא נתיח לאחר כימו+רדיו).		**דו** – גם PD1 וגם PDL1.

Anti-**VEGF**	**Bevacizumab**	סרטנים רבים	הוזכר בהקשר לטיפול ב-HCC וכן כגורם לאיס"כ חריפה במנגנון thrombotic microangiopathy	מתעסק **ב**-**Vasc**ular (**Bevac**izumab)
Anti-**HER2-R**	**Transtuzumab**	סרטן שד	הרצפטין, הוזכר בהקשר של גורמים ל-CM	**טרנס**ים לוקחים הרבה הורמונים עושה סרטן שד
מעכב **IGF-1R**	**Teprotumumab**	אופתלמופתיה בגרייבס		במקום **טיפו**ת לעיניים
מעכב **RANKL** על **אוסטאוקלסטים**	**Denosumab**	היפרקלצמיה, אוסטאופורוזיס, MM		מה שנשאר **מדינוז**אורים זה עצמות
Anti-**TNF-α**	**Infliximab** **Adalimumab** **Certolizumab pergol** **Golimumab**	IBD, RA, בכצ'ט, ספונדילוארתרופתיות, סרקואידוזיס ריאתי		
אנטי-**אינטגרינים**	**Natalizumab** **Vedolizumab**	IBD		ודוליזומאב עושה **וודו** וכך עובד בלי להשפיע סיסטמית על חיסון
Anti-**IL12/23**	**Ustekinumab**	Psoriatic arthritis ,IBD		**SK – סק**רואיליאיטיס מה שמתחיל ב-**U** מתאים גם ל-**UC**, מה שמתחיל ב-**S** מתאים גם ל-**S**pA
Anti-**IL17**	**Sekucinumab**	Psoriatic arthritis ,AxSpA	מחמיר IBD	
Anti-**CD20**	**Rituximab**	ראו פירוט נפרד מטה		
Anti-**IL6**	**Tocilizumab**	RA ,GCA		**תוציא לי** את **זה מהב**טן – עושה פרפורציה של GI
Anti-**C5**	**Eculizumab** Ravulizumab	MPGN ,HUS ,PNH אטיפי, עם בעיה במשלים, CAPS, renal crisis ב-SS		E זו האות החמישית, אז **E(5)C**ulizumab משפיע על **C5**
Anti-**IgE**	**Omalizumab**	אסתמה קשה IgE>30		**אמא** (Oma) אומרת: "**מי פה** (Mepo) **הורס לי** (Resli)? זה **הבן הרע** (Benra **המסומם** (dope)"
Anti-**IL5**	**Mepolizumab** **Reslizumab**	אסתמה קשה עם אאחינופילים>300, EGPA לא קשה (Mepo)		
Anti-**IL5R**	**Benralizumab**	אסתמה קשה עם אאחינופילים>300		
Anti-**IL4/13**	**Dupilumab**	אסתמה קשה עם FeNO>20-25		
Anti-**BAFF**	**Belimumab**	SLE		לופוס זה מחלה של נשים זרות ויפות – Frau ,Bella. **B**eli עובד על תאי **B**, **A**nifr עובד על **INF-R**
Anti-**type I INF-R**	**Anifrolumab**	SLE		
אנטידוט ל-**Ticagrelor** (ברילינטה)	**Bentracimab**		בפיתוח	**Bentra – Bri**linta
אנטידוט ל-**Dabigatran** (פרדקסה)	**Idarucizumab**			**Idar**ucizumab ל-**da**bigat**r**an
Anti-**VWF**	**Caplacizumab**	TTP		המהגר הגרמני פון פיליברנט הוצא ע"י ההמון הזועם ב**קפל**ן
מקרב את **פקטור IX ל-X**	**Emicizumab**	המופיליה A מולדת / "נרכשת"		**עמק**יזומאב מחבר בין צידי ה**עמק** וכך מייתר את הצורך בגשר (פקטור VIII)
Anti-**CD52**	**Alemtuzumab**	MDS		
Anti-**CD38**	**Daratumumab**	MM עמידה		עחר להוציא מהקבר **tomb** את חולי **MM**
Anti-**CD33** נושא **כימו**	**Gemtuzumab**	AML		הוא עמל (**AML**) וקיבל **33** אבנים טובות (**Gem**s). גמטומומאב זה **גמזר** שמתקשר לטיפולי כימו המטולוגיים.
Anti-**CD30** נושא **כימו**	**Brentuximab**	הודג'קין עמיד		**Bran**d new **tuximab** – כמו ריטוקסימאב אבל לגרסה המתקדמת של CD30
Anti- **INF-γ**	**Emapalumab**	HLH		
נגד **toxin B**	**Bezlotoxumab**	C Diff למניעת חזרה		B זה לא טוקסין עם mab

Rituximab:

- נוגדן כימרי מונוקלונלי נגד CD20.
- **משמש ב:**
  - מחלות לימפופרוליפרטיביות – CLL, NHL (כולל Follicular, DLBCL...), אבל לא בהודג'קינס לימפומה (שם אין תאי CD20 אלא CD30).
  - מחלות אוטואימוניות – ANCA-associated vasculitis (בעיקר GPA, ניתן יחד עם סטרואידים במקום ציקלופוספמיד), אנמיה המוליטית אוטואימונית (warm and cold types), ITP, TTP עיקש, RA, Primary membranous nephropathy, מיאסטניה גרביס עיקשת...
- ת"ל אפשריות – אלרגיה, רה-אקטיבציה של HBV, פנאומוניטיס, תרומבוציטופניה אקוטית, late onset neutropenia (אפילו שנה מסיום הטיפול, מגיב ל-GCSF), היפוגאמאגלובולינמיה, סיכון לזיהומים.

נקודות בנוירולוגיה:

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS):

- **גורמים אפשריים:** הפסקת תרופה דופמינרגית (כמו טיפול בפרקינסון) או מתן תרופה אנטי-דופמינרגית (כמו תרופות אנטי-פסיכוטיות).
- **קליניקה:** היפרתרמיה, נוקשות שרירים, תופעות אקסטרא-פירמידליות, שינוי במצב הכרה, טכיקרדיה, לחצי דם לביליים ורבדומיוליזיס.
- **טיפול:** הפסקת טיפול אנטי-דופמינרגי / חידוש טיפול דופמינרגי, Dantrolene או בנזודיאזפינים. כמו כן טיפול תומך – קירור חיצוני/אנטי-פירטיקה, הידרציה, טיפול לשליטה על ל"ד, כליות, אלקטרוליטים.
- לשים לב ש-NMS דומה אבל לא זהה ל-serotonin syndrome שנגרם ע"י SSRI (או סמים עם פעילות דמוית סרוטונין כמו אקסטזי) וכולל היפרתרמיה, ריגידיות, אטקסיה וטרמור, טכיקרדיה, בלבול וקומה. בניגוד ל-NMS, ב-SS נפוץ מיוקלונוס (ולא רק נוקשות שרירים).