ISRAELI PEDIATRICS journal of

תוכן

דבר העורך

ד"ר חיים קריסטל 3

עורך ראשי

ד"ר חיים קריסטל

עורכי משנה

ד"ר שמואל פומרנץ
ד"ר שמואל ריגלר
ד"ר אמיר שנון

חברי מערכת

ד"ר דלית בלום
ד"ר דוד דביר
ד"ר יעל הס
פרופ' שלמה וינקר
ד"ר דוד זכרוביץ
ד"ר אמנון להד
ד"ר שלמה מוניקנדם
ד"ר אנדרה מטלון
ד"ר רוני פלג
ד"ר שלמה צביאלי

עורכי מדורים

גסטרואנטרולוגיה
פרופ' יורם בוינובר

אורתופדיה
ד"ר נועם בור

גינקולוגיה של ילדות ומתבגרות
פרופ' יורם בייט

דרמטולוגיה
ד"ר דני בן אמתי

מחלות זיהומיות
ד"ר דן מירון

קרדיולוגיה
ד"ר אברהם מתתיהו

מחלות כליה ודרכי השתן
פרופ' אבישלום פומרנץ

גנטיקה
ד"ר דורית לב

רפואת ספורט ופעילות גופנית
ד"ר נעמה קונסטנטיני
ד"ר גל דובנוב-רז

נוירולוגיה
פרופ' אלי שחר

המטו-אונקולוגיה
ד"ר נחמה שרון

אלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה
ד"ר מנחם רתם

אנדוקרינולוגיה
פרופ' משה פיליפ

פסיכיאטריה ילדים ונוער
ד"ר עמית רותם

רפואת ילדים משולבת
ד"ר יורם זנדהאוז

טוקסיקולוגיה ובריאות הסביבה
פרופ' יונה אמיתי

ריאות ודרכי נשימה
פרופ' אשר טל

איגוד רופאי הילדים
פרופ' מתי ברקוביץ

ISRAELI journal of PEDIATRICS

דבר העורך

ברכות

ברכות חמות ל**פרופ' דן מירון עם קבלת המינוי לפרופסור**.

יואל שמוס - מנכ"ל, שלה פרן - אחראית תחום כתבי עת, ומערכת מדיקל מדיה

המערכת המייעצת

ד"ר איה בידרמן
פרופ' פיליפ זיו
ד"ר סיימון זלבסקי
ד"ר מרים חסין
פרופ' ארנסטו קהאן
פרופ' אליעזר קיטאי
ד"ר משה שיין

משתתפים

מו"ל: י.ש. מדיקל מדיה בע"מ

מערכת מדיקל מדיה:

רח' המלאכה 8, אזור התעשייה דרום, ת"ד 8214,
קריית נורדאו, נתניה 42504. טל': 09-8641111,
פקס: 09-8656965, info@medmedia.co.il

מו"ל: יואל שמוס

מנהלת תחום כתבי עת: שלה פרן

עורכת לשון: זהבה פרייס

עריכה ועיצוב גרפי: גנית בלטר

מזכירת מערכת: גילת זריהן

מנהלת הפקות: יונה ראובן

מנהלת כספים: גלית עמיר

מאגרי מידע/מנויים: לודה ריכטמן

קדם דפוס: אורניב

הדפסה וכריכה: דפוס רב-גון

הפצה: משה סאסי

ISSN: 0792-6863

כל הזכויות שמורות ל-"י.ש. מדיקל מדיה" בע"מ. אין להעתיק או לשכפל מחוברת זו בכל צורה שהיא (לרבות צילום, אמצעים אלקטרוניים שונים, שימוש בטקסט וכיו"ב) ללא אישור בכתב מהמו"ל. הפרה של הנ"ל תגרור נקיטת צעדים משפטיים על הפרת הזכויות. אין המו"ל, העורכים או חברי המערכת אחראים לתוכן המודעות המתפרסמות בחוברת זו. המודעות הן על אחריותם הבלעדית של המפרסמים.

פסוריאזיס בגיל הילדות

ד"ר דני בן אמתי
מנהל יחידת עור ילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקווה

פסוריאזיס היא מחלת עור דלקתית כרונית, המתווכת על ידי תאי T, ומאופיינת בשגשוג יתר של תאי האפידרמיס, ובאה לביטוי בנגעים אריתמטוטיים פפולריים ורבדיים מכוסי קשקש.

במאמר זה ניתן דגש על הייחוד של פסוריאזיס בקבוצת הגיל הצעיר, ונסקור את הגישה לטיפול בפסוריאזיס של גיל הילדות.

אפידמיולוגיה

פסוריאזיס פוגעת בכ-3.5% מהאוכלוסייה (1), מהם כשליש מהמקרים המסתמנים לראשונה בגיל הילדות (2). אף שפסוריאזיס היא שכיחה יחסית בגיל הילדות, קיימים מעט מאמרים הדנים באפידמיולוגיה של המחלה. במהלך העשורים האחרונים נמצאה עליה בשכיחות פסוריאזיס בבנים ובבנות (3).

פתוגנזה

הרקע הפתוגני להתפתחות פסוריאזיס אינו ידוע. אף שנכתב רבות על הרקע הגנטי של פסוריאזיס בגיל הילדות, הנתונים הסטטיסטיים לגבי קשר זה הם שונים ומגוונים (4). ב-23.4% עד 71% מהילדים הסובלים מפסוריאזיס תואר סיפור משפחתי פסוריאטי (5), בנוכחות פסוריאזיס בילד, תוארה פסוריאזיס בשכיחות גבוהה בתאומים זהים (40%) יותר מאשר בתאומים לא זהים (15%). עד היום זוהו מספר אתרים גנטיים הקשורים לפסוריאזיס (6). גנים אלה הם בעלי השפעה על פעילות לימפוציטים Th17, Th2, שהם בעלי תפקיד בהתפתחות פסוריאזיס. מעניין לציין קשר חזק של פסוריאזיס המופיעה בגיל הילדות עם האלל HLA Cw6.

פסוריאזיס נחשבת לאחת מ-80 מחלות אוטואימוניות המוכרות כיום. הקשר של פסוריאזיס ל-Autoimmune Thyroiditis מדווח במבוגרים, אך אין כל דיווח על כך בילדים (7).

זיהומים של דרכי הנשימה העליונים הם גורם שכיח (14%) להתפתחות פסוריאזיס בגיל הילדות, משטחי גרון חיוביים ל-Streptococcus Pyogenes תוארו ב-21% מכלל הילדים חולי הפסוריאזיס (5). הקשר לזיהומים סטרפטוקוקליים הוא שכיח במיוחד ב-Guttate Psoriasis וקיים בכ-2/3 מהמקרים (8). תגובה אנטיגנית צולבת של אנטיגנים קרטינוציטיים ואנטיגנים סטרפטוקוקליים היא, ככל הנראה, המנגנון המעורר של המחלה. בכל מקרה של Guttate Psoriasis יש חשיבות בביצוע משטח גרון, ומשטח פריאנלי, גם בהיעדר סימפטומטולוגיה מכוונת לאזורים אלה.

התמונה הקלינית

השכיחות היחסית של הצורות הקליניות של פסוריאזיס בגיל הילדות שונה מזו המוכרת בגיל המבוגר. הצורה הקלינית השכיחה בגיל הילדות, בדומה למבוגרים, היא הצורה הרובדית (Plaque Type). בעבודה אוסטרלית גדולה הכוללת 1,262 ילדים, מדווחת שכיחות של 34%. בעבודות קטנות יותר שכיחות הצורה הרובדית כ-70% מהחולים (4). הקרקפת היא אתר ההופעה הראשון ב-40%-60% מחולי פסוריאזיס רובדית צעירים מגיל 20, כמו כן פסוריאזיס רובדית מערבת את העור מאחורי אפרכסות ובאזורים מפושטים בגפיים (מרפקים וברכיים). בהשוואה לגיל המבוגר, נגעי פסוריאזיס בגיל הילדות הם קטנים, דקים, עם פחות קשקשת, אך מגרדים יותר. מעורבות הפנים היא שכיחה יותר בפסוריאזיס של גיל הילדות. הצורה הטיפתית (Guttate Type) מופיעה בעיקר בגיל הילדות בשכיחות של כ-15%. הצורות הקליניות האחרות (Erythrodermic, Inversa, Palmoplantar, Pustular Type) הן אחוזים בודדים מכלל הפסוריאזיס בגיל הילדות (3). Diaper Type היא צורה שכיחה יחסית בגיל הינקות, אם כי קיימים חילוקי דעות אם אכן מדובר בפסוריאזיס אמיתית.

מעורבות מפרקים (Psoriatic Arthritis) נדירה יחסית ומתוארת ב-5%-7% מכלל הילדים חולי הפסוריאזיס, מצד שני, 19% מכלל הילדים הסובלים מ-Arthritis, מאובחנים כסובלים מ-Psoriatic Arthritis, מכאן שיש להביאה בחשבון באבחנה המבדלת של כל ילד הסובל מדלקת מפרקים. ב-80% מהמקרים, מקדימה המעורבות העורית את ההסתמנות המפרקית.

בעבר כונתה פסוריאזיס "המחלה של האנשים הבריאים" (Psoriasis Morbus Fortiorium). בשנים האחרונות הוכח שחולי פסוריאזיס הם בסיכון מוגבר לתחלואה הכוללת מחלות לב, תסמונת מטבולית, אוסטאופורוזיס, דיכאון, מחלות מעי דלקתיות וסרטן. מחלות אלה, ואולי גם אחרות, מוכרות כיום כתחלואה נלווית (Comorbidity) והן שכיחות במבוגרים חולי פסוריאזיס. בעבודתו של Augustin וחב' (9) נמצא שגם בין חולי פסוריאזיס צעירים מגיל 20, תחלואה נלווית שכיחה פי שניים לעומת אוכלוסייה מקבילה ללא פסוריאזיס. Crohn Disease נמצאה שכיחה פי שלושה בילדים חולי פסוריאזיס. היפרליפידמיה, סוכרת ויתר לחץ דם נמצאו בשכיחות הגבוהה פי שניים בילדים חולי פסוריאזיס.

הטיפול בפסוריאזיס בגיל הילדות

בבואנו לטפל בילד הסובל מפסוריאזיס, עלינו להשקיע מחשבה במטרה למנוע הפרעה בהתפתחותו, כמו גם למנוע פגיעה בבריאותו העתידית של הילד בשל הטיפול הניתן למחלת העור. האפשרויות הטיפוליות העומדות לרשות הרופא המטפל בילד הסובל מפסוריאזיס הן זהות לאלה הקיימות ומאושרות לשימוש במבוגרים, אך מרבית הטיפולים לא זכו לאישורי FDA לשימוש בפסוריאזיס בגיל הילדות. המחסור באשורי FDA מבטא היעדר מחקר קליני מבוקר בטיפול בפסוריאזיס בגיל הילדות, ואינו תוצאה של תופעות לוואי מדווחות.

פסוריאזיס היא מחלה כרונית, הגורמת למתח רב. חוסר ידע לגבי המחלה יכול להגביר את המתח שבו שרויים החולה ובני משפחתו. אין להקל ראש בחשיבות החינוך וההדרכה הניתנים לילדים החולים ולבני משפחתם, יש להדגיש בפניהם את העובדה שפסוריאזיס היא מחלה כרונית בעלת מהלך גלי, וכי מטרת הטיפול היא שליטה בביטויי המחלה, אך לא ריפוי. יש לעודד את החולים ואת משפחתם ליצור קשר עם ארגוני חולים ועם קבוצות תמיכה. בחלק מהמקרים יש מקום להפניית הילד החולה לקבלת עזרה פסיכולוגית.

טיפול מקומי

במהלך השנים האחרונות גדל מאוד מגוון הטיפולים האפשריים בפסוריאזיס, ועדיין השימוש בטיפול מקומי בפסוריאזיס בגיל הילדות שומר על מקומו המרכזי.

1. סטרואידים מקומיים

האמצעי הטיפולי הנפוץ ביותר בחולי פסוריאזיס, במיוחד לאור זמינותם הגבוהה, נוחות השימוש והתוצאות המהירות המושגות תוך טיפול. תופעות הלוואי הנצפות בטיפול ממושך בסטרואידים מקומיים כוללות הידקקות העור (Atrophy), קווי מתיחה (Striae) ודיכוי הציר היפותלמוס־היפופיזה־אדרנל בשל היחס הגדול של שטח למשקל הקיים בילדים קטנים בשל שטח גוף גדול יחסית למשקל הנמוך.

2. זפת (Coal Tar)

השימוש בו בטיפול בפסוריאזיס הוא יעיל ורב שנים. הריח הנלווה והלכלוך הם הסיבה להיענות הנמוכה לטיפול זה. תופעות הלוואי כוללות Acne, Folliculitis ודלקת עור ממגע.

3. אנטרלין (Dithranol)

שימוש רב שנים בפסוריאזיס משמש בעיקר כטיפול מסייע. מחוץ לאשפוז הטיפול ניתן כ־Short Contact, במהלכו חשיפה יום־יומית למשך חצי שעה בכל פעם כדי להקטין את גירוי העור וצביעתו. מאושר FDA לטיפול בפסוריאזיס במבוגרים, אין כל נתונים לגבי יעילותו ובטיחותו בילדים.

4. רטינואידים

נגזרות ויטמין A (Tazaroten). קיים בריכוז 0.05% ו־0.1%. מאושר לשימוש בפסוריאזיס קלה עד בינונית בילדים מבוגרים מגיל 12 שנים. תופעת הלוואי העיקרית היא גירוי העור.

5. נגזרות ויטמין D (Calcipotriene)

הוכח כיעיל בטיפול בפסוריאזיס קלה ובינונית במבוגרים ובילדים, אך אינו מאושר FDA לטיפול בילדים. תופעות הלוואי העיקריות הן גירוי העור ופריחה בפנים. ספיגה סיסטמית והשפעה על מאזן הסידן היא תופעת לוואי תאורטית שהסבירות להופעתה בעת שימוש על שטחי עור מוגבלים נמוכה. מתן משולב עם סטרואיד מקומי מקטין את אטרופיית העור הנגרמת על ידי הסטרואיד לבדו.

6. חוסמי קלצינאורין (Tacrolimus & Pimecrolimus)

תכשירים אלה פועלים על התאים הלימפוציטיים, ומאושרים לשימוש במבוגרים ובילדים מבוגרים מגיל שנתיים הסובלים מ־Atopic Dermatitis. כיום מבוצעות עבודות לבדיקת יעילותם בפסוריאזיס, אך השימוש בהם לטיפול בפסוריאזיס הוא נפוץ כבר היום, בעיקר באזורים בעייתיים מבחינת תופעות הלוואי של סטרואידים, כמו אזורי קפלים או פנים. אין עבודות המוכיחות יעילות ובטיחות בילדים הסובלים מפסוריאזיס.

פוטותרפיה

יעילותו של טיפול פוטותרפי בפסוריאזיס מוכרת זה שנים רבות. הבעיה העיקרית בטיפול זה היא האריתמה המיידית הנגרמת במהלך הטיפול. בשנים האחרונות נמצא ששימוש במנורות UVB בעלות אורך גל 312nm (Narrow Band UVB) הביאו לשיפור ולהיעלמות נגעי הפסוריאזיס במנות קרינה נמוכות יותר מאלה הדרושות במנורות Broad Band UVB. ב־50% מהילדים חולי הפסוריאזיס שטופלו ב־NB-UVB הושגה היעלמות מלאה של הפריחה במהלך הטיפול (10). גם טיפול קלימטותרפי בים המלח הביא לשיפור של 75% במצבם של 35% מהילדים המטופלים (11). אין עדיין מספיק נתונים לגבי הבטיחות ארוכת השנים של טיפולי פוטותרפיה בילדים. טיפולי פוטותרפיה מבוצעים במקרים שלא הגיבו לטיפולים מקומיים מקובלים, והם קשים לביצוע בילדים צעירים החוששים להישאר לבד בתא הטיפול ועלולים להסיר את משקפי המגן או לגעת במנורות החמות.

טיפולים ב־Psoralen+UVA אינם מקובלים בשימוש בילדים בשל הסיכון הקרצינוגני לאחר שנים רבות, סיכון שהוא משמעותי באוכלוסיית ילדים.

טיפולים סיסטמיים

כאשר טיפולים מקומיים ופוטותרפיה נכשלים, במקרי פסוריאזיס קשים, יש מקום לשקול אפשרות של טיפולים סיסטמיים. הטיפולים הקלסיים, כמו: Cyclosporin, Methotrexate, Acitretin, מוכרים היטב במבוגרים, ונעשה בהם שימוש גם בילדים לתקופות של שישה חודשים, אם כי אין עבודות קליניות בשימוש בתכשירים אלה באוכלוסיית הילדים.

1. Methotrexate

משמש כטיפול בפסוריאזיס בגיל הילדות זה כ־30 שנים. MTX מאושר FDA לטיפול בפסוריאזיס במבוגרים ובילדים הסובלים מ־Juvenile Rheomatoid Arthritis. בסקירה ביקורתית (12)

של 64 מאמרים מבוקרים העוסקים ביעילות ובבטיחות בטיפולים מקומיים וסיסטמיים בפסוריאזיס בגיל הילדות, קובעים המחברים ש-MTX הוא תרופת הבחירה הסיסטמית לטיפול בפסוריאזיס בגיל הילדות. יש להימנע ממתן MTX בילדים, במקרים של דיכוי מוח עצם, מחלת כבד, סוכרת, אלכוהוליזם או השמנה. MTX ניתן במינון 0.2-0.7mg/Kg אחת לשבוע (13). יש לנטר אנזימי כבד וספירות דם, אם כי שכיחות פגיעה כבדית היא נדירה מאוד, ומיוחסת בדרך כלל לשינויים שומניים על רקע השמנה. אין כל המלצה לגבי ביצוע שגרתי של ביופסיית כבד בעת טיפול ב-MTX בילדים. תוספת חומצה פולית לטיפול שנויה במחלוקת, ומיועדת להקטין שכיחות אנמיה ופנציטופניה, ותופעות לוואי של דרכי העיכול.

2. רטינואידים (Acitretin)

מאושר FDA לטיפול בפסוריאזיס במבוגרים. יעילותו מוגבלת כטיפול יחיד, וניתן בדרך כלל כטיפול משולב עם פוטותרפיה. יעיל בעיקר כטיפול ב-Pustular & Erythrodermic Psoriasis. ניתן במינון 0.5-1.0mg/Kg/day. גם בטיפול קצר טווח יש להקפיד ולנטר רמות אנזימי כבד ושומני דם. בטיפול ארוך טווח אפשרית פגיעה גרמית על ידי סגירה מוקדמת של האפיפיזות, והפרעה בגדילה, ולכן יש להעדיף טיפול מחזורי. עם השגת הפוגה ניתן לרדת למינון של 0.2mg/Kg/day, ולהפסיק את הטיפול לאחר חודשיים נוספים. לרטינואידים השפעה טרטוגנית, ולכן בעת טיפול בנערה בגיל פוריות, יש להשתמש באמצעי מניעה במקביל, עד כ-3 שנים לאחר סיומו של הטיפול.

3. Cyclosporin

גם תכשיר זה מאושר FDA לטיפול בפסוריאזיס במבוגרים, אך הידע לגבי טיפול זה בילדים הוא מוגבל. ניתן במינון של 3-5mg/Kg/day. תופעות הלוואי המדווחות כוללות יתר לחץ דם, הפרעה בתפקודי כליה, היפרליפידמיה, טרמור, כאב ראש ושיעור יתר. במהלך הטיפול יש לנטר לחץ דם ותפקודי כליה. בהשוואה לילדים מושתלי איברים המטופלים בציקלוספורין, הסיכון של ממאירות ומחלות לימפופרוליפרטיביות הוא נמוך בילדים חולי פסוריאזיס המטופלים בתרופה, בשל הטיפול הקצר יחסית והמינונים הנמוכים.

4. תרופות ביולוגיות

חוסמי TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) מונעים את קשירתו ל-TNF Receptor ובכך מונעים את התהליך הדלקתי במחלה. השימוש בחוסמי TNF-α בזריקות Etanercept (Enbrel) ומתן תוך-ורידי של Infliximab (Remicade) מתואר זה עשור כטיפול בילדים הסובלים ממחלות אוטואימוניות, כמו Juvenile Rheumatoid Arthritis ,Crohn's Disease. גם שימוש ממושך עד שמונה שנים ב-Etanercept בילדים הסובלים מ-Juvenile Rheumatoid Arthritis לא הביא לעלייה בשכיחות של שחפת, זיהומים אופורטוניסטיים, ממאירויות, מחלות דמיאלינטיביות, זאבת או תמותה (14). Etanercept מאושרת FDA לטיפול בפסוריאזיס במבוגרים זה מספר שנים, ונמצאה כיעילה ובטוחה. בסדרת עבודות מבוקרות על ילדים הסובלים מפסוריאזיס רובדית בחומרה בינונית עד קשה מצאו Paller וחב' כי Etanercept (בזריקה תת עורית אחת לשבוע, במינון 0.8mg/Kg/week), בהשוואה לאינבו, הוא טיפול יעיל ובטוח גם בשימוש ארוך טווח (15). המידע הקיים כיום לגבי השימוש בתרופות ביולוגיות בפסוריאזיס בילדים הוא עדיין מוגבל. בסקירה עדכנית של Marji וחב' (16) קובעים המחברים שיש מקום לשימוש בתרופות ביולוגיות בפסוריאזיס בגיל הילדות במקרי מחלה קשה ומפושטת, שלא הגיבה לטיפולים מקובלים אחרים. לאחרונה אושר השימוש ב-Etanercept באירופה ואף בישראל בילדים מבוגרים מגיל שמונה שנים עם פסוריאזיס קשה שלא הגיבה לטיפולים אחרים.

לסיכום, פסוריאזיס היא אתגר מיוחד לרופא המטפל. למרבה המזל, שכיחות הפוגות עצמוניות גבוהה יותר בפסוריאזיס בגיל הילדות, ובמרבית המקרים, נצפה בתגובה טובה לטיפולים מקומיים. רק במיעוט המקרים יהיה צורך בטיפולים מתקדמים בעלי פוטנציאל נזק גבוה יותר.

References

1. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. J Am Acad Dermatol 2009;60:218–224
2. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, *et al.* Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol 2010;162(3):633–636
3. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, *et al.* Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol 2010;62:979-987
4. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. Clin Dermatol 2007;25:555-562
5. Seyhan M, Cos,kun BK, Sag˘lam H, *et al.* Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatr Int 2006;48:525–530
6. Schafer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. Dermatology 2006;212:327-337
7. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: An update. Ther Clin Risk Manag 2009;5:849-856
8. Nahary L, Tamarkin A, Kayam N, *et al.* An investigation of ant streptococcal antibody responses in guttate psoriasis. Arch Dermatol Res 2008;300:441–449
9. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, *et al.* Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2010 Mar 162(3):633-636
10. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, *et al.* Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? J Eur Acad Dermatol Venereol 2010. (Epub ahead of print)

11. Ben-Amitai D, David M. Climatotherapy at the dead sea for pediatric-onset psoriasis vulgaris. Pediatr Dermatol 2009;26(1):103-104
12. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, *et al*. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. J Am Acad Dermatol 2010 ;62(6):1013-1030
13. Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. Skin Therapy Lett 2008;13:1–3
14. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, *et al*. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;58(5):1496-1504
15. Marji JS, Marcus R, Moennich J, *et al*. Use of biologic agents in pediatric psoriasis. J Drugs Dermatol 2010;9(8):975-986
16. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, *et al*. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010;63:762-768

המחלקה לרפואת משפחה במחוז מרכז בכללית, מזמינה רופאים, אחיות ועו"ס

לכנס הסדנאות השנתי ה-8 למניעת סרטן

לזכרה של ד"ר אריקה הראל ז"ל

הנושא הנבחר השנה:

דילמות ואתגרים לרופא משפחה בטיפול וליווי מחלת סרטן בקשישים מאוד

תאריך: **18 במאי 2011** | מיקום: **רחוב השריון 1, "היכל התרבות" נס ציונה**

בין הנושאים שיידונו בסדנאות: תופעות לוואי של הטיפול בסרטן בגיל המבוגר מאוד, מי מחליט על טיפולים בגיל מבוגר מאוד? פאנל מומחים. תוכנית מפורטת בקרוב.

הכנס ללא עלות למשתתף, אך בגלל המבנה של סדנאות אינטראקטיביות ומניסיון שנים קודמות רצוי להירשם בהרשמה מוקדמת.

בחסות איגוד רופאי המשפחה והאגודה למלחמה בסרטן

איגוד רופאי המשפחה בישראל

האגודה למלחמה בסרטן

המחלקה לרפואת משפחה מחוז מרכז

מסונפת לאוניברסיטת תל אביב

הרשמה מוקדמת ופרטים נוספים אצל כוכי זיכרמן:
טלפקס: **08-9435192**, נייד: **054-5219532**

תגובה לפניצילין כגורם לתפרחות בגיל הילדות

ד"ר מנחם רתם
מנהל השירות לאלרגיה אסתמה ואימונולוגיה,
מרכז רפואי העמק, עפולה

The Role of Penicillin in Benign Skin Rashes in Childhood: A Prospective Study Based on Drug Rechallenge

Caubet JC, Kaiser L, Lemaıˆtre B, *et al.*
J Allergy Clin Immunol 2011;127:218-222

רקע

תפרחות מקולופפולריות או אורטיקריה מתפתחות ונצפות פעמים רבות בתינוקות המטופלים בתכשירי פניצילין (בטא לקטם). מסיבה זאת, רבים מהם מוגדרים כרגישים לפניצילין ללא שקיים ביסוס לכך, כי פעמים רבות התפרחות יכולות להיות קשורות לגורם הזיהומי, בדרך כלל נגיפי. הגדרה של ילד כרגיש לפניצילין מביאה לכך שילדים רבים אינם יכולים לקבל במשך שנים רבות ולעתים עד הגיעם לבגרות את הטיפול האנטיביוטי עם תכשירי פניצילין, שהם ברוב המקרים הבחירה הטיפולית הראשונה המתבקשת. מעבר לאי הנוחות, השימוש בתחליפים גורם גם לעלייה של כ-30%-40% בממוצע בהוצאות.

התגובה האלרגית-אימונולוגית לפניצילין יכולה להיות תגובה המתווכת על ידי נוגדני IgE שהיא מיידית ומסכנת חיים. תגובה כזו מתפתחת במהירות תוך שעה. תגובות מסוג זה הן נדירות יחסית וקורות רק בכ-1 מתוך 100,000 מקרים של טיפול בפניצילין. שכיחות הרבה יותר הן תגובות של תפרחת מקולופפולרית או אורטיקריה המופיעות רק לאחר מספר שעות וימים של טיפול. תגובת אלו אינן מסכנות חיים, והן מתווכות על ידי לימפוציטים מסוג T.

בשלב זה אין דרך מהימנה לקבוע מי מהילדים המפתחים תפרחת הוא אכן רגיש באופן אלרגי לפניצילין. בהתאם לאנמנזה, האבחנה יכולה להיעשות על ידי תבחיני עור לפניצילין או בדיקת נוגדני IgE בסרום כדי לשלול תגובה אלרגית מיידית המתווכת על ידי IgE ו/או בעזרת תגר מבוקר של מתן פניצילין דרך הפה. תבחין עור שלילי תקין לפניצילין אינו שולל לחלוטין תגובה קלינית, ועל כן גם במקרים של תבחין שלילי נדרש מבחן תגר. יש להדגיש, כי במקרה של סיפור ברור של תגובה אלרגית אנפילקטית לפניצילין, אין כל צורך ויתרון בבירור כזה, ויש למנוע את השימוש בפניצילין ובנגזרותיו.

מטרת העבודה הנוכחית הייתה לבחון את השכיחות של רגישות אלרגית לפניצילין לעומת גורם זיהומי כגורמים לתפרחות בעת מתן הטיפול בעת מחלה זיהומית בתינוקות וילדים.

נבדקים ושיטות

נבחנו ילדים שהתקבלו לחדרי המיון עם תפרחת עורית מקולופפולרית או אורטיקריה מאוחרת. נלקחו משטחי לוע ובוצעו בדיקות סרולוגיות לנגיפים. לאחר חודשיים בוצעו לילדים תבחיני עור הן לרגישות מיידית והן על ידי תבחיני מדבקות לרגישות מאוחרת לפניצילין (בטא לקטם), ובדיקת נוגדני IgE ספציפיים לפניצילין. בהמשך בוצעו לכל הילדים מבחני תגר עם אותו תכשיר שנטלו בעת שפיתחו קודם לכן את התפרחת. התגר בוצע בהשגחה רפואית עם אמצעי החייאה זמינים עד למנה טיפולית מלאה, ובהמשך מתן טיפול במשך 48 שעות נוספות בבית.

תוצאות

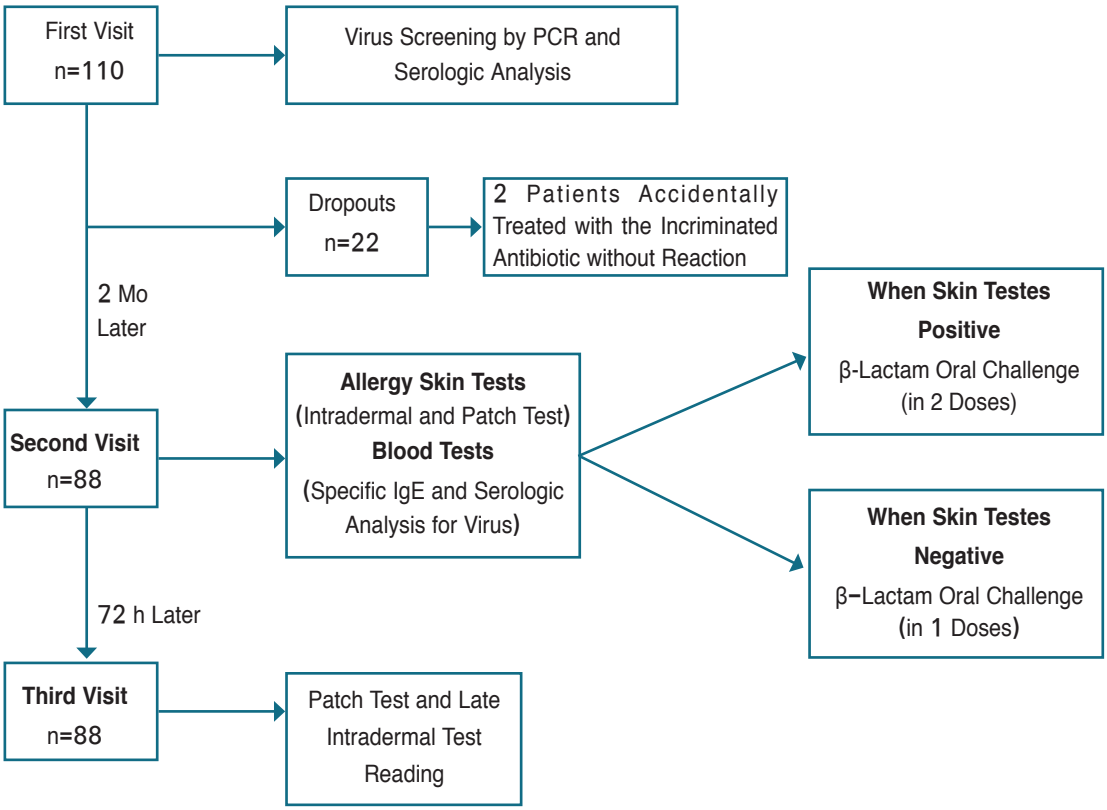
נבדקו סך הכל 88 ילדים בשנים 2006-2008 (**תרשים 1**). אחד עשר מהם (12.5%) הראו תגובה בתבחיני העור המיידיים וללא תגובה בתבחיני המדבקות באף אחד מהמקרים. בשניים מהנבדקים (2.3%) נמצאו בבדיקות הסרום נוגדני IgE נגד פניצילין. תגובה לתגר פומי הופיעה רק ב-6 מהנבדקים (6.8%), מהם 4 הראו תגובה בתבחיני העור המיידיים ו-2 שבהם לא הייתה תגובה כזו. במבחני התגר הפומי לפניצילין לא נצפו תגובות חמורות יותר מאלו של התגובות המקוריות. בדיקות הסרום לנגיפים היו חיוביות לפחות לאחד הנגיפים שנבדקו במרבית הילדים וב-54 (65.9%) מאלו שלא הגיבו במבחן התגר.

דיון והערות

ניסיון פרוספקטיבי זה הוא הראשון שבו בוצעו תבחיני תגר ללא קשר לתוצאות תבחיני העור לבדיקת המשמעות של תפרחת מאוחרת שהופיעה בעת טיפול בפניצילין. תפרחות בילדים בעת מחלת חום הן שכיחות ומופיעות בכ-150 מתוך 10,000 מקרים, ובעיקר בעת זיהומים נגיפיים. הדוגמה השכיחה היא של זיהום ב-EBV. ייתכן שהזיהום הווירלי הוא גורם שמשנה או משפיע על תגובה לאנטיביוטיקה במקרים כאלו, אך אפשרות זו לא הוכחה. יש לציין, כי התגובות האלרגיות-אימונולוגיות לאנטיביוטיקה הן שכיחות יותר באוכלוסייה הבוגרת מאשר בילדים.

המחקר הראה שקיימת אבחנת יתר של רגישות לפניצילין (בטא לקטם), היות וברוב רובם של המקרים התפרחת אינה חוזרת בתגובה לתגר עם אותו תכשיר. זיהומים נגיפיים הם קרוב לוודאי הגורם העיקרי לתפרחות במקרים אלו. מבחני התגר היו שליליים ברוב המקרים של תגובות בתבחיני העור, ואילו תבחיני הרגישות

תרשים 1



המאוחרת על ידי מדבקות לא הראו שום מידע נוסף. מסקנת החוקרים היא, כי במקרים של תפרחת עורית מאוחרת שפירה בעת טיפול בפניצילין ובהיעדר תסמינים אחרים, רצוי לבצע מבחן תגר עד למנה הטיפולית בהשגחה רפואית עם אמצעי החייאה זמינים, ובהמשך מתן של שתי יממות נוספות של טיפול בבית. לתבחיני עור יש ערך רק כשיש חשד לרגישות אלרגית מיידית, והוא מיותר במקרים של תגובה מאוחרת.

המסקנה ממחקר זה היא, כי בילדים שפיתחו תפרחת מקולופולרית מאוחרת או אורטיקריה מאוחרת וללא תסמינים אחרים בעת טיפול בפניצילין במחלת חום, וכדי לברר אם קיימת תגובה לפניצילין, רצוי לבצע מבחן תגר פומי בהשגחה רפואית, ושביצוע מבחן זה הוא יעיל ובטוח .

מסקנה זו דומה גם לניסיוננו שלנו. למען הזהירות, עלי להדגיש שוב, כי מבחן תגר אסור בשום אופן שיתבצע במקרה שבו התגובות לפניצילין היו מיידיות ומסכנות חיים (תגובה אנפילקטית). במקרים כאלו אין ספק שיש להגדיר את המטופל כרגיש לפניצילין ולהימנע משימוש בפניצילין ובנגזרותיו, ולהשתמש בעת הצורך בתחליפים מתאימים בהתאם למהות המחלה והגורם הזיהומי.

References

1. Stur K, Karlhofer FM, Stingl G. Soluble FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. J Invest Dermatol 2007;127:802-807
2. Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, *et al.* Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. Allergy 2009;64:229-233

הפרעה טורדנית-כפייתית בילדים ונוער

ד"ר עמית רותם
מומחה בפסיכיאטריה של ילדים ונוער, מכבי שירותי בריאות, מחוז דרום

הפרעה טורדנית-כפייתית (הט"כ) (OCD) היא הפרעה שכיחה בקרב ילדים ונוער, וצפויה להיכלל בין עשרת הסיבות המובילות לנכות בעולם על פי ארגון הבריאות העולמי (1). במחקרי אוכלוסיות בארה"ב דווח שיעור של 1%-2% בקרב ילדים ונוער הסובלים מהט"כ. במחקרים מ-1988 ומ-2003 הועלתה סברה שמדובר ב"מגפה חבויה" משום שנמצא שמרבית בני הנוער עם הט"כ לא אובחנו כראוי ולא טופלו היטב (3.2). נראה שקיימים שני שיאים בשיעורי המחלה במהלך החיים: הראשון, בילדים בתקופת טרום-ההתבגרות, והשני, מאוחר יותר בגיל הבגרות המוקדמת (ממוצע גיל 21 שנים) (4).

גורמים אפשריים להתפתחות הפרעה טורדנית-כפייתית

מספר מסלולים מוחיים פרונטליים (קורטיקו תלמיים וסטיראטליים) הוצעו כתורמים להתהוות הט"כ. כמו כן, דווחו מספר נוירוטרנסמיטורים שפעילים במסלולים אלה, ביניהם גלוטמט, דופמין וסרוטונין (5). בדימות מוחי של ילדים שאובחנו עם הט"כ, נצפו שינויים מבניים בקורטקס הצינגולרי, גרעיני הבסיס והתלמוס, בדומה לממצאי דימות במבוגרים. מחקר שבדק את זרימות הדם בדימות מוחי (SPECT) בקבוצות מבוגרים שאובחנו עם הט"כ בגיל צעיר (לפני גיל 10), הדגים זרימות דם חלשות יותר בתלמוס הימני, בקורטקס הצינגולרי הקדמי משמאל ובקורטקס הפרה-פרונטלי התחתון, בקבוצה זו לעומת אלה שאובחנו עם הט"כ בגיל המבוגר וקבוצת הביקורת. רק בקבוצת הסובלים מהט"כ מגיל צעיר נמצא גם קשר חיובי בין חומרת תסמיני הטורדנות והכפייתיות לבין זרימת הדם המוחית באזור אורביטו-פרונטלי, דבר שיכול לרמז על מנגנוני היווצרות שונים להט"כ בהתאם לגיל הופעת התסמינים הראשונים (6).

מבחינה גנטית, הדגימו מחקרי תאומים שיעורי היארעות גבוהים יותר של הט"כ בקרב תאומים מונו-זיגוטיים לעומת די-זיגוטיים (7). ידוע שלהט"כ ביטוי משפחתי, ונראה שהסיכון לפיתוח ההפרעה גבוה עוד יותר עבור קרוב מדרגה ראשונה של חולה שאובחן בגיל הילדות (8). סקירת הגנום האנושי בחיפוש אחר אזורים הקשורים בהתפחות הט"כ הצביעה על אזורים חשודים בכרומוזומים 3q, 6q, 15q, 7p (9). מצטברות הוכחות שהקולטן לגלוטמט והגנים המשפיעים על תפקודו עשויים להיות קשורים לביטוי הט"כ (10).

הפרעות אוטואימוניות נוירופסיכיאטריות בילדים הקשורות עם סטרפטוקוקוס (PANDAS)

אחד הנושאים השנויים במחלוקת מדעית הוא הסתמנות ה-PANDAs. ב-1998 דווח שזיהום ע"י סטרפטוקוקוס בטא-המוליטי מקבוצה A עשוי לגרום להופעה פתאומית או החרפה של הט"כ (11). זיהום זה נחשד בעיקר אצל ילדים שמבטאים תסמינים סוערים או החרפה משמעותית של הט"כ. עלייה בריכוז (טיטר) נוגדנים אנטי-סטרפטוקוקליים, כגון: ASO, Anti-DNAse B, נחשבת כעדות להידבקות לאחרונה. טיפול אנטיביוטי צריך להינתן עם הופעת סימנים ותסמינים של פרינגיטיס ותרבית לוע חיובית. הוצעו טיפולים ניסיוניים במקרים של הט"כ כחלק מ-PANDAs, כמו טיפול אנטיביוטי מונע, אימונוגלובולינים תוך-ורידיים (IVIG) והחלפת פלזמה שנוסו במחקרים מבוקרים שונים. מבקרי גישה זו מעלים את האפשרות לגורמי עקה פיזיולוגיים אחרים, שהזיהום הוא רק אחד מהם, ושיכולים לגרום לביטוי הט"כ ולהופעת טיקים. עד עתה, לא הצטבר מידע מספק כדי להמליץ על קווים מנחים לטיפול אנטיביוטי מונע בילדים עם הט"כ, הגם שעולה חשד ל-PANDAs. מומלץ, איפוא, לטפל גם בהט"כ וגם בזיהום סטרפטוקוקלי כמקובל (12).

סימנים ותסמינים של הפרעה טורדנית-כפייתית

ביטויי הט"כ עשויים להיות שונים במהלך מעגל החיים. ילדים עם הט"כ עשויים לבטא כפייתיות ללא מחשבות טורדניות מוגדרות היטב וכן טכסים שונים ומשונים, כגון טכסי מצמוץ או נשימות (בשונה מהטכסים הנפוצים של שטיפות ידיים ובדיקות חוזרות) (13). המחשבות הטורדניות הנפוצות ביותר סובבות בתחומי הלכלוך והזיהום, המיניות, הגוף ותחושות האשמה. הטכסים הכפייתיים המובילים בשכיחותם הם מסוג של רחצה, חזרתיות, בדיקה וסידור (14). ביטויים טורדניים עם תוקפנות ואלימות דווחו בשיעורים גבוהים בקרב ילדים ובני נוער (כולל פחדים ממוות, מחלה עצמית או של קרוב משפחה). תסמיני הט"כ עשויים להיות ממושכים, להשתנות בעוצמתם במהלך השנים וכן להתבטא באופנים ובתכנים מגוונים השונים מההסתמנות הראשונית, כמו בעת האבחון (13).

בסקירת 11 סדרות מחקר של בני נוער עם הט"כ, נמצא איחור באבחון התסמינים לעומת גיל הופעתם: טווח הגילים להופעת התסמינים היה 7.5 עד 12.5 שנים. הגיל הממוצע לאבחון היה 13 שנים. במבוגרים דווח שהגיל הממוצע להופעת התסמינים הוא 21 שנים. ייתכן שלמעשה מדובר בשני שיאים של הימצאות ההפרעה במהלך החיים. במרבית המחקרים של הט"כ בילדים דווח על שכיחות גבוהה יותר בקרב בנים, ביחס של 3:2 בנים:בנות, לעומת ביטוי נפוץ יותר של הט"כ בקרב נשים בגיל מבוגר יותר (16,15).

הערכה ואבחון

הט"כ מאופיינת ע"י נוכחות של מחשבות טורדניות או התנהגות כפייתית (טכסים). הפרעה זו מסווגת בהתאם ל-DSM-4-TR כהפרעת חרדה, אף על פי שבילדים ובנוער הפרעה זו לעתים מלווה בביטויים של הפרעה במצב הרוח. במסגרת הערכת המטופל, כדאי לשאול שאלת סקירה לבירור נוכחות טורדנות או כפייתיות. אם קיימים סימנים מחשידים, מומלץ להעמיק בהערכה בהתאם לקריטריונים של ה-DSM-4-TR:

1. הימשכות התסמינים במשך היום ומידת העיסוק היומי בהם;
2. רמת העקה האישית שנגרמת מהתסמינים;
3. ירידה בתפקוד בשל התסמינים.

מדדים אלה ניתנים לדירוג באופן מובנה, כמו גם מידת השליטה, התובנה ועמידות התסמינים (17). מומלץ שהערכה מקיפה תיערך על ידי מומחה בתחום בריאות הנפש. קיים מגוון רחב של שאלוני אבחון וראיונות מובנים למחצה, שבהם סולם האבחון להט"כ בילדים על שם "ייל-בראון" (YB-OCS) מקובל ככלי המוביל לצורך אבחון ראשוני ומעקב אחר תסמינים במהלך טיפול (18).

אבחנה מבדלת

הפרעות בעת (פוביות) מתאפיינות ע"י חרדה מתמשכת מאובייקט ספציפי או ממצב מסרס. גם במטופלים עם הט"כ עשויה להתבטא הימנעות פובית ממצבים מעוררי חרדה הקשורים ללכלוך או לזיהום, אולם ללא מחשבות טורדניות וללא טכסים. הפרעות דיכאון לא כוללות באופן רגיל תמונה כפייתית, אולם מטופלים מדוכאים מדווחים לעתים על מחשבות חוזרות ונשנות על נושא מסוים, עד כדי רושם מהפרעה טורדנית. בדרך כלל בחולים אלה הדיכאון קודם למחשבות הטורדניות שהן בד"כ בעלות אופי מציאותי. עם זאת, שליש מהמטופלים עם הט"כ יפתחו גם דיכאון שניוני. מטופלים עשויים לבטא מחשבות טורדניות חמורות עד למצב שבו המטופל מתקשה להבחין אם מדובר בדאגות מציאותיות. לאחר דיונים חוזרים יצליחו מטופלים אלה להכיר באפשרות שמדובר באמונה לא מבוססת, לעומת אלה שמבטאים מחשבות שווא מקובעות ולא ניתנות לשינוי, במסגרת מצב פסיכוטי (אז סביר שיתבטאו גם חזיונות שווא ומחשבות שווא של יחס ורדיפה). הט"כ שכיחה למדי בקרב מטופלים הסובלים מתסמונת טיקים מורכבים ממושכים ע"ש טורט ובמצבים אלה מומלץ לאבחן את שתי ההפרעות (19).

מהלך ההפרעה הטורדנית-כפייתית

נראה שתוצאי הט"כ שמאובחנת בילדים, טובים יותר מכפי ששיערו החוקרים בעבר. ילדים רבים יחלימו מהתסמינים לחלוטין או יבטאו תסמינים גבוליים במהלך הזמן (20). בין הגורמים שעשויים לנבא הפרעה מתמשכת, ניתן למצוא: גיל צעיר של הופעת תסמינים טורדניים או כפייתיים, תקופה ממושכת של תסמינים, צורך באשפוז וכן מחשבות טורדניות ייחודיות עם תכנים דתיים, מיניים או אגירה, הפרעה נפשית נלווית ותגובה לא טובה לטיפול תרופתי ראשון. גיל בעת האבחון, מגדר ומשך המעקב לא נמצאו כמנבאים משך מחלה או החלמה מהט"כ (17). מבחינת תפקוד חברתי, מחקרים הדגימו שיעורים גבוהים של בעיות בזוגיות ובחברה, ניכור ותחושת בדידות, אבטלה וקושי להתמיד במשרה לאורך זמן אצל הסובלים מהט"כ. לעומת זאת, במחקר מעקב לא נמצא הבדל בין ילדים עם הט"כ לבין קבוצת הביקורת לגבי הצלחה בלימודים, שגם ברובם סיימו לימודים על יסודיים (20).

טיפול בהפרעה טורדנית-כפייתית

הגישה אל המטופל

בהתאם להמלצות המבוססות על מחקרים קליניים, מומלץ לסקור כל ילד ונער באופן שגרתי לנוכחות תסמינים טורדניים או כפייתיים. אם עולה חשד לתסמיני הט"כ, מומלץ להשלים הערכה על ידי הפניה למומחה בתחום, שישלים הערכה מלאה בהתאם להגדרות ה-DSM-4-TR. הערכה פסיכיאטרית תהיה מקיפה ותכלול אנמנזה רפואית, התפתחותית, משפחתית ואקדמית וכן איסוף מידע עדכני מסביבתו של המטופל: הילד, ההורים, רופאים ומטפלים נוספים, מורים ומדריכים (17,4).

טיפול פסיכולוגי קוגניטיבי-התנהגותי

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT) הוא טיפול הבחירה בהט"כ קלה-בינונית בהנחה שהוא זמין למטופל. מאז שפורסמו הנחיות ברורות לטיפול, והוחל בשילובו במרפאות באופן סדיר, פורסמו מספר מחקרים שהצביעו על יעילות ונגישות גבוהות לטיפול ה-CBT (21). המטרות העיקריות בטיפול מסוג זה הן לחזק את תחושות השליטה והיכולת העצמית, יכולת הניבוי והצפייה וחוויה חיובית מתקנת מתוך התגברות על משימות שונות (22). חשיפה הדרגתית ומניעת תגובה (E\RP) הן שיטות טיפול שנמצאו כיעילות ומבוססות על ההנחה שחרדה תפחת בהדרגה לאחר חשיפה ממושכת לגורם הפחד. במהלך הטיפול, המטופל נחשף בהדרגה לגורם הפחד, תוך שהוא (או המטפל) שולט במידת החשיפה (23). מספר גרסאות נמצאו יעילות לטיפול מסוג זה, ביניהן טיפול משפחתי, טיפול אינטנסיבי יום-יומי וטיפול קבוצתי.

טיפול תרופתי

בעוד במקרים קלים ובינוניים של הט"כ בילדות, הטיפול המומלץ והמספיק בדרך כלל הוא פסיכולוגי (CBT), במקרים של תסמינים קשים יותר מומלץ לשלב גם טיפול תרופתי. מבחינה אבחנתית, ניקוד גבוה מ-23 נקודות בסולם הערכה ע"ש ייל-בראון או ניקוד המצביע על פגיעה משמעותית בתפקוד על פי סולם הערכה

קלינית כללית (CGI-S), כולל חשיבה טורדנית במשך זמן ניכר מהיום, מצוקה אישית והגבלה בתפקוד, הם סף אפשרי לשיקול התערבות תרופתית (18). עד עתה פורסמו לפחות 20 מחקרים, הכוללים יותר מ-1,300 ילדים שבדקו טיפולים תרופתיים להט"כ. בכולם דווח על יעילותן של התרופות הסרוטונרגיות בטיפול לטווח הקצר והבינוני בהט"כ (17). שתי מטה-אנליזות גדולות שבוצעו לאחרונה הדגימו יעילות מובהקת לטיפול ע"י תרופות סרוטונרגיות ממשפחת ה-SSRI (פלואוקסטין, פלובוקסמין, סרטרלין) לעומת אינבו (25,24). אף שהתרופות ממשפחת ה-SSRI נבדלות זו מזו בחוזק הקשר הכימי והזיקה לקולטנים, קשה לקבוע מראש איזו תרופה תתאים יותר למטופל פרטני. מכיוון שכך, בבחירת התרופה כדאי להתחשב בתופעות הלוואי האפשריות ובמאפיינים פרמקוקינטיים פרטניים לכל תרופה. קיימות גם הוכחות מספיקות ליעילות הטיפול ע"י קלומיפרמין, תרופה סרוטונרגית לא ספציפית (SRI) ותיקה, וקיימת התוויה לטיפול זה בהט"כ (25).

מבחינת בטיחות, תרופות ממשפחת ה-SSRI נסבלות היטב ובטוחות יותר מקודמותיהן ממשפחת נוגדי הדיכאון הטריציקליים (TCAs). מומלץ שעליית המינון והתאמתו למטופל תיעשה באופן מתון והדרגתי, למשל כל 3 שבועות, כדי לאפשר תחילתו של שיפור לפני עלייה למינונים גבוהים. לעתים דרושים 12 שבועות של טיפול להשגת תגובה רצויה. משך הטיפול התרופתי הרצוי בהט"כ בילדים אינו ידוע. רוב החוקרים ממליצים על טיפול תרופתי למשך 6-12 חודשים לאחר חלוף התסמינים או התייצבותם וירידה הדרגתית במינון עד להפסקתו (25% בכל 1-2 חודשים). חזרתיות לאחר הפסקת הטיפול היא נפוצה. אם אובחנו 2-3 אירועים של חזרת תסמינים קשים או 3-4 אירועים של תסמינים קלים, יש לשקול המשך טיפול תרופתי אחזקתי לטווח ארוך (שנים) (17).

במהלך המעקב אחר הטיפול התרופתי יש לשים לב במיוחד לשינויים בהתנהגות אצל ילדים צעירים, שעשויים להופיע כתופעות לוואי מאוחרות לטיפול, עם הקלה של תסמיני החרדה (26). ילדים צעירים שמטופלים ע"י תרופות נוגדות דיכאון נמצאים בסיכון מוגבר לביטויים מניפורמיים, לעומת מתבגרים ומבוגרים צעירים. במקרים אלה יש לשקול שינוי או הפחתה של המינון התרופתי, או החלפה לתכשיר SSRI אחר. ארגון המזון והתרופות האמריקאי (FDA) פרסם אזהרה לגבי אובדנות (קופסה שחורה) עבור כל התרופות הנוגדות דיכאון, אולם, חשוב לציין שלא דווחו מקרי התאבדות באף לא אחד מהמחקרים המבוקרים שבוצעו בתרופות ממשפחת ה-SSRI. כמו כן, לא נמצאה עלייה משמעותית באופן סטטיסטי בסיכון לחשיבה או להתנהגות אובדנית בסיכום מחקרים של הט"כ בילדים (27).

שילוב טיפול תרופתי וטיפול פסיכולוגי

במקרים בינוניים-קשים של הט"כ, טיפול הבחירה יהיה שילוב של טיפול תרופתי עם CBT. בשלושה מחקרי מעקב, נמצא שטיפול תרופתי (סרטרלין, פלובוקסמין או קלומיפרמין) משולב עם CBT, הביא להפחתה המשמעותית ביותר בתסמינים טורדניים וכפייתיים וכן לשיעור החלמה גבוה יותר מאשר כל טיפול בנפרד (30,29). ההמלצות, איפוא, הן להוסיף טיפול תרופתי ל-CBT אם האחרון אינו מספק (ולא להחליף טיפול CBT בטיפול תרופתי). כמו כן, CBT עשוי להפחית את שיעורי החזרתיות אצל מטופלים שלא דבקים בטיפול תרופתי (17).

תרופות נוספות

במקרים של מטופלים עם הט"כ עמידה לטיפול, כמו גם במצבים של תחלואה מקבילה, בעיקר טיקים והפרעות התנהגות למיניהן, יש לשקול שילוב תרופות מקבוצות אחרות. עמידות לטיפול תיחשב ככישלון בשני טיפולים תרופתיים נפרדים לפחות או טיפול תרופתי-פסיכולוגי משולב. רוב הילדים דווקא אינם עמידים לטיפול אלא מגיבים באופן חלקי. במצבים אלה קיימות מספר גישות מקובלות: שילוב קלומיפרמין עם תכשיר SSRI, תוספת תכשיר מקבוצת בנזודיאזפין (קלונזפם ולורזפם) ותוספת תכשיר נוירולפטי (ריספרידון, הלידול) (30,24).

טיפולים חדשניים

לאחרונה פורסמו מחקרים חדשים המרמזים על אפשרויות נוספות להרחבת מגוון התרופות לטיפול בהט"כ. תכשירים גלוטמינרגיים וגאבא-ארגיים דווחו כיעילים בטיפול במטופלים עמידים, במחקרים לא מבוקרים. כמו כן, הודגמה יעילות חלקית של תכשירים אנטי-דיכאוניים - ונלפקסין ודולוקסטין. קיימים דיווחים לא אחידים לגבי תוצאות שבשילוב טיפול בחומרים סטימולנטיים עם סרוטונרגיים: מספר דיווחים הדגימו שטיפול על ידי דקסטרואמפטמין תורם להפחתת התסמינים, ומחקרים אחרים הצביעו על החרפת התסמינים בטיפול זה (31). במחקרים של הט"כ במבוגרים דווח על יעילות בטיפול על ידי תרופות ממשפחת האופיאטים (מורפין), אולם בשל הסיכון להתמכרות נראה שטיפול זה לא יומלץ באוכלוסיית הילדים. גירוי מגנטי חוזר דרך הגולגולת (rTMS) נמצא בשלבי מחקר מתקדמים כטיפול לא פולשני בהט"כ. עד כה דווח שגירוי מגנטי באזור הקורטקס האורביטו-פרונטלי השמאלי הביא לשיפור בתסמינים כפייתיים בטווח הקצר במבוגרים (32).

סיכום

הט"כ בילדים ונוער אינה נדירה ועשויה לגרום סבל רב עד לכדי פגיעה משמעותית בהתפתחותו של הילד. קיימת חשיבות רבה לערוך אבחון ראשוני של נוכחות תסמינים טורדניים וכפייתיים אצל כל ילד ונער, ולשקול הפניה להערכה פסיכיאטרית מקיפה. קיים טיפול יעיל בהט"כ, ומומלץ לשלב טיפול פסיכולוגי ותרופתי. במקרים מורכבים, כמו גם בעת שיפור חלקי, יש לשקול שילובים תרופתיים אחרים ולעתים חדשניים.

References

1. World Health Organization. Mental health: Facing the challenges, building solutions. Paper read at Report from the WHO European Ministerial Conference, January 12–15, 2005, Helsinki
2. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, *et al.* Obsessive compulsive disorder in adolescence: An epidemiological study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988;27:764–771

3. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, *et al.* Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. Int Rev Psychiatry 2003;15:178–184
4. Geller D, Biederman J, Jones J, *et al.* Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: A review. Harvard Rev Psychiatry 1998;5:260–273
5. Rosenberg DR, Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 1998;43:623–640
6. Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, *et al.* Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: An exploratory SPECT study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:347–354
7. van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, *et al.* Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. Twin Res Hum Genet 2005;8:450–458
8. Nestadt G, Samuels J, Bienvenu JO, *et al.* A family study of obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000;57:358–363
9. Shugart YY, Samuels J, Willour VL, *et al.* Genome-wide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: Evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. Mol Psychiatry 2006;11:763–770
10. Hanna GL, Veenstra-Vanderweele J, Cox NJ, *et al.* Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p15 in early-onset obsessive-compulsive disorder. Biolog Psychiatry 2007;62:856–862
11. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, *et al.* Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry 1998;155:264–271
12. Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: Hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. Pediatrics 2004;113:883–886
13. Rettew DC, Swedo SE, Leonard HL, *et al.* Obsessions and compulsions across time in 79 children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;31:1050–1056
14. Geller D, Biederman J, Agranat A, *et al.* Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: Findings in children, adolescents and adults. J Nerv Mental Dis 2001;189:471–477
15. Karno M, Golding J, Sorenson S, *et al.* The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five U.S. communities. Arch Gen Psychiatry 1988;45:1094–1099
16. Black A. The Natural History of Obsessional Neurosis. In Obsessional States, edited by H. Beech. London: Methuen and Company Ltd, 1974
17. Mancuso EM, Faro A, Joshi G, *et al.* Treatment of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: A Review. J Child Adolesc Psychopharmacol 2010 ;20(4):299-308
18. Scahill L, Riddle M, McSwiggin-Hardin M, *et al.* Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: Reliability and validity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:844–852
19. Apter A, Hatab J, Tyano S, *et al.* Child and Adolescent Psychiatry. 2001. DYONON publishing house, Tel Aviv University 272-273
20. Stewart SE, Geller DA, Jenike M, *et al.* Long term outcome of pediatric obsessive compulsive disorder: A meta-analysis and qualitative review of the literature. Acta Psychiatr Scand 2004;110:4–13
21. Watson HJ, Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. J Child Psychol Psychiatry 49:489–498, 2008.
22. March JS, Mulle K. OCD in Children and Adolescents: A Cognitive-Behavioral Treatment Manual. New York: The Guilford Press 1998
23. Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. Psycholog Bull 1986;99:20–35
24. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, *et al.* Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry 2003;160:1919–1928
25. Watson HJ, Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. J Child Psychol Psychiatry 2008;49:489–498
26. Martin A, Young C, Leckman JF, *et al.* Age effects of antidepressant-induced manic conversion. Arch Pediatr Adolesc Medi 2004;158:773–780
27. Bridge J, Iyengar S, Salary CB, *et al.* Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2007;297:1683–1696
28. March J, Foa E, Gammon P, *et al.* Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Randomized Controlled Trial. JAMA 2004;292:1969–1976
29. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2005;162:151–161
30. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, *et al.* A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2009;70:863–868
31. Owley T, Owley S, Leventhal B, *et al.* Case series: Adderall augmentation of serotonin reputake inhibitors in childhood-onset obsessive compulsive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2002;12:165–171
32. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, *et al.* Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: A controlled investigation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11:226–230

ביטויים עוריים של מחלות כליה

ד"ר גלעד שרמן, פרופ' אבישלום פומרמנץ

היחידה למחלות כליה בילדים ויתר לחץ דם, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

הטיפולים הרפואיים במחלות כליה כרוניות ואי ספיקת כליות סופנית שיפרו את האיכות והתוחלת של חיי המטופלים. טיפולים תחליפיים אלו, RRT (Renal Replacement Therapy), האריכו את תוחלת החיים הממוצעת של חולים אלו, אך לא ביטלו את כל הסיבוכים הנלווים למחלת כליה כרונית, אם כי הפחיתו אותם. במהלך העשור האחרון גדל מספר האנשים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית, ESRD (End-Stage Renal Disease), בכ-20-30,000 איש לשנה. קרוב לחצי מיליון אמריקאים חיים כיום הודות לטיפולים השונים המחליפים את פעילות הכליה. הפגיעה הרב מערכתית בחולים אלו כוללת, בין היתר, את העור.

הימצאות מחלות כליה כרוניות בילדים היא כ-18 מקרים למיליון איש. הפרוגנוזה לפעוטות, לילדים ולמתבגרים עם אי ספיקת כליות כרונית השתפרה באופן דרמטי בארבעת העשורים האחרונים, בזכות השיפור בטיפול הרפואי, טכניקות הדיאליזה והשתלות כליה בקבוצת אוכלוסייה זו. את הסיבות הגורמות לאי ספיקת כליות בילדים ניתן לחלק לפי גיל (**טבלה 1**) (1).

בדיקות העור של חולים הסובלים מ-ESRD הראו של-50%-100% מהחולים יש ביטוי עורי אחד לפחות. היארעות גבוהה של מחלות עוריות היא צפויה, לנוכח העובדה שאי ספיקת כליות כרונית ומצבים הקשורים ל-RRT מלווים בפגיעות עוריות. ייתכן כי שינויים עוריים אלו קשורים למצב האורמי. נוסף על כך, לחלק מהחולים עם ESRD יש מחלה כלייתית ראשונית עם ביטויים עוריים.

הביטויים העוריים של מחלות כליה נחלקים לשלוש קטגוריות מרכזיות:

1. ביטויים עוריים הקשורים ל-ESRD;
2. ביטויים עוריים הקשורים לאורמיה;
3. ביטויים עוריים הקשורים להשתלת כליה.

בסקירה זו נדון בהרחבה בקטגוריה הראשונה ובקצרה בשתי הקטגוריות הנוספות.

ביטויים עוריים של אי ספיקת כליה סופנית (ESRD)

בחולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית ניתן למצוא הפרעות עוריות רבות, חלקן קשורות לסינדרום האורמי וחלקן קשורות למחלה הבסיסית שגרמה לאי ספיקת הכליות הסופנית.

טבלה 1: הסיבות הגורמות לאי ספיקת כליות בילדים על פי גיל

צעיר מגיל 5	מבוגר מגיל 5
• Obstructive Uropathy כגון: Posterior Urethral Valves • Renal Aplasia • Renal Dysplasia • Renal Hypoplasia	**הפרעות נרכשות** • Various Forms of Glomerulonephritis including Lupus Nephritis
• Reflux Nephropathy • Polycystic Kidney Disease • Congenital Nephrotic Syndrome • Cortical Necrosis	**הפרעות תורשתיות** • Familial Juvenile Nephronophthisis • Alport Syndrome • Polycystic Kidney Disease (PCKD)
• Focal Segmental Glomerulosclerosis • Prune Belly Syndrome • Renal Vein Thrombosis • Hemolytic Uremic Syndrome	**הפרעות מטבוליות** • Cystinosis • Hyperoxaluria

ההפרעות הקשורות לאי ספיקת הכליות הסופנית

גרד: ביטוי שכיח של מחלות כליה המופיע בעד ל-50% מהחולים עם אי ספיקת כליות כרונית ול-90% מחולי הדיאליזה (2). אורמיה היא הסיבה המטבולית השכיחה ביותר לגרד. המכניזם המדויק אינו ברור, וייתכן כי קשור להיפרפאראתירואידיזם שניוני המוביל לשגשוג של תאי מאסט, לעלייה ברמות ההיסטמין, לירידה בסילוק פקטורים הגורמים לגרד (Middle Molecule Theory) וליובש העור.

יובש העור: יובש משמעותי שהשפעתו על חולי הדיאליזה מגיעה ל-90%. ייתכן שהוא קשור לפקטורים שונים כגון:

- הפרשה של תרכובות המכילות חנקן לשטח פני העור וירידה בתכולת המים של האפידרמיס. במקביל קיימת ירידה בפעילות בלוטות החלב המחמירה את היובש ובעקבות כך את הגרד.
- שינויים במטבוליזם של הורמונים אנדרוגניים מחמירים את יובש העור, וגורמים לנשירת שיער הערווה ובית השחי לאחר הבגרות המינית.
- ייתכן שליתר ויטמין A יש תפקיד בשינויים העוריים הנצפים בחולים אלו, מכיוון שזו בעיה שכיחה בקרב חולי דיאליזה, אך כמות הוויטמין A בשכבת האפידרמיס אינה שונה בקרב חולי הדיאליזה הסובלים מיובש ובקרב חולי הדיאליזה אשר אינם סובלים מיובש.

שינויים בצבע העור: שינוי שחל בשל עלייה ב-Melanocyte Stimulating Hormone המתרחשת באי ספיקת כליות כרונית מכיוון שהכליה היא האתר העיקרי למטבוליזם של הורמון זה. צבע העור בחולי אי ספיקת כליות יכול להיות חיוור בשל אנמיה ועד להיפרפיגמנטרי מעלייה בפעילות המלנוציטים.

ביטויים עוריים של מחלות הקשורות להתפתחות אי ספיקת כליות סופנית (ESRD) רשומים **בטבלה 2**.

HSP (Henoch-Schönlein Purpura)

הווסקוליטיס השכיח ביותר בילדים. 90% מהמקרים הם באוכלוסיית הילדים, לרוב בגילים 3-15 שנים. בשונה מרוב מקרי הווסקוליטיס, HSP לרוב חולף לבדו. המחלה מאופיינת בטטרדה של ביטויים קליניים הכוללים: 1. פורפורה בת מישוש; 2. ארתריטיס/ארתרלגיה; 3. כאבי בטן; 4. מחלה כלייתית.

הפורפורה מופיעה בכל החולים, אך ברבע מהמקרים היא אינה הסימפטום הראשון. הפריחה לרוב מתחילה כפריחה אריטמטוטית, מקולרית או אורטיקרית. הנגעים הללו יכולים בהמשך להתאסף לכדי אכימוזות, פטכיות או פורפורות בנות מישוש. הפריחה מופיעה לרוב כקבוצות סימטריות באזורים הנתונים ללחץ או להשפעות כוח הכבידה, כגון הגפיים התחתונות. בילדים העכוז לרוב מעורב ובתינוקות לא ניידים נצפית נוסף על כך, מעורבות של הפנים, הגוף והגפיים התחתונות. בצקת תת-עורית מקומית היא גם ביטוי שכיח בגפיים וסביב העיניים.

ל-20%-50% מהילדים שסבלו מ-HSP הייתה מעורבות כלייתית בדרגה כלשהי. מעורבות כלייתית נפוצה יותר במבוגרים שבהם ה-HSP גם קשה יותר. במרבית המקרים הביטויים הכלייתיים מופיעים בתוך ארבעה שבועות מהופעת המחלה.

הביטויים הכלייתיים כוללים: 1. המטוריה מיקרוסקופית; 2. המטוריה גלויה (מאקרוהמטוריה); 3. פרוטאינוריה בלבד; 4. פרוטאינוריה והמטוריה; 5. יתר לחץ דם; 6. תסמונת נפרוטית; 7. תסמונת נפריטית; 8. אי ספיקת כליות.

בילדים שסבלו מתסמונת נפרוטית או נפריטית וכן מאי ספיקת כליות, קיים סיכוי מוגבר לפתח אי ספיקת כליות כרונית (CRF). הפרוגנוזה הכלייתית הכוללת של ילדים עם HSP היא מצוינת ברוב רובם של הילדים. מחקרים שעקבו אחר ילדים לתקופות ארוכות הראו שקיים סיכון מוגבר להתפתחות מחלה כלייתית כרונית. קבוצת הילדים הנמצאת בסיכון מוגבר הם ילדים שסבלו מיתר לחץ דם קשה ו/או תסמונת נפרוטית קשה עם או ללא הפרעה בתפקוד הכליות.

Lupus Erythematosus

ניתן לחלק את המחלה ל-3 קבוצות: זאבת עורית כרונית, CCLE (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus), זאבת עורית תת-חריפה, SCLE (Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus), וזאבת רב מערכתית, SLE.

CCLE יכולה להיות מחלה עורית הרסנית המלווה בפגיעה עורית כרונית. המעורבות המערכתית מתרחשת בפחות מ-5%-10% מכלל החולים. לאחוז גבוה יותר מכלל חולי ה-SCLE יש מעורבות מערכתית, אך מעורבות כלייתית חמורה אינה שכיחה. אבנורמליות של מערכת העור והריריות מתרחשת ב-85% מחולי SLE, ויכולה לערב את העור, השיער והריריות. מעורבות כלייתית ב-SLE מתרחשת ב-50%-100% מהמקרים, ויכולה להתבטא במשקע שתן לא תקין (המטוריה ו/או פרוטאינוריה) ועד מחלה כלייתית קשה ואי ספיקה כלייתית סוערת. אנטי-dsDNA הוא המרקר המעבדתי לחולי SLE עם סיכון מוגבר למעורבות כלייתית. בניגוד לכך, לחולים עם SCLE ללא מעורבות כלייתית יש שכיחות מוגברת של נוגדנים נגד Ro/SSA ו-La/SSB (3).

Diabetes Mellitus

ביטויים עוריים רבים קשורים לסוכרת וכוללים Necrobiosis Lipoidica Diabeticum, Eruptive Xanthoma ודרמופתיה סוכרתית (Diabetic Dermopathy). ביטויים עוריים אופיינים נוספים כוללים סקלרודרמה, אקנטוזיס ניגריקנס (Acanthosis Nigricans), מחלת קירלי (Kyrle disease) ושינויים עוריים הקשורים לגרד. על פי מחקרים חדשים, ייתכן שיש קשר הדדי בין ממצאים אלו לפגיעות נוספות מסוכרת, כגון רטינופתיה, נוירופתיה ונפרופתיה (4).

Wegener Granulomatosis

מחלה רב מערכתית לא שכיחה בילדים המאופיינת בדלקת של מערכת הנשימה העליונה, התחתונה והכליות עם גרנולומות שעוברות התכייבות. אי ספיקת כליות כרונית מתרחשת ב-35% מהחולים. מעורבות עורית קיימת ב-14%-77% מהחולים וקשורה למעורבות כלייתית בשכיחות גבוהה יותר.

טבלה 2: אי ספיקת כליות סופנית (ESRD)

מחלה סיסטמית	פגיעה כלייתית	ביטויים עוריים
הנוך–שונליין פורפורה (HSP)	גלומרולונפריטיס וסקוליטיס	Purpura
זאבת (SLE)	גלומרולונפריטיס תסמונת נפרוטית	Purpura Chronic Cutaneous Lupus Subacute Cutaneous Lupus Photosensitivity Mucosal Ulcers Vasculitis
סוכרת	נפרופתיה סוכרתית	Diabetic Dermopathy Necrobiosis Lipoidica Acanthosis Nigricans Eruptive Xanthomas Kyrle Disease Scleredema
וגנר גרנולומטוזיס	גלומרולונפריטיס וסקוליטיס	Purpura Subcutaneous Nodules Ulcers
פוליארתריטיס נודוזה (PAN)	גלומרולונפריטיס וסקוליטיס	Purpura Subcutaneous Nodules Ulcers
אנדוקרדיטיס חיידקי סב–אקוטי	תסחיף כלייתי גלומרולונפריטיס	Petechiae Purpura
תסחיף כולסטרול	תסחיף כלייתי	Petechiae Livedo Reticularis Blue Toes
הפטיטיס C (HCV)	גלומרולונפריטיס	Purpura Porphyria Cutanea Tarda Lichen Planus Sclerodermatous Plaques Cutaneous Polyarteritis Nodosa Necrolytic Acral Erythema
HIV	נפרופתיה (HIV Associated Nephropathy)	Eosinophilic Folliculitis Oral Hairy Leukoplakia Bacillary Angiomatosis Kaposi Sarcoma
סקלרודרמה מפושטת (Systemic Sclerosis)	יתר לחץ דם ממאיר	Diffuse Scleroderma
עמילואידוזיס	תסמונת נפרוטית	Purpura Macroglossia
מחלת פברי (Fabry Disease)	תסמונת נפרוטית	Angiokeratomas
תסמונת נייל–פטלה (Nail–Patella Syndrome)	פגמים בצינוריות הכליה	Absent/Displaced Patella Absent/Pitted Nails
טוברוס סקלרוזיס	המרטומה כלייתית קרצינומה של הכליה	Adenoma Sebaceum Ash–Leaf Macule Periungual Fibromas Shagreen Patch

ביטויים עוריים יכולים לכלול פורפורות (הכי שכיחות בגפיים תחתונות), נודולים תת-עוריים וכיבים (5). אף שביופסיות עוריות הן לרוב לא ספציפיות, תוארו שני ממצאים היסטולוגיים ברורים: לויקוציטוקלסטיק וסקוליטיס (Leukocytoclastic Vasculitis) ודלקת גרנולומטותית. לויקוציטוקלסטיק וסקוליטיס היא השכיחה מבין השניים וקשורה לפורפורה בת מישוש, מהלך אגרסיבי יותר, שכיחות גבוהה יותר של מעורבות כלייתית ופרוגנוזה טובה פחות באופן כללי.

PAN (Polyarteritis Nodusa)

דלקת של כלי דם המסווגת כמחלות פוליארתריטיס/פריארתריטיס נודוזה, וכל הנראה היא קבוצה של מחלות נפרדות עם ביטויים עוריים משותפים. מחלות אלו יכולות להיות מסווגות בנפרד כפוליארתריטיס נודוזה מערכתית או כפוליארתריטיס נודוזה עורית בלבד. נגעים עוריים מדווחים ב-25%-50% מהחולים עם מחלה מערכתית. הנגעיים העוריים כוללים ליוודו רטיקולריס (Livedo Reticularis), כיבים בשל וסקוליטיס נקרוטית ונודולים תת-עוריים ממפרצות של כלי דם שטחיים. מעורבות כלייתית מתרחשת ב-25%-60% מהחולים עם המחלה המערכתית ומהווה סמן פרוגנוסטי רע. מקרים רבים של המחלה הסיסטמית נמצאו קשורים להדבקה בהפטיטיס B. לחילופין, 25% מהמקרים של המחלה העורית נמצאו קשורים לזיהום בהפטיטיס C.

SSc (Systemic Sclerosis)

מחלה רב מערכתית המערבת את העור והאיברים הפנימיים, הכוללים בעיקר את מערכת העיכול, הריאות, הלב והכליות. הפתוגנזה של המחלה לא ברורה, אך התוצאה הסופית היא פיברוזיס עודף. ניתן לחלק מחלה זו לשתי קבוצות נפרדות לפי היקף המעורבות העורית (6): SSc ממוקמת (מוגבלת) או מפושטת.

במחלה הממוקמת (מוגבלת), הופעת הסקלרוזיס היא הדרגתית ומוגבלת לאזורים הדיסטליים למרפקים ולברכיים וכן לפנים ולצוואר. כיבים באצבעות הם שכיחים ובד"כ קשורים להיסטוריה ארוכה של תופעת ריינו (Raynaud Phenomenon). הפרעות בתנועתיות הוושט יכולות להתפתח בחולים כחלק מתסמונת CREST (Calcinosis, Raynaud Phenomenon, Esophageal Dysmotility, Sclerodactyly, Telangiesctasias). הפרוגנוזה של המחלה הממוקמת (מוגבלת) היא לרוב טובה, אף שפיברוזיס ריאתי או יל"ד ריאתי יכולים להתפתח.

המחלה המפושטת מתפתחת בצורה חריפה עם סימפטומים כלליים לא ספציפיים (חולשה, עייפות, ירידה בתיאבון וכו') וכאבי מפרקים. המעורבות העורית כוללת גם את האיזורים הפרוקסימליים למרפקים והברכיים וכן את הגו. הפרוגנוזה היא פחות טובה משל המחלה הממוקמת (מוגבלת) בשל מעורבות של מערכות נוספות, כמו דרכי השתן, העיכול והנשימה.

שינויים בעור האופיינים לשתי הקבוצות כוללים היפופיגמנטציה והיפרפיגמנטציה, יובש יתר של העור, אובדן שיער, התרחבות נימי הדם (Telangiectasia) וגרד.

מעורבות כלייתית מתרחשת בפחות מ-20% מהחולים, לרוב בשנתיים הראשונות למחלה וכמעט תמיד בחמש השנים הראשונות. המחלה הכלייתית מתפתחת במהירות וללא אזהרה מוקדמת. בחלק מהחולים עיבוי עור המתקדם במהירות יקדים את המעורבות הכלייתית. אי ספיקת כליות סוערת קשורה לרוב ליתר לחץ דם ממאיר. מעורבות כלייתית היא סמן פרוגנוסטי רע ועד לאחרונה הסתיימה באי ספיקת כליות סופנית או במוות. אשפוז מיידי ושימוש בתרופה ממשפחת נוגדי אנזים ה-ACE שיפרו בצורה משמעותית את הפרוגנוזה הכלייתית.

HCV (Hepatitis C Virus)

HCV היא הסיבה השכיחה ביותר למחלת כבד כרונית בארה"ב. מעבר לכך היא גם הסיבה השכיחה ביותר ל-Essential Mixed Cryoglobulinemia. למחצית מחולי HCV יש רמות גבוהות של קריוגלובולינים, אך רק לכשליש מהם יש סימפטומים. הביטוי העורי השכיח ביותר של קריוגלובולינמיה הוא פורפורה בת מישוש מ-Immune Complex-Mediated Leukocytoclastic Vasculitis. ביטויים עוריים נוספים כוללים Porphyria Cutanea Tarda, Lichen Planus ושינויים הקשורים לגרד כרוני. הממצא העורי הפתוגנומוני היחיד של HCV הוא Necrolytic Acral Erythema, אך הוא נדיר.

מעורבות כלייתית מתרחשת ב-50% מהחולים, ויכולה להידרדר עד לאי ספיקת כליות סופנית בכ-10% מהמקרים (7). המעורבות הכלייתית היא בעיקרה מסוג גלומרולונפריטיס ממברנופרוליפירטיבי או ממברנוטי, הגורמת לפגיעה בגלומרולוס עקב נוכחות של קומפלקסים אימוניים הנמצאים בזרם הדם.

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

מעורבות עורית נראית ב-60%-100% מחולי HIV. הביטוי העורי השכיח ביותר בחולים אלו הוא סבוראה של העור (Seborrheic Dermatitis), שמתפתחת בשלב מוקדם של המחלה ומחמירה במקביל לירידה במספר תאי ה-CD4. ביטויים עוריים נוספים הם יחסית ייחודיים לחולי AIDS ובאים לידי ביטוי רק כאשר מספר תאי ה-CD4 יורד מתחת ל-200. ביטויים אלו כוללים:

Eosinophilic Folliculitis, Oral Hairy Leukoplakia, Bacillary Angiomatosis, Kaposi Sarcoma.

נפרופתיה הקשורה ל-HIV - HIVAN (HIV Associated Nephropathy) - הוא סינדרום של פרוטאינוריה מסיבית, המטוריה ואזוטמיה, לרוב בגברים שחורים צעירים עם לחץ דם תקין. ההיסטולוגיה הכלייתית היא של פגיעה פוקלית בגלומרולוס (Focal Segmental Glomerulosclerosis). מידע חדש מציע תפקיד ישיר של וירוס ה-HIV בפתוגנזה של HIVAN עם שכפול של תאי הווירוס בתאים הכלייתים. במחקר נוסף (8) נטען כי התחלה מוקדמת של טיפול אנטי רטרו-ויראלי (HAART) או טיפול בנוגדי אנזים ה-ACE, יכולים ליצב, וייתכן אף שלהשיב, את התפקוד הכלייתי המלא בחולים עם HIVAN.

ביטויים עוריים הקשורים לאורמיה

תוחלת החיים ואיכות החיים של חולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית השתפרה על ידי הטיפולים בהמודיאליזה

או דיאליזה צפקית. למרבה הצער, דיאליזה לא יכולה לפצות לחלוטין על השינויים הנובעים מפגיעה בתפקוד הכליות. טיפולים תחליפיים באי ספיקת כליות סופנית (RRT) אינם מונעים את כל תופעות הלוואי של מחלה זו. דיאליזה מכל סוג שהוא לא יכולה להחליף את התפקוד האנדוקריני שאבד מאי ספיקת הכליות הסופנית. מרבית החולים עם אי ספיקת כליות סופנית סובלים מהפרעות בחילוף החומרים שקשורות באופן ישיר לאיבוד הזילוח הכלייתי.

חריגויות נרכשות אלו הן רבות וכוללות התפתחות של חמצת מטבולית, אנמיה וכן שינויים בהומאוסטזיס שבין סידן לזרחן, היפרפאראתירואידיזם, היפרליפידמיה ואי סבילות לגלוקוז. השינויים המטבוליים הללו בחולי אי ספיקת כליות סופנית גורמים לרגישות מוגברת של הגוף להתפתחות מחלות עצם, להסתיידויות בכלי הדם ולעלייה בתחלואה ובתמותה הקרדיו-וסקולרית.

בסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת, אריתרופואטין רקומביננטי (Recombinant Erythropoietin) נעשה זמין ועזר בשיפור האנמיה הקשורה לאורמיה. טרם השימוש הנפוץ באריתרופואטין הרקומביננטי היו חולים רבים זקוקים לעירוי דם תכופים כדי לשמר רמת המטוקריט סבירה. אנשים שנזקקו לעירוי דם מרובים נמצאו בסיכון גבוה להתפתחות עומס יתר של ברזל וכן להידבקות בצהבת מסוג C. השילוב של כל החריגויות המטבוליות הרבות והמסוכנות הללו היה אחראי לרוב המאפיינים הקליניים של האורמיה.

רבים מהביטויים העוריים הקשורים לאורמיה, כגון גרד ויובש יתר, שכיחים באוכלוסייה הסובלת מאי ספיקת כליות סופנית, אך אינם ספציפיים לאורמיה. ביטויים נוספים, הקשורים בעיקרם לתהליך הדיאליזה, שהם ייחודיים לאוכלוסייה זו, כוללים בין היתר: Kyrle Disease, Calciphyloaxis, Calcinosis Cutis, מחלת שלפוחיות של דיאליזה (Bullous Disease of Dialysis) ודרמופתיה פיברוטית נפרוגנית (Nephrogenic Fibrosing Dermopathy) (9).

חלק מהביטויים העוריים הראשוניים הקשורים לאורמיה נדונו בתחילת הסקירה (גרד, יובש העור ושינויים בצבע העור). ביטויים נוספים יכולים לכלול עמילואידוזיס (בטא 2 מיקרוגלובולין), תסמונת ה"גניבה" העורקית (Arterial Steal Syndrome) שקשורה לפיסטולות, ציפורניים חצי כהות-חצי בהירות (Half and Half Nails), כיבים איסכמיים, ליכן סימפלקס כרוני (Lichen Simplex Chronicus), פיברוזיס מערכתי נפרוגני (Nephrogenic Systemic Fibrosis), שינויים פיגמנטריים, פורפיריה קוטנאה טרדה (Porphyria Cutanea Tarda) Uremic frost, Prurigo Nodularis וקסנטומה (Xanthoma).

ביטויים עוריים הקשורים להשתלת כליה

אף שחייהם של חולים רבים נשמרים על ידי טיפול בדיאליזה, מרבית המטופלים ממשיכים לסבול מתחלואה מוגברת. התחלופה הטיפולית הטובה ביותר לרבים מהחולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית היא השתלת כליה אלוגרפית. השתלה מוצלחת תגרום לנסיגה של מרבית השינויים המטבוליים והעוריים של האורמיה. ע"פ דיווחים, בשנת 2007 מספר מושתלי הכליה בארה"ב עלה על 140,000, וכ-18,000 מהם התווספו רק בשנה טרם פרסום הדו"ח. למרבה הצער, השתלת כליה לא חפה מסיבוכים, הקשורים בעיקרם לטיפול האימונוסופרסיבי הנחוץ להישרדות השתל.

מחקרים הראו של-50%-100% ממושתלי הכליה יש תלונות עוריות (10). ביטויים עוריים אלו קשורים בעיקרם לתרופות האימונוסופרסיביות וכן למצב האימונוסופרסיבי עצמו הנוצר מהשימוש בהם. פקטורים, כגון: הזמן לאחר ההשתלה, המיקום הגאוגרפי, האקלים וסוג העור, משפיעים מאוד על ההסתמנות הקלינית הקשורה להשתלת הכליה.

הפרעות עוריות הקשורות לתרופות

שינויים קושינגואידיים משניים לטיפול הסטרואידלי, היפרפלזיה של החניכיים, אקנה, פוליקוליטיס, שיעור יתר, היפרפלזיה של בלוטות החלב והופעת ציסטות באפידרמיס.

הפרעות עוריות הקשורות למצב האימנוסופרסיבי

- **זיהומים ויראליים:** הרפס סימפלקס, וריצלה זוסטר, EBV
- **זיהומים חיידקים:** סטפילוקוקוס אוראוס, ברטונלה הנזלה, מיקובקטריום טוברקולוזיס וכן מיקובקטריה אטיפית
- **זיהומים פטרייתיים**
  - **זיהומים שטחיים** - דרמטופיטים, פיטיראוספורום, קנדידה
  - **זיהומים עמוקים** - אספרגילוס, קריפטוקוקוס, נוקרדיה, ריזופוס
- **זיהומים טפיליים הכוללים סקביאס**
- **אקטיניק קרטוזיס (Actinic Keratosis)**
- **ממאירויות:** כוללות קרצינומה של תאי קשקש, קרטואקנטומה, קרצינומה של תאי בסיס, קפושי סרקומה ומלנומה.
- ממאירויות שונות: הכוללות לימפומה, קרצינומה של תאי מרקל ודרמטופיברוסרקומה פרוטוברנס.
- **תופעות עוריות של תסמונת השתל נגד המאכסן.**

סיכום

הטיפולים במחלות כליה כרוניות ואי ספיקת כליות סופנית שיפרו את האיכות ואת תוחלת החיים של המטופלים. טיפולים תחליפיים ותרופתיים לא ביטלו את כל הסיבוכים הנלווים למחלת כליה כרונית אם כי הפחיתו אותם. הפגיעה הרב מערכתית בחולים אלו כוללת גם את העור. המעורבות העורית בחולים אלו יכולה להיות תלויה במחלה הראשונית שממנה סובלים החולים ובתפקוד הכלייתי שלהם. עם השיפור באיכות הטיפול ב-RRT והטיפול התרופתי, יפחתו התופעות העוריות בחולים אלו.

References

1. Warady BA, Alexander SR, Watkins S, *et al*. Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. Am J Kidney Dis 1999;33:567-583
2. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, *et al*. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. Clin Nephrol 2006;66(3):184-191
3. Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Gonzalez CM, *et al*. Systemic lupus erythematosus: clinical expression and anti-Ro/SS--a response in patients with and without lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus Lupus 1997;6(1):32-39
4. Shemer A, Bergman R, Linn S, *et al*. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. Int J Dermatol 1998;37(2):113-115
5. Frances C, Du LT, Piette JC, *et al*. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. Arch Dermatol 1994;130(7):861-867
6. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. Semin Cutan Med Surg 1998;17(1):48-54
7. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. Am J Med 1999;106(3):347-354
8. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, *et al*. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: A 12-year cohort study. AIDS 2004;18(3):541-546
9. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, *et al*. Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron 1985;40(3):316-321
10. Bencini PL, Montagnino G, De Vecchi A, *et al*. Cutaneous manifestations in renal transplant recipients. Nephron 1983;34(2):79-83

אוניברסיטת בן גוריון בנגב

אגודה ישראלית לכאב Israel Pain Association

כנס שיכוך כאב דרום

13.04.11 באולם זוננפלד
אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

אנו שמחים להזמינכם להשתתף "בכנס שיכוך כאב דרום 2011"

אשר יתקיים בתאריך 13.04.2011 באולם זוננפלד, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

זוהי השנה האחת עשרה ברציפות שאנו מקיימים כנס שיכוך כאב בדרום. בשל הצלחתו וחשיבות הנושאים המועברים בו הפך כנס זה למסורת קבועה.

הכנס הוא ייחודי בסוגו: הכנס מתמקד בהיבטים מיוחדים ובחידושים בנושא כאב. השנה נתעדכן בנושא קנביס.

ההשתתפות בכנס אינה כרוכה בתשלום, אך המעוניין להשתתף יצטרך לאשר את הגעתו לכנס כדי שנוכל להיות ערוכים בהתאם.

לשאלות ולבירורים ניתן לפנות למזכירת החטיבה לבריאות בקהילה -
צופית, בטלפון: 08-6477429 או בדוא"ל: iluzt@bgu.ac.il.

בכבוד רב ובברכה,

פרופ' פסח שורצמן
מנהל המחלקה לרפואת משפחה
שירות שיכוך כאב מחוז דרום
שירותי בריאות כללית

ד"ר יהורם זינגר
מנהל הוספיס
המחלקה לרפואת משפחה
שירותי בריאות כללית מחוז דרום

ד"ר צביה רודיך
מרפאת כאב
מחלקת הרדמה
החטיבה להרדמה וטיפול נמרץ
מרכז רפואי סורוקה

ד"ר סילביו בריל
נשיא האגודה הישראלית לכאב

נייר עמדה: חזרת ילדים למוסדות חינוך

ההמלצות גובשו על ידי:
פרופ' שי אשכנזי,
ד"ר ליזה רובין,
ד"ר אורלי מגד,
והחוג למחלות זיהומיות בילדים, האיגוד הישראלי לרפואת ילדים

כללי

כדי להפחית העברת מחלות מידבקות במוסדות חינוך, יש להקפיד על העקרונות הבאים:

1. חיסון הילדים בכל חיסוני השגרה הניתנים בטיפת חלב: המלצה על החיסון נגד רוטה וירוס לכל התינוקות עד גיל 3 חודשים, המלצה על חיסון נגד שפעת עונתית מדי שנה החל מגיל 6 חודשים, והמלצה על חיסון נגד שפעת חזירים עפ"י הנחיות משרד הבריאות.
2. הקפדה של המטפלים על רחיצת ידיים במים ובסבון לאחר שימוש בשירותים, החלפת חיתולים לפני מגע עם מזון ואחרי מגע כזה.
3. הקפדה על תנאי סניטציה תקינים הן בעת הכנת אוכל והגשתו והן באזור השירותים. יש להקפיד על ניקוי תכוף של השירותים וניקוי משטחי החתלה בתמיסה אלכוהולית (במעונות של תינוקות ופעוטות) אחרי כל שימוש.

דוגמאות למחלות זיהומיות שבהן אין צורך להוציא ממוסדות חינוך/מעונות ילדים

1. ילדים ללא חום שיש להם סימפטומים קלים של נזלת, כאב גרון, שיעול או דלקת אוזניים.
2. דלקת לחמית העין לא מוגלתית קלה (עין אדומה עם הפרשה שקופה ללא חום וללא כאב בעין).
3. פריחה ללא חום וללא שינוי התנהגות.
4. זיהום חשוד או מוכח ב-Parvovirus B19 (Erythema Infectiosum) בחולה שאינו מדוכא חיסון.
5. הפטיטיס B או C חדה או כרונית.
6. זיהום ב-HIV.
7. זיהום חד ב-CMV.

מקרים שבהם יש צורך להוציא ממוסדות חינוך/מעונות ילדים עד חלוף המחלה

1. מחלה המונעת מהילד להשתתף בנוחיות בפעילויות המוסד החינוכי.
2. מחלה הדורשת טיפול בילד במידה כזו שתפגע ביכולת הצוות להמשיך לטפל בשאר הילדים.
3. מחלה קשה.

תסמינים ספציפיים

א. הקאות: יש להוציא ילד מהמסגרת החינוכית אם הקיא פעמיים או יותר תוך 24 שעות, אלא אם כן הוחלט על ידי רופא שההקאות אינן בשל מחלה מידבקת ושהילד אינו בסכנת התייבשות.

ב. שלשולים (>2 יציאות מימיות ב-24 שעות):

ב.1. יש להוציא ילד משלשל מהגן במיוחד אם השלשול מכיל דם או ריר, אלא אם כן הוחלט על ידי רופא שהשלשול אינו בשל מחלה מידבקת.

ב.2. במקרה שבודד Shiga Toxin Producing E. coli (O157:H7), יש צורך בשתי תרביות צואה שליליות לפני החזרת הילד למוסד החינוכי.

ב.3. במקרה שבודד Salmonella Typhi, יש צורך בשלוש תרביות צואה שליליות לפני החזרת הילד למוסד החינוכי.

ב.4. ביחס לכל מחולל אחר שבודד בצואה, דוגמת שיגלה, סלמונלה שאינה טיפי, קמפילובקטר, רוטה וירוס, הילד יכול לחזור למוסד החינוכי 24 שעות לאחר הפסקת השלשול. במקרה של שיגלה או קמפילובקטר, מומלץ טיפול אנטיביוטי מתאים לפחות למשך יומיים לפני החזרה למוסד החינוכי. במקרים שבהם הוכחה התפשטות המחלה בקרב ילדי המעון/ביה"ס, לרופא המחוזי הסמכות להורות על התנאים הדרושים להחזרת ילדים לאחר מחלה למעון/ביה"ס.

ב.5. במקרה של נשאות אסימפטומטית של אנטרו-פתוגן הילד יכול לחזור למוסד החינוכי, אלא אם כן מדובר ב-Shiga Toxin Producing E. coli (O157:H7) או Salmonella Typhi ואז יש צורך בתרביות צואה שליליות כפי שפורט בסעיף ב 2+3.

ב.6. במקרה של הפטיטיס A יש להוציא את הילד עד שבוע לאחר הופעת הצהבת, או עד שמוודאים שכל הילדים ואנשי הצוות במוסד חוסנו נגד HAV לפחות שבועיים ומעלה לפני חזרת הילד, או שקיבלו חיסון/אימונוגלובולינים בעקבות החשיפה.

ג. זיהומים סטרפטוקוקליים:

ג.1. אימפטיגו – הוצאת הילד עד לאחר 24 שעות של טיפול אנטיביוטי מתאים.

ג.2. **טונסיליטיס/דלקת אוזניים עם בידוד של סטרפטוקוק A** עד שאין לילד חום לפחות במשך 24 שעות וכן שחלפו לפחות 24 שעות מהתחלת טיפול אנטיביוטי מתאים.

ד. מצבים נוספים בהם יש להוציא ילד מהמוסד החינוכי עד לחלוף הסימפטומים:

ד.1. פצעים בפה עם ריור.

ד.2. פריחה עם חום או עם שינוי בהתנהגות.

ד.3. דלקת מוגלתית של הלחמיות.

ה. כינים או גרדת (סקביאס): אין צורך להוציא את הילד מהמוסד החינוכי לפני תום היום, ויש לאפשר לו לחזור לאחר הטיפול הראשון.

ו. גזזת: יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד לאחר שהחל לקבל טיפול.

ז. שעלת: יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד שחלפו 5 ימים מהתחלת טיפול אנטיביוטי מתאים או שחלפו 3 שבועות מהתחלת השיעול, במקרה שלא טופל באנטיביוטיקה.

ח. חצבת: יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד שחלפו לפחות 4 ימים מהופעת הפריחה.

ט. חזרת: יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד שחלפו לפחות 5 ימים מהופעת הפרוטיטיס.

י. אדמת: יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד שחלפו לפחות 5 ימים מהופעת הפריחה.

יא. תמונה קלינית מתאימה לשפעת (עונתית או חזירים): יש להוציא את הילד מהמוסד החינוכי עד שעברו 24 שעות מחלוף הסימפטומים.

יב. נגיפים ממשפחת ההרפס:

יב.1. אבעבועות רוח – עד שכל הנגעים יבשים, לרוב 6 ימים לאחר הופעת הפריחה.

יב.2. שלבקת חוגרת – אם האזור ניתן לכיסוי, יש לכסותו ואין צורך להוציא מהמוסד החינוכי.

יב.3. הרפס סטומטיטיס ראשוני – ילדים ללא שליטה על הפרשות הפה שיכולים לרייר, יש להוציא מהמוסד החינוכי עד החלמת הנגעים.

במחלות חום אחרות יש להחזיר את הילד למוסד החינוכי לאחר חלוף הסימפטומים.

References

1. Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases; 27th edition
2. Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care, 2nd Edition
3. American Academy of Pediatrics & American Public Health Association. (2002). Caring for our children: National health and safety performance standards: Guidelines for out-of-home care programs: A joint collaborative project of American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, and National Resource Center for Health and Safety in Child Care (2nd ed). Elk Grove Village, IL: The Academy
4. National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education
5. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. Pediatrics 2007;120:650–665

רפואה משלימה בבעיות פונקציונליות של דרכי העיכול בילדים

ד"ר בתיה וייס[1], ד"ר דורית גמוס[2]

[1]היחידה לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים, המרכז הרפואי ע"ש ח' שיבא, בית חולים לילדים אדמונד וליל ספרא, תל השומר
[2]שירות רפואה משלימה, המרכז הרפואי ע"ש ח' שיבא, תל השומר

מבוא

בעיות פונקציונליות של מערכת העיכול, FGID (Functional Gastrointestinal Disorders), כוללות שילוב של תסמינים חוזרים וכרוניים, ומהוות קבוצה מאתגרת של מצבים המובילים לתחלואה ולעלויות גבוהות של מערכת הבריאות. FGID הן כ-50% מהפניות לגסטרואנטרולוג ילדים, ו-2%-4% מהפניות לרופא ילדים. איכות החיים של קבוצת ילדים זו ירודה בהשוואה לאוכלוסייה הכללית וכן בהשוואה למחלות אחרות, כגון אסתמה. ילדים עם Functional Abdominal Pain ו-Irritable Bowel Syndrome סובלים מירידה בתפקוד הכללי ומבעיות פסיכולוגיות יותר מאוכלוסיות ביקורת, ותסמינים אלה נמשכים בגיל המבוגר בשליש עד מחצית החולים. נוסף על כך, נמצא גם קשר לבעיות מאוחרות, כגון דיכאון, חרדה ותלונות סומטיות. ב-10 השנים האחרונות התגבר העניין במחלות אלה בילדים, וחלה התקדמות רבה המתבטאת בעבודות אפידמיולוגיות, קביעת קריטריונים אבחנתיים, הבנת הפתופיזיולוגיה ופיתוח גישות טיפוליות נסמכות ראיות (1-4).

FGID בילדות (בדומה למיגרנות, פיברומיאלגיה) שנחשבו בעבר כבעיות "פסיכולוגיות" בלבד, מוכרות היום כבעיות נוירואנטריות. הפתופיזיולוגיה אינה ידועה, אך מקובל כיום כי מדובר ברגישות יתר ויסצרלית לגרויים, כגון גזים במעי, ותפיסה מרכזית מוגברת של כאב.

FGID כוללים מספר תסמונות המוגדרות ומאובחנות על פי ה-Rome III Criteria מ-2006 (4,2,1).

הטיפול ב-FGID מורכב ותלוי בהגדרת הבעיה: טיפולים לא פרמקולוגיים, כגון שינויים תזונתיים ופרוביוטיקה, וטיפולים פרמקולוגיים כאנטיספסמודיים, טריציקלים אנטידפרסנטים, ומרככי צואה (5). אחוז ההצלחה של טיפולים אלה לזמן ממושך, הן בילדים והן במבוגרים, נמוך (כרבע עד שליש מהמקרים). לכך מתווספים טיפול פסיכולוגי התנהגותי וטיפול ברפואה משלימה.

שימוש ברפואה משלימה (Complementary & Alternative Medicine) נמצא בעלייה מתמדת בילדים כמו במבוגרים. על פי עבודות שונות, כ-20%-30% מאוכלוסיית הילדים ו-50%-70% מאוכלוסיית המתבגרים השתמשו בסוג אחד או יותר של טיפולי רפואה משלימה. השימוש בילדים עם מחלות כרוניות הוא בסביבות 30 עד 70%. מגמה זו חייבה, בין השאר, הכנסת הוראה על רפואה משלימה לרוב בתי הספר לרפואה בארה"ב ובקנדה.

השימוש ברפואה משלימה בקרב ילדים בישראל נבדק בסקר של קופ"ח מכבי בשנת 2000, ונמצא כי 30% מהחולים מחפשים טיפולי רפואה משלימה, וב-80% מהזמן הסיבה הייתה מצב רפואי ספציפי. יש לציין כי חלק גדול מהחולים אינם מדווחים לרופא המטפל על טיפולים אלה.

לנוכח המהלך הכרוני והחוזר של FGID ויעילות נמוכה של הטיפול המקובל, אין זה מפתיע כי טיפול ברפואה משלימה נצרך על ידי 30%-40% מילדים אלה.

התחומים הטיפוליים של רפואה משלימה, שלגבי יעילותם יש עדויות מחקריות תומכות, הם היפנוזה רפואית ודיקור סיני. במאמר זה נרחיב קצת על טיפולים אלו.

אקופונקטורה (דיקור סיני)

אקופונקטורה היא תחום טיפולי המתבסס על פילוסופיית רפואה סינית עתיקה. מחקרים הראו כי לדיקור יכולה להיות השפעה על הפרשת חומצה, תנועתיות של מערכת העיכול ותחושת כאב ויסצרלי (3) המתווכים, ככל נראה, על ידי שחרור פפטידים אופיואידיים במוח ומערכת העצבים במעי. מטה-אנליזה מ-2006 של שישה מחקרים אקראיים ומבוקרים במבוגרים עם IBS, בהשוואה ל-Sham Acupuncture לא הצליחה להגיע למסקנה חד-משמעית על יעילות טיפול זה עקב היעדר אחידות מתודולוגית של המחקרים (10). בינתיים אין נתונים בספרות לגבי טיפול זה בכאבי בטן חוזרים בילדים.

עצירות כרונית מופיעה ב-3% הילדים למרב, ושיעורה כ-20% מהפניות לגסטרואנטרולוגים של ילדים.

התסמינים לרוב אינם משתפרים באופן ספונטני ודורשים טיפול. כרבע מהילדים עם עצירות כרונית ממשיכים לסבול מכך גם כמבוגרים. הפתופיזיולוגיה של עצירות בילדים היא מולטי-פקטוריאלית ומערבת גורמים פיזיולוגיים, פסיכולוגיים וכן פקטורים גנטיים. אחד הגורמים המביאים לעצירות כרונית במבוגרים הוא ירידה בפריסטלטיקה, אך בילדים אין על כך מידע מספק.

לאקופונקטורה אפקט של שחרור אופיואידים במערכת העצבים המרכזית, היכולים להשפיע על מערכת העיכול. השפעת אקופונקטורה על עצירות נבדקה במספר קטן של עבודות. במחקר שנעשה בארץ בקרב 17 ילדים עם עצירות כרונית נמצא, כי טיפול באקופונקטורה הביא לעלייה הדרגתית בתדירות

פעולות המעיים עד לרמה של קבוצת הביקורת (ילדים ללא בעיות מעיים) במהלך 10 שבועות של טיפול. נוסף על כך, נמדדו רמות אופיואידים בפלזמה וגם הם השתוו לקבוצת הביקורת בתום הטיפול (11).

מנגנוני הפעולה של אקופונקטורה על מערכת העיכול נבדקו במחקרים בבני אדם ובחיות מעבדה. ההנחה היום היא כי ההשפעה יכולה להיות דרך תווך עצבי, הומורלי, דרך המערכת האופיואידית ו/או הסרוטונית (12). באחרונה אף פורסם מחקר במודל IBS של חולדות שהדגים כי אקופונקטורה ממתנת היפראלגזיה ויסצרלית ע"י עיכוב פעילות סרוטונרגית בציר מוח-מעי (Brain–Gut Axis) (13).

היפנוזה רפואית וטיפולי גוף-נפש

במצבי כאבי בטן חוזרים ותסמונת המעי הרגיש מעורב במידה רבה הקשר גוף-נפש.

Weydert וחב' סקרו 57 עבודות על כאבי בטן תפקודיים בילדים, ומצאו כי התערבויות, כגון Cognitive Behavioral Therapy והיפנוזה היו היעילות ביותר (7,6). אף שמספר העבודות המבוקרות קטן, המידע בספרות תומך ביעילות ההתערבות ההתנהגותית.

היפנוזה וביופידבק יעילים בטיפול בתסמונות כאב שונות. הטיפול בהיפנוזה משלב עקרונות וטכניקות שכוללים הסבר על הטיפול, אנדוקציה של מצב היפנוטי (שיכולה לכלול הרפיה, דמיון מודרך) וטכניקות ספציפיות לטיפול בכאב ולשיפור התפקוד. עיקר הטיפול מתבסס על לימוד היפנוזה עצמית, דבר המאפשר למטופלים שליטה טובה יותר בתסמינים.

שימוש בהיפנוזה בתסמונת המעי הרגיש תואר לראשונה ב-Lancet ב-1984 במחקר מבוקר שבו 30 חולים עם IBS קשה חולקו באופן אקראי לשתי קבוצות: קבוצה שטופלה בהיפנוזה וקבוצת ביקורת שקיבלה טיפול ע"י פסיכותרפיה וכדורי אינבו. שיפור שהושג בטיפולי היפנוזה היה משמעותית טוב יותר (קלינית וסטטיסטית) לעומת קבוצת הביקורת, ללא Relapses של המחלה במהלך 3 חודשי מעקב (14).

Vlieger וחב' מצאו, שהיפנוזה (6 מפגשים בני 50 דקות) בילדים בגילים 8-18 שנים הביאה ל-85% רמיסיה בתסמיני הכאב במשך שנה, לעומת 25% בלבד בקבוצת הטיפול הסטנדרטי (8).

בעבודה מעניינת נוספת ניתנה לילדים בגילים 6-15 שנים עם כאבי בטן חוזרים הקלטה של דמיון מודרך לשמיעה ביתית. ב-63% מהילדים בקבוצת המחקר נצפתה הטבה, לעומת 27% בקבוצה שקיבלה טיפול תרופתי. מתן הקלטת לאחר מכן לילדי קבוצת הביקורת הביא לשיפור ב-62% מהילדים שקודם לכן לא השתפרו (9).

לסיכום, לנוכחהממצאים הנ"ל נראה כי יש הצדקה לשלב טיפולים באקופונקטורה ובהיפנוזה רפואית כטיפולים עם פרופיל בטיחותי גבוה למדי ועדויות תומכות ליעילותם, בילדים עם כאבי בטן פונקציונליים.

References

1. Hyman P, *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2006;130:1519-1526
2. Rasquin A, *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-1537
3. Enck P, Martens U, Klosterhalfen S. The psyche and the gut. World J Gastroenterol 2007;13(25):3405-3408
4. Yacob D, *et al.* Functional abdominal pain: All roads lead to Rome. Pediatric Ann 2009;38:253-258
5. Sood MR. Treatment approaches to irritable bowel syndrome. Pediatric Ann 2009;38:272-276
6. Gottsegen D. Complementary, Holistic, and integrative medicine: Recurrent abdominal pain. Ped Rev 2010;31:36-39
7. Weydert JA, *et al.* Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. Pediatrics 2003;111:1-11
8. Vlieger AM, *et al.* Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. Gastroenteology 2007;133:1430-1436
9. van Tilburg MA, *et al.* Audiorecorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: A pilot study. Pediatrics 2009;124:890-897
10. Lim B, *et al.* Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Rev 2006;4:CD005111
11. Broide E, *et al.* Effectiveness of acupuncture for treatment of childhood constipation. Dig Dis Sci 2001;46:1270–1275
12. Klauser AG, Rubach A, Bertsche O, *et al.* Body acupuncture: effect on colonic function in chronic constipation. Z Gastroenterol 1993;31:605–608
13. Enck P, *et al.* The psyche and the gut. World J Gastroenterol 2007;13:4305-4308
14. Whorwell PJ, *et al.* Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. Lancet 1984;2(8414):1232-1234
15. Wu JC, *et al.* Effect of electroacupuncture on visceral hyperalgesia, serotonin and fos expression in an animal model of irritable bowel syndrome. J Neurogaststroenterol Motil 2010;16(3):306-314

רמות של ויטמין D בדם טבורי והסיכון לזיהומים בדרכי הנשימה, צפצופים ואסתמה בילדות

פרופ' אשר טל

מנהל מחלקת ילדים ב, מרכז סבן לרפואת ילדים, החטיבה לרפואת ילדים, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה; הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infections, Wheezing, and Asthma

Camargo CA, Ingham T, Wickens K, *et al.*

Pediatrics 2011;127:180-187

ויטמין D הוא מרכיב תזונתי חשוב שתפקידו בשמירה על משק הסידן ובריאות העצם. בשנים האחרונות התרחב הידע לגבי חשיבות ויטמין D לתהליכים שאינם קשורים בעצם. לוויטמין D תפקיד חשוב בתפקוד מערכת החיסון, ויש לו חשיבות בהגנה מפני סרטן, זיהומים וכן ומחלות אוטאימוניות שונות, כמו סוכרת תלוית אינסולין.

אסתמה היא מחלה דלקתית של דרכי הנשימה התחתונות, והיא פוגעת באוכלוסייה גדולה בכל העולם. תוארו גורמי סיכון להופעת אסתמה, חלקם משפחתיים אך חלקם סביבתיים, וכוללים עישון וזיהומים בדרכי נשימה עליונות. דווח על כך שרמות ויטמין D משפיעות על חומרת האסתמה ועל התגובה לטיפול.

ההיפותזה של החוקרים בעבודה הנוכחית הייתה שרמות ויטמין D בדם טבורי יהיו ביחס הפוך לסיכון לזיהומים בדרכי הנשימה, לצפצופים ולאסתמה בילדות. כדי להוכיח את ההנחה הזו, נבדקו דגימות דם טבורי מ-922 יילודים בניו זילנד, לרמת 25-Hydroxyvitamin D (25(oh)D). ההורים התבקשו לענות על שאלות לגבי זיהומים חוזרים בדרכי הנשימה בגיל 3 חודשים, וכן לגבי היסטוריה של צפצופים בגיל 15 חודש, ובהמשך פעם בשנה. אסתמה הוגדרה כאבחנת רופא של אסתמה לפני גיל חמש שנים, עם דיווח על שימוש במשאף, או צפצופים החל מגיל ארבע שנים. לאחר תיקון לעונת השנה שבה התרחשה הלידה, רמת 25(oh)D בדם טבורי הייתה במתאם הפוך לסיכון של הילד לסבול מזיהומים בדרכי הנשימה עד גיל 3 חודשים (Odds Ratio: 1.00 for >75nmol/L, 1.39 for 25-74nmol/L, and 2.16 for <25nmol/L). נוסף על כך, רמות 25(oh)D בדם טבורי נמצאו במתאם הפוך לסיכון לצפצופים עד גיל 15 חודש, 3 שנים, וחמש שנים. תיקון נוסף ל 12 Confounders לא שינה את התוצאות. לעומת זאת, לא נמצא מתאם בין רמות 25(oh)D בדם טבורי להופעה של אסתמה עד גיל חמש שנים.

החוקרים מסיקים שקיים מתאם הפוך בין רמות 25(oh)D בדם טבורי לבין סיכון לתחלואה ריאתית וצפצופים בגיל טרום-בית ספר, אך אין לרמות אלה קשר עם היארעות של אסתמה.

הערה

לאחר שנים של ניסיונות כושלים לשנות את המהלך הטבעי של אסתמה באמצעות טיפול, מתרכז כרגע המחקר בהבנת תהליכי הופעת האסתמה בילדות, כהכנה למציאת דרכים למניעה ראשונית של המחלה. הקשר בין ויטמין D לחומרת האסתמה והתגובה לטיפול כבר דווח בעבר, והמחקר הנוכחי נערך כדי להתרשם אם רמות ויטמין D באם ההרה קשורות לסיכון לפתח אסתמה בינקות ובילדות. הקשר בין צפצופים ותחלואה ריאתית לאסתמה גם הוא לוט בערפל, אך מסתמן קשר בין רמות ויטמין D בדם האם בהיריון לבין תחלואה ריאתית וצפצופים, לאו דווקא אסתמה כפי שהוגדרה על ידי רופא. חשיבותו של המחקר במספר הנבדקים הגדול (כמעט 1,000 ילודים), ובמעקב ממושך (חמש שנים). החיסרון הוא בהגדרה כללית מאוד של אסתמה שתלויה באבחנה של רופא. ידוע לנו על הקושי באבחון של אסתמה בגיל הרך, ויכולה להיגרם כאן הטיה ברורה אם הייתה תת-אבחנה של אסתמה.

קדחת ים תיכונית (Familial Mediterranean Fever): מאבחון לטיפול

ד"ר מרינה מיכלסון[1], ד"ר דורית לב[2]

[1]המכון לגנטיקה קלינית, מרפאה מטבולית-גנטית-נוירולוגית, המרכז הרפואי ע"ש אדית וולפסון, חולון
[2]מנהלת המכון לגנטיקה רפואית ומנהלת שותפה, מרפאה מטבולית-גנטית-נוירולוגית, המרכז הרפואי ע"ש אדית וולפסון, חולון

הקדמה

קדחת ים תיכונית (FMF) היא מחלה דלקתית תורשתית המאופיינת בהתקפים חוזרים של חום ו-Serositis.

זוהי אחת המחלות השכיחות ביותר מקבוצת תסמונות החום המחזוריות (Periodic Fever Disorders). המחלה מועברת בתורשה אוטוזומלית רצסיבית, והיא שכיחה ביוצאי עדות אגן הים התיכון, כולל יהודים, בעיקר יוצאי צפון אפריקה, טורקים, ערבים וארמנים (1). המחלה נגרמת בעקבות מוטציות בגן MEFV (3,2).

זיהוי הגן והחלבון Pyrin (או Marenostrin) המקודד על ידיו, בשנת 1997 הובילו להתקדמות משמעותית נוספת בחקר המחלה. המחקרים האחרונים עוסקים במסלולים הפתוגניים המוכיחים את תפקידו של החלבון Pyrin במערכת החיסון המולדת ובמנגנון התהליך הדלקתי.

זוהו מוטציות רבות בגן MEFV ופותחו מבחנים פשוטים וזולים לזיהוי המוטציות כדי לבסס את האבחנה הגנטית. מחקרים רבים מנסים למצוא קשר בין מוטציות מסוימות לתופעות קליניות (Genotype-Phenotype Correlations) וכן גורמי סיכון אחרים להתפתחות עמילואידוזיס משנית. טיפול קבוע בקולחיצין גורם להפסקת ההתקפים או לירידה ניכרת בחומרת המחלה ביותר מ-95% מהמקרים. הטיפול יעיל במניעת סיבוכים כלייתיים.

מאפיינים קליניים

קדחת ים תיכונית (FMF) מאופיינת באירועים חוזרים של חום, דלקת סטרילית של הצפק (Peritonitis), Pleuritis ודלקות מפרקים חוזרות. מערכות אחרות המעורבות במחלה כוללות עור, קרום הלב (Pericardium) ו-Tunica Vaginalis.

אצל מרבית החולים (כ-90%) ההתקף הראשון מופיע לפני גיל 20 שנה (1). ההתקפים מופיעים באופן פתאומי, נמשכים זמן קצר, מ-6 שעות עד 96 שעות, וחולפים באופן ספונטני.

ההתקפים מתבטאים בחום גבוה, כאבים בלתי נסבלים, משביתים תפקוד יום-יומי וגורמים לסבל עד כדי ריתוק למיטה. בין ההתקפים החריפים והדרמטיים אין תסמינים כלל.

התקפי כאבי בטן הם השכיחים ביותר ומתרחשים בכ-95% מהחולים (5,4,1). מבחינה קלינית, הממצאים מתאימים לאבחנה של פריטוניטיס חריפה. עצירות במהלך ההתקפים היא טיפוסית, אולם שלשולים מופיעים ב-120%-20% מהחולים. צילום רנטגן עשוי להדגים רמות נוזל-גז חשודות ל-Ileus. התסמינים הקליניים נמשכים 1-3 ימים וחולפים באופן ספונטני. תמונה קלינית דומה לבטן חריפה עלולה להוביל ל- Laparotomy ו-Appendectomy. לאחר הניתוחים אין הטבה במצב וההתקפים חוזרים.

דלקת מפרקים היא תופעה נפוצה ב-FMF, ומוצאים אותה בכ-75% מהחולים, במיוחד ביהודים יוצאי צפון אפריקה וספרד. ב-16% מהחולים דלקת מפרקים מופיעה כסימפטום המייצג (6). שכיחות של דלקת מפרקים בטורקים, בערבים ובארמנים נמוכה משמעותית מזו שדווח אצל יהודים (7-9). התמונה הקלינית בדרך כלל מתבטאת ב-Mono-Arthritis של מפרק גדול בגפה תחתונה. ההתקפים מתאפיינים בחום גבוה מלווה באודם, נפיחות, כאב וחום מקומי של המפרק עם הגבלה בתנועה. מונוארתריטיס חריפה מופיעה בדרך כלל באופן פתאומי, אך יכולה לפרוץ בעקבות טראומה מינימלית.

הסימנים נמשכים עד שבוע ימים וחולפים. ב-5% מהחולים דלקת המפרקים ממושכת, עד יותר מחודש ימים. בדרך כלל מדובר במעורבות של ברך, קרסול וירך ולעתים נדירות יש מעורבות של מפרק הלסת (Temporomandibular Joint). ברוב המקרים דלקת המפרקים חולפת באופן פתאומי ללא סיבוכים.

במקרים נדירים דלקת חריפה גורמת לפגיעה קשה ולנכות ואף להחלפת מפרק במיוחד כשמדובר במעורבות ירך (10). ארתריטיס מופיעה בדרך כלל אצל חולים צעירים שסובלים גם מכאבי שרירים ומפריחות מסוג Erysipelas, אריתמה ו-Vasculitis (5). חלק מהחולים הסובלים מ-Sacro Ileitis מאובחנים בהמשך כלוקים ב-Spondylo-Arthritis עם HLA-B27 שלילי (11).

התקפים חריפים של כאבי חזה וקשיי נשימה מלווים בחום גבוה בשל Pleuritis חד-צדדי יכולים להופיע כסימן מבודד או עם כאבי בטן או כאבי מפרקים. דלקת קרום הלב (Pericarditis) מופיעה אצל 2.4% מהחולים. במקרים נדירים פריקרדיטיס חוזרת כתופעה יחידה יכולה לאפיין את מחלת FMF.

אחד הממצאים האופייניים ב-FMF היא "שושנה" (Erysipelas -Like Erythema) הממוקמת בגפה תחתונה, במיוחד באזור הקרסול או

כף הרגל. הנגע לעתים קרובות מלווה חום ולפעמים עם דלקת מפרקים. התסמינים נמשכים עד 48 שעות.

מיאלגיה המערבת את שרירי השוק והירך, היא סימן שכיח במחלה ובדרך כלל מופיעה ללא חום. מיאלגיה המלווה בחום או Protracted Febrile Myalgia מתבטאת בדרך כלל בכאבי שרירים חזקים בשתי הגפיים התחתונות. פרדניזון במינון גבוה למשך 6 שבועות יכול לשפר את המצב (12).

טחול מוגדל מופיע אצל 30% מהחולים, בדרך כלל אינו קשור לעמילואידוזיס. אורכיטיס (Acute Orchitis) תוארה במקרים נדירים. סוגים מסוימים של וסקוליטיס שכיחים יותר אצל חולי FMF כולל HSP (Henoch–Schonlein Purpura) ו–PAN (Polyarteritis Nodosa) (14,13). הסימנים הקליניים של מחלות אלה עשויים לחקות את אלה של FMF.

HSP היא אחת התופעות השכיחות המופיעה אצל ילדים עם FMF. האבחנה מתבססת על תסמינים קליניים שכוללים פורפורה עם התפלגות טיפוסית, דימום במערכת העיכול וגלומרולונפריטיס עם Leukocyte Clastic Vasculitis ועם IgA Immune Deposits בביופסיית עור.

PAN מתאפיינת במחלה מתמשכת עם מעורבות של מערכת העצבים המרכזית והפריפרית, ואנאוריזמות בכלי דם כלייתיים, כבד ומערכת העיכול. אצל חולי FMF ה–PAN מתאפיין במהלך קשה למרות טיפול אימונוסופרסיבי.

סיבוכים

הסיבוך הקשה וההרסני ביותר של FMF הוא עמילואידוזיס, הפוגע בדרך כלל בכליות ועלול לגרום לאי ספיקת כליות כרונית. העמילואיד הוא מסוג AA הטיפוסי לעמילואידוזיס משנית.

שכיחות העמילואידוזיס שונה בקבוצות האתניות השונות ובסוג המוטציה בגן MEFV (15).

מצב הומוזיגוטי והטרוזיגוטי מורכב למוטציה M694V במיוחד אצל יהודים, ערבים וארמנים קשור למחלה קשה יותר ולנטייה לפתח עמילואידוזיס. בין כל הקבוצות מאגן הים התיכון, שכיחות העמילואידוזיס הגבוהה ביותר נמצאת אצל טורקים (12.9%) (5).

מחלת עמילואידוזיס מסוג AA אצל חולה עם היסטוריה משפחתית חיובית של FMF ללא סימנים קליניים של FMF, מאפיינת פנוטיפ FMF Type II. שכיחות הפנוטיפ השני יחסית נמוכה (17,16).

גלומרולונפריטיס מופיעה לעתים רחוקות אצל חולי FMF (6). חלק מהחולים עם פרוטאינוריה קבועה וגלומרולונפריטיס יכולים להיות מאובחנים בטעות כעמילואידוזיס.

אפידמיולוגיה

המחלה שכיחה בעדות שונות מהאזור המזרחי של אגן הים התיכון, אצל יהודים במיוחד Non–Ashkenazi Jews, ארמנים, טורקים וערבים. המחלה נדירה בקבוצות אחרות אך תוארה גם אצל יוונים, איטלקים, קובנים ובלגים (18,5–20) ואף אצל יפנים (21).

שכיחות המחלה בקרב יהודים בישראל היא 1:250 עד 1:500. שכיחות הנשאות – 1:3–1:7 בקרב יהודים יוצאי צפון אפריקה, עירק ותורכיה, 1:7 בקרב הארמנים ו–1:11 בקרב יהודים אשכנזים (18). המחלה שכיחה בשני המינים. יש דיווחים בספרות על שכיחות מוגברת אצל זכרים (1).

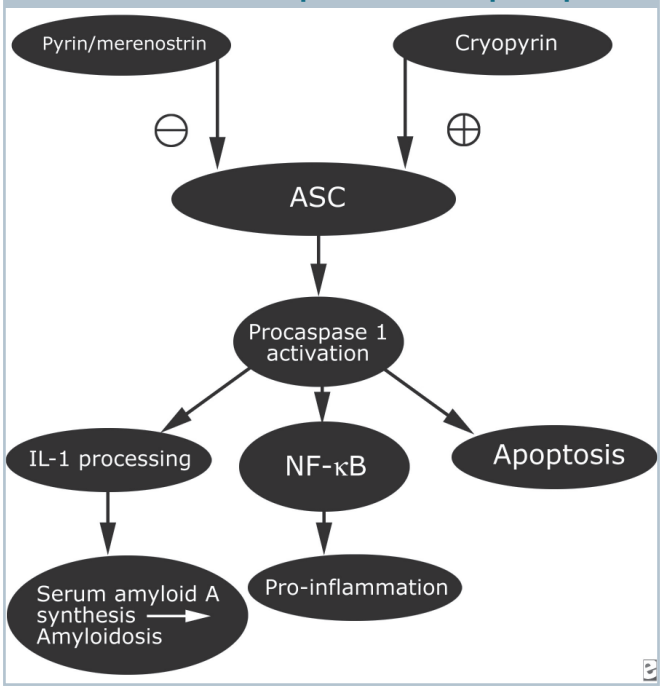
אטיולוגיה ופתוגנזה

המחלה נגרמת ממוטציות (Missense Mutations) בגן MEFV הממוקם על הזרוע הקצרה של כרומוזום 16 (16p13.3). גן זה מקודד חלבון הנקרא Pyrin או Marenostrin (Mare Nostrum – הים שלנו) (22). החלבון מורכב מ–781 חומצות אמינו. הוא נמצא עם Microtubules ו Actin בציטופלזמה של התא, ומכיל 4 Domains (24,23).

החלבון משתתף בתהליכי ויסות אפופטוזיס, בתהליך דלקתי ובעיבוד ציטוקינים. הוא מתפקד כ–Down–Regulator של דלקת בתאים פולימורפונוקלריים (23). תפקידו המרכזי הוא במערכת דלקתית בסיסית הנקראת Inflammasome. במערכת זאת מרכיבים שונים שבאינטראקציה גורמים לתהליך דלקתי ע"י הפעלת ציטוקינים דלקתיים Caspase1 (Il1b Interleukin 1b) ומפל NF Kappa B (24). החלבון Pyrin מונע את האינטראקציה בין שני מרכיבים ASC (Apoptosis–Associated Speck–Like Protein) ו–Caspase1 וכך מדכא עיבוד של (Il1b Interleukin 1b) ומדכא פעילות של NF Kappa B (25,24,22). מוטציה בגן MEFV מובילה ליצירת חלבון לא תקין שגורם להתחלת התהליך הדלקתי שאין חזרה ממנו, דרך הפעלה של Interleukin 1b (**תמונה 1**).

עד היום דווח בספרות על 152 מוטציות ושינוים פולימורפיים בגן MEFV (22).

תמונה 1: החלבון פירין בתהליכי ויסות אפופטוזיס, בתהליך הדלקתי ובעיבוד ציטוקינים



רוב המוטציות נמצאות באקסון 2 או 10, אך יש דיווחים בספרות גם על מוטציות באקסונים 3, 5 ו-9 (26,23). לפחות 35 מוטציות מסוג Missense נתגלו כגורמות למחלה. השכיחות ביניהן כוללות: V726A, M680I, M694V, E148Q, E148V, R761H, K695R (26,23).

Genotype-Phenotype Correlations

המוטציה השכיחה ביותר, M694V, אחראית ל-20%-67% מכל המקרים. בין החולים היהודים יוצאי צפון אפריקה מוטציה זאת אחראית על יותר מ-90% מהמקרים (27). שינוי זה גורם להחלפת חומצה אמינית Methionine ל-Valine בקודון 694. המוטציה M694V קשורה למהלך מחלה קשה יותר עם סיכון גבוה לעמילואידוזיס, בעיקר במצב הומוזיגוטי (28). עמילואידוזיס מופיעה בשכיחות נמוכה יותר אם מדובר במוטציות אחרות (29,28).

אצל חולים הומוזיגוטים למוטציה M694V גיל הופעת הסימנים הראשונים מוקדם יותר, תדירות ההתקפים גבוהה ומעורבות מפרקים שכיחה יותר לעומת קבוצות אחרות (5).

מוטציה V726A אחראית ל-7%-35% מהמקרים בכל האוכלוסיות.

ככלל, חומרת המחלה, הביטויים הקליניים, עמילואידוזיס ותסמינים אחרים מושפעים על ידי מוטציות בגן MEFV. עם זאת, בהתבסס על הבדלים בין המשפחות ובתוך המשפחה, יש גורמים נוספים (מחוץ ללוקוס MEFV) ו/או גורמים סביבתיים. מחקרים מראים כי Serum Amyloid A, גנים הקשורים לנטייה לדלקת מפרקים ופקטורים נוספים יכולים לתפקד כ-Modifiers (30,31).

אבחון

האבחנה של FMF מתבססת על קריטריונים קליניים, היסטוריה משפחתית, היעדר מחלות תסמונות תורשתיות מחזוריות אחרות ותגובה לטיפול בקולחיצין. כמו כן, בדיקות מעבדה בזמן התקפים שמצביעות על תהליך דלקתי: רמת לויקוציטים מוגברת, שקיעת דם מוחשת, CRP (Protein C-Reactive) וממצאי דלקת חריפה אחרים (32). ההחלמה הספונטנית זמן קצר לאחר ההתקפים היא נקודה אבחנתית חשובה. בדיקת מוטציות בגן MEFV חשובה במקרים חשודים קלינית כדי להגדיר אבחנה. יש פרטים שהם הומוזיגוטים או הטרזיגוטים מורכבים (Compound Heterozygotes) ללא סימנים של המחלה. מצד שני, יש חולים עם תמונה קלינית של המחלה המגיבים היטב לקולחיצין, עם מוטציה באלל אחד של הגן ויש גם חולים ללא אף אחת מהמוטציות הנבדקות.

בשנים האחרונות חלה התקדמות בשיטות המעבדה המהירות לגילוי מוטציות בגן MEFV (34,33).

אבחנה מבדלת

תסמונות תורשתיות אחרות המתאפיינות בהתקפי חום מחזוריים (Hereditary Periodic Fevers) למעט FMF כוללות:

TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Fever Syndrome)

HIDS (Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome)

MWS (Muckle-Wells Syndrome)

FCU (Familial Cold Urticaria)

CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome)

PFAPA (Periodic Fever-Adenopathy-Pharyngitis-Aphtosis) (37-35).

TRAPS היא תסמונת שמועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית, ונגרמת בעקבות מוטציות בגן TNFRS1A (38). בעקבות המוטציה רמת הקולטן TNF יורדת, ועקב כך נגרמים מאורעות חוזרים של דלקות בשל פעילות יתר של TNF-α. המחלה מתבטאת באירועים חוזרים של חום ממושך, Sterile Peritonitis, Arthralgia, Myalgia, פריחות בעור ודלקות עיניים חוזרות וסימנים נוספים. חלק מהחולים מפתחים עמילואידוזיס. המחלה יכולה להופיע בכל האוכלוסיות כולל עדות יוצאי אגן הים התיכון - יהודים בעיקר ספרדים, ארמנים, ערבים (39). המחלה מזכירה FMF, אולם ההתקפים הם ארוכים יותר ויכולים להימשך משבוע עד 3 שבועות. מיאלגיה, Periorbital Edema, פריחות בגוף אופייניים ל-TRAPS.

טיפול בסטרואידים בתחילת הסימנים יכול לעצור את ההתקף. טיפול ממושך ב-Etanercept (Tumor Necrosis Factor Blockade) מונע עמילואידוזיס ומשפר את מהלך המחלה.

HIDS היא תסמונת אוטוזומלית-רצסיבית המתאפיינת בהתקפים של כאבי בטן, חום, ארתריטיס ופריחות בגוף. המחלה נגרמת בשל מוטציות בגן MVK ושכיחה יותר באוכלוסיות יוצאי מערב אירופה (40). לרוב החולים רמת IgD גבוהה והפרשה מוגברת של MVA (Mevalonic Acid) בשתן. היעדר של פריטוניטיס, הגדלת בלוטות לימפה ופריחה בכל הגוף אופייניים לתסמונת HIDS ואינם אופייניים ל-FMF.

קבוצת התסמונות FCU, MWS ו-CINCA נגרמת בעקבות מוטציות שונות בגן CIAS1 (Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) (41). כל המחלות מתאפיינות בהופעת אורטיקריה תקופתית. בתוך הקבוצה, מחלת CINCA היא חמורה ביותר, מופיעה בתקופה הנאונטלית ומתבטאת באורטיקריה ממושכת, מעורבות מפרקים קשה, חירשות, עיוורון ופיגור שכלי בהמשך. לרוב החולים סימנים דיסמורפיים ייחודיים.

במחלת **MWS** איורועים חוזרים של ארתריטיס וחום מלווים באורטיקריה, המופיעים בדרך כלל בילדות. אצל חלק מהחולים יכולים להופיע עמילואדוזיס וחירשות כסיבוכים.

התסמונת FCU מתאפיינת באירועים חוזרים של אורטיקריה בחשיפה לקור.

תסמונת **PFAPA** מתבטאת בעליות חום חוזרות שנמשכות 1-2 ימים. הסימנים הייחודיים מתאפיינים בדלקת גרון סטרילית חוזרת (Tonsillitis) ו/או Pharyngitis, פצעים בפה, הגדלת בלוטות לימפה צוואריות ולעתים גם כאבי בטן (42). טיפול בסטרואידים בתחילת הסימפטומים בדרך כלל מפסיק את ההתקף.

לעתים קשה להבדיל בין התקפים של PFAPA לבין התקפים של FMF במיוחד באוכלוסיות מתאימות. במקרים אלה גילוי מוטציות בגן MEFV ו/אן מעקב עם ניסיון טיפולי בסטרואידים יכולים לסייע לאבחנה.

טיפול

בשנות ה-70 התגלה שקולחיצין במתן יום-יומי הוא טיפול יעיל במחלת FMF (43).

הטיפול מוביל להפסקת ההתקפים או להפחתה ניכרת בתדירותם וגם לירידה בחומרת המחלה (6). קולחיצין מניעתי במינון 1-2 מ"ג ליום מספק הפוגה מלאה או שיפור אצל כ-85% מהחולים, ועוצר או מבטל את הופעת העמילואידוזיס (44). חלק מהחולים מגיבים היטב למינון היומי, ואצל חלק מהחולים יש צורך בהעלאת המינון עד ארבע מנות ליום.

כ-5%-10% מהחולים אינם מגיבים לטיפול בקולחיצין. חוסר התגובה יכול להיות קשור לירידה בריכוז התרופה בתאים מונונוקליאריים עקב הפגם הגנטי אצל חולי FMF (45).

אצל חולים שלא מגיבים לטיפול פומי, תוספת טיפול דרך הווריד פעם בשבוע יכולה להפחית את התדירות ואת חומרת ההתקפים למעט בעיות במפרקים (6). חשוב להמשיך טיפול בקולחיצין בכל מקרה כדי למנוע סיבוכים כלייתיים. קולחיצין דרך הפה לטווח ארוך הוא טיפול בטוח יחסית. תופעות הלוואי השכיחות הן שלשולים וכאבי בטן במיוחד במינון גבוה. תופעות לוואי אחרות נדירות והן והפיכות בהורדת המינון. התופעות הנדירות כוללות לויקופניה, טרומבוציטופניה, נוירופתיה, פריחות, נשירת שיער והפרעה בתפקודי כבד.

תרופות אחרות נחקרו אצל חולים עמידים לטיפול בקולחיצין. בספרות יש דיווחים על יעילות הטיפול ב-Thalidomide (46) ותרופות מקבוצת Anticytokine Therapy:

Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist (Anakinra) (49,47) ו-Tumor Necrosis Factor Blockade-Etanercept (48).

סיכום

בשנים האחרונות המידע על מחלת FMF התקדם באופן משמעותי. כיום ידוע שזאת הפרעה גנטית המאופיינת במוטציות מסוג Missene בגן MEFV ובשל כך ייצור חלבון Pyrin פגום. חלבון Pyrin לקוי גורם לחוסר ויסות של Il1 Processing שגורם להתקפים של דלקות חוזרות של המשטחים הסרוטיים.

בדיקת מוטציות בגן MEFV יכולה לסייע באבחנת המחלה במיוחד במקרים הלא טיפוסיים.

לטיפול יום-יומי בקולחיצין חשיבות רבה במניעת ההתקפים החלשת חומרת ההתקפים ומניעת עמילואידוזיס. טיפולים חדשניים אנטי דלקתיים פותחו לאחרונה על בסיס מידע מולקולרי של מנגנון המחלה. מחקרים עתידיים יעזרו להבנה המדויקת של תפקידו של Pyrin, לזיהוי גורמים גנטיים וסביבתיים נוספים המעורבים בתהליך המחלה ומניעת עמילואידוזיס.

References

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, *et al.* Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227–253
2. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familia Mediterranean fever.; The international FMF consortium. Cell 1997;90:797–807
3. A candidate gene for familial Mediterranean fever. 1997 The French FMF consortium. Nat Genet 17:25–31
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, *et al.* The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1996;26:612–627
5. Tunca M, Akar S, Onen F, *et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005;84:1–11
6. Onen F. Familial Mediterranean Fever. Rheumatol Int 2006;26:489–496
7. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, *et al.* Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet 1989;34:168–172
8. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, *et al.* 1998; Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol 25:2445–2449
9. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. QJM 1997;90:37–43
10. Sneh E, Pras M, Michaeli D, *et al.* Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. Rheumatol Rehabil X 1997;16:102–106
11. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, *et al.* Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. Turk J Pediatr 1999;41:387–390
12. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, *et al.* Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1994;21:1708–1709
13. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. J Pediatr 2003;143:658–661
14. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, *et al.* Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): A concomitant disease or a feature of FMF? Semin Arthritis Rheum 2001;30:281–287
15. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, *et al.* Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. Pediatrics 2000;105(5):70
16. Kutlay S, Yilmaz E, Koytak ES, *et al.* A case of familial Mediterranean fever with amyloidosis as the first manifestation. Am J Kidney Dis 2001;38:34
17. Melikoglu M, Ozdogan H, Korkmaz C, *et al.* A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2000;59:910–913
18. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, *et al.* Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet 1995;55:311–314

19. Onen F, Sumer H, Turkay S, *et al*. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol 2004;22:31–33
20. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, *et al*. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet 1989;34:168–172
21. Kawabata H, Murakami M, Nishikomori R, *et al*. Japanese case of familial Mediterranean fever with a MEFV gene mutation. Hokkaido Igaku Zasshi. 2009;84:419-422
22. Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. Curr Opin Infect Dis 2009;22:309-315
23. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. Ann N Y Acad Sci. 2007;1110:201-208
24. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell 10:417–426
25. Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, *et al*. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. J Biol Chem 2002;277:21119–21122
26. Touitou I, Lesage S, McDermott M, *et al*. Infevers: An evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat 2004;24:194–198
27. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, *et al*. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2000;27:1703–1707
28. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis 2001;60:146–149
29. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. J Nephrol 2003;16:431–434
30. Akar N, Hasipek M, Akar E, *et al*. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. Amyloid 2003;10:12–16
31. Yilmaz E, Balci B, Kutlay S, *et al*. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. Turk J Pediatr 2003;45:198–202
32. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, *et al*. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1999;26:890–897
33. Moutereau S, Narwa R, Matheron C, *et al*. An improved electronic microarray-based diagnostic assay for identification of MEFV mutations. Hum Mutat 2004;23:621–628
34. Delague V, Kriegshauser G, Oberkanins C, *et al*. Reverse hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of Familial Mediterranean fever. Genet Test 2004;8:65–68
35. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. NEJM 2001;345:1748–1757
36. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biomed 2004;75:92-99
37. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin North Am 2005;52:577–609
38. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, *et al*. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype–phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. Am J Hum Genet 2001;69:301–314
39. Dodé C, André M, Bienvenu T, *et al*. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis Rheum 2002;46: 2181-2188
40. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, *et al*. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet 1999;22:178–181
41. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. Trans Am Clin Climatol Assoc 2009;120:413-418
42. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Paediatr 2010;99:178-184
43. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. NEJM 1972;287:1302
44. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, *et al*. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. Arthritis Rheum 1994;37:1804–1811
45. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, *et al*. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. Semin Arthritis Rheum 2004;33:273–282
46. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, *et al*. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. Clin Exp Rheumatol 2002;20:43–44
47. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, *et al*. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine 2008;504-505
48. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, *et al*. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. J Clin Rheumatol 2007;13:38-40
49. Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, *et al*. Anti-Interleukin 1 Treatment for Patients with Familial Mediterranean Fever Resistant to Colchicine 2010. J Rheumatol 15. (Epub ahead of print)

טיפול בכל ילד עם דלקת אוזן תיכונה חדה? לא כצעקתה!

ד"ר צחי גרוסמן[1], פרופ' דני מירון[2]

[1]ראש רשת המחקר של רופאי הילדים, מכבי שירותי בריאות
[2]המחלקה לרפואת ילדים א, מנהל תחום מחלות זיהומיות בילדים, מרכז רפואי העמק, עפולה

דלקת אוזן תיכונה חדה (דא"ח) שכיחה בילדים עד גיל שנתיים. היעילות של טיפול אנטיביוטי בדא"ח לשם החשת הריפוי והיעלמות תסמיני המחלה שנויה במחלוקת. אין שום ספק, שהעלייה בעמידות החיידקים הגורמים לזיהומים סיסטמיים (בקטרמיה או מנינגיטיס) וכן בדרכי הנשימה (ובכלל זה אלה הגורמים לדא"ח) קשורה בשימוש יתר באנטיביוטיקה. דא"ח היא המחלה המאובחנת והמטופלת ביותר באנטיביוטיקה, ומכאן ה"תורם" העיקרי להתפתחות העמידויות. קיים מידע קליני מבוסס היטב המראה שבחלק הארי של הילדים בגיל חצי שנה עד שנתיים, המחלה חולפת עצמונית ויש צורך לטפל ב-17 ילדים כדי להשיג שיפור סימפטומטי באחד (1-3). על סמך מידע זה פורסמו בהולנד (זה זמן רב) ולאחרונה גם בישראל, בארצות הברית ובקנדה הנחיות קליניות לפיהן ניתן בילדים בגילים אלו להשהות את הטיפול כשמתקיימים תנאים מוגדרים, להמליץ על טיפול אנלגזי ואנלגטי, כולל מקומי, ולטפל בהמשך רק אם אין שיפור או שיש החמרה במצב הילד. מחקרי "שטח" הראו, שניתן בבטחה להפחית את השימוש באנטיביוטיקה בשיעור המגיע ל-70% מהמקרים על כל המשמעות הנגזרת מכך.

באמצע ינואר השנה פורסמו ב-NEJM שני מאמרים (5,4) הטוענים שלטיפול האנטיביוטי באוגמנטין יש עדיפות על המעקב בלבד. בעבודה הראשונה שבוצעה בפינלנד (4), נערך ניסוי אקראי כפול-סמיות שבו נכללו תינוקות ופעוטות גילאי 6-35 חודשים שאובחנו על פי קריטריונים קפדניים כלוקים בדלקת אוזניים חריפה. 161 תינוקות טופלו באוגמנטין ו-156באינבו במשך 7 ימים. החוקרים עודדו טיפול נגד כאבים כולל מקומי. התוצאה הראשונית שנמדדה הייתה הזמן לכישלון הטיפול מהמנה הראשונה עד לסיום הטיפול והביקור האחרון ביום השמיני. ההגדרה לכישלון טיפולי הייתה מבוססת על המצב הכללי של התינוק (כולל תופעות לוואי) והסימנים בבדיקה האוטוסקופית. תוצאות הניסוי הראו כי כישלון טיפולי הופיע ב-18.6% מן התינוקות שטופלו באוגמנטין, לעומת 44.9% בילדים שטופלו באינבו (p<0.001). השוני בין הקבוצות הופיע כבר בביקור הראשון (3 ימים לאחר תחילת הטיפול). בזמן הזה 13.7% מהילדים שטופלו באוגמנטין לעומת 25.3% מן הילדים שטופלו באינבו סבלו מכישלון טיפולי. ככלל, הטיפול באוגמנטין הקטין את הכישלון הטיפולי ב-62%, ואת הצורך בטיפול "הצלה" אנטיביוטי ב-81%. תרופות אנלגטיות או נוגדות חום ניתנו ל-84.2% ו-85.9% מן הילדים בקבוצת האוגמנטין ובקבוצת האינבו בהתאמה. תופעות לוואי היו שכיחות יותר באופן משמעותי בקבוצת המטופלים באוגמנטין. בסה"כ 47.8% מן התינוקות שטופלו באוגמנטין סבלו משלשול בהשוואה לקבוצת האינבו שבה 26.6% סבלו משלשול (p>0.001). דרמטיטיס הופיעה ב-8.7% מן התינוקות שטופלו באוגמנטין לעומת 3.2% שטופלו באינבו (p=0.04). מסקנות החוקרים היו כי תינוקות הסובלים מדלקת אוזניים תיכונה חריפה ייהנו מטיפול אנטיביוטי בהשוואה לטיפול באינבו, זאת אף שיסבלו מיותר תופעות לוואי. רצוי שיבוצעו מחקרים נוספים שיזהו במדויק את אותם התינוקות שיפיקו את מרב התועלת מהטיפול האנטיביוטי.

בעבודה השנייה (5) נכללו 291 תינוקות בגילים 6-23 חודשים עם אבחנה של דלקת אוזניים חריפה. הם חולקו באופן אקראי ל-2 קבוצות, האחת טופלה מיידית באוגמנטין והשנייה באינבו במשך 10 ימים. לא הושם דגש על טיפול סימפטומטי מעבר להמלצה לשתי הקבוצות להשתמש לפי הצורך באצטמינופן. נמדד המהלך הסימפטומטי ושיעור הכישלון הקליני. התוצאות הראו כי ב-35% מהתינוקות שטופלו באוגמנטין חלה תחילת הפחתת הסימפטומים תוך יומיים, ב-61% תוך 4 ימים, וב-80% - תוך 7 ימים. לעומת זאת, באלו שטופלו באינבו, ב-28% חלה תחילת הפחתת הסימפטומים תוך יומיים, ב-54% תוך 4 ימים, וב-74% - תוך 7 ימים. (p=0.14), כלומר הבדל לא משמעותי בין שתי קבוצות המחקר. הפחתה מתמשכת של הסימפטומים חלה בפרקי הזמן הללו ב-20%, 41% ו-67% בקרב מטופלי אוגמנטין, בהשוואה לערכים של 14%, 36% ו-53% בקרב מטופלי האינבו (p=0.04). ממוצע ניקוד הסימפטומים ב-7 הימים הראשונים היה נמוך יותר בקרב התינוקות שטופלו באוגמנטין מאשר באלו שטופלו באינבו (p=0.02). שיעור הכישלון הקליני - המוגדר כהימשכות סימני דלקת האוזן התיכונה החריפה בבדיקה האוטוסקופית - היה גם הוא נמוך יותר בקבוצת התינוקות שטופלה באוגמנטין: 4% לעומת 23% ביום 4-5 (p<0.001), ו-5% לעומת 16% ביום 10-12 (p<0.001). מסטואידיטיס התפתחה בילד אחד שטופל באינבו. מבחינת תופעות הלוואי, שלשול ותפרחת בעכוז היו שכיחים יותר אצל התינוקות שטופלו באוגמנטין. לא היה הבדל משמעותי בשיעור המשטחים החיוביים מהנזופרינקס לפנוימוקוק עמיד לאנטיביוטיקה ב-2 הקבוצות. מסקנות החוקרים היו, כי בתינוקות בני 6 חודשים עד 36 חודשים הלוקים בדלקת אוזניים חריפה, טיפול באוגמנטין למשך

10 ימים נטה להפחית את המשך והעוצמה של הסימפטומים, וכן להפחית את שיעור הימשכות סימני הדלקת בבדיקה האוטוסקופית.

דיון

אין עוררין על כך שטיפול אנטיביוטי בדא"ח בילדים צעירים מגיל שנתיים מחיש את הריפוי. השהיית הטיפול משמעה הוא שניתן בכפוף למצב הילד להמתין עם הטיפול בילדים בני 6 חודשים עד שנתיים ללא גורמי סיכון או מחלה קשה ותוך הבטחת מעקב נאות. זאת, מאחר שאצל חלק הארי שבהם המחלה חולפת עצמונית. קיים דגש חוזר על המלצה לטיפול נוגד כאבים סיסטמי ומקומי. אם אחרי 48–72 שעות אין שיפור או החמרה, מומלץ טיפול. על פי מחקרי "שטח" (שנעשו בתנאים שבהם אנו עובדים ביום–יום) ושעליהם, בין היתר, התבססו ההנחיות שלנו ושל ה–AAP, בסופו של דבר, יטופלו 30%–40% מהילדים. שני המאמרים המדוברים נעשו בתנאי "מעבדה" תוך בחירה מדוקדקת של הילדים (וההורים). מי מאיתנו מסוגל לעקוב ולבדוק ילדים כפי שנעשה במחקרים? גם אופן עריכת העבודות אינו כמו המתרחש בשטח. בעבודה של הוברמן (5) מארצות הברית, למשל, נדרשו שנתיים וחצי כדי לגייס 291 ילדים בבתי חולים ובמרפאות קהילה דבר שמעיד על בחירה ב"פינצטה" של הורים (אפשר אצלנו?). זאת ועוד, כמחצית מכלל הילדים סבלו מדא"ח דו–צדדית, מצב לא שכיח במקומותינו ומהווה התוויה לטיפול, דבר שמטיל ספק ביכולת לבצע השוואה של מחקר זה למה שמתרחש באמת. בעיקרון, מה שצריך לבדוק במאמרים אלו הוא המקבילה לגישת הטיפול המושהה – דהיינו, כמה ילדים בקבוצת האינבו נדרשו ל"טיפול הצלה". ואכן, בקריאה מדוקדקת של שני המאמרים, נראה שתוצאותיהם תומכות בגישת הטיפול המושהה. "טיפול הצלה" לילדים מקבוצת האינבו ניתן ביום ה–4–5 בעבודה של הוברמן וחב' (ארצות הברית) (5) ל–23% מהילדים, ובסופו של דבר, השיפור היה זהה לזה של קבוצת המטופלים. בעבודה של טאטינן וחב' (פינלנד) (4) ניתן טיפול הצלה לאחר 4–5 ימים ל–20% (ובסה"כ לכ–35%), ובסופו של דבר, השיפור היה זהה לזה של קבוצת המטופלים. הלוואי עלינו מציאות כזו בתנאי ה"שטח" שלנו. עוד חשוב להזכיר, שיעור תופעות הלוואי במטופלים באוגמנטין הוא הגבוה מאוד, וקרוב לוודאי במקומותינו היה מביא להפסקת הטיפול.

בחוברת הקודמת של עיתון זה הוצג מחקר שאף פורסם ב–PIDJ שבוצע בישראל על ידי גרוסמן וחב' (6) ושבדק את שיעור מתן אנטיביוטיקה על ידי רופאי ילדים, משפחה ואא"ג לטיפול בדא"ח מאובחנת ראשונה בילדים בגיל מבוגר מחצי שנה, שהשתייכו ל"מכבי שירותי בריאות" לפני פרסום ההנחיות להשהיית הטיפול על ידי הר"י ואחרי פרסום זה. המחקר הראה הפחתה משמעותית בשיעור מתן האנטיביוטיקה ובמקביל עלייה ניכרת בשימוש בתרופות אנלגטיות במתן סיסטמי ומקומי (מה שלא קיים בשני המאמרים המתוארים). מידע המשכי (צ' גרוסמן – מידע שעדיין לא פורסם) מראה על התמדת ההתנהגות הזו אצל הרופאים.

לסיכום, הפוך על הפוך אולי, דווקא מאמרים אלו מחזקים את גישת הטיפול המושהה, מאחר שהם מוכיחים שהיא נכונה, קרוב לוודאי גם בתנאים אידאליים.

References

1. Takata GS, *et al.* Antibiotics for acute otitis media in children: the role of antibiotic treatment of uncomplimplicated acute otitis media. Pediatrics 2001;108:239-247
2. Damoiseux RAMJ, *et al.* Primary care randomized double blind trial of amoxicillin versus placebo For acute otitis media in children aged under 2 years. BMJ 2000;320:350-354
3. Glazious PP, *et al.* Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane database systemic reviews 2002;3
4. Tähtinen PA, *et al.* Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. NEJM 2011; 364:116-126
5. Hoberman A, *et al.* Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. NEJM 2011;364:105-115
6. Grossman Z, *et al.* Implementing the Delayed Antibiotic Therapy Approach Significantly Reduced Antibiotics Consumption in Israeli Children With First Documented Acute Otitis Media. Pediatr Inf Dis J 2010;7:595-599

הצגת שיטת מוטוריקל (Adaptive Load)

אייל ציוני

מפתח שיטת מוטוריקל; מומחה למוטוריקה, יציבה ולקויות למידה; מרצה באקדמיה וכן בפורומים רפואיים בארץ ובחו"ל; מטפל בילדים ונוער במוטוריקל, רעננה ותל אביב

כוונתנו במאמר הנוכחי לסקור שיטת טיפול חדשנית, שיטת מוטוריקל (Adaptive Load), שפותחה בישראל במהלך העשור האחרון, לספקטרום רחב של לקויות מוטוריות בקרב ילדים ונוער. השיטה פותחה ברוח גישות SI ו-NDT (שתי גישות התערבות מרכזיות בריפוי בעיסוק ובפיזיותרפיה), במהלך טיפול במאות ילדים ובני נוער (בטווח גילאים רחב, 4-18) בעלי מגוון לקויות מוטוריות (פעמים רבות, בקומורבידיות עם הפרעות קשב וריכוז, לקויות למידה ו/או הפרעות רגשיות).

שיטת מוטוריקל, שבבסיסה מספר עולמות תוכן (אנטומיה, קינזיולוגיה, פיזיולוגיה, ביומכניקה ופיזיקה) כוללת בעת כתיבת שורות אלה יותר מ-2,000 כלים (תרגילים) מקוריים הנחלקים לארבעה ענפים עיקריים:

א. תרגילים לפיתוח שלל מרכיבים מוטוריים-תחושתיים;

ב. כלים לטיפול בהפרעות מוטוריות-התפתחותיות שונות:

ג. תרגילים ללימוד ולשיפור מגוון רחב של מיומנויות;

ד. תרגילים לחיזוק קבוצות שרירים מגוונות.

כלי הטיפול פותחו במטרה להעניק מענה מדויק למכניזם הפגוע/לצורך הספציפי של כל ילד, כדי להפגיש אותו, מצד אחד, עם תרגילים תובעניים, אך בה בעת אטרקטיביים, מדורגים ומובנים, תרגילים המהווים אתגר מתאים ומשמעותי עבורו (The Just Right Challenge), ברוח גישת SI.

תרגילים לפיתוח שלל מרכיבים מוטוריים

שיטת מוטוריקל כוללת מאות רבות של תרגילים מקוריים, מאתגרים ומתוחכמים (לכל תרגיל טיפולי רציונל מדעי ספציפי, דוגמאות מופיעות בהמשך המאמר) לפיתוח שורה ארוכה של מרכיבים מוטוריים-תחושתיים כדוגמת שיווי משקל, תכנון תנועה, התמצאות במרחב, תחושה עמוקה, מנגנוני יציבה (Postural Control) קואורדינציה על כל גוניה ועוד, נוסף על פונקציות ניהוליות שונות (שבהן פתרון בעיות, בקרה עצמית, ויסות עצמי ועוד). מגוון התרגילים הרחב החושף את מערכות התחושה של הילד לגירויים מגוונים, מעשיר את מחסן ההתנסויות, ויוצר אינטגרציה ענפה בין מערכות סנסו-מוטוריות שונות. כך נהנה הילד מפיתוח מהיר של סכמת גופו, פיתוח מיומנויות מותאמות לאינטראקציה מכוונת (אקטיבית) ויעילה עם הסביבה הפיזית (פיתוח התנהגות הסתגלותית - Adaptive Behavior) ולמידת התנהגויות מורכבות יותר בהמשך. שיטת מוטוריקל פותחה בראייה שלפיה בניית יכולות מוטוריות אצל הילד יעניקו לו חופש בחירה ומוטיבציה להשתתפות פעילה במבחר פעילויות ספורט, בעלות תרומה להתפתחות מוטורית-תפיסתית, קוגניטיבית, סוציאלית ורגשית.

שיפור מרכיבים מוטוריים/שיפור קואורדינציה + לימוד מגוון מיומנויות ספורט ותנועה + חיזוק שרירים = המתכון היעיל ביותר לילדים בעלי סרבול מוטורי

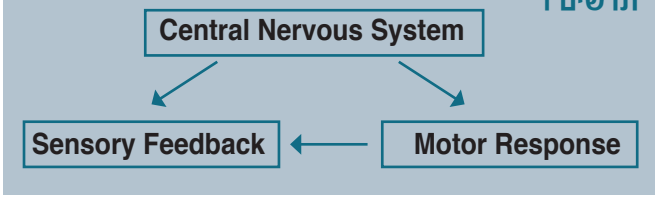
מגוון כלים רחב כל כך משרת גם את המטפל, מעניק לו מרחב תמרון, ומאפשר בחירת כלי הטיפול המתאימים ביותר ללקות הספציפית של הילד, לגילו, ליכולותיו, להעדפותיו ולאישיותו הייחודית. באפשרותו של המטפל לשלוט בכלל המשתנים המעורבים בביצוע הפעולה המוטורית המתורגלת ע"י הילד ברגע נתון, כדוגמת דרגת הקושי של התרגיל ומספר דרגות החופש שעמן עליו להתמודד (מספר המערכות התחושתיות המעורבות בביצוע), קצב ביצוע התרגיל, בחירת אמצעי (אביזרי) התרגול, הענקת עצמאות מלאה בתכנון או בסיוע בעזרת רמזים ורבליים (כגון שאלות מנחות) או תחושתיים ועוד. שימוש בתרגילים מאתגרים בעלי יעד ברור ודרגות קושי מדורגות, נוסף על אפשרויות הבקרה המגוונות העומדות לרשות המטפל, יוצרים הנאה אמיתית של הילד בעת התרגול, לצד הניעה ורצון להתמיד בטיפול. גם ילדים בעלי סרבול משמעותי יוצאים נשכרים, משום שהתרגילים המדורגים מאפשרים תחושת הצלחה ושליטה (Mastery) כבר בהתנסויות הראשונות. הצלחה בשלבי ההתנסות הראשוניים מעודדת למידה (התנהגות הסתגלותית), מוסיפה נדבך חשוב של אמונה מצד הילד ביכולתו העצמית ויוצרת דחף פנימי להמשך התנסות והתמודדות עם אתגרים מורכבים אף יותר.

תרגילים רבים בשיטת מוטוריקל כוללים תיקון יזום של המנח הפונקציונלי של הילד בעת ביצוע מיומנות זו או אחרת, כדי להביא לעיכוב (אינהיביציה) של תבניות תנועה שגויות ולצורך יצירת סינרגיות נורמליות. הנחת יסוד חשובה בגישת NDT היא שתנועה נכונה (מתוקנת) מספקת לילד קלט סנסורי נכון ומדויק, דבר המסייע בשימור המנח המתוקן כחלק אינטגרלי

מרפרטואר התנועות האישי שלו ועיצוב תקין של סכמת גופו. דוגמה המתבססת על הנחה זאת היא תרגיל "שר הטבעות", שפותח לטובת ילדים המתקשים להתנתק מהקרקע (לנתר, לדהור, לדלג ועוד), עקב מכלול סיבות שבהן פרונציית יתר בכפות הרגליים (Pronated Feet), היפוטוניה, קשיי קואורדינציה, הפרדת תנועה נמוכה, קשיים וסטיבולריים ועוד. במהלך התרגיל, רותם המטפל את רגלו (קרסולו) של הילד לטבעת גומי, ואוחז טבעת נוספת המעוגנת אליה. הטבעות מסייעות למטפל להביא את גופו של הילד למנח גוף מתוקן של ניתורים על רגל אחת, דהיינו עמידה על רגל אחת, כשברך הרגל השנייה כפופה בזווית של כ-90-120 מעלות, ושתי הברכיים משיקות זו לזו. נוסף על כך, נעזר המטפל ברצועה (סקוץ') המצמידה זרוע אחת של הילד למותנו (ומחייבת אותה להישאר פסיבית), בעוד כף ידו השנייה נאחזת ע"י המטפל. המטפל מתקדם בצמוד לילד המנתר, תוך שהוא אוחז את כף ידו ואת הטבעת המסייעת לו לכפוף את ברכו הפסיבית לגובה הרצוי, ובכך מאפשר לו להפחית דרגות חופש בעת הניתורים וליזום את התנועה ממפרקי הקרסול והברך של הרגל המנתרת בלבד (המפרקים הרצויים). הקלט הסנסורי המתוקן שחווה הילד בעת ביצוע התרגיל (בעיקר דרך המערכת הפרופריוספטיבית), נטמע כחלק מרפרטואר התנועות האישי שלו, ומשפר את סכמת גופו. התרגיל אף מחזק את השרירים הרלוונטיים (הרצויים), בתבניות התנועה הנכונות ומסייע בתכנון התנועה. תרגיל "שר הטבעות" פותח מתוך הבנה שילד שאינו מנתר על רגל אחת יתקשה ברכישת מיומנויות יסוד חשובות (ברמה המוטורית, סוציאלית, קוגניטיבית ורגשית) כדוגמת דהרות ודילוגים, ובמקרים רבים אף יפגין סרבול בריצה. חלקם של הילדים מצליחים בכל זאת להתנתק מהקרקע תוך שימוש בקומפנסציות, אולם תנועתם מסורבלת ומלווה בגיוס גורף (Mass Movement) של שרירים ושימוש במפרקים דיסטליים לצורך סיוע בהתנתקות (שימוש בקיבועים). הדבר בא לידי ביטוי בניתורים אגב הנפת זרועות מעלה, הנעת הראש לאחור (טלטול גס), בעיטות לאחור בעזרת הרגל שאמורה להישאר פסיבית (בעת ניתורים על רגל אחת) ואף גיוס של שרירי המימיקה, כל אלה בניסיון לצבור מומנטום (תנע) כפיצוי על הקושי. קומפנסציות אלו לא רק שאינן מסייעות לילד בתנועה, אלא אף יוצרות סרבול ניכר (רעש תנועתי), גורמות לו להשקיע מאמץ ואנרגייה מיותרים (שאינם בקורלציה לתוצר התנועתי הנמוך), להתעייף מהר ומן הסתם, לפתח אנטגוניזם לתנועה ולספורט ("התאמצתי כל כך בניתורים, והגעתי אחרון..."). חמור מכך, אותן תבניות תנועה שגויות אף נטמעות בסכמת הגוף של הילד ומלוות אותו במשך שנים, משום שתנועה הנקלטת במערכת, מפורשת על ידי המוח כחלק מרפרטואר התנועות האישי, והיא חוזרת על עצמה, בלי קשר ליעילותה, כפי שניתן לראות **בתרשים 1** (Salek, 1979, נלקח מ-Blanche et al. 1998).

סדרת תרגילים נוספת לשיפור יכולת ההתנתקות מהקרקע, הכוללת שינוי תבניות תנועה, חיזוק שרירים רלוונטיים, שיפור הקואורדינציה השרירית, שיווי המשקל ועוד, מיושמת על ילדים שאינם מנתרים אף על שתי הרגליים ומסייעת להם לחקור טוב יותר את סביבתם ולגלות עולם חדש של מיומנויות.

תרשים 1



התרגילים בשיטת מוטוריקל מתבצעים בעזרת ציוד פשוט, נייד וזמין (כדורים, חישוקים, טבעות וכו') ומאפשרים לילד גם תרגול עצמי בבית. עיקר התרגילים נערך בהקשר של משחקי כדור (כדוגמת כדורסל וכדורגל) ומיומנויות תנועה ענפות. הדבר מגביר את המוטיבציה של הילד, מעניק לו הזדמנות נוספת לשכלל את יכולותיו במשחקי כדור ותנועה מגוונים (נוסף על השיפור במרכיבים המוטוריים המתורגלים ברגע נתון), ומאפשר לו ליהנות מכל העולמות. בהקשר זה, כדורסל הוא כלי טיפולי דומיננטי בשיטת מוטוריקל, המאפשר פיתוח מגוון רחב של מרכיבים מוטוריים-תחושתיים (מגיל 5 ומעלה) כדוגמת שיווי משקל, התמצאות במרחב, חציית קו אמצע, תחושה טקטילית, תחושה עמוקה ועוד, נוסף על מרכיבים במוטוריקה העדינה, כדוגמת קינסתזיה וקואורדינציה עדינה. פונקציה פשוטה לתיאור היא כדרור כדורסל בעמידה יציבה על רגל אחת בעיניים עצומות, אגב אחיזת כוס פלסטיק כמעט מלאה במים ביד הפנויה (זו שאינה מכדררת). על הילד להגיע למספר מקסימלי של כדרורים רצופים, מבלי לשפוך את המים בכוס הנאחזת, תוך שימור שיווי המשקל (מבלי לשנות את מיקום כף הרגל שעליה הוא עומד) ומבלי לאבד שליטה בכדרור. תרגיל מורכב כזה משלב פעולה של מספר מערכות סנסו-מוטוריות: יציבות שרירית-מפרקית (גו, כתפיים וזרועות), הפרדת תנועה בין שתי הידיים (יד אחת דינמית לעומת השנייה הסטטית), תחושה עמוקה (אחיזת הכוס בצורה אנכית ויציבה, ומבלי לשפוך את תכולתה, תוך הסתמכות על משוב קינסטתי), תחושה עמוקה ותחושה טקטילית של היד המכדררת (נזכיר כי התרגיל מבוצע בעיניים עצומות), ויסות כוח בכדרור, שיווי משקל (שימור היציבות על רגל אחת), מנגנוני יציבה, קשב ופונקציות ניהוליות ועוד. כלומר, מדובר בתרגיל אחד המפתח שורה ארוכה של מרכיבים סנסו-מוטוריים חשובים (שיטת מוטוריקל כוללת מאות תרגילים מתוחכמים אף יותר שקצרה היריעה מלפרטם במאמר זה). לכדורסל יתרונות רבים נוספים ככלי טיפולי, כך לדוגמה השימוש בכדור הקופץ כ"קוצב" (Pace-Maker) במטלות של תזמון תנועה, התארגנות במרחב, זריזות ומהירות ועוד, דבר המחייב את הילד בתזמון מדויק, תכנון זריז והתארגנות מהירה, במגבלה של מספר כדרורים נתון (זמן קצוב).

טיפול בהפרעות שונות

נתייחס במאמר הנוכחי לטיפול בשתי הפרעות שכיחות (קיימות פעמים רבות בקומורבידיות): הפרעת היפוטוניה קונגניטלית שפירה (BCH) והפרעת סרבול מוטורי (DCD), הבאה במקרים רבים כהפרעה משנית להיפוטוניה וכוללת לעתים אחד או כמה מהסימפטומים הבאים: תיאום דו-צדי לקוי, הליכה מסורבלת, הפחתה בכוח, הפחתה באבחנה החזותית ועוד.

הטיפול בהיפוטוניה בשיטת מוטוריקל הוא מערכתי ומתייחס למגוון הביטויים של ההפרעה על ההתנהלות המוטורית הגסה והעדינה, לצד ההשלכות על היציבה. דגש מרכזי ניתן על חיזוק שרירים נרחב באמצעים ייחודיים. המטפל מעניק התנגדויות מבוקרות, לקבוצות שרירים נרחבות (יפורט בהרחבה בפרק הדן בתרגילי חיזוק השרירים). שיפור כוח וסבולת השרירים מעניק להם, בין השאר, יכולת התמודדות יעילה יותר נגד כוח הכובד. ילדים היפוטוניים הנדרשים לישיבה ממושכת (לצורך למידה, לדוגמה), עסוקים דרך קבע בכאבי השרירים ובאי הנוחות הנגרמים להם בעת ההתמודדות עם כוח הכובד, ובדרכים להפסיק אותם. אחת האסטרטגיות שבה מרבים הם להשתמש לצורך הפחתת הכאב היא שינויי תנוחה תכופים (תנודתיות). אנשי מקצוע שוגים לעתים ומפרשים את התסמינים המוטוריים-יציבתיים הללו כהפרעת קשב וריכוז בעלת מרכיב של היפראקטיביות (ADHD). חיזוק השרירים היציבתיים לפיכך, מאפשר לילד להימצא במנח זקוף זמן ארוך ללא צורך בהשקעת אנרגייה עודפת או שינוי מנח תדיר (לחוש טבעי ונוח יותר במנח זקוף), ולהיות מרוכז יותר בלמידה.

גם בהקשר התנועתי, ילדים היפוטונים נדרשים למאמץ רב יותר בכל פעולה מוטורית שהם מבצעים (בהשוואה לבעלי טונוס שרירים תקין), בשל טונוס השרירים הנמוך שלהם. כדי להמחיש זאת ניתן להשתמש באנלוגיה של רכב העומד ברמזור שמנועו עובד בסיבובי סרק (טורים) נמוכים. כדי להאיץ על הנהג לסחוט את דוושת הגז באופן משמעותי, לעומת רכב אחר שנהגו רק מרפה מהבלמים והרכב מזנק. חיזוק השרירים בא לפצות את הילד ולהעניק לו עתודות כוח (מוכנות גבוהה יותר של השרירים) הן בעת שמירה על היציבה והן בביצוע פעולות הדורשות הפעלת כוח, כגון: הרמת חפצים, גרירה, דחיפה, תפעול חפצים ועוד (כך יכול הילד להתמיד בפעילות ותחושת המאמץ שלו ריאלית יותר, כזו המשקפת את דרגת הקושי האמיתית של המטלה). חיזוק שלד הציר, נוסף על חגורת הכתפיים ויציבותה, מאפשר הפרדת תנועה יעילה של שורש כף היד והאצבעות, ומעניק בסיס איתן/תשתית טובה לתפקוד מוטורי עדין (ומונע תופעות כדוגמת הפעלת לחץ מיותר בעת ציור או כתיבה).

מרכיבים מוטוריים נוספים הזוכים להתייחסות בהקשר להיפוטוניה הם התנתקות מהקרקע (שהוזכרה בראשית המאמר), תפקוד מנגנוני יציבה (Postural Control), שיפור התחושה העמוקה (מרכיב בסיסי כל כך בבקרה מוטורית, בלמידת מיומנויות ועוד), שיפור התיאום הדו-צדי, הקואורדינציה הכללית ועוד, כל אלה נוסף על מרכיבים יציבתיים חשובים שבהם תיקון העמידה הרפויה וטיפול בקיפוזיס היציבתי הנלווה אצל שיעור גבוה של ילדים היפוטונים.

גם הפרעת סרבול מוטורי (DCD) זוכה למענה מערכתי ומאפשרת למטפל לבחור מבין מאות רבות של תרגילים את אלה הרלוונטיים ביותר לאופי ההפרעה הספציפי שממנה הילד סובל, בהנחת היסוד שההגדרה "סרבול מוטורי" היא כותרת כללית להפרעה הטרוגנית. בין הכלים העומדים לרשות המטפל, תרגילים מתוחכמים המפתחים קואורדינציה על כל גווניה, בכלל זה תיאום דו-צדי, תיאום עין-יד ועין-רגל, חציית קו אמצע, ויסות כוח, תכנון תנועה, תזמון וחיזוי תנועה, רצף, מהירות תגובה, זריזות, התמצאות במרחב ועוד.

חדשנות בטיפול בסרבול מוטורי

עד לפני כעשור, התמקדו שיטות ההתערבות השונות בילדי DCD בשיפור של מרכיבי תנועה, במטרה לשפר יכולות מוטוריות ולאפשר לילד לרכוש מיומנויות (כדוגמת שיפור ויסות הכוח בידיים, כדי לסייע לילד ברכישת כדרור כדורסל). דרך התערבות זאת מכונה גם Bottom-Up בשל הניסיון לשפר את אבני היסוד של המיומנויות, בהנחה ששיפור במרכיבים המוטוריים-תפיסתיים העומדים בבסיס מטלה/מיומנות מסוימת, יאפשר רכישה יעילה של אותה מטלה. שיטות טיפול עכשוויות (Top-Down) מצדדות דווקא ברכישת מיומנויות בשלמותן, ולא בהתמקדות במרכיביהן, בנימוק ששיטות ההתערבות הוותיקות שהתמקדו עד כה בשיפור מרכיבים מוטוריים, לא נמצאו יעילות דיין. התומכים בשיטות Top-Down גורסים שלימוד מיומנויות ספציפיות יעניק לילד כלים להשתלבות יעילה בפעילויות ספורט ענפות, יסייע לו לחוות הצלחות, ויעודד אותו להוסיף ולהיות פעיל. יש המציעים שטיפול המתמקד דווקא בגורמים משניים, מניעתיים, כגון חיזוק שריריו של הילד המסורבל, עשוי להיות יעיל יותר, בטענה שחיזוק השרירים עשוי לעודד אותו להשתתף בפעילויות ספורט שונות ובכך, לצאת נשכר מעצם הפעילות הגופנית. ניסיון הטיפול בשיטת מוטוריקל מלמד כי שילוב של שלוש התפיסות, דהיינו - טיפול הכולל שיפור מרכיבים מוטוריים (תוך שימוש בתרגילים מתקדמים, בהקשר המתאים לצרכיו הספציפיים של הילד ולמיומנות הנרכשת), נוסף על לימוד מגוון מיומנויות בגישה היררכית רב ערוצית (יוסבר בהמשך המאמר) וחיזוק שרירים פונקציונלי - הוא המתכון היעיל ביותר.

קשת ההתנגדויות מותאמת ליכולתו של השריר ברגע נתון

מה הרציונל לשילוב התפיסות?

ילד בעל סרבול מוטורי הסובל מתיאום עין-יד לקוי, מחיזוי תנועה נמוך, מחסר בתחושה עמוקה (Proprioception) ומהפרעת קשב וריכוז נלוות (מקרה שכיח), יתקשה לרכוש מיומנויות פשוטות יחסית, כדוגמת כדרור הכדורסל שהוזכר, גם בטיפול יחידני וממושך. הזכרנו קודם את החשיבות הפונקציונלית של יכולת ההתנתקות מהקרקע. ילד המתקשה להתנתק מהקרקע (גם אם אינו סובל מבעיית תכנון או קואורדינציה נלוות), לא יוכל, פשוטו כמשמעו, לרכוש מיומנות של ניתורים על חבל או דילוג, ללא שיפור במרכיב הקריטי של התנתקות נאותה מהקרקע. נשאלת כעת השאלה, מדוע התמקדות טיפולית במרכיבים המוטוריים הפגומים העומדים בבסיס מיומנות, אינה מספקת לצורך רכישת המיומנויות (כלומר, מדוע קיים צורך נוסף בלימוד מיומנויות, מעבר לשיפור בתפקוד המוטורי)? הן המחקר העדכני והן ניסיון הטיפול בשיטת מוטוריקל מראים כי ילדים בעלי DCD סובלים מקשיים בלמידה מוטורית. נראה כי הם נמצאים

בשלב מאוד מוקדם של למידה ונותרים פרק זמן ארוך יותר בשלב למידה ראשוני זה, ביחס לבני גילם, ולעתים אינם מסוגלים לאתר ולתקן את תבניות התנועה השגויות שלהם. אם הילד סובל נוסף על כך מהפרעת קשב וריכוז הכוללת מרכיב של מוסחות, רכישה עצמאית של מיומנויות הופכת למשימה כמעט בלתי אפשרית עבורו. לרשות המטפל בשיטת מוטוריקל מבחר כלים ואסטרטגיות מגוונות המסייעים בלימוד מיומנויות, גם לילדים הסובלים ממספר הפרעות בו-זמנית. לפיכך, גישה טיפולית הכוללת שיפור מרכיבים מוטוריים פגומים ושיפור קואורדינציה, המשולבים בלימוד מיומנויות וחיזוק שרירים, תאפשר גם לילד בעל סרבול ניכר לרכוש מיומנויות, וליטול חלק פעיל במשחקי ספורט ותנועה עם בני גילו.

תרגילים ללימוד ולשיפור מגוון רחב של מיומנויות

השתלבות חברתית נאותה מתאפשרת לילדים באמצעות רכישה מהירה של מגוון מיומנויות, המסייעות להם בהתמודדות עם אתגרי הילדות, החל ממיומנויות בסיסיות לשימוש יום-יומי (מיומנויות ADL) ועד למיומנויות ספורט ותנועה מתקדמות הנחוצות בפעילות בבית הספר, במשחק עם חברים אחה"צ, בהשתלבות בחוגים ועוד. לשם כך, המטפל בשיטת מוטוריקל משמש גם כמורה/מלמד מיומנויות מקצועי לכל דבר ועניין. בחירת המיומנות מתוך סל מיומנויות בהתאם לגיל ולצורך נעשית ע"י הילד (בהכוונת המטפל וההורה, תלוי בגיל), בדומה לבחירת צעצוע/משחק בחנות הצעצועים. הנחת העבודה היא שכאשר הילד מעורב בבחירה, נכון הוא אף להשקיע את המאמץ הדרוש להשגת היעד.

לימוד המיומנויות נעשה בגישה היררכית ייחודית, שמצד אחד, מדגישה את כישוריו של הילד (נקודות חוזק), ומצד שני, מבודדת את קשייו ומעניקה לו כלים, שהופכים את קשייו ללא רלוונטיים. כך לדוגמה, ילד בעל תפיסה מרחבית טובה הסובל מתופעה של רתיעה מכדור, ייהנה מלימוד מבחר תרגילי כדורסל (במהלכם יוכל להפגין את הכישורים המרחביים שלו), לצד התנסות בתרגילים ייחודיים המנטרלים את הרתיעה מהכדור (שהייתה עשויה למנוע ממנו בכלל גישה למשחקי כדור אי פעם).

כל מיומנות נחלקת במהלך הלימוד לניואנסים הדקים ביותר, מבחינת מרכיבים מוטוריים-תחושתיים פעילים ומבחינת שלבי הביצוע המוטורי (מרכיבי התנועה). לימוד המיומנויות נעשה רובד אחר רובד באופן המזכיר פירמידה (באופן היררכי-שיטתי), כך שכל מרכיב ספציפי במיומנות נלמד ומתורגל (גם במנותק מיתר המרכיבים) ועל בסיסו נלמד מרכיב חדש מורכב או מתקדם יותר (בדומה לפונקציה שמשרתים הרפלקסים הינקותיים בגיל הרך, המפנים מקומם לתנועות וולונטריות מורכבות ומשוכללות יותר, בגיל בוגר יותר). באופן זה, הופך תהליך עיבוד הנתונים לפשוט ונוח יותר עבור הילד (יש פחות עומס על המערכת) וכך, באפשרותו להכיל את שלמד, וליצור הפנמה מהירה וטובה יותר של כל מיומנות. נוסף על כך, הלמידה מסתייעת במספר רב של אופנויות (חושים): ראייה, שמיעה, מגע (תחושה טקטילית) ותחושה עמוקה (קינסתטית), באותו אופן שבו תינוק הלומד את סביבתו תוך שימוש במספר ערוצי קלט. כך לדוגמה, מאשש התינוק מידע שנקלט במערכת הוויזואלית לגבי צעצוע המונח מולו, באמצעות הרמת החפץ ומישושו, ביצוע מניפולציה/תפעול נוסף של החפץ (מידע טקטילי וקינסתטי) וביצוע חקירה נוספת באמצעות הכנסה לפה, כדי לעמוד על טיבו. למידה רב ממדית/רב ערוצית יסודית ומעמיקה כזו מסייעת למוח להכיל ולשמר את הנלמד לטווח ארוך.

לימוד המיומנויות מסתייע גם בהיבטים קוגניטיביים שבהם ניתוח דרישות המטלה, פירוש רמזים מהסביבה, פתרון בעיות (משתנה חשוב מאוד בלימוד מיומנויות תנועה) וכן עידוד הילד להשתמש בדיבור עצמי (Verbalizing) במהלך הביצוע (מסייע בתכנון ובהתארגנות). המטפל מנחה את הילד באופן מילולי בסיוע רמזים תחושתיים (ויזואליים, טקטיליים וקינסתטיים) ותוך הענקת סיוע פיזי לתנועתו, כך שהילד נהנה בעצם מחוויה עצמית של תחושת תנועה יעילה (מתוך הנחה שילדים בעלי לקויות מוטוריות חסרים את התחושה הנכונה של "כיצד עלי לנוע").

תרגול המיומנויות נעשה במצבים (Settings) מגוונים ביחס לסביבה, למטלה ולמבצע. כך לדוגמה, ילד שלמד לנתר על חבל, נדרש כעת לתרגל את המיומנות בתוך מסלול מכשולים (דורש תכנון, קואורדינציה והתארגנות מרחבית משמעותיים). כמו כן, מיומנויות הנרכשות בשיטת מוטוריקל משרתות גם את המטפל, ומשמשות ככלי עזר בידו לשיפור יכולות מוטוריות מגוונות אצל הילד ולהקניית מיומנויות רלוונטיות (הילד נהנה בעצם מרווח כפול). גורמים אלה מסייעים אף בהכללה ובהעברה של הנלמד (Transfer & Generalization). כך לדוגמה, ילד שרכש מיומנות של כדרור כדורסל, מתבקש בהמשך לבצע מטלות מתקדמות יותר, כדוגמת כדרור בעיניים עצומות, אגב מעקב טקטילי (של כף ידו השנייה) המונחת על כדור שני (נוסף) הנאחז ע"י המטפל, והמונע רנדומלית במישורים שונים בחלל. התרגיל דורש אינטגרציה של מידע טקטילי וקינסתטי משתי הידיים (המודגש בעת עצימת העיניים), ויסות כוח משתנה ותמרון/הובלת הכדור (בעזרת התאמה מתמדת של מנח כף היד המכדררת, בהתאם לשינוי המרחבי-תחושתי הנקלט באמצעות כף היד השנייה הפסיבית, המונחת על הכדור המשייט אקראית בחלל). במילים אחרות, המידע הטקטילי מכף יד אחת, מספק את הקואורדינטות הנחוצות הן לתנועתו של הילד במרחב/לצורך המשך מעקב רציף (שמירת קשר) עם הכדור המשייט והן לצורך ניווט הכדורסל המוקפץ בכף היד השנייה (כך שיהיה בשליטה כל העת). התרגיל מפתח מרכיבים נוספים, כדוגמת הפרדת תנועה, קשב תנועתי ועוד, ומסייע בהפיכת פעולת הכדרור שנרכשה קודם לכן לאוטומטית. מובן כי הילד נהנה בו-זמנית מאינטגרציה סנסו-מוטורית ענפה ושיפור מרכיבים מוטוריים חשובים, והכל בתרגיל אחד מאתגר ומהנה, האורך שניות בודדות.

תרגילי חיזוק שרירים ללא משקולות ובגישה ייחודית

בידי המטפל בשיטת מוטוריקל כלים לחיזוק כל קבוצת שרירים בגוף, אף לרמות כוח גבוהות מנורמת הגיל. לאחר עריכת מבדקי שרירים, שבהם מאותרים השרירים הרפויים בגוף

(כולל אַסימטריה בין שני צדי הגוף, או בין קבוצות שרירים אנטגוניסטיות), באפשרותו של המטפל להתאים את התרגילים וההתנגדויות לצרכים הספציפיים המדויקים (מוטוריים-פונקציונליים ויציבתיים) של הילד. הרציונל העומד מאחרי התרגילים הוא מתן התנגדויות ידניות מותאמות לשרירים (ע"פ עקרונות ביומרניים, כמו: עקומת כוח שריר, יחסי אורך-מתח שריר ועוד) במגמה לחזקם באופן אבסולוטי לצד שמירה על טווחי תנועה, שמירה על היציבה (יחסים פונקציונליים בין קבוצות שרירים והשלד, היעדר עומס על עמוד השדרה בעת הטיפול ועוד) וכן מניעת פציעות. תרגילי הכוח והסבולת מעניקים אף מענה ישיר לילדים הסובלים מהשמנת יתר ומלקויות יציבה.

מה מייחד את חיזוק השרירים בשיטת מוטוריקל?

ראשית, חיזוק השרירים נעשה באופן מבוקר ומותאם לגילו של הילד, יציבתו, מבנה גופו, רמת כוחו ברגע נתון וכמובן, באופן פונקצינלי לצרכיו. בגישה פונקציונלית זאת ילד המתקשה בתחילת פעולת הדיווש באופניים בשל חולשה בשריריו, יזכה לחיזוק הכוח המתפרץ בשרירים הפושטים בברך (Quadriceps) ובירך (Gluteus/Hamstring). ילד הסובל מעמידה כפופה/קיפוזיס, יזכה בין השאר לחיזוק שרירי זוקפי הגו, מקרבי שכמות ועוד (לצד הארכת קבוצות שרירים כדוגמת שרירי החזה, שרירי הירך האחורי ועוד). שנית, בעת חיזוק השרירים העלייה בכוחם לא נעצרת/נפסקת לאחר מספר טיפולים, אלא נמשכת באופן עקבי ורציף, היות וקשת ההתנגדויות מותאמת ליכולתו של השריר ברגע נתון. השיטה כוללת שימוש במוטיב "אצבע על הדופק", לפיו כל עלייה בכוח השריר מתורגמת אוטומטית להתנגדות גבוהה יותר המוענקת לילד (סיבה אחת מתוך רבות, לשם שיטת הטיפול באנגלית: Adaptive Load). כך נהנה כל ילד מהגדלה מתמדת של כוחו. חיזוק השרירים האינטנסיבי בשיטת מוטוריקל נעשה במנחים המקנים לגבו של הילד בסיס תמיכה רחב (בעיקר מנח Supine) ונוסף על כך, מלווה בתרגילי הגמשה פסיביים (נעשים ע"י המטפל), גורמים המבטיחים שהילד יסיים את הטיפול ללא השלכות שליליות על יציבתו, ללא פציעות כלשהן וללא שרירים תפוסים ברמה חריגה.

נוסף על חיזוק השרירים, משפרים תרגילי הכוח תפקודים מוטוריים ענפים. כך לדוגמה, תרגיל "עניבת הקשרים", במהלכו שוכב הילד במנח Prone (על בטנו), תוך שהוא מרים את פלג הגוף העליון (ראש, חזה וזרועות) באוויר נגד כוח הכובד, ומתיר קשרים שנקשרו עבורו בחבל. נוסף על חיזוק שרירי זוקפי הגו, מקרבי שכמות וחגורת הכתפיים, התרגיל מפתח גם תיאום דו-ידני, דומיננטיות (תפקוד של יד פעילה ויד מסייעת), תפיסה מרחבית, מרכיבים במוטוריקה העדינה (כוח אצבעות, קינסתזיה וקואורדינציה עדינה) ועוד.

סקרנו במאמר הנוכחי שיטת טיפול חדשנית, שיטת "מוטוריקל" (Adaptive Load) שפותחה בישראל כמענה לספקטרום רחב של לקויות מוטוריות-התפתחותיות בקרב ילדים ונוער. שיטת מוטוריקל המיושמת בהצלחה רבה יותר מעשור, פותחה במהלך התנסות קלינית עשירה, ותוך היצמדות לעקרונות מדעיים מנחים.

שיטת מוטוריקל נלמדת במסגרת תוכנית להכשרת מטפלים, המתקיימת ברעננה.
פרטים נוספים באתר מוטוריקל: www.motori-kal.com

References

1. ציוני א' למידה של מיומנות מניפולציה עדינה, בילדים בעלי היפוטוניה קונגניטלית שפירה 2005. עבודת גמר לקראת תואר מוסמך בלקויות למידה, אוניברסיטת חיפה, חיפה 2005
2. Blanche EI, Botticelli TM, Hallway MK. Combining neuro-developmental treatment and sensory integration principles: An approach to pediatric therapy. Therapy skill builders 1998
3. Missiuna C, Rivard L, Bartlett D. Exploring assessment tools and the target of intervention for children with developmental coordination disorder. Physical & Occupational Therapy in Pediatrics 2006;26:71-89
4. Parush S, Yehezkehel I, Tenenbaum A, *et al.* Developmental correlates of school-age children with a history of benign congenital hypotonia. Developmental Medicine and Child Neurology 1998;40:448-452
5. Shuper A, Weitz R, Versano I, *et al.* Benign congenital hypotonia: A clinical stydy in 43 children. European Journal of Pediatrics 1987;146:360-362

מבחן מאמץ משולב לב–ריאה: כלי אבחנתי בילדים עם מחלות כרוניות

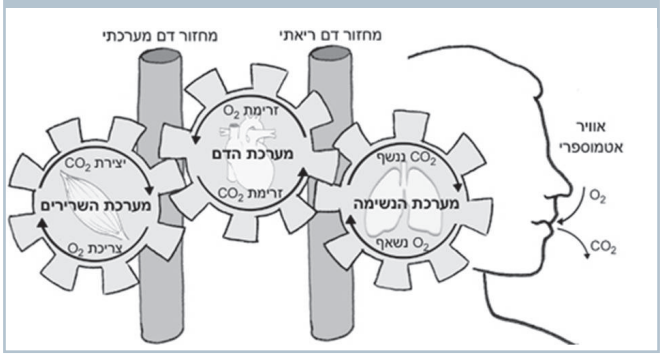
ד"ר גל דובנוב–רז[1], ד"ר אוריאל כ"ץ[2], שחר נייס[3], ד"ר נעמה קונסטנטיני[3]

[1]מרפאת ספורט, תזונה ואורח חיים בריא, המרכז הרפואי ע"ש ח' שיבא, בית חולים לילדים אדמונד ולילי ספרא, תל השומר
[2]מנהל המרפאה הקרדיולוגית, המרכז למומי לב מולדים, המרכז הרפואי ע"ש ח' שיבא, בית חולים לילדים אדמונד ולילי ספרא, תל השומר
[3]מנהלת המרכז לרפואת ספורט הדסה אופטימל, המחלקה האורתופדית, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

מאמץ גופני הוא תגר לכלל מערכות הגוף, וככל שהמאמץ רב יותר, כך גובר העומס. המאמץ משפיע על מערכות השרירים, הלב, הריאות וכלי הדם, כמובן, אך גם על תפקוד המוח, המערכת ההורמונלית, מערכת החיסון, השלד, ולמעשה כמעט על כל המערכות.

בבדיקת מאמץ מורחבת (**איור 1**) אנו מציבים תגר מכני לגוף, לרוב על ידי מבדקי ריצה על מסילה או דיווש באופניים, כדי לבדוק את תגובת מערכות הגוף לדרגות מאמץ שונות. בעוד בדיקות מורכבות, כגון תפקודי הריאות, CT חזה, אקו–לב או MRI לב מלמדים על מצב האיברים במנוחה, או מספקים מידע לגבי השינויים האנטומיים במאמץ (בדיקות אקו במאמץ או MRI לב בהשפעת דובוטמין), בדיקת המאמץ המורחבת מספקת מידע תפקודי על אופן תגובת המערכות הפיזיולוגיות לשינוי המדורג בעצימות המאמץ, וכן על ההספק המרבי של המערכות שאליו הן מגיעות בשיא המאמץ.

איור 1: בדיקת מאמץ מורחבת

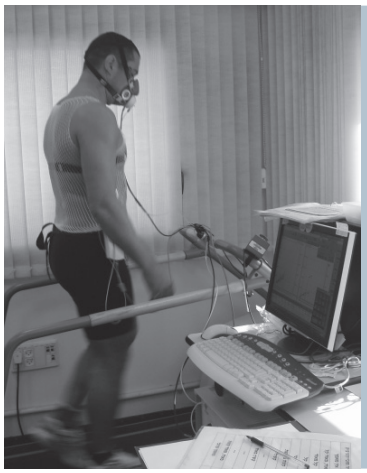


תחום הפיזיולוגיה של המאמץ החל להתפתח כבר בשנות ה–40, ובמהלך השנים הצטבר ידע רב לגבי תגובת גוף האדם למאמץ. מן הראוי לציין שני רופאי ילדים ישראליים, שתרמו רבות להתפתחות תחום זה בילדים ובכלל במהלך העשורים האחרונים: פרופ' שמעון גודפרי מהמרכז הרפואי הדסה, ופרופ' עודד בר–אור שייסד את המרכז לרפואת ספורט במכון וינגייט. בדיקת המאמץ המורחבת משמשת בתחום הספורט והמאמץ הגופני לשם הערכת הכושר האירובי ולשיפור מבנה אימון. בתחום הרפואי־קליני מאפשרת הבדיקה לזהות ירידה בתפקוד מערכות הגוף השונות, כגון: הלב, הריאות או כלי הדם, וזאת עוד הרבה לפני שהדבר ניכר בבדיקות האחרות הקיימות. לאור זאת, בדיקת המאמץ המורחבת מתאימה מאוד להערכת תפקוד מערכות שונות בקרב ילדים עם מחלות כרוניות.

כיצד מתבצע מבחן המאמץ המשולב?

העומס המכני שמולו פועל הגוף מיושם באמצעות מכשיר ארגומטר (מד העבודה), המאפשר ביצוע עבודה מדודה ומבוקרת. הארגומטרים שנמצאים בשימוש שכיח במרכזי רפואת ספורט הם אופניים ומסילה.

מבחן המאמץ המשולב מיועד להביא את הנבדק באופן הדרגתי למאמץ מרבי, תוך מדידה בו–זמנית של תפקוד הלב, הריאות, כלי הדם, והשרירים (**איור 2**). דרגת הקושי של המאמץ מועלית בפרקי זמן קבועים ובמדרגות קושי אחידות. אופן העלאת עצימות המאמץ – הוא פרוטוקול הבדיקה – מותאם אישית לנבדק ע"י פיזיולוג מאמץ שמבצע את הבדיקה, והוא תלוי בגיל, בכושר הגופני ובמצב הבריאותי. העלאת דרגת הקושי באופניים נובעת מעלייה בהתנגדות לדיווש, העלאת עצימות המאמץ במסילה



איור 2: השרשרת המטבולית – שחלוף הגזים שמתבצע במיטוכונדריה בשריר, מועבר דרך מחזור הדם, הלב והריאות אל האף והפה, ונמדד שם על די מערכת המאמץ. פגיעה בכל אחד מ"גלגלי שיניים" אלו תתבטא בתוצאות הבדיקה, ותאפשר זיהוי האיבר הפגוע והסיבה לקושי במאמץ

יכולה להיעשות ע"י הגברת המהירות, השיפוע או שילוב של השניים.

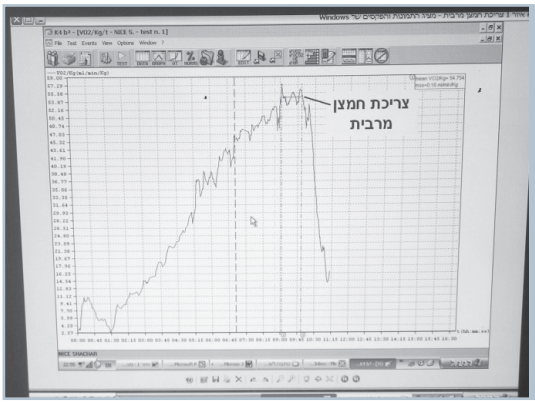
לפני התחלת המאמץ, במהלך הבדיקה ולאחר מכן במהלך ההתאוששות, מבוצע ניטור ורישום של אק"ג ושינויי לחץ הדם, כפי שמתבצע במבחן מאמץ קליני רגיל. ניטור זה מלמד על הפעילות החשמלית של הלב, מזהה הפרעות קצב ושינויים איסכמיים, ומודד את תגובת לחץ הדם למאמץ.

הערכת כשירותן של שלוש המערכות העיקריות המעורבות בביצוע מאמץ גופני – לב, נשימה ושרירים – נעשית ע"י חיבור הנבדק למערכת מטבולית באמצעות מסכה או פייה. המערכת מנטרת את האוויר הנשאף והנפלט, ומודדת את קצב זרימת האוויר ושינויי ריכוזי החמצן והפחמן הדו-חמצני. באמצעות מדדים אלו מחשבת המערכת פרמטרים רבים הנותנים מידע רב לגבי תפקוד מערכת ייצור האנרגייה בגוף.

באמצעות בדיקת המאמץ המורחבת ניתן להשיג את המידע הבא, נוסף על זה שמגיע מבדיקת המאמץ הרגילה, המכילה רישום אק"ג בלבד:

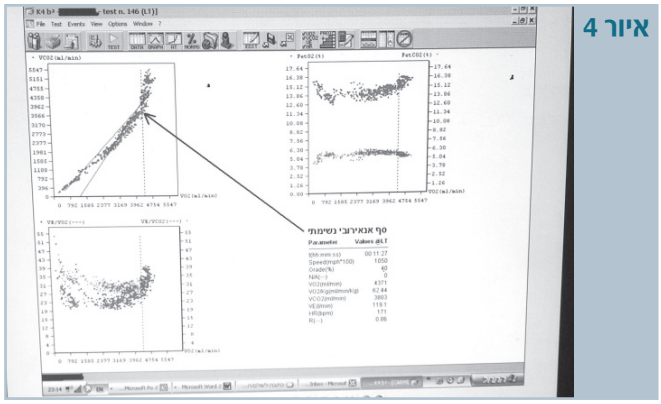
- **צריכת החמצן של הנבדק** מייצגת את כמות האנרגייה שניצל במאמץ. ככל שזו גבוהה יותר, כך גדל המאמץ שביצע. ככל שהנבדק בכושר גופני טוב יותר, הוא מסוגל לרוץ או לדווש מהר יותר, ולכן לצרוך אנרגייה רבה יותר. הדבר ישתקף בצריכת חמצן גבוהה. צריכת החמצן המרבית של הנבדק (VO2max), שאליה הוא מגיע בסיום המאמץ כאשר אינו יכול להמשיך עוד, משקפת את ההספק האירובי המרבי, והיא למעשה המדד לכושר האירובי (**איור 3**).

איור 3



- **סף אנאירובי:** דרגת המאמץ שמעליה מסלול ייצור האנרגייה האירובי אינו מסוגל לספק את כל האנרגייה הדרושה, וכך מתגברת פעילות המסלול האנאירובי, ומצטברת החומצה הלקטית. ככל שהנבדק בכושר גבוה יותר, המערכת האירובית יעילה יותר, והסף האנאירובי יופיע בדרגת מאמץ גבוהה יותר. לדוגמה, בספורטאי עילית, נמצא סף זה סביב 90% מהיכולת המרבית, בנבדק חולה לב, יכול סף זה להיות אף נמוך מ-40% מהיכולת המרבית. בתכנון תוכנית אימון, ברוב המקרים, פעילות סביב הסף האנאירובי היא האופטימלית לשיפור הכושר האירובי (**איור 4**).
- **מדדי אוורור שונים:** קצב הנשימה, נפח האוויר המשתחלף ויחסים שונים בין נפח האוורור לריכוזי דו-תחמוצת הפחמן או

איור 4



החמצן, מספקים מידע לגבי יעילות האוורור, ומסוגלים לזהות מגבלה ריאתית למאמץ.

- **קצב הלב וצריכת החמצן:** היחס בין שני מדדים אלו הנקרא "הדופק החמצני", מלמד על יעילות פעולת הלב, ומייצג את נפח הפעימה. דרכו ניתן לזהות מגבלה לבבית במאמץ.

RQ או RER, "מנת הנשימה", היא היחס בין כמות הפחמן הדו-חמצני שנפלט לכמות החמצן שנצרכה, ומייצגת את מקור האנרגייה למאמץ, שומנים או פחמימות. ככל שדרגת המאמץ עולה, גובר חלקן של הפחמימות כדלק המטבולי. במאמץ מרבי, ערך זה מגיע לכדי 1 ומעלה. אם נבדק מסיים מאמץ בטענה כי "אינו יכול יותר", וערך זה אינו גבוה מספיק, הדבר מרמז כי יש עדיין יכולת רבה שלא נוצלה. במחלות מטבוליות, שבהן יש ירידה ביכולת ניצול שומן או פחמימות, יתבטא הדבר בשינויים בערך זה.

מבחן המאמץ עצמו נמשך בין 8 ל-12 דקות, בהנחה שנבחר הפרוטוקול שמתאים ליכולותיו הצפויות של הנבדק. פרוטוקול קשה מדי יגרום לנבדק לסיים את המבחן מהר מדי, לפני שהצטבר כל המידע הלבבי והנשימתי הדרוש. פרוטוקול קל מדי יביא לאיבוד עניין ומוטיבציה, ולכן עלול למנוע הגעה ליכולת המרבית.

ניתוח נתוני המבדק

לאחר סיום המבחן, בודק פיזיולוג המאמץ את תוצאות הבדיקה, מחליט אם אכן הנבדק ביצע את המאמץ המרבי, אם הכושר הגופני טוב או לא, ואם הוא נמוך, מה הייתה המגבלה לביצוע המאמץ: לבבית, ריאתית, משולבת, כושר ירוד, חוסר השקעה וכדומה. ממבחן זה, שבו מגיע נבדק לשיא יכולתו, ניתן ללמוד על תפקוד הלב המרבי, על אוורור הריאות המרבי, על יכולת נשיאת הדם לשרירים ועוד.

מבחן מאמץ משולב לב-ריאה בילדים עם מחלות כרוניות

כפי שצוין לעיל, מבחן המאמץ המשולב מאפשר זיהוי פגיעה במערכות שונות לפני שהדבר ניכר בשיטות אחרות. יש מספר קהלי יעד עיקריים לביצוע בדיקות אלו.

ילדים עם מומי לב מולדים

יש דרכים רבות להעריך את מבנה הלב בילדים אלו, אולם מעט הבודקות את תפקודו. למשל, במעקב ארוך טווח אחרי ילדים עם חדר בודד לאחר ניתוח פונטן, ניתן לראות ירידה חדה ביותר בכושר האירובי עם חלוף השנים (1). מעניין לראות כיצד תלולה עוד יותר ההידרדרות בתפקוד חדר בעל מורפולוגיה ימנית, לעומת חדר עם מורופולוגיה שמאלית. בדיקת המאמץ המשולבת יכולה להראות גם את השיפור בתפקוד אותו חדר לב בודד לאחר תקופת אימון. מסקירה עדכנית בנושא (2), מפורטים שורה של יתרונות בביצוע בדיקה זו לילדים עם מומי לב: כושר אירובי הוא גורם פרוגנוסטי הקשור לסיכוני אשפוז או תמותה, וקשור אף לאיכות חיים, מדד ה"דופק החמצני" (כמה מ"ל חמצן נצרך בשרירים בכל פעימת לב) מאפשר מדידת נפח הפעימה והכרת שינויים בקונטרקטיליות הלב בדרגות מאמץ שונות, ירידה בדופק החמצני יכולה להיגרם על ידי מומים חסימתיים, אי ספיקת מסתמים או תנגודת כלי דם גבוהה, ובכך לעמוד על משמעותם של מצבים אלו וזיהוי החמרה במאמץ, זיהוי הסף האנאירובי מאפשר הערכת כושר גופני גם אם הילד לא ביצע מאמץ מרבי עקב שיתוף פעולה ירוד, ניתן לבדוק במקביל גם את תפקוד הריאות במאמץ, שלפעמים לקוי עקב ניתוחי חזה או זרימת דם ריאתית מוגברת, ובכך לזהות את הסיבה לאי סבילות למאמץ של הילד, הערכת השפעתה של תוכנית שיקום לב ועוד.

ילדים לאחר טיפולים כימותרפיים

בילדים אלו הטיפול התרופתי והנייחות הרבה במהלך האשפוז והטיפולים גורמים לירידה משמעותית בתפקוד הגופני הכללי. לילדים אלו יש כושר גופני ירוד מאוד, שיכול לנבוע מירידה בתפקוד כל אחת מהמערכות שהוזכרו. לפיכך, מבחן מאמץ משולב יוכל לזהות את האיברים הפגועים ביותר, שכן היעדר תפקוד מיטבי יבלוט לעין. ממעקב ארוך טווח ניתן למצוא ירידה בתפקוד הלבבי ביותר מרבע מהמחלימים מסרטן בילדותם כפי שנמדד באקו (3), אך כאשר בודקים את הכושר הגופני עצמו במבחן מאמץ, השיעורים גבוהים בהרבה, וכוללים את רוב הנבדקים (5,4).

חולי סיסטיק פיברוזיס

חולים אלו לוקים בפגיעה רב מערכתית המערבת כמעט כל איבר בגוף. נמצא כי כושר גופני טוב הוא גורם מגן מפני תמותה, הן במבוגרים והן בילדים (6). הכושר האירובי אף נמצא כקשור טוב יותר עם שינויים רנטגניים בחולים אלו, אף יותר מאשר תפקודי ריאות במנוחה (7). מדדים רבים נוספים הקשורים ליכולת אוורור הריאות וליעילות הנשימה במאמץ, מספקים מידע רב ערך לגבי תפקודי הריאות, הרבה לפני שנצפים אותם שינויים במנוחה (8). מבחן זה מאפשר מתן מרשם בטוח ויעיל לפעילות גופנית, שהוכחה כמשפרת תפקוד ריאות ותפקוד באופן כללי בילדים ובמבוגרים צעירים אלו.

ילדים עם מחלות מטבוליות

בקרב ילדים עם מחלה הפוגעת בניצול שומנים או פחמימות, ניתן לבדוק על ידי מדידת "מנת הנשימה", RQ את הניצול בפועל של מקורות האנרגייה. במאמץ גופני מתגבר קצב חילוף החומרים, ולכן פגמים קטנים בייצור האנרגייה בשריר יתבטאו מיד. כך ניתן גם לבדוק תגובה לטיפול (10,9) או כשירות לביצוע מאמץ בילד המעוניין "להיות כמו כולם" וללכת לחוגי ספורט.

סיכום

בסקירה קצרה זו תיארנו על קצה המזלג את יתרונותיו של מבחן המאמץ המשולב לב-ריאה. בדיקה זו מאפשרת את הדברים הבאים:

1. מדידת הכושר הגופני;
2. זיהוי מגבלות למאמץ;
3. אבחנת פגיעה בתפקוד הלב, הריאות או השריר עוד הרבה לפני שהדבר מתבטא בבדיקות אחרות במנוחה;
4. זיהוי תגובה לטיפול או לאימון גופני.

הזכרנו כמה אוכלוסיות יעד לביצוע הבדיקה, אולם יש ילדים רבים עם מחלות כרוניות אחרות שהם בעלי כושר גופני ירוד או פגיעה באחד או יותר ממרכיבי שרשרת ייצור האנרגייה, כגון: מושתלי איברים שונים, חולי כליה, חולי מחלות מעי דלקתיות, חולי סוכרת ועוד, שעבורם יכולה הבדיקה לספק מידע קליני רלוונטי נוסף. ניתן לבצע בדיקה זו במעבדת המאמץ הפועלת במרפאה הקרדיולוגית, בשיתוף עם מרפאת הספורט, בביה"ח אדמונד וליל ספרא לילדים בתל השומר (לילדים עם מחלות רקע בעיקר), במרכז לרפואת ספורט ב"הדסה אופטימל" בירושלים, ובמרכזי רפואת ספורט נוספים. אנו ממליצים כי בעלי מחלות רקע משמעותיות ייבדקו בבית חולים.

References

1. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, *et al.* Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. Ann Thorac Surg 2008;85:818-821
2. Rhodes J, Ubeda Tikkanen A, Jenkins KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. Circulation 2010;122:1957-1967
3. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, *et al.* Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. Arch Intern Med 2010;170:1247-1255
4. Järvelä LS, Niinikoski H, Lähteenmäki PM, *et al.* Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. J Cancer Surviv 2010;4:339-345

5. van Brussel M, Takken T, van der Net J, *et al.* Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. Pediatr Rehabil 2006;9:267-274
6. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. Thorax 2005;60:50-54
7. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, *et al.* Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. Radiology 2006;240:236–245
8. Bell SC, Morris NR. Exercise testing in patients with cystic fibrosis: why and which? J Cyst Fibros 2010;9:299-301
9. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, *et al.* L-carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: A pilot study. J Inherit Metab Dis 2005;28:141-152
10. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. NEJM 2003;349:2503-2509

גמגום בגיל הרך

ד"ר רות עזרתי,
ד"ר עופר אמיר

הגדרה ותיאור כללי

גמגום הוא אחת מהפרעות הדיבור הבולטות שיכולות להופיע במהלך שנות הילדות המוקדמות. אף שזיהוי של הגמגום ע"י אנשים לא מקצועיים נחשב אינטואיטיבי ופשוט, קיים קושי לגבש הגדרה קלינית-מקצועית לגמגום, שתהיה מוסכמת על אנשי המחקר והקליניקה. במהלך השנים הוצעו הגדרות שונות לגמגום. ארגון הבריאות הבין-לאומי (WHO) הגדיר ב-1977 את הגמגום כהפרעה בשטף הדיבור, שבה הפרט יודע מה ברצונו לומר, אך מתקשה בכך מפעם לפעם, בשל חזרות, הארכות או עצירות לא רצוניות של צלילי הדיבור. בשנת 2007 עדכן הארגון את ההגדרה, והוסיף כי הגמגום צריך להיחשב כהפרעה, רק אם חומרתו ניכרת ופוגעת באופן משמעותי בשטף הדיבור.

ה-DSM-IV מגדיר גמגום כהפרעה בשטף ובתזמון הדיבור, שאינה מתאימה לגיל הדובר. הגמגום יכול להתאפיין בחזרות של צלילים או הברות, הארכות של צלילי דיבור, מילות פקק, הפסקות בתוך המילה, עצירות נשמעות או שקטות, החלפת מילים, מתח פיזי המלווה את הפקת הדיבור וחזרות על מילים בנות הברה בודדת. הגמגום עלול לפגוע בהישגים האקדמיים או התעסוקתיים, ויכול להשפיע על התקשורת החברתית. חומרת הגמגום נוטה להשתנות במצבים חברתיים שונים, והיא יכולה להחמיר במצבים שבהם קיים לחץ תקשורתי גבוה (כגון: דיבור מול קהל או דיבור עם דמות סמכותית). לעתים קרובות הגמגום אינו מתרחש במצבים, כגון: שירה, דיבור עצמי או בעת דיבור עם חיית מחמד.

אפידמיולוגיה

שכיחות הגמגום באוכלוסייה מוערכת ב-1%. לעומת זאת, בגיל הרך כ-5% מהילדים מציגים סימפטומים של גמגום. דהיינו, הופעת הגמגום אופיינית לשנות הילדות, וכ-80% מהילדים המגמגמים צפויים להחלים מהגמגום במהלך שנות הילדות. ההחלמה הספונטנית מתרחשת, במרבית המקרים, במהלך 18 החודשים הראשונים מהופעת הגמגום, אך היא יכולה להתרחש בתוך חמש שנים. הגמגום נפוץ יותר בקרב בנים, ובשנות הילדות היחס בין בנים לבנות עומד על 1:2. יחס זה משתנה בהדרגה, ובשנות הבגרות היחס משתנה ועומד על 1:5. הדבר נובע מכך שההחלמה מהגמגום שכיחה יותר בקרב בנות. במרבית המקרים מופיע הגמגום (Onset) מגיל שנתיים עד גיל ארבע שנים, על פי רוב לאחר תקופה של התפתחות דיבור תקינה. הופעת הגמגום יכולה להיות מהירה או הדרגתית, אך מדווח כי במרבית המקרים מופיע הגמגום בתוך ימים ספורים. בעת הופעת הגמגום, ניתן לראות אצל מרבית הילדים, גמגום בחומרה בינונית ואצל כמחצית מהם הגמגום משולב בתנועות לוואי. בדרך כלל מתרחשת הפחתה הדרגתית בחומרת הגמגום במהלך החודשים שלאחר ההופעה הראשונית. המודעות העצמית לקיום הגמגום מתפתחת אצל מרבית הילדים מגיל ארבע עד גיל חמש שנים (Yairi & Ambrose, 2005).

אטיולוגיה

בעבר היה מקובל להסביר את הופעת הגמגום באמצעות מודלים התנהגותיים, והיה מקובל לראות בהורים גורם מעורר או משמר משמעותי בהתפתחות הגמגום. לעומת זאת, בשנים האחרונות מתבססת ההכרה כי המקור הראשוני לגמגום הוא גנטי-אורגני, בעוד ההופעה וההתפתחות של הגמגום נעשות תוך אינטראקציה בין הגורמים הגנטיים לגורמים הסביבתיים. אחד המודלים הקליניים המקובלים בתחום (Demands and Capacities) גורס כי הופעת הגמגום מתרחשת אצל הילד בשלב שבו מתפתחים, בו-זמנית, מספר תחומים המהווים בסיס לדיבור שוטף: מוטוריקה, קוגניציה, שפה, אמוציה וסוציאליזציה. על פי מודל זה, התפתחות מהירה של אחד התחומים הללו, או לחלופין עיכוב בהתפתחות של אחד התחומים יכולים להתבטא, אצל ילדים מסוימים, בהופעת דיבור עם גמגום (Starkweather *et al*, 1990).

הערכה קלינית ואבחון

הפניה הראשונית לאבחון שטף דיבור בגיל הרך נעשית, בדרך כלל, ע"י ההורים. אם המשפחה או המערכת החינוכית מוטרדים מהנושא, יש מקום לפנות לאבחון שטף דיבור ע"י קלינאי תקשורת. אבחון זה כולל בחינה של מאפייני שטף הדיבור, הערכת שפה ראשונית, הערכה מוטורית של מערכת הדיבור, ההתפתחות הרגשית והתקשורתית של הילד והאינטראקציה התקשורתית של ההורים עם הילד. בשלב זה חשוב להבחין בין גמגום לבין חוסר שטף התפתחותי, שהוא תופעה נפוצה בשנות הילדות, שאינה מצריכה התייחסות קלינית. במקרים מסוימים יש צורך לשלול גמגום על רקע נוירוגני (למשל, בעקבות חבלת ראש), שאינו שכיח ואינו אופייני לגמגום התפתחותי של שנות הילדות.

אם במהלך אבחון שטף הדיבור עולה הצורך, יפנה הקלינאי את הילד לגורמי רפואה נוספים, כגון: רופא אא"ג, נוירולוג ילדים, פסיכולוג התפתחותי או קליני, מרפא בעיסוק או פיזיותרפיסט.

טיפול

תחום הטיפול בגמגום בגיל הרך עבר שינויים גדולים בעשרות השנים האחרונות. בעבר נמנעו אנשי המקצוע מלטפל בגמגום אצל ילדים, בשל החשש מהעלאת המודעות של הילד לבעיית הדיבור. מכיוון שהגמגום משפיע על ההתנהגות החברתית של הילד, על דימויו העצמי, על מאפייני הדיבור של ההורים והתקשורת שלהם עם הילד, השתנתה הגישה המקובלת בעולם. כיום קיימת הכרה בחשיבות הרבה של האבחון והטיפול בשלבים המוקדמים של הופעת הגמגום ומומלץ לא להשהות את הפנייה לטיפול.

ניתן לחלק את הגישות המקובלות לטיפול בגמגום בגיל הרך לגישות ישירות ועקיפות. הגישות הישירות מתמקדות במאפייני הדיבור של הילד או בחוויות התקשורתיות שלו. גישות אלה מיועדות לספק לילד כלים להפקת דיבור שוטף יותר, או לשפר את האינטגרציה בין השפה, לדיבור ולעולם הרגשי. לעומתן, הגישות העקיפות רואות בהורים כ"סוכני השינוי" ויכולות לכלול מתן הדרכה וייעוץ. הגישות הללו מתמקדות בהורים כמודל לתקשורת ו/או מיועדות לספק להורים כלים ליצירת שינוי התנהגותי בדיבור של הילד. יש צורך להתאים את הגישה הטיפולית למאפייני הדיבור של הילד ולמאפייני התקשורת המשפחתית.

מקומות טיפול

האבחון והטיפול בילדים עם גמגום מתבצע ע"י קלינאי תקשורת ויכול להתקיים במכוני השמיעה ודיבור של קופות החולים, במרפאות הדיבור של בתי החולים, במכוני התפתחות הילד ובמסגרות פרטיות שונות. קופות החולים משתתפות בעלויות הטיפול במסגרות השונות, בהתאם לכללים שנקבעו על ידי משרד הבריאות.

מקורות מידע נוסף

- אמב"י – ארגון ישראלי המיועד לסייע ולספק מידע לאנשים עם גמגום ולמשפחותיהם: www.ambi.org.il
- אגודת קלינאי התקשורת הישראלית: www.ishla.org.il
- אתר למידע כללי על גמגום: www.mnsu.edu/comdis/kuster

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-4th ed). Washington, DC: British Library Cataloging in Publication Data 1994
2. Starkweather CW, Gottwarld S, Halfond M. Stuttering prevention. Englewood Cliffs NJ: Prentice Hall 1990
3. World Health Organization. Manual of international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death 1977;1. Geneva, Switzerland: World Health Organization
4. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (10th revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization 2007
5. Yairi E, Ambrose NG. Early childhood stuttering. For clinicians by clinicians. Austin, Texas: Pro-ed 2005

יעילות פרוביוטיקה בטיפול במצבים שונים בילדים

ד"ר רון שאול

גסטרואנטרולוג ילדים, מנהל היחידה לגסטרואנטרולוגיה ותזונה, מאייר, בית החולים לילדים, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה; מכבי שירותי בריאות

התינוק נולד עם מערכת עיכול עקרה מחיידקים, ופלורת המעי שהוא רוכש לעצמו מושפעת מגורמים שונים, כמו סוג הלידה (קיסרית או וגינלית), ארץ מפותחת או מתפתחת, מתן אנטיביוטיקה בתקופת היותו יילוד וסוג ההזנה (הנקה או תחליפי חלב פרה).

תינוקות הניזונים מהנקה מפתחים פלורה ספציפית החל מגיל שבוע, המגיעה לשלמות כבר בגיל חודש. בתינוקות המוזנים בתחליפי חלב פרה הפלורה המתגבשת היא שונה. מעבר לגיל שנה היכולת להתערב בהרכב הפלורה היא מועטה והיא נשארת קבועה ללא שינוי כמעט. כיום ידוע שלפלורה הזו יש חשיבות בהתפתחות מערכת החיסון ופיתוח הסבילות לאנטיגנים השונים ובכך יכולת במניעת תופעות אלרגיות שונות.

במחקר היום מסתמנת מודעות הולכת וגוברת לחשיבות של תת-זנים לטיפול במצבים ספציפיים

חיידקים פרוביוטיים מוגדרים כחיידקים, שכאשר הם נבלעים, יש להם אפקט חיובי במניעה ובטיפול במצבים פתולוגיים ספציפיים. חיידקים אלו חייבים להיות לא רעילים ולא גורמי מחלות, הם חייבים לשמור על חיותם (Viability) בזמן האכסון ולשרוד במעבר בקיבה ובמעי הדק. רוב החיידקים הפרוביוטיים הם ממקור הומני, ובעיקר חיידקי חומצה לקטית (המשמשים בתעשיית החלב) וביפידובקטריה. במחקר היום מסתמנת מודעות הולכת וגוברת לחשיבות של תת-זנים לטיפול במצבים ספציפיים.

יעילות הפרוביוטיקה הוכחה במספר מצבים

1. מניעה וטיפול בשלשולים

המנגנונים המוצעים

- שיפור הפלורה הטבעית
- עיכוב גדילת החיידקים הפתוגניים
- עידוד מערכת החיסונית התאית וההומורלית

מחקרים במבוגרים ובילדים הראו שמתן חיידקים פרוביוטיים בתזונה מקצר את המחלה ואת משך ההפרשה של החיידק או הנגיף בצואה. במספר מטה-אנליזות נמצא כי עיקר היתרונות של תכשירים פרוביוטיים הוא קיצור משך השלשולים וירידה של כמות השלשולים בעיקר ביום השלישי. בסקירה שפורסמה לאחרונה על ידי ה-Cochrane ב-2010 נסקרו 63 מחקרים (56 מהם על תינוקות וילדים) על 8,014 משתתפים שהתאימו מבחינה מתודולוגית.

המחקרים היו שונים זה מזה בהגדרות של השלשולים, סיום המחלה, ניהול המחקר, האורגניזם שנבדק, מינון ומאפייני המשתתפים. נראתה השפעה משמעותית על משך השלשול (25 שעות פחות בקבוצת הפרוביוטיקה), שלשול מעבר ל-4 ימים (סיכון יחסי 0.41) ותדירות היציאות ביום השני (ירידה ב-20%). לא היו תופעות לוואי בכל המחקרים שנבדקו. מסקנת המחברים הייתה שיש מקום לטיפול בפרוביוטיקה בשלשולים חריפים במקביל לטיפול ברהידרציה. הם ממליצים לבצע מחקר נוסף להערכת התאמת זנים ספציפיים לאוכלוסיות השונות.

היו לא מעט עבודות, כולל עבודה שבוצעה בארץ, שהראו שניתן להפחית את תחלואת הפעוטות במעונות היום, במתן פרוביוטיקה מניעתית. הדבר נכון גם לנסיעות לארצות מתפתחות. לא מעט עבודות הראו שניתן להפחית את הסיכון לחלות בשלשול המטיילים אם לוקחים פרוביוטיקה מניעתית. במטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה נסקרו 690 עבודות, מתוכן 28 נמצאו מתאימות להכללה. בעבודה נבדקה יעילות השימוש במספר זנים פרוביוטיים במטרה למנוע שלשול שנגרם מנגיפים או משימוש באנטיביוטיקה.

2. שלשול כתוצאה מאנטיביוטיקה (AAD)

אחת הבעיות של טיפולים אנטיביוטיים היא שהם גורמים לנזק לפלורה של המעי. הבעיה נפוצה מאוד, וההערכה היא שכ-30% מהמטופלים באנטיביוטיקה יפתחו שלשולים.

פורסמו מספר עבודות, הן בילדים והן במבוגרים, שהראו שמתן של תכשירים פרוביוטיים יכול למנוע משמעותית שלשול שמקורו טיפול באנטיביוטיקה. האפקט מושג קרוב לוודאי על ידי חיזוק הפלורה ובכך נמנעת היכולת של חיידקים פתוגניים לגדול. זהו אחד התחומים העיקריים שבהם הוכחה יעילות הטיפול בפרוביוטיקה.

3. מניעת תחלואה באשפוז

אחת הבעיות המוכרות באשפוז בבית חולים היא הסיכון לחלות בזיהום נרכש. התופעה נפוצה למדי בעיקר בתינוקות ובילדים צעירים למרות ההקפדה על כללי רחיצת ידיים

והיגיינה. ניתן למנוע זאת על ידי הנקה, אך היו עבודות שהראו שמתן תכשיר פרוביוטי יכול להפחית משמעותית זיהומים הנרכשים בבית חולים.

4. מניעת אלרגיה

פורסמו עבודות מרתקות שהדגימו שמתן תכשיר פרוביוטי לאם עוד במהלך ההיריון ובהמשך לתינוק, יכול להפחית עד חצי את הסיכון לפתח תפרחת עורית אלרגית. כמו כן, באלו שכבר פיתחו את התפרחת, ניתן להוריד משמעותית את החומרה ובכך לחסוך בטיפולים העלולים לגרום לתופעות לוואי קשות. ההשערה היא שחיידקים פרוביוטיים יכולים למנוע חדירה של אנטיגנים שונים שתורמים לתהליך האלרגי או שיש להם יכולת לווסת את תפקודה של מערכת החיסון האחראית על תופעת האלרגיה. אך ראוי לציין כי ההשפעה המטיבה כנראה מוגבלת ביעילותה למקרים קשים יותר. יש מחקרים לאחרונה שלא הצליחו לחזור על ההצלחות של הפרסומים הראשונים בתחום.

5. מחלות מעי דלקתיות

אחד הגורמים העיקריים במחלות אלו הוא הרכב פלורת המעי. באופן תאורטי יכול מתן פרוביוטיקה הגורם לשינוי הרכב הפלורה, להפחית את פעילות המחלה ו/או להאריך את ההפוגות שלה. פורסמו עבודות מרשימות שאחת מהן עסקה במניעת פאוצ'יטיס (דלקת המתפתחת בגדם המעי הדק לאחר כריתת מעי גס בחולים). נמצא, שרק מיעוט מהחולים שקיבלו פרוביוטיקה ועברו כריתה של המעי הגס פיתחו פאוצ'יטיס בהשוואה לחלק הארי של החולים שלא טופלו בפרוביוטיקה שסבלו מסיבוך זה. לאחרונה, יש עבודות המדגימות יעילות פרוביוטיקה בקוליטיס כיבית.

6. מניעת דלקת נמקית של המעי הגס בפגים, NEC (Necrotizing Enter Colitis)

לפגים, ובעיקר לפגים קטנים במיוחד, יש חוסר בשלות של כל מערכות הגוף, מהן מערכת העיכול שעלולה לפתח (ייתכן שבעת חשיפה למזון) דלקת נמקית של המעי הגס. מחלה זו עלולה להיות קשה מאוד, ונעשים ניסיונות רבים להפחית את היארעותה בדרכים שונות, לא תמיד בהצלחה. אחת ההשערות היא שהמחלה נגרמת כי הפלורה בפגים אינה מפותחת דייה, ומושפעת מטיפולים שונים שהוא מקבל ובהם גם אנטיביוטיקה. פורסמו עבודות שחלקן בוצעו גם בישראל שהראו שמתן פרוביוטיקה כטיפול מונע לפגים יכולה להפחית משמעותית את המחלה הזו.

7. קוליק בתינוקות

יש מספר עבודות שפורסמו בשנים האחרונות המראות יעילותו של טיפול פרוביוטי לתינוקות עם קוליק. אין ספק שיש מקום למחקרים נוספים לפני שניתן יהיה להמליץ על טיפול זה בצורה גורפת.

8. יישומים אחרים

פרוביוטיקה נבחנה ונמצאה מועילה גם במצבים כמו:

- תוספת לטיפול במחלה הנגרמת על ידי הליקובקטר פילורי (הן להעלאת שיעור ההצלחה והן להפחתת תופעות לוואי)
- טיפול בתסמונת המעי הרגיש
- טיפול בעצירות בתינוקות
- טיפול באי סבילות ללקטוז (לחלק מחיידקים אלו יכולת להפריש את האנזים המפרק את סוכר החלב)
- טיפול בזיהומים של הנרתיק
- מניעת עששת ועוד

יש די קונצנזוס לגבי הבטיחות של תכשירים פרוביוטיים כולל בתינוקות. זה גם מודגש בסקירה אחרונה על הנושא ב–Pediatrics. חשוב להדגיש שאחת הבעיות המשמעותיות בטיפולים פרוביוטיים היא העובדה שיש סוגים רבים של חיידקים פרוביוטיים, ועל כן חשוב מאוד לחקור ולאפיין כל זן וזן כדי לדעת מהו תפקידו בגוף וכיצד ניתן להשתמש בו שימוש מושכל ובטוח. בעת בחירת תכשיר פרוביוטי, יש לבדוק אם על גבי המוצר מצוינים זן החיידק ותת–הזנים (באמצעות מספור או כיתוב מדויק, לדוגמה: Bifidobacterium Lactis BB12). סימון מסודר ובחירה בחברה אמינה מבטיח בד"כ את יעילותם ושרידותם של החיידקים. נוסף על כך, יש לשים דגש על צורת המתן, נוחות השימוש ועמידות החיידקים.

לסיכום, אין ספק שיש לפרוביוטיקה מקום של כבוד כטיפול שמוכיח את עצמו במספר מצבים קליניים. בעידן זה שבו יש יותר ויותר חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, כל טיפול שיכול למנוע תופעות לוואי של אנטיביוטיקה ולמנוע מתן של אנטיביוטיקה מיותרת הוא מבורך. בעתיד, כנראה, נתאים זנים של חיידקים פרוביוטיים למחלות השונות ובכך נוכל אולי לשפר את הצלחת הטיפול.

References

1. Pediatr Clin North Am 2002;49:127-141
2. Pediatrics 2002;109:956-958
3. Science 2005;308:1635-1638
4. Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl 2):2-7
5. Neonatology 2007;92:64-66
6. Lancet 1994;344:1046-1049
7. Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33(Suppl 2):17-25
8. Pediatrics 2002;109:678-684
9. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003048
10. Pediatrics 2005;115:5-119
11. Lancet Infect Dis 2006;6:374-382
12. BMJ 2007;335:54-55
13. J Pediatr 1999;135:564-568
14. BMJ 2007;335:380

15. J Pediatr 2006;149:367-372
16. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl 2):64-70
17. BMJ 2002;324:1361
18. Am J Gastroenterol 2006;101:812-822
19. J Pediatr 2001;138:361-365
20. Clin Exp Allergy 2000;30:1604-1610
21. Lancet 2001;357:1076-1079
22. Clin Immunol 2007;119:1019-1021
23. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1174-1180
24. Pediatrics 2008;121:850-856
25. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:508-516
26. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:570-579
27. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:569-576
28. Pediatrics 2005;115:1-4
29. J Pediatr 2005;147:192-196
30. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001176
31. Pediatrics 2010;126;1217-1231
32. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048

Wilms' Tumor בדגש גנטי

ד"ר עמית הס,
ד"ר עופרי לביד,
ד"ר נחמה שרון

מחלקת הילדים, יחידה המטואונקולוגית ילדים,
מרכז רפואי צאנז, בית חולים לניאדו, נתניה

מקס וילמס, מנתח גרמני (1867–1918) היה הראשון שתיאר את המבנה ההיסטולוגי של הגידול, ועל שמו נקרא הגידול WT (Wilms' Tumor).

WT הוא הגידול הכלייתי הממאיר הנפוץ ביותר בילדים, מקורו בתאים עוברייים הקרואים תאים נפרובלסטיים המעורבים בהתפתחות הכליה בחיים העוברים, ואינם מצויים באופן נורמלי בכליה לאחר הלידה. הוא מוכר אף בשם נפרובלסטומה.

אפידמיולוגיה

הגידול על שם וילמס נדיר יחסית. הוא מהווה כ-6% מכלל הגידולים הממאירים בילדים צעירים מגיל 15 שנים. כ-500 מקרים חדשים מאובחנים בכל שנה בארה"ב, ההיארעות היא של 0.8 מקרים לכל 10,000 ילדים. זה הגידול התוך-בטני השני בשכיחותו בילדים (אחרי נוירובלסטומה).

כ-75% מהמקרים מאובחנים בילדים צעירים מגיל 5 שנים, עם שיא בילדים בני שנתיים עד חמש שנים. הגידול נדיר במבוגרים. לרוב הוא מופיע בכליה אחת, אולם עד 7% מהמקרים הם בילטראליים. שכיחות הגידול שווה בין בנים לבנות. הוא שכיח יותר בגזע השחור.

במשפחות מסוימות יש נטייה גנטית לפתח גידול מסוג זה, במקרים אלו הגידול יופיע לפני גיל שנתיים, יהיה שיעור גבוה של פגיעה בשתי הכליות, ולעתים קרובות יהיו לאותו פרט מומים מולדים אחרים (אנירידיה, מלפורמציות אורינריות וכו').

אטיולוגיה

האטיולוגיה לגידול ע"ש וילמס גם כיום אינה ידועה במלואה, אך ידועות כיום מספר מוטציות גנטיות המשתתפות בתהליך התפתחות הגידול (WT1 ,WT2).

מרבית המקרים של WT הם ספורדיים, ואולם הוא מופיע גם בתסמונות גנטיות (**טבלה 1**), או מתייצג במשפחות בתורשה אוטוזומלית דומיננטית.

התסמונות הגנטיות הידועות הן: WAGR (חוסר של הקשתית בעין, אנומליות של מערכת השתן ופיגור שכלי), Beckwith Wiedemann (מקרוגלוסיה, אורגנו מגליה, המי-היפרטרופיה והיפוגליקמיה בתקופת היילוד) ו-Denys-Drash Syndrome (מלפורמציה במערכת השתן והמין) (1).

Bilateral Wilms' Tumor

בכ-7% מהחולים הפגיעה היא בשתי הכליות, לרוב בחולים עם הנטייה התורשתית. בדרך כלל האבחנה נעשית בו-זמנית בשתי הכליות (Synchronous).

גידול משני מתפתח ב-1%-3% מהילדים שטופלו בהצלחה בגידול ראשוני (Metachronous). בקבוצת הסיכון ילדים

טבלה 1: Congenital Syndromes Associated with Wilms' Tumor

Syndrome	Characteristics	Chromosomal Locus	Genetic Change	Incidence of Wilms' Tumor
WAGR	Aniridia, Genitourinary Malformations, Mental Retardation, Wilms' Tumor	11p13	Monoalletic Deletion at Chromosome 11p13	>30%
Denys-Drash	Intersexual Disorders, **Nephropathy, Wilms' Tumor	11p13	WTI Point Mutation	>90%
Bekwith-Weidemann	Macroglossia, Organomegaly, Hemihypertrophy, Neonatal Hypoglycemia, Embryonal Tumors	11p15	Duplication of Paternal Allele	<5%

*Data on incidence are from the following studies: WAGR Syndrome, Narahara et al and Riccardi et al, Denys-Drash Syndrome, Haber et al, and Jadresic et al, and Beckwith-Wiedemann Syndrome, Wiedemann.
**The external genitalia are often ambiguous in patients with a 46.XY karyotype but appear in most patients with a 46.XX karyotype. The internal reproductive organs can be affected in any patient with the Denys-Drash Syndrome.

שאובחנו בגיל צעיר מגיל שנה, או כאלה שבהיסטולוגיה של הכליה שנכרתה נמצאו צברים של Nephrogenic Rests. באוכלוסייה זו דרוש לבצע על-קול (US) של הבטן בתדירות גבוהה במיוחד כדי לבצע אבחון מוקדם של Metachronous Bilateral Wilms Tumor (3,2).

פתולוגיה

במרבית החולים נמצא הגידול בכליה אחת, בפחות מ-7% מהמקרים מאובחן הגידול בשתי הכליות. צבעו של הגידול הוא לבן-אפור. לרוב הוא עטוף בקפסולה ולא חוצה את קו האמצע של הבטן. הגידול מורכב משלוש שכבות תאים: בלסטמה (Blastema), מזנכימה (Mesenchyme), אפיתל (Epithelium) תאים פרימיטיביים.

ישנה חלוקה היסטולוגית נוספת לשלוש תת-קבוצות על פי דרגת בשלות התאים וסוגי התאים: באחת דרגת המיון גבוהה – Favorable or Low Risk – בשנייה, דרגת בשלות נמוכה יותר ונכנסת לקבוצת ה-Intermadiate Risk, ובשלישית תאים מיטוטיים, אנפלסטיים והיא נכנסת לקבוצת ה-High Risk.

בקבוצה השלישית נכנסים הגידולים שאינם וילמס והם:

נפרומה מזו-בלסטית

זהו גידול ממאיר נדיר וסולידי, שנוטה להופיע קרוב לשער הכליה. הגידול מאופיין בתאים פרימיטיביים מאוד, ללא תבנית מסוימת. התאים הם בעלי ציטופלזמה אאוזינופילית, לגידול אין קפסולה, ויש בו פעילות מיטוטית גבוהה.

Clear Cell Sarcoma

זהו גידול ממאיר מוגבל, בעל צבע צהבהב, שמכיל תאים פרימיטיביים עם הרבה פעילות מיטוטית. התאים יכולים להיות אפיתליואידיים או כישוריים. לגידול זה נטייה לשלוח גרורות לריאות ולמוח, ולכן הפרוטוקול הטיפולי אגרסיבי יותר והפרוגנוזה טובה פחות.

Rhabdoid Tumor

גידול ממאיר של תאים אטיפיים עם גרעין גדול ובזופילי, שנקרא כך משום שהתאים מזכירים תאי שריר משורטט פרימיטיביים.

צבעו של הגידול חום, ועל פי ההרכב ההיסטולוגי והאיסטוכימי שלו, מקורו במערכת העצבים.

לסוג זה של גידול יש נטייה מוגברת לשלוח גרורות למוח, לגרום להתפתחות של גידול ראשוני משני במוח, התגובה לטיפול כימותרפי היא נמוכה והפרוגנוזה רעה.

קליניקה

הסימן הנפוץ ביותר (80%) הוא תפיחות הבטן ובמישוש של מסה בטנית שלרוב אינה עוברת את קו האמצע, להבדיל מנוירובלסטומה, לעתים קרובות ללא תלונות נוספות, אך ב-50% היא מלווה בכאב בטן. בכ-25% מן המקרים יש יתר לחץ דם (עקב איסכמיה כלייתית הנובעת מלחץ של הגידול על עורק הכליה). בכ-25% מן המקרים מופיעה המטוריה מיקרוסקופית או מאקרוסקופית. בחלק מן המקרים יש סינדרומים פרה-נאופלסטיים, כגון: עלייה בהפרשת אריתרופויטין, עלייה בהפרשה של ACTH והופעה של היפוגליקמיה. כמו כן, ייתכן חוסר תיאבון וירידה במשקל במקרים מפושטים יותר.

קיים סיווג על פי מקום הגידול (**טבלה 2**):

1 **Stage** – הגידול מוגבל לכליה וניתן לכריתה בשלמותו.

2 **Stage** – הגידול התפשט מחוץ לכליה, אך ניתן לכריתה בשלמותו.

3 **Stage** – פיזור מקומי של הגידול לבטן.

4 **Stage** – מופיעות גרורות המטוגניות רחוקות (השכיח לריאות) בכבד, בעצמות, במוח.

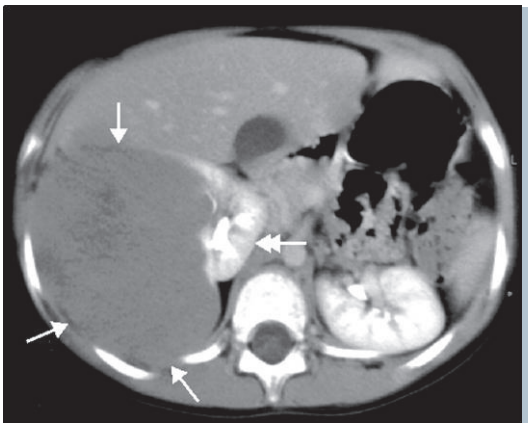
5 **Stage** – הגידול קיים בשתי הכליות.

אבחנה

מלבד בדיקה גופנית שמצביעה במרבית המקרים על קיום של מסה בטנית, יש לבצע בדיקות מעבדה שיכללו: ספירת דם כימיה גדולה (הכוללות תפקודי כליה), שתן לכללית ובדיקות דימות הכוללות על-קול בטן, צילום חזה ו-CT בטן (**תמונה 1**). במקומות מסוימים אף נהוג לבצע CT חזה או MRI.

טבלה 2: Staging System Developed by the Third National Wilms' Tumor Study

Stage	Description
Stage I	Tumor is limited to kidney and is completely excised. Capsular surface intact; no tumor rupture; no residual tumor apparent beyond margins of excision
Stage II	Tumor extends beyond kidney but is completely excised. Regional extension of tumor; vessel infiltration; tumor biopsied or local spillage of tumor confined to the flank. No residual tumor apparent at or beyond margins of excision
Stage III	Residual non-hematogenous tumor confined to the abdomen. Lymph node involvement of hilus, periaortic chains, or beyond; diffuse peritoneal contamination by tumor spillage; peritoneal implants of tumor, tumor extends beyond surgical margins microscopically or macroscopically; tumor not completely removable because of local infiltration into vital structures
Stage IV	Deposits beyond stage III (e.g., lung, liver, bone, brain)
Stage V	Bilateral renal involvement at diagnosis



תמונה 1

ביולוגיה מולקולרית

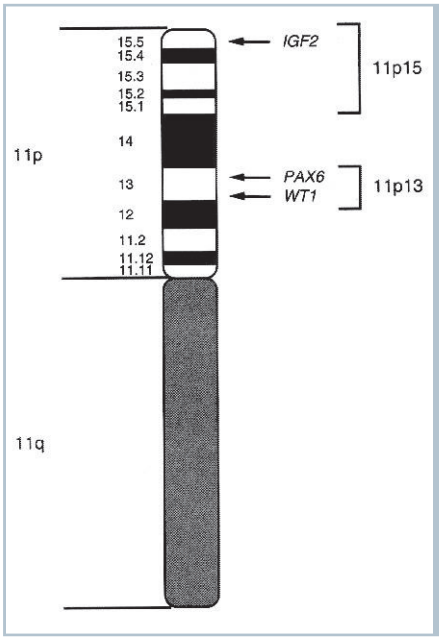
היפותזת שני האירועים

ב-1971 הציע קנודסון (Knudson) מודל להסברת הופעה בגיל מוקדם ודו-צדדית של גידולי עיניים אצל ילדים עם היסטוריה משפחתית של רטינובלסטומה, לעומת הופעה חד-צדדית במקרים ספורדיים. שנה לאחר מכן הוצע מודל דומה להופעת וילמס. המודל צופה כי היווצרות גידול תלויה בשני אירועים גנטיים מגבילי קצב. לילד עם רגישות גנטית יש פגיעה מבנית ראשונית, מורשת מאחד ההורים או בשל מוטציה ספונטנית. דרוש אירוע גנטי נוסף כדי שייווצר גידול, והסיכוי להיווצרות גידול בילדים אלו גדול בהרבה מזה של המקרים הספורדיים שבהם דרושות שתי מוטציות נדירות, בלתי תלויות זו בזו. מחקרים גנטיים נוספים של מספר גידולים אישרו את תאוריית שני האירועים, כשהראו כי שני האירועים הגנטיים המשוערים נגרמים על ידי שיתוק (אינאקטיבציה) של שני האללים של הגן מדכא-הגידול. במקרים רבים, האלל הראשון משותק על ידי מוטציה בתוך הגן עצמו, ואילו האלל השני משותק על ידי איבוד חומר כרומוזומלי, שנחשף על ידי איבוד הטרוזיגוטיות, לכאורה, באחד או יותר אתרים פולימורפיים סמוכים (LOH). מנגנונים גנטיים כאלו אפשרו מיקום כרומוזומלי של גנים הקשורים בסוגי סרטן שונים, כולל גידול וילמס (4).

WT1 – גן מדכא הגידול בכרומוזום 11p13

ב-1964 דיווחו מילר וחב' על קשר בין אנירידיה (Aniridia), אנומליה מולדת של הקשתית, לווילמס. בעקבות זאת, קומפלקס נדיר של אנומליות התפתחותיות, כולל אנירידיה, מלפורמציה גניטואורינרית ופיגור שכלי, נמצא קשור בסבירות גבוהה (יותר מ-30%) להתפתחות גידול וילמס (WAGR Syndrome).

ניתוח הקריוטיפ של ילדים עם סינדרום WAGR הדגים מחיקה בזרוע הקצרה של עותק אחד של כרומוזום 11, ברצועת p13 (**תמונה 2**). מחיקה ראשונית זו נתנה את הרמז הראשון למיקום גן המעורב בהיווצרות גידול וילמס. כעת ידוע כי המחיקה ב-WAGR כוללת בתוכה מספר גנים סמוכים, כולל הגן לאנירידיה – PAX6, והגן המדכא גידול וילמס – WT1. איבוד אלל אחד של PAX6 אחראי לאנירידיה, ואילו מוטציה באחד מהאללים של WT1 עלולה לגרום לפגיעה גניטואורינרית, נוסף על האירוע הראשון המבני הדרוש להיווצרות גידול וילמס. עם זאת, החלק של מוטציות ב-WT1 בחולים עם וילמס חד-צדדי וללא פגמים מולדים נוספים הוא מוגבל, דבר שמצביע על כך כי קיים יותר מאזור גנטי אחד המעורב בהתפתחות גידול וילמס (5-7).



תמונה 2: Chromosomal Location of the Wilms' Tumor-Suppressor Gene WT1, the Aniridia Gene PAX6 (Both at Chromosome 11p13), and the IGF2 Gene (at Chromosome 11p15.5)

WT2 (Wilms' Tumor 2 Gene)

גן נוסף האחראי על WT הוא WT2 המצוי על כרומוזום 15.5P11, ומוטציה בו גורמת לתסמונת Beckwith-Wiedemann. כב-3% מהילדים עם WT יש שינוי בגן הזה ללא סימנים של התסמונת. אלו הילדים שלהם נטייה גדולה יותר לפתח גידול בשתי הכליות. ב-WT ספורדי ליותר מ-80% יש LOH בתאים הסומטיים או איבוד חומר בכרומוזום 15.5P11 (8).

Nephrogenic Rests

נוכחות גידול וילמס בכליה קשור לעתים קרובות לבעיות בתהליך התפתחות הכליה. Nephrogenic Rests הם מוקדים קטנים של תאים בלסטמיים פרימיטיביים היכולים להימצא בכליות של יילודים. הכליות של מרבית הילדים עם נטייה גנטית ל-WT, מכילים מוקדים כאלו ומהווים הוכחה לפגם בסיסי בהתפתחות הכליה. עם זאת, גם ל-25-40 אחוזים מהילדים עם WT ספורדי ניתן למצוא בכליה צברים של תאים בלסטמיים ברקמה הבריאה. צברי תאים אלו מקורם בתא אב משותף שממנו מתפתח קלון של תאים. המהלך הטבעי של צבר תאים זה משתנה: חלקם יסווגו באופן ספונטני, ואילו האחרים יתפתחו לגידול מסוג WT.

העובדה שבתסמונת Beckwith Wiedeman (11p13) הגידולים מתפתחים באזור הפריפרי של אונת הכליה (p1511), ואילו באברציות גנטיות אחרות מיקום הגידול באזורים אינטרלובריים, מרמזת כי לגנים השונים של WT תפקידים שונים בתהליך התפתחות הכליה, וכי אינאקטיבציה שלהם יכולה להפריע להתפתחות תקינה של הכליה בזמנים שונים (9).

Chromosomal Location of the Wilms' Tumor-Suppressor Gene WT1, the Aniridia Gene PAX6 (Both at Chromosome 11p13), and the IGF2 Gene (at Chromosome 11p15.5).

WTX (Other Genes –Wilms' Tumor Gene on the X Chromosome)

הגן WTX נמצא על כרומוזום X ולו תפקיד חשוב בהתפתחות הנורמלית של הכליה. מוטציה בגן מתרחשת ב–17% מ–WT, שווה בין זכרים לנקבות והוא מושבת בכשליש מ–WT אך לא נראה מוטציה בגרמלין בחולי WT (10).

בתוך כרומוזום 16q ו–p1 יש עדות לגנים מעכבים או מפעילים של הגידול (Tumor–Suppressor Or Tumor–Progressive Genes) ב–17% וב–11%, בהתאמה. לחולים אלו יש פרוגנוזה רעה עם אחוזי רילפס גבוהים, וילדים כאלו גם אם הם בעלי היסטולוגיה טובה, יקבלו טיפול אגרסיבי (12,11).

Genetics of Familial Wilms' Tumor

למרות מספר רב של גנים המעורבים ב–WT, המחלה לרוב איננה תורשתית. בכ–2% יש סיפור משפחתי. לאחים לילדים עם WT שכיחות נמוכה לפתח את הגידול. ילדים לאחד מההורים שחלה בגידול מהסוג הספורדי והחד–צדדי שכיחות נמוכה מ–2%.

אבחנה מבדלת

ממצאים שפירים, כגון מבנים ציסטיים שונים (Polycystic Kidney, Multicystic Kidney, Hydronephrosis וכו') שניתן לאבחן לרוב באמצעות על–קול בטן.

הנושא החשוב ביותר באבחנה המבדלת הוא התשובה לשאלה אם מדובר בנוירובלסטומה או שלא, שכן הטיפול בשני גידולים אלה הוא שונה לחלוטין. מקור הגידול האחרון הוא בלוטת האדרנל, הגידול עצמו עובר את קו האמצע וזאת ניתן לבחון באמצעות על–קול או MRI וכן באמצעות בדיקות מעבדה, כמו איסוף שתן לקטקולאמין. גידול ממאיר אחר הוא נפרומה מזובלסטית וכן לימפומה לרוב מסוג Burkitt's. כמובן, ביופסיה תפתור את בעיית האבחון.

טיפול

יש שתי קבוצות גדולות שאחראיות על טיפול ב–WT:

The National Wilms' Tumor Study Group in North (cog) America The International Society of Pediatric (SIOP) Oncology, Involving European.

הראשונה דוגלת בכריתת הגידול עם הכליה עצמה ולאחר מכן מתן כימותרפיה ובמידת הצורך הקרנות, והשנייה במתן כימותרפיה לפני כריתת הגידול (ללא ביצוע ביופסיה) ובשלב מאוחר יותר כריתת שארית הגידול כולל כריתת הכליה לרוב (13).

הטיפול בגידול הוא כריתה כירורגית, גם אם יש גרורות ריאתיות. במקרים מסוימים ניתן אף לכרות גרורות בריאות ובכבד. הניתוח כולל כריתה של הגידול ושל הכליה, וכן חיפוש גרורות בכבד, בבלוטות הלימפה ובכליה השנייה. הגידול רגיש לכימותרפיה ולקרינה. אם הגידול הוא דו–צדדי (בשתי הכליות) יש לבצע כריתה לכליה הפגועה יותר וכריתה חלקית (כריתת יתד) בכליה הפחות מעורבת, ולאחר מכן הקרנה למקום.

Screening Children Predisposed to Wilms Tumor

ילדים עם מלפורמציה המעלה שכיחות לפתח WT (כמו: Beckwith–Wiedemann Syndrome, WAGR Syndrome, Denys–Drash Syndrome, Hemihypertrophy, or Sporadic Aniridia)

עליהם לעבור על–קול בטן כל שלושה חודשים עד גיל 8 שנים (14).

פרוגנוזה

הפרוגנוזה של WT בילדים השתפרה באופן דרמטי ב–30 השנים האחרונות, ושיעור ההישרדות שעמד בעבר על 30% עומד כיום על 90%. תמורה זו היא תוצאה של שילוב פרוטוקול טיפולי הכולל כריתת הגידול, כימותרפיה ובמצבים מיוחדים גם קרינה.

הפרוגנוזה תלויה בכמה מרכיבים מרכזיים: הביולוגיה המולקולרית של הגידול (LOH for Chromosomes 1p and 16 q), ההיסטולוגיה של הגידול (Favourable Versus Anaplastic), פיזור המחלה, גיל ההופעה והתגובה לטיפול. לרוב, שנתיים ללא מחלה פירושם הבראה.

בחולים המאובחנים בשלב 1 בגיל צעיר משנתיים שיעור ההישרדות הוא 90% ו–80% בגיל מבוגר משנתיים. הפרוגנוזה לשלבים 2 ו–3 היא כ–80% בכל גיל. בכל מקרה של חזרת המחלה, הפרוגנוזה היא גרועה. במקרים כאלו מנסים לשפר את ההישרדות על ידי השתלת מוח עצם אוטולוגית.

בחזית המחקר כיום האתגר לאתר מדדים מולקולריים והיסטולוגיים חדשים היכולים להעיד על דרגת הממאירות, כדי לבנות את הפרוטוקול הטיפולי המתאים לכל חולה. בדרך זו ניתן לתת טיפול אגרסיבי פחות ועם פחות תופעות לוואי למקרים המתאימים (דרגת ממאירות נמוכה), ולעומת זאת במקרים עם דרגת ממאירות גבוהה לטפל בפרוטוקולים אגרסיביים יותר ולעלות את דרגת ההישרדות (15).

References

1. Ng A, Griffiths A, Cole T, *et al.* Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms' tumour: A comprehensive study from a centre serving a large population. Eur J Cancer 2007;43(9):1422-1429
2. Sarhan OM, El-Baz M, Sarhan MM, *et al.* Bilateral Wilms' tumors: Single-center experience with 22 cases and literature review. Urology 2010;76(4):946-951
3. Hamilton TE, Ritchey ML, Argani P, *et al.* Synchronous bilateral Wilm's tumor with complete radiographic response managed without surgical resection: a report from the National Wilm's Tumor Study 4. J Pediatr Surg 2008;43(11):1982-1984
4. Knudson AG. Genetics and the etiology of childhood cancer. Pediatr Res 1976;10(5):513-517
5. WLee SB, Haber DA. ilms' tumor and the WT1 gene. Exp Cell Res 2001;264(1):74-99

6. Davis LK, Meyer KJ, Rudd DS, *et al.* Pax6 3‘ deletion results in aniridia, autism and mental retardation. Hum Genet 2008;123(4):371-378
7. Mahale A, Poornima V, Shrestha M. WAGR syndrome-a case report. Nepal Med Coll J 2007; 9(2):138-140
8. Karnik P, Chen P, Paris M, *et al.* Loss of heterozygosity at chromosome 11p15 in Wilms tumors: identification of two independent regions. Oncogene 1998;17(2):237-240
9. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms‘ tumor. Pediatr Pathol 1990;10(1-2):1-36
10. Wegert J, Wittmann S, Leuschner I, *et al.* WTX inactivation is a frequent, but late event in Wilms tumors without apparent clinical impact. Genes Chromosomes Cancer 2009;48(12):1102-1111
11. Grundy PE, Breslow N, Li S, *et al.* 1p and 16q is an Adverse Prognostic Factor in Favorable Histology Wilms‘ Tumor. A Report from the National Wilms‘ Tumor Study Group. Loss of Heterozygosity for Chromosomes Clin Oncol 2005;23:7312–7321
12. Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V. Wilms tumor genetics: mutations in WT1, WTX, and CTNNB1 account for only about one-third of tumors. Genes Chromosomes Cancer 2008;47(6):461-470
13. Management of Wilms‘ tumor: NWTS vs SIOP. J Indian Assoc Pediatric Surg 2009;14(1):6-14. Hum Genet 1994;94(4):331-338
14. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, *et al.* Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms‘ tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin 2000;18(10):2026-2031
15. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, *et al.* Management of Wilms‘ tumour: Current practice and future goals. Lancet Oncol 2004;5:37-46

שיתוק המקלעת הברכיאלית בתינוקות

ד"ר נועם בור
מנהל היחידה לאורתופדיית ילדים, מרכז רפואי העמק, עפולה

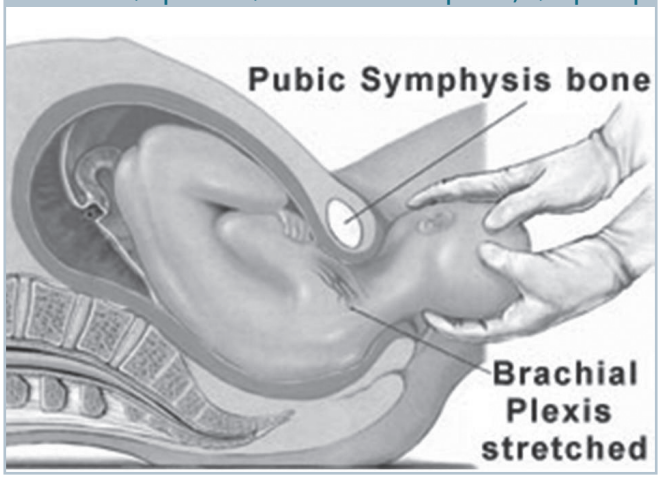
הקדמה

השם Obstetric Paralysis, כמצב לאחר חבלה, נקבע עוד בשנת 1867 על ידי Duchenne de Boulogne. חבלה זאת נגרמת לאחר לידה טראומטית עם פגיעה במקלעת הברכיאלית, כאשר הגפה העליונה של היילוד משותקת חלקית או מלא, בעיקר בשעות הראשונות שלאחר הלידה. שכיחות התופעה 0.13 עד 3.6 מקרים לכל 1,000 לידות.

מספר גורמי סיכון לפגיעה במקלעת הברכיאלית

1. נשים חולות סוכרת
2. עלייה ניכרת במשקל האם בזמן ההיריון (יותר מ-20 ק"ג)
3. שיתוק דומה בילדים הקודמים.
4. משקל גבוה של הילוד
5. מצג עכוז ברחם
6. לידות מרובות עוברים
7. תהליך לידה ממושך וקשה
8. לידת מלקחיים
9. עשוי להתרחש גם בלידה שמבוצעת בניתוח קיסרי
10. מצוקה עוברית בעת הלידה (בכ-44% מהמקרים), זאת כתוצאה מהיפוטוניה של שרירי הכתף, אלו פחות מגנים על המקלעת בעיקר בעת משיכה שלה

תמונה 1: משיכת ראש, זרוע, כתף או יד של היילוד בעת לידה קשה קורעת, מנתקת או מותחת את עצבי המקלעת



הפגיעה במקלעת הברכיאלית מוגדרת כ"פגיעת משיכה" (Traction Injury). בלידות קשות משיכת הראש, הזרוע, כתף או יד של היילוד בעת הלידה קורעת, מנתקת או מותחת את עצבי המקלעת (**תמונה 1**). ככל שהמשיכה חזקה יותר, כך ייפגעו יותר עצבים, תחילה אלו הגבוהים יותר במקלעת, ובהדרגה כל השאר. לעתים נלווה לשיתוק שבר של עצם הבריח או שבר של עצם הזרוע. האבחנה נעשית על סמך הבדיקה הקלינית.

את התינוק יש לבדוק כאשר הוא שוכב על הגב ועל הבטן. יש לשים לב במיוחד לתנועות ספונטניות של הגפה העליונה. יש למשש את שרירי הגפה, לחוש את טונוס השרירים, לשים לב להתכווצות ספונטנית שלהם.

באבחנה המבדלת יש לשלול מספר פתולוגיות העשויות לגרום לשיתוק מדומה (Pseodo-Paralysis) של הגפה: א. פגיעה או שבר בחוליות הצוואר; ב. שבר של עצם הבריח או הזרוע; ג. זיהום חיידקי חריף של פרק הכתף (Septic Arthritis) או דלקת חריפה (אוסטאומיאליטיס) של עצם הזרוע.

אנטומיית הפגיעה

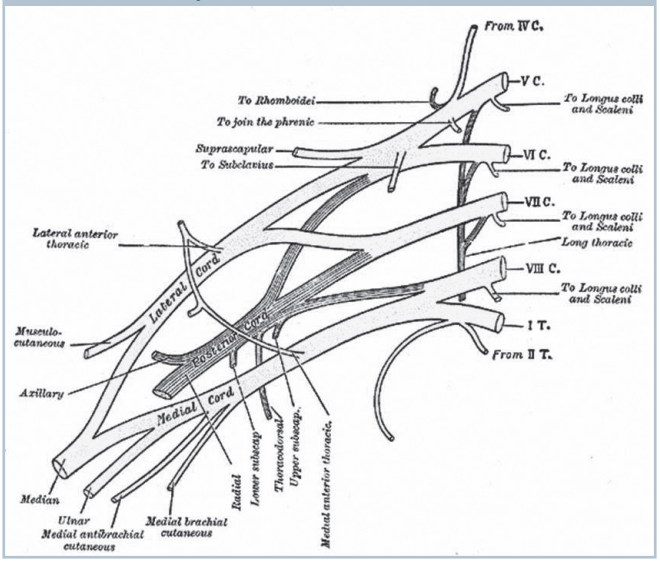
הסוג הנפוץ יותר של שיתוק המקלעת הברכיאלית פוגע בשורשי העצבים העליונים שלה, בעיקר C5 ו-C6, במיקום האנטומי המוגדר כפוסט-גנגליוני, והמוכר יותר בשם Erb's Palsy (**תמונה 2**). בשל כך ייפגעו השרירים הבאים המעוצבבים על ידי השורשים הנ"ל:

1. שרירי ה"שרוולית המסובבת" (סופראספינטוס, אינפראספינטוס, Teres Major).
2. דלטואיד
3. בייספס
4. הברכיאליס הקדמי
5. הסופינטור

קלינית, הגפה מקובעת בתנוחה המכונה "תשר מלצרים": הכתף במנח של סיבוב פנימי, המרפק בתנוחת יישור, האמה מסובבת פנימה (תנוחת פרונציה), ושורש כף היד בעמדת כפיפה (**תמונה 3**).

נדיר יותר המצב שבו קיימת פגיעה שלמה של כל שורשי המקלעת (C5-T1), במצב זה גפת התינוק משותקת לחלוטין. תסמונת Horner (תמונה 4) עשויה להתלוות לו ובה נפגעים

תמונה 2: שיתוק המקלעת הברכיאלית הפוגע בשורשי העצבים העליונים שלה, בעיקר C5 ו-C6, במיקום האנטומי המוגדר כפוסט-גנגליוני, והמוכר יותר בשם Erb's Palsy



במיוחד גם שורשי העצבים C8-T1 (מיקומה האנטומי של הפגיעה יהיה בדרך כלל פרה-גנגליוני) עם צניחה של העפעף בצד הגפה המשותקת, היצרות של אישון העין (Ptosis), העין שקועה (Enophthamus), היעדר זעה בצד הפגוע.

כל זאת גם על רקע פגיעה במערכת העצבים הסימפתטית. במצב של שיתוק קיצוני כזה, בדרך כלל גם העצב הפרני פגוע, עם שיתוק של שריר הדיאפרגמה. ניתן לאבחן שיתוק כזה על ידי צילום רנטגן של בית החזה. מיקומה האנטומי המדויק של הפגיעה יקבע את הפרוגנוזה להחלמה, בעיקר אם מדובר בפגיעה שהיא פרה-גנגליונית או פוסט-גנגליונית. הגנגליונים ממוקמים בקרבת חוט השדרה (Spinal Cord), ומכילים את העצבים התחושתיים. העצבים המוטוריים נמצאים בחוט השדרה עצמו, בחומר האפור של הקרניים הקדמיות. כאשר הפגיעה בשורשי העצבים מתרחשת לפני הגנגליונים, אלו ניתקים מחוט השדרה, ותוצאת פגיעה זאת ברוב המקרים קשה, וסיכויי התאוששות השרירים המעוצבבים על ידי שורשים אלו, קלושים יותר.

הפרוגנוזה

מקובל לחשוב שכ-80% עד 90% מהתינוקות עם שיתוק המקלעת הברכיאלית יחלימו ממנו בטווח הרחוק (3). אולם, באחוז גבוה מהמקרים אין מדובר בהחלמה נוירולוגית מלאה אף על פי שתפקוד הגפה בטווח הארוך עשוי להיות כמעט ללא שום מגבלות. בחלק מהילדים תהיה הגבלה פסיבית ואקטיבית בתנועת הכתף, או שינויים רנטגניים במבנה מפרק הכתף.

למרות ההתקדמות שחלה בשנים האחרונות בתחום המיילדות, שכיחות השיתוק דווקא עולה בעיקר בשל לידת תינוקות בעלי משקל גבוה.

תמונה 3: הגפה מקובעת בתנוחה המכונה "תשר מלצרים

ברוב המקרים הפגיעה היא בעצבים הגבוהים של המקלעת, ונדיר יותר שכל העצבים פגועים.

ייתכנו שני מצבים קיצוניים מהפגיעה במקלעת

1. שיתוק זמני עם החלמה נוירולוגית כמעט מלאה המתבטאת בפעילות טובה (נגד כוח הכבידה) של שרירי הבייספס והדלטואיד. החלמה כזאת בדרך כלל צפויה בתינוקות שבהם מזהים התאוששות מהירה של השרירים הפגועים עד גיל חודשיים או שלושה. חשיבות רבה מייחסים לפעילות שריר הבייספס או למכופפי המרפק, אבל חשוב מאוד גם לתעד את חזרת פעילות השרירים המיישרים של שורש כף היד, מישרי האצבעות והאגודל והאבדוקטורים של הכתף. בתינוקות שבהם לא מזהים התאוששות של השרירים עד גיל כזה או לפחות עד גיל שלושה חודשים, הפרוגנוזה גרועה יותר.
2. פגיעה קשה מאוד עם שיתוק קבוע מוחלט של הגפה, שבהם הגפה חסרת תפקוד לחלוטין.

הטיפול המומלץ בשני המצבים הקיצוניים הללו

מומלץ טיפול שמרני בקבוצה הראשונה וטיפול ניתוחי בשנייה. ככל שמתארכת תקופת ההחלמה של השרירים, סיכויי ההחלמה שלהם בטווח הרחוק קלושים יותר.

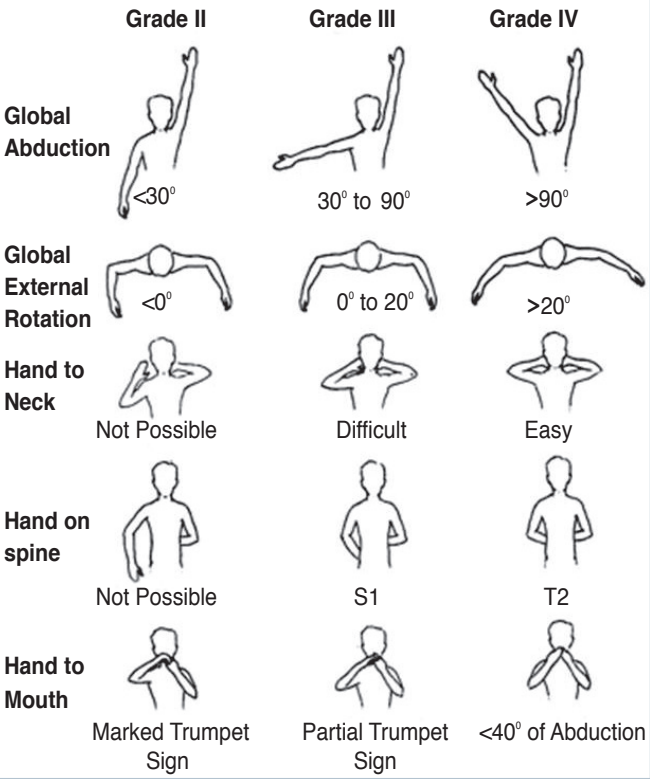
בטווח הרחוק ההגבלה התפקודית הקשה יותר נוצרת עקב קונטרקטורה של הכתף בעמדת סיבוב פנימי קיצוני, זאת בשל שיתוק שרירי הכתף שתפקידם לסובב אותה החוצה, כמו שריר האינפראספינטוס או שרירי הדלטואיד, נגד פעילות טובה של המסובבים הפנימיים (סובסקפולריס) (**תמונה 5**). קונטרקטורה כזאת גורמת עיוות של מפרק הכתף, התפתחות לקויה של הגלנואיד ופריקה אחורית של המפרק (ראש עצם הזרוע נע אחורה, ויוצא מתוך המפרק).

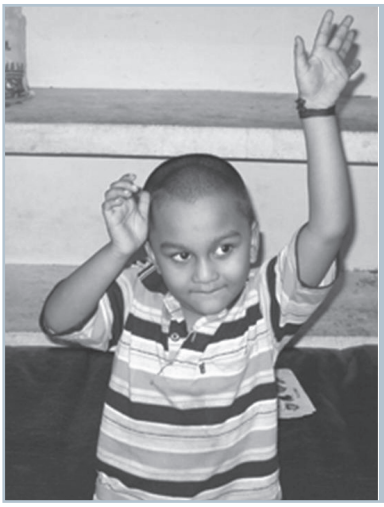
תמונה 4: פגיעה שלמה של כל שורשי המקלעת (C5-T1), מצב הנקרא תסמונת Horner. יכולה להתלוות אליו צניחה של העפעף בצד הגפה המשותקת, היצרות של אישון העין, שקיעה של העין והיעדר זיעה בצד הפגוע

הערכה קלינית של התינוק

הערכה כזאת היא אינה קלה בדרך כלל. בדיקת הולכה חשמלית של העצבים (EMG) בתינוקות אינה אמינה על פי רוב, ולכן הבדיקה הפיזיקלית המדוקדקת של התינוק נשארת כמעט האופציה היחידה. הרופא הפחות מנוסה חושש מבדיקת תינוקות כל כך קטנים, ומתקשה להעריך היטב את כיווני התנועה של הכתף. יש לגרות את התינוק להפעיל אקטיבית את הגפה. למשל, למשוך את תשומת לבו לעבר חפצים שמניעים לפניו (סוכרייה על מקל, שקשוק מפתחות וכו') ובכך לגרום לו להניע את הגפה לעברם. מובן שזה מעשי בגילים היותר גדולים

תמונה 6: מודיפיקציה של הסיווג הקליני ע"ש Mallet





תמונה 5: הגבלה תפקודית קשה יותר עקב קונטרקטורה של הכתף בעמדת סיבוב פנימי קיצוני בשל שיתוק שרירי הכתף שתפקידים לסובב אותה החוצה

ובתינוקות שכבר משתפים פעולה עם הסובבים אותם. גירוי הרפלקסים של התינוק גורם להם להניע את הגפה כמו רפלקס Moro, או שה-Asymmetric Neck Reflex וכו'.

קיימים מספר סיווגים קליניים לשיתוק, אחד מהם הוא מודיפיקציה של הסיווג הקליני ע"ש Mallet (**תמונה 6**) הבודקת כללית את תנועת הגפה במרחב (1). יש בה חמש קטגוריות משניות ודרגת החומרה נקבעת מ-0 (פעילות שרירית מלאה) עד 5 (היעדר תנועה - קונטרקטורה של השרירים).

חמש הקטגוריות של הסיווג הקליני ע"ש Mallet

1. האבדוקציה של הכתף
2. הסיבוב החיצוני
3. היכולת להגיע עם כף היד לצוואר
4. היכולת להגיע עם כף היד לפה
5. היכולת להגיע עם כף היד לגב התחתון (עצם העצה)

החיסרון של הסיווג הזה הוא בכך שהוא בודק קבוצות שרירים ולא כל שריר לחוד, וכן הוא אינו מתייחס לכל מפרק בנפרד. הוא טוב בעיקר לבדיקת תנועת הכתף (הערכת המצב שבו קיימת פגיעה גבוהה של המקלעת), והוא פחות טוב לבדיקת תנועת המרפק, שורש כף היד או האצבעות.

סיווג אחר (**טבלה 1**) שהוצע לאחרונה בבית החולים לילדים בטורונטו, קנדה, מוגדר כ-Active Movement Scale. בסיווג זה נבדקת פעולת השרירים נגד כוח הכבידה ובלעדיה. היא נוחה לשימוש בתינוקות שעדיין אינם משתפים פעולה עם הבודק, ולהערכת תפקוד הגפה לקראת האופציה הניתוחית. הוא מוגבלת כאשר קיימת הגבלה קשה מאוד בתנועת הכתף בעיקר על רקע קונטרקטורה קבועה של שרירי הכתף (3).

סיווג אחר תואר בשנת 1987 על ידי Narakas מחלוצי הניתוחים בשיטת הכירורגיה הזעירה.

בסיווג של Narakas ארבע קבוצות

1. פגיעה של שורשי המקלעת C5-C6. בדרך כלל ב-46% מהמקרים. הפרוגנוזה להחלמה טובה
2. פגיעת שורשי המקלעת C5-C6-C7. ב-29% מהמקרים

3. שיתוק מלא

4. שיתוק מלא מלווה בתסמונת Horner. קבוצה בעלת הפרוגנוזה הגרועה ביותר להחלמה

טבלה 1:

The Active Movement Scale: Observation, Muscle, Grade
Gravity Eliminated*
No Contraction – 0
Contraction, No Motion – 1
Motion ≤1/2 Range – 2
Motion >1/2 Range – 3
Full Motion – 4
Against Gravity
Motion ≤1/2 Range – 5
Motion >1/2 Range – 6
Full Motion – 7

*Active motion through a full range with gravity eliminated must be demonstrated before advancing to a score that denotes motion through the range in the presence of gravity.

אמצעי דימות

אמצעים אלה נועדו בעיקר לבדוק את מבנה מפרק הכתף בתינוקות או הילדים הפגועים. צילום רנטגן רגיל הוא החשוב ביותר, מבוצע מיד בסמוך ללידה כדי לשלול שבר של עצם הזרוע או הבריח. ניתן להיעזר בבדיקת העל-קול (אולטרה-סאונד), בצילום הכתף עם חומר ניגוד בתוכו (ארטרוגרפיה) או על ידי בדיקת התהודה המגנטית (MRI). נכון להיום MRI עדיפה מעצם היותה לא פולשנית ובעלת איכות דימות טובה של המפרק.

הטיפול

הטיפול השמרני

הטיפול הראשוני בשיתוק המקלעת הברכיאלית הוא פיזיותרפיה וריפוי בעיסוק. מתחילים את הטיפולים הללו כשבועיים לאחר הלידה, השלב שבו חולף הכאב החריף. מטרת הטיפול הפיזיותרפי הוא בעיקר לשמר את טווחי התנועה הפסיביים של הכתף, בתקווה שבמקביל גם תשתקם פעילות השרירים.

הטיפול הניתוחי

אם במעקב הקליני אחר התינוק לא מזהים התאוששות של פעילות השרירים, הפתרון המומלץ הוא תיקון העצבים הפגועים בניתוח. זה עשוי לקרות בכ-10% מהמקרים. הניתוח הוא האופציה הטיפולית המועדפת עם סיכויים טובים לשיפור בתפקוד הגפה בעתיד, אף שקביעה זאת אינה החלטית, ויש השוללים גם אותה. אם מחליטים על פעולה ניתוחית, יש לבצע אותה לפני גיל שנה וחצי. תוצאות הניתוחים לאחר גיל זה טובות פחות (1). חילוקי דעות רבים קיימים ביחס להתוויה לניתוח.

הדילמות בפני האורתופד המנתח

א. האם הניתוח ישפר בטווח הקרוב והרחוק את תפקוד הגפה?

ב. מה יהיה עיתוי הניתוח?

מדובר בניתוחים מורכבים המבוצעים רק במרכזים רפואיים המתמחים בתחום הכירורגיה הזעירה (Microsurgery). מובן שאלו מבוצעים רק במקרי השיתוק הקשים ביותר. תוצאות הניתוחים אף פעם אינן מלאות, והגפה אינה חוזרת לתפקוד מלא. במאמר שפורסם בשנת 2004 (4), דיווחו המחברים על שיפור משמעותי בתפקוד כף היד והאצבעות ב-75% מ-73 מהתינוקות שנותחו, במעקב של שמונה שנים. המשקל הממוצע של התינוקות עם שיתוק מלא של המקלעת היה 4,400 גר'. רוב התינוקות נותחו בגילים שבין שלושה חודשים לארבעה חודשים.

מגוון הניתוחים עד גיל שנה הוא גדול, תלוי בגובה ובסוג של הפגיעה של העצבים, החל בתפירת העצבים המנותקים, וכלה בהשתלת עצבים שנלקחים מאזור אחר של הגוף (למשל, העצב הסוראלי שנלקח מהשוק) או העברה של עצבים סמוכים מחוץ למקלעת לאזור הפגיעה (למשל, העצבים האינטרקוסטליים). פירוט של כל הניתוחים בשיטת הכירורגיה הזעירה הוא מעבר למטרת הסקירה הנוכחית.

מספר סוגי ניתוחים קיימים לגיל המבוגר יותר, שמטרתם לשחזר עד כמה שניתן את תנועת הכתף, המרפק או שרש כף היד דרך העברת שרירים בריאים מאזור אחד של הזרוע, הכתף, האמה או שורש כף היד לאזורים אחרים. כעיקרון, מנצלים שרירים שפעילותם בתפקוד הגפה יחסית חשובה פחות, בעזרתם ניתן להקנות לה פונקציות תפקודיות חשובות יותר.

סיכום

רוב התינוקות עם פגיעה במקלעת הברכיאלית שמראים סימני התאוששות בתפקוד שרירי הגפה עד גיל חודשיים, בדרך כלל יתפקדו היטב בהמשך. מצד שני, אם לא מזהים התאוששות בתפקוד הגפה עד גיל שלושה חודשים, הפרוגנוזה להחלמה מלאה או אפילו חלקית היא גרועה יותר, בעיקר מפרק הכתף יהיה מוגבל בתפקודו. ככל שמתאחר השיקום הספונטני של הגפה, ובמיוחד מעבר לגיל חצי שנה, כך פוחתים סיכויי הגפה לתפקד טוב בעתיד. כמובן כאשר הפגיעה במקלעת היא מלאה ומלווה בתסמונת Horner, הפרוגנוזה היא הגרועה ביותר.

ניתוח בשיטת הכירורגיה הזעירה יכול להועיל במקרים הקשים ביותר, אולם אין על כך הסכמה מוחלטת בקרב קהילת האורתופדים בעולם. קיימים ניתוחים משחזרים לגיל המאוחר העשויים לשפר את תפקוד הגפה הפגועה.

References

1. Waters PM. Obstetrical Brachial Plexus Injuries: Evaluation and Management. J Am Acad Orthop Surg 1997;5:205-214
2. Sankar WN, *et al.* Orthopedic Conditions in the Newborn. J Am Acad Orthop Surg 2009;17:112-122

3. Pearl ML. Shoulder Problems in Children With Brachial Plexus Birth Palsy: Evaluation and Treatment. J Am Acad Orthop Surg 2009;17:242-254

4. Haerle M, Gilbert A. Management of Complete Obstetric Brachial Plexus Lesions. J Pediatr Orthop 2004;24:194-200

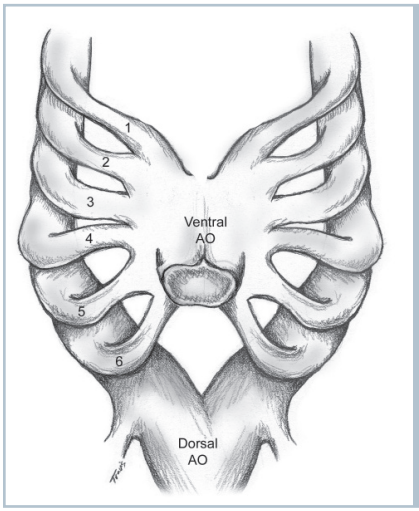
טבעת וסקולרית Vascular Ring (and Sling)

ד"ר אברהם מתתיהו מנהל יחידת לב ילדים, מרכז רפואי קפלן, רחובות

טבעות וסקולריות הן קבוצה של מומים שנובעים מאנומליות בהתפתחות כלי הדם הגדולים. עקב התפתחות זאת יכול להיווצר לחץ על קנה הנשימה ועל הוושט, ובעקבות זאת יופיעו סימפטומים של לחץ על איברים אלה, כמו דיספגיה ודיספגיה.

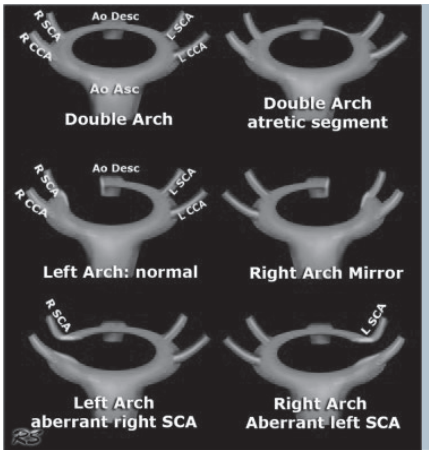
מוקדם בהתפתחות העובר קיימת האאורטה העולה (Ventral Aorta) והאאורטה היורדת (Dorsal Aorta) וביניהן מחברות שש קשתות בכל צד (ימין ושמאל) (**תמונה 1**).

תמונה 1



1. שתי הקשתות הראשונות הופכות לחלק מאספקת הדם העורקית לפנים.
2. הקשתות השלישית מכל צד הופכות לעורקי הקרוטיד.
3. החלק הדורסלי שבין הקשתות השלישית והרביעית מתנוון.
4. הקשת הרביעית היא זו שיוצרת את הקשת האאורטלית הסופית. הקשת הרביעית הימנית הופכת לעורק סובקלביה ימני פרוקסימלי (כאשר החיבור שלה לאאורטה הדורסלית מתנוון), ואילו הקשת הרביעית השמאלית הופכת להיות קשת האאורטה שאנו מכירים.
5. הקשת החמישית מתנוונת דו-צדדית.
6. הקשת השישית הימנית הופכת להיות עורק הריאה הימני הפרוקסימלי, והקשת השמאלית הופכת לעורק ריאה שמאלי. החיבור של קשת זו לאאורטה הדיסטלית הופך להיות הדוקטוס.

תמונה 2



ב**תמונה 2** מתואר שלב שבו הקשת הרביעית הימנית והשמאלית עדיין מחוברות לאאורטה היורדת. ציור זה מקל להבין בצורה אילוסטרטיבית את האנומליות השכיחות.

באופן נורמלי מתנוון החלק הדיסטלי של הקשת הימנית הרביעית, ואז נוצר המבנה הרגיל של קשת שמאלית עם ענף ראשון שהולך ימינה ונותן את העורק ליד ימין ולמוח מימין, המשך הקשת לפני הקנה והוושט ויציאה של עורק הקרוטיד השמאלי ואח"כ העורק ליד שמאל והמשך לאאורטה היורדת.

חוסר ניוון של הקשתות יוצר קשת אאורטה כפולה, וניוון של החלק הדיסטלי של קשת שמאלית יוצר קשת ימנית עם יציאת כלי הדם במנח של תמונת ראי מהמצב השכיח.

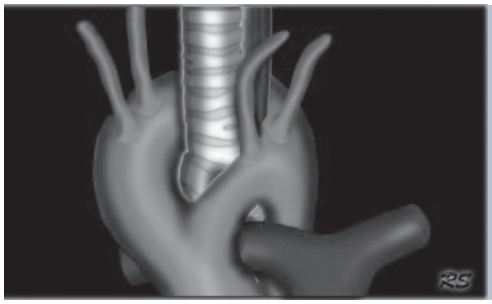
ניוון בין הקרוטיד לסובקלביה (בימין או בשמאל) מסביר את המצב שבו יוצא עורק הסובקלביה הימני אחרון במקרה של קשת שמאלית ואף המצב שבו יוצא הסובקלביה השמאלי אחרון במקרה של קשת ימנית.

את הרוב הגדול (כ-90% מהמקרים) של טבעת וסקולרית שלמה יוצרות שתי צורות אנטומיות

1. קשת אאורטה כפולה (תמונה 3)

שתי הקשתות עוטפות את הקנה והוושט ועלולות ללחוץ עליהם. ברוב המקרים הקשת הימנית היא גדולה יותר. יש מקרים (עד 30%) שהקשת הקטנה יותר, לרוב השמאלית, נשארת רק בצורה של ליגמנט ללא חלל. זה מקשה את האבחנה, אך עדיין גורם ללחץ כי בכל זאת יש טבעת מלאה.

תמונה 3



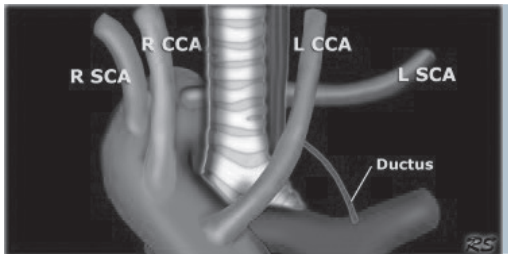
2. טבעת וסקולרית עם קשת ימנית (2 צורות)

א. **בתמונה 4** קשת אאורטה ימנית עם סובקלביה שמאלי אברנטי שיוצא אחרון וכן ליגמנט של הדוקטוס. במקרה זה מהקשת הימנית יוצא ראשון הקרוטיד השמאלי, אחריו הימני, אח"כ הסובקלביה הימני ומאחורי הוושט והקנה יוצא שמאלה אחרון בשורה הסובקלביה השמאלי. משלים את הטבעת הוא לרוב ליגמנט של הדוקטוס שמתחבר בין עורק הריאה ובין האאורטה היורדת או הסובקלביה השמאלית וע"י כך משלים מעין טבעת שלמה (**תמונה 3א**).

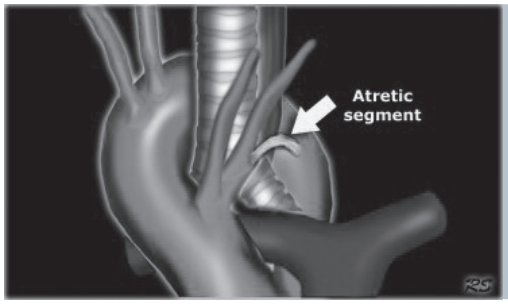
לעתים צורה זו מלווה בבליטה בבסיס של הסובקלביה השמאלית האברנטית שנקראת Kommerell's Diverticulum (**תמונה 4א**).

אם נמצא מצב כזה בניתוח (בהמשך) ברוב המקרים נוהגים לכרות אותו כי תוארו מקרים שבהם אם מסתפקים בניתוק הליגמנט של הדוקטוס, הדיברטיקולום הזה יכול עדיין ללחץ על הוושט. כמו כן, תוארו התפתחות אנאוריזמות ואף דימום מהדיברטיקולום הזה.

תמונה 3א

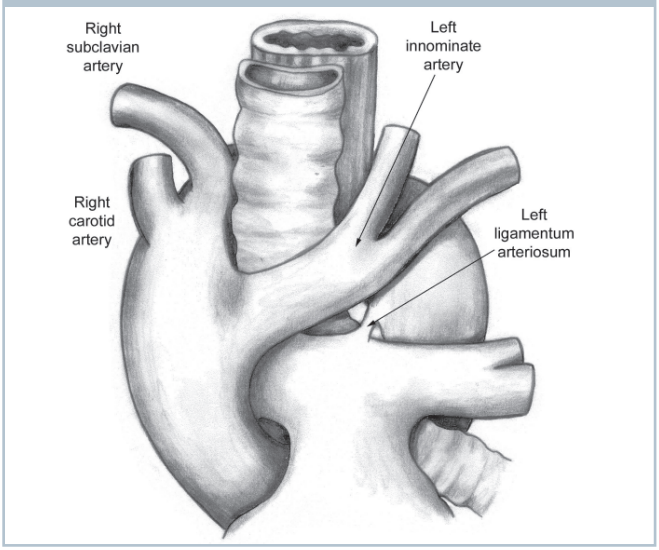


תמונה 4א



ב. צורה נוספת של קשת ימנית שעלולה לגרום לטבעת היא (**תמונה 5**) כשהענפים יוצאים בצורה של תמונת ראי, הענף הראשון הולך קדימה ומתפצל לקרוטיד שמאלי וסובקלביה שמאלי ובהמשך לקרוטיד ימני ולסובקלביה ימני. במקרים אלה הטבעת נסגרת ע"י דוקטוס ליגמנט מימין שמחבר בין עורק הריאה לאאורטה היורדת, והוא עיקר הבעיה (צורה זו שכיחה מעט פחות כגורם לטבעת מאשר הצורה הקודמת של טבעת עם קשת ימנית).

תמונה 5

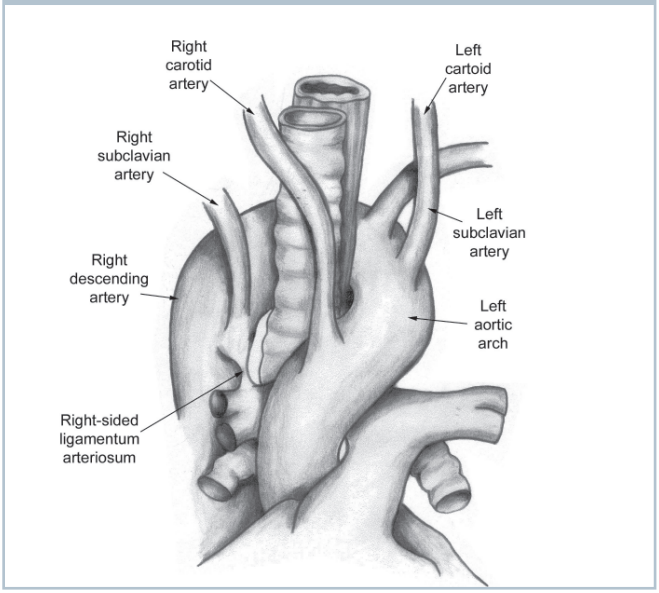


יש לזכור, שקיום קשת ימנית צריך להעלות חשד גם לקיום מום לב. בכשליש מהחולים עם Tetralogy of Fallot וכן בחלק ממקרי Truncus, TGA, Tricuspid Atresia, VSD וכו' יש קשת ימנית. כמו כן, יש קשר בין קשת ימנית לחסר חלקי של כרומוזום 22 (Microdeletion).

תמונה 6: צורה נדירה יותר של Vascular Ring. קשת שמאלית שיורדת מימין עם דוקטוס ליגמנט מימין.

אנומליות של אאורטה שיכולות ללחוץ על הקנה או על הוושט הן בדרך כלל ללא סימפטומים (ללא טבעת ממש)

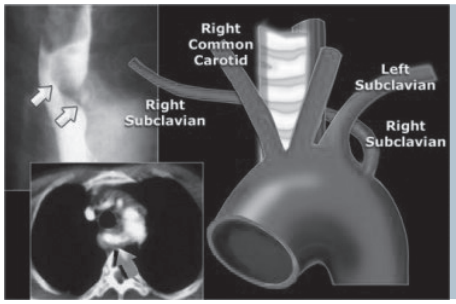
תמונה 6



1. קשת אאורטה שמאלית עם עורק סובקלביה ימני אנומלי שעובר מאחורי הוושט משמאל לימין ועושה אינדנטציה אחורית על הוושט (**תמונה 7**).

צורה אנטומית זו היא שכיחה ביותר (כ-0.5% מכלל האוכלוסייה) וברוב המקרים מתגלה בצורה מקרית, ונדיר שתגרום סימפטומים של דיספגיה.

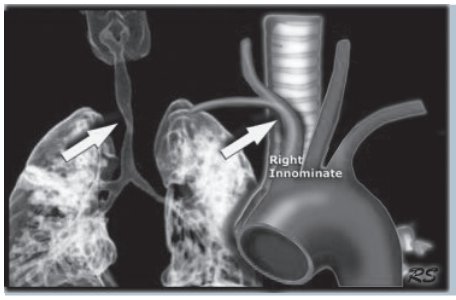
תמונה 7



2. Anomalous Innominate Artery

העורק עלום השם יוצא מעט שמאלה מהרגיל, ויכול ללחוץ מעט על הקנה מלפנים. יש ויכוחים בכלל עד כמה התופעה הזו משמעותית (**תמונה 8**).

תמונה 8



Vascular Sling (Anomalous Left Pulmonary Artery)

ב**תמונה 9** מודגם היחס בין עורק הריאה בכחול שמתפצל לעורק ראה ימני ושמאלי קדמית לקנה (בתרשים רואים גם דוקטוס בסגול).

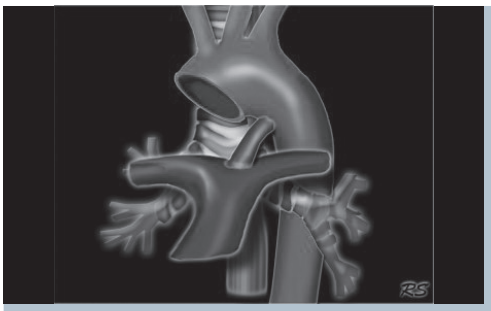
ב**תמונה 10** נראה עורק ריאה ראשי שממנו יוצא עורק ריאה ימני, ובאופן לא תקין עורק ריאה שמאלי יוצא מהימני, עובר מעל ומימין לברונכוס ימני ראשי, מסתובב שמאלה ועובר מאחורי הקנה (בין הקנה לוושט).

בצילום ושט עם בריום נראה לחץ מלפנים על הוושט.

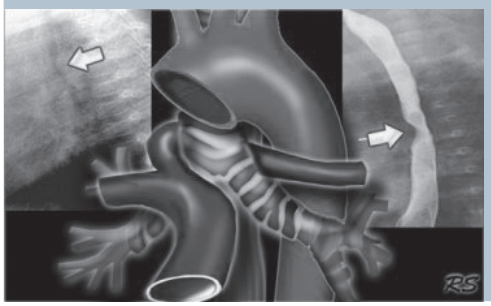
כאן, כאמור, הלחץ אינו ע"י קשתות אאורטה, וסוג זה מכונה Vascular Sling.

החולים לרוב סימפטומטים מאוד, בד"כ מוקדם, כבר בחודש הראשון לחיים. המום מלווה לעתים קרובות באנומליות קשות של הקנה והברונכים כמו: Complete Tracheal Rings, Stenosis, Webs and Tracheomalacia. כמו כן, ב-20% מהמקרים יש גם מומי לב מולדים.

תמונה 9



תמונה 10



ביטוי קליני של טבעות וסקולריות

רוב החולים מופיעים עם סימפטומים בינקות, אך יש לזכור שיש כאלה שהביטוי הקליני מופיע יותר מאוחר, ויש אף כאלה שהם אסימפטומטים ושהאבחנה אצלם נעשתה במקרה (מקובל על רובם שהחולים האסימפטומטים אינם זקוקים לטיפול ניתוחי). הסימפטומים יכולים לכלול סטרידור, הכחלות, צפצופים, קוצר נשימה ושיעול נבחני. לעתים תופעות דמויות אסתמה. לעתים דיספגיה וקשיים באכילה (בולט יותר עם התחלת מוצקים) ולעתים החמרת הבעיה הנשימתית בזמן האוכל. בילדים קטנים לרוב התלונות נשימתיות, בגדולים יותר יש גם תלונות של בליעה.

אבחון

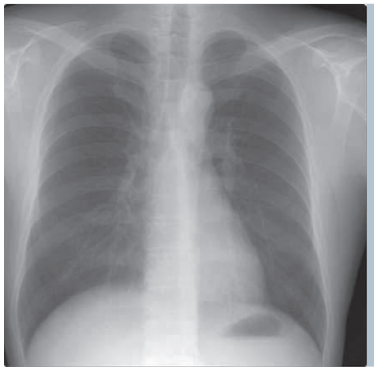
צלום חזה

חשוב לנסות לראות אם יש קשת אאורטה ימנית. קיום קשת ימנית מכוון אותנו לחשוב על אפשרות של טבעת וסקולרית.

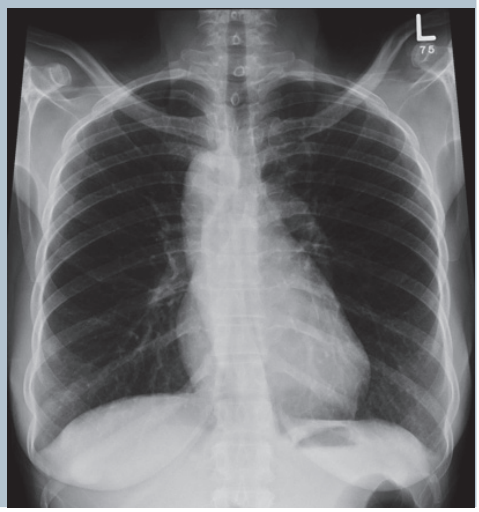
ב**תמונה 11** רואים אינדנטציה על הקנה משמאל, מתאים לקשת אאורטה שמאלית.

ב**תמונה 12** רואים אינדנטציה על הקנה מצד ימין שמחשיד מאוד לקשת ימנית. עוזר הרבה אם משלבים את הצילום גם עם בליעת בריום.

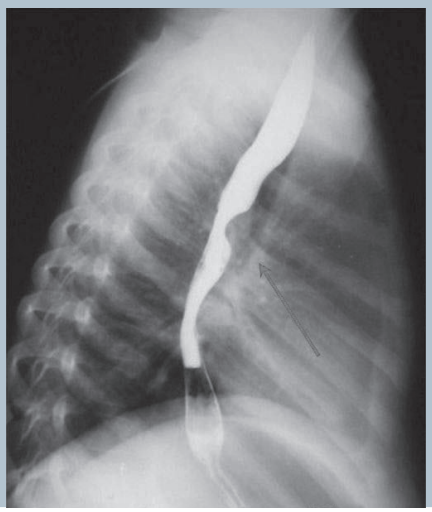
תמונה 11

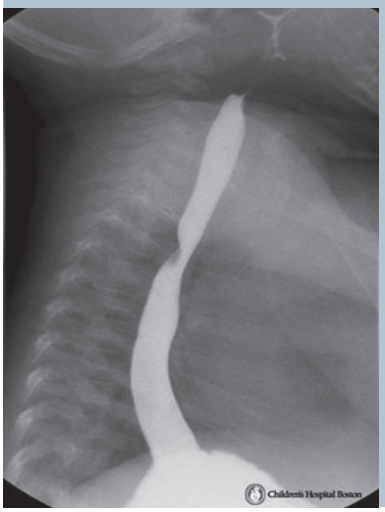


תמונה 12



תמונה 13



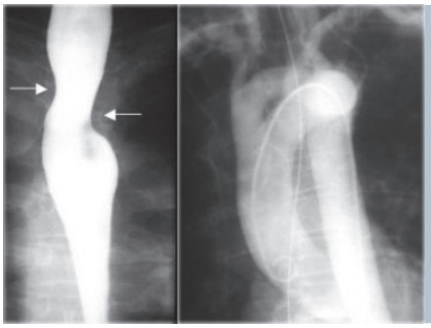


בתמונה 13 נראה לחץ מלפנים על הוושט, ואולי גם אחורי על הקנה, מתאים ל-Vascular Sling כאשר ה-LPA האנומלי עובר בין הקנה לוושט.

ב**תמונה 14** נראה לחץ אחורי אלכסוני על הוושט שאופייני ל-Anomalous Right Subclavia שיוצא אחרון מקשת שמאלית ועובר ימינה מאחורי הוושט.

ב**תמונה 15** נראה לחץ דו-צדדי על הוושט. האינדנטציה מימין (של הקשת הימנית) גבוהה יותר. מתאים ל קשת אאורטה כפולה. בתמונה מימין נראית תמונת אנגיוגרפיה של קשת אאורטה כפולה.

תמונה 15



לאקו-דופלר יש לו חשיבות רבה לאבחנה. ראשית, חשיבותו רבה כדי לשלול טבעת וסקולרית. אנו יכולים לראות את קשת האאורטה ובד"כ את הענפים לראש ולידיים. אפשר לזהות אם הקשת היא ימנית או שמאלית או כפולה.

ניתן לשלול וגם לאבחן Vascular Sling

באקו-דופלר קשה לראות דברים שאין בהם זרימה, כמו אזור אטרטי של חלק מקשת כפולה או ליגמנט של דוקטוס שאין בו זרימה, וכן לא ניתן לראות את הלחץ שנוצר על הקנה או על הוושט. למעשה, בשילוב של הקליניקה, צילום עם בריום ואקו-לב ניתן לאבחן בצורה די טובה את רוב הבעיות, ובהרבה מקרים זה מספיק כדי להחליט על ניתוח. אך, יש בדיקות נוספות כמו CT, CT Angio, MRI שיכולות לתת תמונה יפה יותר של האנטומיה, גם של כלי הדם וגם של הקנה והוושט, ולהראות את היחס ביניהם וגם את סימני הלחץ עליהם.

יש שנמנעים לעשות בדיקות אלו באופן גורף בגלל הקרינה (CT) והצורך בהרדמה במיוחד בילדים קטנים שהם החולים העיקריים (MRI, CT).

אפשרות נוספת היא, כמובן צנתור אנגיוגרפיה, שעושים היום רק במקרים נדירים כאשר העניינים לא ברורים אחרי הבדיקות הלא חודרניות.

במסגרת הבירור של תלונות של חסימה או לחץ בדרכי הנשימה חלק גדול מהילדים יעברו גם בדיקת ברונכוסקופיה. יש חשיבות בבדיקה זו למציאת לחץ פולסטילי על הקנה שמאשר אף הוא אבחנה של טבעת וסקולרית.

תיקון ניתוחי

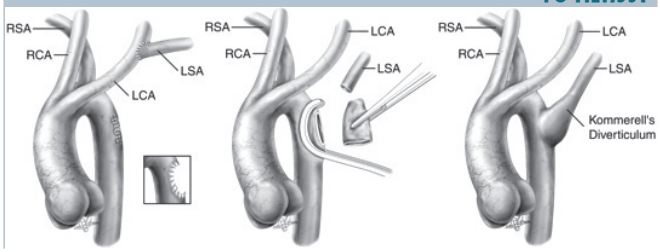
מטרת התיקון היא לפתוח את הטבעת ולהסיר את הלחץ על הקנה ועל הוושט. ברוב המקרים הגישה היא בתורקוטומיה שמאלית. בקשת כפולה נוהגים לחתוך את הקשת הקטנה (השמאלית בד"כ) או את זו האטרטית באזור החיבור לאאורטה היורדת.

לפני הניתוק הכירורג חוסם ע"י Clamps את האזור שהוא רוצה לנתק ובודק את הדפקים בכל מקום (לוודא שהחיתוך לא יפגע באספקת הדם לכל כלי הדם).

במקרים אחרים עם קשת ימנית כאשר הגורם שסוגר את הטבעת הוא הליגמנט של הדוקטוס, בד"כ מספיק לחתוך אותו. אך אם מוצאים גם דיברטיקולום של קומרל, נהוג לכרות אותו גם כן ולחבר את הסובקלביה השמאלי האברנטי לקרוטיד השמאלי (**תמונה 16**).

במקרה של Sling יש שעושים זאת בגישה אמצעית ע"י סטרנוטומיה ומכונת לב ריאה, ומנתקים את העורק השמאלי ממוצאו האנומלי, ומחברים אותו מחדש למקום הנורמלי ב-MPA

תמונה 16



(במקרים אלה שכיחות בעיות של הקנה, כמו טבעות סחוסיות שלמות שמצריכות גם ניתוח מורכב יותר של הקנה עם החלמה ארוכה יותר). חשוב גם לזכור שאם יש מום לב וגם טבעת, יש צורך להתייחס גם לכך.

יש מקרים נדירים, כמו קשת אאורטה שמאלית שיורדת מימין עם דוקטוס ליגמנט ימני שיש צורך ללכת בגישה של תורקוטומיה ימנית לניתוק הליגמנט של הדוקטוס.

בד"כ הניתוח הוא מוצלח, ויש הקלה מיידית בסימפטומים, אך לעתים קרובות ההקלה לא שלמה (כנראה בגלל נזק מסוים – Malacia בקנה באזור המוצר בגלל הלחץ הממושך), אך זה ממשיך להשתפר במשך שבועות וחודשים, לרוב עד לריפוי מלא או כמעט מלא והיעלמות התלונות.

ייתכנו גם סיבוכים בניתוח, שהם נדירים, שהן בעיות רגילות אחרי ניתוחים, כמו תמט ריאתי או דלקת ריאות, תיתכן גם פגיעה בעצב ה-Phrenic עם שיתוק של הסרעפת או פגיעה בעצב ה-Recurrent Laryngeal העובר באזור ושיתוק של מיתר קול. כמו כן, היו גם מקרים של כילותורקס בגלל פגיעה ב-Thoracic Duct. יש מקרים נדירים מאוד שמצריכים התערבות נוספת אם לא שוחרר לגמרי הלחץ של הטבעת.

יש מרכזים מסוימים שמשתמשים בטכניקה של VATS (Video Assisted Thoracic Surgical Techniques). זוהי טכניקה של תורקוסקופיה שבה אין עושים חתך גדול, ומשתמשים דרך חורים קטנים וכלים מיוחדים ומצלמת וידאו כדי לעשות את הניתוח (יש חילוקי דעות לגבי השימוש בטכניקה זו מחשש שליטה פחות טובה בדימום אם יתפתח כזה).

אבחון טרום-לידתי

ברוב המקרים ניתן היום לאבחן קשת אאורטה ימנית ולעתים גם קשת אאורטה כפולה באקו לב עובר. במקרים אלה חשוב לבדוק (FISH Fluorescence in situ Hybridization) ל-22 כדי לשלול די ג'ורג' (Microdeletion of Chromosome 22). כמו כן, חשוב לבדוק את התינוק לאחר הלידה ולברר אם אכן יש טבעת וסקולרית או אם מתפתחים סימפטומים של לחץ על הקנה והוושט.

References

1. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, *et al.* Paediatric Cardiology, Third edition, copyright 2010
2. Vascular Rings (e medicine) Author: Bhimji S. Locum Cardiothoracic and Vascular Surgeon. Saudi Arabia and Middle East Hospitals Updated: 2008
3. Humphrey C, Duncan K, Fletcher S. Decade of experience with vascular rings at a single institution. Pediatrics 2006;117(5):903-908
4. Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, *et al.* Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20(6):553-557
5. McElhinney DB, Clark BJ, Weinberg PM, *et al.* Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. J Am Coll Cardiol 2001;37(8):2114-2119
6. Shah RK, Mora BN, Bacha E, *et al.* The presentation and management of vascular rings: An otolaryngology perspective. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2007;71:57-62