

ילדים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת ילדים | נובמבר-דצמבר 2008 | גיליון מס' 8

A Publication of The MEDICAL Group

טיפול בכאב בילדים 12

הגישה
להיפרכולסטורולמיה
בילדים 2008
06

אנמיה ע"ש פנקוי -
הביולוגיה של המחלה,
הטיפול והמניעה
18

הגישה האבחונית
והטיפולית בילדים
המטופלים בכימותרפיה
עם חום וגניטרופניה
34



דבר העורך



מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' גדעון פרת

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

קוראים יקרים,

מחלות רבות נחשבו כ"מחלות של מבוגרים" - אם בשל שכיחותן הגבוהה בילדים ואם בשל העובדה שהגורמים להן נחשבו באופן מובהק כתלויי גיל. המודעות לכך שהיפרכולסטרולמיה לא מטופלת בילדות עשויה לגרום לתחלואה קרדיוסקולרית בבגרות התפתחה רק בשנים האחרונות. כך גם המודעות לכך שחוסר אבחון נכון של שבץ מוחי עלול לעכב מתן טיפול רפואי מתאים, שעשוי לגרום למוות. כאב, שנחשב "מחלה" של מבוגרים איננו פוסח על ילדים - גם לכך נקדיש כתבה. כך גם לעכירות בקרנית. ועל פתרונות כירורגיים להזעת יתר בכפות הידיים ובכתי השחי שומעים לא מעט - אך כמה מהם מבוצעים בילדים ובבני נוער? ילדים אינם "מבוגרים קטנים". הביטוי בילדים של מחלות "של מבוגרים" שונה, לעתים שונה גם התגובה לטיפול. הגישה לילד הסובל מחייבת מינון שונה, יתר זהירות, לא אחת גם יצירתיות ומלוא חופניים אמפתיים וכמובן - גמישות מחשבתית. בעבר, לדוגמא, אושפזו ילדים החולים במחלה אונקולוגית ופיתחו חוס ונויטרופניה בעקבות הטיפול הכימותרפי בבית חולים, לקבלת טיפול אנטיביוטי רחב טווח תוך ורידי. כיום, מיושמת הגישה המתאימה לחולה טיפול לפי דרגת הסיכון שלו - לעתים אף ללא אשפוז.

כללנו בגיליון זה גם שני מאמרים הסוקרים מחלות תורשתיות נדירות: נוירופיברומטוזיס ואנמיה ע"ש פנקוני. כמו כן, אנחנו מפרסמים מחקר אשר נערך לא מכבר ומצא שהמעטה באכילת בשר ומחסור בוויטמין B12 עלולים לגרום להישגים נמוכים בלימודים.

אני מקווה שתהנו מקריאת המגזין ותפיקו ממנה תועלת. במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il קריאה מהנה ומועילה,

בברכה,

פרופ' גדעון פרת

עורך מדעי

מנהל המחלקה לטיפול נמרץ ילדים ומנהל ביה"ח

ספרא לילדים, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

משתתפים: ד"ר אורית פנחס-חמיאל, ד"ר חופית כהן, ד"ר רחל אפרת, עידית רונן, דניאלה נשרי, פרופ' חנה תמרי, ד"ר רפיק מסאלחה, ד"ר זאיד עפאוי, ד"ר עבדאללה משעל, ד"ר אברהם אלסייד, ד"ר ארקאדי בולותין, ד"ר גל איפרגן, פרופ' יצחק וירגין, ד"ר יוסי רימר, פרופ' זהבי כהן, ד"ר יצחק לוי, פרופ' דוד גרינברג, ד"ר שי מנשקו, ד"ר גילי קנת, ד"ר אריה מרקוביץ

סמנכ"ל: רינת בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: רינת אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הרבול 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל החסימת שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או עידוד לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והינן באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הינן באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

מאמרים:

6	הגישה להיפרכולסטרולמיה בילדים 2008
	המלצות האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים לבדיקות סקר וטיפול בילדים עם הפרעות במשק השומנים
	ד"ר אורית פנחס-חמיאל, ד"ר חופית כהן
12	טיפול בכאב בילדים
	לכאב בילדים מאפיינים משלו. חשוב לאמוד את עוצמת הכאב ולהקפיד על טיפול סדיר
	ד"ר רחל אפרת, עידית רונן
18	אנמיה ע"ש פנקוני
	הביולוגיה של המחלה, הטיפול והמניעה
	דניאלה נשרי, פרופ' חנה תמרי
22	מחסור בצריכת בשר וירידה בהישגים אצל תלמידים
	מחקר שנערך בקרב האכלוסיה הבדווית בנגב
	ד"ר רפיק מסאלחה, ד"ר זאיד עפאוי, ד"ר עבדאללה משעל, ד"ר אברהים אלסייד, ד"ר ארקאדי בולותין, ד"ר גל איפרגן, פרופ' יצחק וירגין
26	נוירופיברומטוזיס: שתי מחלות גנטיות
	הגנטיקה ואפשרויות הזיהוי של נוירופיברומטוזיס
	ד"ר יוסי רימר
32	הזעת יתר ראשונית בילדים ובני נוער
	הטיפול השמרני אינו יעיל במקרים הקשים אך הטיפול הניתוחי פשוט יחסית וחוסך שנים של תסכול
	פרופ' זהבי כהן
34	הגישה האבחונית והטיפולית לילדים המטופלים בכימותרפיה עם חום ונויטרופניה
	האפידמיולוגיה, הגישה וההנחיות לאבחנה וטיפול בילדים חולי סרטן עם ח"נ
	ד"ר יצחק לוי, פרופ' דוד גרינברג
42	אוטם מוחי איסכמי בילדים
	האבחון המהיר הכרחי לצורך מתן טיפול דחוף בילדים הלוקים באוטם מוחי איסכמי ממקור עורקי
	ד"ר שי מנשקו, ד"ר גילי קנת
46	מחלות קרנית בילדים
	הגורמים לעכירות הקרנית בילדים והטיפול בה
	ד"ר אריה מקוביץ
	מדורים:
49	מחקרים
50	קונגרסים מסביב לעולם



הגישו להיפרכולסטרולמיה בילדים 2008



המלצות האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים לבדיקות סקר וטיפול בילדים עם הפרעות במשק השומנים

ד"ר אורית פנחס-חמאיא
ד"ר חופית כהן

מחלות לב וכלי דם בשל טרשת עורקים, מהוות את גורם המוות העיקרי במבוגרים בעולם המערבי. על אף שהביטוי הקליני של טרשת העורקים הוא בעשורים הרביעי - חמישי לחיים, הרי שהתהליך הטרשתי מתחיל כבר בילדות המוקדמת. יתר על כן, לאור ממדי המגפה של השמנת יתר בילדים, העלייה בתחלואה המשנית להשמנה (סוכרת מסוג 2, יתר לחץ דם, התסמונת המטבולית - כולם גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בילדים ובמבוגרים), התעורר הצורך בגיבוש עמדה לגבי בדיקות סקר וטיפול בהיפרליפדמיה בילדים ובבני נוער. האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים פרסמה ביולי 2008 נייר עמדה עם המלצות חדשות לבדיקות סקר וטיפול בילדים עם הפרעות במשק השומנים. מאמר זה מבוסס על ההמלצות וסוקר בקצרה את העבודות שהביאו לגיבוש נייר העמדה הנכחי.

התפתחות טרשת העורקים (אתרוסקלרוזיס) בילדים

השינוי הטרשתי הראשוני ביותר הוא יצירת Fatty streak - פסי שומן באינטימה של העורק, המורכבים ממקרופגים מלאים בחומר שומני. היווצרות של Fatty streak, הודגמה כבר בילדים פרהפורטלים. השינוי הטרשתי המתקדם יותר הוא יצירת "רבידים טרשתיים" (Fibrous plaque). שלב זה מתאפיין בשגשוג של תאי שריר חלק וסקולרי. תאים אלו נודדים לתוך האינטימה של העורק ומפרישים קולגן חומרים נוספים מעל הגנץ הטרשתי. הגנץ הטרשתי עלול לגרום לנזק איסכמי הן על ידי חסימה של חלל העורק והן על ידי קרע בנגע הטרשתי, חשיפה של חומרים תרומבואמבוליים ופקקת בחלל כלי הדם.

אבני דרך בחקר התפתחות התהליך הטרשתי במתבגרים וילדים

בשנת 1953 פרסמו פתולוגים של הצבא האמריקאי מאמר שהיווה ציון דרך בהבנת התפתחות טרשת העורקים. בניתוח שלאחר המוות של חיילים שנהרגו בקרבות, נמצא כי למרות גילם הצעיר (ממוצע 22 שנים), לחלק ניכר מהם היו ממצאים של טרשת העורקים. מחקר דומה שבוצע בהדגמי מלחמת וייטנאם, הצביע על כך שב-45 אחוז מהחללים

הייתה התפתחות של תהליך טרשתי וב-5 אחוז הייתה מחלה טרשתית חמורה. מחקרים במבוגרים הראו כי יתר לחץ דם, היפרכולסטרולמיה והשמנה מהווים גורמי סיכון להתפתחות טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם. חלק מהמחקרים אשר החלו מעקב בילדים כדי לבדוק את המשתנים הללו כגורמי סיכון לטרשת עורקים, יפורטו כאן.

Muscatine study

ב-1971 החל מחקר Muscatine, שמטרתו הייתה לעקוב אחרי המצאות גורמי סיכון לתחלואה קרדיוסקולרית במהלך הילדות ולאורך השנים. תוצאות המחקר הראו כי ילדים באחוזני משקל גבוהים, ערכי ליפידים מוגברים וערכי לחץ דם גבוהים במהלך הילדות, יהיו גם בנעורם עם ערכים חריגים. המחקר לא ענה על השאלה האם הערכים הגבוהים בילדות מנבאים תחלואה ותמותה קרדיוסקולארית.

Bogalusa Heart Study

מחקר זה כלל עקבה (קוהורט) של ילדים ובני נוער, שגורמי הסיכון שלהם למחלות לב וכלי דם נמדדו באופן עקי לאורך השנים. בילדים שנפטרו מסיבות "לא טבעיות" כתאונות, מקרי-רצח או התאבדות וניתחו לאחר מותם, נמצא מתאם גבוה בין גורמי הסיכון ודרגת טרשת העורקים הכליליים שנמצאה לאחר מותם. נמצא, כי התפתחות טרשת קשורה לגיל, לעישון, להשמנה ולרמות מוגברות של כולסטרול, LDL-C וטריגליצרידים וכן לרמות נמוכות של HDL-C. ממצא חשוב נוסף היה ששיעור התהליך הטרשתי היה קשור בהמצאות של מספר גורמי סיכון בו זמנית.

The Cardiovascular Risk in Young Finns Study

במחקר זה נמצא, כי קיום של גורמי סיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בילדות מנבא את הנטייה לטרשת עורקים בגיל המבוגר.

PDAY

Pathobiological Determinants of (Atherosclerosis in Youth)
ב-1985 הוחל באיסוף נתונים מנתיחות לאחר

המוות שבוצעו 3,000-4 אנשים צעירים בגילאים 15-34 שנים, שנפטרו ממוות לא טבעי. גורמי הסיכון נבדקו בדגימות דם מניחות שלאחר המוות ודרגת טרשת העורקים נבדקה בכלי הדם הכליליים ובאבי העורקים. החוקרים אמתו את השיעור הגבוה של טרשת בבני נוער ובמבוגרים צעירים ומצאו כי דרגת טרשת העורקים עמדה ביחס ישר לגיל הנבדק, למין זכר, לרמה גבוהה של LDL-C, ליתר לחץ דם, לעישון, להשמנה ולרמות סוכר גבוהות וביחס הפוך לרמת HDL-C.

טכניקות הדמיה לא פולשניות

בשנים האחרונות החלו להשתמש בטכניקות הדמיה לא פולשניות כדי למדוד את המצאות הטרשת בכלי הדם. בדיקת IMT (Intimal media thickness) היא בדיקת אולטרא סאונד המודדת את עובי הדופן של העורק, מדר המשקף את התהליך הראשוני של הטרשת. במחקר Muscatine השתמשו באולטרסאונד של העורקים הקרוטידיים ב-725 מבוגרים צעירים בגילאי 33-42, נמצא כי עובי האינטימה מדיה קשור לאינדקס מסת הגוף (BMI) ולרמות הכולסטרול בדם שנמדדו בילדותם. ממצאים דומים פורסמו גם על ידי ה-Bogalusa Heart Study והמחקר הפיני.

סיכום: מחקרים אלה מראים כי ילדים עם רמות גבוהות של כולסטרול כבר בילדות, סיכון גבוה לרמה מוגברת של כולסטרול גם בבערות. רמות גבוהות של כולסטרול בילדות נמצאות בתאחיזה לעובי הדופן של העורקים בגיל מבוגר יותר. התפתחות הטרשת בכלי הדם מתחילה כבר בילדות וקשורה לרמות כולסטרול ולשאר גורמי הסיכון הידועים במבוגרים.

מהן הרמות התקינות של כולסטרול בילדות?

נמצא קשר ישיר בין רמת הכולסטרול של האם והימצאות נגעי טרשת ראשוניים כבר בעובר.

רמות ליפידים

לאחר הלידה יורדות בדרך כלל רמות הכולסטרול בילוד לערכים נמוכים, עולות בינקות ומגיעות לרמות דומות של מבוגרים בגיל שנתיים לערך. הרמות משתנות לפי הגיל, כאשר קיימת עלייה של רמת הכולסטרול בגילאי 9-11 שנים, לאחר מכן במהלך גיל ההתבגרות חלה ירידה, ובסוף ההתבגרות המינית חלה שוב עלייה בערכים. לבנות יש ערכים גבוהים יותר של כולסטרול ושל LDL-C וגם ערכי HDL-C גבוהים יותר, בהשוואה לבנים. לפי הנחיות של ה-NCEP רמת LDL-C רצויה היא מתחת ל-110 מ"ג/ד"ל, ערך TC מיטבי הוא מתחת ל-170 מ"ג/ד"ל, וערך מוגבר מוגדר מעל ל-200 מ"ג/ד"ל. בטבלה מספר 1 מובאים ערכים ממוצעים וערכי אחוזון 95 בילדים לפי גיל ומין.

האם יש צורך בבדיקות סקר לבדיקת רמת כולסטרול בילדים ובבני נוער?

גיטש ויטח לגבי הגישה היעילה ביותר לביצוע בדיקות סקר לאיתור ילדים הסובלים מהיפרליפידמיה. גישה אחת היא ביצוע סקר ממוקד באוכלוסייה בסיכון, והגישה השנייה היא ביצוע סקר בכלל האוכלוסייה.

סקר ממוקד באוכלוסייה בסיכון

על פי הנחיות NCEP שפורסמו ב-1992 יש לבצע בדיקות סקר במקרים הבאים:

- ילדים אשר במשפחתם הורים ו/או סבים שעברו בגיל מוקדם (לפני גיל 55 בגברים או לפני גיל 65 בנשים) אנגיפלסטיה מלעורית כלילית, ניתוח מעקפים או מוות פתאומי.
- היסטוריה משפחתית של אירוע קרדיוסקולרי, תעוקת חזה, שבץ מוח, מחלת כלי דם היקפית בגיל מוקדם (לפני גיל 55 בגברים או לפני גיל 65 בנשים).
- ילדים אשר להוריהם ערכי כולסטרול הגבוהים מ-240 מ"ג/ד"ל או כל דיסליפידמיה אחרת.

בנות			בנים			
19-15	10-14	9-5	19-15	14-10	9-5	גיל בשנים
						mg/dl רמת כולסטרול
157	159	164	152	161	153	50th %ile
208	205	191	191	201	186	95th %ile
						mg/dl רמת טריגליצרידים
64	68	57	68	58	48	50th %ile
126	120	120	143	111	85	95th %ile
						mg/dl רמת LDL-C
93	94	98	93	94	90	50th %ile
137	136	140	130	133	129	95th %ile
						mg/dl רמת HDL-C
35	37	36	30	37	38	5 th %ile
51	52	52	46	55	55	50th %ile

Pediatrics; 2008 122; 198-208

- ילדים מאומצים או כאשר ההיסטוריה המשפחתית אינה ידועה.

- בנכחות 2 או יותר מגורמי הסיכון הבאים: השמנה, סוכרת, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית, עישון, חוסר פעילות גופנית.

לאחרונה הוצע להוסיף לרשימת הקריטריונים לעיל גם ילדים עם עודף משקל (BMI באחוזון בין 85-95) הנמצאים בסיכון יתר בלי תלות בהיסטוריה המשפחתית.

סקר כללי של האוכלוסייה

המצדדים בביצוע סקר של כלל האוכלוסייה מתבססים על מחקרים שבדקו את היעילות של ביצוע בדיקות סקר לפי היסטוריה משפחתית של תחלואה קרדיוסקולארית או היפרכולסטרולמיה. מחקרים אלו הראו כי כשמבוצעות בדיקות סקר רק באוכלוסייה בסיכון, הרי שקבוצה משמעותית של ילדים עם בעיה לא תזוזה (30-60 אחוז). בעיקר לא יאותרו על פי שיטת הסקר הסלקטיבית ילדים שהוריהם עדיין צעירים, בלתי מודעים להמצאות טרשת או אלה עם בעיה גנטית.

יתרון נוסף בבצוע בדיקות לכלל האוכלוסייה, הינו שאיתור ילדים עם היפרכולסטרולמיה יביא גם לאיתור בני משפחה בוגרים שלא אוכחנו. בנוסף לכך, בשל השכיחות העולה של השמנה וסוכרית גם בקרב ילדים, היקף הבעיה בכלל האוכלוסייה נמצא במגמת עלייה ויש לאתרו מוקדם ככל האפשר.

את בדיקות הסקר יש לבצע עד גיל 10 שנים. הואיל ובגיל ההתבגרות חל שיפור טבעי ברמות הליפידים, רגישות בדיקות סקר בגיל זה נמוכה יותר. למרות טענות אלו, עד היום לא אמצו ארגוני הבריאות ברפואת הילדים הנחיה של סקר כללי של האוכלוסייה.

ההמלצות העדכניות

ביולי 2008 פרסמה האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים המלצות חדשות, לאבחון ולטיפול מוקדם של היפרכולסטרולמיה בילדים. על פי הנחיות אלו יש לערוך בדיקת סקר של רמות כולסטרול בילדים שלהם גורמי סיכון למחלת לב כלילית טרשתית. גורמי הסיכון הללו כוללים עודף משקל והשמנה יתר, סוכרת נעורים, עישון והתפתחות יתר לחץ דם. הגיל המומלץ לביצוע בדיקה הוא לאחר גיל שנתיים ולפני גיל עשר (ראו סיכום).

מהי הגישה הטיפולית בהפרעות במשקל שומני הדם בילדים?

ההנחיות הטיפוליות של ה-NCEP לילדים ומתבגרים מתחלקות להנחיות כלליות ולהנחיות פרטניות. ההנחיות הכלליות מתייחסות לטיפול בכלל אוכלוסיית הילדים והמתבגרים ועיקרן שיפור

הרגלי החיים. ההנחיות הפרטניות, מיועדות למטופל הבודד ומושתנות על התמקדות במטופלים בעלי סיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם.

הגישה הפרטנית

התערבות ממוקדת להורדת ערכי כולסטרול בילדים ומתבגרים עם ערכי כולסטרול מוגברים מאוד, או בנוכחות גורמי סיכון אחרים למחלות לב וכלי דם.

דיאטה

מספר שאלות עולות בסוגיית דיאטה להפרעות במשק השומנים בילדים, מבחינת תזונה התחלת הדיאטה ועילותה.

• מהן ההנחיות התזונתיות לילדים עם דיסליפידמיה?

העיקרון המנחה את היעוץ התזונתי, בילדים בסיכון מוגבר, הוא דיאטה דלת שומן-במיוחד שומן רווי ל-7 אחוז מסך הקלוריות ליום, צריכת כולסטרול יומית עד 200 מ"ג ליום והמעטה בצריכת סוכרים פשוטים, תוך הקפדה על צריכה של ויטמינים מסוימים שומן וסידן.

• מתי יש להתחיל בטיפול תזונתי?

לפי הנחיות ה-NCEP משנת 1992, שינוי תזונתי אינו מומלץ לילדים מתחת לגיל שנתיים, כיוון ששומן תזונתי חיוני לגדילה ולהתפתחות המואצים.

• מתי בטיחותה של דיאטה דלת שומן בילדים?

ה-DISC (Dietary Intervention Study in Children) 663 ילדים בגילאי 8-10 שנים. מטרת המחקר הייתה לבדוק את היעילות והבטיחות של דיאטה דלת שומן רווי בילדים. המחקר נמשך 7 שנים. נמצא, כי הדיאטה הייתה יעילה בהפחתה של ערכי LDL-C בצורה מתונה בקבוצת ההתערבות, וכי אינה מזיקה לגדילה ולהתפתחות. במחקרים אחרים, בילדים מגיל 7 חודשים נצפתה יעילותה של דיאטה דלת שומן ובטיחותה מבחינת גדילה, התפתחות נוירולוגית והתברורות מינית.

יש לציין, כי בילדים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית וערכי LDL-C מעל 190 מ"ג/ד"ל השפעת דיאטה דלת שומן על רמות LDL-C היא אמנם קטנה, אך היא מאפשרת להשתמש במינוני תרופות נמוכים יותר, כאשר הטיפול הוא בתרופות בשילוב עם דיאטה.

קיים צורך במעורבות ייעוץ דיאטני מפורט ומעקב קפדני כדי ליישם את ההנחיות הללו, בשל דיווחים אנקדוטיים של הורים אשר גורו על ילדיהם דיאטה מוגבלת ביותר בשומן-ללא ייעוץ תזונתי הולם ובשל כך נגרמו חסרים תזונתיים לילדים ואף כישלון בשגשוג.

• האם דיאטה דלת שומן בילדות תימנע מחלות לב וכלי דם בעתיד בבגרות?

לשאלה זו אין עדיין תשובה, אך נתונים ממחקרים

אפידמיולוגים מצבעים על קיום זיקה בין דיאטה דלת שומן בילדות ושיעור נמוך יותר של מחלות לב וכלי דם בבגרות והודגם שיפור בתפקוד אנדותל לאחר דיאטה דלת שומן בילדים.

התערבויות שאינן תרופתיות

קיימות מספר התערבויות לא תרופתיות, העשויות להשפיע לטובה על שומני הדם: **סיבים תזונתיים:** סיבים תזונתיים נקשרים לכולסטרול שבחומצות המרה ומסלקים אותו ממעגל השחלוף כבדי-מעי. בחלק מהעבודות נמצא כי הגברת הצריכה של סיבים תזונתיים, גורמת לירידה של כ-7 אחוז בערכי LDL-C, אם כי במחקרים אחרים נמצאה יעילות מופחתת בהרכה. מינון סיבים המומלץ נקבע לפי גיל הילד +5 גרם ליום, כאשר המינון המרבי הוא 20 גרם ליום.

סטאנולים וסטרוולים ממקור צמחי: סטאנולים וסטרוולים ממקור צמחי (phytosterols/phytostanols) משפיעים לטובה על ערכי כולסטרול, כאשר מנגנון הפעולה המשוער הוא התחרות על הספיגה במעי עם כולסטרול מן המרה ומן התזונה. הסטאנולים מקטינים את ספיגת הכולסטרול במעי בשיעור של 5-10 אחוז, ללא תופעות לוואי משמעותיות. במחקרים שבחנו את השפעת סטאנולים וסטרוולים ממקור צמחי במבוגרים, נצפתה ירידה מתונה של כ-8 אחוז בערכי LDL-C. בשנים האחרונות מוסיפים סטאנולים וסטרוולים ממקור צמחי למזונות שונים כגון ממרחים ומרגינה. יש לזכור, כי חומרים אלה עשויים להקטין את ספיגת ויטמינים מסוימים שומן ובטא קרוטן. אין המלצות בילדים לגבי מינון מומלץ לצריכה.

פעילות גופנית: הגברה של פעילות גופנית גורמת לעלייה בערכי HDL כולסטרול ולירידה בערכי טריגליצרידים, ובעלת השפעה מתונה על ערכי LDL-C. במספר מחקרים שנערכו בילדים דיסליפידמיים, נמצא כי לפעילות גופנית השפעה מזערית על שומני הדם. יחד עם זאת שילוב של פעילות גופנית ודיאטה נמצא כיעיל בשיפור ערך HDL-C.

חומצות שומן אומגה 3: צריכה תזונתית של חומצות שומן מסוג אומגה 3 היא הכרחית, הואיל ואין יכולת לייצר את חומצות השומן הללו בגוף האדם באופן עצמוני. מקור עתיר בחומצות שומן אומגה 3 הם דגים ושמן דגים. חומצות שומן מסוג אומגה 3 גורמות לשיפור רמות של טריגליצרידים בסך של כ-20-30 אחוז, אך אין המלצות חד משמעיות לגבי השימוש באומגה 3.

מחד, מחקרים שונים הראו קשר הפוך בין צריכת חומצות שומן אומגה 3 ומחלות לב וכלי דם. מאידך, יש עדויות שטיפול בשומני אומגה 3 במינון גבוה דווקא מעלה את רמת הסוכר בדם ומגביר את מספר חלקיקי ה-LDL הדחוסים והאתרורגנים.

למרות שמטה-אנליזה הראתה כי צריכת דגים הייתה קשורה בירידה בתמותה ותחלואה לבבית, הרי שבשנת 2006 פורסמה סקירה נרחבת של 48 מחקרים, בהם נעשה שימוש בחומצות שומן מסוג אומגה 3 ולא נמצאה השפעה מיטיבה של העשרה באומגה 3 על התמותה הכללית או תחלואה קרדיוסקולרית במבוגרים. בילדים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית, שטופלו בדיאטה דלת שומן ותוספי שמן דגים, נמצא כי העשרה גרמה לשיפור משמעותי סטטיסטי בתפקוד האנדותרל כפי שנבדק ב-Flow-mediated dilation של העורק הבריאלי. בהמלצות הערכניות אין התייחסות להעשרה בחומצות שומן אומגה 3 בילדים.

התערבות תרופתית

כאשר ניגשים לסוגיה של טיפול תרופתי בדיסליפידמיה בילדים והמשמעות של טיפול זה על הפחתת תחלואה בעתיד, נתקלים בקשיים בשל מיעוט העדויות המדעיות. אף על פי כן, נתונים ממחקרים שפורסמו בשנים האחרונות, מצביעים על כך שהתרופות הקיימות הן יעילות ובטחות לשימוש בילדים.

קריטריונים להתחלת טיפול תרופתי בילדים

בהנחיות הערכניות, נקבע ערך סף של LDL-C, ממנו מומלץ להתחיל בטיפול תרופתי לילדים מעל גיל 8 שנים.

בהיעדר גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם מומלץ על התחלת טיפול תרופתי מערך מוגבר ומתמיד של LDL-C מעל 190 מ"ג/ד"ל, למרות טיפול תזונתי.

בנוכחות גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם-כולל השמנת יתר, יתר לחץ דם, עישון סיגריות או סיפור משפחתי חיובי למחלות לב וכלי דם בגיל צעיר, מומלץ על התחלת טיפול תרופתי מערך מוגבר ומתמיד של LDL-C מעל 160 מ"ג/ד"ל, למרות טיפול תזונתי.

לילדים סוכרתיים מומלץ על התחלת טיפול תרופתי מערך של LDL-C מעל ל-130 מ"ג/ד"ל.

לגבי ילדים צעירים מגיל 8, הומלץ כי טיפול תרופתי יותחל כאשר ערכי LDL-C הם מוגברים ביותר, מעל 500 מ"ג/ד"ל, למשל בהומוזיגוטיים של היפרכולסטרולמיה משפחתית - (Familial hypercholesterolemia).

במספר מחלות כרוניות נמצא שיעור מוגבר של מחלות לב וכלי דם. לפיכך, מצוין בהמלצות הערכניות כי בילדים ומתבגרים הלוקים במחלת כליות, במחלות לב מולדות, במחלות קולגן או שהחלימו ממחלה ממארת, יש מקום לטיפול נמרץ יותר כנגד שומני הדם.

בקצרה

- למעלה מ-50 אחוז מהילדים עם רמות גבוהות של כולסטרול LDL-C יהיו עם רמות כולסטרול גבוהות גם כמבוגרים.
- גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם, מתחילים להתבטא כבר בילדות וממשיכים בשיעור גבוה בבגרות.
- בביצוע בדיקות סקר להיפרליפידמיה, על סמך היסטוריה משפחתית וגורמי סיכון, קיים חשש כי שיעור משמעותי של ילדים הסובלים מהיפרליפידמיה לא יאותה.
- הטיפול בדיסליפידמיה בילדים מושתת על דיאטה דלת שומן ועתירת סיבים, העשרה בסטרולים וסטאנולים צמחיים, שמירה על משקל נאות ופעילות גופנית.
- טיפול תרופתי בסטטינים וסופחי חומצות מרה נמצא יעיל ובטוח בהורדת רמות כולסטרול ו-LDL-C בילדים.
- אין מידע באם טיפול בהיפרליפידמיה (תרופתי או אחר) בילדים ימנע בהם סיבוכים קרדיווסקולריים כמבוגרים.

תרופות לדיסליפידמיה בילדים

קיימות מספר תרופות המומלצות לשימוש בילדים ומתבגרים לצורך טיפול בדיסליפידמיה. מתוכן, נמצאים בשימוש בעיקר הסטטינים וסופחי חומצות מרה-רזינים.

סטטינים - HMG CoA reductase inhibitors

עיקר פעולת הסטטינים היא הורדת רמות ה-LDL-C. הסטטינים מעכבים את האנזים הקובע את קצב ייצור הכולסטרול בכבד - HMG CoA reductase. ירידה בייצור כולסטרול בתוך תא הכבד, גורמת ל-Up regulation של קולטני LDL, שגורמת למברנת תא הכבד. עקב העלייה במספר קולטני LDL - בכבד, ישנה קליטה מוגברת של ליפופרוטאינים מהדם אל הכבד, ולפיכך ירידה ברמת הכולסטרול הכללי ו-LDL-C בפלסמה. לכל הסטטינים מגוון פעולה זהה אבל קיימים הבדלים בהיבטים פרמקולוגיים שונים ובמידת השפעתם על שומני הדם. בישראל קיימים פרסבסטין (Lipidal), סימבסטין (Simovil), סטטינים פוטנטיים יותר הם אטורבסטין (Lipitor), ודוסובסטין (Crestor).

סטטינים מקטינים את ערכי TC ו-LDL ב-30-50 אחוז ואת ערכי טריגליצרידים נסוגים ב-20-30 אחוז. לסטטינים אין השפעה על ערכי HDL, למעט דוסובסטין שמעלה ערכי HDL בצורה מתונה.

השפעת הסטטינים נבדקה משנות השמונים, במגוון מחקרים עתירי משתתפים, מול אינבו, בחולים בכל רמות הסיכון. קבוצת תרופות זו נמצאה (במבוגרים) כיעילה ביותר עם ירידה של התמותה הכללית, תחלואה ותמותה ממחלת לב כללית וכן בשיעור אירועי המוח. לפי סיכום מחקרים שנערכו במבוגרים, ירידה באחוז אחד בריכוז ה-LDL-C מובילה לירידה של אחוז אחד בתחלואה לבבית. מספר מחקרים בחנו מתן סטטינים בילדים ומתבגרים בהשוואה לאינבו, מרביתם למשך זמן קצר של מספר שבועות אך בחלקם נערך מעקב בן

מספר שנים (עד 4 שנים). נמצאה יעילות בהקטנת ערכי כולסטרול ושיעור נמוך של תופעות לוואי, עם פרופיל בטיחות טוב. הסטטינים שנטו באוכלוסייה הפדאטרית ומאושרים לשימוש בילדים על ידי ה-FDA הם פראבאטסטין, לובסטטין, אטורבסטין וסימבסטין.

תופעות לוואי: תופעות הלוואי של הסטטינים בילדים נדירות. התופעות העיקריות הן הפרעה בתפקודי כבד, על פי רוב עלייה ברמות טרנסאמינוז. הפרעה זו היא הפיכה וחולפת עם הפסקת הטיפול, ושכיחותה היא כ-1.0 אחוז, ככל הנראה הפגיעה הכבדית היא עם העלייה במינון הסטטין. תופעת לוואי שכיחה נוספת היא מעורבות שרירית ברמות שונות, ממאליגיה עד מיופתיה ועליית ערכי CPK ברם, ועד רבדומיוליזיס-תמס שריר. שכיחות של מחושי שרירים כלבד היא ב-5 אחוז מהמטופלים ואילו שכיחות רבדומיוליזיס היא אחד למיליון מטופלים מבוגרים. לא דווח על מקרה של רבדומיוליזיס בילדים.

מומלץ מעקב תקופתי אחרי תפקודי הכבד וערכי CPK ברם. תחילה יש לבצע בדיקת דם לערכי הבסיס לפני התחלת הטיפול ולאחר מכן כעבור 6-8 שבועות ובהמשך אחת ל-6 חודשים. אין המלצה גורפת למעקב אחרי CPK אלא בחולים עם תסמינים של כאבים בשרירים.

סטטינים והתברנות מינית: סוגיה זו נבחנה במספר מחקרים ולא נצפו שיבושים בגדילה והתפתחות מינית, הפרעה ברמות הורמוני האדרנל או בהורמוני מין. לעומת זאת, מתן סטטינים אינו מומלץ לנשים בגיל הפריון בשל יכולת טרטוגנית-לפיכך יש להמליץ על אמצעי מניעה לנערות הנטולות סטטינים, ואין ליטול אותם בעת הריון או הנקה.

תמותה ותחלואה קרדיווסקולארית בילדים: למרות שאין עדיין נתונים בילדים שטופלו בסטטינים מבחינת התחלואה הקרדיווסקולרית, נמצא כי טיפול בסטטינים מקטין את ערכי עובי הדופן של עורקי הצוואר ומשפר את תפקוד האנדotel בעורק הברכיאלי.

Ezetimibe (Ezetrol)

תרופה זו היא ראשונה מסוגה המעכבת ספיגת כולסטרול מהמזון ומחומצות המרה ברא המעי. אזטרול אושרה לשימוש בארה"ב בשנת 2002 במינון 10 מ"ג ליום. טיפול בתרופה זו מוריד את רמת ה-LDL ב-20-15 אחוז, ואת רמת ה-טריגליצרידים ב-10 אחוז. אין עדיין מידע לגבי השפעת אזטרול או שילוב אזטרול וסטטין לגבי התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית בחולים מבוגרים. ההנחה היא ששילוב זה, שמוריד את רמת ה-LDL באופן משמעותי, יתבטא גם בהורדת הסיכון הקרדיווסקולרי. במבוגרים מומלץ בשלב זה להוסיף אזטרול כאשר הטיפול בסטטינים הגיע למצוי השפעתו. אזטרול לא נבדק באופן משמעותי בילדים, לא כתרופה בודדת או בשילוב עם סטטין ויש צורך במחקר נוסף בנושא. תופעות הלוואי שלו הן נדירות ופרופיל הסבילות והבטיחות הוא טוב; תופעות הלוואי כלולות כאבי ראש, כאבי בטן ושלשולים.

נזרות החומצה הפיברית-פיבראטים
הפיבראטים הם אגוניסטים לקולטן הגרעיני PPAR-α. הקולטן PPAR-α, קשור לוויסות מטבוליים הליפידים ברקמות שונות כמו שריר וכבד. טיפול בפיבראטים מוריד את ערכי ה-טריגליצרידים בממוצע ב-30 אחוז, עם השפעה מתונה על ייצור ה-VLDL ו-LDL. פיבראטים אף משפרים את ערכי ה-HDL ב-15 אחוז לערך. תופעות הלוואי של הפיבראטים דומות לאלו של הסטטינים וכוללות מחושי שרירים והפרעה בתפקודי כבד. בישראל קיימים שני התכשירים Bezafibrate (Bezalip), Ciprofibrate (Liponor) ו-Norlip. קיים מידע מועט ביותר לגבי שימוש בפיבראטים בילדים והם משמשים בטיפול בערכי טריגליצרידים מוגברים ביותר מעל 500 מ"ג/ד"ל.

סופחי חומצות מרה-חנינים cholestyramine או כולסטינון (Colestid)

לאור המידע הרב שקיים לגבי בטיחותם בילדים, תרופות מקבוצה זו מומלצות על ידי ה-NCEP לשימוש בהיפרליפידמיה בילדים. רזינים סופחים את חומצות המרה במעי ומגבירים את כמות הכולסטרול האובדת בצואה עד פי שתיים. כתוצאה מכך חלה ירידה בתכולת הכולסטרול התוך תאי והגברה של מספר הקולטנים ל-LDL על פני תא הכבד. רמת הכולסטרול בפלסמה יורדת ב-15-20 אחוז. ערכי ה-טריגליצרידים עולים מעט, ואין השפעה ממשית על ערכי HDL. במבוגרים יש לרזינים יעילות בהקטנה של שיעור התמותה והתחלואה הקרדיווסקולארית. במחקר ה-Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial

הודגמה גם ירידה של 19 אחוז במקרי אוטם שריר הלב או מוות כלילי במטופלים ברוזן. 50 אחוז מהילדים עם FH שטופלו בכולסטרואמין הפסיקו את הטיפול עקב תופעות לוואי. באלה שסבלו את התרופה, נצפתה ירידה של 17 אחוז ב-LDL-C. לרזינים אין אומנם תופעות לוואי סיסטמיות, אך יש להם תופעות לוואי רבות הקשורות למערכת העיכול, בעיקר עצירות ונפיחנות ולכן ישנה היענות ירודה לטיפול. יש לזכור שהרזינים אף מפריעים לספיגה של חומצה פולית, ויטמין D ותרופות שונות ויש ליטול תרופות שעה לפני לקיחת הרזינים או ארבע שעות אחרי נטילתם. בארה"ב אושר ב-2003 רזין מסוג חדש, שאינו בצורת אבקה כי אם פולימר ג'ל בשם colesevelam. לתרופה זו פחות תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות, והיא יעילה בשיפור ערכי הליפידים, בילדים כמו במבוגרים כתרופה בודדת או בתוספת לסטטין.

ניאצין ואציפמוקס

ניאצין משפיע על מטבוליזם LDL ו-HDL בכבד, הוא מעלה את רמת ה-HDL ב-30 אחוז, מוריד את רמת ה-LDL ב-25-20 אחוז ואת רמת הטריגליצרידים ב-30 אחוז. במבוגרים נמצא כי ניאצין מוריד תחלואה ותמותה ממחלת לב כלילית.

לניאצין תופעות לוואי רבות ביניהן הפרעה בתפקודי כבד, הסמקה ותחושת חום עורי, החמרת העמידות לאינסולין ועלייה ברמת חומצת שתן בדם. במחקרים רבים, שיעור המטופלים הנושרים בשל תופעות לוואי שונות עומד על 60-75 אחוז. לפיכך, ניאצין אינה מומלצת כקו טיפולי בקרב ילדים עם דיסליפידמיה. קיימת גנורת של החומצה הניקוטיתית - acipimox (Olbetan), שלה פחות תופעות לוואי אך אין מידע עדכני על שימוש בילדים.

הגישה הטיפולית ברמת האוכלוסייה

גישה זו דוגלת בהטמעת תזונה נכונה ופעילות גופנית בכלל אוכלוסיית הילדים והמתבגרים.

דיאטה

ההמלצה היא להתחיל בשינוי רק לאחר גיל שנתיים, שכן עד גיל זה צריכת השומן בתזונות חיונית לגדילה ולהתפתחות. מחקרים קצרי מועד הראו את היעילות של דיאטות דלות שומן על רמת הכולסטרול בילדים.

אגוד הקרדיולוגים האמריקאי (American Heart Association) בתמיכת האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים, פרסם לאחרונה המלצות מעודכנות לדיאטה עבור ילדים מעל גיל שנתיים ומתבגרים:

- המלצה לצריכה קלורית מאוזנת.
- פעילות גופנית מספקת לשמירה על משקל הולם.
- צריכת פירות, ירקות, דגים, דגנים מלאים ומוצרי חלב דלי שומן.
- צריכת מלח, מיצי פירות, משקאות ומוזונות ממותקים אינה מומלצת.
- צריכה של חומצות שומן מסוג טרנס בפחות מ-1 אחוז מסך הקלוריות ליום (המקור העיקרי של חומצות שומן מסוג טרנס הוא בשומנים מוקשים שעברו הידרוגנציה ונמצאים בעיקר במוצרי מאפה ומוצרי מזון מטוגנים. שומני טרנס, משפיעים לרעה על ריכוזי LDL).

סיכום

על פי ההנחיות החדשות מיולי 2008, יש לבצע בדיקות סקר במקרים הבאים:

- ילדים אשר במשפחתם הורים ואו סבים, אשר עברו בגיל מוקדם (לפני גיל 55 בנברים או לפני גיל 65 בנשים) אנגיפלסטיה מלעורית כלילית, ניתוח מעקפים או מוות פתאומי.

- היסטוריה משפחתית של אירוע קרדיוסקולרי, תעוקת חזה, שבץ מוח, מחלת כלי דם היקפית בגיל מוקדם (לפני גיל 55 בנברים או לפני גיל 65 בנשים).

- ילדים אשר להוריהם ערכי כולסטרול הגבוהים מ-240 מ"ג/ד"ל, או כל דיסליפידמיה אחרת.
- ילדים מאומצים או כאשר ההיסטוריה המשפחתית אינה ידועה.
- בנכחות 2 או יותר מגורמי הסיכון הבאים: השמנה, עודף משקל (BMI באחוזון בין 85-95) סוכרת, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית, עישון, חוסר פעילות גופנית.
- בדיקת הסקר הכוללת פרופיל ליפידים צריכה להתבצע מעל גיל שנתיים ולא יאוחר מגיל 10 שנים. אם הערכים תקינים יש לחזור על הבדיקה כל 3-5 שנים.

יש לשקול טיפול תרופתי ב:

- חולים מעל גיל 8 עם רמות LDL מעל 190, או רמה מעל 160 עם סיפור משפחתי של תחלואה קרדיאלית בגיל מוקדם, או בנכחות 2 גורמי סיכון נוספים.

רשימת קיצורים

Total cholesterol - TC
Low-density lipoprotein Cholesterol - LDL-C
Triglycerides - TG
High-density lipoprotein cholesterol - HDL-C

ד"ר אורית פנחס-חמיאל, מומחית ברפואת ילדים ואנדוקרינולוגיה ילדים, מנהלת היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת נעורים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר
ד"ר חופית כהן, מומחית ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מנהלת מרפאת ליפידים, מרכז הליפידים ע"ש ברוך שטרסבורג ז"ל, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר

- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. JAMA. 1953;152:1090-1093.
- Eggen DA, Solberg LA. Variation of atherosclerosis with age. Lab Invest. 1968;18:571-579.
- Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. J Pediatr. 1975;86:697-706.
- Berenson GS, McMahan CA, Voors AW, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children: The Early Natural History of Atherosclerosis and Essential Hypertension. New York, NY: Oxford University Press; 1980.
- Åkerblom HK, Uhari M, Pesonen E, et al. Cardiovascular risk in young Finns. Ann Med. 1991;23:35-39.
- Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol. 1992;70:851-858.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA. 1999;281:727-735.
- Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001;107(2):256-264.
- Calpe-Berdiel L, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. Atherosclerosis. 2008.

[Epub ahead of print]

- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review. BMJ. 2006;332:752-760.
- Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study) Am J Cardiol. 2005 Apr 1;95(7):869-71.
- M.M. Engler, M.B. Engler and M. Malloy et al., Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia results from the EARLY study, Int J Clin Pharmacol Ther 42 (2004), pp. 672-679.
- Moyad M.A, Jenkins PF. An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention: Part II Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Volume 23, Issue 1, January-February 2005, Pages 36-48.
- McCordle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. J Pediatr. 1997;130(2):266-73.
- Bays H, Dujovne C. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(5):779-90. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug.
- Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Stephen R. Daniels, MD, PhD, Frank R. Greer, MD and the Committee on Nutrition. PEDIATRICS 122 (1)2008 198-208.
- Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. Kwtirovich PO Jr. J Clin Endocrinol Metab. 2008. [Epub ahead of print].

טיפול בכאב בילדים



לכאב בילדים מאפיינים משלו. למרות הקושי בטיפול בכאב בשל גיל החולים, חשוב לאמוד את עוצמת הכאב ולהקפיד על טיפול סדיר

ד"ר רחל אפרת, עידית רוזן

הטיפול בכאב מהווה חלק מהטיפול הכוללני במצבים חריפים, במצבים מצילי חיים ובמצבי מחלה כרוניים. כיום ברור, שטיפול בכאב משפר איכות חיים, מקצר זמן אשפוז ומפחית אובדן ימי עבודה. גם בילדים מניעה וטיפול בכאב מאפשרים איכות חיים ועיסוק בפעילויות משחק, לימוד וחברה. למרות ההתקדמות הרבה בתחום במהלך המאה ה-21, חושפים גורמים שונים את אוכלוסיית הילדים לתת טיפול בכאב¹.

סיבות לתת טיפול בכאב בילדים

- הידע בקרב רופאים ואחיות על מנגנוני הכאב והשפעת התרופות בילדים עדיין מוגבל. שעות הלימוד המוקדשות לכאב בילדים בבתי הספר לרפואה ולסיעוד הינן מועטות, אם כי בספרי הלימוד ברפואת ילדים הופיעו בשנים האחרונות פרקים הדנים בנושאים אלה.
- המחקרים בנושא הכאב בילדים מוגבלים, עקב הקושי לבצע מחקר על ילדים בריאים וחולים.
- חברות התרופות אינן מעודדות מחקרים על השפעת התרופות בילדים, עקב קושי מוסרי וכלכלי.
- זמינות נמוכה של תכשירים לטיפול בכאב המתאימים לילדים (סידוף, נרות, טיפות) מסיבות כלכליות².

גורמים הקשורים לתופעת הכאב בקרב ילדים

- קיום מערכת עצבית המסוגלת להעביר



גירוי כאב למוח³: מערכת העצבים האחראית על הולכת גירוי הכאב קיימת בעובר מגיל 24 שבועות הריון ולכן כל פג או ילוד חש כאב. כלומר, קיימים כל הקשרים הבסיסיים להולכת גירוי כאב למרות ששלב המיאליניזציה עדיין לא הושלם.

• **נטייה לחוש כאב בעוצמה גבוהה יותר⁴:** מערכת אינהיביטורית מתפתחת במשך החודשים הראשונים לחיים, אך אינה פעילה בילוד. לפיכך, עוצמת הגירוי המגיע למוח עלולה להיות חזקה יותר. קיימת השערה שבקרב פגים וילודים המערכת האינהיביטורית מהווה למעשה מערכת אקסיטורית (מגבירה עוצמת גירוי כאב). באוכלוסייה זו, תחושת הכאב עלולה להיות גבוהה יותר גם מעצם העובדה שמספר הנוסיספטורים (רצפטורים של כאב) ליחידת שטח של עור גבוהה יותר מאשר במבוגרים.

• **קושי בזיהוי מקור הכאב:** התגובה לכאב הינה כללית ופחות מאורגנת בפגים, ילודים ותינוקות עד גיל מספר חודשים עקב כך קיים קושי בהגדרת מקור הכאב.

• **השפעה ארוכת טווח של כאב⁵:** מערכת העצבים בפגים, ילודים ותינוקות הינה מערכת פלסטית הגדלה ומתפתחת. גירויי כאב מתמשכים בתקופה זו עלולים להשפיע על ההתפתחות התקינה של הרצפטורים, אזורי התחושה ואזורי התגובה. לדוגמא, קיימות עבודות שהראו שתינוקות שסבלו מכאב מתמשך בתקופה הנאיבנטלית הגיבו בעוצמה גבוהה יותר לחיסון מתינוקות שלא סבלו מכאב. בנוסף, קיימות עבודות המראות קשר בין תופעת כאב בקרב פגים לבין תופעות נפשיות בשלב בוגר יותר של חייהם. ידוע, שתחושת הכאב קיימת בשבוע 24 להריון וגם עוברים פגים בשבועות הללו חשים כאב.

• **כאב כרוני בילדים נפוץ כמו כאב כרוני במבוגרים^{6,7}:** אך מרפאות לטיפול בכאב כרוני בילדים הן בודדות. קיימת עדות לכך שאחוז גבוה מהילדים הסובלים מכאב כרוני גדלים להיות מבוגרים הסובלים מכאב כרוני ועלולים לגלות תופעות נפשיות, תופעות התנהגותיות, תופעות לימודיות ותופעות אחרות בשלב הבוגר של חייהם ואף לצאת ממעגל התרומה החברתית.

הגורמים המוצגים לעיל משקפים את האחריות המוסרית של המטפלים באוכלוסיות הפגים, הילודים, התינוקות והילדים למנוע מהם כאב ולטפל בכאבם באופן יזום. אוכלוסייה זו תלויה במטפלים שעליהם חלה החובה להגן על זכויותיהם ולמנוע מהם סבל ונכות.

אומדן כאב

אף כי חלק ניכר מאוכלוסית הילדים אינו מסוגל לדרג את עוצמת הכאב לפי VAS⁸, חובה עלינו להיעזר לבצוע אומדן כאב בכל גיל. כאשר הילד מסוגל לדרג את עוצמת הכאב לפי סרגל פרצופים או באמצעים אחרים – יש להסתמך על אומדן זה. כאשר הילד אינו מסוגל לדווח בעצמו – אם מפאת גילו או מצבו – יש להשתמש בכלי המתאים לילד. קיימים כלים שונים⁹ לאומדן כאב מפגות ועד לגיל הוורבלי, שהותאמו למצבים רפואיים שונים ויש להתאימם למצב ולגיל הילד. יש לזכור, שלפי הנחיות משרד הבריאות יש לבצע אומדן כאב בכל חולה, כולל בילדים, בתדירות המתאימה למצבו.

אודות הטיפול התרופתי בילדים

תרופות רבות מוגבלות לשימוש מעל גיל 6 חודשים, 6 שנים או רק מגיל 14 שנים². הסיבה לכך היא קושי בביצוע מחקרים פרמקודינמיים ופרמקוקינטיים בילדים וזהירות-יתר של מערכות הבריאות. ניתן לגלות גמישות במצבים מסוימים תוך כדי מעקב אחר הספרות המקצועית. למשל – מתן אוקסיקוד או מורפין לתינוקות מאושר במשרד הבריאות מגיל 6 חודשים בלבד. במסגרת מעקב מוגבר (טיפול נמרץ) ניתן להשתמש בתרופות אלו בכל גיל, כאשר הכאב מצדיק את הטיפול וקיים מעקב המותאם לחולה¹⁰.

אופיואידים

ילדים אינם חשופים יותר להתמכרות או לדיכוי נשימתי ממבוגרים. כמו כן, ילדים סובלים פחות מבחילה והקאה ומשימוש הרגלי (Addiction). אין להימנע משימוש באופיואידים בילדים הסובלים מכאב אונקולוגי, כאב חד לאחר ניתוח כולל טראומה וכאב כרוני שאינו מגיב לתרופות אחרות. ניתן להשתמש באופיואידים גם בילדים שאינם מאושפזים אך יש לרכז את הטיפול בידי רופא המכיר את הילד, המשפחה, התנאים והיכולת לעקוב אחר צריכת התרופה. יש לזכור שמספר הרצפטורים לאופיואידים ליחידת שטח גבוהה יותר בקרב תינוקות ולכן לאופיואידים כולל לאנדרופינים אנדרוגניים (המופרשים כתוצאה ממציצה או ממתן סוכרוז בשילוב של מוצץ) יש יותר השפעה מאשר במבוגרים.

טרנדול

התרופה במתן IV אושרה במשרד הבריאות לשימוש בילדים מעל גיל שנה שאינם סובלים מהתוויות נגד (למשל פירכוסים) בעוד

שהתכשיר למתן דרך הפה אושר לשימוש רק מגיל 14 שנים מסיבות היסטוריות. הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה של התרופה בילדים מאפשרות מתן בטוח באותה מידה של התכשיר בדרך הפה לילדים מגיל שנה.

NSAID

אף כי רוב התרופות בקבוצה זו (מלבד איבופרופן) מאושרות לטיפול רק מגיל 14-16 שנים, ניתן לשקול שימוש בילדים מגיל 10 שנים כאשר ההתוויה ברורה. כל שימוש חריג בתרופה דורש סקירת ספרות רלוונטית ושיקול דעת מומחים בעלי ניסיון בתרופות אלו. במקרים אחרים ניתן להשתמש באיבופרופן לכאב המלווה תהליך דלקתי בילדים מעל גיל 3 שנים.

אקמול

נחשבת עדיין התרופה הבטוחה ביותר לשימוש בכאב בילדים. יש לספק הוראות ברורות להורים כדי למנוע שימוש מוגזם, הרעלות ואי ספיקת כבד.

אופטלגין

בגלל החשש לפגיעה בלתי הפיכה במוח העצם, השימוש בתרופה זו אסור בארצות הברית וברוב ארצות אירופה. באוכלוסייה הישראלית, הסיכון לפגיעה בלתי הפיכה במוח העצם נמוך ביותר ולכן ניתן לנסות מתן אופטלגין לפני מתן אופיואידים בקרב ילדים הסובלים מכאב שאינו מגיב לאקמול ואיבופרופן.

אפידורל/PCA

בילדים הסובלים מכאב קשה ניתן לשקול טיפול באפידורל ממושך¹¹ (גם ביתי) או ב-PCA (Patient Control Analgesia)¹² כאשר קיימת התוויה מתאימה וניתן לבצע ניטור מתאים.

ילודים, פגים ותינוקות

באוכלוסייה זו יש להתחשב מחד בריכוז הנמוך יחסית של החלבון (לעיתים דורש מינון גבוה יותר להשגת השפעה זהה) ומאידך בפינוי כלייתי וכבדי נמוך יותר (הדורש לעיתים להפחתה במינון למנה והעלאת המרווחים בין המנות).

הוראה קבועה וסודרת¹³

אחת הסיבות הנפוצות לחוסר איוון כאב בילדים היא חוסר הוראה קבועה למתן סדיר של התרופה האנלגטית. כאשר הילד סובל מבעיה המלווה בכאב יש לדאוג שיקבל את

האנלגטיקה בשעות קבועות כדי לשמור על רמת תרופה טובה בדם ולמנוע התפרצויות כאב הגורמות לסבל מיותר.

תסמונות כאב בילדים¹⁴

כאב במחלה חריפה קצרה

כאב מלווה מחלות רבות בילדים, החל מדלקת אוזניים השכיחה ביותר ועד לדלקות פרקים ומחלות דלקתיות של המעי. גם מחלות טריוויאליות כמו שלשול, שפעת ודלקת ריאות וירלית, מלווים בכאב שהוא למעשה הסימפטום שמביא את החולה לבדיקת הרופא. בכל מקרה של מחלה, במקביל לקביעת הטיפול במחלה, חייב הרופא להתייחס לכאב, להסביר להורים כמה זמן צפוי הכאב להימשך ואיך לטפל בו, כולל התאמת מינון האנלגטיקה למשקל הילד ותדירות המתן. כן יש להזכיר להורים שבמידה והכאב לא יחלוף תוך פרק זמן סביר, עליהם לשוב לבדיקת הרופא.

כאב בעת מחלה ממושכת

כאשר קיימת אבחנה של מחלה ממושכת המלווה בכאב (או מחלה עם התקפים חוזרים) כמו דלקת פרקים, מחלה דלקתית של המעי, דלקת חוזרת של הלב ובכדור, יש להדריך את ההורים לטיפול נכון וקבוע בכאב מיד עם הופעתו. כמו כן מומלץ לטפל בתרופות נוגדות כאב בצורה סדירה בשעות קבועות ולא בשעות התפרצות כאב עז. אין לחשוש מתרופות "חזקות" כמו אופטלגין, טרמדול ואפילו אופיואידים במקרה הצורך. חשיבות איכות החיים של הילדים גדולה לעין ארוך מהסכנות שבמתן תרופות אלו באופן קבוע לאורך תקופה.

כאב בעת מחלה שאינה מאובחנת

מומלץ להתחיל טיפול בכאב מיד עם הגעת הילד לבידור רפואי, גם אם אין אבחנה וסיבה ברורה לכאב. גם כאשר תהליך האבחנה ממושך יש לטפל בסימפטום הכאב ולא לחשוש מ"שטטוש" הסימנים האחרים למחלה (החל מחשש לבטן חריפה ועד למחלות פרקים למיניהן). יש לטפל בכאב של הילד בהתאם לעוצמת הכאב הנמדדת (באמצעות סרגלים המותאמים לאוכלוסייה זו) גם במצבים שבהם סיבת הכאב אינה ידועה. קרוב לוודאי שקבלת אבחנה ברורה תסייע להתאמה טובה יותר של הטיפול.

כאב כרוני בינדים

קיימים סינדרומים רבים של כאב כרוני בילדים, חלקם דומים לסינדרומים שבמבוגרים אך לרוב המהלך והתגובה לטיפול שונים בילדים. כמו כן, יש סינדרומי כאב האופייניים יותר לילדים¹⁵.

הסינדרומים הנפוצים ביותר הינם כאבי בטן וכאבי ראש¹⁶, כאשר לעיתים קרובות לא ניתן למצוא סיבה "אורגנית" או פתולוגיה המסבירה את הכאב. עדיין יש לטפל בכאב בשילוב של מכלול תרופות: אנלגטיק, נוגדות פרכוס, נוגדות דיכאון במינון נמוך (אנלגטי), במקביל לטיפול לא תרופתי כפיזיותרפיה, טיפול התנהגותי וטיפול פסיכולוגי. לעיתים נדירות יש צורך בהזרקות ובחסימים עצביים.

מטרת הטיפול היא הפחתת עוצמת הכאב לדרגה המאפשרת תפקוד יום יומי מיטבי של הילד כולל יכולת לשחק, ללכת לבית הספר, להשתתף בחוגים ולקיים חיי חברה¹⁷. חשוב שהטיפול בילד הסובל מכאב כרוני יינתן על ידי צוות רב מקצועי במסגרת מרפאת כאב רב

תחומית (מולטי-דיסציפלינארית)¹⁸.

מצבי כאב מסוימים (כמו CRPS)¹⁹ דורשים מסגרת ייחודית לטיפול בכאב בילדים מוקדם ככל האפשר, כדי למנוע מעבר לתהליך של "מחלת כאב כרוני" - מצב קשה לטיפול שבו ההחלמה המלאה נדירה יותר.

לסיכום

ילדים אינם מבוגרים קטנים. על המטפלים להכיר את התכונות הייחודיות להם ולהוות עבורם מגן מפני אירועים של סבל וכאב. מניעה וטיפול בכאב מהווים חלק מהפאזל הטיפולי ויש לאמוד אותם בכל מפגש של המטפל עם הפג, הילוד, התינוק, הילד והמתבגר. על המטפלים להקנות להורים ידע ומיומנויות בטיפול, כולל מתן תרופתי במנות הצלה בעת הצורך. כל אלה יאפשרו לילד ולמשפחתו איכות חיים וימנעו חרדה, חוסר אונים וכניסה למעגל ייאוש המוביל למבוי סתום.

טיפול מניעתי הינו סוגיה חשובה בקרב ילדים עם תלונות כאב חוזרות. חשיבות רבה יש למתן טיפול קבוע סביב השעון במחזוריות תקופתית, למניעת התפתחות של הכאב הכרוני והשלכות ארוכות טווח במערכת העצבים הפרופרית והמרכזית, העלולים לגרום לשינויים בתחושת הכאב.

טיפול בכאב מתמשך דורש טיפול רפואי מקצועי ושיקול דעת במתן סיוע, באמצעות הפניית הילד למרפאת כאב רב תחומית המתמחה בילדים.

ד"ר רחל אפרת ועידית רונן, היחידה

לטיפול בכאב, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקווה

1. Zaltzer LK, Krell H. Pediatric pain management. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed. (2008) Saunders pub. Chap 77:475-484.
2. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. Paediatr anaesth 2001;11:431-436.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn, Committee on drugs, section on anesthesiology, section on surgery: Prevention and management of pain and stress in the neonate. Pediatrics 2000;105:545-561.
4. Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. Neuroscientist 2001;7:246-57.
5. Weismal SJ, Bernstein B, Schechter NL. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:147-149.
6. Walker LS, Garber J, Van Slyke D, Greene JW. Long-term health outcomes in patients with recurrent abdominal pain. J Periatr Psychol 1995;20(2):233-245.
7. Apley J, Hale B. Children with abdominal pain: how do they grow up? Br Med J 1973;3:7-9.
8. Howard RF. Current status of pain management in children. JAMA 2003;290:2464-2469.
9. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs 1988;14:9-17.
10. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. NEJM 2002;347 (14):1094-1103.
11. Murrell D, Gibson PR, Cohen RC. Continuous epidural analgesia in newborn infants undergoing major surgery. J Pediatr Surg 1993;28:548-552.

12. Berde CB, Lehn BM, Yee JD, Sethna NF, Russo D. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. J Pediatr 1991;118:460-466.
13. Gordon DB, Dahl J, Phillips P, Frandsen J, Cowley C, Foster RL, Fine PG, Miaskowski C, Fishman S, Finley RS: The use of as-needed range orders in the management of acute pain: a consensus statement of the American Society of Pain Management Nursing and the American Pain Society. Pain Manag Nurs 2004;5(2):53-58.
14. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. Pain 1991;46:247-264.
15. Clark ME. Pediatric chronic pain: a position statement. American Pain Society, Electronic newsletter (2006).
16. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stomachaches and headaches in community sample of preschool children. Pediatrics 1987;79:677-682.
17. American Pain Society: Pediatric chronic pain: a position statement from the American Pain Society. American Pain Society Bull 2001;1.
18. Lee BH, Scharff I, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, Sullivan P, Meier P, Zurackowski D, Masek BJ, Berde CB. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. J Pediatr 2002;141:135-40.
19. Berde CB, Lebel A. Complex regional pain syndromes in children and adolescents - editorial review. Anesthesiology 2005;102 (2):252-255.

אנמיה ע"ש פנקוני - הביולוגיה של המחלה, הטיפול והמניעה

**הופעת מומים מולדים, כשלון מתקדם של מח העצם ונטייה
להופעה של גידולים ממאירים הם מאפייניה של אנמיה ע"ש
פנקוני**

ד"ר דניאלה נשרי, פרופ' חנה תמרי

תמונה קלינית

א"פ מאופיינת בשכיחות גבוהה של מומים מולדים, בהופעה בעשור הראשון לחיים של כשלון מח עצם שהולך ומתקדם וכן בהתפתחות ממאירויות המטופואטיות בעשור השני וגידולים מוצקים בעשור השלישי לחיים.

מומים מולדים – לרוב החולים עיסוב בגדילה. העיסוב בגדילה מתחיל כבר בחיים התוך רחמיים ורבים מהם נולדים במשקל קטן לגיל ההריון. ממצאים שכיחים נוספים כוללים עיניים קטנות והיקף ראש קטן. לרבים מהחולים אזורי היפר-והיפרגמנטציה על פני העור. לחולים גם מומים בשלד, האופייניים ביותר הם חסר אגודל או חסר רדיוס ואגודל. תוארה גם שכיחות גבוהה של מומים כלליים ככליית פרסה וכליה אנגית וכן מומים בדרכי העיכול כדוגמת אטרזיה של התריסריון. יש לציין של-30 אחוז מהחולים אין מומים כלל.

כשלון מתקדם של מח העצם – תחילתו של כשלון מח העצם בעשור הראשון לחיים, בדרך כלל עם הופעת טרומבוציטופניה קלה שהולכת ומחמירה, מלווה בהמשך בלוקופניה, נטרופניה ואנמיה. עוד לפני התפתחות טרומבוציטופניה משמעותית ניתן לראות רבים מהחולים הגדלה לא מוסברת בנפח הכדורית האדומה (Macrocytosis) ו/או עלייה בהמוגלובין F. נמצא שעד גיל 40 שנה, הרוב המכריע של החולים (90 אחוז) עם א"פ פתחו כשלון מח עצם. נמצא גם שמומים מולדים רבים מראים על דרגת מחלה קשה יותר, מלווה בהופעה מוקדמת יותר של כשלון מח עצם.

ממאירויות המטולוגיות וגידולים מוצקים – בעשור השני לחיים נוטים החולים לפתח ממאירויות של מח העצם ובעיקר לויקמיה מילובלסטית חריפה. שיעור החולים שיפתחו ממאירויות המטופואטיות אינו ידוע, אולם מוערך כי ההיארעות המצטברת של ממאירויות

החולה ותוקנה הרגישות לחומרים יוצרים קשרים בין גילי הדנ"א. כך הוגדרו 13 קבוצות השלמה (complementation groups) שכל אחת מייצגת גן אחר. בעזרת צמצום גדל מקטע הדנ"א המאפשר תיקון שכירות הכרומוזומים ועל ידי תאחיזה גנטית, זוהו 13 הגנים המעורבים במחלה. הגנים שזוהו עד כה הם, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FNAEC, FANCG, FANCI, FNACJ, FANCL, FANCM, FANCN.

שמונה מתוך החלבונים הללו, המקודדים על ידי הגנים FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCI, FANCM, FANCN, יוצרים קומפלקס גרעיני הקרוי FA core complex (תמונה 1). היווצרות קומפלקס זה נחוצה לשפעול של FANCD2 לצורתו ה-mono-ubiquitinated (FANCD2-Long = FANCD2-L). FANCD2-L מתקשר לחלבונים תאיים המשתתפים בתיקון נזקים בדנ"א, כולל BRCA2 ו-RAD51. לאחרונה התברר ש-FANCI כמו FANCD2 קושר יוביקוויטין. חולי א"פ מקבוצת FA-D1 נושאים שתי מוטציות ב-BRCA2. כל הממצאים הללו מצביעים על כך שחלבוני פנקוני קשורים למסלול תיקון נזקים בדנ"א הקרוי עתה מסלול FA/BRCA. הפרעה במסלול של FA/BRCA מופיעה בכל אחד מחולי א"פ עקב ירידה בפעילות של אחד מ-13 החלבונים הללו ועקב כך תגובה לא תקינה לנוק לדנ"א ונטייה לפתח גידולים ממאירים. למרות שרבים מהשלבים של המסלול FA/BRCA ידועים, התפקיד המדויק של חלבוני א"פ בתיקון נזקים בדנ"א עדיין לא ברור. יש לציין גם שלתאים מחולי א"פ יש הפרעות נוספות כרגישות לחמצן וקינטיקה לא תקינה של מחזור התא. הסיבה לפגמים אלה עדיין לא הובררה.

אנמיה ע"ש פנקוני (א"פ), שתוארה על ידי Guido בשנת 1927, היא מחלה תורשתית נדירה אך השכיחה ביותר בקבוצת המוחלות עם כשלון מח עצם תורשתי. שכיחות המחלה נעה בין מקרה אחד לחמישה מקרים למיליון. תורשת המחלה היא אוטוזומלית רצסיבית, למרות שיש מספר קטן של חולים שמוחלתם אחוזה במין. המחלה מתאפיינת בהופעת מומים מולדים, כשלון מתקדם של מח העצם וכן נטייה להופעה של גידולים ממאירים.

כ-20 שנים האחרונות חלה התקדמות בהבנת הביולוגיה של המחלה והתברר שא"פ היא מחלה הטרוגנית שנגרמת על ידי פגמים בלפחות 13 גנים (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N). החלבונים המקודדים על ידי גנים אלה הם חלק מקבוצת חלבוני התא שתפקידם לתקן נזקים בדנ"א ולשמור על יציבות הגנום. חסרונם מביא לתמונה הקלינית הקשה של א"פ. בסקירה זו נתאר את ההתקדמות בהבנת המחלה ואת השיפור באבחון, בטיפול ובמניעה.

התפקיד התאי של חלבוני פנקוני בשמירת היציבות הגנומית

תאים מחולי א"פ מראים דרגה גבוהה של שכירות כרומוזומים עצמונית וזו עולה בצורה משמעותית עם החשיפה לחומרים שקושרים גילי דנ"א כמו DEB (Diepoxybutane). תכונה זו של חוסר יציבות גנומית הביאה כבר לפני יותר מ-20 שנה לפיתוח בדיקה אבחנתית למחלה (שכירות כרומוזומים בתאי חולים לפני ואחרי הוספת חומרים קושרי גילי דנ"א כ-DEB או מיטומיצין C). ההתקדמות הראשונית בהבנת המחלה חלה כאשר הוכנס מקטע דנ"א הסליל את הגן החסר לתרביית תאי

המטולוגית עד גיל 40 היא 33 אחוז. הטיפול בממאירות, כאשר התגלתה, הוא קשה ביותר בגלל חוסר הסבילות של החולים לכימותרפיה. כדי לגלות שיטות טרם ממאירים, על החולים לעבור בדיקת מח עצם ובריקת סרומומים במח העצם פעם בשנה.

הגידולים המוצקים השכיחים הם מסוג שאת של תאי קשקש. האתרים הנפוצים הם ראש-צוואר, דרכי העיכול ואברי המין בנשים [כעריה (vulva) וצוואר הרחם]. לפי ניתוח שעלה ממחקר עוקבה רטרוספקטיבי שבחן 144 חולים עם א"פ, קיים במחלה סיכון מוגבר פי 785 מהאוכלוסיה הכללית לפתח לויקמיה, פי 700 לפתח סרטן של אזור ראש-צוואר, פי 2,360 לפתח סרטן של הוושט ופי 4,300 סיכון לפתח סרטן של העריו. יצוין כי כ-25 אחוז מהמקרים, אבחה של א"פ נעשית רק לאחר שאובחנה ממאירות. בשל חוסר הסבילות לכימותרפיה, הטיפול בחולי א"פ שפיתחו גידולים הוא קשה והפרוגנוזה רעה. על מנת לגלות מוקדם ככל האפשר את הגידולים הממאירים, בכדי שניתן יהיה לטפל בכימותרפיה בלבד, על החולים מגיל 15 והלאה לעבור בדיקות סריקה תקופתיות בחיפוש מתמיד אחרי גידולים אופייניים כולל לרינטגנוגרפיה לא ישידה, אווונטסקופיה ובריקה גיקולוגית בנשים, בתדירות של כפעם בחצי שנה.

הקשר בין מעורבות הגנים השונים במחלה לחומרתה

כ-65-70 אחוז ממקרי א"פ נגרמים כתוצאה מפגם בגן *FANCA*, לעשרה אחוזים מהחולים יש מוטציה בגן *FANCC* ולכשמונה אחוזים - בגן *FANCG*. מעורבות שאר הגנים נדירה. קבוצת השלמה אחת (*FA-B*) מורשת בתאחיזה לכרומוזום-X. בגן *FANCA* תוארו עד כה יותר מ-100 פגמים הגורמים למחלה, רבים מהם חסרים גדולים בגן. מוטציה אחת ב-*FANCC* (*IVS4+4 A >C*) מופיעה ביותר מ-80 אחוז מהיחידים האשכנזים. שכילות הנשאים למוטציה זו בקרב יהודים אשכנזים היא 1.1 אחוז. מתקבל הרושם, שהתמונה הקלינית של חולים מקבוצת השלמה *G-C* חמורה יחסית בהשוואה לקבוצת *A*, הן מבחינת מספר המומים והן מבחינת חומרת כשלון מח העצם. חולים עם פגיעה ב-*FANCD1* (*BRCA2*) סובלים מתמונה קשה יותר עם הופעת ממאירויות בשנים הראשונות לחיים, כולל לויקמיה מילובלסטית חריפה, גידולי מוח וגידולי כליה.

אבחנה

בכל הילדים עם מומים מולדים אופייניים או ממצאים המטולוגיים מחשידים (מאקרוציטוזיס, טרומבוציטופניה או נצט'טופניה) ובוודאי בטכנות שניהם, יש לחשוד בא"פ ולבצע את המבחן האבחנתי, מבחן להשראת שבידות כרומוזומים.

קביעת הגן הפגם היא משימה סבוכה יותר, כפי שיוסבר להלן.

מבחן להשראת שבידות כרומוזומלית (*Chromosomal breakage test*) - מבחן זה הכרחי לאבחנת א"פ. במבחן מודגרים תאים שמתחלקים במהירות, לרוב לימפוציטים מדם פריפרי שעוירו על ידי פיטומאגלוטינין (*PHA*) או על ידי פיברובלסטים מהעור, בטכנות מיטונים נמוכים של לאחר מכן בחנים את הכרומוזומים במיטוזה ומחפשים שברים. בחולי א"פ יש מספר שברים מוגבר גם ללא חשיפה לחומרים קושרי גרילי דנ"א, אך הוא עולה משמעותית לאחר תוספת החומרים הללו. אם המבחן שלילי כאשר מבוצע בלימפוציטים ובכל זאת החשד הקליני גבוה, יש לבצעו גם בפיברובלסטים. מוכרים מצבים של מוטציה שבה מוטציה סומטית תיקנה את הפגם ברא גזע המטופואטי.

Immunoblotting לנכחות החלבון *FANCD2-L* - בדיקה שבה נקבעת נכחות החלבון. הבדיקה מאפשרת להבדיל האם הגן הפגוע הוא פרוקסמלי או דסטלי לקשירת הדיביקטיין ל-*FANCD2-L*. היעדר *FANCD2-L* מכחן למוטציה באחד מהגנים המקודדים לשמירת חלבוני הקומפלקס (*A, B, C, E, F, G, L, M*). הימצאות *FANCD2-L* מעידה על פגם בגן המקודד לחלבונים הדסטליים (*BRCA2*), *N J, D1*.

זיהוי המוטציות - זיהוי המוטציות בכל חולה הוא התנאי לאפשרות לבצע אבחנה טרם לידתית ויכול לעזור לצפות את המהלך הקליני ולסווג את מועד השתלת תאי האב ההמטופואטיים. מומלץ לכן לנסות ולאתר את הגן הפגוע בכל חולה. *Ameziane* וחבריו הציעו את הגישה הבאה לזיהוי מוטציות בחולי א"פ. לאור השכיחות היחסית של מוטציות ב-*FANCA* להתחיל עם סקירתו של גן זה, הם השתמשו בשיטת *MLPA* (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), שיטה מסחרית (MCR - *Holland BV, Amsterdam, The Netherlands*) המאפשרת לקבוע את מספר המקטעים המוכפלים וכך לזהות חסרים בגן *FANCA*. במקביל לחיפוש חסרים גדולים בגן, הם הציעו לבצע ריצוף של האזורים המקודדים בגן *FANCA* (על 43 האקסונים שלו). במקרה של חולים זכרים בלבד במשפחה, יש לחשוד ולסרוק בשלב ראשון את *FANCB*. בחולים בהם התורשה אוטוזומלית רצסיבית, לאחר שלילית פגמים בגן *FANCA*, מומלץ לסרוק את *FANCC*.

FANCE *FANCF-1*. אם *FANCD2-L* קיים, יש להתרכז בגנים *FANCB*, *FANCN*, *BRCA2* *FANCI-1*. גישתו לבידוד הבסיס הגנטי של חולי א"פ שונה במקצת, בהתבסס על פגמים אופייניים שמצאנו בקבוצות אתניות שונות בארץ, כפי שיוסבר להלן בפרק על א"פ בישראל.

מניעת המחלה - אבחנה טרם לידתית

היות שמדובר במחלה קשה ביותר, יש לעשות הכל כדי למנוע היוולדות ילדים חולים נוספים במשפחות שבחן יש כבר ילד חולה. יש לעשות מאמץ לזהות את המוטציה ומשזו מזוהה, ניתן לבצע בדיקת סיסי שלילה בשליש הראשון להריון (שבוע 10-12), להפיק דנ"א ולקבוע האם העובר נטע. במקרה של עובר נטע, יש להמליץ על הפסקת הריון מוקדמת. מאפשרת בדיקת העובר לפני השרשה בכדי להבטיח שאינו נושא את המחלה וכן אפשר לבדוק האם הוא מתאים מבחינת סיווג רקמות לחולה, כך שיוכל לשמש בעתיד תורם לתאי אב המטופואטיים.

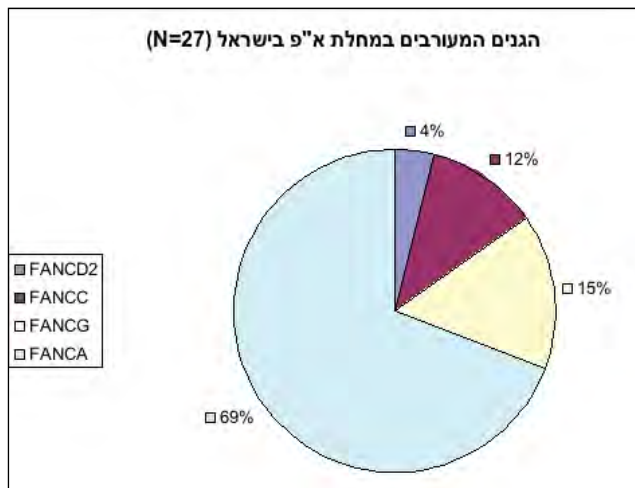
טיפול

הסיבה העיקרית לתמותה בא"פ היא כשלון מח עצם. אנדרוגנים אנבוליים יכולים לגרום לעלייה בספירות הדם ב-50 אחוז עד 70 אחוז מהחולים, אך רובם יפתחו עמידות לטיפול זה. השתלת תאי אב המטופואטיים מתורם מתאים מבחינת סיווג הרקמות היא הטיפול היחיד המאפשר ריפוי של כשלון מח העצם והורדת סיכון להתפתחות ממאירות המטולוגית.

השתלת תאי אב המטופואטיים - תאי חולי א"פ רגישים לטיפול כימותרפי כמו ציטוקסן וקרינה. פרוטוקולים ראשוניים של הכנה שכלול ציטוקסן וקרינה לזו בטוקסיות רבה ובתוצאות גרועות. רק ירידה במינון ציטוקסן לעשירית ממינון הניתן בילדים ללא א"פ (20 מ"ג ל"ק"ג) הביאה לשיפור התוצאות בהשתלת תאי אב המטופואטיים. שיעור החיות לאחר חמש שנים בקרב חולי א"פ שהושתלו מתורם המתאים מבחינת סוג רקמות הוא 85 אחוז. התוצאות לגבי תורם מתאים שאינו בן משפחה טובות הרבה פחות ועומדות על 20 אחוז עד 40 אחוז לאחר שנתיים. כדי לשפר את התוצאות, נעשים שינויים בפרוטוקול ההכנה. פרוטוקולים המכילים פלודארבין, ללא קרינה או עם כמות קטנה של קרינה, מראים תוצאות ראשוניות מעודדות. יש לציין, עם זאת, שמעקב ארוך טווח אחרי

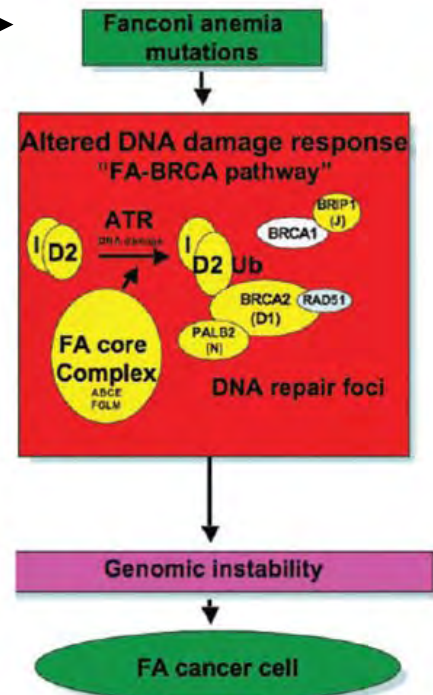
טבלה 1. מוטציות ב-*FANCA* האופייניות לקבוצות אתניות שונות בקרב 13 חולי א"פ-יהודים ממוצא ספרדי, כפי שנקבעו במעבדתנו

מוצא אתני	מרחקאי 2172-2173 insG	מרחקאי 4275delT	הודי 2574 C>G	טוניסאי 890-893del	תימני Exon31-36del	סה"כ
מספר אללים	12	6	4	3	1	26



איור 2. פיזור הגנים שבהם נמצאו מוטציות בחולי א"פ שנבדקו במעבדתנו מתוך 27 חולים שנבדקו במעבדתנו ושאינם קרובי משפחה, ל-69 אחוז היתה מוטציה ב-FANCA, ל-15 אחוז ב-FANCG ול-12 אחוז ב-FANCC.

איור 1. חלבוני פ"א והנטייה לממאירות הומוזיגוטיות למוטציות בגנים המעורבים בא"פ גורמת להפרעות במסלול תיקון מקים בדנ"א (FA/BRCA). הקומפלקס הפרוקסימלי (L, M של I ו-D2-Ub עם ההפעלה של I-D2-Ub החלבוני הללו מכונים לאזורי תיקון דנ"א בתא (DNA repair foci) שם הם מתקשרים עם חלבונים אחרים המשתתפים בתיקון דנ"א (BRCA2, RAD51). כאשר נפגע מנגנון תיקון מקים בדנ"א, יש יציבות נמוכה של הגנום והופעה של ממאירויות



גדולים בשיטת MLPA, ואם אלה לא קיימים, קביעת רצף הבסיסים בגן על 43 האקסונים שלו. אם לא נמצאה מוטציה בגן FANCA, המועמד הבא הוא הגן FANCG. כאשר שכיחות הכרומוזומים מוגברת ו-FANCD2-L-1 קיים, הפגם קרוב לוודאי מצוי באחד הגנים הדיסטליים FANCD1 (BRCA2), FANCN או FANCI.

לסיכום: בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בהבנה של א"פ ובחשיבותם של חלבוני פנקוני בשמירת יציבות הגנום. התברר שא"פ נגרמת על ידי מוטציה באחד מלפחות 13 גנים שונים. המחלה מאופיינת בריבוי מומים מולדים ובנטייה להתפתחות כשלון מח עצם ולהופעת גידולים ממאירים הן במערכת ההמטופויטית והן בגידולים מוצקים. כשלון מח העצם הנטייה לממאירות המטולוגיות ניתנים לטיפול בחלק מהמקרים בעזרת השתלת תאי אב המטופויטיים. בחלק מהחולים, לאחר השתלות כאלו יש נטייה להופעה מוקדמת של גידולים ממאירים. על החולים בסיכון לעבור סריקות תכופות לגילוי הגידולים האופייניים. יש לעשות כל מאמץ לגלות את הגן ואת המוטציה הגורמת למחלה בכל חולה, על מנת לחזות את חומרת המחלה וגם למנוע היוולדות ילדים חולים נוספים במשפחה.

ד"ר דניאלה נשרי, מחלקת ילדים ג', פרופ' חנה תמרי, היחידה להמטולוגיה, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל

סך הכל נבדקו במעבדתנו בעשר השנים האחרונות 40 חולים, 27 מהם אינם קרובי משפחה. פיזור הגנים המוטציים בקבוצת חולים זו מופיע בתמונה 2. במרבית החולים נמצאו מוטציות בגן A (69 אחוז), ב-15 אחוז מהמוטציות בגן G וב-12 אחוז בגן C. רק בחולה אחד נמצא פגם בגן FANCD2. מתוך 27 החולים, 17 היו יהודים ועשרה ערבים. מתוך 17 היהודים, ארבעה ממוצא אשכנזי, שלושה עם המוטציה האשכנזית ואחד עם שינוי ב-BRCA2. הפיזור של הפגמים ב-13 החולים היהודים הנותרים ממוצא ספרדי התאים לקבוצה האתנית שלהם, כמובן בטבלה 1. אשר לעשרת החולים ממוצא ערבי, שישה נשאו מוטציות FANCA (שני חסרים גדולים וארבע מוטציות נקודתיות) וארבעה פגמים ב-FANCG (סלם חסרים נקודתיים). כל הפגמים הללו, להוציא אחד, הם ייחודיים ולא תוארו בעבר בחולי א"פ. בהתבסס על מידע זה, גישתנו לבידוד מקרה חדש היא שבחולים ממוצא יהודי אתנו מוגדר ניתן לקבוע ישירות את קיום המוטציה האופיינית (לאשכנזים, יהודים ממוצא מרוקאי וכו'). בחולים שאינם נמנים על אחת מהקבוצות האתניות ויש להם פגמים ייחודיים, יש לבצע קביעה לקיום של החלבון FANCD2-L. אם FANCD2-L חסר, מדובר באחד משמונת הגנים של הקומפלקס הפרוקסימלי (תמונה 1). היות שרוב המוטציות בעולם וגם בישראל הן בגן A, בשלב זה אנו בודקים את הגן FANCA, זאת על ידי קביעת חסרים

חולים שעברו השתלת תאי אב המטופויטיים מראה שכוחות גבוהה של ממאירות במיוחד של ראש-צוואר, שמונה עד עשר שנים לאחר השתלה. גידולים אלה מופיעים מוקדם יותר בחולים שעברו השתלה יחסית לחולים שלא עברו השתלה. תופעה קשה זו קשורה ככל הנראה לנטייה של חולי א"פ לממאירות כולק מני יציבות הגנום, ומחממת על ידי השימוש ברדיותרפיה.

הישרדות - ההישרדות החצינית של חולים עם א"פ בסדרות שונות נעה בין 24 שנה ל-30 שנה. גיל הופעת הסימנים משתנה ותלוי, בין השאר, במין החולה ובסוג המוטציה. לאור אפשרויות הטיפול באי ספיקת מח עצם ומניעת הממאירות ההמטולוגיות בעזרת השתלת תאי אב המטופויטיים, הסיכון העיקרי כיום הוא הופעת גידולים ובעיקר גידולים מוצקים.

אנמיה על שם פנקוני בישראל

במהלך השנים נלמדו במעבדתנו הפגמים המולקולריים האחראים לא"פ בישראל. תיארו ארבע מוטציות ב-FANCA, הקשורות במוצא האתני ונמצאו אצל יהודים ממוצא ספרדי (מרוקאים, תוניסאים והודים).

1. Bagby GC, Alter BP: Fanconi Anemia. Semin Hematol. 2006; 43:147-156
2. Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. Blood Rev. 2008;22:141-53
3. Ameziane N, Errami A, Léveillé F, Fontaine C, de Vries Y, van Spaendonck RM, de Winter JP, Pals G, Joenje H. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. Hum Mutat. 2008 29:159-66
4. Gluckman E, Wagner JE Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome Bone Marrow Transplant. 2008 41:127-32.
5. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive

- transplants Blood. 2005 105:67-73.
6. Tamary H, Bar-Yam R, Shalmon L, Rachavi G, Krostichevsky M, Elhasid R, Barak Y, Kapelushnik J, Yaniv I, Auerbach AD, Zaizov R: Fanconi anaemia group A (FANCA) mutations in Israeli non-Ashkenazi Jewish patients. Br J Haematol. 2000;111:338-43.
7. Tamary H, Dgany O, Toledano H, Shalev Z, Krasnov T, Shalmon L, Schechter T, Bercovich D, Attias D, Laor R, Koren A, Yaniv I: Molecular characterization of three novel Fanconi anemia mutations in Israeli Arabs. Eur J Haematol. 2004;72(5):330-5.
8. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:223-7

מחסור בצריכת בשר וירידה בהישגים אצל תלמידים

מחקר שנערך במרכז הרפואי סורוקה, בדק את ההשפעה של חוסר בוויטמין B12, חומצה פולית ו/או אנמיה על ההישגים בלימודים אצל תלמידי בית ספר יסודי באוכלוסיה הבדווית בנגב, הנחשבת כאוכלוסיה בעלת מעמד סוציו-אקונומי נמוך מאד. לתוצאות שהתקבלו משמעות רבה

ד"ר רפיק מסאלחה, ד"ר זאיד עפאוי, ד"ר עבדאללה משעל, ד"ר אברהים אלסייד, ד"ר ארקאדי בולותין, ד"ר גל איפרן ופרופ' יצחק וירגין

תגובות איטיות במבחנים נירופסיכולוגיים כגון תפיסה, הפשטה ודרך חשיבה, וכמו כן הישגיהם בלימודים ירודים והם מגלים הפרעות אפקטיביות והתנהגות עבריינית^{1,5,6}. עד היום, בדקו מחקרים בודדים את השפעת ויטמין B12 וחומצה פולית על ההישגים הלימודיים בילדים צעירים^{1,5,6,11}. עבודה שנעשתה במרכז הרפואי סורוקה בדקה שכיחות חוסר ויטמין B12, אנמיה וחוסר חומצה פולית בקרב ילדי בית ספר יסודי ואת השפעתם של חסרים אלו על ממוצע הציונים ורמת ההישגים בלימודים. בנוסף, נבדקו גורמים נוספים שיכולים להשפיע על רמת ההישגים כגון דיאטה, ותנאים חברתיים וכלכליים.

שיטות מחקר

67 תלמידים, מתוכם 30 בנים ו 37 בנות נכללו במחקר מתוך 90 תלמידי כיתות ד-ו בגילאי 9-11 שנים, הלומדים בבית ספר יסודי בעיר רהט בנגב. ההסכמה להשתתפות במחקר הושגה מההורים,

ת-תזונה ומחסור במיקרונטריאנט בקרב אוכלוסיות ילדים גורמים לדאגה רבה, הואיל ונמצא קשר ודאי בין חוסר של מרכיבי מזון חיוניים והפרעה מוקדמת בהתפתחות המוח ותפקודים קוגניטיביים^{1,2}. ויטמין B12, ברזל, יוד ואבץ נחשבים כמרכיבי המזון החשובים ביותר, בהיותם אחראים על תהליכי התפתחות המוח והקוגניציה אצל תינוקות וילדים צעירים. חוסר במרכיבי מזון אלו קשור, ברוב המקרים, במצב הסוציו-אקונומי הירוד של האוכלוסייה¹. ויטמין B12 מכיל יון של קובלט ומספר טבעות של חומצות אמינו. ויטמין זה לא מיוצר בגוף האדם ונמצא רק במספר מצומצם של סוגי מזון (בשר ותוצר החי). מחסור בוויטמין B12 גורם להתפתחות אנמיה מיגאלובלאסטית, מחלות דרכי עיכול עליונות והפרעה בסיתוזה של חומצת הגרעין (DNA) ופגיעה במערכת העצבים המרכזית וההיקפית.

ילדים המגלים חוסר בוויטמין B12 סובלים מהפרעה בהתפתחות של המוח ופגיעה בתפקודים העליונים כגון ריכוז, זיכרון והבנה^{3,4}. ילדים אלה מגלים

טבלה 1 שכיחות של ויטמין B12, חומצה פולית, והמוגלובין בקרב אוכלוסיית תלמידי ב"ס בחו"ם
¹Vitamin B12 and folate characterisation was based on criteria described by Christopher and Snow (13)

Gender	n	Vitamin B12 Prevalence (%) ¹			Folic Acid prevalence (%) ¹			Haemoglobin levels	
		Deficiency (< 200 pg/ml)	Normal (200 – 900 pg/ml)	High (> 900 pg/ml)	Deficiency (< 3 ng/ml)	Low (3–6 ng/ml)	Normal (> 6 ng/ml)	Deficiency (< 12 mg/ml)	Normal (12–14 mg/ml)
Male	30	8 (11.9)	22 (32.8)	0	0	5 (7.5)	26 (38.8)	4 (5.9)	26 (38.8)
Female	37	9 (13.4)	28 (41.8)	0	0	6 (8.9)	30 (44.8)	10 (14.9)	27 (40.3)
Total	67	17 (25.4)	50 (74.6)	0	0	11 (16.4)	56 (83.6)	14 (20.9)	53 (79.1)

ממוצע 8.9 ng/ml מותאם. ממוצע הציונים אצל ארבעים וששה אחוז (31/67) מן התלמידים היה מתחת ל-80 אחוז (טבלה 2). 52.9 אחוז סבלו מחוסר ויטמין B12 והישגיהם בבי"ס היו ירודים. לעומת זאת, נמצאו רק 42.9 אחוז מהתלמידים שסבלו מאנמיה וגם הישגיהם היו נמוכים (טבלה 2). נמצאה קורלציות חיוניות משמעותיות בין רמות ויטמין B12 ומספר הארוחות הכוללות בשבוע (r=0.368, P=0.026) ובין נמצא קשר ישיר בין רמות הויטמין ותתן של הורים עובדים (r=0.242, P=0.052). כמו כן, נמצא קשר חיוני בין כל הגורמים הללו וההישגים בבית הספר (טבלה 3) ובין מספר הנפשות במשפחה וההישגים בבי"ס. לא נמצא קשר משמעותי בין ההישגים ותעסוקה של אחד ההורים (טבלה 3).

דין

התפתחות המוח ובעיקר התפקודים הקוגניטיביים אצל תינוקות וילדים מושפעים מאד מהמצב התזונתי. תזונה יכולה להשפיע על המבנה המאקרוסקופי, המיקרוסקופי של רקמת המוח וגם על הפעילות הניורופיזיולוגית ורמת הניורטרנסמיטורים במוח¹⁴. אף על פי שחוסר בויטמין B12 (Cobalamin) נחשב לנדיר מאד אצל ילדים, ישנם מספר דיווחים בספרות שתיארו שכיחות של מחסור בויטמין B12 בשל דיאטה דלה בצעירים לא צמחוניים, בעיקר במדינות מתפתחות ובאוכלוסיות עניות^{3,11,15,16}.

Louwman et al.¹⁷ טענו בעבודתיהם שלויטמין B12 מיוחסת חשיבות רבה בהתפתחות התפקודים הקוגניטיביים של ילדים ומתבגרים ומצאו שרמות נמוכות של הויטמין גרמו להפרעות בריכוז, ביסרן ובהתנהגות. גם רמות נמוכות של חומצה פולית לבד או ביחד עם ויטמין B12, הראו הפרעות דומות¹⁴. באופן דומה, נמצאה תאימות בין אנמיה וחוסר ברזל והישגים ירודים בבי"ס².

האוכלוסייה הברואית של העיר רחט, שבקרבה בוצע המחקר הזה, נחשבת לאוכלוסייה הענייה ביותר בארץ, עם אחוז האבטלה הגבוה ביותר. בעבודה קודמת¹⁸ תיארו שכיחות גבוהה של חוסר ויטמין B12 סימפטומטי באוכלוסייה זו ונמצא

מספר שבועות, מספרם של בני המשפחה שחיים באותו בית ומצב התעסוקה של ההורים (עובדים או לא). המדדים התקנים של רמת ויטמין B12 נעים בין 167-900pg/ml. מדד מתחת ל-200pg/ml נחשב נמוך. רמות חומצה פולית תקינות הן 3-6ng/ml כאשר מתחת ל-3 נחשב נמוך. הרמות התקינות של המוגלובין הן 12-14mg/ml ופחות מערך זה נחשב לנמוך. קשר סטטיסטי בין רמות B12, המוגלובין וחומצה פולית והישגים בבי"ס A.A.I. בוצע בשיטה של two-way tabulations and 2D scatterplot analysis (Statistica 7, Statsoft, Tulsa, USA.) and significance levels were set at p < 0.05.

תוצאות

ניתוח התוצאות מראה שהנבדקים התפצלו לשתי קבוצות עיקריות. הקבוצה הראשונה היא קבוצת תלמידים הסובלים מרמות נמוכות של ויטמין B12 (25.4) אחוז וקבוצה השנייה היא של תלמידים הסובלים מרמות המוגלובין נמוכה (20.9) (בלבד). רוב התלמידים הסובלים מאנמיה הן בנות (27.0) אחוז לעומת בנים (16.7) אחוז, ראו טבלה 1). לא נמצאו רמות נמוכות של חומצה פולית אצל הנבדקים. ממוצע רמות ויטמין B12, המוגלובין וחומצה פולית היה 12.7 mg/ml and 280.4pg/ml.

מהנהלת ב"ס וממשרד החינוך. 23 תלמידים לא נכללו במחקר בגלל מספר סיבות: סירוב, פחד לתת דגימת דם, חוסר הסכמה של ההורים ו/או אנמיה כרונית. פרוטוקול המחקר נסקר ואושר על ידי ועדת הלסינקי של ב"ס סורוקה ואוניברסיטת בן גוריון של הנגב.

עשרה סמ"ק דם ויריד נלקחו מכל תלמיד שהשתתף במחקר. דגימות אלו הועברו מיד למעבדות המרכז הרפואי סורוקה. בדיקת רמות ויטמין B12, חומצה פולית והמוגלובין בוצעה באותו יום. בדיקת רמות של ויטמין B12 ופולאט בוצעה בשיטה אוטומטית של chemi-luminescence systems, i.e., ACS:180° VB12 and ACS:180° Folate immunoassays, according to manufacturer's instructions (Bayer HealthCare LLC, Germany).

ממוצע הציונים בוצע בשיטת חישוב של אינדקס של הישגים אקדמיים A.A.I. (Academic Achievement Index)¹². החישוב בוצע לכל תלמיד בנפרד על ידי סומאציה של ציון (0-100) שקיבל כל תלמיד בכל מקצוע שנלמד במשך שני שלשים אחרונים והמספר הכולל של הציונים שהתקבל חולק למספר המקצועות שנלמדו. התוצאה מבטאת את הציון הממוצע הסופי¹². כמו כן, הועבר שאלון אישי באמצעות מראיין עצמאי שכלל שאלות על מספר הארוחות הבריאות הנאכלות בכל שבוע במשך

טבלה 2. הקשר בין רמות נמוכות של ויטמין B12 ושל המוגלובין (Hb) בדם לבין רמת ההישגים האקדמיים
¹A.A.I. was calculated as described by Carruvo-Vizcaino et al. (12)

	n	Students with low A.A.I. ¹	%
Total	67	31/67	46.3
Vitamin B12 deficiency (< 200 pg/ml)	17	9/17	52.9
Low serum Hb (< 12 mg/ml)	14	6/14	42.9

טבלה 3. הקשר בין מספר מנות בשריות, מספר בני משפחה, ומצב תעסוקת ההורים ורמות נמוכות של ויטמין B12 והמוגלובין A.A.I.¹

¹Statistically significant difference (P < 0.05).²A.A.I. was calculated as described by Carruvo-Vizcaino et al. (12)

	Low vitamin B12 (< 200 pmol)	A.A.I. ²
Number of meat meals a day	0.9 ± 0.21	2.0 ± 0.2
Number of siblings	7.9 ± 0.5	7.3 ± 0.4
Parent's employment	12 (31.6%)	26 (68.4%)

שתזונה היא הגורם העיקרי לכך. אחוז גבוה של ילדים ומתבגרים באוכלוסייה זו סובלים מהפרעות בהתנהגות ומליקויי למידה. לפי סקר של המרכז לחקר האוכלוסייה הברודית באוניברסיטת בן-גוריון¹⁹, נמצא שיותר מ-50 אחוז מתלמידי ב"ס יסודי ברהט לא מסיימים ב"ס תיכון ורק 10 אחוז מבוגרי התיכון ממשיכים ללימודים אקדמיים. בעבודתו זו (Pilot Study) נסיון לחקור את השלכות תת-התזונה, במיוחד חוסר ויטמין B12, אנמיה וחוסר חומצה פולית על ההישגים האקדמיים של ילדי בית ספר יסודי בעיר הרהט.

ויטמין B12 הוא מזון חיוני, הכרחי לסיתוזה של DNA ולהתפתחות התאים בכל המערכות המתחדשות בגוף, כגון מוח עצם והמערכת הגסטרו אינטסטינאלית ופרודוקטיבית. כמו כן, הוא חשוב מאד ליצירת מעטפת המיאלין שמכסה את העצב ולתפקוד תאי העצב במוח¹⁴. המערכות הנפגעות ביותר מחוסר ויטמין B12 הן המערכת ההמטופורית ומערכת העיכול ומערכת העצבים. מאפייני הפגיעה הנזיקית קשורים בפתולוגיה של החומר הלבן במוח, חוט השדרה והעצבים הקפיים ועצבי הראיה^{20,21}. הפרעות נירופסיכיאטריות כגון ירידה במצב רוח, דיכאון, שיטיון ואפילו פסיכוזה תוארו בעבר²²⁻²⁴. במקרים מסוימים, פסיכוזה תוארה כסימפטום עיקרי או יחיד בהיעדר כל פתולוגיה נירולוגית או המטבולית אחרת^{25,26}. ויטמין B12 חשוב להתפתחות המוח ובעיקר הפונקציות הקוגניטיביות, אצל ילדים וילדים. כמו כן חוסר ויטמין אימהי (בהריון) משפיע

לרעה על התפתחותו של העובר¹¹. ההשפעה של חוסר ויטמין B12 על התפקוד הקוגניטיבי אצל ילדים נחקרה בעיקר בקרב תינוקות של אימהות שסובלות מאנמיה פרניציוזה (pernicious) או אימהות צמחוניות/טבעוניות. תינוקות אלה גילו סימני איחור בהתפתחות פסיכומטורית, בשפה ובכישורי למידה, לעומת ילדי אימהות שאוכלות דיאטה עשירה בבשר¹.

תוצאות המחקר הנוכחי חשפו שכיחות גבוהה של חוסר בויטמין (25.4 אחוז) אצל ילדי בית ספר יסודי בגילאים 9-11 וכ-50 אחוז מהנבדקים הראו ממוצע ציונים נמוך (כלומר, מתחת ל-80 אחוז). בנוסף, 52.9 אחוז מהתלמידים עם רמות נמוכות של ויטמין B12, השיגו תוצאות נמוכות בהרכה של עמיתיהם הבריאים. כלומר, יש התאמה ישירה בין גורמים סוציו-אקדמיים (מספר גדול של בני משפחה, אבות חסרי עבודה ומספר נמוך של ארוחות מכילות בשר שנצרכו בשבוע), רמות נמוכות של ויטמין B12 והישג אקדמי נמוך. הדבר מראה על הקשר החזק בין תזונה לבין ביצועים בבית הספר. נתון זה מעניין, אף על פי ש-20.9 אחוז מהתלמידים סבלו מאנמיה (רמת המוגלובין > 12 מיליגרם / מיליליטר) ומתוך אלה, 42.9 אחוז קבלו ממוצע ציונים נמוך².

אנו מאמינים שעבודות נוספות, אשר יחקרו מספר גדול יותר של ילדי בתי ספר בערים בדואיות שונות או בקרב אוכלוסיות עניות אחרות, יוכלו לזהות את חומרת התופעה של

תת-תזונה וחוסר מיקרונטריאנט הגורמים להישגים אקדמיים נמוכים ולברך את השפעת התנאים הסוציו-אקדמיים על ההישגים הירודים. בנוסף, דרושים מחקרי המשך שיעקבו אחר ההתפתחות הקוגניטיבית ושיפור ההישגים האקדמיים בילדים לאחר טיפול בתוספת ויטמינים. הדבר יהווה עדות מספקת לחשיבותם של מיקרונטריאנט ובעיקר ויטמין B12 להישגים לימודיים ויאפשר ליוזם תוכניות התערבות ברמה טיפולית מסיבית (כגון תוספת ויטמין לחם) ולפעול לשיפור התנאים הסוציו-אקדמיים בקרב אוכלוסיות דלות אמצעים.

ד"ר רפיק מסאלחה¹, ד"ר זאיד עפאוי⁴,
ד"ר עבדאללה משעל², ד"ר אברהים אלסייד¹,
ד"ר אראאי בולותין³, ד"ר גל איפרגן¹
ופרופ' צחק וירגין⁵

- 1 המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע
- 2 המחלקה לרפואת המשפחה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע
- 3 המחלקה לאפידמיולוגיה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע
- 4 המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי סוראסקי, תל אביב
- 5 מרפאת נירולוגיה, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

1. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. J Nutr 2003; 133:3927S-3931S.
2. Grantham-McGregor S, Ani C. The role of micronutrients in psychomotor and cognitive development. Br Med Bull 1999;55:511-527.
3. Garcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. Eur J Clin Nutr 2005;59:1064-70.
4. Viteri FE, Gonzalez H. Adverse outcomes of poor micronutrient status in childhood and adolescence. Nutr Rev 2002;60:S77-S83.
5. Allen LH, Penland JG, Boy E, DeBaessa Y, Rogers LM. Cognitive and neuromotor performance of Guatemalan schoolers with deficient, marginal and normal plasma B-12. FASEB J 1999;13: A544.
6. Penland J, Allen LH, Boy E, DeBaessa Y, and Rogers LM. Adaptive functioning, behaviour problems and school performance of Guatemalan children with deficient, marginal and normal plasma vitamin B-12. FASEB J 2000;14: A561.
7. Yip R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. J Nutr 1994;124:1479S-1490S.
8. Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild and moderate mental retardation. Am J Clin Nutr 1999;69:115-119.
9. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Autinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. Pediatr 2001;107:1381-1386.
10. Beard JL. Iron deficiency alters brain development and functioning. J Nutr 2003;133:1468S-1472S.
11. Obeid R, Herrmann W. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 in relation to pre- and postnatal health aspects. Clin Chem Lab Med 2005;43:1052-1057.
12. Carruvo-Vizcaino G, Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaino M, Torres-Guerra E. Hemoglobin and nutrient concentration in middle-class adolescents. Relationship with school performance. Invest Clin 1995;36:117-130.
13. Christopher F, Snow MD. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med 1999;159:1289-1298.
14. Bryan J, Osendarp S, Hughes D, Calvaresi E, Baghurst K, van Klinken JW. Nutrients for cognitive development in school-aged children. Nutr Rev 2004; 62:295-306.

15. Neumann CG, Harrison GG. Onset and evolution of stunting in infants and children. Example from the Human Nutrition Collaborative Research Support Program. Kenya and Egypt studies. Eur J Clin Nutr 1994; 48 Suppl 1: S90-102.
16. Fora MA, Mohammad MA. High frequency of suboptimal serum vitamin B12 level in adults in Jordan. Saudi Med J 2005;26:1591-1595.
17. Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. Am J Clin Nutr 2000;72:762-769.
18. Masalha R, Rudoy I, Volkov I, Yusuf N, Wirguin I, Herishanu Y. Symptomatic dietary vitamin B12 deficiency in nonvegetarian population. Am J Med 2002; 12:413-416.
19. The Center for Bedouin Studies and Development. Statistical Yearbook of the Negev's Bedouin. Beer Sheva: Ben-Gurion University of the Negev; 2004: 167.
20. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1991:1523-1529.
21. Baker SJ. Human vitamin B12 deficiency. World Rev Nutr Diet 1967;8:62-126.
22. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine 1991;70:229-245.
23. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988;318:1720-1728.
24. Miller HL, Golden RN, Evans DL. Mental dysfunction and cobalamin deficiency. Arch Intern Med 1990;150:910-911.
25. Masalha R, Chudakov B, Muhamad M, Rudoy I, Volkov I, Wirguin I. Cobalamin-responsive psychosis as the sole manifestation of vitamin B12 deficiency. Isr Med Assoc J 2001;3:701-703.
26. Payinda G, Hansen T. Vitamin B12 deficiency manifested as psychosis without anemia. Am J Psych 2000; 157: 660-661.
27. Evans DL, Edelson GA, Golden RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency. Am J Psych 1983;140:218-221.
28. Siekmann JH, Allen LH, Bwibo NO, Demment MW, Murphy SP, Neumann CG. Micronutrient status of Kenyan school children: response to meat, milk, or energy supplementation. J Nutr 2003;33:3972S-3980S.

..... רשימת מקורות

הזעת יתר ראשונית בילדים ובני נוער - תופעה מתסכלת

הזעת יתר ראשונית גורמת לסבל רב.
הטיפול השמרני בה אינו יעיל במקרים
הקשים אך הטיפול הניתוחי הפשוט
יחסית, חוסך מהחולים שנים של תסכול

מרוס' זהבי כהן

ידי סיבי עצב. הבלוטות מופעלות באמצעות גירוי רגשי (פחד, התרגשות, חרדה, מבוכה). תפקידן העיקרי של הבלוטות האקריניות הינו וויסות חום הגוף והן פוזרות על פני העור. הן מופיעות בצפיפות יתרה בכפות הידיים, ברגליים ובבית שחי. הגירוי לבלוטות אלה הוא חום הגוף, המשפיע על ההיפותלמוס דרך מחזור הדם. הזעה טרמורגולטורית מופיעה בכל הגוף אך בולטת במיוחד בחלקו העליון. הזעה "רגשית" הנגרמת ממצבי פחד, חרדה, דאגה, מבוכה והתרגשות מוגבלת בעיקר לכפות הידיים, לרגליים ולבית השחי. הבלוטות האקריניות מקבלות גירוי עצבי מהמערכת הסימפתטית אך ייחודן הוא שאלו הם סיבים כולינרגיים. תרופות כולינרגיות מגבירות

זוג לריקוד, סובלים מקשיים ומעצורים בדרך להתקרבות לבני המין השני ואף מגלים קשיים בקיום יחסי מין עקב התופעה המטרידה.

פיזיולוגיה ופתופיזיולוגיה

הזעה הינה המנגנון הגופני העיקרי, הפיזיולוגי, לצורך קירור הגוף. הזיעה המופרשת באדם מקורה בשני סוגים של בלוטות: האפוקריניות והאקריניות.

הבלוטות האפוקריניות מוגבלות לבית השחי, לאזור הבושת והפטמות, לעפעפיים ולתעלת השמע החיצונית. בלוטות אלו מפרישות נוזל חלבי חסר ריח ונמצאות תחת השפעה של אדרנלין במחזור הדם. ככל הנראה, הן אינן מעוצבבות על

הזעת יתר ראשונית היא תופעה המתבטאת בהזעה מוגזמת מעל ומעבר לנדרש לצורך קירור הגוף. התופעה נפוצה יותר ממה שחושבים והסיבה לה אינה ידועה. היא מתבטאת בהזעה מוגזמת בכפות הידיים, ברוב המקרים גם בכפות הרגליים ובחלקם גם בבית השחי. הזעת היתר מופיעה לרוב בילדים, בני נוער ומבוגרים צעירים, בדרך כלל בריאים, שאינם סובלים מכל מחלה אחרת. מרבית הפונים לטיפול הם צעירים שהתופעה מפריעה להם בעיסוקם היום-יומי. בנוסף, חלקם סובלים מבעיות נפשיות ניכרות: יש לזכור, שמדובר בבני נוער שחיי החברה שלהם נפגמים, לעתים בצורה קשה, בשל התופעה. הם נמנעים מללחוץ ידיים ומלהזמין בן או בת



את ההזעה בעוד שחומרים אנטי כולירגיים, כגון אטרופין, מעכבים הזעה. המרכז הסימפטטי לגפיים העליונות ממוקם בעיקר בסגמנט IX-X של חוט השדרה הגבי. מאזר זה יוצאים סיבים פרה-גנגליוניים לשרשרת הסימפטטית ומסתיימים בגנגליונים הטורקליים הראשון, השני והשלישי וכן גם בגנגליון הצווארי התחתון. הסיבים הפוסט גנגליוניים מצטרפים למקלעת הזרוע (פלקסוס ברכיאל) שבה הם מהווים את השורשים הסימפטטיים.

נהוג לחלק את הזעת היתר ל-3 קבוצות עיקריות:

1. הזעת יתר ראשונית.
2. הזעת יתר משנית כללית.
3. הזעת יתר משנית ממוקדת.

הזעת יתר ראשונית מאובחנת בדרך השלילה. היא מופיעה בדרך כלל בגיל הילדות ומחמירה לרוב בגיל ההתבגרות. הזעה ראשונית מערבת כפות ידיים, כפות רגליים ולעתים בתי שחי. המטרד העיקרי נובע בדרך כלל מההזעה בכפות הידיים. התקפי הזעה מתגברים במיוחד בזמן מתח וחרדה ולרוב לא מופיעים בזמן שינה.

האטיולוגיה של הזעת היתר הראשונית אינה ברורה. בלוטות הזיעה באזורים הננועים נרמאליות לחלוטין, הן מבחינה מספרית והן מבחינה היסטולוגית. בדיקה היסטולוגית של השרשרת הסימפטטית שנברתה בזמן ניתוח אינה מגלה כל סטייה מהנורמה.

במרבית החולים לא מוצאים כל הפרעה באישיות למרות שהסבל הפסיכולוגי והחברתי כתוצאה מההזעה עלול, עם הזמן, להביא למצבים נאורטיים קשים.

הזעת יתר משנית כללית מתלווה למצבים חולניים כגון פעילות יתר של בלוטת התריס, השמנת יתר, היפוגליקמיה ופאורומוציטומה.

הזעת יתר משנית ממוקדת מתלווה למצבים של פגיעה במערכת הסימפטטית לכל אורכה, כגון נזק היפוטלמי, גידולים במוח וחוט השדרה, סירינגומיאליה, פגיעות בעצבים הפריפריים.

הטיפול בהזעת יתר ראשונית

קיימים חילוקי דעות בין הכירורגים והדרמטולוגים לגבי הטיפול המומלץ בהזעת יתר ראשונית בכפות הידיים ובתי השחי. הכירורגים דוגלים בביצוע סימפטקטומיה כטיפול בחירה בהזעת יתר ראשונית קשה ורובם שוללים את הערך של טיפול תרופתי בתופעה זו.

הטיפולים המקומיים המומלצים על ידי הדרמטולוגים כוללים שימוש בטלק ועמילן, שתפקידם לספוח את הזיעה העודפת. קיימים תכשירים על בסיס מלחי אלומיניום ופורמאלדהיד, הגורמים לחסימה של צינורות הזיעה בתוך הבלוטות ע"י קואגולציה של חלבונים.

פורמאלדהיד פועל באמצעות היוצרות פקק של קראטין במבוא הצינורות. שניהם עלולים לגרום ל-Contact Dermatitis. שיטות נוספות הן יונטופורזיס ע"י מי ברז או גליקופורוזיס ברומיד. בשנים האחרונות הוכנס לשימוש טיפול בבוטוליניום טוקסין המוזרק לאזור המזיע. לדברי הממלצים, טיפול זה גורם לרמיסיות בהזעת יתר הנמשכת מספר חודשים ויש לחזור על הטיפול פעמיים-שלוש בשנה. טיפולים שונים נוספים כללו שימוש סיסטמי בתרופות הרגעה כגון ואליום ומפרובומט על מנת להפחית את המרכיב הנפשי שמאחורי הזעת היתר. תרופות אנטיכולירגיות מסוג פרובאנטיין משפיעות רק במידה כזו שתופעות הלוואי מכבידות על השימוש בהן (יובש בפה, טשטוש ראייה, עצירות וקושי במתן שתן).

הטיפול הניתוחי

ללא כל ספק, סימפטקטומיה טורקלית שמטרתה לנתק את העצב הסימפטטי בגובה T2 - T3 הוא הטיפול היעיל והרפניטיבי להפסקת הזעה בכפות הידיים ובתי השחי: ב-20 השנים האחרונות מתבצע הניתוח בגישה טורקוסקופית על ידי חתך קטן ברוחב של כ-1 ס"מ בבית השחי, דרכו מוחדרים מצלמה וסיב אופטי. לאחר זיהוי השרשרת הסימפטטית מנתקים אותה בגובה T2 - T3 (לעתים גם T4, במידה וישנה הזעה בבתי השחי). הניתוח אורך כ-20-25 דקות בכל צד, האשפוז נמשך בין 24 ל-48 שעות והחזרה לתפקוד מלא תוך מספר ימים. הניתוח הוא פשוט וכמעט ללא סיכונים. אחת מתופעות הלוואי הפחות רצויות בעקבות הניתוח היא הזעה מפצה (קומפנסטורית) המתבטאת בהזעה מוגברת באזורים שלא סבלו קודם לכן מתופעה זו. ההזעה המפצה מופיעה בכ-50 אחוז מהמנותחים והאזורים הננועים כוללים את אזור בית החזה ואזור הגב והשוקיים. התופעה עשויה להיות קלה אך לעתים ההזעה המפצה היא קשה.

במהלך 15 השנים האחרונות נותחו במחלקה לכירורגית ילדים במרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה קרוב ל-1,000 ילדים ובני נוער שסבלו קשות מהזעה בכפות הידיים. בכל המנותחים פסקה ההזעה לחלוטין ובמחצית מהמנותחים הופיעה הזעה מפצה במידה כזו או אחרת. בסקר טלפוני שערכנו בין המטופלים, למעט 3 ילדים, אף לא אחד הצטער שעבר את הניתוח. ההזעה בכפות הידיים היא, ללא ספק, הדומיננטית בסבל ובתפקוד היום-יומי לעומת ההזעה המפצה הגורמת לפחות סבל ותסכול.

סיכום

הזעת יתר ראשונית בכפות הידיים הינה לקות הגורמת לסבל רב. מרבית הלוקים בתופעה הופנו לניתוח לאחר שנים של סבל ותסכול, המתבטאים במיוחד בתקופת הילדות וההתבגרות. רובם דיווחו על תחילת התופעה בגיל הילדות המוקדם. פיתרון הבעיה בגיל צעיר ימנע שנים רבות של סבל נפשי, חברתי וגופני ואין כל הצדקה לדחות את הפיתרון הניתוחי לשנים מאוחרות יותר. טיפול שמרני אינו יעיל במקרים הקשים. הניתוח היחסית פשוט, מיעוט הסיכונים, הצלחת הניתוח המתבטאת באחוז גבוה של החולים המגלים שביעות רצון מהתוצאות - כל אלה הופכים את הטיפול הכירורגי בהזעת היתר הראשונית, לטיפול הבחירה בתופעה זו.

פרופ' זהבי כהן, מנהל מח' כירורגית ילדים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, באר שבע



הגישה האבחונית והטיפולית לילדים המטופלים בכימותרפיה עם חום ונויטרופניה

זיהומים מהווים גורם חשוב לתחלואה ולתמותה בחולי סרטן עם חום ונויטרופניה (ח"נ) בעקבות הטיפול הכימותרפי. עד לשנים האחרונות היה מקובל כי בכל מקרה של חולה עם ח"נ יש לאשפזו מיידית ולהתחיל בטיפול אנטיביוטי רחב טווח תוך ורידי. קיימת היום הסכמה כי דרגות הסיכון שונות מחולה לחולה ויש לאמץ גישה המתאימה לחולה לפי דרגת הסיכון שלו. המאמר שלפנינו סוקר את האפידמיולוגיה, הגישה וההנחיות לאבחנה וטיפול בילדים חולי סרטן עם ח"נ ואת החידושים שחלו בנושא בשנים האחרונות

ד"ר יצחק לוי, פרופ' דוד גרינברג

ום הינו סיבוך שכיח בחולי סרטן המטופלים בכימותרפיה. הגורם המשמעותי לחום בחולים נויטרופניים הינו זיהומים, המהווים גורם חשוב לתחלואה ולתמותה באוכלוסייה זו. שיעור התמותה בחולים עם חום נויטרופניה ("ח") גבוה, אשפוז נמשך בממוצע בין 7-12 יום ועלויות גבוהות¹. הנטייה לזיהומים בילדים עם "ח" נובעת מעצם מחלתם היסודית, מהנויטרופניה הנגרמת עקב הטיפול הכימותרפיים, מהפגיעה במנגנוני החיסון הראשוניים הנגרמת על ידי גופים זרים וצנתרים, מהפגיעה בריאות ובמערכת החיסון הלא בשלה, בעיקר בגיל הצעיר.

למרות ששיעור הבקטרמיה בחולי סרטן עם "ח" נע בין 8-36 אחוז, הרי שכבר בשנות ה-60 שמו לב כי חולים אלו נמצאים בסיכון גבוה אם לא מתחילים בטיפול אנטיביוטי רחב טווח מוקדם ככל האפשר. תצפית זו הביאה לאימוץ הגישה לפיה חולים עם "ח" מאושפזים עם הסימן הראשון לחום, עוברים בירור ראשוני ומקבלים טיפול אנטיביוטי רחב טווח תוך ורידי. גישה זו הורידה באופן משמעותי את שיעורי התמותה הגבוהים מסיבוכים זיהומיים שהיו סביב 80 אחוז לשיעור כולל של 3-1 אחוז²⁻³.

אפידמיולוגיה

הופעת חום בחולים נויטרופניים מתרחשת בשיעור של בין 10-50 אחוז בחולים עם גידולים סולידיים ולמעלה מ-80 אחוז מהחולים עם ממאירויות המטולוגיות. שיעור התמותה לפי מחקר שנערך בתחילת שנות ה-60 בחולי סרטן עם "ח" ובקטרמיה ממתגים גרם שליליים הגיע לכ-80 אחוז ובשנות ה-80 ירד באופן משמעותי הודות להתחלה מהירה של טיפול אנטיביוטי אמפירי רחב טווח¹⁻³.

בשנים האחרונות חלו שינויים באפידמיולוגיה של הזיהומים בחולי "ח", בהתפלגות סוגי הזיהומים, בסוגי המחוללים ובעמידותם לתכשירים אנטיביוטיים. בשנות ה-60 וה-70 המחולל העיקרי לבקטרמיה בחולי "ח" היה מתגים גרם שליליים. במחקר רב מרכזי שנערך בארצות הברית ופורסם בשנת 2000, עלה שיעור המחוללים החיידקיים הגרם חיוביים מ-62 אחוז ל-75 אחוז בעוד שחלקם של המתגים הגרם שליליים ירד מ-22 אחוז ל-5 אחוז⁴.

הסיבות האפשריות לכך הן השימוש הנרחב בצנתרים מרכזיים, טיפול מונע באמצעות אנטיביוטיקה מקבוצת הקווינולונים ושינויים בפרוטוקולים טיפוליים הכוללים cytarabine. שינויים אלו אינם אוניברסליים ולכל מרכז מאפיינים אפידמיולוגיים ייחודיים. לאחרונה

דווח על עלייה מחודשת בשיעור המחוללים הגרם שליליים, ייתכן ובעקבות ירידה בשימוש בטיפול מניעתי על ידי קווינולונים. גם באותו מרכז ייתכנו שינויים לעיתים באפידמיולוגיה המקומית. לשינויים אלה יש השפעה על הטיפול האנטיביוטי האמפירי הניתן לחולי "ח", ולכן בכל מרכז יש צורך במעקב מתמיד אחר סוגי המחוללים ודפוסי הרגישות שלהם לאנטיביוטיקה. בשנים האחרונות חל גם שינוי בסוגי הזיהומים עם ירידה בשיעור זיהומי זרם הדם (בקטרמיה) ועלייה בזיהומי רקמות כגון דלקות ריאה וזיהומי רקמות רכות⁴. בנוסף, חל שינוי בדפוסי העמידות של חיידקים גרם שליליים עם הופעת זנים עמידים בקרב המתגים הגרם שליליים כגון זני *E. Coli* ו-*Klebsiella pneumoniae* מייצרי בטא לקטאמאז רחבי טווח (Extended spectrum beta-lactamase) וזנים שונים של *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* ו-*Stenotrophomonas spp.* עמידים⁴⁻².

במקביל לעלייה בעמידות של החיידקים הגרם שליליים החלה עלייה בעמידות בקרב החיידקים הגרם חיוביים ובעיקר עלייה בעמידות לאנטיביוטיקות מקבוצות הבטא לקטאמים עם עלייה בשכיחות MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) ועמידות לפניצילין בקרב סטרפטוקוקים מקבוצת ה-*Viridans*. תהליכים אלו הובילו לשימוש יתר בוונקומיצין אשר בתורו הביא לעלייה בעמידות והופעת VRE (*Vancomycin resistant enterococci*). בנוסף, חלו שינויים בדפוסי העמידות של פטריות השמר עם הופעת זני קנדידה עמידים פלוקנוזול בשיעור של עד 50 אחוז מכלל הזנים כגון קנדידה בעיקר מהסוגים: *Glabrata* ו-*Krusei*; הופעת עמידות לאמפוטריצין בקרב זני אספרגילוס כגון *Aspergillus terreus*; עלייה בשכיחות ההופעה של זני פטריות עובש כגון *Fusarium* ו-*Scedosporium*; ולאחרונה עלייה ניכרת בשכיחות של זיהומים הנגרמים על ידי *Zygomycetes*. כל אלו מחייבים ידע מקומי והתאמת הטיפול המניעתי, האמפירי על פי אפידמיולוגיה מקומית.

במחקר רב מרכזי שנערך לאחרונה ביחידות המטו-אונקולוגיות לילדים באנגליה, נמצא כי שיעור הבקטרמיה היה 30 אחוז מכלל האירועים של "ח" ומתוכם 82 אחוז היו חיידקים גרם חיוביים, ברובם *Coagulase-negative Staphylococcus* ורק 18 אחוז עם מתגים גרם שליליים. ב-4 אחוז היתה בקטרמיה פולי מיקרוביאלית ופטריות ב-0.6 אחוז⁵.

במחקר פרוספקטיבי רחב היקף בקרב ילדים חולי סרטן ומושלי מח עצם באיטליה, נמצא כי חום מתפתח ב-34 אחוז מאירועי הנויטרופניה

והוא גבוה לאחר השתלות מח עצם (58 אחוז), לויקמיה ולימפומה מסוג non-Hodgkin (48 אחוז). האבחנה השכיחה ביותר הייתה חום ללא מקור זיהומי ב-79 אחוז מהמקרים, בקטרמיה ב-10 אחוז וזיהומי פטריות ב-2 אחוז. התפלגות הפתוגנים הייתה חיידקים גרם חיוביים ב-57 אחוז, מתוכם השכיחים ביותר היו *Streptococcus viridans*, *Coagulase-negative Staphylococcus aureus*, ב-41 אחוז מהמקרים הגורם היה מתגים גרם שליליים, ביניהם השכיח ביותר היה *E. coli*. מבחינת סוגי הזיהומים, נמצא כי אלו דם היה ב-55 אחוז, עור ורקמות רכות ב-13 אחוז, ריאות ב-7 אחוז ואיזור פריאנלי 5 אחוז מהמקרים. שיעור הסיבוכים של החום היה קשור ישירות לסוג הממאירות ולמידת האינטנסיביות של הטיפול הכימותרפי⁶.

במחקר שנערך בישראל במרכז הרפואי סורוקה בין השנים 1998-2002 דווח על התפלגות של 65 אחוז מתגים גרם שליליים ו-30 אחוז קוקים גרם חיוביים⁷.

טיפול מונע

בשנים האחרונות פורסמו מספר מחקרים מבוקרים אקראיים שנועדו לבחון את יעילות השימוש באנטיביוטיקה למניעת זיהומים חיידקיים בחולי סרטן בסיכון גבוה. במחקרים אלה נמצא, כי טיפול אנטיביוטי מונע הביא לירידה משמעותית במוות מכל סיבה, בשיעורי האירועות החום בחולי "ח", בשיעורי האשפוז, בשיעורי הזיהומים, קלינית ומיקרוביולוגית ובשיעורי התמותה. מסקנות המאמרים היו שיש לשקול טיפול זה בחולים בסיכון⁸. מסקנות אלו עדיין אינן מיושמות בכל המרכזים. מרבית המחקרים כללו חולים מבוגרים ובדקו תרופות מקבוצת הקווינולונים כטיפול מונע. מאחר והשימוש בקווינולונים עדיין אינו מאושר בילדים מתחת לגיל 18 שנים ומאחר ואין מידע לגבי יעילות הטיפול בילדים, הרי שתפיסה זו עדיין אינה מיושמת במרבית המרכזים לילדים בארץ ובעולם.

הגדרות

חום - כל חום מעל 38.3 מעלות צלזיוס או חום מעל 38.0 מעלות צלזיוס הנמשך מעל שעה במדידה פומית ובהיעדר גורמים סביבתיים העלולים לגרום לעליית החום.

נויטרופניה - ספירת נויטרופילים מתחת ל-500 תאים/ממ"ק או ספירה של 1000 נויטרופילים לממ"ק העתידה לרדת אל מתחת ל-500 בימים הקרובים, עקב כימותרפיה. לדרגת הנויטרופניה ולמשך הנויטרופניה חשיבות גדולה שכן ככל שהנויטרופניה עמוקה

יותר ומומושכת יותר כן הסיכון לזיהום גדול יותר. חולים עם ספירת נייטרופילים מתחת ל-100 תאים/למ"ק נמצאים בסיכון גבוה יותר לחלות במחלה זיהומית מאשר אלו עם ספירת נייטרופילים מעל 1000 תאים/למ"ק.⁹

הערכה ראשונית של דרגת הסיכון

שיעור התחלואה והתמותה הגבוהים בחולים עם ח"נ הביאו לכך שהטיפול המקובל היום במרבית המקרים הוא לאשפוז את החולה לאחר בירור ראשוני ולהתחיל בטיפול אנטיביוטי רחב טווח תוך ורידי. גישה זו הורידה באופן משמעותי את שיעור התמותה מסיבוכים זיהומיים לשיעור של כ-3 אחוז¹⁰. יחד עם זאת, אשפוז של כל חולה בכלל וילדים בפרט, כרוך בסכנה לרכישת זיהומים נזוקומיאליים, בהוצאות רבות ובהוצאת הילד מסיבתו הטבעית והפרעה לחיי המשפחה. קיימת הסכמה בין המומחים כי לא כל החולים, מבוגרים וילדים, נמצאים באותה רמת סיכון ואין להתייחס לכל החולים עם ח"נ כמקשה אחת.

לאור השונות הרבה של החולים עם חוס נייטרופניה, נעשו מאמצים לאפיין ולזהות חולים בסיכון נמוך לפתח סיבוכים זיהומיים על מנת לפתח גישות טיפוליות שונות למבוגרים וילדים עם ח"נ המאפשרות טיפול אמבולטורי פומי או, לחילופין, שחרור מוקדם מבית החולים של חולים בסיכון נמוך לפתח זיהומים פולשניים.

האבחנה בין חולים בדרגות סיכון שונות נעשתה על פי משתנים קליניים ותגובת החולה לטיפול. נמצא, למשל, כי הצלחת הטיפול הייתה שונה בין חולים עם חוס ללא מקור (הצלחה של 64 אחוז) לחולים עם מקור קליני לחוס (הצלחה של 49 אחוז) וכן במקרים של חולים עם אבחנה מיקרוביולוגית בקטרמיה לדוגמא, לעומת חולים בהם לא נמצא מקור לחוס (הצלחה של 32 אחוז)^{2-1;11}. המחקר המקיף ביותר שנערך במטרה לאתר גורמים הקשורים לסיכון נמוך לפתח זיהום חמור נערך על ידי קלסטרסקי וחבריו וכלל 1,139 חולים מבוגרים. המשתנים הקליניים שנמצאו קשורים לסיכון נמוך היו: גיל מתחת ל-60 שנה, מחלת סרטן ברמיסיה חלקית או מלאה, גידול סולידי לעומת ממאירות המטבולוגית, היעדר מחלות כרוניות כגון מחלת ריאות כרונית וסוכרת, מצב אמבולטורי בתחילת החוס, סימנים וסימפטומים קלים, חוס מתחת ל-39.0 מעלות צלזיוס, היעדר ירידת לחץ דם, היעדר מצב בלבולי, איבוד דם או דהדרציה והיעדר צנתר ורידי מרכזי. בבדיקות המעבדה נמצאו הקריטריונים הבאים: סך נייטרופילים מעל 100 תאים/למ"ק, סך מונוציטים מעל

100 תאים/למ"ק, משך נייטרופניה קצר מ-7 ימים וצפי לערך מעל 500 תאים/למ"ק תוך 10 ימים, תפקודי כבד וכליות תקינים, צילום חזה תקין וללא עדות לדלקת ראות, היעדר בקטרמיה, היעדר מחלה פטרייתית או טיפול נגד פטריית. על בסיס נתונים אלו נבנתה מערכת סילום (Scoring) המצביעה על דרגת הסיכון של החולה.¹

גורמים דומים נמצאו במחקרים נוספים שהעריכו דרגות סיכון בחולי ח"נ. על בסיס מערכות סילום אלו נמצא, כי בהיעדר מקור לחוס, בנוכחות בקטרמיה מחיידקים גרם שליליים שיעורי התמותה היו גבוהים יותר בחולים בסיכון גבוה לעומת אלה שבסיכון נמוך. מסקנות מחברי המחקרים היו כי בחולי ח"נ הנמצאים בסיכון נמוך ניתן לנקוט בגישה של טיפול פומי או, לחילופין, שחרור מוקדם מבית החולים^{1,11}.

מאחר ומחקרים שונים בדקו פרמטרים שונים ותוצאים (Outcomes) שונים, רובם לא היו פרוספקטיביים ורובם לא עברו ולידיעה. במחקרים פרוספקטיביים רב מרכזיים, לא אומצו גישות אלו באופן אוניברסלי ולא נכללו בהנחיות מקצועיות לאומיות או בינלאומיות. גם בילדים נערכו מספר מחקרים במטרה לאפיין ילדים בסיכון נמוך. המחקר הגדול היה של סנטוליה מצ'ילה שהיה פרוספקטיבי אך לא עבר ולידיעה במספר גדול יותר של מרכזים עם אוכלוסיות הטרוגניות¹². במאמרם המקיף של הרטל וחבריו נסקרים המחקרים השונים העוסקים בהערכת רמת הסיכון בילדים עם ח"נ¹³. הגורמים אשר נמצאו קשורים לסיכון גבוה בילדים היו: סוג הממאירות (בעיקר AML או הישנות של לויקמיה), גיל צעיר של החולים, חוס מעל 39 מעלות צלזיוס, ח"נ אשר התפתחו פחות מ-7 ימים מהטיפול הכימותרפי האחרון, נוכחות לחץ דם נמוך, צמרמורת, נוכחות מוקד זיהומי, ספירת נייטרופילים מתחת ל-100 תאים/למ"ק ו-CRP גבוה מ-90 מ"ג/ליטר. גורמים שהיו קשורים לסיכון נמוך היו מחלה בסיסית שאינה AML או הישנות של הגידול, היעדר מחלות גליות ומוקד זיהומי (כגון בקטרמיה או פנוימוניה), מצב אמבולטורי, ספירת מונוציטים מעל 100 תאים/למ"ק, נייטרופניה צפויה פחות מ-7 ימים ותבריות דם שליליות¹⁴⁻¹⁶. נכון להיום, לא ניתן עדיין לאמץ באופן גורף חלופות כגון טיפול פומי לעומת הגישה המסורתית בילדים מהסיבות הבאות:

1. מרבית המחקרים הללו היו רטרוספקטיביים במטרה ליצור מודל. המודלים המוצעים עדיין לא נבדקו במחקרים פרוספקטיביים מבוקרים.
2. הקריטריונים ל"סיכון נמוך" כפי שהוגדרו במחקרים אלו התבססו על ניסיון והנחות

קליניות ולא על הגדרות והסכמה בינלאומית רחבה בין מומחים. הגדרות כאלו ואחרות לא נבדקו עד כה במחקר פרוספקטיבי מבוקר.

3. במחקרים שונים נבדקו תוצאים (Outcomes) שונים.

4. חוסר נתונים במחקרים רטרוספקטיביים.

5. שונות באוכלוסיות המחקר וגודל מדרגם קטן יחסית במחקרים השונים.

6. מחקרים במספר מרכזים מצומצם.

סמנים מעבדתיים – מספר מחקרים בדקו סמני דלקת כגון CRP וסמנים מעבדתיים העולים מוקדם יותר כמו פרוקלציטונין IL-6 ו-IL-8 לצורך ניבוי זיהומים חמורים או מסכני חיים. מרבית המחקרים היו רטרוספקטיביים או התבססו על מספר קטן יחסית של חולים במרכז אחד או במרכזים בודדים²⁻⁴. הוצע, כי סמן כמו CRP יכול לשמש מדד אך לעיתים הוא עולה רק כעבור 12 שעות ובנוסף הוא עולה גם במצבים אחרים שאינם זיהום. מודדים אחרים כמו פרוקלציטונין וכן IL-6 ו-IL-8 אינם נמצאים בשגרה בבתי חולים רבים⁴⁻².

לסיכום: נכון להיום, לא ניתן להמליץ על בדיקת מעבדה יחידה או בשילוב כבעלת ערך מנבא גבוה ולהמליץ עליה לשימוש שגרתי בחולים אלו כמנבא לזיהום חיידקי, על מנת שניתן יהיה לשקול טיפול אמבולטורי או שחרור מוקדם.

סמנים גנטיים – מספר מחקרים ניסו לבדוק את הקשר בין פולימורפיזם גנטי לתוצאים קליניים, כלומר, ניסו להשוות שני גנוטיפים שונים כאשר האחד משמש כבקרה. נמצא, למשל, כי רמות נמוכות של MBL (Mannose binding lectin) קשורות לפרוגנוזה רעה².

הגישה לחולה בסיכון נמוך

כאשר בהערכה הראשונית עולה כי חולה נמצא בסיכון נמוך, ניתן לשקול מספר חלופות פרט לאשפוז מידי ומתן אנטיביוטיקה תוך ורידית, כגון: טיפול אנטיביוטי פומי אמבולטורי או שחרור מוקדם לאחר ייצוב החולה וקבלת תרבויות שליליות עם אנטיביוטיקה פומית – השילוב שנחקר היטב הוא אוגמנטין וציפרופלוקסצין¹⁷⁻¹⁸. למרות היתרונות המושגים בטיפול אמבולטורי, קיימת סכנה של הלם ספטי והתדרדרות מהירה. יש להשתמש בטיפול זה רק במקרים בהם החולה נמצא בקבוצת החולים בסיכון נמוך; לא נמצא מקור לחוס ואין כל סימנים לזיהום סיסטמי כגון ירידת לחץ דם או צמרמורת; החולה אמין וייתק את הטיפול; ניתן לשמור על קשר עם החולה ומשפחתו וניתן לעקוב אחר החולה יומיום באופן אמבולטורי. חלופה אפשרית נוספת הינה שחרור מוקדם עם טיפול פומי לאחר אשפוז קצר, בו נשללה אפשרות של

כאשר בהערכה הראשונית עולה כי חולה נמצא בסיכון נמוך, ניתן לשקול מספר חלופות פרט לאשפוז חיידי ומתן אנטיביוטיקה תוך ורידית, כגון: טיפול אנטיביוטי פומי אמבולטורי או שחרור מוקדם לאחר ייצוב החולה וקבלת תרבויות שליליות עם אנטיביוטיקה פומית

זיהום פולשני והתרבויות הראשונות שליליות. הטיפול המומלץ במקרים אלו הוא גם כן ציפופלוקסצין ואוגמנטין פומית והערכה נוספת כעבור 3-5 ימים¹⁹. מחקר נוסף שנערך בהולנד וכלל ילדים ומבוגרים העריך אי מתן טיפול אנטיביוטי לקבוצת חולים בסיכון נמוך על פי קריטריונים קליניים ורמת IL-8, נמצא, כי אלו שנכללו בקבוצת הסיכון הנמוך לא היו בסיכון יתר לפתח זיהומים פולשניים מסכני חיים וסיבוכים²⁰. מספר מחקרים אשר בדקו חלופות לאשפוז ממושך של ילדים בסיכון נמוך עם ח"נ הראו כי כאשר מתקיימים הקריטריונים לסיכון נמוך; צפי לעליית ספירת נייטרופילים קצרה; ולא נמצא מקור לחום ותרבויות הדם עקרות - ניתן לשחרר ילדים אלו מוקדם ללא סיבוכים²¹⁻²³. במחקר פרוספקטיבי מבוקר שנערך לאחרונה, נבדקה האפשרות לשחרור מוקדם של ילדים בסיכון נמוך אשר אושפזו עם ח"נ וקיבלו טיפול ב-ceftriaxone-1 amikacin אחת ליום בהשוואה לקבוצת ילדים אשר טופלו ב-imipenem ומילאו קריטריונים ברורים לסיכון נמוך:

1. ללא AML באינדוקציה.
2. ללא חום למשך 24 שעות ביום השחרור.
3. תרבויות דם שליליות.
4. ללא מקור ברור לחום.
5. ספירת נייטרופילים מעל 100 תאים/ממ"ק בשחרור.
6. מרחק של פחות משעה מבית חולים.
7. תפקוד ברמה סבירה (לפי סקלת לנסקי).

במחקר זה, נמצא כי שיעור הסיבוכים לא היה שונה בין 2 הקבוצות. לעומת זאת, משך האשפוז והעלויות של התרופות והעלויות הכלליות היו נמוכים באופן משמעותי בקבוצה שטופלה על ידי ceftriaxone-1 amikacin. למרות זאת, המאמר מסכם מספר קריטריונים קליניים לפיהם ניתן להבדיל בילדים בסיכון נמוך ולנקוט בגישה החלופית והם: צפי להתאוששות מח עצם תוך 7 ימים, היעדר תחלואה נוספת או מקורות לזיהום, תרבויות דם שליליות, היעדר סימני זיהום סיסטמי כגון צמרמורת או ירידת לחץ דם²⁴. מאחר ומרבית המחקרים אינם מחקרים מבוקרים, רוב המטפלים בילדים עדיין נוקטים בגישה המסורתית.

לסיכום: אמנם זיהוי ילדים בסיכון נמוך יאפשר טיפול קל יותר, ביתי, אמבולטורי, זול יותר

דם וספירה מבודלת, תפקודי כליות ותפקודי כבד, בדיקת שתן כללית, תרבויות דם מווריד פריפרי ומווריד מרכזי כאשר קיים צנתר ורידי מרכזי. תרבויות שתן תילקה כאשר יש סימנים או סימפטומים מתאימים לזיהום בדרכי השתן, כאשר שתן כללי לא תקין וכאשר יש קטטר לשלפוחית השתן. צילום חזה ייעשה כאשר יש סימנים המעידים על זיהום ריאתי ולא כשגרה, אם כי ישנם מרכזים בהם נעשה צילום חזה באופן שגרתי לכל חולה עם ח"נ. ניקור מותני ובדיקת נוזל השדרה אינם מומלצים באופן שגרתי אלא במקרים מתאימים. בנוכחות נגעים עוריים היכולים להעיד על תסחיפים מזוהמים או זיהום פטרייתי, יש לשקול ביצוע ביופסיה עור מהנגע⁹. בנוסף, ניתן לקחת בדיקות CRP על מנת שניתן יהיה לקבל מושג לגבי אפשרות של זיהום וכן לצורך מעקב בהמשך הטיפול לבדיקת יעילות הטיפול.

הטיפול האנטיביוטי הראשוני

מאחר שזיהום בחולי ח"נ יכול להתקדם במהירות ומאחר שיכולת האבחנה שלנו בין זיהום קל לזיהום קשה הינה מוגבלת, הרי שבכל חולה עם חום ונייטרופניה יש להתחיל טיפול אנטיביוטי אמפירי בתחילת מחלת החום ומהר ככל האפשר. באותה מידה יש להתחיל טיפול אמפירי בכל חולה עם נייטרופניה ועם סימנים המתאימים להתפתחות זיהום, גם אם אין חום. גישה זו הורידה את שיעור התמותה בחולים עם ח"נ באופן משמעותי.

העקרונות לבחירת טיפול אנטיביוטי אמפירי הינם: הטיפול צריך להיות בקטריצידי ובעל טווח רחב הכולל חיידקים גרם חיוביים וכן גרם שליליים, כולל *Pseudomonas spp*. יש צורך להתאים את הטיפול למחלתו הנוכחית של החולה במידה ונמצא מקור לחום ועם זאת לשמור על טווח פעילות רחב. יש לקחת בחשבון את דרגת הסיכון של החולה; תחלואה נלווית של החולה (כליות או כבד); רגישויות לאנטיביוטיקה; נוכחות צנתר ורידי מרכזי קבוע; הפתוגנים השכיחים באותה המחלקה או בית החולים ורגישותם לאנטיביוטיקה; וזאת על מנת לכסות את מירב הפתוגנים המקומיים.

לאור השינוי המתמיד בספקטרום של המזוהמים העלייה המתמדת בעמידות והופעת מזוהמים חדשים לא ניתן להגיע להנחיות אוניברסליות ועל כל מוסד לאמץ פרוטוקול מקומי יעיל. במבוגרים, כאשר לא מתקיימים התנאים לסיכון נמוך יש לאשפז את החולה ולהתחיל בטיפול אנטיביוטי תוך ורידי, על פי העקרונות שצוינו לעיל. כאן קיימות שתי אפשרויות, לטיפול בתרופה יחידה (מונותרפיה) או בשילוב תרופות²⁵⁻²⁶.

ועם אפשרות פחותה לזיהומים נרכשים בבית החולים, אלא שנכון להיום, לא קיימת הסכמה בינלאומית או הנחיות מסכמות לגבי נושא זה ולכן, בילדים, טיפול פומי אמבולטורי או שחרור מוקדם מבית החולים ייעשה רק במסגרת מחקר מבוקר. על המחקרים בנושא להיות רב מרכזיים, פרוספקטיביים, מבוקרים, לכלול מספר גדול של חולים ולעבור ולידציה לאחר יצירת המודל.

יש לקוות כי בעתיד נוכל, על סמך מחקרים מבוקרים היטב, לעבור לקיצור משך האשפוז או אף לטיפול אמבולטורי מבלי לסכן את ההישגים אליהם הגענו בטיפול השמרני וזאת תוך כדי שיפור איכות החיים של ילדים אלו, הקטנת הסיכון לרכישת זיהומים נרכשים בבית החולים והקטנת העלויות.

הערכה ראשונית של חולי ח"נ

יש לזכור כי בנוכחות נייטרופניה, יש הפחתה בסימני הדלקת והזיהום המקומיים הנלווים בדרך כלל לזיהום כגון כאב מקומי, נפיחות או רגישות. כך, למשל, ייתכן זיהום עורי ללא סימנים אופייניים לצולליטיס או דלקת ריאות ללא סימנים אופייניים בצילום חזה או זיהום בדרכי השתן ללא Pyuria. נמצא, כי במקרי דלקת בדרכי השתן (UTI), ב-11 אחוז בלבד מהמקרים הייתה Pyuria; בחולים עם דלקת ריאות היה צילום חזה תקין ב-40 אחוז מהמקרים. הואיל וכך יש לשמור על דרגת חשד גבוהה לזיהומים אלו גם בהיעדר ממצאי מעבדה או רנטגן המעידים על זיהום.

ההערכה הראשונית תכלול אנמזה ובדיקה פיזיקלית יסודית אשר יאפשרו לנו להעריך את דרגת הסיכון לזיהום של החולה שלפנינו. האנמזה תכלול מידע אודות המחלה היסודית, דרגת המחלה ושלב הטיפול, תחלואה נלווית, חשיפה אפשרית לגורמים מזוהמים, תחלואה בסביבתו הקרובה של החולה, סימנים וסימפטומים עיקריים. הבדיקה הגופנית תיעשה ביסודיות רבה לרבות בדיקת אזורים ואיברים בהם שכיח למצוא זיהומים. מדובר בבדיקה יסודית של העור כולל קפלי עור, האזור הגניטלי והאזור האנלי, אזור כניסת צנתר ורידי מרכזי, בדיקה אזור הפה והלוע והגניטליה. בדיקת המעבדה הראשונית יהיו: ספירת

במספר מחקרים לא נמצא הבדל משמעותי בסיבוכים, תחלואה ותמותה בין טיפול בתרופה אחת לשילוב תרופות²⁸⁻²⁷. התרופות המקובלות היום כמונתרופיה הינן צפלוספורינים מהדורות המתקדמים שהינם גם כנגד פסאודומונאס כגון ceftazidime או cefepime, קרבפנמים כגון imipenem או meropenem או piperacillin/tazobactam²⁶⁻²⁵. פרט ל-ceftazidime, לכל התרופות הנ"ל יש פעילות מצוינת כנגד פנאומוקוקים *Streptococcus viridans*. עם זאת *Staphylococcus coagulase* *epidermidis* (1- negative MRSA) לא מכוסים היטב. יש לנטר את החולה היטב ואם קיימת אינדיקציה, יש להוסיף תרופה נוספת על מנת לכסות את שאר הספקטרום שלא מכוסה, בעיקר חיידקים גרם חיוביים. במחקר שנערך לאחרונה באמצעות מטה-אנליזה, נמצא כי טיפול ב-cefepime היה קשור בתוצאות פחות טובות לעומת תכשירים אחרים לכן המליצו המהירים על Imipenem, ceftazidime, meropenem, או piperacillin/tazobactam²⁷.

שילוב תרופותי - השילוב השכיח ביותר הינו בין תרופה מקבוצת הבטא לקטאם בעלת פעילות כנגד *Pseudomonas* מקבוצת הקרבוקסי פניצילינים או אוראידופניצילינים כגון piperacillin או piperacillin/tazobactam או ticarcillin/clavulanate בתוספת של אמניוגליקוזידים (gentamicin, amikacin או tobramycin) או שילוב של צפלוספורין בעל פעילות אנטי *Pseudomonas* אמניוגליקוזיד. היתרונות התיאורטיים של הטיפול המשולב הינן טווח פעילות רחב, פעילות סינרגיסטית אפשרית כנגד חיידקים גרם שליליים, השגת רמת תרופה גבוהה בדם, הרג חיידקים מהיר ומניעה של התפתחות עמידויות. החסרונות העיקריים הם טווח פעילות קטן כנגד גרם חיוביים כגון MRSA ואנטרובקוקים *Streptococcus viridans* עמידים וכן תופעות לוואי כגון: אוטוטוקסיות ונפרוטוקסיות ומספר מנות רב ביום⁹.

תוספת ונקומיצין לטיפול האמפירי - הסיבה לתוספת ונקומיצין לטיפול האמפירי בחולי ח"ג הוא להרחיב את הטווח כנגד חיידקים גרם חיוביים MRSA, וזני *Streptococcus viridans*, אנטרובקוקים וזני *Corynebacterium spp* עמידים. לעומת זאת, החיסרון הוא בהתפתחות עמידויות כגון *Enterococcus spp* עמיד לונקומיצין (*Staphylococcus aureus*) VRE עמיד לונקומיצין - (VRSA). שני מחקרים רב מרכזיים הוכיחו כי תוספת ונקומיצין לטיפול האמפירי אינה מורידה תחלואה ותמותה למעט במקרי בקטרמיה על ידי *Streptococcus viridans* עמיד²⁹. לפיכך, ניתן להוסיף

ונקומיצין במוסדות בהם שכיח MRSA או *Streptococcus viridans* עמיד. פרט למקרים אלה, יש לתת טיפול אמפירי בתרופות בעלות פעילות גרם חיובי טובה כגון piperacillin/cefepime, tazobactam, קרבפנמים, או שילוב שיכיל, לדוגמא, piperacillin וגנטמיצין. בדרך כלל אין צורך להוסיף ונקומיצין לטיפול האמפירי הראשוני למעט המקרים הבאים: כאשר מקור החום הוא זיהום בעור או ברקמות הרכות או קשור לצנתר וירידי מרכזי; כאשר יש קולוניזציה ידועה עם חיידק כמו MRSA או פנאומוקוק עמיד; כאשר מצבו של החולה לא יציב המודינמית או נשימתית; כאשר צומח חיידק הרגיש לונקומיצין ולא לאנטיביוטיקה שהחולה מקבל. אינדיקציות אחרות הן כאשר יש מוקוויטיס קשה ויש סכנה לזיהום על ידי *Streptococcus viridans* או כאשר החולה מקבל טיפול מונע עם קווינולונים^{9,27}. המשך הטיפול האנטיביוטי וכן תוספת של טיפולים נוספים תלוי בתגובה לטיפול מבחינה קלינית ומעבדתית כגון ספירת הדם וכן אם נמצא מקור הזיהום (איר) (1).

משך הטיפול במקרה של תגובה טובה

במקרה ונמצא מקור קליני לחום כמו דלקת ריאות או צלוליטיס, יש להמשיך טיפול לפחות 7 ימים או 4 ימים לאחר הבראה, היעלמות החום והסימנים הקליניים אולם, במרבית החולים לא נמצא מקור לחום ולכן יש לשקול לפי כל מקרה לפי הפרמטרים הבאים:

1. נוכחות נייטרופניה, חומרה ומשך צפוי.
2. רמת הסיכון של החולה.
3. מצבו הקליני של החולה.
4. הצורך בפעולות חודרניות או המשך הכימותרפיה.
5. נוכחות מוקוויטיס.

אם החולה ללא חום למשך 48 שעות ואין נייטרופניה, ניתן להפסיק טיפול אנטיביוטי. לעומת זאת, לא ברור האם יש להמשיך את הטיפול אם החום ירד אך החולה ממשיך להיות עם נייטרופניה. חלק מהמרכזים ממשיכים עד אשר ספירת הנייטרופילים עולה מעל 500 תאים/ממ"ק. כאשר ספירת הנייטרופילים מעל 100 תאים/ממ"ק ניתן לעבור לטיפול פומי על ידי ציפרופלוקסצין ואוגמנטין. בחולים בסיכון נמוך לפי הפרמטרים לעיל ניתן להפסיק טיפול אחרי 5-7 ימים ללא חום. לעומת זאת, אם החולה לא יציב או נמצא בסיכון גבוה, נייטרופניה עמוקה או מוקוויטיס הרי שיש להמשיך את הטיפול האנטיביוטי.

אם החום נמשך אחרי 5 ימים: קיימות מספר סיבות אפשריות להימשכות

החום למרות הטיפול האנטיביוטי:

1. מוקדי זיהום נסתרים כגון אנדוקרדיטיס או אבצסים תוך בטניים.
2. זיהום פטרייתי.
3. זיהום על ידי חיידקים עמידים.
4. זיהום על ידי חיידקים אטיפיים שאינם גדלים כגון מיקובקטריה וטוקסופלזמה.
5. זיהומים וירליים.

6. סיבות לא זיהומיות כגון חום מתרופות, המחלה הגידולית, תמט של חלק מריאה (atelectasis), פלביטיס, תסחיפים ריאתיים, מחלת השתל כנגד המאחסן (GVHD), ורמת תרופות אנטיביוטיות נמוכה. לכן אם החום נמשך יש להעריך את החולה יסודית שוב לאחר 3 ימים כולל בדיקה גופנית יסודית ותרכיות דם חוזרות. יש לקחת תרכיות מיוחדות, בדיקות סרולוגיות רלבנטיות ובדיקות לוורוסים לפי הצורך. יש לשקול הדמייה כולל CT ברולוציה גבוהה לגילוי פטריות או אבצסים נוספים כמו כן בדיקת קרקעית העיניים ואקו לב. אם נמצא גורם קליני או בקטרילוגי יש לטפל בהתאם^{9,26}.

אם לא נמצא מקור לחום ישנן 3 אפשרויות:

- (1) במידה ואין כל שינוי לדעה במצבו של החולה והצפי לעלייה של הנייטרופילים קרוב, ניתן להשאיר את הטיפול האנטיביוטי ללא שינוי.

- (2) אם חל שינוי לדעה במצבו של החולה, כגון התפתחות כאבי בטן וטיפליטיס, הופעת מוקד זיהומי או מחולל עליו לא ידענו קודם, יש לשנות את הטיפול האנטיביוטי בהתאם ולהרחיב את טווח הכיסוי. ונקומיצין יש להוסיף כאשר יש אינדיקציה כמפורט בפרק בחירת הטיפול הראשוני.

במקרים בהם נמשך החום אך לא נמצא מקור, מומלץ להמשיך טיפול למשך שבועיים תחת השגחה. אם החום נמשך למרות ספירת נייטרופילים מעל 500 תאים/ממ"ק, יש לערוך בירור זיהומי חוזר ולטפל בהתאם למקור. במקרה ולא נמצא מקור, מומלץ להמשיך בטיפול 5 ימים לאחר תום הנייטרופניה גם אם החום נמשך.

לאחרונה דווח שתוספת ונקומיצין אמפירית ללא אינדיקציה ברורה לא השיגה תועלת אם לא היה זיהום עור או רקמה רכה, חיידק הדורש טיפול בונקומיצין, תסנין ריאתי או שוק ספטי. לכן, יש להוסיף ונקומיצין רק כאשר יש אינדיקציה סבירה.

אם הוסף טיפול בונקומיצין ולא נמצאה סיבה לכך, כלומר לא הייתה צמיחה של חיידק, יש להפסיק את הטיפול אחרי 48-72 שעות³⁰. (3) יש להוסיף תרופה אנטי פטרייתית כאשר האפשרויות העומדות לרשותנו הן אמפוטריצין

B או אחת מהנגזרות הליפוזומליות שלו, או תרופות כגון: ווריקונזול או איטרקונזול או קספונגין²⁶. כיום, בין 2-10 אחוז מכלל הזיהומים בחולי חום וניטרופניה הם זיהומי פטריות, השכיחות ביותר הן קנדידה ואספרגילוס. במחקר של נתיחות לאחר מוות, השכיחות גבוהה יותר ובשיעור של 40-69 אחוז². התמותה הגבוהה ללא טיפול מתאים או אבחון וטיפול משהה, היעדר סימנים מוקדמים והיעדר אפשרות לאבחנה מהירה - כל אלו הביאו לאימוץ הגישה למתן טיפול אמפירי אנטי פטרייתי בחולים עם ח"נ כעבור 5 ימי חום. בחולים בסיכון גבוה, יש המתחילים כבר כעבור 3 ימים. זמן התחלת הטיפול האמפירי משתנה מחולה לחולה לפי דרגת הסיכון. (לדוגמא: אם החולה סבל בעבר מאספרגילוס-הסיכון גדול יותר). התרופות המקובלות היום לטיפול אמפירי הן אמפותריצין B ונגזרותיו, קספונגין, ווריקונזול^{26,9}. יש לציין שווריקונזול לא רשום לאינדיקציה זו אך למרות זאת, הוא נכלל

בהנחיות מגרמניה לטיפול בחום וניטרופניה²⁶. במחקר שהשווה אמפותריצין B לאיטרקונזול לא נמצא הבדל, כך שאפשרות נוספת בעיקר לטיפול פומי היא איטרקונזול בנוזל⁹. אם קיבל החולה טיפול מונע קודם על ידי תרופה ממשפחת האזולים, הרי שכעת יש לתת טיפול אמפירי על ידי אמפותריצין.

מתי יש צורך להוציא את הצנתר הווריד המרכזי

למרבית הילדים המטופלים על ידי כימותרפיה יש צנתר ורידי מרכזי. כאשר החום לא יורד ולא נמצאה סיבה ברורה לחום בנוכחות נייטרופניה, נשאלת לעיתים קרובות השאלה לגבי הצורך להוציא את הצנתר. מחקר שנעשה על ידי לזרוס³¹, הראה כי בהיעדר סיבה ברורה אין צורך להוציא את הצנתר. לעומת זאת, כאשר יש זיהום עקשני במוצא הצנתר (Exit site infection) או לאורך תעלת הצנתר (Tunnelitis) או בקטרמיה נמשכת או תסחיפים ספטיים, יש להוציא את הצנתר הווריד

המרכזי. יש לעשות כך גם במקרים בהם הייתה צמיחה בתרבית דם של פתוגנים כגון *Mycobacteria*, *Candida*, *Bacillus spp* ומקרים בהם נמשכת הבקטרמיה למרות טיפול אנטיביוטי הולם.

משך הטיפול האנטיביוטי

במידה ולא אובחן כל זיהום, החום ירד תוך 3-5 ימים למשך למעלה מ-48 שעות וספירת הניטרופילים עלתה מעל 500 תאים/ממ"ק, ניתן להפסיק את הטיפול האנטיביוטי. במידה והחום ירד תוך 3-5 ימים, הספירה עדיין מתחת ל 500 תאים/ממ"ק והחולה בסיכון נמוך, ניתן להפסיק את הטיפול תוך 5-7 ימים. אם החום נמשך והספירה מתחת ל-500 תאים/ממ"ק, נעשה הערכה מחדש. אם החולה יציב ניתן להפסיק את הטיפול לאחר 14 יום. במידה והחום ירד אך החולה בסיכון גבוה או שהספירה מתחת ל-100 תאים/ממ"ק, יש להמשיך בטיפול ולא להפסיק. אם החום נמשך והספירה מעל 500 תאים/ממ"ק, ניתן להפסיק

הערכה ראשונית והתחלת טיפול אנטיביוטי אמפירי



טיפול כעבור 5 ימים בהם ספירת הנויטרופילים מעל 500 תאים/ממ"ק³.

שימוש בתכשירים נוספים לאנטיביוטיים במקרים שחום ונויטרופניה

(1) שימוש בתרופות אנטי-וירליות - ככלל, נשתמש רק כאשר קיימת עדות קלינית או מעבדתית לזיהום וירלי.

(2) שימוש בעירויי גרנולוציטים - נכון להיום, לא קיימות עדויות במחקרים מבוקרים על יעילות הטיפול בעירוי גרנולוציטים אולם במקרים של מחלה זיהומית בלתי נשלטת לנוכח נויטרופניה קשה וממושכת ללא תגובה ל-G-CSF, ניתן לשקול טיפול בעירוי גרנולוציטים.

(3) שימוש בגורמי צמיחה (G-CSF) - השימוש ב-G-CSF אינו מומלץ באופן רוטיני וניתן במחלות בהן אין נזק עקב טיפול זה ויש אפשרות להתאוששות יותר מהירה של מח העצם עקב טיפול זה. כל טיפול ע"י G-CSF

ייתן לאחר התייעצות משותפת של מומחה להמטואונקולוגיה ושל מומחה למחלות זיהומיות².

כיוונים לעתיד

קיים צורך ברור בהגדרות טובות יותר של חולים בסיכון נמוך. הגדרות אלו תאפשרנה פיתוח אלגוריתמים לטיפול אמבולטורי פומי וכן לטיפולים אחרים מחוץ לבית החולים (או באשפוז). בנוסף, יש צורך בפיתוח והכנסת שיטות אבחון מולקולריות. שיטות אלו מהירות ויעילות יותר לאבחון חיידקים, וירוסים, פטריות וגורמים מזהמים אחרים. לבסוף, כמובן, יש צורך בפיתוח אנטיביוטיקות חדשות כנגד חיידקים יציבים.

סיכום ומסקנות

ההנחיות הן כלליות ואינן מתאימות לכל המצבים. יש להתאימן על פי העקרונות בכל חולה ובכל מוסד על פי המחלה הבסיסית,

תחלואה נלווית, הפתוגנים השכיחים ורגישותם לאנטיביוטיקה במסוד הספציפי. יש להתחיל בטיפול משולב כאשר המצב מסובך או כאשר יש במוסד עמידיות. כמו כן, לא נמצא בהנחיות אלו המלצות לבידור או לטיפול בתרופה אחת או בשילוב תרופות עליהן ניתן להמליץ באופן גורף בכל מקרה של ח"נ. נכון להיום, כל מרכז מאמץ טיפול אמפירי בתנאי שהעקרונות נשמרים ועל פי האפידמיולוגיה המקומית.

ד"ר יצחק לוי, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקוה והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב פרופ' דוד גרינברג, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, באר שבע והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר שבע

רשימת מקורות

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al The multinational Association for Supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:847-50
2. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. Cancer 2005; 103:1103-13
3. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G et al. A prospective multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. Cancer, 2007; 109:2572-9
4. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? Current opinion in infectious diseases 2002;15:377-382
5. Duncan C, Chisholm JC, Freeman S, Riley U et al A prospective study of admission for febrile neutropenia in secondary pediatric units in south east England. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 678-681
6. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy- induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007; 45(10):1296-304
7. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteremia in pediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. International journal of antimicrobial agents 2005; 25(6):469-73.
8. Gafer-Gvilli A, Fraser A, Paul M et al. Meta analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005;142: 979-995.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-751
10. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG et al. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7958-7966.
11. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk complications. Clin Infect Dis 2004; 39:32-7
12. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. J Clin Oncol 2001, 19:3415-3421.
13. Hartel C, Deuster M, Lehnbacher T, Schultz S. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 767-773
14. Lucas KE, Brown AE, Armstrong D, et al The identification of febrile neutropenic children with neoplastic diseases at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996, 77: 791-798
15. West DC, Marcin JP, Mawis R et al. Children with cancer, fever, and treatment-induced neutropenia: risk factors associated with illness requiring the administration of critical care therapies. Pediatric Emergency Care 2004, 20: 79-84
16. Rondinelli, Ribeiro KB, Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2006;8:665-670.
17. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 312-318
18. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 305-311.
19. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime and amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. Antimicrob Agents Chemother 2000;44: 3264-3271.
20. Nijhuis CO, Kemps WA, Daenen SMG, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23: 7437-7444.
21. Paganini H, Rodriguez-Brieshe T, Zubizarreta P et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with low-risk febrile neutropenia. Cancer 2001; 91: 1563-1567.
22. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 405-411
23. Mustafa MM, Aquino VA, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk for bacteremia. J Pediatr 1996: 128:847-849.
24. Ahmed N, El-Mahallawy H, Ahmed IA, Nassif S, El-Bishlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric patients with prolonged neutropenia: A randomized prospective study. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 786-792
25. Rolston K. The infectious diseases society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: Salient features and comments. Clin Infect Dis 2004; 39:S44-8
26. Link H, Bohme A, Corney O et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Ann Hematol 2003; 83:S105-S117.
27. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chem 2006; 57:176-189
28. Paul M, Soares-Weizer K, Gozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus Beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane database of systematic reviews 2003, Issue 3, Art No: CD003038.
29. Paul M, Borok S, Fraiser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chem 2005; 55: 436-444
30. Cometta A, Kern WV, De Bock R et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving Piperacillin-Tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003;37:382-9
31. Lazarus HM, Lowder JN, Anderson JM, Herzig RH. A prospective randomized trial of central venous catheter removal versus intravenous amphotericin B in febrile neutropenic patients. J Parenter Enteral Nutr 1984; 8:501-505.

אוטם מוחי איסכמי בילדים

מרבית הילדים הלוקים באוטם מוחי איסכמי ממקור עורקי אינם מאובחנים בפרק הזמן המירבי המאפשר טיפול דחוף באוטם. הדבר מעלה את הצורך הדחוף בהקמת צוותים יעודיים לכך

ד"ר שי מנשקו, ד"ר גילי קנת

הסתמנות קלינית

חולשת פלג גוף חריפה (Acute Hemiparesis) נמצאה כסממן העיקרי המאפיין אוטם איסכמי בילדים. ממצאים קליניים אלה מתאימים לעובדה כי חסימה ב-Middle cerebral artery והתפצלויות הינה החסימה העורקית השכיחה ביותר בילדים. ממצאים שכיחים נוספים שנמצאו כללו שינויים במצב ההכרה וחסרים נירולוגים ממוקדים בהתאם לאזור המוחי שנפגע (כגון הופעת סחרחורת, חוסר יציבות והקאות לאחר אוטם במערכת העורקית המספקת את אזור המוחון וכד')⁷⁻⁸. ילדים צעירים יתאפיינו תחילה בירידה במצב ההכרה והופעת תמונה קלינית של אנצפלופתיה, אולם גם אצלם ניתן למצוא בהמשך חסרים ממוקדים, כפי שצוין קודם. יש לציין, כי לרפיון חד צידי חריף בילדים אבחנה מבודלת רחבה הכוללת, בין היתר, הסתמנות של מיגרנה מורכבת, אנצפלופתיה על רקע זיהומי ומטבולי וכן פירכוסים עם מצב שניוני של הופעת חולשת צד זמנית (Todd's palsy). אמנם חסרים מוטוריים תפקודיים המאפיינים לרוב את ההסתמנות הקלינית של תחילת האוטם, אולם הם יכולים להתפתח לאורך מספר שעות או אף להסתמך כהטבה יחסית שלאחריה החמרה וחוזר חלילה לאורך תקופה⁹.

אבחון

מעטים המקרים בהם האוטם מאובחן בטווח של עד 6 שעות מתחילת התהוותו, ככל הנראה בשל מודעות רפואית נמוכה להארתות

איסכמי או אוטם המורגי. אוטם איסכמי ניתן לחלוקה נוספת והיא אוטם איסכמי ממקור עורקי ואוטם על רקע חסימת ניקוז הסינוסים הוורידיים (Sinovenous thrombosis), כאשר אוטם המורגי מחולק לדמם תוך מוחי ודמם תת-עכבישי. כמו כן, נהוג לחלק אוטם על פי קבוצות גיל, כאשר אוטם פרינטאלי מאפיין עוברים משבוע 28 עד תינוקות בני עד 28 שבועות. אוטם המופיע לאחר מכן מוגדר כאוטם מוחי בילדים. יש לציין כי ישנם גם המבדילים בין אוטמים פרינטאליים (Perinatal) המתרחשים טרם הלידה ואוטמים ניאונטליים (Neonatal), המתרחשים עד כחודש לאחר הלידה. סקירה זו תעסוק בפירוט רק באוטם מוחי איסכמי ממקור עורקי (Arterial ischemic stroke) AIS.

שכיחות האירועים

ממחקרים שפורסמו בשנים האחרונות עולה, כי שכיחות אירועי האוטמים המוחיים בילדים (האיסכמי וההמורגי) עומדת על 2.3-13 ל-100,000 ילדים⁴ לעומת שכיחות האירועים בילודים שהיא בשיעור גבוה יותר – 1 לכל 4,000 לידות חי⁵. כמו כן, נמצא כי כ-50 אחוז מהאירועים בילדים מוגדרים כאיסכמים וכי שכיחות האירועים גבוהה בזכרים ביחס לנקבות. בנוסף נמצא כי בילדים ממקור אפרו-אמריקאי, שכיחות האירועים והסיכויים האפשריים רבים יותר ביחס לאוכלוסיות אחרות וזאת גם לאחר הפחתת האחוז הגבוה של ילדים הלוקים באנמיה חרמשית בקרב אותה אוכלוסייה⁶.

לצורך אבחון נכון של אוטם מוחי חריף נדרש שילוב של תסמינים קליניים והתאמה לממצאים רדיולוגיים. אוטם מוחי בילדים נחשב תקופה ארוכה לאירוע נדיר עם מהלך שפיר, אשר איננו דורש כירור ומעקב מיוחדים. כעת, על רקע התקדמות ניכרת בטכנולוגית דימות המוח הלא פולשנית, מאובחנים מקרים רבים יותר כבר בשלב הראשוני. קרוב לוודאי כי בטכנולוגיה הקודמת, מקרים אלו לא היו מאובחנים כלל כפתולוגיה מוחית והיו נכללים, לאחר מכן, בסל הכללי של שיתוק מוחין ראשוני על רקע לא ידוע. כמו כן נשללה הדעה שרווחה, כי אוטם מוחי בילדים מלווה באחוזי פרוגנוזה טובים וסיכויים נמוכים להישנות נכונה בתכלית. ממחקרים מקיפים שפורסמו בנושא, בעיקר בצפון אמריקה, התברר כי כ-10 אחוז מהילדים שפיתחו אוטם מוחי נפטרו כבר בזמן האירוע החריף, ל-20 אחוז אירע אוטם מוחי חוזר בטווח של עד 5 שנים מאז האירוע הראשוני ול-68-73 אחוז מהילדים נשאר חסר נירולוגי קבוע (במעקב שנע בין 0.5-5 שנים)¹⁻³. מאמרים רבים בנושא עוסקים כעת גם בהיבט הכלכלי הנכבד של שיקום אותם ילדים במערכת הבריאות האמריקאית ומציגים חישובים שונים של אובדן הכנסה עתידי לאורך שנים של אותם ילדים ששרדו ונשארו בעלי נכויות קבועות בדרגות שונות.

הגדרות

באופן כללי, נהוג לחלק את האוטם המוחי בילדים לשתי קבוצות מרכזיות, שהן אוטם

הגורמים האפשריים להתפתחות AIS (רשימה חלקית)

Haematological

Sickle cell disease
Thrombophilias (hereditary or acquired)

Cardiac

Congenital heart disease
Endocarditis
Valvular disease (congenital or acquired)
Cardiomyopathy

Infections

Varicella zoster virus
Bacterial meningitis
Neuroborreliosis

Cerebral arteriopathy

Transient cerebral arteriopathy
Moyamoya disease (primary & secondary)
Neurofibromatosis type 1
Tuberous sclerosis
Down's syndrome
Sickle cell disease

Dissection

Post-infectious vasculitis
Fibromuscular dysplasia

Malignancy

Lymphoma
Leukaemia
Brain tumours

Genetic

Fabry's disease
Neurofibromatosis type 1
Tuberous sclerosis
Homocysteinuria

כ- 66 אחוז בטווח של כ- 5 שנים. זאת, כאשר הגורמים הראשונים לכך, הפתולוגיה המאפיינת את המהלך ומהלכה הקליני, עדיין אינם ברורים לגמרי¹⁵. באופן כללי ניתן לחלק ארטריופטיות לאלו המסתמנים עם התקדמות התהליכים (Progressive) כגון Moya-Moya, Vascularitis, Arterial dissection, וכו', ולאלו עם מאפיינים קבועים (Non-Progressive) כגון חסימות ממוקדות של כלי דם עורקיים, לרוב בקוטר הבינוני, המופיעות לעיתים בילדים. מחלות זיהומיות ובעיקר זיהום נגיפי נמצאו כגורם סיכון להתפתחות אוטם על רקע התפתחות משנית של Vascularitis מוחית. במחקר רטרוספקטיבי שבוצע בבית החולים לילדים שבטורונטו בנוגע לזיהום בנגיף הארצילה (אבעבועות רוח) כגורם להתפתחות Vascularitis מוחית בילדים עד שנה מאז החשיפה לנגיף, נמצא כי מספרם של הילדים שנחשפו לנגיף ופיתחו אוטם מוחי תוך כשנה גדול פי שלושה ביחס למספר הילדים עם אוטם מוחי שלא נחשפו לנגיף¹⁶. מחלות לב הינן הסיבה השנייה בשכיחותה להתפתחות אוטם מוחי ובעיקר על רקע מום-לבבי מולד, אשר דווח במספר מחקרים כגורם להופעת אוטם בעד כ- 20 אחוז מהמקרים, ללא קשר למום ספציפי. נמצא גם כי שיעור ארועי האוטם המוחי המתפתח הן בזמן ביצוע הצנתור הלבבי והן בעת ניתוח הלב הינו זהה. כמו כן יש לזכור כי מחלות לב, כגון אלו המאובחנות אצל ילדים עם תסמונות כגון תסמונת דאון, יכולים בנוסף להתייג עם ממצאים מוחיים חריגים של כלי הדם המתוארים כ- Moya-Moya syndrome ובכך עולים סיכויי של אותו חולה לפתח אוטם מוחי¹⁷. גורם חשוב נוסף בשכיחותו להתפתחות אוטם מוחי, הינו קרישיות יתר. על קבוצה זו נמנים חסרים גנטיים במעבכי קרישה או פולימורפיזמים גנטיים, למשל Factor V Leiden וכן מצבים נרכשים כגון נוכחות נוגדנים פוספוליפדיים¹⁸. חשוב לציין, כי חסר בורד מתת הקבוצה הנ"ל מעלה רק באופן בינוני את הסיכוי להתפתחות אוטם ביחס לאפשרות קיימת של שילובם של מספר חסרים, אשר תגביר באופן משמעותי את הסיכוי להתפתחות האוטם. מחלות מטבוליות וגנטיות כגון MELAS (הומוציסטנווריה או פברי Fabry's diseases) מדווחות בשכיחות פחותה כגורמים להתפתחות אוטם, אולם מסתמנות בהופעה קלינית ובעיקר רדיולוגית יחודית, כגון אוטם שאיננו ממוקד "בטריטוריה" של עורק מוחי מסוים כפי שקורה ב-MELAS, או תלונות על כאבי גפיים ופרסטיזיות המאפיינים את מחלת Fabry's¹⁹. אנמנוז מדויקת ובדיקה גופנית

(Diffusion Weighted Imaging), נראית הופעה של בצקת ציטוגנית בתאי המוח בזמן התפתחות אוטם מוחי חריף כבר לאחר כדקה מתחילת התהוותה, כהסתמנות של אות בוחק (Hyperintense) באיזורים האיסכמיים. בהמשך ניתן לוודא זאת על ידי ADC (Apparent diffusion coefficient), הגורמת לאותם אזורים איסכמיים שנצפו קודם עם אות בוחק להפוך לאזורים עם אות מושחר, הנמשך עד 10-14 יום מאירוע חריף¹¹. כמו כן, בעזרת טכנולוגית ה-MRI ניתן גם להדגים את כלי הדם המוחיים וחסימות אפשריות תוך שימוש ב-MRA (MR-Angiography). בעבודות שהשוו בין MRA לבין ביצוע אנגיוגרפיה מקובלת הדורשת התערבות פולשנית, לא נמצא כל הבדל בין שתי הטכנולוגיות מבחינת היכולת לגילוי מקום החסימה. חשוב לציין, כי עדיין קיימת בעיה קשה מבחינת זמינות מכשירי ה-MRI בעולם ובארץ, וכי לרוב נדרש להרדים את המטופל כדי למנוע תזוזות במהלך הבדיקה הארוכה יחסית והדבר דורש שוב צוות רפואי הערוך בהתאם¹². לבדיקת ה-CT יש עדיין תפקיד מרכזי בשיטה לדימות מוחית בזמן אוטם. על רקע זמינותו הגבוהה ביחס למכשירי ה-MRI ועבודות רבות שבוצעו בעיקר במבוגרים, ובמקביל לזיכוח- הקיים עדיין בספרות הרפואית- על צורת הדימות המומלצת בכל אחד מהמצבים, מקומו של ה-CT יישמר בשנים הקרובות. במקרים בהם יש מקום להתערבות טיפולית פולשנית או כירורגית נהוג עדיין לבצע אנגיוגרפיה להדגמת כלי הדם המוחיים טרם הפעולה, כאשר אחוז הסיכויים המדווח מכך בילדים עומד על עד אחוז אחד¹³.

גורמי סיכון

גורמי הסיכון להתפתחות אוטם מוחי בילדים שונים באופן מהותי מהגורמים הידועים במבוגרים כיתר לחץ דם, עישון, סוכרת לא מאוזנת, רמת שומנים גבוהה בדם, טרשת עורקים ואחרים, ואינם בהכרח הגורמים השכיחים להתפתחות אוטם בילדים. בין הסיבות המדווחות באוכלוסית הילדים בהקשר הזה ניתן למצוא ארטריופטיות מוחיות מסוגים שונים, מחלות לב מולדות, זיהומים נרכשים, חבלות ראש וצוואר, אנמיה חרמשית, מחלות גנטיות ומטבוליות ומחלות הגורמות לקרישיות יתר¹⁴. ממכלול הגורמים שצינו קודם, ארטריופטיות הינן תת הקבוצה המדווחת בשכיחות הגבוהה ביותר כגורם לאוטם מוחי בילדים - עד כ- 70 אחוז מסך כל מהמקרים ועם סיכוי להישנות של עד

אוטם מוחי בילדים. נתון זה נמצא נכון גם במספר מקרים אשר נבדקו במהלך אותו פרק זמן על ידי נוירולוג ילדים. עם זאת, נמצא כי כ- 2/3 מהילדים אשר הופנו בחשד לאוטם מוחי למרכז רפואי שבו צוות מיומן בנושא (Stroke Team) אכן אובחנו במהירות כלוקים באוטם חריף וטופלו בהתאם¹⁰.

אמצעי אבחון מרכזי מלבד הבדיקה הנוירולוגית הינו הבדיקה בתהודה מגנטית (MRI), המשמשת כבדיקת הבחירה בחשד ל-AIS ואשר נמצאה במרבית המאמרים שדווחו בנושא כעדיפה על דימות המוח ב-CT. נמצא, כי כאשר בזמן ה-MRI נעשה שימוש בשיטת ה-DWI

יחד עם שילוב של תבחיני מעבדה חושפים בד"כ את הסיבה לאוטם במקרים כגון אנמיה חרמשית ידועה, מחלת לב מולדת ומחלות אחרות. עם זאת במרבית המקרים הפתולוגיה שגרמה לאירוע איננה חד משמעית, וזאת למרות הדמיות מוח חוזרות ובידור פולשני הכולל לעיתים גם ביופסיות מוח.

טיפול

על רקע מורכבות הטיפול אך בעיקר עקב חוסר פרוטוקולים טיפוליים מקובלים בילדים, לא נרחבי בנקודה זו. מרבית הפרוטוקולים הטיפוליים הנמצאים כעת בשימוש בילדים "נגזרו" בעיקרם מפרוטוקולים מקבילים במבוגרים ועברו אשרור חלקי בלבד. באופן כללי ניתן לחלק את הטיפול באוטם מוחי לשתי קבוצות עיקריות: הטיפול החריף באוטם והטיפול ארוך הטווח האמור גם להוריד את הסיכוי להישנות האירועים²⁰.

מבחינת הטיפול החריף – מצטברות המלצות רבות לטיפול אגרסיבי בעליית חום הגוף לסיבותיו, שמירה על לחץ תוך גולגולתי תקין, וכן הצורך לשמור על רמות סוכר בדם בגבולות הנורמה ככל שניתן. כמו כן מקובל טיפול אגרסיבי במזהמים שונים וזאת גם אם טרם זוהו בוודאות. כן מקובל טיפול בפרוסים, שעלולים להופיע בעקבות התפתחות האוטם המוחי. התחלת הטיפול בתרופות כגון אספירין מקובלת כבר בשלב החריף, בנסיון למנוע את המשך התהליך האיסכמי. השימוש באנטיקוגולציה כגון הפרין מלא או נמוך

משקל ובהמשך נוגדי ויטמין K (קומדין), משמש במקרים של חשד לאוטם מוחי עקב תסחיף ממקור לבבי או על רקע זיהוי של קרע בדפנות כלי הדם (Dissection). בילדים עם אנמיה חרמשית מאובחנת שפיתחו אוטם מוחי נהוג לטפל במתן נוזלים, עירוי דם או "רענונו" (Exchange transfusion) וכן הדרוקסיאוריה, היכולה להאריך את משך חיי תאי הדם. עד עתה טרם הצטבר מספיק מידע על מנת לאשר או לבטל את האפשרות של שימוש במתן תוך ורידי או עורקי של תרופות טרומבוליטיות כגון Alteplase ונגזרותיו בילדים²¹. מבחינת הטיפול ארוך הטווח, גם כאן אין כל מוסכמות לגבי טיב ומשך הטיפול התרופתי המתאים לכל גורם. הפרוטוקול העיקרי שפורסם עד עתה וכולל גם המלצות לטיפול בילדים נכתב ב-2008 על ידי ה-American college of chest-physicians ומתבסס בהמלצותיו על עבודות שפורסמו בנושא בעיקר במבוגרים²².

לסיכום

מעבודות המצטברות בשנים האחרונות עולה כי אוטם מוחי איסכמי ממקור עורקי בילדים מהווה סיבה שכחה למוות ולנכויות קשות בילדים שלקו באוטם. בעקבות ההתקדמות הניכרת בטכנולוגיית דימות המוח הלא פולשנית והרגישות הרפואית המתגברת היחסית לאפשרות הנ"ל, מתגלים מקרים רבים יותר, גם בשלבים הראשונים, של תהוות האוטם. הדרך לטיפול אופטימלי

בנושא עדיין ארוכה, מאחר וכיום עדיין מרבית הילדים אינם מאובחנים בפרק הזמן המקסימאלי המאפשר טיפול דחוף באוטם, ואף אלו המאובחנים בפרק זמן של עד כ-6 שעות מתחילת האירוע אינם מופנים לרוב בפרק הזמן הדרוש למרכזים הרפואיים היחודיים לכך, שם היו יכולים, בהתאם למצבם ולאבחון הנכון, לקבל טיפול מתאים. נתון זה, יחד עם הנתונים הקשים המראים את הפרוגנוזה העתידית הירודה ואחוזי הסיכוי הגבוהים לחזרת האוטם המוחי בילדים, מעלה שוב את הצורך הדחוף הקיים בהקמת צוותים רפואיים יעודיים (Stroke Teams) בבתי החולים. צוותים כאלה, הכוללים נידולוג ילדים מיומן יחד עם מומחה לדימות מוחית (כולל הדמיה פולשנית) ויועץ מומחה בקרישת הדם, יכולים לתת מענה הולם לטיפול החריף והמתמשך לו זקוקים החולים ומשפחותיהם באחד מהרגעים הרי הגורל מבחינתם.

מחקרים יעודיים לילדים בנושא הטיפול באוטם חריף וגורמי הסיכון להישנות נמצאים כעת בשלבים מתקדמים ואנו מחכים בצפייה דרוכה למסקנותיהם ולהצעות הטיפוליות הנובעות מכך בילדים.

ד"ר שי מנשקו, מומחה בנדרולוגיה ילדים, היחידה לנדרולוגיה של הילד והמתבגר, ביה"ח ספרא לילדים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר
ד"ר גילי קנת, מנהלת יחידת הקרישה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר

1. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316–24.
2. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 455–61.
3. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke* 2008; 39: 161–65.
4. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. *Neurology* 2002; 59: 1552–56.
5. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 13–20.
6. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 61: 189–94.
7. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371–378.
8. Sebire G, Fullerton H, Riou E, et al. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 617–622.
9. Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 290–294.
10. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116–23.
11. Lanska MJ, Lanska DJ, Horwitz SJ, Aram DM. Presentation, clinical course, and outcome of childhood stroke. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 333–41.
12. Stmter R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors

- for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 1540–45.
13. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 2007; 38: 1430–35.
14. Sebire G, Fullerton H, Riou E, et al. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 617–622.
15. Shaffer L, Rich PM, Pohl KR, et al. Can mild head injury cause ischaemic stroke? *Arch Dis Child* 2003; 88: 267–269.
16. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257–1262.
17. deVeber G, for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Canadian paediatric ischemic stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000; 48: 526.
18. Robertson RL, Chavali RV, Robson CD, et al. Neurologic complications of cerebral angiography in childhood moyamoya syndrome. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 824–29.
19. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283–1288.
20. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke* 1998; 29: 4–11.
21. Simma B, Martin G, Muller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 121–26.
22. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl 3): 645S–87S.

מחלות קרנית ביולדים

קרנית עכורה פוגעת בהתפתחות הראיה בילדים. קיימים מספר גורמים לעכירות הקרנית בילדים כגון אנומליה ע"ש פיטרס, גלאוקומה מולדת, דיסטרופיות, זיהומים ופציעות. הטיפול בקרנית עכורה הוא לרוב טיפול ניתוחי

ד"ר אוריה מרקוביץ



קטרקט וניתוח לגלאוקומה. האנומליה הינה בדרך כלל ספורדית. בחלק מהמקרים קיימים מומים גופניים חוץ עיניים: פגמים בגולגולת ובפנים, חץ ושפה שסועים, מומים באוזניים, מומי לב, היפופלזיה של עורק הריאה, איחוי אצבעות, מומים במערכת השתן, פגמים במערכת העצבים המרכזית וגידול ע"ש וילמס.

גלאוקומה מולדת

גלאוקומה מולדת הינה סיבה נוספת לעכירות הקרנית בתינוקות. הלחץ הגבוה גורם לקרעים בממברנת הדסצמט ובחלק הפנימי של הקרנית, להגדלת קוטר הקרנית ולהופעת בצקת. לרוב, לאחר איזון הלחץ בעין, מתבהרת הבצקת, אך לעתים קרובות נותרת צלקת מרכזית באחת העיניים או בשתייהן. בתינוק, קוטר קרנית גדול (מעל 10.5 מ"מ), בייחוד אם הוא מלווה ברגישות לאור ודמעת, מחייב בדיקת רופא עיניים ומדידת לחץ בעין. הקרנית יכולה להיות בצקתית או שקופה. לעתים מתלווה חוסר קשתית (אנירידיה) לגלאוקומה המולדת. ההורשה יכולה להיות ספורדית, רצסיבית או דומיננטית. הטיפול בגלאוקומה הינו תרופתי וניתוחי. כיוון שבמקרים רבים הלחץ הגבוה קיים בשתי העיניים, אין לוותר על העין הבעייתית גם אם העין השנייה מתפקדת היטב, שכן לעתים נוצרת פגיעה מאוחרת חמורה בעין הטובה יותר.

דיסטרופיות

קיימות מספר דיסטרופיות בקרנית הגורמות לבצקת קרנית בלידה

הקרנית משמשת כעדשה הקדמית של העין ושקיפותה הכרחית להתפתחות הראיה בילדים. עכירות הקרנית בשנים הראשונות לחיים יכולה לגרום להתפתחות עין עצלה, בייחוד אם הפגיעה חד צדדית. קיימות מחלות מולדות ונרכשות של הקרנית בילדים. עכירות מולדת בקרנית הינה נדירה ויכולה להיות חד צדדית או דו צדדית. לעתים, קיימים פגמים נוספים בעין ולעתים מעורבות מערכות נוספות בגוף. ההופעה יכולה להיות ספורדית או לנבוע מהורשה דומיננטית או רצסיבית. הסיבות לעכירות מולדת בקרנית בילדים הינן אנומליה על שם פיטרס (60 אחוז), גלאוקומה מולדת (15 אחוז), דיסטרופיות אנדוליליות (15 אחוז), סקלרוקורניאה (5 אחוז), דרמואיד וסיבות אחרות (5 אחוז). העכירות הנרכשות בקרנית, נגרמות בעיקר ע"י זיהומים או פציעות. נדון בהרחבה במספר מצבים הגורמים לקרנית עכורה בילדים.

אנומליה על שם פיטרס

באנומליה על שם פיטרס קיים פגם בהתפתחות החלק הקדמי של העין ולא חלה ההפרדה התקינה בין החלק האחורי של הקרנית והעדשה. התיאוריה הקיימת היא שהתאים המזנכיםיליים שמקורם ב-Neural Crest נעצרים בנדידתם בעובר. העכירות יכולה להיות מרכזית או היקפית. ב-80 אחוז מהמקרים נפגעות שתי העיניים. לעתים מעורבים גם העדשה ומבנים נוספים בעין ומתלווה גלאוקומה (לחץ תוך עיני מוגבר) ובנוסף להשתלת קרנית נדרש ניתוח

זיהומים חיידקיים בקרנית בילדים הינם נדירים מאד. לעתים הזיהום נובע מחוסר תחושה בקרנית, כמו במחלת דיסאטונומיה משפחתית, או עקב פציעה או חדירת גוף זר. ההחלטה לבצע השתלת קרנית במצבים נרכשים תלויה בחדות הראיה ובסיכון לפתח עין עצלה או פזילה. לעתים, בנוכחות ראיה סבירה ובגיל בו הראיה כבר התייצבה, עדיף להמתין ולבצע השתלת קרנית בגיל בוגר יותר, בו סיכויי ההשתלה טובים בהרבה והמעקב נוח יותר ואינו מחייב בדיקות מרובות בהרדמה כללית.

השתלת קרנית בילדים הינה מורכבת ומחייבת עבודת צוות של רופאי עיניים: מנתח קרנית, רופא עיניים שמטפל בילדים ומומחה בגלאוקומה. הללו ישתפו פעולה לצורך מעקב משותף של התפתחות הראיה ומניעת התפתחותה של עין עצלה אצל המנותח, שרירות השתל והלחץ התוך עיני. לאחר ההשתלה, נדרש טיפול ממושך בטיפות סטרואידים היכולות גם הן לגרום לגלאוקומה והתפתחות קטרקט. לעתים נדרש ניתוח קטרקט וטיפול תרופתי או כירורגי בגלאוקומה במקרים בהם היא קשה לטיפול. קיימים דיווחים בודדים על דחיית שתל בילדים לאחר מתן חיסון, לכן, במרבית המקרים המדיניות היא להגביר טיפול בטיפות סטרואידים מקומיות סביב מועד החיסון ולמנוע עליית חום על ידי מתן פרצטמול או איבופרופן.

הבדיקות בתינוקות מחייבות לעתים הרדמות כלליות מרובות. לאחר השתלת קרנית, העין פגיעה למכה ומומלץ להרכיב משקפיים להגנה. ההורים נדרשים לבוא לביקורות מרובות, לכסות את העין הטובה כדי לחייב את הילד להפעיל את העין הבעייתית, לקנות ולהחליף משקפיים ועדשות מגע. ההורים צריכים להיות ערים לשינוי בראיה, ירידה בשקיפות השתל או התפתחות עין אדומה ולהביא את הילד לבדיקה בהקדם. הסיכוי של שתל בילדים לשרוד בשנה הראשונה, נע בין 40-50 אחוז ותוך 3 שנים יורד לכ- 40 אחוז. בהשתלות חוזרות, הסיכוי של השתל להישאר שקוף, יורד. אולם, גם אם רק חלק מהשתלים נותרים צלולים, השתלת הקרנית בעכירותיות דו צדדיות נחוצה להתפתחות הראיה, וגם אם לאחר מכן הקרנית עכורה, התפתחות הראיה בילדים אלה הינה חשובה ביותר.

ד"ר אריה מרקוביץ, מנתח בכיר, המרכז הרפואי "עין" אחראי על תחום השתלות הקרנית ומרפאת הקרנית במרכז רפואי קפלן, רחובות

ולעתים כל הקרנית עכורה. המצב בדרך כלל דו צדדי, ולעתים קיימים פגמים בהתפתחות העדשה והקשתית. רוב המקרים ספורדיים. אחוזי ההצלחה בהשתלה הינם נמוכים, כ- 25 אחוז, אולם כיוון שהבעיה הינה בדרך כלל דו צדדית, השתלה מוקדמת הינה הסיכוי היחיד להתפתחות ראיה בתינוקות אלה.

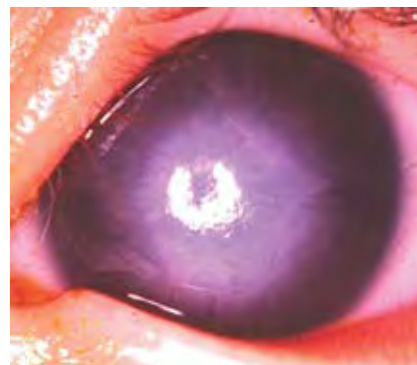
דרמואיד

מצב מולד נוסף הינו דרמואיד, שהינו רקמה עוברית, הממוקמת בגבול הקרנית הטמפורלי ומכילה מרכיבי אקטודרם כמו זקיפי שיער, בלוטות חלב וזיעה בתוך רקמת חיבור. גודל הדרמואיד יכול לנוע בין 2 ל- 15 מ"מ. הוא לרוב חד צדדי ולעתים קשור לסנידרום גולדנר ומלווה בחסרים בעפעפיים ובמומים באוזניים. עלול להיגרם אסטיגמטיות על ידי לחץ על הקרנית, או חסימה של ציר הראיה. הדרמואיד בדרך כלל שטחי, אך לעתים הינו עמוק ומערב מבנים תוך עיניים.

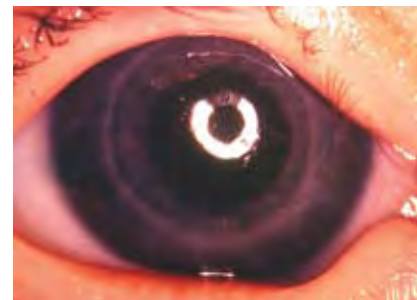
טיפול

הטיפול בעכירותיות המולדות הינו בדרך כלל ניתוחי. אם העכירות דו צדדית, ניתוח מוקדם של השתלת קרנית הינו הסיכוי היחיד של הילד לפתח ראיה תפקודית. לפני הניתוח מתבצעת הערכת המבנים התוך עיניים באמצעות אולטראסאונד ונמדד הלחץ לברר נוכחות גלאוקומה. הניתוחים קשים טכנית: העיניים קטנות, ולעתים קיימים מומים גלויים. שיעור דחיית השתל הינו גבוה ולעתים קרובות נדרשות השתלות קרנית חוזרות וניתוחים נוספים עקב גלאוקומה והתפתחות קטרקט. כשהעכירות חד צדדית, ניתן לשקול האם סיכויי ההשתלה להצליח, מצדיקים את הניתוחים החוזרים וההרדמות המרובות. במצבים בהם העכירות מתפתחת בגיל מעט מאוחר יותר (מספר שנים), כמו ב-CHED או ב-PPMD, הסיכוי טוב בהרבה. במקרי דרמואיד, ההסרה בדרך כלל פותרת את הבעיה, אך נותרת עכירות באזור בו צמח הדרמואיד. בהסרה עמוקה מתבצעת לעתים השתלת קרנית בעובי חלקי.

סיבות נרכשות בילדים לעכירות הקרנית נובעות בעיקר מפציעות וזיהומים. הפציעות יכולות להיות מוגבלות לקרנית או לערב איברים נוספים בעין. זיהומים בקרנית בילדים נובעים בעיקר מהרפס סימפלס. במקרים אלה, יש להדריך את ההורים שהרפס יכול לחזור ושעליהם לגלות עירנות ולעדכן את הרופא הבורק לגבי הזיהום ההרפטי. זיהומים חוזרים של הרפס יכולים להתוודע צלקת בקרנית, שיכולה לגרום לידידה בראיה.



תמונה 1. עכירות מולדת בקרנית ע"ש פטרס בילד



תמונה 2. תמונה של עין, חצי שנה לאחר השתלת קרנית מוצלחת עקב עכירות ע"ש פטרס.

או בילדות המוקדמת. ב-CHED (Congenital Hereditary Corneal Dystrophy) קיים פגם מולד בתפקוד האנדותרל שהינו שכבת התאים הפנימית ביותר בקרנית, האחראית לשאיבת מים מהקרנית. בהיעדר תפקוד תקין של האנדותרל, הקרנית הופכת לבצקתית ומאבדת את שקיפותה. ההורשה יכולה להיות רצסיבית או דומיננטית. דרגת החומרה קובעת את הדחיפות לבצע ההשתלה. ב-PPMD (Posterior Polymorphous Dystrophy) קיים, בנוסף, פגם בתפקוד האנדותרל. בדרך כלל, גם במקרים הקשים, העכירות קלה בלידה ומתגברת בשנים הראשונות לחיים. לעתים ההתבטאות הינה חלקית ואצל אחד ההורים קיימים סימנים בקרנית ללא התפתחות המחלה. אם הקרנית מאפשרת ראיה סבירה בשנים הראשונות לחיים וניתן לדחות את השתלת הקרנית במספר שנים, סיכויי ההצלחה גוברים בצורה משמעותית. כיום, ניתן להשתל רק את החלק הפנימי של הקרנית עם תאי אנדותרל מתפקדים ועל ידי כך להחיש את קצב השיפור בראיה והצלחת ההשתלה.

סקלרוקורניאה

בסקלרוקורניאה קיימת הלבנה מפושטת של הקרנית, ולא נראים גבולות ברורים בין הסקלרה לקרנית. לעתים קיים אזור שקוף יותר במרכז

הנחיות חדשות לטיפול בריניטיס

ההנחיות החדשות לטיפול בריניטיס, המתפרסמות עשור לאחר פרסום המהדורה הקודמת, מתמקדות בהדגשת היעילות של תרופות חדשות ומשלבי טיפול להקלה על תסמינים, ובמיוחד בקביעת התרופות היעילות במניעה לפני חשיפה צפויה לגורמים מעוררי תסמינים. שיטות וטכניקות האבחנה לא השתנו באופן מהותי מהמהדורה הקודמת. "יש היום יותר נתונים על השימוש בנוגדי לויקוטריאנים פומיים כמו אנטי-היסטמינים במתן לאף", אומר ד"ר מארק דייקוויץ' (Dykewicz), שעמד בראש הקבוצה שחיברה את ההנחיות החדשות, שפורסמו כנספח לגיליון אוגוסט של The Journal of Allergy and Clinical Immunology. במסגרת הכנת ההנחיות נמצא כי שילוב תרופות כגון אנטי-היסטמינים עם אנטי-לויקוטריאנים פומיים אמנם יעיל יותר מאשר טיפול פומי יחיד, אך פחות יעיל מאשר טיפול יחיד בסטרואידים לתוך האף. כמו כן, נמצא כי טיפול תוך-נחירי (Intranasal) באנטי-היסטמינים יעיל כמו טיפול פומי באנטי-היסטמינים מהדור השני במסגרת הטיפול בנזלת אלרגית עונתית, אם כי הם עדיין פחות יעילים מסטרואידים במתן תוך נחירי בטיפול בנזלת אלרגית, הן עונתית והן רב-שנתית (Perennial). שילוב של אנטי-היסטמינים וסטרואידים במתן תוך נחירי יכול להיות יעיל במיוחד, אך אין עדויות לתועלת מתווספת של אנטי-היסטמינים פומיים לאחת מתרופות אלו. גם שילוב של תכשירים אנטי-כולריגיים עם סטרואידים במתן תוך נחירי, נחשב ליעיל בנזלת אלרגית. בתחום התרופות הפומיות, על אף יעילות דומה, אנטי-היסטמינים פומיים מהדור השני עדיפים על פני הדור הראשון בגלל פרופיל תופעות לוואי טוב יותר. נוגדי גודש פומיים נחשבים אף הם כיעילים, על פי מחברי ההנחיות, אך ישנה המלצה למעקב צמוד אחר תופעות לוואי ובמיוחד בחולים הנוטלים מעוררים אחרים, חולי יתר לחץ דם, מחלות צרברו-ווסקולריות או קרדיו-ווסקולריות, יתר-תריסיות, גלאוקומה צרת-זווית וחסימת צוואר השלפוחית. בילדים מתחת לגיל 6, ממליצים המחברים לשקול במשנה זהירות את התועלת לעומת הסיכונים בשימוש בתרופות אלו, במיוחד בילדים המקבלים מעוררים לטיפול ב-ADD/ADHD או כאשר נוגדי הגודש ניתנים בשילוב עם אנטי-היסטמינים, לאור אזהרות ה-FDA בנוגע לרעילות ומנת יתר של תרופות אלה. ההנחיות מתייחסות לנזלת אלרגית מופעית, המוגדרת כתסמינים אלרגיים של האף המופקים על ידי חשיפה לא-סדירה לאלרגנים נשאפים שהחולה אינו נתקל בהם בדרך כלל בסביבה הביתית או החיצונית שלו. במידה והחולה צפוי להיחשף לסביבה עתירת אלרגנים, מסבירים המחברים, יש מקום לשקול אלו מהתרופות יסייעו יותר לחולה בשימוש בעת הצורך, כיוון שחלק מהתרופות, כגון אנטי-היסטמינים פומיים, זקוקות לזמן ארוך עד לתחילת פעולתן ואחרות, כגון סטרואידים במתן תוך נחירי, לא יסייעו כלל במצב כזה. בנוסף, ההנחיות מתייחסות גם לתסמינים העיניים וקובעות כי אנטי-היסטמינים פומיים אינם יעילים יותר מסטרואידים במתן תוך אפי בטיפול בתסמינים העיניים. ההנחיות גם כוללות התייחסות לטיפול בחולה ההרה, ומחשיבות אנטי-היסטמינים מהדור השני כבטוחים לשימוש בהריון (דירוג B לפי FDA), בדומה ל-Sodium Cromolyni Montelukast. בנוסף, המחברים ממליצים לבדוק את החולים לנוכחות של דום נשימה חסימתי בשינה, בנוסף למחלות האחרות הנלוות לנזלת אלרגית כמו אסתמה וסינוסיטיס.

מקור: J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84

זיהום אוויר קשור לצפופים בתינוקות בשנים הראשונות לחיים

זיהום אוויר על ידי גזים הנפלטים מרכב ומזהמים אחרים נמצא קשור להופעת צפופים בתינוקות, כך עולה ממחקר שפורסם בגיליון אוגוסט של כתב העת Thorax. במחקר, שנערך על-ידי חוקרים מאוניברסיטת קופנהגן, נכללו 205 תינוקות המשתתפים במחקר עוקבה פרספקטיבי על אסתמה בשלוש השנים הראשונות לחייהם, עבורם היה קיים תיעוד יום-יומי של תסמיני אסתמה. מדידות זיהום אוויר, שכללו חומר חלקיקי הקטן מ-10 מיקרון (PM₁₀), carbon-monoxide (CO), nitrogen dioxide (NO₂), nitrogen oxide (NOx), carbon-monoxide (CO) נערכו על-ידי תחנת ניטור זיהום אוויר בקופנהגן. במודל של רגרסיה לוגיסטית, כולל תקנון לטמפרטורה, עונה, מין, גיל, חשיפה לעישון והיסטוריה אבהית של אסתמה, נמצא קשר בין הופעת תסמיני צפופים לבין מדידת זיהום אוויר ביום הופעת התסמינים ובארבעת הימים שקדמו לכך.

קשר מובהק נמצא בין ריכוזי NO₂, NOx, PM₁₀-CO לבין הופעת צפופים לאחר 3-4 ימים בתינוקות בשנה הראשונה לחייהם. עם זאת, השפעה ארוכת טווח בשלוש השנים הראשונות לחיים, אם כי מוחלשת לאחר גיל שנה, נמצאה קשורה לחשיפה רק לגז פליטה של רכבים (NO₂, NOx). מקור: Thorax. 2008 Aug;63(8):710-6

משטח אף-גרונ הנאסף על ידי ההורים רגיש לאבחנת שפעת ו-RSV

משטח אף-גרונ עם PCR, רגיש מספיק על מנת לאתר שפעת ונגיפי מערכת הנשימה בילדים. כך עולה ממחקר שפורסם במהדורה המקוונת של כתב העת Pediatrics.

למחקר, שבוצע באוסטרליה, גויסו ילדים אשר פנו לבית החולים לילדים עם תסמיני מערכת הנשימה ואשר ניתן היה לקחת מהם דגימה אבחנתית ממערכת הנשימה. הילדים עברו איסוף של משטחי אף-גרונ ואספירציה נזו-פרינגיאלית מזווגים. דגימות משטח אף-גרונ נאספו על ידי ההורים כאשר היה אפשרי או על ידי איש מקצוע במידה וההורים לא היו מוכנים לעשות זאת. תוך שימוש בפרוטוקול סטנדרטי, אסף איש מקצוע את כל דגימות האספירציה הנזו-פרינגיאלית. בוצע PCR בזמן אמת עבור 8 נגיפי נשימה במעבדות בית החולים. מבין 303 מקרי המחלה עבורם נאספו דגימות מזווגות, ב-186 (61 אחוז) זוהו לפחות נגיף נשימה אחד. למשטח האף-גרונ רגישות של 91.9 אחוז לזיהוי נגיף influenza A 93.1 אחוז לזיהוי Respiratory syncytial virus. שהינם הפתוגנים הנשימתיים העיקריים בילדים.

ממצאים אלה יכולים לעזור בהתמודדות עם מגיפות שפעת ובתכנון מחקרים מבוססי קהילה על ידי שימוש בדגימות הנאספות על ידי ההורים, מדגישים החוקרים. על אף שבפועל משטחי האף-גרונ נאספו ב-72 אחוז מהמקרים על ידי איש מקצוע, ההתאמה עם תוצאות אספירציה נזו-פרינגיאלית לא הייתה קשורה לאיסוף על ידי איש מקצוע או לתחושת איכות האיסוף.

בנוגע לילדים המגיעים לבתי חולים בהם רווחים זנים של שפעת העופות או שפעת מגפתית - החוקרים מסיגים כי זנים אלה מהווים אפשרות הגיונית באבחנה המבדלת, וכי יש להמשיך להשתמש באספירציה נזו-פרינגיאלית או בשיטת איסוף דומה.

מקור: Pediatrics. Published online August 25, 2008

כנסים חסביב לעולם

19-17 בנובמבר

1st International Congress of UENPS (Union of European Neonatal and Perinatal Societies) Global Neonatology & Perinatology
רומא, איטליה
uenps2008@emec-roma.com

17 בנובמבר

Pediatric Issues: Yours, Mine and Ours
לבנון, ניו המפשייר, ארה"ב
ccehs@hitchcock.org

19 בנובמבר

Pediatric Advanced Life Support: Provider Course
רוצ'סטר, ניו יורק, ארה"ב
office@cpe.rochester.edu

25-27 בנובמבר

2nd International Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Meeting
קהיר, מצרים
mai2@hotmail.com

3-5 בדצמבר

Primary Care Pediatrics
בוסטון, מסצ'וסטס, ארה"ב
hms-cme@hms.harvard.edu

4-7 בדצמבר

- Advances in Inflammatory Bowel Diseases 2008
Crohn's & Colitis Foundation's Annual Clinical and Research Conference
הוליווד, פלורידה, ארה"ב
meetings@imedex.com

6 בדצמבר

Diabetes: Update in Diabetes and Obesity
ניו יורק, ארה"ב
cme@columbia.edu

11-13 בדצמבר

Practical Pediatrics CME Course
ויליאמסבורג, וירג'יניה, ארה"ב
kidsdocs@aap.org

קואורדינציה גרועה בילדות מנבאת השמנה

ילדים הנחשבים למגושמים, נמצאים בסיכון מוגבר באופן מובהק לגדול למבוגרים הסובלים מהשמנה (Obesity). כך עולה ממחקר שפורסם ב-22 לאוגוסט בכתב העת British Medical Journal. במחקר נאסף מידע על 11,042 ילדים שנולדו בין 3 ו-9 למרץ 1958 ונמצא כי דיווח של מורי הילדים בגיל 7 על שליטה גרועה בידיים, קואורדינציה גרועה ומגושמות, וכן ביצועים גרועים במבחן קואורדינציה בגיל 11 נמצאו קשורים לסיכון לסבול מהשמנה ($BMI < 30$) בגיל 33.

ניתוח הנתונים בוצע על 7,990 ילדים עבורם היה זמין מידע מלא על BMI בגיל 33 וכן מידע על ערפלנים אפשריים בגיל 7. עבור 6,875 מהילדים היה מידע זמין על הערכת קואורדינציה בגיל 11.

מורי הילדים (שפיקחו גם על שיעורי חינוך גופני) התבקשו לזהות שליטה גרועה בידיים, קואורדינציה גרועה או מגושמות ולדרג זאת בסולם מ"לא ספק", דרך "במידה מסוימת", "לא בטוח" ועד "לא" כאשר הילדים היו בגיל 7. בגיל 11, רופאים מהשירות הציבורי ערכו מבחני שליטה בידיים שכללו הרמת גפרורים, העתקת צורה פשוטה וסימון ריבועים. בהשוואה לילדים שדורגו על ידי מוריהם כ"לא סובלים", לאלו שדורגו כ"לא ספק" ביחס לשליטה גרועה בידיים בגיל 7 היה סיכון מוגבר באופן מובהק לסבול מהשמנה בגיל 33 ($OR 1.57$), וקשר דומה נמצא עבור אלו שסבלו מקואורדינציה גרועה ($OR 2.3$) והיו מגושמים ($OR 3.91$). הקשר נותר מובהק גם לאחר תקנון ל-BMI בגיל 7. תפקוד גרוע במבחן שליטה בידיים בגיל 11 נמצא גם הוא קשור לסיכון להשמנה בגיל 33, והסיכון להשמנה ירד עם כל נקודה נוספת (כלומר שליטה טובה יותר ביד) שהילדים קיבלו במבחן בגיל 11 בהערכת צורות ($OR 0.88$) ובציור ריבועים ($OR 0.84$), והסיכון עלה עם כל נקודה שלילית נוספת (כלומר יכולת גרועה יותר) שהם קיבלו במבחן הרמת הגפרורים ($OR 1.14$). גם כאן הקשר נותר מובהק לאחר תקנון ל-BMI בגיל 11.

ממצאים אלו מתקשרים למחקר דומה שפורסם ב-BMJ בחודש אוגוסט שמצא קשר בין תפקוד נוירולוגי ירוד בילדות להשלכות בריאותיות בגיל המבוגר. ממצאי המחקר מעידים על יכולת מוטורית ירודה, המשקפת את התפקוד הנוירולוגי בגיל הילדות בקרב אלה שסבלו מהשמנת יתר בגיל מבוגר יותר, כותבים החוקרים. בנוסף, סביר להניח שלמשתתפים חברתיים תפקיד חשוב בקשר בין קואורדינציה ושליטה גופנית ירודה להשמנה. אמנם המחקר אינו חושף מידע על המנגנונים הביולוגיים של הקשרים שנצפו, מסייגים החוקרים, אך הוא מעיד על כך שמקורם של התהליכים המובילים להשמנה במבוגרים נמצא כבר בילדות. מקור: BMJ. 2008;337:a699.