

ילדים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת ילדים | ינואר-מרץ 2009 | גיליון מס' 9

A Publication of The MEDICAL Group

התוכנית הארצית לבדיקות סקר לגילוי מומים מולדים בילודים 06

שימוש מושכל
באנטיביוטיקה בקהילה

10

מחלות מעי
דלקתיות בילדים

12

אפילפסיה בילדים -
סיווג הסוגים השונים

22



דבר העורך



קוראים יקרים,

לעתים נדמה, שיותר משצריכים רופאי הילדים בקהילה להתמודד עם מחלות החורף, הם צריכים להתמודד עם הבעת פניהם של הורים, אשר מתבקשים לתת לילדם חולה השפעת משככי כאבים ושתייה מרובה ולאפשר לו מנוחה. "ומה עם אנטיביוטיקה" שואלים ההורים והרופא נאלץ להסביר שוב ושוב שאין צורך לתת אנטיביוטיקה כשמדובר בזיהום ממקור ויראלי, בעודו נתקל במבטם הספקני של ההורים - הרי בשבילם מקור ויראלי ומקור חיידקי הם היינו הך ומי זה הרופא הזה, שחוסך בכספי הקופה ואינו מאפשר לילד טיפול כהלכתו.

לעתים נדמים מאמציו של הרופא האחראי - גם אם יגע לא מעט - כתחיבת אצבע לפרצה בחומה: מדי חורף נעשה שימוש מופרז בתרופות האנטיביוטיות ועל הקשר בין מתן אנטיביוטיקה לעמידות חיידקים, בוודאי שאין צורך לעסוק באכסניה זו. מה, אם כך, ניתן לעשות, כדי לא לאבד את כושר ההרתעה של הנשק היעיל הזה, שעדיין לא נמצא לו תחליף בייצור המוני? התשובה ברורה: נהלים אחידים וברורים, הגברת הפיקוח על רישום תרופות אנטיביוטיות, הדרכת הגורמים המטפלים, הסברה ושוב הסברה - אלו הם האמצעים הנדרשים וכולם בהישג יד. אלא שבראש ובראשונה דרושה גישה מעשית.

בארה"ב, עקב ההכרה בחשיבות ה"איום" האנטיביוטי, הוקם לפני עשור כח משימה מיוחד לנושא. בישראל מדברים על חשיבות הנושא ומטפלים באיומים דחופים יותר. האינטרס הבריאותי יכול כנראה לחכות. חורף בריא לכולנו.

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

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' גדעון פרת

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: ד"ר ברוריה בן זאב, ד"ר גליה ברקאי, ד"ר אביקם הראל, ד"ר שלמה אלמשנו, פרופ' אמריטוס יוסף ז"ק, פרופ' בן-עמי סלע, פרופ' יואל זלוטוגורה, ד"ר בני רוטברג, פרופ' אבי ויצמן, פרופ' יצחק כץ, ד"ר שלומי כהן, פרופ' שמעון רייף, ד"ר אייל בוצר, ד"ר שמואל לוינגר, ד"ר אורי גבעון

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 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 הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

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

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

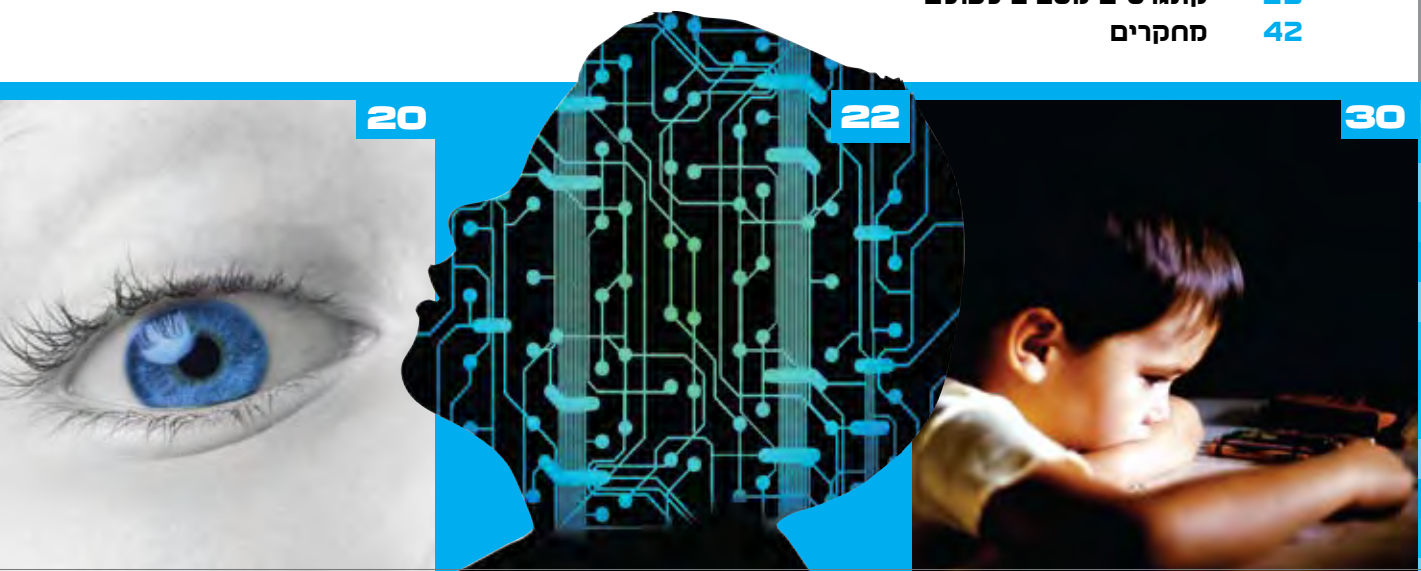
כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

6	התוכנית הארצית לבדיקות סקר לגילוי מומים מולדים בילודים הבדיקות הננקטות ואופן הבדיקה המיטבי ד"ר שלמה אלמשנו, פרופ' אמריטוס יוסף ז"ק, פרופ' בן-עמי סלע, פרופ' יואל זלוטוגורה
10	שימוש מושכל באנטיביוטיקה בקהילה הגורמים לשימוש מופרז באנטיביוטיקה והצעות לשימוש מושכל בה ד"ר גליה ברקאי
12	מחלות מעי דלקתיות בילדים אבחון וטיפול במחלת קרוהן ובקוליטיס כיבית ד"ר שלומי כהן, פרופ' שמעון רייף
16	תסמונת "הילד המתגרד" דלקת העור האטופית: גורמים ואפשרויות טיפול ד"ר אביקם הראל
20	להתערב או לא להתערב? טיפולם כירורגיים ברפואת עיניים בילדים עם בעיות ראייה הלוקים בפיגור התפתחותי ד"ר שמואל לוינגר
22	אפילפסיה סיווג סוגי האפילפסיה השונים ואפשרויות הטיפול ד"ר ברוריה בן זאב
26	לאחות את השמע הטיפול בילד עם חיר ושפה שסועים ד"ר אייל בוצר
30	חרדה חברתית בילדים ובמתבגרים גורמי הסיכון להתפתחות של חרדה חברתית, מהלך המחלה ודרכי הטיפול בה ד"ר בני רוטברג, פרופ' אבי ויצמן
36	אלרגיה לבוטנים והנקודה הישראלית העלייה בשכיחות האלרגיה, מחייבת מציאת טיפול הולם פרופ' יצחק כץ
40	טיפול בספסטיית בילדים באמצעות רעלן בוטולינום עקרונות הטיפול וטכניקות ההזרקה ד"ר אורי גבעון

מדורים:

29	קונגרסים מסביב לעולם
42	מחקרים



20

22

30

בדיקות הסקר בילודים מאפשרות, במקרים רבים, מתן טיפול מונע ומניעת נזק בלתי הפיך. מאמר זה סוקר את הבדיקות הננקטות ואת אופן הבדיקה המיטבי

*הערה: המאמר מייצג את דעתם של הכותבים
ואין לראות בו מסמך רשמי של משרד
הבריאות

ד"ר שלמה אלכמשנו,
פרופ' אמריטוס יוסף ז"ק,
פרופ' בן-עמי סלע,
פרופ' יואל זלוטוגורה

בדיקת סקר רפואית מהווה אחד
מעקרונות היסוד ברפואה מונעת
והתוכנית הארצית של משרד הבריאות
לבדיקות סקר בילודים, מהווה יישום של עקרון
זה למניעת מחלות מולדות. גילוי מוקדם,
אבחנה וטיפול יכולים להיטיב באופן מהותי את
מצב בריאותם של תינוקות הלוקים במחלות
הנבדקות. ביצוע הסקר בילודים מאפשר מתן
אבחנה, במרבית המקרים, עוד לפני הופעת
התסמינים הקליניים, לכן כה חיונית האבחנה
המוקדמת במתן טיפול מונע בטרם יתרחש נזק
בלתי הפיך לבריאות הילודים.

בדיקת הסקר הראשונה לילודים, לגילוי מחלת
פנילקטונוריה (PKU), התאפשרה עם יישום
השיטה שפותחה על ידי הרופא והמיקרוביולוג
Robert Guthrie. הבדיקה, הנקראת Bacterial
Inhibition Assay מבוססת על חיידקים שאינם
מסוגלים להתרבות ללא תוספת פנילאלנין
ממקור חיצוני. הבדיקה מתבצעת על גבי מרבד
חיידקים עליו מונח נייר מיוחד הספוג בדם.
הפנילאלנין בדם הנבדק עובר בדיפוזיה מהנייר
הספוג למרבד החיידקים ומאפשר את צמיחתם.
קיים מתאם טוב בין כמות הפנילאלנין בדם
והיקף צמיחת החיידקים סביב טיפת הדם¹.

בארצות הברית החלו בביצוע בדיקת סקר
PKU בילודים מיד עם סיום הפיילוט שנערך
בחסות הנשיא קנדי ובאמצעות ה-NIH בין
השנים 1961-63. ישראל לא איחרה להצטרף
וכבר בשנת 1964 החל פרופ' אריה שיינברג
בביצוע בדיקת הסקר במכון לכימיה פתולוגית
של המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר.
הניסיון שהצטבר במרכז הרפואי ע"ש שיבא
היה ניכר והכנס הבינלאומי השני בנושא



התוכנית הארצית לבדיקות סקר לגילוי מומים מולדים בילודים



פנילקטונוריה התקיים בשנת 1969 בתל-אביב. התשתית לביצוע הסקר במרכז הרפואי ע"ש שיבא אפשרה לפרופ' יוסי ז"ק, שהיה בין מפתחי השיטה לבדיקת TSH מטיפות הדם היבשות, להרחיב את הסקר ולכלול בו גם את הבדיקה לתת-תריסיות ראשונית מלידה. ישראל הייתה מהמדינות הראשונות בעולם, בשנת 1976, שיישמו בדיקה זו בהיקף לאומי. תחום בדיקות הסקר בילודים עבר במשך עשרה השנים האחרונות מהפכה של ממש עם התעצמות משמעותית כלל עולמית, המתאפשרת בשל הרחבת המידע הרפואי והטכנולוגיה לאיתור ואבחנה של מחלות מטבוליות. התוכנית לבדיקות סקר בילודים ברחבי העולם, שונות ומגוונות: ברוב מדינות העולם מבצעים את הבדיקות לתת-תריסיות ופנילקטונוריה, ובחלקן הורחב הסקר לבדיקות נוספות. סוג ומספר הבדיקות הנוספות שונה ממדינה למדינה והדבר מדגיש את חוסר ההסכמה בקרב הקהילה הרפואית הבינלאומית. סוללת הבדיקות הנחשבת כסטנדרט בארה"ב הורחבה לאחרונה וכוללת 29 הפרעות תורשתיות שונות² ויש כאלה שאף מציעים בדיקות ללמעלה מ-50 הפרעות שונות³.

תוכנית בדיקות סקר הילודים בישראל

ההפרעות הנבדקות

במשך עשרות שנים מתבצעות בישראל בדיקות סקר בילודים לזיהוי מוקדם של מחלת התת-תריסיות מלידה (Congenital hypothyroidism) ומחלת פנילקטונוריה (PKU) הקלאסית. אבחון מוקדם של הלוקים במחלות אלו מאפשר טיפול ומניעת פיגור שכלי. ועדת מומחים המליצה למשרד הבריאות על הרחבת הדרגתית של התוכנית הקיימת, בהתאם לשכיחות המחלות באוכלוסייה בישראל. במקביל, הודות לתרומה שניתנה למרכז הרפואי ע"ש שיבא, חודשה המעבדה המבצעת את בדיקות הסקר וצוידה במכשירי Tandem MS המתאימים להרחבת בדיקות הסקר בילודים.

החל מדצמבר 2007 נבדק כל ילוד, במסגרת פיילוט, גם עבור שגשוג מלידה של יותרת הכליה – Congenital adrenal hyperplasia – 21 hydroxylase deficiency. במהלך השנה הראשונה לפיילוט אותרו 7 ילודים עם המחלה. החל מחודש מאי 2008 הורחב הפיילוט לעשר הפרעות שונות בסך הכל:

PKU - Phenylketonuria, classical
CH - Congenital Hypothyroidism
CAH - Congenital Adrenal Hyperplasia – 21 hydroxylase deficiency
MCAD - Medium-chain acyl-CoA

dehydrogenase deficiency
MSUD - Maple Syrup Urine Disease
HomoCys - Homocystinuria
Tyr I - Tyrosinaemia Type 1
MMA - Methylmalonic Acidemia
PA - Propionic Acidemia
GA I - Glutaric Aciduria Type 1

ההפרעות הנבדקות קשורות במסלולים אנדוקריניים ובמסלולים ביוכימיים, בהם מעורבות חומצות אמינו חופשיות, אצילקרניטינים של חומצות אורגניות ואצילקרניטינים של חומצות שומן כחלק מתהליך חמצון. על פי תוצאות הפיילוט, תישקל מחדש סוללת בדיקות הסקר בישראל.

הסבר קצר על המחלות החדשות הנבדקות בסקר

הפרעות במסלולי חומצות אמינו חופשיות

Maple Syrup Urine Disease MSUD במחלה זו יש הפרעה בדה-קרבוקסילציה של שלוש חומצות האמינו המסועפות ואלין, לאוצין ואיזולאוצין. הקו-פקטור של אנוס זה הוא ויטמין B1 (תיאמין). כתוצאה מהחוסר וההפרעה בפעילות הביוכימית, מצטברים בדם ומופרשים בשתן האלפא קטונים של החומצות הללו.

בצורה הקשה של המחלה יש הידרדרות נוירולוגית בסכיבות גיל שבוע, שלעיתים מלווה בשתן בעל ריח אפייני של סירופ מייפל. ללא טיפול, מחלה זו יכולה לגרום למוות בגיל מוקדם. הטיפול הדחוף כולל הרחקת חומצות האמינו המסועפות מהדם, לרוב בעזרת דיאליזה.

הטיפול לטווח ארוך מבוסס על דיאטה דלה בחומצות האמינו המסועפות ומעקב אחר רמותיהן בדם. הפרוגנוזה טובה ככל שהטיפול מיושם מוקדם יותר (לפני 14 יום) וההקפדה עליו דקדקנית יותר.

סקר ילודים עבור המחלה נכלל מזה שנים במערך הבדיקות במדינות שונות. כיום חיים בוגרים וביניהם נשים (מטופלות), שהקימו משפחות נורמאליות מכל הבחינות. המחלה אובחנה בישראל באשכנזים, בחולים בגיל (מוסלמים ודרוזים) ובשבט בדואי בנגב^{10,9}.

Homocystinuria

הומוציסטינוריה הינה לרוב הפרעה בפירוק חומצת האמינו מתיונין ובמרבית המקרים נובעת המחלה מחוסר באנזים Cystathionine synthase. הסימפטומים כוללים מראה הדומה למחלת מרפן, לעיתים פיגור, היתקת של

העדרה בעין, אוסטיאופורוזיס ותופעות טרומבואמבוליות. הטיפול כולל דיאטה דלת מתיונין. חלק מהחולים מגיבים למתן ויטמין B6 (שהינו קו-פקטור לאנזים). טיפול חדש הניתן מזה מספר שנים הוא מתן Betaine. מטרת הטיפול הינה להוריד את רמת ההומוציסטיאין בפלזמה לפחות מ-30 מיקרומול לליטר. סקר ילודים עבור המחלה נכלל מזה שנים במערך הבדיקות במדינות שונות¹¹.

Tyrosinaemia Type 1

קשה להבדיל בין טירוזינמיה ראשונית לבין זו המשנית לפגיעה כבדית. טירוזינמיה מסוג 1 (Hepatorenal tyrosinemia) מתבטאת בחצי השנה הראשונה לחיים כהפרעה בגדילה (FTT), אי-שקט, אי-ספיקה כבדית, ביחד עם הפרעה כלליתית טובולרית, וכלי טיפול היא גורמת למוות. עד שנות התשעים, היה הטיפול דיאטה דלת טירוזין והשתלת כבד. מאז, כל חולה המאובחן כסובל מבעיה זו מקבל את התרופה NTBC, שהינה מעכבת של האנזים p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase ומנעת ההצטברות של המטבוליטים הטוקסיים (succinylacetone). הפרוגנוזה השתפרה בעקבות מתן ה-NTBC אך נדרש עוד זמן ללמוד את הפרוגנוזה ארוכת-הטווח. סיבוכי המחלה כאשר אינה מטופלת, הינם קרצינומה של הכבד ואי-ספיקת כליות¹¹.

הפרעות בחומצות אורגניות

Methylmalonic Acidemia

חומצה מתילמלונית היא איזומר של חומצה טוקסינית שהינה נגזרת של חומצה פרופיונית במסלול הקטבולי של איזולאוצין, ואלין, טראונין, מתימין, כולסטרול וחומצות שומן באורך שרשרת אי-זוגי. ויטמין B12 משמש כקו-אנוס לאחד מהאנזימים המעורב במסלול זה. חסר אנזימי של המוטו (מתילמלוניל קו-אנוס מוטו) או הקו-אנוס גורם להצטברות החומצה. קיימת חמצת מטבולית ולחולים הלא מטופלים יש קליניקה מגוונת הנעה בין ילוד חולה קשה מאוד למבוגר אסימפטומטי. בין שאר ההפרעות נמצא פיגור, הפרעות תנועה אקסטרה-פירמידליות ואוסטראופורוזיס. ממצאי המעבדה כוללים קטוזיס, אצידוזיס, אנמיה, נוטרופניה, טרומבוציטופניה, היפרגליצינמיה, היפראמוניה והיפוגליקמיה. הטיפול מורכב בעיקרו מדיאטה הדלה בחומצות האמינו המתוארות בתוספת קרניטין, אנטיביוטיקה נגד זיהום אנאירובי וניסיון טיפולי בוויטמין B12 כדי לראות אם יש תגובה¹¹. המחלה אובחנה בחולים מהמגזר הערבי ובכורדים ועיראקים במגזר היהודי¹².

חומצה פרופיונית הינה תוצר מטבוליטי של איזולאוצין, ואלין, טראונין, מתינין, כולסטרול וחומצות שומן באורך שרשרת אי-זוגי. מרבית החולים מפתחים תסמינים בשבועות הראשונים לחייהם. תסמינים אלה כוללים חוסר תיאבון, הקאות, היפוטוניה, עייפות, התייבשות וסימנים קליניים של קטואצידוזיס קשה. אצל כשליש מהחולים יש גם פרכוסים. ללא טיפול יופיעו פגור שכלי קשה, דיסטוניה והפרעות תנועה קשות. הדיאגנוזה נעשית על-ידי חומצות אורגניות בשתן. חלק מהחולים מגיבים לביטויין ושאר הטיפול דומה למתילמלוניק אצידמיה¹¹.

Glutaric Aciduria Type 1

חומצה גלוטרית מהווה שלב ביניים משותף בתהליך פירוק החומצות האמיניות ליזין, הידרוקסיליזין וטרפטופן. לרוב, אין תסמינים בתקופת הילדות ובגיל מספר חודשים חלה הידרדרות ניורולוגית הכוללת היפוטוניה, חוסר שליטה על הראש, כוריאטטוניס, התכווצויות, ריגידיות ודיסטוניה. לרוב יש תמונה של אטרופיה פרונטו-טמפורלית שקל לזהותה בהרמיה. הטיפול מורכב ממתן קרניטין, מלווה בדיאטה דלת ליזין וטרפטופן, כאשר יש צורך להיזהר לא להגיע לחוסר בטרפטופן. הפרוגנוזה טובה במקרה של גילוי מוקדם לפני אירוע משברי (לרוב גיל 6-18 חודש)¹¹.

הפרעה בחמצון חומצות שומן

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)

מחלה שבה הגוף אינו מסוגל לפרק חומצות שומן ולנצל כמקור אנרגיה כשהמקור העיקרי, הגלוקוז, מתדלדל. התהליך תלוי בפעילות של מספר אנזימים. ידוע על קבוצה של מחלות שבכל אחת נמצא אנזים שאינו פועל כשורה. בדרך כלל, ילדים עם חסר באנזים MCAD חולים לראשונה בגילאים שבין חודשיים לשנתיים. היו מקרים של חולים שחלו מוקדם יותר ואף כאלה שחלו לראשונה בגיל שש שנים. יש לדאוג לילדים אלה בעיקר כאשר הם מקיאים, משלשלים, ישנוניים מאוד או כשקשה להעיר אותם, כשהם סובלים מפרכוסים או כשיש להם קשיי נשימה. לעתים יפסיק ילד הסובל מההפרעה לנשום, יסבול מפרכוסים או שלבו יפסיק לפעום. כמו כן, עלול ילד כזה למות בשינה (מוות בעריסה). ללא סקר ילודים, כחמישית מהילדים המפתחים סימני מחלה היו מתים כבר בתחלואה הראשונה, עוד לפני שהם מאובחנים במחלה¹⁵⁻¹³. הטיפול העיקרי הוא מניעת צום הנמשך יותר מעשר או שתיים-עשרה שעות ברציפות. מומלץ, שילדים

הסובלים מההפרעה ימשיכו לקבל ארוחת לילה בשעה מאוחרת עד גיל שנה ובכל מקרה יש למנוע מצב של צום העולה על עשר שעות.

הפרעה אנדוקרינית

שגשוג כלידה של יותרת הכליה

Congenital adrenal hyperplasia -

21-hydroxylase deficiency

במחלה זו קיים חסר אנזימי בבלוטת יותרת הכליה, המונע יצירת קורטיזול. לחסר בפעילות זו מגיבה ההיפופיזיה בהפרשה מוגברת של ACTH וכתוצאה מכך בהגברת ייצור ההורמונים האנדרוגנים. בבנות נגרם שינוי במראה איבר המין, עד כדי קושי לקבוע את מין הילוד (Aambiguous genitalia). בצורתה של המחלה נפגמת גם הפרשת המינרלוקורטיקואידים וכתוצאה מכך נגרמים איבוד מלחים בשתן, ירידה בריכוז הנתרן בסרום ועלייה בריכוז האשלגן וחמצת בדם. השינויים בריכוז האלקטרוליטים יכולים לגרום להתייבשות, להפרעות בקצב הלב ולמוות. פתאומי כבר בשבועות הראשונים לחיים. בדיקת הסקר בודקת את רמת ה-17OHP (17-alpha hydroxy-progesterone) הסובסטרט של האנזים 21-hydroxylase. בפגים בריאים יש רמות מוגברות של 17OHP ולכן דגימות מפגים מהוות את עיקר תוצאות הכוב החיוביות. הטיפול העיקרי בחולים כולל מתן קורטיזון ומעקב צמוד בעיקר בזמן תחלואה, הכולל מתן מינרלוקורטיקואידים במקרה הצורך¹¹.

תוצאת בדיקת סקר תקינה אינה שוללת לחלוטין קיומה של מחלה

חשוב להדגיש, שבדיקות סקר מטבען אינן אבחנתיות ולכן תוצאת בדיקת סקר תקינה אינה שוללת לחלוטין את קיומה של מחלה. מסיבה זו, בכל מקרה של היסטוריה משפחתית או תסמינים קליניים יש לבצע ללא תלות בבדיקת הסקר גם בבדיקות אבחנתיות. הספרות המקצועית מתעדת כי יתכן וסקר בימים הראשונים לחיים לא יזהה מחלות (תוצאת כוזבה שלילית) כגון תת-תריסית שאינה מלידה, ^{4,5}HomoCys, Tyr I, GA I. כמו כן, יש חשיבות לסטאטוס המטבולי של הנברק בעת ביצוע הדגום. כך למשל, חשוב אם הילוד קיבל מספר ארוחות מאז הלידה ועד ביצוע הדגום, האם מקבל TPN, חומצות שומן או קרניטין. יש חשיבות גם לעובדה שהילוד קיבל עירוי דם בסמוך לנטילת דגימת הדם וכיצא באלה⁶.

בדיקה ראשונה בפגים סמוך ללידה תורמת לרוב התוצאות הכוזבות-חיוביות. לכן פג, בשונה מילוד רגיל, נברק לפחות פעמיים. בבדיקה

הראשונה נברק הפג עבור TSH, כמו כן גבול הנורמה עבור 17-alpha-hydroxy-progesterone המטבולית שנברק במחלת CAH, תלוי בשבוע ההיריון והמשקל בלידה. בבדיקה השנייה הנלקחת מהפג, מתבצעת סוללת בדיקות וזהו לזו המתבצעת בילוד שנולד בזמן.

מה נחשב כבדיקת סקר ראשונה, שנייה וחוזרת?

בדיקה ראשונה – מתבצעת מכל ילוד (כולל פג). דיגום הדם מתבצע בתחום הזמן שבין 48-72 שעות שלאחר הלידה. דיגום הדם של ילוד שגילו קטן מ-48 שעות מתבצע לפני ניתוח, לפני עירוי דם או לפני מעבר לבית חולים אחר. **בדיקה שנייה** – בנוסף לבדיקה הראשונה, בכל ילוד הנשאר באשפוז (כולל פג) מעל לעשרה ימים מבצעים בדיקה נוספת, "בדיקה שנייה". את הדיגום לבדיקה השנייה מבצעים לקראת השחרור או במהלך האשפוז עד סוף החודש הראשון לחיים, המוקדם מבין השניים. בדיקה שנייה מתבצעת גם במקרים של צום מהלידה, ניתוח ו/או עירוי דם לפני גיל 48 שעות. מועד ביצוע הדיגום לבדיקה השנייה מתבצע על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל. כמו כן, במקרה של ילוד שהועבר מבית חולים אחר, על בית החולים המקבל לבצע בדיקה שנייה.

בדיקה חוזרת – בדיקה חוזרת היא בדיקה המתבצעת על פי דרישת המעבדה אם משום פסילת הבדיקה או בשל תוצאה גבולית או חיובית. בבדיקה החוזרת מתבצעות אך ורק הבדיקות שלשמן הוזמנה ולכן, בדיקה חוזרת אינה מחליפה את הצורך בבדיקה שנייה!

חשיבות זמן ביצוע דיגום הדם

עד כה, לא כללה תוכנית הסקר מחלות המעמידות את החולה בסכנת חיים כבר בימים הראשונים לחיים. הרחבת הסקר הוסיפה הפרעות מטבוליות ואנדוקריניות העוללות להתפתח לכדי מחלה כבר בשבוע-עשרה ימים הראשונים לחיים. מכאן, שרצוי לסיים את תהליך הבדיקה עד סוף השבוע הראשון לחיים. למרות הדחיפות אין לבצע את דיגום הדם לפני גיל יומיים וזאת משום שביומיים הראשונים עדין נמדרת השפעת דם האם על מרכיבי המטבוליזם. כך גם לתהליך הלידה השפעה על תגובות הורמונאליות בדם הילוד. כמו כן, על המערכת המטבולית של הילוד להיות עצמאית וכוללת מספר האכלות שתאפשרנה הצטברות מטבוליטים במקרה של מחלה. מכאן, שהזמן האופטימאלי לדיגום דם הילוד הוא 48-72 שעות מהלידה (סמוך לשחרור מבית החולים). על כרטיסי הבדיקה, עליהם ספוג הדם, להתייבש לפחות ארבע שעות לפני שניתן לשלוחם למעבדה. נדרש יום אחד

לפחות לאיסוף הבדיקות מבתי החולים והעברתן למעבדה המרכזית. במעבדה נדרשים שלושה ימי עבודה. מכאן ניתן להסיק עד כמה חשוב להקפיד על דרך נטילת הדם ומילוי הפרטים הנלווים.

דגשים לדרך דיגום הדם מילוד

דיגום הדם נעשה מעקב הרגל. על מבצע הדיגום להספיק טיפה אחת ארוכה בכל אחד מארבעת העיגולים המסומנים בכרטיס הבדיקה (נייר כותנה סופג מיוחד). חישוב ריכוז המטבוליטים בטיפת הדם יוצא מנקודת הנחה שהקטע הנבדק ספוג במלואו בדם. הספגת מספר טיפות אחת על גבי השנייה או הספגה לא אחידה בזמן נטילת הדם גורמת להטיית התוצאה המחושבת. המוליזה של הדם כתוצאה ממגע עם אלכוהול או מעבר דרך מחט או קפילרות גם היא גורמת להטיית התוצאות שאינן משקפות יותר את המטבוליטים החופשיים (שאינם צבורים בתאים). נוכחות של נוגדי קרישה כגון EDTA בדם הנספג גורם במהלך הבדיקה ליצירת משקעים (של הריאגנטים) שאינם נראים לעין. התוצאות המתקבלות אינן מהימנות ונוק עלול להיגרם למכשור היקר⁷. נטילת דם מפרפר או ממקור עירוי גורם למיהול המטבוליטים הנבדקים וגם כאן לא דיוק בחישוב הריכוז האמיתי.

דיווח תוצאות בדיקת הסקר

תוצאה תקינה – תוצאה תקינה בבדיקה הראשונה תירשם החל מראשית שנת 2009 באתר אינטרנט מיועד.

דחיית בדיקה מסיבה טכנית – במקרה שבו יש צורך בבדיקה חוזרת מסיבה טכנית מודיעה על כך המעבדה ללשכת הבריאות על פי כתובת מגוריהם האם שנמסרה על גבי כרטיס הבדיקה. לשכת הבריאות, בתאום עם בית החולים בו נולד הילוד, מבצעת את דיגום הדם החוזר הנשלח למעבדה.

תוצאה גבולית – במקרה של תוצאה גבולית,

גורם שהוסמך לכך במעבדה מודיע על כך ללשכת הבריאות על פי כתובת מגוריהם האם. במידה והילוד אינו מאושפז לשכת הבריאות מבצעת את דיגום הדם החוזר. עבור ילוד המאושפז, המשך הבירור והטיפול מתבצעים בבית החולים בו הוא מאושפז. עבור ילוד מאושפז, חלה חובת דיווח של בית החולים למעבדה על החלטתו ו/או תוצאת הבדיקה שביצע במסגרתו.

תוצאה חריגה הדורשת הפנייה – במקרה של תוצאה בלתי תקינה הדורשת הפנייה מיידית, גורם מוסמך במעבדה מתאם את הפנייה המשפחה עם הגורם הרפואי המתאים וזאת על פי תוצאות הבדיקה ורצון המשפחה. במקרים לא דחופים הפניה להורים מתבצעת ישירות באמצעות לשכת הבריאות.

אבחנה למחלה באמצעות בדיקות הסקר ומעקב שלאחר האבחנה

לצורך אבחנה (אישור או שלילת תוצאת הסקר) ותחילת הטיפול בילוד, מופנית המשפחה לאחד מבתי החולים המהווים חלק מתוכנית הסקר. המשך המעקב מתבצע במסגרת הקופה המבטחת את הילוד, זאת פרט לחולי פנילקטונוריה, הנמצאים במעקב המרפאה הארצית.

אבחנה שלא באמצעות בדיקת הסקר

במקרה של אבחנה לאחת מהמחלות הנבדקות בסקר שנתקבלה למרות תוצאת בדיקת סקר תקינה (תוצאת סקר שלילית כוזבת), הרופא המאבחן מתבקש להודיע על כך למעבדה וזאת על מנת לאפשר למעבדה לתקן את נקודות יחס ערכי הנורמה בביצוע בדיקות הסקר.

אחריות הרופא המטפל בקהילה

פנייה הראשונה של ילוד לרופא המטפל

בקהילה או לאחות טיפת חלב, עליהם לוודא כי בדיקת הסקר נלקחה ונרשמה בפנקס החיסונים ובטופס השחרור מבית החולים. החל מראשית 2009 ניתן יהיה לבדוק באמצעות אתר אינטרנט כי בדיקה בוצעה ונמצאה תקינה.

על הרופא המטפל להיות מודע לכך שבדיקות הסקר מתבצעות בדם מלא ולכן, גם אם תוצאות הבדיקה משתמשות ביחידות דיווח דומות לאלה התבצעות בסרום או בפלסמה, ערך הייחוס יתכן ויהיה שונה!

בנוסף, בדיקת הסקר לתת-תריסית מלידה מבוססת על בדיקת TT4 (Total T4) בשונה מהבדיקה האנדוקרינית של FT4.

באבחנה המבדלת יש לזכור כי בדיקות סקר מטבען אינן אבחנתיות ולכן תוצאת בדיקת סקר תקינה אינה שוללת לחלוטין קיומה של מחלה. בכל מקרה של היסטוריה משפחתית או תסמינים קליניים יש לבצע את הבדיקות הרלוונטיות ללא תלות בבדיקת הסקר.

ד"ר שלמה אלמשנו, מנהל המעבדה לבדיקות סקר בילודים וסגן מנהל המחלקה לגנטיקה קהילתית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות

פרופ' אמריטוס יוסף ז"ק, מומחה באנדוקרינולוגיה של ילדים ויועץ מומחה לבדיקות סקר בילודים, מנהל המחלקה לגנטיקה קהילתית, משרד הבריאות

פרופ' בן-עמי סלע, מנהל המכון לכימיה פתולוגית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר והחוג לגנטיקה מולקולארית וביוכימיה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב

פרופ' יואל זלוטוגורה, מנהל המחלקה לגנטיקה קהילתית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות והפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

1. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. Robert Guthrie and Ada Susi, Pediatrics, 1963;32:318-343 U.S. Department of Health & Human Services <http://mchb.hrsa.gov/screening>
2. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System, U.S. Department of Health & Human Services, <http://mchb.hrsa.gov/screening/summary.htm>
3. Pediatrx screening http://www.pediatrx.com/body_screening.cfm?id=1681
4. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. N Engl J Med. 1999 Nov 18;341(21):1572-1576.
5. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Matern D. Clin Chem. 2008 Apr;54(4):657-64. Epub 2008 Feb 15.
6. America Academy of Pediatrics <http://www.aap.org/healthtopics/newbornscreening.cfm>
7. EDTA in Dried Blood Spots Leads to False Results in Neonatal Endocrinologic Screening. Ute Holtkamp, Jeanette Klein, Johannes Sander, Michael Peter, Nils Janzen, Ulrike Steuerwald and Oliver Blankenstein. Clinical Chemistry 54: 602-605, 2008; 10.1373/clinchem.2007.096685.
8. חוזר מינהל רפואה "בדיקות סקר בילודים" בהכנה לקראת הפצה

9. Structural and biochemical basis for novel mutations in homozygous Israeli maple syrup urine disease patients: a proposed mechanism for the thiamin-responsive phenotype. Chuang JL, Wynn RM, Moss CC, Song JL, Li J, Awad N, Mandel H, Chuang DT J Biol Chem. 2004 Apr 23;279(17):17792-800. Epub 2004 Jan 23
10. Chinsky J, Appel M, Almashanu S, Costeas P, Ambulos N, and Carmi R. A nonsense mutation (R242X) in the branched chain a keto acid dehydrogenase E1a subunit gene (BCKDHA) as a cause of Maple Syrup Urine Disease. Human Mutation, Mutation in Brief #160 online; print citation, 12 (2): 136, 1997.
11. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease by Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly, David Valle, Barton Childs, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, McGraw-Hill
12. Mendelian Disorders Among Jews & Mendelian Disorders Among Non-Jews in Israel by Joel Zlotogora. <http://www.health.gov.il/pages/default.asp?maincat=42&catId=146&PageId=113>
13. Medium-chain-acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency-clinical course in 120 affected children. Iafolla et al. J Pediatr 1994; 124: 409-15
14. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. Wilson et al. Arch Dis Child. 1999 May; 80(5):459

שימוש מושכל באנטיביוטיקה בקהילה

הגורמים לשימוש מופרז באנטיביוטיקה והצעות לשימוש מושכל בה

ד"ר גליה ברקאי

ככל שנה, עם בוא החורף, חלה עלייה במחלות הילדים, בעיקר במחלות דרכי הנשימה. עובדה זו מובילה לעלייה ניכרת ברישום תרופות אנטיביוטיות לילדים, לעתים שלא לצורך. ידוע, ששימוש מרובה באנטיביוטיקה באוכלוסייה מוביל לעלייה בעמידות החיידקים לתרופות אלו. עמידות החיידקים לאנטיביוטיקה בולטת מאוד בבתי חולים ובעיקר ביחידות לטיפול נמרץ, בהן מאושפזים חולים קשים העוברים טיפולים פולשניים ומטופלים לעתים בתרופות אנטיביוטיות רחבות טווח לאורך זמן. כיון שכמות החולים המטופלים באנטיביוטיקה בקהילה גדולה בהרבה מזו של החולים המטופלים בבתי החולים, הרגלי רישום האנטיביוטיקה בקהילה הם אלה שישפיעו על עיקר צריכת האנטיביוטיקה באוכלוסייה כולה. ואכן, קיימת עלייה מתמדת בעמידות חיידקים המבודדים מחולים מהקהילה כגון פנאמוקוקים עמידים לפניצילינים ולצפלוספורינים, סטרפטוקוקים העמידים למקרולידים וסטאפילוקוקים העמידים למתיצילין שמקורם בקהילה (CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* methicillin resistant). במאמר זה אתמקד בגורמים המובילים לשימוש מוגבר באנטיביוטיקה בקהילה, בקשר שבין רישום אנטיביוטיקה בקהילה לעמידות החיידקים ובדרכים להלחם בתופעת העמידות.

גורמים לשימוש המוגבר

ראשית, נשאלת השאלה, מדוע קיים שימוש נרחב כל כך באנטיביוטיקה בקהילה, כאשר מרבית הזיהומים הנרכשים בקהילה הם ויראליים? מה מוביל את הרופאים לרשום אנטיביוטיקה בקלות כה רבה? קבוצת מומחים שדנה בנושא בארה"ב בשנות ה-90 הגיעה למסקנה שהגורמים המביאים לרישום הם כפולים: גורמים הקשורים לרופא וגורמים הקשורים לחולה (או להורי החולה, כאשר מדובר בילדים). לגבי הרופא העובד במרפאה בלחץ של זמן, כאשר חולים רבים ממתנים לתורם – האפשרות של מתן אנטיביוטיקה עשויה להיות פשוטה וקצרה יותר מאשר הסבר על משמעות

זיהומים ויראליים ושימוש יתר באנטיביוטיקה. יתרה מזאת, הימנעות ממתן אנטיביוטיקה תחייב את הרופא להמשיך במעקב קליני אחר החולה בימים הבאים, עם צורך בביקורים נוספים במרפאה והסברים חוזרים, דבר שקשה לעמוד בו במציאות של התורים הארוכים בקופות החולים בחודשי החורף. רופאים רבים מעריכים שלקוחותיהם מעדיפים לקבל אנטיביוטיקה ואם ייצאו מהרופא ללא תרופה, יתאכזבו מהטיפול ויפנו לרופא אחר. גורם נוסף הקשור לקלות הבלתי נסבלת של רישום האנטיביוטיקה הוא חוסר הודאות באבחנה. דוגמה טובה לכך מהווה אבחנת דלקת אוזן תיכונה בילדים. זוהי למעשה האבחנה החיידקית השכיחה ביותר בפעוטרות המובילה לרישום אנטיביוטיקה, ואבחנתה אינה תמיד פשוטה. לעתים לא קיימת הדגמה טובה של התופית בשל פקק שעווה, בעיה אנטומית או חוסר שיתוף פעולה ולעתים התופית מעט אדומה בשל זיהום ויראלי או אפילו בשל בכי בעת הבדיקה. חוסר הודאות באבחנה עלול להוביל את הרופא לרישום מיותר של אנטיביוטיקה. לעתים, החולה עצמו (או הורי הילד החולה) דורש מהרופא טיפול אנטיביוטי: להורה נוח יותר כאשר ניתנת אבחנה ברורה המצריכה טיפול ומשנרשמה לילד אנטיביוטיקה, ההורה מרגיש שהרופא הגיע לאבחנה נוסף על כך, מעצם המתן שלה, יש לו כהורה תפקיד פעיל בריפוי. חלק מההורים חוששים מזיהום חיידקי משני (לדוגמה כאשר נולדת הופכת למוגלתית) או שהם מצפים שהטיפול יקצר את משך המחלה וכך יוכלו לשוב מהר יותר לעבודה.

כיצד, אם כך, ניתן להשתמש באנטיביוטיקה באופן מושכל?

יש לקחת בחשבון שני מרכיבים עיקריים בקבלת ההחלטה. המרכיב הראשון הוא הצורך, משמע, האם אכן מדובר בזיהום חיידקי, שהרי מרבית

הזיהומים בעטיים פונים החולים לרופא הם ויראליים ואינם מצריכים טיפול אנטיביוטי. גם במקרה של חשד לזיהום חיידקי, לא תמיד יש צורך במתן אוטומטי של אנטיביוטיקה. אם נחזור לדלקת אוזניים, אמנם בכ-2/3 מהמקרים מדובר בזיהום חיידקי ואנטיביוטיקה עשויה לקצר את משך המחלה ולמנוע סיבוכים, אולם ידוע ש-80 אחוז מהמקרים חולפים גם ללא טיפול אנטיביוטי ושיעור הסיבוכים נמוך, כך שבאמצעות רבות (הולנד, סקנדינביה ואחרות) מקובלת מזה שנים הגישה לפיה אין מתחילים טיפול ב-24-28 שעות הראשונות, תוך מעקב קליני. בשנים האחרונות, המלצת החוג למחלות זיהומיות בילדים בנוגע לדלקת אוזן תיכונה היא שבילדים מעל לגיל 6 חודשים, במקרה שהילד אינו טוקסי, ניתן להשהות את הטיפול האנטיביוטי, תוך מעקב קליני. המרכיב הנוסף המהותי בהחלטה על טיפול אנטיביוטי מתייחס לבחירת התרופה המתאימה ואופן המתן שלה. מעבר להחלטה על סוג האנטיביוטיקה, שמחד תיתן כיסוי טוב לחיידקים הנחשדים בגרימת המחלה ומאידך לא תהיה רחבת טווח מדי, קיימת גם חשיבות בהחלטה על המשטר הטיפולי: יש צורך להכיר את הפרמקוקינטיקה/פרמקודינמיקה של התרופות השונות על מנת להחליט על אופן המתן, המרווח בין המנות ומשך הטיפול. כישלון בבחירת משטר נכון עלול להוביל לכישלון טיפולי.

מדוע חשוב כל כך להקפיד על שימוש מושכל באנטיביוטיקה בקהילה?

לגבי הפרט הבודד, כישלון בבחירת הטיפול הנכון עלול לא רק לגרום לכישלון טיפולי, אלא שטיפול מיותר הטומן בחובו אפשרות של תופעות לוואי וכידוע, אין תרופה ללא תופעות לוואי. הבעיה הנוספת היא הבעיה הגלובאלית של העלייה המתמדת בעמידות החיידקים לטיפולים אנטיביוטיים. מעבודות רבות ממדינות שונות בעולם, ידוע ששימוש מופרז באנטיביוטיקה מעורר פיתוח של עמידות לאנטיביוטיקה אצל חיידקים. ההסבר לכך הוא פשוט: כשחולה

נוטל אנטיביוטיקה, הגורמת להרג של החיידקים הרגישים, נוצרים תנאים המקלים על אוכלוסיית החיידקים העמידים, גם אם היא קטנה, לשגשג. בקנה המידה של אוכלוסייה שלמה, בעיקר באוכלוסיית הילדים, העובדה שילדים רבים מקבלים טיפולים אנטיביוטיים, גורמת לכך שהם נושאים בלוע-האף שלהם חיידקים עמידים למשך תקופות ארוכות. הצפיפות במעונות ובגני הילדים, הזיהומים הוויראליים הגורמים לפגיעה באפיתל דרכי הנשימה ובעיקר תנאי הסניטציה היורדים, כל אלה מאפשרים העברה של זני חיידקים עמידים מילד לילד ובהמשך, אותם חיידקים מועברים לשאר בני המשפחה. כך נוצר מצב שבו כאשר באוכלוסיה מסוימת קיים שימוש רב באנטיביוטיקה, שיעור החיידקים העמידים באוכלוסיה גבוה. עובדה זו, כמובן, מקשה עלינו, הרופאים, בבואנו לטפל בחולה הזקוק לטיפול אנטיביוטי. בנוסף, מסתבר שתורפות אנטיביוטיות מקבוצות שונות, משפיעות באופן שונה על התפתחות עמידות. בעבודה שבוצעה בנגב בין השנים 1998-2003 נערכה השוואה בין שיעור עמידות חיידקים שבודדו מילדים מתחת לגיל 5 שנים עם דלקת אוזן תיכונה, לבין שיעור מרשמי האנטיביוטיקה שנרשמו לילדים בגילאים אלה ממרפאות מייצגות בהן מבוססים כ-20 אחוז מילדי הנגב. לאורך השנים, נצפתה עלייה מרשימה בעמידות פנאומוקוקים הגורמים לדלקות אוזניים לפניצילינים ולמקרולידים, יחד עם עלייה ברב-עמידות (עמידות ל-3 קבוצות אנטיביוטיות ויותר). במקביל, נצפתה בשנים אלה דווקא ירידה של כ-30 אחוז בשימוש הכולל בתרופות אנטיביוטיות בילדי הנגב, אולם הנתון המעניין הוא שבשנים הראשונות למחקר הוכנסו לשימוש בקהילה מקרולידים ארוכי טווח והעלייה בעמידות החיידקים נצפתה ממש במקביל לעלייה בשימוש בתרופות אלו. בשנתיים האחרונות של המחקר החלה מגמת ירידה קלה בשימוש במקרולידים ארוכי הטווח ובמקביל נצפתה גם ירידה בעמידות הפנאומוקוקים לתרופות האנטיביוטיות השונות. הקשר שבין שימוש בתרופות אנטיביוטיות בעלות משך פעולה ארוך דוגמת אוזתרומיצין לבין אינרוקציה לעמידות, תואר גם בעבר. בנוסף, כשנבדקו ההבדלים ברישום האנטיביוטיקה לאורך חודשי השנה, נצפתה עונתיות ברורה ולא מפתיעה, עם ירידה ברישום התרופות האנטיביוטיות בחודשי הקיץ בהשוואה לחודשי החורף. כשנבדקו עמידות החיידקים לאורך חודשי השנה, נצפתה ירידה מקבילה בעמידות לאורך חודשי הקיץ בהשוואה לחורף. תופעה זו חזרה על עצמה לאורך כל שנות המחקר. התופעה של עונתיות מקבילה בין שימוש באנטיביוטיקה ועמידות חיידקים בקהילה, נתנה פתח למחשבה שעלייה בעמידות היא תופעה הפיכה ואכן ניתן,

על ידי הורדה בשימוש באנטיביוטיקה, להוריד עמידות בקנה מידה של אוכלוסייה שלמה.

מהם, אם כן, האמצעים להורדת השימוש באנטיביוטיקה בקהילה?

אין דרך פעולה בודדת שתוביל לתוצאה, אלא נחוצה גישה רב-תחומית לטיפול בבעיה. בארה"ב, לאור ההכרה באיום הרציני של עליית עמידות חיידקים לתרופות אנטיביוטיות, הוקם בשנת 1999 "כוח משימה" (Task force) המורכב מהארגונים הרפואיים הגדולים ביותר כגון ה-FDA, ה-WHO, ה-NIH ואף גופים נוספים כגון משרד ההגנה ומשרד החקלאות. מטרתו היחידה של הארגון הייתה להלחם בתופעת עמידות החיידקים לאנטיביוטיקה, בקנה מידה לאומי, כאשר הורדת השימוש באנטיביוטיקה היוותה רק נדבך קטן בתכנית. בארץ, אין עדיין פעילות בנושא ברמה לאומית, אבל קיימות מספר דרכים בהן ניתן לפעול לצורך הורדת השימוש באנטיביוטיקה:

- הגבלות של קופות החולים על רישום תרופות על ידי רופא הילדים או הכוונה לרישום של תרופות מסוימות. לדוגמא, צורך באישור מומחה במחלות זיהומיות בשימוש באנטיביוטיקות מסוימות, הופעת רשימה של תרופות-בחירה בהקשת האבחנה במחשב, התראה על שימוש מרובה בתרופות מסוימות ועוד.

- המלצות קליניות לטיפול - Practice Guidelines: בארה"ב, לאור העובדה שמרבית האבחנות המובילות לרישום אנטיביוטיקה הן מחלות דרכי הנשימה, יצאו לאורך השנים הנחיות קליניות לטיפול במחלות הנשימתיות השכיחות כגון: דלקת אוזניים, זיהום בדרכי הנשימה העליונות, סינוסיטיס ועוד. ההמלצות מתמקדות הן בתחום האבחון המדויק והן בטיפול האופטימלי. דרך המלצות אלו ניתנת לרופא הקהילה גושפנקא להימנע מבריקות מיותרות ומטיפולים מיותרים וכשיש צורך בטיפול אנטיביוטי, טיפול הבחירה יהיה בדרך כלל בעל ספקטרום צר (לדוגמא: טיפול הבחירה בדלקת לוע סטרפטוקוקלית הוא עדיין פניצילין למשך 10 ימים). גם בארץ הופיעו בשנים האחרונות המלצות לטיפול בדלקת אוזניים, דלקת ריאות, דלקת ראשונה בדרכי השתן ועוד.

- הדרכה של הרופאים והמטופלים. בארה"ב, דאג ה-FDA להפצת חומר הסברה לרופאים במרפאות. מדובר בחומר הדרכה על דרך ההסבר למטופלים וכן בדפי הסבר פשוטים וברורים לציבור הרחב. בארץ קיימות פעולות הסברה נקודתיות, עדיין אין מספיק פעילות מאורגנת בנושא.

- שימוש במדיה התקשורתית: אין ספק שרדיו, טלוויזיה ושלטי חוצות הם אמצעים יעילים ביותר בהגדלת מודעות האוכלוסייה לכל נושא ושימוש

במדיה עשוי לסייע רבות בהורדת השימוש באנטיביוטיקה, אם כי לטווח קצר.

ניתן לסכם בכך שקיים מגוון של טקטיקות אותן ניתן לנקוט, על מנת להפחית שימוש באנטיביוטיקה. מיותר לציין, שלקופות החולים קיים גם אינטרס כלכלי בעניין ולכן הן ישמחו להירתם למשימה. דרוש, ככל הנראה, שילוב של מספר גישות על מנת להשיג השפעה משמעותית על הרישום בקנה מידה ארצי.

האם כל המאמצים להורדת השימוש באנטיביוטיקה אכן יהיו יעילים?

משמעות שאלה זו היא האם הפחתה ברישום האנטיביוטיקה, תוביל לירידה בעמידות החיידקים. תשובה, חלקית לפחות, ניתן לקבל מהניסיון שהצטבר בפילנד. לאחר שבתחילת שנות ה-90 של המאה הקודמת נצפתה עלייה הדרגתית בעמידות סטרפטוקוקים למקרולידים (גם שם, ההתלכדות מנחות השימוש במקרולידים ארוכי הטווח שהוכנסו לשוק בסוף שנות השמונים, הובילה לעלייה ניכרת בשימוש בהם), יצא משרד הבריאות הפיני בתעמולה להורדת השימוש במקרולידים בלוקות לוע, עם קביעת Clinical guidelines, שימוש במדיה התקשורתית והפעלת מערך הסברה לרופאים ולמטופלים. התוצאה לא אחרה להגיע. לא זו בלבד שנצפתה ירידה של 50 אחוז בשימוש במקרולידים תוך שנה בלבד, אלא שחלה ירידה בעמידות הסטרפטוקוקים לתרופות אלה בכמחצית: מ-16.5 אחוז בשנת 1992 ל-8.6 אחוז ב-1996. המסקנה הייתה שאכן, תעמולה טובה עשויה להשפיע (לפחות במדינה ממושגת כמו פינלנד) על הרגלי השימוש באנטיביוטיקה בקהילה ואף חשוב מכך, התערבות מסוג זה יכולה להוביל לירידה בעמידות החיידקים בקהילה.

לסיכום: בעיית עמידות החיידקים לאנטיביוטיקה היא בעלת חשיבות ממעלה ראשונה ודורשת התייחסות רצינית, בקנה מידה לאומי. לאור העובדה ששימוש מוגבר באנטיביוטיקה בקהילה הוא הגורם המשמעותי להתפתחות העמידות, דרושה פעילות משולבת לצורך הורדת השימוש המופרז בתרופות אלה. כדי לעשות זאת באופן מושכל, יש לקחת בחשבון את ההבדלים ביכולת האינרוקציה לעמידות של התרופות השונות. אין ספק שמדובר באינטרס בריאותי וכלכלי של משרד הבריאות וכל קופות החולים ולכן דרוש מאמץ משותף על מנת להגיע לתוצאות הרצויות.

ד"ר גליה ברקאי, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית החולים לילדים ע"ש ספרא, המרכז רפואי שיבא, תל השומר

מחלות מעיים דלקתיות בילדים

**אבחון וטיפול במחלות
מעיים דלקתיות בילדים
שונה מאשר בחולים
מבוגרים. הטיפול
בילדים נעשה במסגרת
צוות רב תחומי**

ד"ר שלומי כהן, פרופ' שמעון רייך

מחלות דלקתיות כרוניות של המעי (Inflammatory Bowel Disease) IBD מתחלקות למחלת קרוהן (Crohn's Disease) ולקוליטיס כיבית (Ulcerative Colitis). במספר מועט מהמקרים, מחלת המעי לא מוגדרת ונקראת Undetermined Disease. קרוב ל-20-25 אחוז מהמקרים מופיעים בילדות, בעיקר בעשור השני לחיים אך ההופעה תיתכן גם בגיל צעיר יותר, בעיקר כשהמדובר במחלת קוליטיס כיבית. בשנים האחרונות, נצפית עלייה בשכיחות מחלת קרוהן לעומת ירידה בשכיחות קוליטיס בעולם המערבי.

פתוגנזה

הפתוגנזה המדויקת של מחלות אלו אינה ברורה לגמרי. ההשערה המוקבלת היא שמדובר בשילוב של רקע גנטי עם פקטורים סביבתיים ואימונולוגיים (תמונה 1). למרות שאין העברה תורשתית ברורה, הרי ששכיחות מחלות אלו ובעיקר מחלת קרוהן, נמצאת באגרסיה משפחתית ברורה. כלומר, לאח של חולה במחלת קרוהן, סיכוי של פי 3-40 לפתח מחלת קרוהן בהשוואה לאוכלוסיה הכללית ולאח של חולה בקוליטיס, סיכוי של פי 10-20 לפתח קוליטיס. במשפחות בהן חולים שני קרובי משפחה מדרגה ראשונה במחלת קרוהן, הסיכוי לכל בן משפחה נוסף לחלות גדול אף בהרבה. הוכחות נוספות לבסיס הגנטי מתקבלות מעבודות בתאומים, בכך שנמצאה התאמה של 58 אחוז למחלת קרוהן ו-18 אחוז למחלת קוליטיס כיבית בתאומים מונוזיגוטיים, לעומת התאמה של 0 אחוז ו-5 אחוז בתאומים דיזיגוטיים. מעבר להוכחה הקשורה לבסיס הגנטי, העובדה שגם בתאומים מונוזיגוטיים אין התאמה מלאה מוכיחה שקיימים גם גורמים סביבתיים. נמצא גם קשר ברור בין הגנוטיפ לפנוטיפ במחלות אלו. לדוגמה בתאומים מונוזיגוטיים קיימת צורה פנוטיפית דומה של המחלה. התחלה בגיל צעיר של המחלה מאופיינת במחלה יותר קשה ויותר אגרסיבית שמתבטאת גם

בצורך גדול יותר בניתוחים. למחלות אלו קיימים גורמים סביבתיים רבים שכנראה רק חלקם ידועים כיום. הגורם הנחקר ביותר הוא העישון, שנמצא גורם מגן בפני קוליטיס וגורם מרע במחלת קרוהן. כמוכן שעישון לא קיים בילדים אם כי יתכן שלעישון פסיבי קיימת השפעה. פקטור סביבתי נוסף שנמצא קשור במחלות אלו הם: חיים בסביבה כפרית, שנמצאה מגינה לעומת סביבה עירונית. פקטור זה קשור כנראה לתיאוריית ההיגיינה. גורמים סביבתיים אחרים שקשורים למחלת IBD הם כריתת המעי העיוור (אפנדיקס) שנמצאה מגינה מפני התפתחות קוליטיס כיבית, שימוש בגלולות למניעת הריון, גורמים תזונתיים כמו צריכת יתר של פחמימות פשוטות בניגוד לסיבים ולבסוף הנקה, שהיא בעלת אפקט מגן למחלת קרוהן ולא לקוליטיס. פריצת הדרך הראשונה בהבנת הפתוגנזה של מחלת קרוהן התרחשה כאשר שתי קבוצות נפרדות מצאו גן שממוקם על כרומוזום 16 ונמצא קשור למחלה. גן זה נקרא NOD2 או CARD 15. לגן זה תפקיד חשוב בבקרה של מערכת ה-INNATE. גן זה מקודד לחלבון ציטופלסמטי, מורכב מ-1,040 חומצות אמינו ותפקידו להעביר סיגנל ממרכיב פולימרי של קפסולת חיידקים דרך Toll Receptor שגורם לאקטיבציה של β NFK. פגיעה בפעילות חלבון זה, גורמת להפרעה בפעילות המערכת האימונולוגית הלא ספציפית, ה-INNATE System, בסילוק פתוגנים חייקיים וכתוצאה מכך לערעור ולדיסרגולציה של המערכת האימונולוגית וליצירת דלקת. כמוכן שתאוריה זו היא חלקית בלבד ואין ביכולתה להסביר במדויק את הפתוגנזה של מחלת קרוהן ומדוע מתפרצת המחלה בגילאים שונים. שכיחות המוטציות ב-CARD 15 נמצאה שונה בין קבוצות אתניות שונות. היא נדירה ביותר במוצא אסיאתי או אפריקני לעומת מוצא מגזע לבן. עד כה, נמצאו שלוש מוטציות עיקריות בגן זה. בהומוזיגוטים שכיחות מחלת קרוהן לאחת המוטציות היא פי 40 ובהטרוזיגוטים, פי 2-4 מאוכלוסיה ללא

מוטציה. לנשא של המוטציה כ-1 אחוז סיכוי להתפתחות המחלה ולהומוזיגוט למוטציה סיכוי של 5-10 אחוז לפתח אותה. למרות הקשר שנמצא בין מוטציות אלו למחלת קרוהן, הן כנראה לא הכרחיות ולא מספיקות להיווצרות מחלת קרוהן. הנחה זו מבוססת על העובדה שב-70 אחוז מחולי קרוהן לא קיימת מוטציה כזו. מאידך, 1-5 אחוז מהגזע הלבן הם הומוזיגוטיים לאחת ממוטציות אלו; בנוסף, עכברים שנושאים מוטציה זו אינם מפתחים באופן ספונטאני מחלת קרוהן, לעומת עכברים Knock Out ל-IL10 שמפתחים ספונטאנית מחלת קרוהן, דבר המדגיש את חשיבותם של גורמים אימונולוגיים, לאו דווקא ממערכת ה-Innate, שמשחקים תפקיד בהיווצרות מחלת קרוהן. באותו הקשר, מעניינת העובדה שעכברים אלה, ללא IL10, לא יפתחו את המחלה כאשר המעי שלהם סטרילי ללא חיידקים. כלומר, כל זה מראה בבירור שמחלת קרוהן היא כנראה מולטיפקטוריאלי, המערבת את המערכת האימונולוגית, מערכת ה-Innate וגורמים זיהומיים בילדים עם רקע גנטי למחלה. בילדים יש חשיבות נוספת לגן זה. למרות שאינו מופיע בשכיחות יתר לעומת המצאותו במבוגרים חולי קרוהן, הרי שהוא נמצא קשור להופעת המחלה בגיל צעיר, למעורבות של האילאום ולנטייה להיווצרות מחלה עם הציריות ופיסטולות.

האם קיימת שונות בין מחלת קרוהן בילדים למבוגרים?

לעומת הארעות שווה של מחלת הקרוהן בקרב המינים במבוגרים, בילדים קיימת

שכיחות מוגברת של המחלה בזכרים לעומת בנקבות. לא נמצא הבדל זה בקוליטיס כיבית. הבדלים קליניים בודדים נוספים נמצאו בין ילדים למבוגרים. לדוגמה, בילדים עם מחלת קרוהן יש יותר מעורבות של מערכת העיכול העליונה: ושט קיבה וטריטוריון וכן של מעורבות של הקולון לעומת במבוגר. מעורבות קולונית בולטת בעיקר בילדים מתחת גיל חמש, בהם ברוב המקרים המחלה מוגבלת לקולון בלבד ולעתים קרובות קשה להבדיל בין מחלת קרוהן לקוליטיס כיבית. מחלת קוליטיס כיבית שמתחילה בילדות נוטה לערב את כל הקולון לכל אורכו, קרוב ל-80 אחוז לעומת 30 אחוז במבוגרים. כמו כן, היא נוטה להיות יותר קשה ואגרסיבית מבחנה קלינית.

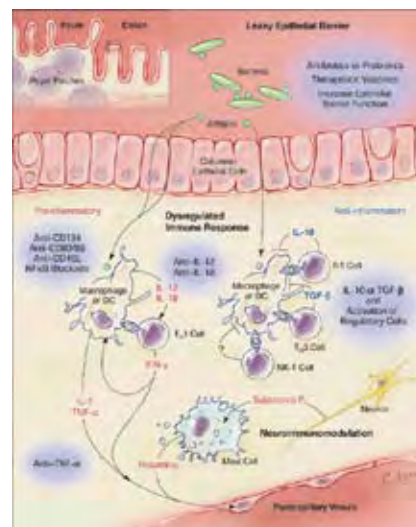
הסתמנות של מחלות מעי דלקתיות

מחלות אלו מאופיינות במהלך כרוני הנע בין תקופות בהן המחלה פעילה - התלקחות, ותקופות בהן המחלה אינה פעילה - הפוגה.

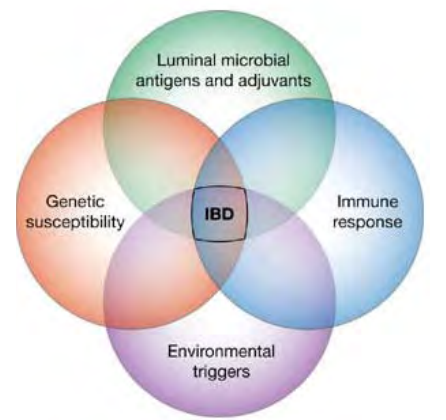
בזמן התלקחות מופיעים תסמינים אופייניים: 1. מחלת קרוהן: כאבי בטן, שלשול (יתכן שלשול דמי), ירידה בתיאבון ובמשקל, חום, חולשה. עלולות גם להופיע פיסטולות בין חלקי המעי, שלפוחית, וגינה ועור. תתכן מעורבות בלעדית של הרקטום - פיסטולות, אבצס, בילדים יתכן ביטוי של האטה בגדילה ואנמיה.

2. קוליטיס כיבית: שלשול לרוב דמי וירי, כאבי בטן, חוסר תיאבון וירידה במשקל.

תמונה 2: פתוגנזה של מחלת מעי דלקתית המאופיינת בתגובה דלקתית עם הפרשה מוגברת של ציטוקינים הגורמים לדלקת ומקד לרירית המעי



תמונה 1: אינטראקציה בין הגורמים השונים (מזהמים במעי, גורמי סביבה, נטייה ומערכת חיסונית) התורמים להתפתחות מחלת מעי דלקתית באדם



תסמינים מחוץ למערכת העיכול

תסמינים מחוץ למערכת העיכול יופיעו ברבע מהחולים. יתכנו 2 צורות של תסמינים: אלה הקשורים להתלקחות של מחלת המעי הדלקתית ואלה שאינם קשורים למחלת המעי.

פרקים - הופעת ארטריטיס ו/או ארטרגליה. לרוב חולף ללא שיירים עם הטיפול במחלת המעי. **עור** - שני נגעים אופייניים. אריטמה נדוזה השכיח יותר במחלת קרוהן (10 אחוז) ופירורמה גנגרנוזה, השכיחה יותר בקוליטיס כיבית (1.3 אחוז).

עיניים - אובאיטיס, אפיסקלריטיס, מיוזיטיס עינית.

כבד ודרכי מרה - הופעת כולנגיטיס סקלרוטית ראשונית PSC שכיחה יותר במחלת קוליטיס כיבית. תתכן עלייה בתפקודי כבד וכן דלקת לבלב כביטוי של המחלה. **כליות** - אבני כליה.

וכן קרישתיות יתר וירידה בצפיפות העצם.

אבחנה

האבחנה נעשית על ידי שילוב של הסתמנות קלינית, בדיקה גופנית ובדיקות מעבדה. בבדיקות המעבדה ניתן לראות מבין סימני המחלה מדדי דלקת כגון שקיעת דם גבוה, c reactive protein מוגבר, אנמיה, ירידה ברמת אלבומין, הופעת נוגדנים ספציפיים מסוג Anti Saccharomyces Cerevisiae) ASCA (Antibody perinuclear antineutrophil) p-ANCA חיוכי ב-60 אחוז מחולי קרוהן, (cytoplasmic antibody) חיוכי ב-70 אחוז מחולי קוליטיס כיבית.

בדיקות אבחנתיות נוספות: קולונסקופיה עם לקיחת ביופסיה מרידת המעי הדק והגס, המאפשרת אבחון קיומה של מחלת מעי דלקתית וכן עזרת לאבחנה בין קוליטיס כיבית לבין מחלת קרוהן.

לעתים יש צורך בביצוע גסטרוסקופיה על מנת לאשר נוכחות של המחלה גם בחלק העליון של מערכת העיכול. **צילום מעבר מעי דק** מבוצע לעיתים על מנת לשלול מעורבות של מעי דק במחלה.

בדיקה **טומוגרפית ממוחשבת של הבטן (CT)**: עוזרת לאתר אזורים בהם קיימת מחלה דלקתית בדופן המעי, אורך המעי הדלקתי, האם קיימת חסימה ומעורבות של איברים נוספים. **וידאו קפסולה** - הדגמת מעורבות של המחלה במעי הדק.

טיפול

קיימות 3 זרועות לטיפול: תרופתי, תזונתי וטיפול כירורגי.

טיפול תרופתי

1. תרופות נוגדות דלקת

אמינוסליצילטים - סולפהסלאזין, חומצה 5 אמינוסליצילית (רפאסל, פנטסה, אסכול):

פעולה - עיכוב ייצור לויקוטריאנים ומניעת פעילות מיאלופראקסידוז.

תרופות אלו מיועדות לטיפול בהתלקחות מחלה פעילה בדרגת חומרה קלה עד בינונית אך מחקרים אחרונים הראו יעילות פחותה שלהן כטיפול ארוך טווח לשמירה על רמיסה ולמניעת התלקחות במחלת הקרוהן, ויעילות טובה יותר לשמירה על רמיסה במחלת קוליטיס כיבית.

תופעות לוואי - בחילות, הקאות וכאבי ראש. תרופות המכילות את מרכיב הסולפה אסורות בחולים עם G6PD. יתכנו תופעות אידאוסניקרטיות כגון חום, פריחה, וסינדרום סטיבן ג'והנסון לעיתים נדירות.

קורטיקוסטרואידים (פרדניזון, בודוזון) - פעולה - עיכוב יצירת חיסון תאי ואפקט אנטי דלקתי על ידי עיכוב פעולת NF-KB, מפחית רמת לויקוטריאנים מסוג IL-1, IL-2. כמו כן הגברת ספיגת נתון ומים ברירת המעי ולכן הפחתת שלשול.

לטיפול במחלה פעילה בדרגת חומרה בינונית עד קשה, או בחולים שאינם מגיבים לטיפולים אחרים. אינם בשימוש כטיפול ארוך טווח לשמירה על רמיסה ולמניעת התלקחות.

תופעות לוואי - אקנה, פני ירח, שיעור, סטריה בטנית, שינוי התנהגות עד דיכאון ופסיכוזה, מיופטיה, קטרקט, האטה בגדילה, נמק בראש עצם הפמור.

2. אנטיביוטיקה

מטרנידזול - שימוש נרחב יותר במחלת קרוהן, במיוחד במחלות פריאנליות המלוות בפסטיולות, וכן כמניעה לאחר חזרה של מחלה לאחר ניתוח כריתת מעי דק סופי.

משמש כטיפול בזמן התלקחות בדרגות שונות, קלה עד קשה.

תופעות לוואי - גירופתיה תחושתית פריפרית.

3. תרופות המדכאות את מערכת החיסון

אזאטיפורין, 6מרקפטופורין (אימורן, פורינוטול): פעולה - עיכוב דלקת ע"י עיכוב תאי דלקת ציטוטוקסית מסוג T ותאי NK, כמו גם עיכוב סינטזת פורנינים.

מתן התרופה נועד לשמירה על רמיסה לתקופות ארוכות ומחקרים הראו שחולים המטופלים בתרופות אלו נהנו מפחות התלקחויות ופחות שימוש בסטרואידים סיסטמיים. מחקר רטרוספקטיבי גדול בילדים הראה כי התחלת טיפול מוקדם באימורן הביאה לפחות התלקחויות של המחלה ולשימוש

מופחת בסטרואידים.

זמן תחילת השפעת התרופה בין 2-3 חודשים לאחר תחילת השימוש.

תופעות לוואי - תגובת רגישות יתר, לויקופניה, טרומבוציטופניה, דלקת בלבלב, הפטיטיס.

מטורקסאט:

פעולה - עיכוב דלקת ע"י פגיעה בייצור ה-DNA התאי. לשמירה על רמיסה לתקופות ארוכות. ניתן בזריקה תוך שרירית, אך ניתן לעבור בהמשך למתן פומי.

תופעות לוואי - בחילות, הקאות, הפרעה בתפקודי כבד.

ציקלוספורין -

פעולה - עיכוב יצירת לויקוטריאנים IL-2. מגיע לריכוז תוך תאי מקסימלי בקולון.

לטיפול - במחלת קוליטיס כיבית קשה שאינה מגיבה לסטרואידים או תלויית סטרואידים. זמן פעולה מהיר ביותר: 7 ימים.

תופעות לוואי - פגיעה בכליות, יתר לחץ דם, הפרעה בתחושת הגפיים.

טקרולימוס -

יכול לעכב דלקת מסוג קוליטיס כיבית קשה. מחקרים שונים הראו כי רוב הילדים שטופלו בתרופה זו הגיעו תוך שנה אחת לניתוח כריתת קולון.

4. תרופות ביולוגיות

נוגדי TNF-α (Infliximab) נוגדנים כימרים ממקור עכבר - אדם, כנגד ציטוקין דלקתי העולה במידה רבה בזמן התלקחות מחלת מעי דלקתית. הנוגדנים מכונים כנגד הציטוקין החופשי בפלסמה והקשור לממברנת התא.

אינדיקציות - מחלת קרוהן רפרקטורית, מחלה המלווה בפסטיולות ולאחרונה הורחב המתן גם לחולי קוליטיס כיבית בדרגת חומרה קשה.

צורת המתן - הזלפה תוך ורידית, תוך ניטור פרמטרים בסיסיים. שלוש מנות בזמנים 0, 2 שבועות ו-6 שבועות. ניתן להמשיך את מתן התרופה לצורך אחזקה במינון של מנה כל 8 שבועות.

תופעות לוואי - תגובת אלרגיה מיידית, ומושהית. יצירת נוגדנים כנגד התרופה אשר גורמת לירידת פעילות התרופה. התפרצות של מחלת השחפת בחולים עם שחפת לטנטית (ולכן חייבים לבצע בדיקת מנטו + צילום חזה לפני מתן התרופה).

לאחרונה, דווח בספרות הרפואית על מספר מקרים בודדים של לימפומות במערכת הכבד והטחול בחולים המקבלים את התרופה יחד עם תרופה המעכבת את מערכת החיסון, אך בבדיקה סטטיסטית של הנתונים לא נמצא קשר ישיר בין התרופה להופעת הגידולים.

נוגדי TNF-α (ADALIMUMAB) נוגדנים

ממקור הומני בלבד. לחולים עם מחלת מעי קשה, רפרקטורית לטיפולים אחרים או כאלה אשר פתחו תגובה אלרגית לנוגדנים הכימרים.

טיפול תזונתי

כלכלה אלמנטרית עשירה בקלוריות, דלת שארית, עם תוספת של פקטורי גדילה מסוג TGF β, מותאמת לחולי IBD, הוכחה כיעילה יותר מפלצבו בהקשר של שיפור קליני, אך בעלת יעילות פחותה בהשוואה לתרופות. ניתן לשלב מתן של פורמולה עם מתן של כלכלה פראנטרלית (TPN) לשיפור קליני ולשיפור בגדילה.

טיפול כיורוגי

בחולי קרוהן, האינדיקציות לניתוח הן סימפטומים בלתי נשלטים על ידי תרופות, חסימת מעי, היצרות, פיסטולות, אבצסים, נקב מערכת העיכול או דימום בלתי נשלט. קיים סיכון של חזרת המחלה לאחר הניתוח, לרוב פרוקסימלית להשקה.

ככל שהמחלה ממוקמת יותר וקצרה יותר, כך יעילות הטיפול הכירורגי עולה. במצבים בהם המחלה דיפוזית לאורך אזורים שונים של המעי יעילות הניתוח יורדת.

בחולי קוליטיס כיבית הניתוח שמור לחולים בדרגת חומרה קשה, שאינם מגיבים לטיפול תרופתי או כמניעה לסרטן הקולון. בילדים נוספו אינדיקציות כגון עצירה בגדילה בגלל פעילות המחלה.

הניתוח בחולי קוליטיס כיבית הינו כריתת מעי גס עם יצירת פאוץ' מהאילאום וחיבור לאנוס (IPAA), יתכן בשני שלבים, כולל אילאסטום בשלב הראשון.

לסיכום: מחלות מעי דלקתיות בילדים שונות מאשר במבוגרים הן בצורת ההופעה, בדרכי האבחון וכמובן בצורת הטיפול. אבחון וטיפול בילדים החולים במחלות מעי דלקתיות מהווה אתגר אבחנתי וטיפולי.

כל ילד מצוי פן שונה של המחלה ולכן דורש התאמה אישית של הטיפול באופן פרטני (Tailoring). צורת טיפול זו ניתנת על ידי צוות רב מקצועי הכולל רופא גסטרו ילדים, אחות, דיאטנית, פסיכולוגית ילדים ועובד סוציאלי.

ד"ר שלומי כהן ופרופ' שמעון רייף, היחידה למחלות דרכי עיכול וכבד בילדים, בית החולים דנה, המרכז הרפואי תל אביב

תסמונת "הילד המתגרד"

מהי דלקת עור אטופית, מהם הגורמים למחלה וכיצד ניתן להקל על ציבור גדול של ילדים והורים בטיפול רפואי מוקדם ובחדירה מתאימה?

ד"ר אביקם הראל

ג רד קשה ובלתי נשלט, יקיצות לילה מרובות, קושי בריכוז ובגרייה סביבתית, עייפות בשעות הבוקר בצד פעלתנות היפראקטיבית, התקפי זעם וקושי בהשתלבות חברתית – כל אלה הם מקצת מהמאפיינים ההתנהגותיים של תסמונת "הילד המתגרד", אשר סיבתה השכיחה ביותר היא דלקת העור האטופית (Atopic dermatitis).¹

דלקת עור אטופית (דע"א) היא מחלת עור כרונית ששכיחותה עלתה בצורה תלולה בעשורים האחרונים. בחלק מארצות המערב המפותחות מדובר על שכיחות המתקרבת ל-15 עד 20 אחוז מקרב אוכלוסיית הילדים והמתבגרים לעומת שכיחות של 3 עד 5 אחוז בארצות מתפתחות.² למרות שבישראל לא נעשה סקר אפידמיולוגי מקיף של המחלה, ההתרשמות בקבוצות מחקר קטנות היא שהשכיחות בארץ בקרב האוכלוסייה היהודית דומה לשכיחותה בארצות המערב בעוד שבקרב האוכלוסייה הערבית שכיחותה נמוכה בהרבה.

למחלה רקע גנטי – אצל כ-70 אחוז מהחולים נמצא סיפור אישי או משפחתי של מחלה אטופית בעור או בדרכי הנשימה – אך בשל היות המחלה ביטוי למספר רב של גנים במיקומים שונים, לא ניתן להצביע על הגן האחראי למחלה.³

בנוסף לנטייה הגנטית, קיימים שלושה גורמים אתילוגיים עיקריים להתפתחות דע"א:

- אי סדירות של המערכת החיסונית בעור, המתבטאת בתגובת יתר בצד חסר תפקודי חלקי (Immune deficient).⁴

תגובת היתר של המערכת החיסונית היא דו שלבית: בשלב הראשון, החריף, תהיה התגובה מסוג Th2 ותאופיין בפרוליפרציה של לימפוציטים מסוג T-helper 2 ובפרשת יתר של ציטוקינים מסוג IL-4; IL-5; IL-13. בשלב זה תהיה גם פרוליפרציה של לימפוציטים מסוג B והפרשת יתר של נוגדני IgE. התמונה הקלינית של גרד, אורם ונפוחות רקמות עם הפרשה נסיובית מהווה את הביטוי הקליני לפעילות יתר זו של המערכת החיסונית. בשלב השני, הכרוני, תהיה פרוליפרציה של לימפוציטים מסוג T-helper 1 והפרשת יתר של אינטרפרון גמא ושל IL-12 כתגובה לגרד ולחדירת טוקסינים מיקרוביאליים לעור. התמונה הקלינית של אקזמה הינה הביטוי לכך.

אולם, בצד תגובת היתר של המערכת החיסונית מתקיים גם חסר תפקודי המתבטא בשכיחות יתר של זיהומי עור (חיידקים, ויראליים ופטרייתיים) ובירידה בתגובה העורית אצל החולים בדע"א בתבחיני עור לתגובת יתר מושהית (Reduced delayed hypersensitivity). חסר זה כולל גם את הפפטידים האנטי מיקרוביאליים בעור (defensins ואחרים), שרמתם הירודה תורמת לקולוניזציה של העור ע"י Staph aureus המשמש לא רק כגורם זיהומי אלא גם כמשפיעל של המערכת החיסונית כ-superantigen.

• מבנה לקוי של המחסום העורי (Skin barrier) מבנה לקוי של המחסום העורי (Skin barrier) תופס בשנים האחרונות מקום מרכזי בהבנת האתילוגיה של דע"א. התמונה הקלינית המתבטאת בעור יבש (xerosis), מעובה ומקושקש עם הדגשה של קורי

העור (lichenification) והתמונה ההיסטולוגית של אפידרמיס דמוי רקמה ספוגית בשל הבצקת התוך תאית (spongiosis) המאפיינת את חולי דע"א, הם תוצאה של הפרעה במטבוליזם של השומנים בעור (בעיקר הפרעה במטבוליזם של ה-sphingomyelin). ירידה ברמות ה-ceramide בעקבות זאת תגרום לאי יכולת לשמור על הנוזלים באפידרמיס ותביא ליובש האטופי ולחדירות של אלרגנים וטוקסינים מיקרוביאליים מהעור. אלה יגרמו לשפעול של לימפוציטים שמצדם יגרמו מחד לאקטיבציה ופרוליפרציה של קראטינוציטים (תופעה העומדת בבסיסה של הליכניפיקציה) ומאידך ל-apoptosis מואצת של קראטינוציטים (העומדת בבסיסה של ה-spongiosis).

התפתחות חשוכה בהבנת האתילוגיה של דע"א חלה בשנים האחרונות, כאשר נתגלה כי אצל חולי דע"א קיימת בשכיחות גבוהה מוטאציה של גן המקודד את חלבון ה-filaggrin.⁶ חלבון זה הינו חיוני ביצירת ובתפקוד שכבת הקרן של האפידרמיס (Stratum corneum) ומשום כך הוא בעל תפקיד מפתח ביצירת המחסום העורי. הגן המצוי על כרומוזום 1q21 מהווה חלק מקבוצת הגנים הנקראים Dermal differentiation complex ובעבר הוכח כגורם למחלת ה-Ichthyosis vulgaris. אצל חולי דע"א, המוטאציות בגן גורמות להטרופיות (בעלי allele אחד פגוע) לייצור חלקי של חלבון ה-filaggrin ואצל הומוציגוטים תגרום המוטאציה בגן לאי ייצור החלבון ולהפרעה קשה בתפקוד שכבת הקרן בעור. עבודות שנעשו על קבוצות גדולות של ילדים אטופיים לעומת קבוצות

משולב בטיפול לובריפיקאנטי ובשלב השלישי טיפול מניעתי לובריפיקאנטי למניעת התפרצות חריפה.

לבסוף, יש להזכיר כי לאחרונה עלה ערכן של קבוצות תמיכה להורים לילדים עם דלקת עור אוטופית, לצורך הכרת ההיבטים השונים של המחלה ורכישת מיומנות להתמודדות יומיומית עם צורכי הילד החולה.¹¹

בשנים האחרונות הוכנסו לטיפול בדע"א קבוצה של חומרים הנקראים "אימונומודולאטורים" מקבוצת ה-Calcineurin inhibitors, הנתנים מענה להתקף האטופי מבלי להיות מבוססים על נגזרות של סטרואידים. חומרים אלה, המשולבים בקרם או במשחה (ידועים בשם המסחרי "אלידל" או "פרוטופיק"), עמדו באחרונה במרכז של מחלוקת בין רשות המזון והתרופות האמריקאית (FDA) שהוסיפה הערת אזהרה לשימוש בחומרים אלה בשל חשש להתפתחות זיהומי עור ותהליכים סרטניים בעור בשימוש ממושך ורחב לבין איגודי רופאי העור, האלרגולוגים והאימונולוגים בארה"ב ובאירופה (לעמדה זו הצטרפו גם איגודי הרופאים בארץ). הטענה הינה כי מסקנת ה-FDA והמלצותיה הן חפזות ובלתי מבוססות. מחלוקת זו לא הוכרעה אך לדעת מרבית הרופאים העוסקים בתחום (כולל החתום מעלה), השימוש בחומרים אלה בגיל ובמניין המתאימים יכול לתת מענה טוב להתקף האטופי מבלי לחשוף את המטופל לסיכונים מיותרים.¹²

לסיכום: דע"א היא מחלה שכיחה, בעיקר בגיל הילדות, המאופיינת כתסמונת "הילד המתגרד", גורמת סבל רב לילד ולמשפחתו ומטרידה ציבור גדול של ילדים והורים. הטיפול במחלה מחייב הבנה של הגורמים האתילוגיים ושילוב של טיפול רפואי סיסטמי וטופיקאלי, עם הקפדה על שימון העור (שימוש תכוף בקרם לחות) ויצירת סביבת חיים היפואלרגית בה הגירויים להתפרצותה של המחלה יצומצמו.

ד"ר אביקם הראל, מנהל היחידה לעור ילדים, ביה"ח דנה לילדים, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

ובאיכות חייו של הילד הסובל מהמחלה. מחקרים שעסקו בתמונת "הילד המתגרד" הצביעו באופן מובהק על פגיעה במימיו הפוטנציאל ההתפתחותי ועל קושי במיומנויות ובתקשורת חברתית אצל הסובלים מגדר ממושך.

אפשרויות הטיפול

הטיפול בדע"א מבוסס ראשית על יצירת סביבת חיים נוחה לילד, נטולת גורמים מגרים שעלולים לגרום להתפרצות המחלה. הימנעות מחשיפה לאלרגנים סביבתיים, תזונה נכונה, לבוש קל ומאזור מכתנה ורחצה תוך שימוש בשמני אמבט בעלי השפעה מרגיעה יתרמו רבות למניעת ההתקף האטופי.

הבנת חשיבות שיקומו של המחסום העורי הביאה להדגשת השימוש במשחות משמנת אשר אמורות להחזיר לעור האטופי את המרכיב הליפיד החסר. שימוש במשחות על בסיס שומני עם מרכיב של ceramide סינתטי הראו בקבוצת מחקר שיפור ניכר במצב העור אצל ילדים אטופים שטופלו בהן כטיפול משלים. משחות אחרות על בסיס אוראה וחומצה לאקטית המנטרלות אנזימים פרוטאליטיים בעור (proteases) ומעלות בכך את תכולת ה-ceramide, יעילות אף הן בשמירה על תכולת המים בעור, בהורדת מרכיב היובש במחלה ובשיקום מערכת ההגנה העורית.¹⁰ נטרול האנזימים הפרטאליטיים יגרום גם להעלאת מרכיב הפפטידים האנטי מיקרוביאליים ולמניעת קולוניזציה של Staph aureus.

הטיפול התרופתי בדע"א הוא מגוון וכולל טיפול טופיקאלי (ע"י משחות סטרואידליות בעוצמה נמוכה עד בינונית, משחות אנטי בקטריאליות, תרכיבי tar וחומצה סליצילית ומשחות אימונומודולטוריות מקבוצת ה-Calcineurin inhibitors); טיפול סיסטמי (אנטי היסטמי, אנטיביוטי, ובמקרים קשים סטרואידים, ציקלוספורין ומתוטרקסאט); טיפול פוטותרפי (UVA / UVB).

האסטרטגיה הטיפולית היא תלת שלבית: בשלב הראשון, טיפול בהתקף החריף אשר הינו טיפול משולב טופיקאלי וסיסטמי; בשלב השני, טיפול החזקה לאחר התקף שהינו טיפול טופיקאלי

ביקורת הראו שכיחות גבוהה של מוטאציות בן ה-filaggrin אצל החולים במחלה אטופית בינונית עד קשה. מחקר שפורסם לאחרונה על 262 ילדים אידיים חולי דע"א הראה כי אצל ההטרופיטיים למוטאציות בן ה-filaggrin הסיכון הוא פי 8.2 לחלות בדע"א ואצל הומוזיגוטיים הסיכון לחלות בדע"א הוערך בפי 169.⁷

יש לציין, כי מוטאציות בן ה-filaggrin נמצאו בשכיחות גבוהה גם אצל חולי נזלת אלרגית אך לא אצל חולי אסתמה שאינה מלווה בדע"א.⁸

• גורמים סביבתיים: אבק, אלרגנים באוויר, אבקנים, שינויים במגו האוויר, הזעה, אלרגנים במזון, מגע עם חיות בית שעירות ועם צמר, מגע עם צמחיה/רשא, חומרי כביסה וניקוי ועוד.

למעשה, הדעה הרווחת כיום היא שהנטייה הגנטית המתבטאת בליקוי במערכת החיסונית ובמבנה העור באה לידי ביטוי כאשר הילד נחשף לאלרגנים סביבתיים. בעקבות כך מתפתחים סימני המחלה העורית. הקפדה על סביבה היפו-אלרגית היא אחת ההמלצות בטיפול בילד עם דע"א למרות שבקבוצה קטנה של חולים תהיה התגובה העורית בלתי תלויה בגורמים הסביבתיים.

שכיחות ומאפיינים

דע"א תופיעה אצל 60 אחוז מהילדים, במהלך השנה הראשונה לחייהם. הסימנים הקליניים הם פריחה אקזמטוטי אשר בשלב החריף תהיה אריטמטוטי, לעיתים עם מרכיב שלפוחתי המפריש הפרשה נסיובת ובשלב הכרוני רובו יבש, פאפולארי ומכוסה בקשקשת לבנה. בגיל הילדות המוקדמת אזורי הפריחה השכיחים הם הלחיים, קיפולי הברכיים והמרפקים, בית החזה, הגב והגפיים בעוד שאזור החיטול יהיה נקי מפריחה. בגיל הילדות המאוחרת הופכת הפריחה לרובד אקזמטוטי יבש בצבע אדום עד חום כהה, מכוסה בקשקשת מעובה, עם הדגשה של קווי העור (lichenification), הממוקם בעיקר על פני העורף, שורש כף היד, העכוזים, השוקיים, הקרסוליים ובקיפולי הברכיים והמרפקים.⁹

התסמין השכיח במחלה הינו הגרד, ובו בעיקר יש לטפל. הגרד מופיע בכל גיל ופוגע בתפקודו

רשימת מקורות

1. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis, Bruce G. Bender, Donald Y.M. Leung J Am Acad Dermatol, March 2008 (Vol. 58, Issue 3, Pages 415-420)
2. The prevalence of atopic diseases and their possible exacerbation factors, J Am Acad Dermatol, February 2007 (Vol. 56, Issue 2, Page AB71)
3. The genetics of atopic dermatitis, Nilesh Morar, William O.C.M. Cookson J Allergy Clin Immunol, July 2006 (Vol. 118, Issue 1, Pages 24-34)
4. Atopic Dermatitis, William Abramovits, J Am Acad Dermatol, July 2005 (Vol. 53, Issue 1, Pages S86-S93)
5. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity, Jayanta Gupta, Gurjit K. Khurana Hershey, J Allergy Clin Immunol, March 2008 (Vol. 121, Issue 3, Pages 725-730.e2)
6. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study, Sara J. Brown, Heather J. Cordell, J Allergy Clin Immunol April 2008 (Vol. 121, Issue 4, Pages 940-946.e3)
7. Filaggrin in atopic dermatitis, Grainne M. O'Regan, Alan D. Irvine J Allergy Clin Immunol, October 2008 (Vol. 122, Issue 4, Pages 689-693)
8. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children Stephan Weidinger, Michael Kabesch, J Allergy Clin Immunol, May 2008 (Vol. 121, Issue 5, Pages 1203-1209.e1)
9. Atopic Dermatitis, Mark Boguniewicz, Peter Schmid-Grendelmeier, Donald Y.M. Leung, J Allergy Clin Immunol, July 2006 (Vol. 118, Issue 1, Pages 40-43)
10. Barrier Products May Be Beneficial in AD Therapy, DOUG BRUNK Pediatric News, September 2008 (Vol. 42, Issue 9, Page 32)
11. Atopic dermatitis: Therapeutic Education, J Am Acad Dermatol, March 2005 (Vol. 52, Issue 3, Page P100)
12. Long-term intermittent use of tacrolimus ointment for flare prevention and disease control in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis, J Am Acad Dermatol, February 2008 (Vol. 58, Issue 2, Page AB49)

להתערב או לא להתערב?



טיפול כיורוגיים ברפואת עיניים בילדים עם בעיות ראייה הלוקים בפיגור התפתחותי

ד"ר שמואל כווינגר

הטיפול באוכלוסיית ילדים בעלי פיגור מצידי, במקרים רבים, התערבות כיורוגית כאשר מדובר במחלות בעיניים כגון פזילה, קטרקט (ירוד) וגלאוקומה (ברקית), קרטוקונוס, קוצר ראייה גבוה והתפתחות עין עצלה. חשוב להדגיש, כי ילדים אלה סובלים לעיתים גם ממחלות סיסטמיות ומתסמונות שונות אשר חלקן מתבטא בפגיעה בעיניים. תסמונות אלו מחייבות ראייה כוללת ושילוב של מומחים מענפי רפואה נוספים. הסיכון בעצם הניתוח וסוגיות שונות הקשורות במשפחה

ובטיפול תוך כדי ולאחר ניתוח, מוסיפים על הקושי בהחלטה לטפל באוכלוסייה זו, על אף השיפורים בטכניקה ובגישות הכירורגיות. סקירה זו, מטרתה להוות סיכום כללי של ניסיונו בטיפול בבעיות שונות שאובחנו, הקשורות לאוכלוסיית ילדים עם פיגור התפתחותי.

ניהול המחקר

מטרת המחקר הרטרופקטיבי הזה היא להעריך את הניסיון שנצבר בטיפול בילדים עם מחלות עיניים חמורות אשר טופלו על ידי בניתוח, בגישות שונות, במרכז הרפואי "עיניים" בירושלים, במהלך תשע השנים האחרונות. קבוצת המחקר: 27 ילדים מטופלים, 38 עיניים. גיל ממוצע 10: טווח גיל: 3 חודשים - 18 שנים. מין: F10 ; M12. תקופת המעקב הייתה 9 שנים (2008-1999). להלן הנתונים שהתקבלו:

דיון

ילדים רבים הסובלים מהפרעות בראייה אינם משתפים פעולה בכל הקשור לאיבזורי ראייה כגון

משקפיים או עדשות מגע. הדבר מחמיר אצל ילדים הסובלים מפיגור שכלי בדרגות שונות. חוסר איזון בפרקציה בין שתי העיניים, אנאזומטרופיה או אי הרכבת משקפיים וגירוי מרכזי הראייה במוח, גורמים להתפתחות עין עצלה ופגיעה בלתי הפיכה בחדות הראייה של ילדים אלה. עקב כך, למחלות הסיסטמיות של ילדים אלה נוספת בעיית קשר של ראייה שימושית.

ניתוח או טיפול פשוט בעיניים יכולים למנוע סיבוכים קשים אלה. עד היום, לא היה קיים מקום בו ניתן היה לבצע ניתוחים רפרקטורים בהדרמה כללית.

קבוצה ראשונה של ילדים אשר לא סבלו מתסמונות מערכתיות הגיעה לתוצאות הטובות ביותר במושגים של חדות ראייה. ילדים אלה עברו טיפולי לאסיק או לאסק בשל פוטנציאל חדות הראייה הגבוה שלהם. מטופלים אלה שיפרו את חדות ראייתם הבלתי נעזרת והנעזרת:

שיפור ה-Uncorrected visual Acuity (חדות ראייה לפני תיקון במשקפיים) היה מ-6/8.5 ל-6/10 ושיפור ב-Best Corrected Visual Acuity (חדות

מספר מטופלים	גיל	מחלה	תיאור טיפול
ילדה	6	ציסטה Dermoid בלחמית יחד עם עין עצלה באותה העין	Lasek RE
ילד	14	ציסטה בעפעף	Cyst excision(Dermal Cyst)
ילד	14	Nevus בלחמית	Nevus Extraction (3 Nevus)
ילדים אוטיסטים		קוצר ראייה גבוה	
ילדה עם פיגור שכלי עמוק, מחתקת למיטה			
ילד	חצי שנה	PHPV (גדילת יתר עיקשת של זוגית ראשונית) חד-צדדי הקשור במיקרופתלמוס (עין קטנה באופן חריג), עכירות הקרנית וקטרקט	Optical Iridectomy
ילד	2	R.O.P (Retinopathy of prematurity) הקשור במחלת קשתית	
ילד	7	ציסטה באיריס	Cyst Removal
2 ילדים		חסימות בתעלות הדמעות	
ילד		מחלת רשתית מוגברת בגיל הרך, הקשורה בכיוון עצב הראיה בצד אחד	
ילדה	8	תסמונת מערכתיות הקשורות למחלה בלתי ידועה הקשורה בקוצר ראייה חריף ($>13D$), מצב מתקדם חד צדדי של עין עצלה וצד אחר עם תסמונת אנגלמן ואמאיוטופיה וקוצר ראייה	
4 ילדים עם תסמונת דאון	18-5	קוצר ראייה גבוה	Lasek/Lasik
ילדה עם תסמונת דאון	6	קרטוקונוס מתקדם גבוה בשתי העיניים	Intacs by Intralase
ילד	בן 11	Keratitis דו צדדי בקרנית עקב קרטופתיה של טייגסון	Lasek Custom Vue
6 ילדים		דרגות שונות של קוצר ראייה	Lasek/Lasik
2 ילדים	גילאי 12 - 13	קרטוקונוס מתקדם	השתלת קרנית בהרדמה מקומית בטכניקה מתקדמת בעזרת לייזר אינטרלייק (IEK)

אינם משתפים פעולה. אם בעבר חשבנו שהדבר אינו בר ביצוע, הרי שכיום ניתן לבצע ניתוח בילדים אלה בישראל. על פי הניסיון שנצבר במחקר הנוכחי שבוצע, ניתן להסיק כי במקרים של ילדים עם בעיות עיניים, שילוב הגישה הניתוחית היה חשוב מאוד ומתגמל הן לחולה והן למשפחתו. הטיפול בראיה שיפר את התקשורת ואפשר איכות חיים טובה יותר למנותח. דווקא בילדים הבעייתיים ביותר נצפה שינוי התנהגותי ותפקודי, אשר אפשר למצות את הפוטנציאל ההתפתחותי שלהם ולקדם אותם ככל האפשר. בנוסף, אבחון הבעיה וטיפול בגיל צעיר שיפרו את סיכויי הילדים להמשיך ראייה טובה כל ימי חייהם. אנו ממליצים מאוד לאמץ גישה אקטיבית כאשר ניתן, גם אם השיפור בראייתו של הילד יהיה חלקי.

ד"ר שמואל לוינגר, המנהל הרפואי של רשת המרכזים הרפואיים "עיניים"

הראייה והביאו לתוצאות מרשימות. ראוי לציין במיוחד מקרה קשה ביותר של תינוקת בת שלושה חודשים, אשר סבלה ממיקרופתלמוס, עכירות הקרנית וקטרקט ועברה ניתוח מורכב ביותר שכלל ניתוח להסרת זוגית העין יחד עם הסרה של קרומית הזוגית, הסרת קטרקט עם השתלת עדשה תוך עינית (+30D), ניתוח השתלת קרנית וטיפול בעין עצלה לאחר הניתוח. התפתחות קוצר ראייה 6D- נצפתה בביקור האחרון של המטופלת עם ראייה שימושית.

מקרה נוסף של חסימת צירי ראייה בשל ציסטה בקשתית וקטרקט הוקל על ידי כריתה של הציסטה והקטרקט, תוך פתיחה מחדש של ציר הראייה.

שתי בדיקות תחת הרדמה בוצעו לשם הערכת מצב העיניים של שני ילדים. אחד מהם סבל משלב חמור של מחלת רשתית בגיל הרך; השני סבל מעיוורון עקב פגות.

חסקנות

בעולם קיימים מעט מרכזים בודקים המטפלים בילדים בניתוחי רפרקציה בהרדמה כללית, במיוחד, כפי שתואר בסקירה, בילדים הסובלים מפגור שכלי ותסמונות מורכבות הקשורות לעיניים.

שילוב של חדר ניתוח עם הרדמה כללית, מרדמים עם התמחות וניסיון בילדים ומכשור מתקדם ומודיק, מאפשר לטפל בילדים גם כאשר



הראיה עם תיקון) מ-6/7.5 ל-6/6. הדבר רלוונטי גם ל-Spherical Equivalent שהשתנה מ-4.86 ל-0.125. בנוסף לאיכות הראייה חל שיפור באופן משמעותי גם באיכות חייהם. בקבוצה השנייה נכללים ילדים עם תסמונות מערכתיות שונות כגון תסמונת דאון, תסמונת אנגלמן ואחרות. מטופלים אלה עברו ניתוחים לתיקון הראייה עם תוצאות טובות מאוד לאחר הניתוח.

קבוצה שלישית של מצבים מאוד מאתגרים כגון מיקרופתלמוס וציסטות בקשתית שגרמו לחסימת צירי ראייה, הוצגה בשלושה מטופלים. מצבם של הילדים בקבוצה זו לא הותיר בידנו ברירה אלא לבצע בדיקה תחת הרדמה וטיפול בו-זמנית. חשוב לציין, כי שלושה מקרים בקבוצה זו היו מורכבים במיוחד מבחינה טכנית ביחס לשיקום

1. Lambert SR, Drack AV. Infantile Cataracts. Sun Ophthalmology 1996; 40: p. 427-458.
2. WHO. Press release. General World Health Organization, 2002.2.WHO.Prevention of childhood Blindness. Geneva: World Health organization

אפיכלסיה



סיווג סוגי האפילפסיה השונים ואפשרויות הטיפול - על קצה המזלג

ד"ר ברוריה בן זאב

אפילפסיה (כפיון) בכלל ואפילפסיות ילדות בעיקר, הן נושא רחב ומורכב. עשרות ספרים ואלפי מאמרים נכתבים בנושא זה מדי שנה. החידושים בתחום כוללים קלסיפיקציות מפורטות יותר, וכן חידושים בתחום הבנת הבסיס האתילוגי ובדרכי האבחון והטיפול. כיון שלא ניתן לכסות אפילו מעט מהידוע במאמר אחד, אשתדל לעסוק במספר הגדרות עקרוניות ולתאר את התסמונות השכיחות יותר.

אפילפסיה מוגדרת כפרוסים חוזרים ללא טריגר חיצוני משותף.

שכיחותה בעולם היא מעל אחוז אחד, כאשר למעלה מ-60 אחוז מהחולים הם צעירים מגיל 18 שנים.

הליגה העולמית כנגד אפילפסיה (ILAE) מיינה את סוגי האפילפסיה, כשהחלוקה היא גם תלויה גורם - אפילפסיה סימפטומטית לעומת ראשונית (אידיופטית) - וגם כוללת את התסמונות השונות. תסמונות אפילפטיות כוללת בתוכה את סוג האירועים, מאפייני ה-EEG ותמונה כללית של החולה עצמו. ה-ILAE גם הגדירה באופן מפורט את סוגי הפרוסים השונים כאשר בחלק גדול מהתסמונות האפילפטיות יכול להיות יותר מסוג אחד של התקפים.

באופן גס, האפילפסיות נחלקות לסימפטומטיות ואידיופטיות:

- **אפילפסיה סימפטומטית** נגרמת בגלל גורם ידוע: הפרעה ראשונית במבנה המוח (מלפורמציות מוחיות מבודדות או כחלק מתסמונות נירוקוטאיות), פגיעה מוחית נרכשת (במהלך הריון ולידה, חבלת ראש, זיהום כגון מנינגיטיס או אנצפליטיס), או מחלות מטבוליות שונות.

- **אפילפסיה אידיופטית** - לא ניתן, על פניו, למצוא את הגורם לה, אבל הגורמים בחלקם כבר ידועים ובחלקם עוד יתגלה גן או קבוצת גנים האחראים לה. הגנים האחראים שאותרו עד היום קשורים בתעלות אלקטרוליטים

שונות (תעלות נתרן, תעלות אשלגן) והפרעה במבנה רצפטורים (GABA, רצפטור ניקוטיני) לאצטיל כולין.

פרוסים נחלקים ל:

- **פרוסים כלליים** - הכוללים פרוסים טונים קלונים, ניתוקים (Absences), פרוסים מיוקלונים, טונים ואטונים. הבסיס האלקטרוגרפי לפרוס כללי הוא התפרצויות כלליות (כל הקורטקס משתתף) והוא מלווה לרוב בחוסר הכרה מוחלט של החולה בעת ההתרחשות (בפרוסים מיוקלונים בדרך כלל אין איבוד הכרה).

- **פרוסים חלקיים** - הנחלקים לפרוסים מוטוריים פשוטים, פרוסים תחושתיים פשוטים (וכן מעורבות מערכות אחרות) ופרוסים חלקיים מורכבים (Partial Complex Seizures) בהם קיים מרכיב מוטורי כגון תנועה דיסטונית של גפה, תנועות לעיסה, משיכת הבגד, הליכה לכיוון לא ברור המלווה בשינוי חלקי במצב ההכרה. גם הפרוסים החלקיים מתחלקים על פי אופיים (טוני, קלוני, אטוני, מיוקלוני וכו').

אבחון

הכלי האבחוני הראשוני מעבר לסיפור ותצפית קלינית הינו ה-EEG, הרושם את גלי המוח מעל הקרקפת. מטבע הדברים, מבוצע EEG שלא בזמן אירוע קליני והממצאים בו הם לרוב "אינטר אקטלים", אך יכולים לשקף את נטייתו של החולה למחלה אפילפטית ואת אופייה על פי קורלציות ידועות. קיימים סטנדרטים מוסכמים בעולם לגבי מכשור, מספר האלקטרודות, מיקומן ופיזור על פני הקרקפת, יחסי הרישום (Montages) בין האלקטרודות, משך הבדיקה בעירנות ושינה ושימוש באמצעי גירוי (פרובוקציה) כגון נישום יתר וגירוי אור. לצערנו, לא כל המכונים בארץ עומדים בסטנדרטים אלה, מה שמקשה על הנורולוג המטפל בתהליך האבחון.

כאשר יש צורך אבחנתי (או טיפולי) לצפות באירועים עצמם, מבוצעת בדיקת וידאו EEG שבה יש שילוב מסונכרן בין רישום ה-EEG לצילום החולה בווידיאו למשך זמן של שעות עד ימים (ולעתים שבועות אצל מבוגרים) ובה נרשמים האירועים האפילפטיים (איקטלים) עצמם. כך ניתן להבין יותר את אופיים, לאשר או לשלול את היותם אפילפטיים ולהעריך את מקורם המוקדי (לכך קיימות גם טכניקות נוספות מתחומי ההדמיה (PET, SPECT, fMRI) ואפילו MEG).

אפילפסיה בילדים

החלוקה החשובה להבנת אפילפסיה בילדים היא בין:

- **אפילפסיות אידיופטיות שפירות:** קבוצה של תסמונות אפילפטיות שהמוקדמת ביניהן מופיעה בתקופה הנאונטלית והמאוחרת מתחילה בגיל ההתבגרות. בילד התקין, בין הפרוסים, מופיעים פרוסים הקשורים במהותם לתסמונת הספציפית, מלווה במאפייני EEG ספציפיים בין הפרוסים. גם אם הפרוסים מעט עקשניים לטיפול תפקוד הילד בתחום התקין ללא הידרדרות משמעותית נירולוגית או קוגניטיבית. בהסתכלות מעמיקה יותר, ניתן לאתר באבחון מכוון וכן על פי אנמנזה מכוונת בחלק ניכר מילדים אלה לקוויות וקשיים בלמידה וכן לעתים פרופיל נירופסיכולוגי ספציפי אך ההפרעה אינה בתחום ה"חולני". זיהוי קשיים אלה יכול לסייע לשיפור תפקודו של הילד במסגרת הלימודית והביתית בתמיכה מתאימה.

האנצפלופתיות האפילפטיות: קבוצה של תסמונות אפילפטיות כשהמוקדמות בהן הן בינקות המוקדמת והמאוחרות לרוב מופיעות עד סוף העשור הראשון, בהן האפילפסיה קשה, עקשנית ומלווה בהידרדרות תפקודית קשה המביאה לפיגור שכלי - הופעת הסתמנות אוטיסטיות או ליקויים קשים אחרים (כמו ליקויי שפה ומוטוריקה). גם תמונת הרישום

האנצפלוגרפי בין הפרוסים אינה תקינה וכוללת בד"כ התפרקות אפילפסיות תכופות והפרעת רקע מתמשכת. גם האפילפסיות השפירות וגם האנצפלותיות האפילפסיות הן בחלקן הגדול על בסיס גנטי. לקבוצת האנצפלותיות משויכות היום גם מספר תסמונות שהבסיס להן ככל הנראה אימוני, לפחות בחלקן.

ארכיב מעט יותר את התסמונות השפירות ורק אזכיר את התסמונות השייכות לקבוצת האנצפלותיות האפילפסיות.

התסמונות האפילפסיות האידיופסיות המוקדמות כוללות:

- **אפילפסיה נאונטלית שפירה** - ילודים המפרכסים פרוסונים טונים, עצירות נשימה, מרכיבים קלונים המעוררים כמובן בהלה גדולה אך בין האירועים התינוק נראה תקין לחלוטין ומגבין מצוין לטיפול אנטיאפילפטי. בהמשך, חולפים הפרוסים תוך השנה הראשונה לחיים (לרוב תוך 3 חודשים), גם עם הפסקת טיפול. בחלק גדול מהמקרים מדובר במחלה משפחתית מורשת דומיננטית וקשורה במוטציות בתעלות אשלגן (KCN2A) ובחלקן המקרה הוא ספורדי (בהן שכיחות מציאת מוטציה בתעלה הידועה נמוכה יותר). בשנה הראשונה לחיים יש שתי אפילפסיות שפירות נוספות:

- **אפילפסיה מיקלונית שפירה**
- **אפילפסיה שפירה של גיל הינקות** (Watanabe) - מופיעה במשפחות בהורשה דומיננטית ומתאפיינת בצברי פרוסונים חלקיים וכלליים במשך יממה-שניים, שכינה תקופות ארוכות ללא פרוס ולאחר צבר בודד או מספר צברים לאורך השנה הראשונה ולעיתים השנייה. התופעה חולפת ללא השאר סימן. ניתן למנוע צברים נוספים בטיפול תרופתי. בחלק מהמקרים אלה שוב נמצאו מוטציות בתעלות אשלגן (וגם סידן).

בגילאים המאוחרים יותר, האפילפסיות השכיחות על פי סדר הופעתן הן:

- **נתקים של הילדות (Absence Epilepsy of Childhood)** - אפילפסיה כללית ראשונית היכולה להופיע מגיל 3 ועד גיל 8-9 שנים (יש תיאורים של הופעה מוקדמת יותר בשנה השנייה והשלישית לחיים). הילד או הילדה (שכיח מעט יותר בילדות) "מתנתק" - בהייה מלווה לעיתים בפעפוף, לעיתים בהרמת גבות קלה או בתנועה קלה ביותר של הסנטר או הראש למשך 5-15 שניות וחוזר לעצמו מיד. מספר האירועים יכולים להגיע לעשרות במשך היום ולרוב תדירותם עולה בהדרגה והילד יכול להטעות כחולמני, לא מקשיב, שכן וכו'.

כשהניתוקים אינם מטופלים תתכן השפעה על תפקודו הרציף של הילד ולכן רצוי להגיע לנירולוג הילדים לטיפול. תרופות הבחירה הן חומצה וולפרואית, למותרגין, וזונטין. תמונת ה-EEG האופיינית הינה של זיו גל של 3 לשנייה (3/sec spike and wave) המופיעים ברישום בערנות וניתן להשרותם על ידי נישום יתר (גם את האירוע הקליני שזהה למתרחש במעברת ה-EEG ניתן להשרות). ניתן לעשות זאת במרפאה כאשר התמונה אינה ברורה. כמו בתסמונות האידיופסיות האחרות גם לאפילפסיה זו בסיס גנטי על סמך אירעותה במשפחות. כמו כן זוהו מספר גנים כגון גן לרצפטור ל-GABA הקשור לשילוב בין פרוסו חום ל-Absence Epilepsy Of Childhood. אביא להלן מספר אפילפסיות חלקיות שפירות על פי גיל הופעתן:

- **אפילפסיה אוקסיפיתלית של הילדות (שקרויה היום Panyatopolus Syndrome)** - בסביבות גיל שנתיים-ארבע, יכולה להופיע התצורה הראשונה של אפילפסיה זו שמאפיינה הן אירועים שסמוכים להתעוררות משנה הכוללים הקאה, סטיית ראש ולעיתים מתחת גפה ואחריה תתכן שקיעה ממושכת במצב ההכרה (היכולה להמשך שעות). הארוע הראשון בד"כ מדאיג מאוד. יכול להופיע ארוע בודד עד מספר אירועים, או ארועים מופרדים מאוד בזמן (אחת לשנה למשל). אפילפסיה זו כונתה אוקסיפיתלית בגלל מאפייני ה-EEG, אך לאחרונה נעשה ניסיון לוותר על שם זה כיוון שההתפרקות האפילפסיותיות יכולות להיות מפורזות על פני כל אזורי הקורטקס. בחלק מן המקרים אין צורך לטפל טיפול קבוע בגלל נדירות האירועים. הטיפול היעיל הינו שוב אוספולוט (סולתיאם), טגרטול ודלפט.

- **האפילפסיה הרולנדית השפירה (Benign Epilepsy Centro Temporal Spikes)** היא התסמונת האפילפסית השכיחה ביותר בילדים ומופיעה בגילאי 4-11. התסמונת כוללת שני סוגי אירועים: אירועים ליליים המופיעים סמוך לכניסה לשינה או ביציאה ממנה. התופעה מתאפיינת בפרוס חלקי באזור הפה הכולל תנועות קלניות בזית הפה, התכווצות שרירים באזור הפרינקס (ולכן קולות של השתנקות), ריור יתר ולעיתים קרובות הכללה לפרוס טוני קלוני כללי קצר (עד 2 דקות). פרוסונים אלה מביאים לרוב את החולה לחדר המיון. פרוסונים מסוג זה יכולים להופיע בילד באופן חד פעמי או מספר פעמים בצבר של מספר לילות ולהיעלם (עד 30 אחוז מהמקרים) ולכן הנטייה של חלק מהנירולוגים היא שלא להתחיל בטיפול תרופתי קבוע. ההסתמנות השנייה

(בשכיחות של כ-30 אחוז), היא של פרוסונים חלקיים בערנות המופיעים בזית הפה, מלווים בתחושת נימול וקושי בריבור ונמשכים מספר שניות, חלקם עם פרוסונים ליליים וחלקם בלעדיהם. בכל המקרים, EEG אופייני כולל זיו גל באזורים צנטרוטמפורלים לרוב דו-צדדיים לא בו-זמנית, המופיעים בתדירות נמוכה (או כלל לא) ברישום ערנות ושכיחותם מתגברת בהרבה בשינה. בין האירועים הילדים מתפקדים באורח תקין לחלוטין. למרות שעבודות של השנים האחרונות הראו קשיים בעיקר בתחום השפה והקשב המאפיינים ילדים אלה, לא הוכח עדיין האם הגורם לקשיים הוא ההפרעה האפילפסית עצמה (בעיקר זו הקשורה לנייה) או שמדובר ב-Comorbidity. כאשר מחליטים לטפל בתסמונת זו הטיפול המתאים הינו סולטיאם (אוספולוט) אך גם טגרטול וטרילפטין (ולמעשה הוכחה יעילות גם לדלפט, למותרגין, ניוורטין ואחרות). חשוב לזכור שבמקרים מסוימים, לעיתים בעקבות טיפול בטגרטול או טרילפטין, חלה הידרדרות בילד היכולה לכלול ירידה ביכולות שפתיות רצפטיביות או אקספרסיביות, שינוי התנהגותי, גמגום ודיסארתריה המלוות בפעילות אפילפסיותית כמעט רציפה ברישום השינה לתמונת Electrical Status. In Sleep. בחלק מן המקרים, הפסקת הטגרטול תביא לשיפור ובחלקן ככל הנראה מדובר בוואריאנט ראשוני של התסמונת של אנצפלותיה אפילפסית מסוג תסמונת Landau Kleffner, שתבנית ה-EEG מזכירה תבנית רולנדית אך אולי נובעת מאטיולוגיה אחרת. בכל מקרה, שימוש בתרופות כגון טגרטול, טרילפטין, פנוברביתון וככל הנראה הידנטואין בילדים אלה יביא להחמרה נוספת בתפקוד ובתמונת ה-EEG. למרות שכיחות גבוהה ונטייה להופעה משפחתית, הבסיס הגנטי לאפילפסיה הרולנדית אינו ידוע עדיין ורק במשפחות בודדות נמצאו אתרי Linkage וגנים ספציפיים. עדיין מניחים שברוב המקרים מדובר בתורשה מולטיפקטוראלית.

- **אפילפסיה אוקסיפיתלית מאוחרת (Gastaut Type)** היא אפילפסיה שפירה ושכיחה פחות. ילדים בסוף העשור הראשון לחייהם מדווחים בערנות על הופעת שינוי חד ויזואלי (פוספונים של אור) ולרוב אחריהם אירוע חלקי מוטורי או אירוע טוני קלוני כללי. אירועים אלה יכולים להיות תכופים וקשים לטיפול.

בגיל ההתבגרות, אנו מדברים על שלוש הפרעות השייכות לקבוצת האפילפסיות הכלליות, שלמעשה קשורות זו בזו:

– אפילפסיה מיוקלונית שפירה של הנערות, מתאפיינת בשני סוגי אירועים: פרכוסים מיוקלוניים כלליים וחלקיים בעיקר סמוך להתעוררות ובעייפות ופרכוסים כלליים טונים קלונים לרוב, שוב בשעות אלה (אך לא תמיד). אלה לעתים מופיעים לאחר צבר של קפיצות מיוקלוניות ומהווים לרוב את הסיבה בעטיה מגיע החולה לאבחון. אפילפסיה זו אינה קשה לטיפול ומגיבה לרוב היטב לתרופות כגון דפלפט וביעילות מעט נמוכה יותר לטופירמט, קפרה, קלובזם ולעתים למותרגין (שיכול להגביר קפיצות מיוקלוניות), אך מאידך לרוב אינה חולפת עם הגיל עד לעשור הרביעי של החיים. לחלק ניכר (40–50 אחוז) מהחולים באפילפסיה זו יש רגישות לגרוי אור (Photosensitivity) כאשר הבהובי אור בתדירויות מסוימות יכולים לגרום למופע אפילפטי. תוארו היום מספר גנים בהקשר לאפילפסיה זו, רובם בהורשה דומיננטית. בחלק מהמקרים (לרוב ממוצא דרום אמריקאי) אותר קשר לגן MYOCLONIN1/EFHC1.

– ניתוקים של ההתבגרות (Absence Epilepsy Of Adolescence) יכולים להופיע כתופעה מבודדת, אך בלמעלה מ-50 אחוז הם כרוכים בפרכוסים טונים קלונים כלליים ומיוקלוניים. ניתוקים אלה, לעומת ניתוקים בילד הצעיר, נוטים להופיע סמוך להתעוררות, הם מעט ארוכים יותר ויש בהם לעתים מידת מה של מודעות לאירוע. מאפייני ה-EEG מעט שונים מאפילפסיה הילדות.

– קבוצה נוספת היא של המתבגרים שלהם כמעט אך ורק פרכוסים כלליים, טונים קלונים סמוכים להתעוררות. מניסיוני, חולים רבים מראים חפיפה חלקית או מלאה בין שניים או שלושה מופעים. הטיפול בכלם דומה.

– יש אפילפסיות כלליות ואידיופטיות נוספות נדירות יותר, שהמרתקות ביניהן הן אלו הקשורות לגירוי חיצוני (Reflex Epilepsy) כגון אפילפסיה בגירוי לאור, לצלילים, לקריאה, לביצוע פעולות חשבוניות ועוד.

– בין האנצפלפתיות האפילפטיות אוכיר בקצרה את תסמונת West של השנה הראשונה לחיים הכוללת Spasms – אירוע קליני שעיקרו מתיחה או כיוץ טוני, מלווה לעתים במרכיבים מיוקלונים המופיע לרוב בצברים – לרוב בהקשר להתעוררות משינה; EEG אופייני מסוג Hypsarrhythmia והאטה/עצירה התפתחותית. אפילפסיה זו היא אחד ממצבי החירום הבולטים בניירולוגיה של ילדים ומחייבת טיפול מהיר. ברוב המקומות בעולם תרופת הבחירה היא ACTH אך יש מקומות בהם ניתן קודם לכך ויגבטרין (בתלות באטיולוגיה כמובן). מעבר לסיבות המשניות

לאפילפסיה זו הכוללות נזק היפוקסי איסכמי ונזקים נרכשים אחרים כולל זיהומים תוך רחמיים ובתקופה הנאונטלית, גם מחלות מטבוליות שונות, הפרעות מבניות של המוח, טוברוס סקלרוזיס ועוד – נמצאו לאחרונה מספר מצבים גנטיים הגורמים לתסמונת שנחשבו בעבר אידיופטים וכוללים מוטציות בגן ARX, CDKL5 וטרנספורטר לגלומט. – אנצפלופתיה אפילפטית חשונה נוספת הינה SMEI (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy), אשר ביטויה הטיפוסי הוא הופעת פרכוסי חום ארוכים, לרוב עם מרכיב חלקי בשנה הראשונה לחיים ולעתים בחום לא מאוד גבוה ובהמשך הופעת פרכוסים חלקיים, כלליים ומיוקלונים שלא בחום (כשפרכוסים בחום לרוב נמשכים), עם הידרדרות הדרגתית קוגניטיבית ומוטורית בשנה השנייה והשלישית לחיים ועמידות לטיפול תרופתי.

אפילפסיה זו נקשרת למוטציות שונות בגן לתעלת סידן SCN1A הגורם גם לחלק ממקרי פרכוסי החום המשפחתיים ולתסמונת הנקראת GEF+, המתבטאת באפילפסיה משפחתית הכוללת פרכוסים כלליים בחום ושלא בחום וקלה יותר לטיפול. יש לציין, שלאחרונה נמצא קשר גם בין רגישות מיוחדת לאנצפלופתיה שלאחר חיסון השעלת (התאי) וכן, ככל הנראה, לנטייה למוות פתאומי הקשור באפילפסיה ומוטציות בגן זה (לרוב בקונטקסט של SMEI (SUDEP)).

• האנצפלפתיות האפילפטיות האחרות כוללות: תסמונת אוטורה ואפילפסיה מיוקלונית מוקדמת, אפילפסיה חלקית נודדת ממאידה של הניקות, תסמונת לנוקס גסטו, אפילפסיה מיוקלונית אסטטית, תסמונת ע"ש רסמוסן וכן קבוצת האפילפטיות המיוקלוניות המתקדמות (Progressive Myoclonic Epilepsy). לכל אחת מהן מהלך שונה, מאפייני EEG שונים, בסיס אתיולוגי אחר וגישת טיפולית שונה. בנוסף, ישנה גם התייחסות לאפילפטיות שונות על פי מקורן על פני הקורטקס: פרונטלי, טמפורלי (מזיאלי ולטרלי), פריטאלי ואוקסיפטי, כאשר לכל אחת מאפילפטיות אלה שניתן גם כן להגדירן כתסמונות שונות סמילוגיה שונה של פרכוסים, בסיס אתיולוגי שונה ושונות בתגובה לטיפול.

הטיפול התרופתי

הטיפולים באפילפסיה כוללים רשימת תרופות ארוכה המתחדשת לעתים, כאשר ברוב המקרים הטיפול עדיין אמפירי. קיימים, עם זאת, מספר עקרונות המשפיעים על בחירת הטיפול הקשורים באופי הפרכוסים ותמונת ה-EEG ולעתים רחוקות בתסמונת

הספציפית. ועדיין, למרות הידע ההולך וגדל לגבי מנגנונים ספציפיים לאפילפטיות שונות (פגמים בתעלות שונות) אין טיפולים ספציפים לכל "תעלה".

הטיפול הלא תרופתי

מעבר לטיפול תרופתי, האמצעים הנוספים הקיימים לרשותנו הם:

- טיפול ב-ACTH וסטרואידים במצבים ספציפיים כגון IS (Infantile Spasms), תסמונת לנדאו קלפנו ואנצפלפתיות אפילפטיות אחרות.
- אימונוגלובולינים (בתסמונת רסמוסן ומצבים אפילפטיים עמידים אחרים).
- דיאטה קטוגנית בווריאציות שונות המותאמות לגיל החולה והיענותו (קלאסית, MCT, אטקינס, Low Glycemic Index Diet).
- טיפול בקוצב הווגלי התואם מקרים עמידים מסוגים שונים שאינם מתאימים לניתוח אפילפסיה מכון.
- ניתוחי אפילפסיה שבעבר היו מכוונים רק לחולים בהם זוהה סטרוקטורלית מקור הפרכוסים (גידול, אנומליה וסקולרית, טוברוס ב-TS, אזורי אינפרקט ממקומים או המיספרלים, מלפורמציות מבניות מולדות ממוקמות = Focal Cortical Dysplasia). כיום, הניתוחים מתוחכמים יותר ונעשים כבר ניתוחים בהם אין לראות הפרעה סטרוקטורלית בהדמייה פשוטה (MRI) אלא רק להדיגמם בטכניקות מורכבות יותר כגון MEG או PET בשילוב עם ממצאי ה-EEG האינטלי והסמילוגיה.
- בר בבר, הטיפול צריך לכלול גם התייחסות לאספקטים הניירוקוגניטיביים והפסיכוסוציאליים המלווים את החולה האפילפטי ומשפחתו החשופים למחלה כרונית בחומרות שונות, ערנות לתופעות הלוואי החריפות והכרוניות של התרופות (משק העצם, פוריות, קוגניציה, התנהגות) ול-Comorbidities המלווים.
- מורכבות התחום גם ברמה הטיפולית וגם ברמת ההתחדשות הבלתי פוסקת מחייבת, לצורך הבטחת אבחון וטיפול אופטימליים, המצאות במעקב של ניירולוגים של ילדים, המתמצאים ספציפית בתחום. מקרים קלים ופשוטים יותר יכולים להיות במעקב אצל ניירולוגים של ילדים שזה אינו תחום עיסוקם המרכזי ואפילו רופאי ילדים, אך הם חייבים לשמור על ערנות במצבים של שינוי לרעה וציאה מאיוון או תגובה שלילית לטיפול ואז להתייעץ או להפנות לגורמים בקיאים יותר.

ד"ר ברוריה בן זאב, מנהלת היחידה לניירולוגיה של הילד, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר



הטיפול בילד עם חץ ושפה שסועים

ד"ר אייל בוצר

מחדש של האף, הסרת עודפי שפה ועוד. הללו נקבעים בכל מרכז רפואי בהתאם לניסיון שנצבר וכמובן בהתאם למקרה המסוים.

שלב ו: גיל הינקות (6-18 חודשים)

חץ שסוע
חץ שסוע בלבד מופיע פעמים רבות כחלק מרצף "פייר רובין" (מיקרוגנייה חץ שסוע ולשון צנחה). עקב צניחת הלשון, עלול להתפתח קושי נשימתי וקשיי אכילה ואז נוצר "מעגל רשע" בו הצריכה הקלורית אינה מספקת וכתוצאה מכך מוחמר טונסו השרירים, הלשון צונחת יותר וקשיי הנשימה מוחמרים, וכך הלאה. בעבר, היה רופא השיניים יוצר אובטורטור - פלטה להאכלה אשר אפשרה אכילה יעילה יותר, וכך גדל הילוד והתחזק. אחד השימושים בפלטה, הינו למנוע צניחה של הלשון (תמונה 4).

במטופלים עם חץ ושפה שסועים. ניתן לחלק את השסעים לשלושה סוגים:
• שסע של החץ בלבד (תמונה מס 1)
• שסע של השפה עם או בלי שסע של החץ - חד צדדי (תמונה מס 2)
• שסע של השפה עם או בלי שסע של החץ - דו צדדי (תמונה מס 3)

פרוטוקול הניתוחים הנפוץ בעולם לטיפול בחץ ושפה שסועים הוא ניתוח ראשון של השפה בגיל 3 חודשים לערך, ניתוח לסגירת החץ בגילאי 9-12 חודשים, ניתוח לתיקון תפקוד הלוע בגיל 4 ומעלה רק במידה ויש צורך בכך, ניתוח להשתלת עצם ברכס האלואולרי לקראת בקיעה של שיניים קבועות לתוך השסע כלומר בגילאי 7 - 11 שנים וניתוח אורתוגנטי (ניתוח המתקן עיוותים מולדים, התפתחותיים ונרכשים בלסתות) לאחר גמר הגדילה (רק במידה ויש צורך בכך). כמו כן, יתכנו ניתוחים נוספים כגון עיצוב

שסע של השפה והחץ הינו אחד המומים הנפוצים ביותר של הפנים. השכיחות של מום זה נעה בין 1:700 עד 1:1,000 לידות. המום הינו קוסמטי בעיקרו ואינו מהווה סכנת חיים ברובם של המקרים. הטיפול בילוד עם חץ ושפה שסועים דורש טיפול רב תחומי ולכן קיים בכל מרכז לטיפול בשסעים צוות רב תחומי. הצוות הבסיסי כולל פלסטיקאי, קלינאית תקשורת, רופא א.א.ג. ורופא שיניים. עם זאת, צוות מקיף יותר אמור לכלול עובדת סוציאלית, רופא ילדים, פסיכולוג או פסיכיאטר ילדים ומתחום רפואת השיניים רופא שיניים לילדים, אורתודונט, כירורג פה ולסת ומומחה לשיקום. כל אנשי הצוות אמורים ללוות את הילוד במהלך השנים עד הגיעו לבגרות, כאדם בריא בגופו ובנפשו. מטרת מאמר זה, היא להעשיר את הידע של ציבור רופאי הילדים בישראל בטיפול הערכני

כיום, יש בקבוקים מיוחדים להאכלה אשר מאפשרים כמעט לכל ילוד עם שסע לאכול גם ללא עזרת הפלטה.

במקרים חמורים בהם הלסת התחתונה רטרונגית מאד וקשיי הנשימה מחמירים, קיימים מגוון טיפולים בהם החדרת Airway נזלי ועד טרכאוסטומי. כיום ניתן לשפר את המצב בדרך כירורגית, בעזרת Distraction Osteogenesis (הארכת עצמות הלסת).

שפה וחיך שסועים

בילודים עם שסע של השפה והחיך, פעמים רבות העצם האלואולרית אינה המשכית, וכתוצאה מכך חלקי הלסת נעים לכיוונים שונים והפער ברקמה הרכה רחב ביותר.

רופא השיניים לילדים (במקומות רבים הטיפול נעשה על ידי אורתודונט) מסייע לכירורג הפלסטי להכין את הילוד לניתוח, כך שחלקי הלסת יהיו המשכיים והרקמות הרכות יהיו במקומן הרצוי. כתוצאה מכך, ניתן לנתח ללא מתח ברקמה, ויש אף מנתחים המבצעים חיבור גרמי בין חלקי העצם האלואולרית כבר בשלב המוקדם - פעולה הנקראת (Gingivo) Pre surgical orthopedics, אשר מפחיתה את הצורך בהשתלת עצם בחלק מהילדים. טיפול זה נקרא אורטופדיה קדם ניתוחית Pre surgical orthopedics.

בעבר ניסו דרכים שונות על מנת לקרב את חלקי הלסת המעוותת, החל בכובעים שונים, פלסטרים אקסטרואורליים ומכשירים אינטרהאורליים שונים.

אבי האורטופדיה הקדם ניתוחית המודרנית הינו McNeil, אשר ב-1951 תיאר טיפול על ידי פלטה "שאינה מתאימה" לצורת הלסת אלא מכוננת את הסגמנטים לכיוון הרצוי McNeil. השתמש בסדרת פלטות אקריליות אשר נבנו על סדרת מודלים מגבס שנחתכו ונבנו בצורה הרצויה. בעקבות עבודתו, פותחו מכשירים מתכתיים הנעצצים בעצם האלואולרית ומכופפים אותה לכיוון הרצוי.

מכשור זה ("Latham appliance") זכה למתנגדים רבים בעיקר עקב האגרסיביות שלו אך גם עקב העובדה שכמעט כל המטופלים שעברו GPP הראו יחסי לסתות הפוכים, כך שלסת עליונה רטרונגטית ביחס לתחתונה.

אחת הטכניקות לקירוב חלקי הלסת הינה פלטה פאסיבית אשר מונחת בתוך השסע ונשענת על שיאי הרכס האלואולרי מחוסר השיניים בילוד. בנוסף, מבוצעת פעולה כירורגית הנקראת Lip Adhesion בה תופרים את חלקי השפה השסועה ובכך מופעל לחץ של השפתיים על הרכס האלואולרי, אשר גורם לסגירת הפער בעצם. לאחר מספר חודשים

תמונה 1. חיך שסוע



תמונה 2. שסע חד צדדי של שפה וחיך



תמונה 3. שסע דו צדדי של השפה והחיך



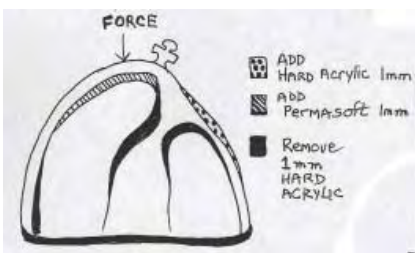
תמונה 4. Hotz plate



תמונה 5. פלטה אקטיבית מוחזקת עם סרטי הדבקה וגומיות ללחיים



תמונה 6. תמונה מקורית של ד"ר גרייסון. אזורי ההוספה וההורדה בפלטה האקטיבית.



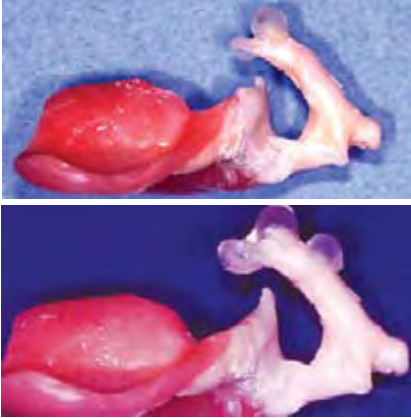
תמונה 7. הרקמות הרכות והעצמות לפני ואחרי אורטופדיה קדם ניתוחית



תמונה 8. אזניים לפני ואחרי עיצוב הסחוסים



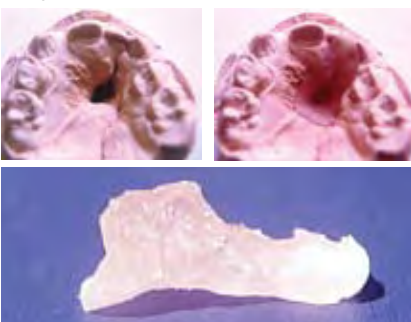
תמונה 9. השינוי ב-Stent



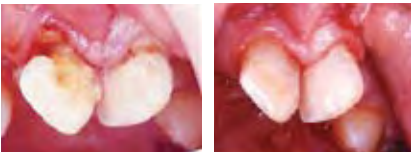
תמונה 10. השינוי באף בשטח חד וזו צדדי



תמונה 11. מיני אובטורטור לסגירת פיסטולות בחיך



תמונה 12. שיניים פגומות באזור השטח



תמונה 13. Palatal Bulb



הן בתהליך ה-NAM והן בניתוח לסגירת השטח.

שלב 2: פעוטות (6-36 חודשים)

לעיתים, יש צורך בפלטה לרטנציה של הסגמנטים האלואולריים על מנת למנוע קריסה לאחר הניתוח. הפעוטות המטופלים בפלטה אמורים להיבדק באופן שגרתי על מנת להתאים את הפלטה לגדילת השיניים ובקיעתן.

בשלב זה, מתחילים במניעה וטיפול בשיניים הבוקעות. הפעוטות עם חיך ושפה שסועים נמצאים בסיכון גבוה לפתח עששת². הסיבות לכך הן:

- פעמים רבות, השיניים הן היפופלסטיות באזור השטח.
- עמדת השיניים אינה תקינה ויש הטיות ורוטציות רבות אשר מפריעות לניקוי.
- צלקות הניתוח בשפה עלולות להקשות את הניקוי של החותכות.
- כאשר יש פלטה ל-NAM, יש אכלוס מוקדם של הפה על ידי חידקים קריוגניים.
- יש חשיבות רבה לשמירה על השיניים הנמצאות באזור השטח מאחר ועקירה או זיהום של שן סמוכה לשטח יביאו לספיגה של העצם האלואולרית התומכת בשן. בכך תגרם הגדלת השטח ותהיה הזדקקות להשתלת עצם בעתיד, וסיכון תהליך ההשתלה.

שלב 3: ילדות (3-12 שנה)

בשלב זה מתמקדים בטיפול מניעתי ומשמר. לעיתים, יש צורך בעזרה לקלינאית התקשורת על ידי התקנת אובטורטורים שונים על מנת לסגור פיסטולות אורונליות הן כאמצעי זמני להערכת השיפור בדיבור והן כאמצעי לטווח ארוך עד לניתוח לסגירת הפיסטולה שבחיך (תמונה 11).

פעמים רבות עוברים הילדים טיפולים אורתודונטים שונים וקיים מכשור אורתודונטי לתקופת ארוכות.

ניתן לציין, כי עקרונות הטיפול המשמר בילדים כוללים מאבק עיקש להמנעות מעקירות או פגיעה בעצם אלואולרית הסמוכה לשטח. פעמים רבות, הטיפול המשמר בשיניים הבוקעות קרוב לשטח והן היפופלסטיות בחומרה גבוהה עד מתחת לחניכיים (תמונה 12). הדבר דורש שימוש בדמיון ואלתור רב ופעמים רבות גם שימוש עם Electro surgery על מנת לחשוף את שולי הנגעים ולשחזר בבטחה. בריאות השיניים חיונית למניעת זיהום

מבוצע ניתוח נוסף בו נתפרת השפה שנית, באופן מדויק יותר. הפלטה אינה מפעילה כוחות על העצם ורק מונעת קריסה של הסגמנטים האלואולריים. פלטה כזו נחשבת לפלטה שאינה מפריעה לגדילה.

פלטה אקטיבית - מדובר בפלטה אשר אינה מתאימה לצורת הלסת. הפלטה עוברת שינוי שבועי על ידי השחות האזור אליו רוצים שהעצם תגיע ומנגד, הוספת ריפוד רך אשר מפעיל לחץ קל על העצם ובכך מכוונת הגדילה של העצם האלואולרית לכיוון הרצוי. הפלטה מוחזקת על ידי סרטי הדבקה וגומיות ללחיים (תמונה 5). בטכניקה זו, אשר פותחה על ידי ד"ר בארי גרייסון מהמרכז הרפואי של ניו יורק, מושגת שליטה כמעט מלאה על חלקי הלסת השונים וניתן, ללא הפעלת כוחות קלים יחסית, לכוון את צורת הרכס האלואולרי לצורה הרצויה למנתח הפלסטי (תמונה 6). כמובן שעם הזזת העצמות מתקרבות גם הרקמות הרכות שמעל וכך יכול הפלסטיקאי לקרב את הסגמנטים המנותחים בצורה קלה יותר וללא מתח ברקמה. ואכן, פלסטיקאים רבים מעדיפים הכנה כזו לפני הניתוח (תמונה 7).

ד"ר גרייסון וחבריו באוניברסיטת ניו יורק³ פיתחו טכניקת טיפול הכוללת גם את הרקמות הסחוסיות המעוותות של האף ונקראת NAM (Naso Alveolar Molding) - "עיצוב סחוסים ועצמות אלואולריות". הרקע לטיפול זה הינו ממצאיו של מטסואו היפני משנת 1984⁴, בהם הראה כי ניתן לעצב סחוסים אוזניים של ילודים בזכות תכונות פלסטיות אשר נותרות כסחוס מייד לאחר הלידה במשך פרק זמן מוגבל (תמונה 8).

בטיפול ה-NAM מוספת לפלטה האקטיבית שלושה - Stent - אשר מוחדרת לנחיר או הנחיריים המעוותים ועל ידי הפעלת כוחות עדינים אשר מחזירים לסחוס את צורתו ובנוסף לכך, גם מפעילים מתח ברקמה ומרחיבים את רקמת הסחוס Tissue expansion. ההרחבה יוצרת את רקמת הקולומלה - עמודות האף המנוון במקרי השטח. התוצאה היא צורת אף מצויינת כבר בניתוח הראשון. הטיפול נמשך 3-5 חודשים ומייד לאחריו עובר התינוק את הניתוח הראשון (תמונות 9,10).

שיניים ניאו נטליות

במקרים רבים של שטחים של השפה יש שיניים הנמצאות קרוב מאד לאזור השטח. שיניים אלו בוקעות מוקדם מאד, לרוב ימים ספרים לאחר הלידה. לרוב, מדובר בשיניים לטרליות נשירות המצריכות, במרבית המקרים, עקירה כיוון שהן צפויות להפריע



כנסים מסביב לעולם

23-24 בינואר

Psychopharmacology Update Institute: Child and Adolescent
Psychopharmacology: Evidence-Based Treatments and Beyond

24 בינואר

Intervention for Anxiety in Adults and Children: Cutting Edge
Research and its Practical Implications

ניו יורק, ניו יורק, ארה"ב

cme@columbia.edu

26-30 בינואר

Pediatric Emergency Medicine: A Review and Update

סרטוטה, פלורידה, ארה"ב

mail@ams4cme.com

7-13 בפברואר

Pediatric Potpourri®: State of the Art 2009

מאווי, הוואי, ארה"ב

ucmg_cme@yahoo.com

15-22 בפברואר

Adult & Pediatric Allergy, Clinical Immunology & Pulmonary Disease:
What Every Primary Care Physician Needs to Know

מיאמי פלורידה, ארה"ב

ETener@CruisersParadise.com

20-22 בפברואר

4th International Paediatric Anaesthesia Course

Chennai, הודו

paedsramesh@yahoo.com

28 בפברואר - 14 במרץ

Hormones in Cerebral Chemistry

האנוי, וייטנאם

cruises@seacourses.com

וכשלון ניתוחים שונים כגון מתלה לועי
וסגירת פיסטולות.

במידה ויש צורך בעקירה לקראת ניתוח
השתלת עצם באזור, יש לעקור שבועות
ספורים לפני הניתוח על מנת לצמצם את
ספיגת העצם אולם לאפשר ריפוי של רקמת
החניכיים, ובכך לאפשר סגירה טובה מעל
שתל העצם.

שלב 4: התבגרות (13-18 שנה)

גם בשלב זה, הרגש הוא על טיפול מניעתי
ומשמר, בעיקר בשל העובדה שקיים מכשור
אורתודונטי לתקופות ארוכות, גם לטיפול
הרגיל וגם לצורך הכנה לניתוח אורטוגנטי.

פעמים רבות, רופא השיניים לילדים או
האורתודונט עובדים ביחד עם קלינאית
התקשורת ורופא הא.א.ג. על מנת להתאים
מכשור לסגירת החיך כגון Palatal lift או
Palatal bulb (תמונה 13).

לסיכום: התפתחותן של טכניקות טיפול
חדשות, משפרת את היכולת הניתוחית ומקנה
לילדים הנולדים עם חיך ושה שסועים,
איכות חיים טובה יותר. בשלבים הראשונים
של הטיפול, מהווה רופא השיניים לילדים
חלק בלתי נפרד מהצוות המטפל בשסעים
והוא זה שמצוי בקשר הדוק ואינטנסיבי עם
משפחתו של הילוד במהלך טיפול ה-NAM.
בהמשך, חשיבות הטיפול המונע בילדים
עם שסעים הינה רבה ביותר והביקורות
והטיפוליים השוטפים אמורים להתבצע תוך
קשר הדוק עם חברי הצוות האחרים המטפלים
בילד (פלסטיקאי, קלינאית תקשורת, רופא
א.א.ג., אורתודונט וכירורג פה ולסת).

ד"ר אייל בוצר, מנהל מרפאת השיניים
לפעוטות, ילדים ובני נוער, המרכז הרפואי
ע"ש סוראסקי, תל אביב

..... רשימת מקורות

1. (Hotz and Gnoinski:Swed. Dent.J.Supplement 15
1982 pp89-98)
2. Cheng et al. Predisposing Factors to dental Car-
ies in Children with Cleft Lip and Palate: A Review
and Streategies for early Prevention; Cleft Palate
Craniofacial J; 2007;44, 67-72
3. Grayson BH et al. Presurgical Nasoalveolar
molding in infants with cleft lip and palate. Cleft
palate Craniofacial J. 1999;36:486-498
4. (Matsuo K et al non surgical correction of
congenital auricular deformities in the early
neonate: a preliminaryreport, Plast Reconstr. Surg.
1984;73:38-51

חרדה חברתית בילדים ובמתבגרים



**בשנים האחרונות
גדלה ההבנה בנוגע
להתפתחות החברתית
התקינה בילדים
ומתבגרים. נצבר גם
ידע בנוגע לגורמי
הסיכון להתפתחות של
חרדה חברתית, מהלך
המחלה ודרכי הטיפול
בה. עם זאת, רב עדיין
הנסתר על הגלוי**

ד"ר בני רוטברג, פרופ' אבי ויצמן

ג': הייתי מלמד אותך איך להיות קצת בטוחה בעצמך... אני מדבר אלייך במלוא הכנות. במקרה הבחנתי בזה שיש לך תסביך נחיתות, שמפריע לך להרגיש בנוח בין אנשים. משהו חייב לנסוך כך ביטחון עצמי ולמלא אותך בגאווה, במקום אותה בושה שבגללה את מפנה את הראש ומסמיקה - משהו מוכרח - מוכרח לנשק אותך, לורה!" ("ביבר הזוכית", מאת טנסי ויליאמס, מאנגלית: תרצה אתר).

הפרעות חרדה הן ההפרעות השכיחות ביותר בילדים ובמתבגרים והפרעת חרדה חברתית היא בין השכיחות שבהן. ההפרעה מתאפיינת בחשש להיות מוכך בפומבי. רוב הסיטואציות מעוררות החרדה מתרחשות בגן או בבית הספר. הן ילדים והן מתבגרים עם ההפרעה מדווחים כי שיחה עם ילדים בני גילם היא אחת הסיטואציות המאיימות ביותר עבורם. דוגמאות שכיחות נוספות לסיטואציות מעוררות חרדה הן החשש לקרוא בקול בכיתה, לכתוב על הלוח, להשתתף במשחק ספורטיבי וכו'. החשש הנפוץ של הילד הוא שהוא ישגה, יגמגם או יסמיק ויזכה ללעג מסובביו. בשל חשש זה, נוטים הילדים להימנע מהסיטואציות שצוינו.

ילדים, לעומת מבוגרים, נוטים פחות לדווח על מחשבות מדאיגות ומתארים יותר תסמינים גופניים. התסמינים הגופניים השכיחים כוללים



ה-SPIN עשויות לשמש כלי סקר טוב ופשוט לחרדה חברתית ברפואה הראשונית. שאלות אלו הן:

- החשש להיות מובך גורם לי להימנע מלעשות דברים ומלדבר עם אנשים.
 - אני נמנע מפעילויות שבהן אני נמצא במרכז תשומת הלב.
 - הפחדים הכי נוראיים שלי הם להיות במבוכה או להיראות מטופש.
- גירסה זו עדיין לא נבדקה, למיטב ידיעתנו, באוכלוסיית ילדים ומתבגרים.

אטיולוגיה

הבנתנו את התפתותו ופיתוחו של חרדה חברתית התקדמה מאוד בשנים האחרונות אך היא עדיין רחוקה מלהיות משביעת רצון. אין עדות לכך שילדים עם הפרעת חרדה חברתית חוו יותר אירועי חיים שליליים (כגון הזנחה והתעללות) לעומת חבריהם שאינם לוקים בהפרעה. יש עדות מוגבלת בלבד ממחקרים רטרוספקטיביים במבוגרים המצביעה על אירוע טראומטי שהקדים את הופעת החרדה החברתית. זכרונות אלה מתייחסים לרוב לצורה הלא-כללית (Non-generalized) ואילו חרדה חברתית מוכללת (generalized) קשורה יותר למאפיינים של מזג מולד (temperament). המזג שנחקר רבות וזוהה כקשור להפרעת חרדה חברתית הוא מזג מעוכב. מזג זה ניכר בגיל הינקות ומתאפיין בנטייה לחשוש ולהימנע מסיטואציות חדשות. כך, לדוגמה, פעוט עם מזג מעוכב ימנע ממשחק בצעצוע חדש או מיצירת קשר עם ילד שאינו מוכר לו, לעומת פעוט שאינו בעל מזג מעוכב. מחקרי אורך ומחקרים רטרוספקטיביים מצביעים על כך שמזג מעוכב מהווה גורם סיכון להפרעת חרדה חברתית. מחקרים אחרים מצביעים על מזג זה כעל גורם סיכון להפרעות חרדה באופן כללי ולא דווקא לחרדה חברתית. ייתכן וחלק מהשונות בתוצאות מחקרים אלה נובעת מכך שההגדרה למזג מעוכב אינה ספציפית דיה ויש להבחין בין מזג מעוכב בסיטואציות חברתיות למזג מעוכב שמתבטא בסיטואציות לא חברתיות. חשוב לציין, כי מזג מעוכב אינו מהווה גורם סיכון מספיק או הכרחי ליצירת ההפרעה. ממצא זה עולה בקנה אחד עם התפישה ההתפתחותית (Developmental psychopathology). לפי תפישה זו, תוצא התפתחותי מסוים יכול לנבוע ממגוון רחב של גורמים תחיליים (עקרון ה-Equifinality).

מחקר פרוספקטיבי שבוצע לאורך עשר שנים ביותר מ-2,000 ילדים ומתבגרים, הדגים כי חרדה חברתית מעלה באופן משמעותי את הסיכון ללקות בדיכאון. נכחצית מהצעירים שלקו בחרדה חברתית אובחנו גם כלוקים בדיכאון. המנבא המובהק ביותר בקרב אלה שלקו בחרדה חברתית ומאוחר יותר אובחנו גם כלוקים בדיכאון היה מזג מעוכב בילדות

אחוז) עונים לקריטריונים של חרדה חברתית וקרוב לוודאי שמדובר בווריאנט קיצוני של חרדה חברתית. לאחרונה, מבוצעים מחקרים המשווים בין ילדים הלוקים בחרדה חברתית בלבד לכאלה הלוקים בשילוב של חרדה חברתית עם אילמות סלקטיבית, במטרה לחקור את הדומה והשונה בין שתי קבוצות אלו.

אבחון

קיימים מספר שאלונים ספציפיים לחרדה חברתית בילדים ובמתבגרים. לדוגמה, גירסה מותאמת לילדים של שאלון ליכוביץ LSAS-CA (Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents). השאלון כולל 24 פריטים שחציים מתארים סיטואציות ביצועיות (כגון לדבר בקול בכיתה) וחציים מתארים סיטואציות חברתיות (כגון להסתכל בעיניים של מישהו שאינך מכיר טוב). כל אחת מהסיטואציות מקבלת ציון בשני מישורים - מידת החרדה שהיא מעוררת ותכיפות ההימנעות מפעילות זו. השאלון פשוט למילוי ובעל מאפיינים פסיכומטריים טובים. שאלון נוסף הוא SPAI-C (Social Phobia and Anxiety Inventory for Children) אשר נבנה בהתאם לקריטריונים של ה-DSM-IV (ספר האבחנות הפסיכיאטריות האמריקאית, היוצא לאור על ידי האגודה הפסיכיאטרית האמריקאית, המרכז את כל ההפרעות הנפשיות, תסמיניהן ואופני הטיפול) לאבחנת ההפרעה. שאלון סקר קצר יותר שפורסם לאחרונה נקרא SPIN (Social Phobia Inventory) ונמצא כי הוא רגיש וספציפי להפרעת חרדה חברתית. נמצא במבוגרים כי שלוש שאלות מתוך שאלון

עוררות של המערכת הסימפטטית (כגון פלפיטציות, רעד והזעה) וכן הסמקה ובחילה בעת חשיפה או ציפייה למפגש חברתי.

כמחצית מהילדים הלוקים בהפרעה מודאגים ממגוון של סיטואציות חברתיות (Generalized social anxiety disorder) ואילו אצל השאר היא מוגבלת לסיטואציה מובחנת יותר, כגון קריאה בקול לפני הכיתה (Non-generalized social anxiety disorder). הצורה המוכללת חמורה יותר ובעלת נטייה משפחתית מובהקת יותר. צורה זו גם מופיעה באופן שכיח עם תחלואה נלווית. ההפרעות השכיחות המתלוות לחרדה חברתית הן הפרעות חרדה אחרות ודיכאון. מחקר פרוספקטיבי שבוצע לאורך עשר שנים ביותר מ-2,000 ילדים ומתבגרים, הדגים כי חרדה חברתית מעלה באופן משמעותי את הסיכון ללקות בדיכאון. כמחצית מהצעירים שלקו בחרדה חברתית אובחנו גם כלוקים בדיכאון. המנבא המובהק ביותר בקרב אלה שלקו בחרדה חברתית ומאוחר יותר אובחנו גם כלוקים בדיכאון היה מזג מעוכב בילדות (Behavioral inhibition). קיימים מספר דיווחים על כך שחרדה חברתית עשויה לשמש גורם מגן מפסיכופתולוגיות מסוימות. הודגם, כי קיים קשר הפוך בין ביישנות לאלימות. כמו כן, במחקר מסוים במתבגרים הודגם כי אלה שלקו בהפרעת חרדה חברתית השתמשו פחות בסמים יחסית לחבריהם. מצד שני, קיימים מספר רב יותר של מחקרים המצביעים כי הפרעות חרדה בכלל, ובהן גם חרדה חברתית, מגבירות את הסיכון לשימוש בחומרים ממכרים מרגיעים (בנווריאופנים, אלכוהול וכדומה).

הנושא של אילמות סלקטיבית (Selective mutism) והקשר האפשרי לחרדה חברתית זוכה לאחרונה לעניין רב. אילמות סלקטיבית מתבטאת בכך שהילד או הילדה הלוקים בה אינם מדברים כלל במצבים מסוימים (למשל בבית הספר) ומצליחים לדבר במצבים שבהם הם מרגישים בטוחים יותר (למשל, עם בני המשפחה). ההפרעה מסווגת כ-Other disorders of childhood ולא כהפרעת חרדה. בעבר, נקראה ההפרעה אילמות אלקטיבית (Elective mutism), שם שהדגיש כביכול בחירה לא לדבר והתנהגות מתנגדת ומרדנית. כיום, התפיסה היא שהילדים שותקים בסיטואציות חברתיות בשל רמת חרדה גבוהה ולא דווקא בשל מרדנות. רובם המכריע של הלוקים באילמות סלקטיבית (קרוב ל-100

דהיינו, קיימים מגוון מסלולים (גורמי סיכון) שילד הפוסע בהם עלול להגיע להפרעת חרדה חברתית. עיקרון נוסף הוא כי תוצאות שונות יכולות לנבוע ולהתפתח מאותה נקודת פתיחה (עיקרון ה-Multifinality). קיימות גם מספר נקודות במסלולים אלה שבהן ניתן להסיט את הילד מדרכו (גורמים מגנים) ולמנוע את הופעת ההפרעה. מהתפישה ההתפתחותית נובע מודל מורכב שבו מגוון נקודות פתיחה ומסלולים מובילים באופן ייחודי להופעה (או מניעה) של המחלה אצל הפרט המסוים. דוגמה אפשרית אחת למהלך התפתחותי של חרדה חברתית היא ילד שנולד עם מזג מעוכב וגדל במשפחה שבה הוריו חרדים. מסגרת זו עלולה לגרום להתפתחות של דפוס התקשרות (Attachment) בלתי בטוח. כיוון שדפוס יחסים מוקדם זה מהווה את המודל להתקשרויות חברתיות בעתיד, עלול ילד זה להתקשות ביצירת קשרים חברתיים עם בני גילו. ההימנעות מקשרים חברתיים והבידוד החברתי מונעים ממנו הזדמנויות להתאמן ולפתח את כישוריו החברתיים. בשל ערנותו ליכולתו החברתית הנמוכה, עלול ילד זה להמשיך ולהסתגר ולהימנע מאינטראקציות חברתיות. כך נוצר מעגל קסמים שלילי שמשמר את ההפרעה.

בשנים האחרונות גדלה הבנתנו בנוגע להשפעה ההורית על ההתפתחות החברתית בילדים. תצפיות לבחינת דפוס התקשרות בין ילדים להורים מצביעות על קשר בין דפוס הורי שולט בעודף (כפי שהתבטא, למשל, בהרכבת פאול או במשחק חופשי) ובין ביישנות וחרדה חברתית בילדים. ממצאים אלה נתמכים גם במחקרים רטרוספקטיביים. במחקרים אלה ציינו מבוגרים עם חרדה חברתית שהוריהם נטו לייחס חשיבות רבה לדעתם של אחרים ונהגו לגונן בעודף ולרסן, יחסית לקבוצות ביקורת. עם זאת, חשוב לציין שלא ניתן להקיש שדפוס הורות מסוים מוביל להתפתחות הפרעת חרדה חברתית. הקשר הורה-ילד הוא דו-סטרי. ייתכן שדפוס הורי מגונן בעודף מעורר הימנעות חברתית וביישנות אצל הילד. ייתכן גם שילד עם מזג מעוכב יתקשה בצורה מסוימת עם הוריו ויעורר התנהגויות מגוננות ומרסנות אצלם.

קשר נוסף שמעצב ומשפיע על ההתפתחות החברתית של הילד הוא הקשר עם בני גילו, אך תחום המידע ביחס לכך מועט יחסית. הבנת הגורמים המשפיעים על ההתפתחות

המזג שנחקר רבות זוהה כקשור להפרעת חרדה חברתית הוא מזג מעוכב. מזג זה ניכר בגיל הינקות ומתאפיין בנטייה לחשוש ולהימנע מסיטואציות חדשות. כך, לדוגמה, פעוט עם מזג מעוכב ימנע ממשחק בצעצוע חדש או מיצירת קשר עם ילד שאינו מוכר לו, לעומת פעוט שאינו בעל מזג מעוכב.

החברתית בילדים ובמתבגרים עשויה להוביל לדרכי התערבות ומניעה ולטיפול בחרדה חברתית. לדוגמה, נמצא שצימוד ילדים מקובלים חברתית לילדים חרדים מוביל לעלייה בסטטוס החברתי של האחרונים ולשיפור במיומנויות החברתיות שלהם.

קיימת שונות בתפישה של מודלים קוגניטיביים לעומת מודלים התנהגותיים לגבי התפתחות ושימור ההפרעה. מודלים קוגניטיביים מדגישים הטיות בחשיבה ופרשנות שלילית לאירועים חברתיים אצל הלוקים בהפרעה. הודגם, למשל, כי ילדים חרדים נוטים פחות לצפות לתוצאה חיובית ממפגשים חברתיים. במחקר אחר הוצגו לילדים ומתבגרים סיפורים המציגים תרחישים חברתיים עמומים. ילדים ומתבגרים עם חרדה חברתית נטו להזדרז לפרש סיפורים אלה כמאיימים, לעומת קבוצת ביקורת. המודלים ההתנהגותיים מדגישים כנגד זאת את הליקוי במיומנויות החברתיות של צעירים עם חרדה חברתית. דוגמה לליקויים שהודגמו בתצפיות הם זמן תגובה ארוך יותר כתגובה למסר חברתי, שתיקות והפסקות ארוכות במשימה של קריאה בקול לפני קהל ועוד. על פי תפישה זו, הפרשנות השלילית שמייחסים ילדים אלה לסיטואציות חברתיות אינה נובעת מהטיה בחשיבה אלא מבוססת על ניסיון אובייקטיבי. קרוב לוודאי, כי המציאות מורכבת משילוב של היבטים אלה. רוב הטיפולים הקוגניטיביים-התנהגותיים משלבים התערבויות לכל אחד משני הגורמים המצוינים.

בשנים האחרונות מצטברות עדויות נירואנטומיות על החשיבות של האמיגדלה ומסלולים קורטיקו-לימביים בהפרעה. מחקר קלאסי הדגים פעילות יתר של האמיגדלה כתגובה לפרצופים חדשים (לעומת פרצופים

מוכרים) במבוגרים אשר סווגו כהיותם פעוטות כבעלי מזג מעוכב. מחקר נוסף הדגים במבוגרים זרימת דם מוגברת באמיגדלה ובהיפוקמפוס בעקבות משימות של דיבור בפני קהל, לעומת קבוצת ביקורת. ירידה בזרימת הדם המוגברת באזורים אלה התרחשה לאחר טיפול קוגניטיבי התנהגותי או טיפול תרופתי, אך לא בקבוצה שלא זכתה לטיפול. מחקרים גנטיים מצביעים על מרכיב תורשתי בהפרעה. צוינו מספר גנים שעשויים להיות מעורבים בהפרעת חרדה בכלל ובהן חרדה חברתית. כמה מהמחקרים מנסים לבדוק קשר לאנדופנוטיפים (דהיינו סמנים ביולוגיים פחות מורכבים ובעלי תורשה מובהקת יותר) אפשריים, כגון ביישנות, ולא לאבחנה של חרדה חברתית. מחקר שבוצע בארץ על ידי ד"ר אריאל וחבריה הדגים קשר בין האלל הארוך של הפרומוטור לטרנספורטר של סרוטונין (5HTTLPR) ובין ביישנות בקרב ילדים בבית ספר יסודי. מחקרים אחרים הצביעו על גנים ממערכות מונואמיניות אחרות וכן על גנים גלוטמינרגיים ואחרים. נכון להיום, לא הודגמה זיקה משמעותית לגן ספציפי וקרוב לוודאי שההפרעה מתווכת על ידי מספר גנים שתורמתו של כל אחד קטנה מאוד יחסית.

טיפול

חלק ניכר מהמידע המבוסס שקיים לגבי טיפול בחרדה חברתית בילדים ומתבגרים נגזר ממחקרים שבוצעו במדגמים של ילדים ומתבגרים שלקו במגוון של הפרעות חרדה ובכללן גם חרדה חברתית. בשנים האחרונות בוצעו מספר מחקרים מבוקרים שכוונו באופן מובחן לחרדה חברתית. שני הטיפולים שנמצאו כיעילים במחקרים מבוקרים הם טיפול בתרופות מעכבות קליטה מחדש של סרוטונין וטיפול קוגניטיבי התנהגותי. המחקר התרופתי המבוקר הגדול ביותר שנערך לילדים ומתבגרים הלוקים בחרדה חברתית כלל יותר מ-300 משתתפים. המחקר היה כפול סמיות והושוו בו טיפול ב-paroxetine לפלצבו. כ-75 אחוז מהילדים שטופלו בתרופה הפעילה הגיבו באופן מספק, פי שניים יותר מאשר בקבוצת הפלצבו. לא נצפו תופעות לוואי חמורות והתרופה נסבלה היטב על ידי הילדים. נושא הבטיחות של תרופות נוגדות דיכאון בקבוצת הגיל הצעירה והסיכון שהן נושאות לגבי אובדנות עורר סערה ציבורית ועדיין נמצא במחלוקת. מחקרים בבנוורדיאופין

להתפתחות החברתית התקנה בילדים ומתבגרים. נצבר גם ידע בנוגע לגורמי הסיכון להתפתחות של חרדה חברתית, מהלך המחלה ודרכי הטיפול בה. עם זאת, רב עדיין הנסתר על הגלוי. הבנתנו דלה יחסית לגבי גורמי הסיכון וכמעט ואינה קיימת כלל לגבי גורמי החוסן שעשויים להגן מפני התפרצות ההפרעה. כמו בכל הפרעות החרדה בגיל הצעיר, רוב הילדים הלוקים בהפרעה אינם מאובחנים ועוד פחות מהם זוכים לטיפול המבוסס על מחקרים אמפיריים. איננו יודעים עדיין לנבא מי יגיב לטיפול מסוים ומי לא. ומהם הגורמים המשפיעים על תהליך זה. מתכונת הטיפול המיטבית גם היא אינה ברורה עדיין, אך נראה כי שילוב של בני ברית כגון חברים ובני משפחה בתהליך הטיפולי עשוי לשפר את תוצאותיו. כמו כן, רוב המחקרים מציינים אחוזי תגובה אך אינם מודדים שינוי באיכות החיים בעקבות הטיפול השונים. אנו מקווים כי בעתיד הנראה לעין, נשפר את יכולתנו לאתר את הילדים בסיכון ולהתערב בדרכים יעילות ובטוחות.

לורה, גיבורת המחזה "כבר הזכוכית", נותרת חרדה ובודדה. המחזה, שהתפרסם בשנת 1945, מסתיים בצורה עגומה וחסרת מוצא. יתכן וניתן להוסיף כיום מערכה נוספת למחזה, מערכה שבה איש מקצוע עוזר ללורה ולמשפחתה להתמודד בצורה טובה יותר עם קשייהם, כולל החרדה החברתית.

ד"ר בני רוטברג, פרופ' אבי ויצמן, המרכז לבריאות הנפש גזה, פתח תקוה

הכרת תודה: המחברים מודים לגברת סטלה קלמנר מהמרכז לבריאות הנפש גזה על עזרתה בהכנת המאמר.

בצורה מספקת בקבוצת הטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי לעומת 36 אחוז שטופלו בתרופה ושישה אחוז בלבד בקבוצת הפלצבו. ההישגים של רוב המשתתפים במחקר זה נשמרו גם לאחר תקופת מעקב של שנה.

ביקורת וספקות

שאלת ה"פסיכואימפריאליזם", דהיינו אימוץ התנהגויות שונות לחיק הפסיכיאטריה, עולה גם בהקשר לחרדה חברתית. לפני פחות ממאה שנה הוכרו 59 הפרעות פסיכיאטריות על ידי ה-American Psychiatric Association. ב-1952 עלה המספר ל-128 הפרעות וכיום DSM-IV מציין 347 קטגוריות. היכן הגבול בין הנורמלי לחולי? לפני דור אחד, להיות ביישן נחשב בחברה לאופי מופנם ולא למחלה. מבקרים מציינים את עיקרון ה-Harmful dysfunction להגדרת מחלה. על פי מודל זה, מחלה מוגדרת כשיש כשל לבצע פונקציה טבעית. האם דיבור בפני קהל או תפיסת מרכז תשומת לב הם פונקציה טבעית? האין דווקא החשש להימנע ממצבים שבהם קיים סיכון של מבוכה בפומבי הוא טבעי? האם אינו מותאם אבולוציונית? אמנם החיים במאה ה-21 שונים מאלה של אבותינו הקדמונים, ביישנות עלולה לפגוע בסיכויים למצוא בן זוג ולהתקדם מבחינה אקדמאית ומקצועית, אך כך גם קומה נמוכה או עצלנות. אנשים ביישנים יכולים לבחור באורח חיים מופנם, שדורש תעסוקה פחות מאיימת מבחינה חברתית, לבחור לימודים ושיעורים שבהם אינם צריכים לדבר בפומבי וכו'. נראה, כי שאלת קו הגבול בין הנורמלי לפתולוגי עולה גם כאן, כמו בכל אבחנה פסיכיאטרית.

סיכום

בשנים האחרונות גדלה הבנתנו בנוגע

alprazolam עבור ילדים שלוקים בהפרעות חרדה ובכללן גם חרדה חברתית, לא הניבו תוצאות מבטיחות.

טיפול קוגניטיבי התנהגותי נמצא כיעיל ביותר לחרדה חברתית בקרב ילדים ומתבגרים. רובם המכריע של המטופלים אינם עונים עוד לקריטריונים לאבחנת חרדה חברתית בתום הטיפול, ויש עדויות לכך שהישגים אלה נשמרים לאורך שנה ואף יותר. הטיפול כולל את המרכיבים הקלאסיים של טיפול קוגניטיבי-התנהגותי וכן לימוד של מיומנויות חברתיות. בתכניות ללימוד מיומנויות חברתיות קיימים מרכיבים כגון פתיחה בשיחה ושימור שלה, הצטרפות לקבוצת בני הגיל, מיומנויות שיחה בטלפון, יצירת חברויות, אסרטיביות ועוד. אחת השאלות המעסיקות את המטפלים היא מהי המתכונת היעילה ביותר לטיפול בהפרעה זו. כמה מהטיפולים שבוצעו השוו טיפול קוגניטיבי-התנהגותי עם מרכיב של טיפול משפחתי, לעומת טיפול קוגניטיבי-התנהגותי שלא כלל מרכיב כזה. אין אחידות בתוצאות במחקרים השונים. חלק מחוסר העקביות מוסבר, ככל הנראה, על ידי גיל שונה של המשתתפים במחקרים. ככל הנראה, ילדים נוטים יותר ליהנות מתוספת של מרכיב התערבות משפחתי ואילו במתבגרים, התערבות משפחתית אינה תורמת באופן מובהק ליעילות הטיפול. גם לשאלה האם טיפול פרטני יעיל יותר מטיפול קבוצתי, או להיפך, אין עדיין תשובה ברורה. לאחרונה בוצע מחקר שהשווה בין טיפול קוגניטיבי-התנהגותי לבין טיפול תרופתי ב-fluoxetine ובין פלצבו. נמצא, כי הן הטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי והן הטיפול התרופתי היו יעילים בהרבה ובאופן מובהק מהפלצבו. לטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי הייתה עדיפות על פני הטיפול התרופתי. כ-80 אחוז הגיבו

רשימת מקורות

1. טנסי ויליאמס. כבר הזכוכית. מאגלית תרצה אתר. הוצאת אד-עם.
2. Arbelle S, Benjamin J, Golin M, et al. Relation of shyness in grade school children to the genotype for the long form of the serotonin transporter promoter region polymorphism. The American Journal of Psychiatry. 2003;160(4):671-6.
3. Bailey KA, Chavira DA, Stein MT, Stein MB. Brief Measures to Screen for Social Phobia in Primary Care Pediatrics. J. Pediatr. Psychol. 2006;31(5):512-521.
4. Beesdo K, Bittner A, Pine DS, et al. Incidence of Social Anxiety Disorder and the Consistent Risk for Secondary Depression in the First Three Decades of Life. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(8):903-912.
5. Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, et al. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2007;46(12):1622-32.
6. Chavira DA, Stein MB. Childhood social anxiety disorder: from understanding to treatment. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2005;14(4):797-818, ix.
7. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. Arch. Gen. Psychiatry. 2002;59(5):425-33.
8. Inderbitzen-Nolan H, Davies CA, McKeon ND. Investigating the construct validity of the SPAI-C: comparing the sensitivity and specificity of the SPAI-C and the SAS-A. Journal of Anxiety Disorders. 2004;18(4):547-60.
9. Masia-Warner C, Storch EA, Pincus DB, et al. The Liebowitz social anxiety scale for children and adolescents: an initial psychometric investigation. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2003;42(9):1076-84.
10. Morris TL, March JS. Anxiety Disorders in Children and Adolescents, Second Edition. 2nd ed. The Guilford Press; 2004:395.
11. Schwartz CE, Wright CI, Shin LM, Kagan J, Rauch SL. Inhibited and uninhibited infants "grown up": adult amygdalar response to novelty. Science. 2003;300(5627):1952-3.
12. Spence SH, Donovan C, Brechman-Toussaint M. The treatment of childhood social phobia: the effectiveness of a social skills training-based, cognitive-behavioural intervention, with and without parental involvement. Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines. 2000;41(6):713-26.
13. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. Lancet. 2008;371(9618):1115-25.
14. Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Paroxetine in Children and Adolescents With Social Anxiety Disorder. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(11):1153-1162.
15. Wakefield JC, Horwitz AV, Schmitz MF. Are we overpathologizing the socially anxious? Social phobia from a harmful dysfunction perspective. Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie. 2005;50(6):317-9.
16. Wessely S. How shyness became social phobia. Lancet. 2008;371(9618):1063.

אלרגיה לבוטנים והנקודה הישראלית

שכיחות האלרגיה לבוטנים בעולם המערבי הנמצאת בעלייה, מגבירה את הצורך במציאת טיפול הולם למחלה זו. קיימת סברה, אשר נבדקת במחקר, כי חשיפת תינוקות לחטיפי בוטנים בגיל מוקדם, גורמת לעמידות לאלרגיה זו



פרופ' יצחק כץ

ל ו הייתה נערכת תחרות עולמית לתואר המפוקפק של "מלכת האלרגיה למזון", אין ספק שהבוטנים היו "לוקחים בהליכה" את המקום הראשון, ולא בכדי. האלרגיה לבוטנים אחראית למקרי המוות הרבים ביותר מאלרגיה למזון, למספר גדול של סובלים (לפחות בעולם המערבי), שכיחותה בעלייה והיא מהווה את המודל השכיח ביותר למחקר בתחום האלרגיה למזון.

מספר עובדות אפידמיולוגיות: למעלה מאחוז אחד מהאוכלוסיות הנסקרות מדווחות על אלרגיה לבוטנים. נתון זה מצוי בעלייה, וסקרים מאוחרים

יותר באנגליה מדווחים על שכיחות של כמעט 2 אחוז. מספרים אלה הם נתונים המבוססים על סקרים מגיל הילדות, אולם אם ניקח בחשבון את העובדה שרק 20 אחוז מהאלרגיים "מחלימים", כלומר יכולים לאכול בוטנים בהמשך חייהם, אנו מגיעים למספרים מאוד משמעותיים. אפס כי מספרים אלה לא מבטאים את החומרה של האלרגיה לבוטנים. בוטנים היו אחראים ל-59 אחוז מתוך 63 מקרי מוות מאלרגיה למזון בארה"ב! באנגליה, לעומת זאת, אכילת בוטנים גרמה "רק" ל-3.14 אחוז ממקרי המוות מאלרגיה למזון. למעשה, ברוב המכריע של המקרים

שהסתיימו במוות הנפגעים היו מודעים לכך שהם אלרגיים. מדוע, אם כן, הם נחשפו? מסתבר, כי חשיפה לא מכוונת לבוטנים מתרחשת בלמעלה מ-14 אחוז מהאלרגיים. הבה נחשב: אם במדינה כמו ארה"ב יש כ-250,000,000 תושבים ומהם סובלים מאלרגיה לבוטנים 2 אחוז הרי שיהיו כ-5,000,000 אנשים האלרגיים לבוטנים, אשר מהם 70,000 נחשפים באופן לא מודע לבוטנים. לעכב מספרים אלה, מספר מקרי האסון בפועל נראה אפילו סלחני, ולא ייפלא כי שלטונות ארה"ב הוציאו הוראה האוסרת על הגשת בוטנים בטיסות.

אלרגיה לבוטנים וגיאוגרפיה

מספרים אלה נכונים במיוחד בארה"ב, קנדה ואנגליה ונמוכים יותר באירופה ובאסיה ואף יותר בישראל. הבדלים אלה יכולים להיות מוסברים במספר אופנים: רקע גנטי, גורם סביבתי עם התייחסות לעלייה ברמות האטופיה במדינות מפותחות – תורת ההיגיינה – או גיל וכמות החשיפה. בהתייחס לגורם האחרון, של גיל החשיפה, בבריטניה ובארה"ב הוצאו הנחיות המנחות נשים בהריון במשפחות בסיכון לאלרגיה בכלל, להימנע מצריכת בוטנים בהריון ובתקופת ההנקה וכן ממתן בוטנים לתינוק עד לגיל 3 שנים. וראו איזה פלא – שכיחות האלרגיה לבוטנים באזורים אלו הכפילה את עצמה מאז מתן המלצות אלו, מ-1.8 אחוז. במאמר מוסגר אוסיף, כי ממצאים מדהימים אלה לא הפריעו למשרד הבריאות לפרסם המלצות דומות גם בישראל.

ביטוייה של האלרגיה לבוטנים

אלרגיה לבוטנים באה לידי ביטוי כמו כל אלרגיה למזון, רק בצורה מוקצנת יותר. המאפיינים של אלרגיה למזון הם תגובה מיידית, סמוך מאוד לזמן החשיפה: תוך שניות, דקות ועד שעות בודדות במקרים קיצוניים. באופן מעשי, הרוב המכריע של התגובות מתרחש בתוך שניות או דקות ספורות. יתר על כן, ככל שהתגובה מהירה יותר, היא בד"כ קשה ומסוכנת יותר. לכן ברור, כי תלונות על תופעות שונות המופיעות שעות או ימים לאחר צריכת המוצר, אינן יכולות להיחשב לתופעות אלרגיות.

תגובה לכמות קטנה

אלרגיה לבוטנים יכולה להופיע גם אחרי צריכה מזערית של בוטנים או אף אחרי הרחה. כמובן שהכמות הגורמת לתגובה שונה מאדם לאדם ותלויה במידת רגישותו. ככל שכמות קטנה יותר גורמת לתגובה, החולה יותר רגיש. עם זאת, אדם המסוגל לאכול כמות "יפה" של בוטנים, כמו חבילת במבה או רבע שקית בוטנים, אינו יכול להיחשב אלרגי, אם רגישות לבוטנים יכולה להתבטא בכמויות נמוכות של 0.1 מיליגרם! רוב האלרגיים יגיבו לכמויות של עד 2 גרם. למטרות מעשיות ניתן לומר כי מי שלא מגיב ל-5 גרם בוטנים, כנראה אינו אלרגי למרות שהמבחן הפורמאלי מדבר על 10 גרם.

סימני התגובה

אלרגיה לבוטנים מתבטאת בתגובה באיברי המטרה הבאים: לשון וחלל הפה, עור, מערכת נשימה עליונה, מערכת נשימה תחתונה, מערכת עיכול ומערכת קרדיווסקולרית.

• **לשון וחלל הפה:** אדם אלרגי הנחשף למזון המכיל בוטנים, יחוש לעיתים קרובות עקצוץ מידי במגע המזון עם הלשון או ריריות חלל הפה. לעיתים זהו הסימפטום היחיד. במקרים אלו מדובר ב-Oral allergy syndrome. במקרים אחרים זו מערכת הגנה טבעית, המתריעה מפני המשך החשיפה.

• **עור:** פריחה המופיעה באזור המגע או באזורים מרוחקים היא ההתבטאות השכיחה ביותר של האלרגיה למזון. יש להבדיל בין מספר סוגי תגובות. הראשונה היא אורם מקומי, בד"כ באזור המגע של המזון עם העור. האזור השכיח ביותר הוא סביב הפה. זו תגובה שאינה מעידה בהכרח על אלרגיה אלא רק על ריגוש (sensitization) – ראה להלן בסעיף האבחון. לעומת זאת, חרלת ממושטת (urticaria) מעידה על אלרגיה סיסטמית ומהווה הוכחה ברורה לאלרגיה היכולה לסכן חיים. החרלת, כאמור, מופיעה תוך דקות מהחשיפה ומתבטאת בגרד עז ותחושת אי נוחות כללית באזור הפריחה. שכיח גם שמתלוננים על תחושת גרד בלוע ובריריות. צורה חמורה יותר היא הופעת חרלת יחד עם בצקות – אנגיואדמה. זו, למעשה, תמונה דומה אך שונה בעיקר כמותית. החרלת מופיעה כתוצאה מהפרשת חומרים מתאי פיתום, כאשר העיקרי בהם הוא היסטמין. חומרים וזואקטיביים אלו גורמים לוואזודילטציה עם "דליפת סרום" מכלי הדם לאזורים שמחוץ לכלי הדם. כאשר דליפה זו גדולה יותר, נוצרת בצקת אשר מתאפיינת בתחושת לחץ וכאב מקומי וזאת בנוסף לגרד.

• **מערכת נשימה עליונה:** סימפטומים במערכת הנשימה העליונה לאחר אכילת בוטנים מתבטאים בנזלת, עיטושים, דמעת ושיעול. סימפטומים אלה מראים על רגישות גבוהה יותר מאשר ממצאים המוגבלים לעור. ברוב המקרים, יש גם תסמינים בעור. צורה חמורה של פגיעה בדרכי נשימה עליונה היא הופעת סטרידור.

צורה חמורה עוד יותר היא תסמינים של מעורבות דרכי נשימה תחתונה עם הופעת קושי נשימה עם ממצאים המתאימים לאסתמה.

• **אנאפילקסיס:** הצורה הקשה ביותר של התגובה האלרגית היא הופעת תסמינים

קרדיאליים כלליים עד כדי ירידת לחץ דם, איבוד הכרה ומוות.

חלק מתסמינים אלה מלווים בהקאות וכאבי בטן, כביטוי למעורבות מערכת העיכול.

הנה כי כן, אלרגיה לבוטנים יכולה להתבטא בספקטרום רחב של תופעות כאשר בחולה הספציפי באירוע הבודד יופיע כל הסימנים או רק חלקם. סיכון גבוהה במיוחד למוות קיים אצל אלרגיים לבוטנים הסובלים מאסתמה.

אבחון

אבחון האלרגיה לבוטנים אינו שונה מאבחון אלרגיה אחרת למזון.

החשד מתעורר בדרך כלל, בגיל יחסית צעיר (במדינות המערב בסביבות גיל 18-24 חודש, גיל בו מתחילים הפעוטות לאכול לחם מרוח בחמאת בוטנים).

תבחין עור עם תמצית מאשש בדרך כלל קיום נוגדנים סגוליים מסוג IgE לבוטנים. לחילופין, ניתן להיעזר בבדיקת דם בה נמדדים נוגדנים סגוליים מסוג IgE כנגד בוטנים. תבחין העור יכול להתבצע בכל גיל והנו אמן כאשר יש אלרגיה לבוטנים. תבחין עור שלילי שולל אלרגיה לבוטנים אם כי, במקרה של סיפור משכנע מאד, כדאי לבדוק פעמיים ואף לעשות תגר.

לא כל מי שיש לו תבחין עור חיובי לבוטנים או נוגדנים סגוליים מסוג IgE לבוטנים הוא אכן אלרגי. תוצאה חיובית בתבחין מצביעה רק על ריגוש (sensitization), אולם עדות לריגוש יחד עם מהלך קליני אופייני מספקים בד"כ לאבחנה. במקרים בהם יש ספק וגם לצרכי מחקר, ניתן לבצע גם מבחן תגר (challenge). במבחן זה, חושפים את הנבדק למינונים גדלים והולכים של בוטנים, עד אשר מופיעה תגובה. למחמירים, על מנת למנוע השפעות של חרדה והשפעות אחרות, ניתן לבצע תגר סמוי או כפול סמויות, בו הנבדק והבודק בהתאמה, אינם יודעים מה החומר שמקבל הנבדק, האם הוא מקבל אכן חומר/אבקה מבוטנים או אבקת דמה (איבוב). זהו המבחן האמין ביותר. אם כן, אבחנה מוחלטת וודאית מבוססת על תיאור מאורע של תגובה מיידית לאחר אכילת בוטנים – הוכחת קיום נוגדנים לבוטנים מסוג IgE אצל החולה ומבחן תגר חיובי.

לאחר האבחנה

ההנחיות חייבות לכלול אזהרה להימנעות מוחלטת ממגע עם מזון המכיל בוטנים, אף

במינונים קטנים ובכל הצורות, אם כי יש הטוענים שבוטנים קלויים הם האלרגיים ביותר.

ברוב המקרים, יש לצייד את החולה או את משפחתו במזרק אדרנלין להזרקה אוטומטית. (בארץ מצוי ה-Epipen) לשימוש בעת חרום. במקרה של פעוטות וילדים צעירים, יש ליידע את כל הסובבים בדבר הסיכון בחשיפה לבוטנים.

בניגוד לאמונה הרווחת, אין אלרגיה צולבת ברוב המכריע של המקרים בין בוטנים לקטניות אחרות. 95 אחוז מהאלרגיים לבוטנים יוכלו לסבול לקטניות אחרות. היוצא מן הכלל הינו כנראה תורמוס Lupine. ילדים עם אלרגיה לבוטנים, יכולים להיות אלרגיים בשכיחות גבוהה יחסית לאגוזי עץ, במיוחד אגוזי ברזיל.

יש להדריך את החולים או את הוריהם לבדוק תוויות מזון, לראות אם אין בוטנים במרכיבים אם כי אין לסמוך על האמור בתוויות באופן מוחלט.

פרוגנוזה

20 אחוז מהאלרגיים לבוטנים יחלימו. החלמה תוכל להסתמן ע"י החלשות הסימנים לנוגדים סגוליים מסוג IgE וזאת ע"י ירידה בגודל התגובה העורית או ברמת הנוגדים הסגוליים בדם. במקרים כאלה, רצוי לעשות תגר מזון על מנת להוכיח כי האלרגיה חלפה. אין לעשות תגר אם אין סימנים להפחתת ברמת האלרגיה.

מי בסיכון? לרוב, אין אפשרות "לנחש" מי עלול לפתח אלרגיה לבוטנים. כאמור, אלרגיה זו מתרחשת בדרך כלל לפני גיל שנתיים. עם זאת, ניתן להצביע על שתי קבוצות סיכון אשר לגביהן יש לנקוט באמצעי זהירות בחשיפה. הקבוצה הראשונה הם בני משפחה מקרבה ראשונה של חולים. 7 אחוז מהאחים הצעירים של ילדים עם אלרגיה לבוטנים יסבלו אף הם. גם אלה אשר החלימו מאלרגיה לבוטנים צריכים לחשוש. אחוז דומה - כ-7 אחוז מהילדים שכבר "החלימו" מאלרגיה לבוטנים - עלולים לחזור ולסבול מאלרגיה לבוטנים בהמשך חייהם.

טיפול נוספים

הבעיה הקשה של אלרגיה לבוטנים מציבה בפני המערכת הרפואית אתגר - לנסות טיפולים שהם יותר פעילים מאשר הימנעות מוחלטת והצטיידות במזרק אדרנלין אוטומטי.

הואיל ומדובר במחלה על רקע אימונולוגי, היה חשוב לזהות את החלבונים האחראים. ואכן זוהו 8 חלבונים אלרגיים המכונים Ara h 1-8.

כאשר החשובים ביניהם הם Ara h 1,2,3. טיפול חיסוני שגרתי ע"י הזרקות תת עוריות נוסה בתחילת שנות ה-90, אולם ננטש עקב תופעת לוואי קטלנית אחת (אשר נבעה מטעות אנוש) ויעילות חלקית.

טיפול חיסוני לא סגולי נוסה בהצלחה לא מועטה ע"י הזרקת anti IgE רקומביננטי, אולם יצור החומר שאתו בוצע הניסוי, הופסק. בשוק קיים כבר תכשיר מסחרי של anti IgE רקומביננטי (Xolair) המאושר לשימוש טיפולי באסתמה. ניסוי הבודק יעילות תכשיר זה באלרגיה לבוטנים הופסק ללא דיווח על תוצאות.

לאחרונה, נוסו טיפולים חיסוניים דרך הפה (Oral immunotherapy) OIT ותת לשוני SLIT (Sublingual Immunotherapy) - אולם גם טיפולים אלה לא הגיעו לשלב מעשי למרות ממצאים התחלתיים מבטיחים. שלוש טכניקות חיסוניות אולטרא-מורניות מספקות דלק למחקר. האחת, שימוש בחלבונים שעברו מודיפיקציה כך שיהיו אימונוגניים ולא אלרגניים - Engineered (mutated) recombinant protein - המבוססת על שלושת החלבונים האלרגיים העיקריים Ara h 1-3 כאשר הם מסונתזים בחיידק. חיסון זה כבר נוסה בהצלחה חלקית בעכברים.

גישה שנייה כוללת חיסון עם חלקי חלבון Peptide immunotherapy. גם גישה זו הראתה תוצאות מבטיחות בחיידקים אולם בשש השנים האחרונות אין פרסומים בנושא, דבר היכול להעיד על אכזבה או על אימוץ מסחרי... שתי גישות נוספות כוללות השפעה ברמת ה-DNA על ידי Plasmid DNA המקושר לחלבון האלרגי או ע"י Immunostimulatory oligodeoxynucleotide-based immunotherapy. דיון מפורט בשיטות מולקולאריות אלו יהיה מעבר להיקף מאמר זה אולם אני מאמין שהקוראים המתעניינים יוכלו למצוא חומר על פי מילות המפתח.

מניעה ראשונית

כל השיטות שהוזכרו, מטפלות באלרגיה לאחר שהתנחלה. מה לגבי מניעה ראשונית?

השאלה מדוע באוכלוסיות מסוימות שכיחה האלרגיה לבוטנים ובאחרות לא, נחקרה רבות. בסין, לדוגמא, צריכת הבוטנים אינה נופלת מזו שבארצ"ב. גם ייצוג החלבונים האלרגיים

בבוטנים בסין אינו שונה מזה שבארצ"ב. למרות שניתן להשפיע על התבטאות וריכוז החלבונים האלרגיים באמצעות קלייה (roasting) של הבוטנים, והעלאת ריכוז החלבון האלרגי עד פי מאה - נראה שההסבר לא טמון בכיוון זה.

מדינת ישראל שותפה בתרומה המדעית לחקר האלרגיה לבוטנים. במחקר שנערך בשנים האחרונות ע"י שתי קבוצות, האחת מאנגליה בהובלת ד"ר גדעון לק והשנייה בישראל על ידי הקבוצה בראשותי, אישרנו את העובדה כי שכיחות האלרגיה לבוטנים בישראל נמוכה בהרבה מזו שבאנגליה. אגב, גם באנגליה נבדקו ילדים יהודים בגילאי 4-18 כמו בישראל, כך שהגורם הגנטי נשלל במידה רבה. יתר על כן, הוכחנו כי הרגלי התזונה של תינוקות בישראל שונים מהותית מאלה שבאנגליה ביחס לצריכת בוטנים. למרות האינסטינקט הראשוני שאומר כי באנגליה צורכים הרבה בוטנים ע"י חשיפה לממרח חמאת בוטנים, נמצא כי בישראל נחשפים תינוקות בגיל מאד צעיר של 6-9 חודשים לחטיפים מכילי בוטנים. יש מקום לסברה כי חשיפה זו מפתחת עמידות לאלרגיה לבוטנים. ואכן, ה-NIH אישר ומממן מחקר באנגליה בו נבדקת השערה זו. באזורים מוגדרים החלו להאכיל תינוקות בחטיפי בוטנים באופן מכוון. בעוד מספר שנים לא רב, נוכל לבשר על תוצאות ניסוי מעניין זה.

בכיוון זה מתבצעות כיום עבודות מאירופה ומארה"ב, בהן נוקטים בשיטה של "השריית עמידות" (Induction of tolerance). בניגוד למניעה ראשונית, מנסים להשרות עמידות שניונית ע"י מתן בהשגחה של כמויות הולכות וגדלות של סוג המזון. גישה זו חייבת להתבצע בהשגחה צמודה והצלחתה תלויה במתן רציף ויומיומי. כדי לסבר את האוזן, נאמר שניסוי שנערך בגרמניה והצליח באחוז ניכר של החולים, כלל אשפוז למשך 60 יום. הניסוי נערך לגבי חלב פרה ויתכן ואפשר יהיה להעתיקו למזונות נוספים. אנו עוקבים אחר הדיווחים הפומביים, מתעדכנים מאחורי הקלעים ומקוים שנוכל להכריז על תוכנית כזו במרכזנו אולם בתנאי אשפוז יום. יש למה לצפות...

פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

טיפול בספסטיית בילדים באמצעות רעלן בוטולינום

הזרידה בספסטיית במהלך 3-4 החודשים לאחר ההזרקה מאפשרת להשיג הישגים מוטוריים, לשפר טווחי תנועה וכן את תפקוד הילד.

עקרונות הטיפול

הבוטוליטם הוא רק אחד האמצעים העומדים לרשות הקלינאי בטיפול בספסטיית. אמצעים אחרים הם, כאמור לעיל, טיפולי הפיזיותרפיה ובמקביל השימוש בסדים, בתרופות סיסטמיות ובניתוחים. הצוות המטפל בספסטיית צריך להשתמש בכל אמצעי הטיפול ולא רק באמצעי אחד בכדי לשלוט בספסטיית ולאפשר לילד להתקדם בתפקוד. ניתן להשוות את הטיפול בספסטיית לנגינה בפסטר, בה יש להשתמש בכל אצבעות היד בכדי להפיק מנגינה נעימה לאוזן ותוצאה טובה. מבחינה אידיאלית, לכל אמצעי טיפולי יש זמן מתאים. בגיל הצעיר מאד, פחות מ-18 חודשים יש התוויה לטיפול פיזיותרפיה וסדים. החל מגיל 18 חודשים מתווסף הטיפול ברעלן בוטוליטם לסל הטיפולים העומד לרשות הצוות המטפל. אנו משתדלים להימנע מניתוחים ולהשתמש באמצעי זה רק בגילאים מתקדמים, רצוי מעל גיל 10 שנים.

את הטיפולים בספסטיית ניתן לחלק למקומיים וכלליים, ולחלופים וקבועים. טיפולים מקומיים הם אלו המשפיעים על קבוצת שרירים אחת או שריר אחד ואילו טיפולים כלליים משפיעים על הגוף כולו; טיפולים בעלי השפעה חולפת הם אלו שפעולתם על השריר הספסטי אורכת מספר חודשים או פחות מכך, ואילו טיפולים קבועים הם אלו שהשפעתם על השריר קבועה. רעלן הבוטוליטם הוא דוגמה לטיפול מקומי בעל השפעה חולפת. טיפולים ניתוחיים הם מקומיים וקבועים. יש רופאים המשתמשים ברעלן הבוטוליטם כסימולטור של תוצאות הניתוח, לפני קבלת החלטה סופית על ביצוע ניתוח.

טכנולוגיה חשובה נוספת לקבלת החלטות טיפוליות בילדים עם שיתוק מוחין היא מעבדת התנועה. מעבדת התנועה מאפשרת ניתוח מרוק של ההליכה אך דורשת זמן רב ושיתוף פעולה של הילד ולכן אינה מותנית לפני גיל 5 שנים. עם זאת, צילומי וידאו של ההליכה אפשריים גם בגיל מוקדם יותר ומאפשרים ניתוח טוב יותר של ההליכה מאשר צפייה ישירה במרפאה. מומלץ לכל העוסקים בטיפול בספסטיית להצטייד בצידוד וידאו שהוא זול יחסית ומאפשר ניתוח מרוק של ההליכה וקבלת החלטות נכונה יותר.

קביעת ההתוויה לחזקת הרעלן מוחית התייעצות עם הצוות הפרה-רפואי המטפל בילד ובדיקה של

מהו רעלן הבוטולינום?

רעלן הבוטוליטם זוהה כטורם המעורב במוות מהרעלות מזון כבר במאה ה-19. התיאור הראשון של הרעלן, על ידי Justus Kerner כלל הערכות מדויקות מאד על מנגנון הפעולה של הרעלן ואף התוויות קליניות אפשריות לשימוש בו. הרעלן עצמו זוהה רק לאחר מלחמת העולם השנייה, במהלך מחקרים שנערכו בלוחמה ביולוגית, ורק ב-1967 החלו בו בניסויים קליניים. בעשור התשיעי של המאה הקודמת החל בטיפול קליני, בתחילה בבעיות עיניים ובהמשך התפשט השימוש לספסטיית ולהתוויות רבות נוספות.

רעלן הבוטוליטם הוא הדוגמה הקלאסית לדברי הנביא בפסוק "מעו יצא מתוק" (שופטים י"ד 14). רעלן הבוטוליטם הוא החומר הטוקסי ביותר הידוע לאדם, וכמות של 1 נאנוגרם יכולה להרוג עכברים. לאחר טיהור והצמדו להמאגלטינן מהוזה הרעלן פתוח טוב לטיפול בספסטיית בגיל הילדות. לרעלן הבוטוליטם קיימים מספר סוגים, כאשר המוצרים המסחריים המאושרים לשימוש בארץ הם מסוג A. רעלן בוטוליטם B נמצא בשימוש באירופה ובארצ"ב. שני המוצרים המסחריים הנמכרים בישראל נמצאים בסל הבריאות לטיפול בספסטיית בגפיים התחתונות בילדים.

התכשירים הנמצאים בשימוש בישראל הם Botox תוצרת ארה"ב ו-Dysport תוצרת בריטניה. שני התכשירים הם בריכוזים שונים כאשר היחס ביניהם הוא 3-2 יחידות Dysport ליחידת Botox. חשוב לציין, כי מעולם לא נעשו ניסויים מבוקרים להשוואה בין שני התכשירים וכי שתי החברות מעולם לא חשפו את גודל המולקולות שלהן. הנתונים שנתינו מבוססים על ניסיוני האישי, וכל רופא המתכנן להתחיל בהזרקות מחויב ללמוד היטב את הנושא בטרם יתחיל בכך.

רעלן הבוטוליטם מוזרק לתוך השריר הספסטי, ומגיע אל אזור מפגש העצב והשריר. הרעלן, המורכב משרשרת כבדה ושרשרת קלה, מתחבר לעצב, והשרשרת הקלה עוברת את דופן הרא, מתחברת לבעיות האצטיל-כולין ומונעת את שחרורו מהעצב ואת הפעלת השריר. הרעלן פעיל בתא במשך מספר חודשים. במהלך תקופה זו יצמיח תא העצב אקסונים חדשים שיתחברו לשריר ולא יושפעו מהרעלן (sprouting). בנוסף לתהליך זה יחזור גם האקסון המקורי לפעולה לאחר כ-3 חודשים.



עקרונות הטיפול וטכניקות ההזרקה

ד"ר אורי גבעון

ספסטיית מוגדרת כעלייה במתח השריר כפונקציה של מהירות מתיחתו ומלווה בערנות החושים, חולשת שרירים וירידה בקואורדינציה. ספסטיית בילדים נגרמת עקב פגיעה מולדת או נרכשת במערכת העצבים המרכזית. הפגיעות הנפוצות הן שיתוק מוחין, שאתות, עיוותי כלי דם הגורמים לדימומים, איסכמיה, פגיעה מולדת בחוט השדרה, חבלות ראש או עמוד שדרה, מחלות גנטיות כגון תסמונת Rett ועוד. הטיפול בספסטיית הוא כוללני ורב מקצועי, וכולל מספר כלים טיפוליים שיש להפעיל במקביל והם משלימים זה את זה. מטרת סקירה זאת היא להציג את הטיפול ברעלן בוטוליטם, בפרספקטיבה הנרחבת של הטיפול בספסטיית.

צוות רב מקצועי. רעלן הבוטולינים משמש בילדים עם ספסטיות, מעל גיל 18 חודשים וללא קיצור שרירים. כאשר השריר כבר מקוצר, אין התוויה לשימוש בבוטולינים ויש לפנות להארכה ניתוחית של השריר. מכאן ניתן להבין כי עדיפה התערבות מוקדמת. כאשר לילד יש ספסטיות ניכרת, אין להמתין להשפעת טיפול פיזיותרפי, שעלולה לגרום להחמצת המועד המיטבי לטיפול ברעלן. הטיפול מיועד לילדים הולכים או בעלי פוטנציאל להליכה. קביעת פוטנציאל ההליכה מתבצעת בהתבסס על בדיקת GMFCS (Gross Motor Functional Class System), המודדת את תפקוד הילד בהתייחס לגילו. המערכת יכולה לבא את ההתקדמות הצפויה בעתיד לפי התפקוד הנוכחי. הטיפול בבוטולינים מיועד בעיקר לילדים הנמצאים ב-GMFCS 1, 2 ו-3 ולחלק מזלזלים בקבוצה 4. ילדים שאינם ניידים או אינם בעלי פוטנציאל לניידות (GMFCS 5) אינם כלולים בקבוצת ההתוויה למתן רעלן בוטולינים. גם הטיפול בבוטולינים לשרירים האודקטוריים למניעת פריקת מפרק ירך בילדים אילו אינו מוצדק.

טכניקת ההזרקה

לצורך זיהוי השרירים המיועדים להזרקה יש צורך במדידה של הספסטיות בשרירים השונים. הערכת הספסטיות מבוססת על חלוקה לפי Ashworth או לפי Tardieux. שתי השיטות אינן מדויקות, אולם הן השיטות הקליניות הקיימות להערכת ספסטיות. הבדיקה לפי Ashworth מבוססת על הערכת התנגדות השריר בעת ביצוע מתיחה. סולם הציונים של שיטה זאת אינו רציף והוא מוטה לכיוון רדגות הספסטיות הגבוהות יותר. במדידה לפי Tardieux מעריך הבדק את ההפרש במידת המתיחה בין מתיחה איטית ומתיחה מהירה. כאשר ההפרש הוא 30 מעלות ומעלה יש ספסטיות משמעותית הנחשבת כהתוויה למתן בוטולינים. בדיקה זו ארוכה יותר וקשה יותר לביצוע מהבדיקה לפי Ashworth, אולם אמינותה גבוהה יותר. יש לקחת בחשבון כי ילד הנפגש עם בדיק חרש נמצא בדרגת חרדה גבוהה יותר וכי מידת הספסטיות שלו עלולה להחמיר. במקרה כזה ניתן להתרשם מספסטיות חמורה יותר, ומכאן חשיבותה הרבה של התקשורת התקינה והפתוחה עם צוות פארא-רפואי מטפל.

כאמור, הטיפול ברעלן מברצע באמצעות הזרקות לתוך השריר הספסטי. זיהוי השריר אפשרי במספר טכניקות. הטכניקה הפשוטה ביותר היא זיהוי אנטומי של השריר במישור הסתכלות. שיטה זו נחשבת למדויקת פחות, אך היא פשוטה ומהירה לשימוש

במרפאה. בידי רופא מנוסה היא יעילה לא פחות כאשר מדובר בשרירים גדולים. שיטות נוספות הן שימוש במגדה עצב (Nerve stimulator) או במכשיר EMG המשמש בעיקר בשרירים קטנים שלא ניתן להזהותם אנטומית. חסרונן העיקרי של שיטות אלו הוא בכך שהן צורכות זמן רב ומכאיבות ולכן מחייבות שימוש בהדמיה כללית בילדים. שיטה אחרת היא זיהוי השרירים באמצעות אולטרה סאונד המחייבת ניסיון רב בשימוש במכשיר וגם היא צורכת זמן ניכר. שיטה נוספת שתוארה היא גירי השריר באמצעות מגדה עצב (Nerve stimulator). מניסיוני, השיטה האנטומית מספקת בהחלט לזיהוי רוב השרירים הגדולים בגפיים התחתונות.

השרירים האודקטורים, שריר ה-Rectus femoris ושרירי ה-hamstrings ניתנים להזרקה כאשר המטופל שוכב על גבו, ובתנאי זה ניתן להזריק גם את ה-Tibialis posterior. הזרקת הגסטרוקנימיוס מחייבת השכבה על הבטן או על הצד. הזרקה של שריר האיליו-פסואס מחייבת ההדמיה כללית וזיהוי השריר באולטרה סאונד.

הטיפול בילדים מחייב אלחוש והרגעה. השיטה המקובלת ביותר לאלחוש היא השימוש בקרם לידוקאין (EMLA) באזורים המחוברים הזרקת הבוטולינים לאחר 30 דקות. בשיטה זו ניתן להשתמש רק בזיהוי אנטומי של השרירים המחוברים והיא השיטה הנפוצה במרפאות בישראל. קיימת גם אפשרות להדמיה כללית אך היא פחות מקובלת. בעולם מקובל לבצע הזרקות בוטולינים בהדמיה כללית ואף במסגרת אשפוז, הן בהזרקת מספר שרירים רב והן בשילוב עם התערבות ניתוחית אחרת.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי לאחר ההזרקה הן נדירות וכוללות תגובה מקומית של חום, אדום וכאב באזור ההזרקה, תסמונת דמוית זיהום גניפי ביממה לאחר ההזרקה עם חום ועייפות, חולשת שרירים לאחר ההזרקה ואובדן שליטה על סוגרים. תוארו מקרים בודדים של בוטוליזם סיסטמי בעקבות הזרקה. רוב המקרים הללו תוארו לאחר שימוש בבוטולינים שאינם מיועד לשימוש קליני. לאחרונה דווחו מספר מקרי מוות לאחר הזרקת בוטולינים, שכלם אירעו בילדים בעלי מגבלה קשה (GMFCS 5) ושבהם לא היתה התוויה ברורה להזרקת.

טיפול משלים

הטיפול ברעלן הבוטולינים אינו עומד בפני עצמו אלא הוא חלק ממערך טיפולים רב מקצועי במסגרת שיקומית. הטיפול בספסטיות כולל פיזיותרפיה

עם דגש לכיוון שיפור תפקודי, תרופות סיסטמיות כגון Baclofen, טיפולים מקומיים כגון בוטולינים, אודותיקה וטיפול ניהוויים.

הצוות המטפל בילד עם ספסטיות מחויב למתן טיפול סלולרי ולכן חייב שיהיה לו אודיטור ילדים, נידולוג ילדים, פיזיותרפיסט ואודותיקסט. במקרים בהם לא כל הצוות זמין או יכול לשבת במרפאה אחת, ודישת המינימום היא תקשורת טובה עם הצוות המטפל הקרוב בילד. ההורים חייבים להיות מעורבים באופן מלא בקבלת ההחלטות לאחר קבלת הסבר מלא מהצוות סלולרי. לאחר ההזרקה יש צורך בפיזיותרפיה אינטנסיבית המיועדת למתחת השרירים המחוברים ושיפור ההליכה. תכופות טיפולי הפיזיותרפיה צריכה להיות 2-3 פעמים בשבוע למשך 3 חודשים, חלקן הומן בו השפעת הבוטולינים היא מיידי. הישגים מוטוריים שישגו במהלך חלק זמן זה יישארו גם לאחר שתפוג השפעת הבוטולינים, ומכאן נובעת החשיבות של טיפולי הפיזיותרפיה. קיים יחס בספרות לגבי הצורך בקיבוע בבטן לאחר ההזרקה. יש המקבעים בבטן לאחר כל הזרקה ויש הנמנעים מכך עם תימוכין בספרות לכאן ולכאן. לדעתי, ההחלטה צריכה להיות אינדיבידואלית לפי צורכי המטופל ולאחר דיון עם הצוות המטפל בגן או בבית הספר, ולא בלעדית על ידי הרופא המזרק.

לאחר ההזרקה יש גם צורך במתן סדים המסייעים במניעת החמרה חוזרת של הספסטיות ומקדמים הליכה. הסדים המקובלים ביותר הם סדי AFO (Ankle foot orthosis) לסוגיהם השונים. במקרים נדירים מאד יש מקום לשימוש בסדי קצר יותר כגון SMO (Supra maleolar orthosis). סדים ארוכים יותר אינם מומלצים לשימוש בילדים ספסטיים ובמיוחד בילדים עם שיתוק מוחין ויש להימנע משימוש בהם לחלוטין.

לסיכום: רעלן הבוטולינים הוא אחד מהכלים החשובים שנמצאים בידי הקלינאי לטיפול בילדים עם ספסטיות. הכרת ההתוויות לטיפול יאפשרו הפנית הילדים המתאימים לצוות מטפל, להחשת התהליך השיקומי ולשיפור תפקוד. עקב העובדה שהשימוש בבוטולינים לא הגיע עדיין לתפוצה מספקת של אנשי צוות המטפלים בילדים עם ספסטיות, רצוי להרחיב את השימוש באמצעות הכשרת צוותי טיפול נוספים.

ד"ר אורי גבעון, רופא בכיר ביחידה לאורתופדית ילדים ובמחלקת שיקום ילדים, היחידה לאורתופדית ילדים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

Barnes MP, Johnson GR eds. Upper motor neuron and spasticity. Cambridge University Press, 2001.
Papavasilou AS. Management of motor problems in cerebral palsy: A critical update for the clinician. Eur J Pediatr Neurol, 2008, Sep 6 (Epub)
Simpson DM et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence based review).

Graham HK et al. Does Botulinum toxin A combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and hips at risk? J Bone Joint Surg Am 90: 23-33.
Gibson N, Graham HK, Love S. Botulinum toxin in the management of focal muscle overactivity in children with cerebral palsy. Disabil Rehabil 29:1813-1822.

ילד נוסף בבית עם טרכומה אקטיבית הוא גורם הסיכון העיקרי לטרכומה

טרכומה (trachoma) היא מחלה בעבר אנדמית בגמביה, אולם על פי סקרים ארציים נראה כי שיעור ההימצאות של המחלה נמצא בירידה. מידע על גורמי סיכון יכול לסייע בבקרה של מחלה זו.

מחקר שפורסם לא מכבר ב-Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene חקר את גורמי הסיכון לטרכומה ולזיהום עיני עם Chlamydia trachomatis בילדים מתחת לגיל 10 באזורי גמביה.

על פי תוצאות המחקר, שיעור ההימצאות הכללי של זיהום C. trachomatis היה 0.3 אחוז (3/950) בהשוואה ל-10.4 אחוז (311/2990) לטרכומה אקטיבית. מכאן, המשך האנליזות נעשו רק על טרכומה אקטיבית. לאחר תקנון, עלייה בסיכון לטרכומה נמצאה קשורה עם: גילאי 1-2 שנים (odds ratio (OR) 2.20, 95% CI 1.07-4.52) וגילאי 3-5 שנים (OR 3.62, 95% CI 1.76-7.25). בהשוואה לילדים מתחת לגיל שנה, הפרשה נזלית (OR 2.07, 95% CI 1.53-2.81), הפרשה עינית (OR 2.68, 95% CI 1.76-4.09), ולפחות ילד נוסף בבית עם טרכומה אקטיבית (OR 11.28, 95% CI 8.31-15.31). בהשוואה לעיסוקים אחרים, ילדים להורים סוחרים נמצאו בסיכון מופחת (OR 0.53, 95% CI 0.30-0.94).

לדברי החוקרים, ברמת כלל הבית, רק נוכחות ילד נוסף בבית עם טרכומה אקטיבית נמצא קשור עם עלייה בסיכון לטרכומה אקטיבית, מכאן שתוכניות התערבות לבקרת טרכומה הן אפקטיביות ברמה זו. לעומת זאת, פקטורים ברמת הילד נמצאו קשורים עם עלייה בסיכון אחרי תקנון, מה שמעיד על הצורך לעלות את המאמצים לבקרה ברמת הילד.

מקור: www.sciencedirect.com/science

קצף קלובטזול יעיל ובטוח לדרמטיטיס אטופית ופסוריאזיס מגיל 12

קצף קלובטזול פרופיונאט 0.05% נמצא בטוח ויעיל לטיפול בדרמטיטיס אטופית (AD) בינונית-חמורה ופסוריאזיס מסוג רובד קלה-בינונית במטופלים מגיל 12 ומעלה, כך עולה מסיכום של סדרת ניסויי שלב 2 ושלב 3 שפורסם בכתב העת Journal of the American Academy of Dermatology.

בניסוי תווית פתוחה שלב 2 הוערכה ההשפעה של קצף קלובטזול על ציר ההיפותלמוס-היפופיז-אדרנל ב-52 משתתפים מגיל 6 ומעלה עם AD בינונית-חמורה על ידי מבחן גירוי קוסינטרופין, כאשר תגובה נורמאלית הוגדרה כרמת קורטיזול לאחר מתן קוסינטרופין של ≤ 18 מיקרוגרם/דציליטר. בקרב מטופלים צעירים מ-12 שנה נצפה דיכוי הפיך של הציר ב-47 אחוז בהשוואה ל-27 אחוז מהמטופלים המבוגרים מ-18 שנה ואף לא אחד מהמטופלים בגילאי 12-18.

ניסוי שלב 2 אחר כלל 32 נבדקים בגילאי 24-72 ומעלה שסבלו מפסוריאזיס מסוג רובד קל-בינוני. נבדקו משתנים פרמקו-קינטיים ולא נמצא הבדל מובהק בריכוזים הסיסטמיים של קלובטזול בין שימוש במשחה לשימוש בקצף.

בניסוי שלב 3 הראשון הוגרלו 377 נבדקים מגיל 12 שסבלו מ-AD בינונית-חמורה לקבלת קצף קלובטזול 0.05% פעמיים ביום או קצף ללא חומר פעיל. קלובטזול היה יעיל יותר בצורה מובהקת ($P < 0.0001$) בהשוואה

לפלסבו ללא הבדל מובהק בהיארעות תופעות לוואי.

בניסוי שלב 3 השני נכללו 497 חולי פסוריאזיס מסוג רובד קל-בינוני שחולקו לטיפול בקצף קלובטזול, משחת קלובטזול או פלסבו. קצף קלובטזול נמצא יעיל יותר בצורה מובהקת בהשוואה לפלסבו בהפחתת תסמיני המחלה, בעוד שקצף ומשחת קלובטזול נמצאו יעילים במידה שווה. על אף היארעות מוגברת של תופעות לוואי בשימוש בקצף, הנוחות והיתרונות הקוסמטיים של הקצף מקנים לו יתרון, במיוחד בחולים כרוניים צעירים.

על אף ממצאי הניסויים, מדגישים המחקרים את מגבלות המחקר בעיקר לאור משכם הקצר של המעקבים במחקרים אלו.

מקור: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

טיפול בדיכאון הורה משפר סימפטומים של אסתמה בילד

דיכאון שכיח בקרב המטופלים (caregivers) בילדים חולי אסתמה וקשור בעלייה בפנייה למתן שירות רפואי דחוף לטיפול באסתמה של הילד. מחקר פיילוט שפורסם ב-Psychosomatics בדק את השפעת טיפול אנטי-דיכאוני במטופלים המדוכאים על הדיכאון שלהם ועל האסתמה של הילד. במחקר השתתפו 8 מטופלים מדוכאים לילדים עם אסתמה אשר טופלו עד 6 חודשים לפי אלגוריתם לטיפול אנטי-דיכאוני.

על פי תוצאות המחקר, בעקבות הטיפול נמצא שיפור בסימפטומים הדיכאוניים של המטופלים בילדים והסימפטומים של אסתמה בילדים עצמם. בנוסף, נמצאה ירידה בפנייה דחופה ללא תור לרופא המטפל. לדברי החוקרים, יש צורך במחקרים גדולים יותר על מנת לאשש תוצאות אלו ולהדגים מכניזם שמקשר בין שיפור בדיכאון המטופלים לשיפור באסתמה של הילד.

מקור: psy.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract

נמצא קשר בין תמיכה באירועי סטס בילדות לבין התפתחות סטס שד בעתיד

על פי התיאוריה האללוסטטית (allostasis theory) סטס יכול לגרום לאקטיבציה של מערכות פיסיוולוגיות בגוף וכל זאת על מנת לשמור על יציבות. מחקר שפורסם בימים אלו ב-Psychosomatics בדק את הקשר בין סטס בשלב מוקדם בחיים והתפתחות מאוחרת יותר של סרטן השד (Breast cancer, BC). החוקרים בדקו את הקורלציה בין הופעת סרטן השד בחיים הבוגרים לבין אירועי סטס בעבר, התמיכה הסוציאלית בתקופה זו ובריאות (well-being) בתקופת הילדות וההתבגרות ב-300 נשים עם BC ראשוני ו-305 נבדקות ביקורת שהתאמו.

על פי תוצאות המחקר, חולות BC ונבדקות הביקורת דיווחו חוויות דומות מהילדות. לדברי החוקרים, בקבוצת הביקורת נמצא שאירועי סטס בילדות היו קשורים עם דיווחים על פחות תמיכה משפחתית ו-well-being, לעומת זאת בקבוצת חולות BC נמצא כי אירועי סטס ברמה גבוהה בילדות המוקדמת קשורים עם רמות גבוהות יותר של תמיכה משפחתית ו-well-being לעומת אלו עם אירועי סטס ברמה נמוכה.

לדברי החוקרים, אפשר שממצאים אלו משקפים מגמה מייצגת לסוג ההתמודדות בקבוצת חולות סרטן השד, שיכול להוות גורם סיכון למחלה או תוצאה שלה.

מקור: psy.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract