

המלצות הוועדה לגבי שימוש בגובה סופי חזוי כהתוויה לטיפול בהורמון גדילה במצבים שאינם על רקע חסר הורמון גדילה

- א. קומה נמוכה מסיבה לא ידועה
- ב. קומה נמוכה על רקע מצבים מיוחדים

הוכן על ידי:

פרופ' מריאנה רחמיאל
פרופ' צבי צדיק
פרופ' אהרון חונקוגלו
ד"ר גרטה בריל
ד"ר אריאל טננבאום
ד"ר אלינה גרמן
ד"ר אלון פרפל
ד"ר טל בן ארי

בשם:

האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית

מאי 2023

המכון לאיכות
ברפואה



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

חברי הועדה:

פרופ' מריאנה רחמיאל - יו"ר - מרכז רפואי שמיר (אסף הרופא)
פרופ' צבי צדיק - יו"ר ועדת הורמון גדילה, שירותי בריאות כללית; מרכז רפואי קפלן
פרופ' אהרון חונקוגלו - יו"ר ועדת הורמון גדילה, קופ"ח מאוחדת; מרכז רפואי וולפסון
ד"ר גרטה בריל - יו"ר ועדת הורמון גדילה, קופ"ח לאומית, בי"ח לילדים ע"ש ספרא, תל השומר
ד"ר אריאל טננבאום - יו"ר האיגוד לאנדוקרינולוגיה ילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים
ד"ר אלינה גרמן - גזברית האיגוד לאנדוקרינולוגיה ילדים, מרכז רפואי העמק
ד"ר אלון פרפל - מזכיר האיגוד לאנדוקרינולוגיה ילדים, מרכז רפואי ברזילי
ד"ר טל בן ארי - מנהלת היחידה לאנדוקרינולוגיה ילדים, מרכז רפואי וולפסון

הגדרות בסיסיות של קומה נמוכה שאינה על רקע חסר הורמון גדילה

חשוב לזכור שבכל המצבים המדוברים לעיל, מדובר בטיפול שמטרתו שיפור הגובה הסופי והינו OFF LABEL, בישראל. ההגדרה של קומה נמוכה אידיופטית - IDIOPATHIC SHORT STATURE הינה ילד שגובהו נמדד מתחת ל-2 סטיות תקן מתחת לממוצע לגילו ולמינו ($HT-SDS < -2.0$), מתחת לאחוזון 2.3% לאחר שלא נמצאה כל בעיה סיסטמית, תזונתית, הורמונלית או כרומוזמלית ידועה כסיבה לקומתו הנמוכה. (1,2)

- התווית הטיפול לפי FDA 2003 בקומה נמוכה כקומה נמוכה אידיופטית - ISS הינה ילד שגובהו העדכני נמדד מתחת ל- 2.25 סטיות תקן מתחת לממוצע לגילו ולמינו ($HT-SDS < -2.25$), מתחת לאחוזון 1.2% לפי עקומות CDC, למשך לפחות שנה של מדידות.
- לאחר שנשללה בסבירות גבוהה אפשרות של CDGP בעת ביצוע האבחנה בגיל ההתבגרות.
- לאחר שנשללה תחלואה תזונתית דלקתית או אחרת כגורמת להפרעה בגדילה.
- התייחסותנו במדידות הגובה, הינה בשימוש בעקומות גדילה של WHO בגילאי 0-2 שנים ומגיל 2 שנים - עקומות CDC.
- חישובי $Ht-SDS$ ייעשו לפי עקומות CDC מגיל שנתיים (עם המלצה לשימוש ב-GROWTH ANALYSER או PEDITOOLS).

האם גובה סופי חזוי (Predicted Adult Height-PAH) צריך להיות מדד נוסף כתנאי לטיפול בילד שעונה להגדרה טיפולית של קומה נמוכה אידיופטית ISS? (1-3)

- מאחר והנחיות הטיפול של האיגודים המקצועיים (1,2) המליצו על אפשרות של טיפול בילד שגובהו מתחת ל-2.25 סטיות תקן, על מנת לשפר את גובהו הסופי, ניתן להמליץ על הטיפול במצב זה תוך הפעלת שיקול דעת שיכלול קצב גדילה, פער מגובה ההורים, גיל עצמות ושלב ההתבגרות המינית בבדיקה גופנית. גובה חזוי אינו פרמטר נלווה להתוויה הטיפולית בטווח גובה זה.
- ניתן לשקול ולהמליץ טיפול בהורמון גדילה בילד בגובה גבולי עם סטיית תקן $2.25-2.0$ -SDS, בתנאי שגובהו הסופי המחושב לפי P+G הינו מתחת ל-160 ס"מ בזכר ומתחת ל-150 ס"מ בנקבה ($SDS-PAH < -2.0$). חשוב לשלב צפי גובה סופי כפרמטר נלווה להתוויה טיפולית בטווח גובה זה.
- בין גיל 8-12 בבנות וגיל 9-14 בבנים יש לוודא שאין המדובר בסבירות גבוהה ב- CDGP.

האם יש מקום לטפל באופן פרטני בהורמון גדילה בילדים עם גובה בטווח הנורמה וגובה סופי חזוי נמוך משמעותית? (4-7)

מומלץ לשקול טיפול בהורמון גדילה במטרה של שיפור גובה סופי בילדים עם צפי גובה סופי שהינו מתחת ל-160 ס"מ בגבר ו-150 ס"מ באישה, בשימוש בגיל העצמות של P+G וטבלאות P+B, באוכלוסיות תחלואה הורמונאלית או גרמית ספציפית שדווחה לגביהם בספרות יעילות של רווח גובה וזאת, בלא תלות בגובהם בעת ההערכה וההחלטה על טיפול.

כלומר, ניתן לשקול מתן הורמון גדילה כהתוויה העומדת בפני עצמה (ללא תלות בגובה אבסולוטי ו-SDS) רק בתת קטגוריות הבאות:

א. CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

ב. TRUE PRECOCIOUS PUBERTY

ג. EARLY OR FAST PUBERTY- WITH SIGNIFICANT ADVANCEMENT OF BONE AGE ABOVE 1 YEAR

ד. SIGNIFICANT IDIOPATHIC ADVANCED BONE AGE BY AT LEAST 2 YEARS

ערכי קידום אלו נבחרו, כי הם סטיית תקן אחת ושתי סטיות תקן מעל הממוצע לגיל הכרונולוגי. (לפי האטלס של P+G).

מהי השיטה המומלצת לביצוע תחזית גובה סופי - Predicted Adult Height? (8-12)

- Bayley - Pinneau method - בשימוש נפוץ ואפשרי בחיים המעשיים.
- ממוחשב - BONE XPERT - טרם נכנס לשימוש נרחב ולא זמין, עבר ולידציה במספר עבודות.
- אומנם כל הכלים לא מדויקים עם הרבה interobserver and intraobserver variability, אך עדיין מתוך סקירת הספרות והעבודות לא נראה כי קיימת שיטה אחת עליונה מעל הכלי השכיח והמקובל לשימוש של טבלאות החיזוי של P+B המבוססות על צילומי כף היד לפי P+G, שבו השתמשו גם לביצוע תחזיות גובה סופי בעבודות שסללו את הדרך להתוויה הטיפול בקומה נמוכה אידיופטית.
- ולכן, מומלץ המשך ביצוע גובה סופי חזוי בשימוש בטבלאות Bayley and Pinneau, תוך קביעת גיל עצמות בשימוש ב- Greulich and Pyle atlas.
- יש לשקול בדיקה והטמעת שיטות דיגיטליות (BONE XPERT).

האם יש מקום לטיפול באופן פרטני בהורמון גדילה בילדים שגובהם הוא מתחת ל-2.25 SDS אבל לא מדובר בקומה נמוכה אידיופטית - ISS?

- ניתן לשקול באופן פרטני טיפול בהורמון גדילה בתסמונות או הפרעות גנטיות נדירות המדווחות עם קומה נמוכה משמעותית, וקיימת עדות בספרות ליעילות טיפול בהורמון גדילה אצלם לשם שיפור גובה סופי מתיאורי מקרה לפחות. (כגון AARKOGS FLOATING HARBOR SYNDROME ועוד)
- יש לוודא לפני התחלת טיפול בהתוויות אלו שאין בהפרעה ספציפית זו נטייה לגידולים ממאירים (כגון, הפעלת קסקדה של שבירות כרומוסומלית, או קשר ל-p53).
- יש לוודא שאכן נמצא באחוזון גובה של SDS-2.25 כמקובל ב-ISS.

האם יש הערות והמלצות נוספות בהתוויות שאינן חסר הורמון גדילה?

- מומלץ לשנות את קריטריוני הטיפול בילדים עם SGA, לגבי מועד התחלת הטיפול לגיל שנתיים.
- יש להפסיק הטיפול בהורמון גדילה כמקובל בכל ההתוויות, כאשר גיל העצמות הינו 14 שנים בבנות ו-16 שנים בבנים, וכאשר נצפה קצב גדילה של פחות מ-2 ס"מ בשנה.

מקורות

1. Cohen P et al: Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
2. Grimberg A et al: Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
3. Finkelstein BS et al: Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 Mar;156(3):230-40.
4. J B Quintos, M G Vogiatzi, M D Harbison, M I New: Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *JCEM* 2001 Apr;86(4):1511-7
5. Lin Su K, Maria IN et al: Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *JCEM* 2005 Jun;90(6):3318-25.
6. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with reevaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997;47: 54-61
7. YunHee G et al: Age at menarche and near final height after treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist alone or combined with growth hormone in Korean girls with central precocious puberty. *Clin Pediatr Endocrinol* v.24(4); 2015 Oct
8. Swartz Topor, L: Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics*, 2010 Nov;126(5):938-44.
9. Thodberg HH et al: Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *JCEM*, 2009 Dec; 94(12): 4868-74.
10. Lenko HL: Prediction of adult height with various methods in Finnish children. *Acta Paediatric Scand* 1979 Jan;68(1):85-92
11. David D Martin, Jan Schittenhelm, Hans Henrik Thodberg: Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol* 2016 Feb;46(2):263-9.
12. King D: Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br J Radiol* 1994;67:848-851.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה