

המלצות הועדה לשינוי קווים מנחים לאישור טיפול בהורמון גדילה בילדים במסגרת סל הבריאות הממלכתי

הוכן על ידי:

פרופ' אלון אליקים
פרופ' צבי צדיק
פרופ' דוד שטריך
ד"ר יעל לוי-שרגא
ד"ר טל אורון
ד"ר אסף אורן

בשם:

האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית

פברואר 2023

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

גילוי נאות (קשר מסחרי/עסקי/כלכלי לנושא המסמך):

פרופ דוד שטריך - מרצה בתשלום לחברת נובו ופרייזר

חברי הועדה:

פרופ' אלון אליקים – יו"ר - מרכז רפואי מאיר

פרופ' צבי צדיק – יו"ר ועדת הורמון גדילה, שירותי בריאות כללית; מרכז רפואי קפלן

פרופ' דוד שטריך – מרכז רפואי שערי צדק

ד"ר יעל לוי-שרגא – בי"ח לילדים ע"ש ספרא, תל השומר

ד"ר טל אורון – מרכז שניידר לרפואת ילדים

ד"ר אסף אורן – בי"ח לילדים ע"ש דנה-דואק, מרכז רפואי סוראסקי

תבחיני גירוי למלאי הורמון גדילה

ההמלצה הנוכחית: פרט למקרים חריגים (אבחנה גנטית, לאחר ניתוח להסרת ההיפופיזה במלואה, מתחת גיל 3 שבועות) יש צורך בשני תבחינים שונים (בימים נפרדים) המראים רמה נמוכה של הורמון גדילה (שיא נמוך מ-7.5 מיקרוגרם לליטר) כדי לאשר את האבחנה.

השאלות לוועדה:

1. האם ניתן להשתמש בתבחין גירוי חד יומי בשני מגרים הניתנים אחד אחרי השני?
2. האם ניתן להשתמש בתבחין גירוי חד יומי בשני מגרים הניתנים בו זמנית?

היבטים פיזיולוגיים

ההיבטים הפיזיולוגיים המשמעותיים שעמדו בפני הוועדה היו הצורך בצום לפני ביצוע תבחיני הגירוי לבדיקת מלאי הורמון הגדילה ונושא התקופה הרפרקטורית. הורמון הגדילה מתאפיין בהפרשה זיזית מבלוטת יותרת המוח. התקופה הרפרקטורית היא התקופה הנדרשת להתאוששות מלאי הורמון הגדילה לאחר הפרשה קודמת. בתקופה זו גם אם יינתן גירוי מתאים תיפגם הפרשת הורמון גדילה.

מחקרים קודמים הדגימו כי ההפרשה האופטימלית של הורמון הגדילה תתרחש במצב צום, וכי חשיפה תזונתית, בעיקר למרכיבי מזון שומניים, פוגעת משמעותית בהפרשת הורמון הגדילה (1). לפיכך, מתבקשים המטופלים המבצעים תבחין גירוי למלאי הורמון הגדילה (התבחין מתבצע בשעות הבוקר) להיות בצום מחצות (פרט לשתיית מים).

מחקרים קודמים הדגימו כי לאחר הפרשה קודמת של הורמון הגדילה יש תקופה רפרקטורית שבה גם אם יינתן גירוי משמעותי, לא תתאפשר הפרשה נוספת תקינה של הורמון הגדילה. גירויים אפשריים להפרשת הורמון הגדילה שעלולים לפגוע בתבחיני הגירוי כוללים מאמץ גופני (2), הפרשת הורמון גדילה ספונטנית לקראת היקיצה בבוקר התבחין (3), או חדרה מהליך תבחיני הגירוי (4). נמצא שמשך זמן התקופה הרפרקטורית להפרשת הורמון הגדילה נע בין 1-3 שעות (3). החשש שמא היעדר עליית הורמון הגדילה בתגובה לתבחין הגירוי ייגרם מרפרקטוריות הציר ולא מחסר הורמון גדילה "אמיתי" מהווה שיקול מרכזי בדרישה לבצע שני תבחינים בימים נפרדים בניגוד לתבחין חד יומי.

תבחין גירוי חד יומי בשני מגרים אחד אחרי השני

- תבחין גירוי חד יומי שיתבצע בשני מגרים הניתנים אחד לאחר השני דורש שהייה ממושכת של המטופל בבית החולים (אורך תבחין של כל מגרה בנפרד הוא 120 דקות). יתר על כן, על הנבדק להיות בצום לכל אורך שני התבחינים לאחר שנדרש ממנו, בדרך כלל, להיות בצום מחצות הלילה טרם הגיעו לתבחין. לדעת חברי הוועדה מדובר בדרישה קשה המעלה את הסיכון לתופעות לוואי (כגון היפוגליקמיה) ועל כן, מסקנות הוועדה (פה אחד) שאין מקום לאמץ אפשרות זו.

תבחין גירוי חד יומי בשני מגרים הניתנים בו זמנית

- עבודות קודמות הדגימו שתבחין גירוי משולב קלונדיין-ארגינין הדגים תוצאה חיובית שגויה (False positive) נמוכה יותר וספציפיות גבוהה ודומה (99%) לתבחין קלונדיין ולתבחין ארגינין שבוצעו בנפרד (5). משך הזמן של התבחין המשולב קלונדיין-ארגינין הוא 150 דקות, שכן, קיצור התבחין ל-120 דקות (כמשך הזמן המקובל לתבחין קלונדיין בנפרד או לתבחין ארגינין בנפרד) יגרום לתוצאה שגויה של חסר הורמון הגדילה ב-5% מהנבדקים (6). מחקר נוסף שנעשה בילדים מגיל 8 שנים הדגים שאחוז הילדים שאובחנו כחסרי הורמון גדילה בתבחין המשולב קלונדיין-ארגינין היה 12.7%, בעוד שאחוז הילדים שאובחנו כחסרי הורמון גדילה

לאחר שני תבחני גירוי בימים נפרדים היה 14.4% (7). כלומר קיום תבחין חד יומי בשני מגרים הניתנים בו זמנית (קלונדין-ארגינין) לא העלה את שיעור האבחנה השגוייה של חסר הורמון הגדילה. כמוכן, לתבחין המשולב לא היו תופעות לוואי רבות יותר מאשר לכל אחד מהתבחנים בנפרד. תבחין חד יומי חוסך ביקור נוסף בבית החולים למטופלים שתבחין הגירוי הראשון שלהם הדגים הפרשה לא תקינה של הורמון הגדילה והוא גם חסכוני יותר כלכלית.

לפיכך, מסקנת הוועדה (פה אחד) היא כי בילדים מגיל 8, ניתן לאשר אבחנת חסר הורמון גדילה על ידי תבחין גירוי משולב קלונדין-ארגינין, שניתנו בו זמנית, והדגים רמה נמוכה של הורמון הגדילה (רמת שיא נמוכה מ-7.5 מיקרוגרם לליטר).

חובת ביצוע MRI לפני תחילת טיפול בהורמון גדילה בילדים עם חסר הורמון גדילה יחידני

המלצה נוכחית: דימות אזור ההיפופיזה וההיפופתלמוס ייעשה לאחר הוכחה של חסר הורמון הגדילה בסרום. יש לבצע MRI עם ובלי חומר ניגוד על מנת לאשר או לשלול תהליך תופס מקום (השכיח ביותר הוא קרניופרינגיומה) או הפרעה היפותלמית/היפופיזרית מבנית כגון היפופליזיה או אפלזיה הפוגעים בתפקוד הבלוטה.

מטה-אנליזה משנת 2021 שסקרה 32 מחקרים שכללו 39,060 ילדים שביצעו MRI מכוון להיפופתלמוס ולהיפופיזה לאחר אבחנת חסר הורמון גדילה יחידני לא הדגימה באף אחד מהילדים תהליך גידולי כגורם לחסר הורמון הגדילה (8). מחקר שבוצע בישראל בקרב 192 ילדים עם חסר יחידני של הורמון הגדילה לא הדגים תהליך גידולי כגורם לחסר הורמון הגדילה באף אחד מהמשתתפים (9). מחקר אחר שבוצע לאחר פרסום המטה-אנליזה וכלל 399 ילדים ממרכז בודד (10) מצא בארבע ילדים עם חסר הורמון הגדילה תהליך גדולי (קרניופרינגיומה), בשלושה מילדים אלו היה חסר של מספר הורמוני היפופיזה (multiple pituitary hormone deficiency) ובאחד חסר יחידני קשה של הורמון גדילה (רמת הורמון גדילה נמוכה מ-5 נ"ג/מ"ל).

מכאן המלצות הוועדה הן: דימות אזור ההיפופיזה וההיפופתלמוס ייעשה לאחר הוכחה של חסר הורמון גדילה בסרום. יש לבצע MRI על מנת לאשר או לשלול תהליך תופס מקום או הפרעה היפותלמית/היפופיזרית מבנית בכל מקרה של חסר מספר הורמוני היפופיזה (MULTIPLE PITUITARY HORMONE DEFICIENCY), או בחסר יחידני קשה של הורמון גדילה (רמות שיא של הורמון גדילה נמוכות מ-5 מק"ג/ליטר), או כאשר קיימות תופעות קליניות מחשידות (כגון: כאב ראש, בחילות/הקאות, הפרעת ראייה, פפילאדמה). במחקרים של חסר יחידני חלקי של הורמון גדילה (רמות שיא 5-7.5 מק"ג/ליטר), ההחלטה על ביצוע MRI נתונה לשיקול דעתו של אנדוקרינולוג הילדים המטפל.

מקורות

1. Galasseti P, Larson J, Iwanaga K, Salsberg SL, Eliakim A, Pontello A. Effect of a high-fat meal on the growth hormone response to exercise in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Jun;19(6):777-86.
2. Cappon J, Brasel JA, Mohan S, Cooper DM. Effect of brief exercise on circulating insulin-like growth factor I. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jun;76(6):2490-6.
3. Eliakim A, Brasel JA, Cooper DM. GH response to exercise: assessment of the pituitary refractory period, and relationship with circulating components of the GH-IGF-I axis in adolescent females. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Jan-Feb;12(1):47-55.
4. Dror N, Pantanowitz M, Nemet D, Eliakim A. The effect of anxiety on growth hormone provocation test. *Ann Endocrinol Metab* 2021; 4: 50-54.
5. Al Khalifah R, Moisan L, Bui H. The shortened combined clonidine and arginine test for growth hormone deficiency is practical and specific: a diagnostic accuracy study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Mar;29(3):305-10.
6. Bhat N, Dulmovits E, Lane A, Messina C, Wilson T. Combined simultaneous arginine clonidine stimulation test: Timing of peak growth hormone (GH) concentration and correlation with clinical indices of GH status. *Growth Horm IGF Res*. 2018 Jun;40:28-31.
7. Oron T, Krieger A, Yakobovich-Gavan M, Tenenbaum A, Diamant R, Phillip M, Lazar L. Diagnosing Growth Hormone Deficiency: Can a Combined Arginine and Clonidine Stimulation Test Replace 2 Separate Tests? *Endocr Pract*. 2022 Jan;28(1):36-43.
8. Hwang J, Jo SW, Kwon EB, Lee SA, Chang SK. Prevalence of brain MRI findings in children with nonacquired growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2021 Jul;63(7):1121-1133.
9. Oren A, Singer D, Rachmiel M, Hamiel U, Shiran SI, Gruber N, Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Eyal O. Questioning the Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Children with Isolated Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(4):245-250.
10. Mamilly L, Pyle-Eilola AL, Chaudhari M, Henry RK. The necessity of magnetic resonance imaging in the evaluation of pediatric growth hormone deficiency: Lessons from a large academic center. *Growth Horm IGF Res*. 2021 Oct-Dec;60-61:101427.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה