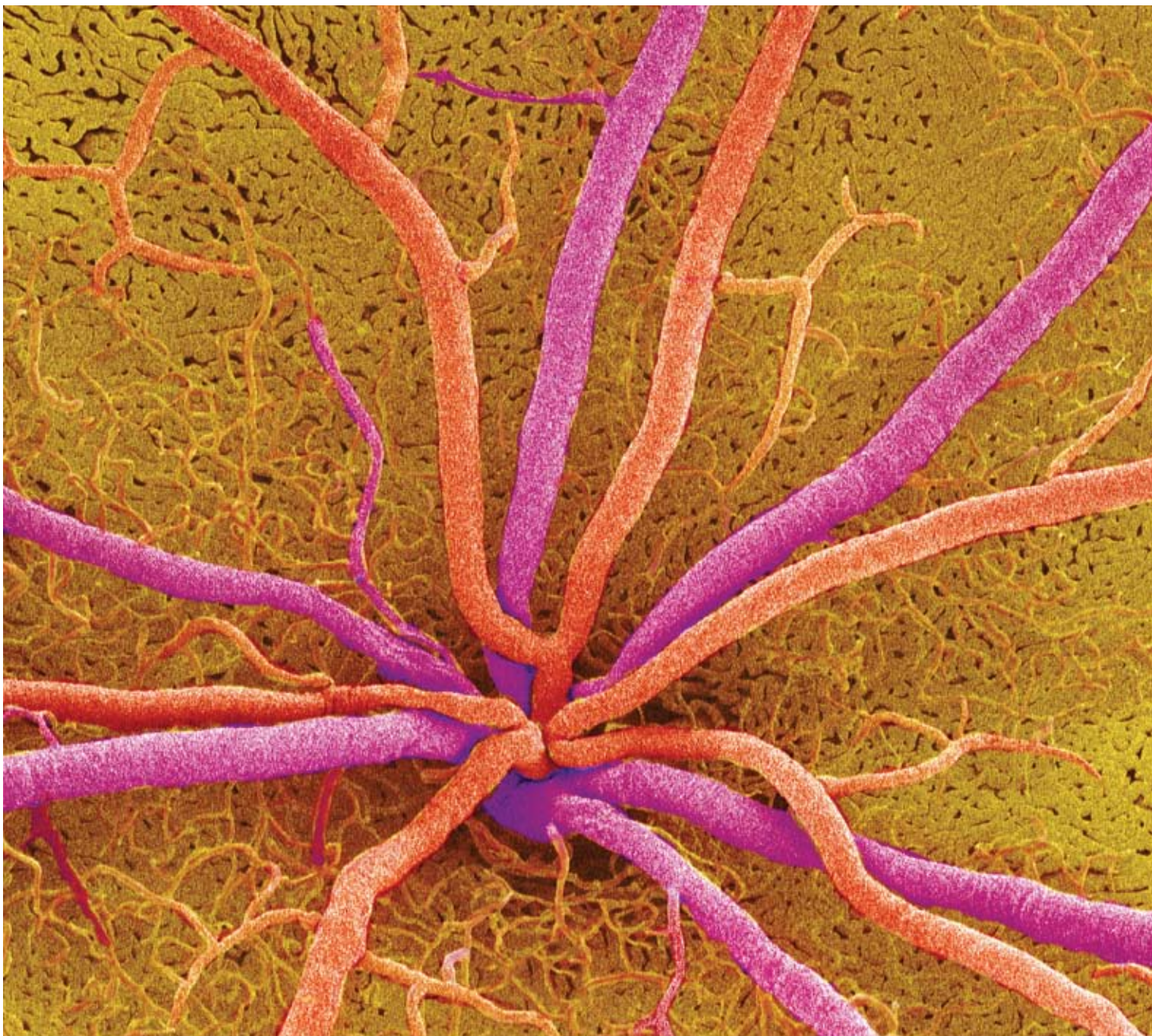


רפואת עיניים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת עיניים | מרץ - אפריל 2010 | גיליון מס' 8

A Publication of The **MEDICAL** Group



תסמונת בלפרוכלזיס
חשיבות האבחנה המבדלת והטיפול
בשלבי המחלה הנדירה

36

רטיניטיס פיגמנטוזה
מחקרים אחרונים, טיפול ב-RP ומבט לעתיד

32

לימפומה של הרשתית והזוגית
גישות עדכניות באבחון ובטיפול

08

קוראים יקרים,



גיליון זה של המגזין **MEDICINE** עיניים משופע בנושאים מעניינים המקיפים את כל תחומי רפואת העיניים. נושאים החובקים היבטים של מדע בסיסי, כירורגיה ומחלות עיניים המשולבות עם מערכות הגוף האחרות. בפתח הגיליון סוקר פרופ' פאר את החידושים במחלת הליפומה של העין. פרופ' מרין כותב על הגלוי והנסתר במחלת בסט וד"ר בור וד"ר קליש מתארות את החידושים באבחון ובטיפול במחלת הרטיניטיס פיגמנטוזה. בנושאי הכירורגיה של העין מתארים ד"ר בור וד"ר בורלא את השיטות החדשות בניתוחי זוגית ורשתית. ד"ר לוי כותב על ניתוחי הקטרקט בפתחים מזעריים ועל סוגים חדשים של עדשות להשתלה. ד"ר ליבוביץ' סוקר את הטיפול במחלות וטרומה של ארובות העין ובנוסף מספר עם ד"ר מיצר-קורש על תסמונת הבלפרוכלזיס. פרופ' אבני מתאר טיפולים חדשים במחלת הקרטוקונוס. עוד בגיליון, תיאורי מחלות משולבות כמו נירומיאליטיס אופטיקה שעליה כותבת ד"ר דמבינסקי, תסמונת דיסטרופיה של שרירי העין והלוע, מאת ד"ר בלומן וד"ר ברוורמן, ולקות ראייה קורטיקלית בילדים מאת רות ולנסי. גיליון זה מגוון, מעניין ומחדש ואני מודה לכותבים שהקדישו מזמנם להשכיל את כולנו.

פרופ' דב וינברגר

מנהל מערך העיניים, המרכז הרפואי רבין,
מומחה למחלות וניתוחי רשתית
חוקר ומרצה בחוג לרפואת עיניים,
אוניברסיטת תל אביב

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' דב וינברגר **עיצוב גרפי:** רוק סאס **רכזת מערכת:** ג'ודי כהן **משתתפים:** פרופ' יעקב פאר, ד"ר עילית בור, ד"ר זן בורלא, פרופ' שאול מרין, ד"ר דרור שרון, ד"ר יעקב גלדיץ', פרופ' יצחק אבני, ד"ר עדי וקנין-דמבינסקי, ד"ר יחזקאל לוי, ד"ר סרג'יו בלומן, ד"ר יצחק ברוורמן, ד"ר יגאל ליבוביץ', ד"ר עילית בור, ד"ר הדס קליש, ד"ר דפנה מיצר-קורש, רותי ולנסי **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רותי בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** מגי ליצ' **מחלקת כנסים:** תמר בקר **מערכת:** פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל.** 03-7650500 **פקס.** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב **דוא"ל:** info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות **לפורום מדיה בע"מ** אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם 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.**

- 006 חדשות ראשונות**
- 008 לימפומה של הרשתית והזגוגית | פרופ' יעקב פאר**
גישות עדכניות באבחון ובטיפול
- 012 כריתת זגוגית בעזרת מערכת 25-גייג' | ד"ר עילית בור, ד"ר דן בורלא**
יתרונות ותוצאות בניתוחי רשתית עם כלי ניתוח בקטר קטן
- 014 מחלת בסט | פרופ' שאול מרין, ד"ר דרור שרון**
הגטיקה, דרך ההורשה, הממצאים הקליניים והטיפול במחלה שרב הנסתר על הגלוי בה
- 018 מחלת הקרטוקונוס | ד"ר יעקב גולדיץ, פרופ' יצחק אבני**
גישות ניתוחיות מתקדמות לטיפול במחלה
- 020 נירומיאליטיס אופטיקה | ד"ר עדי וקנין-דמבינסקי**
קריטריונים מעודכנים לאבחון התסמונת
- 024 חידושים בניתוחי קטרקט | ד"ר יחזקאל לוי**
טכניקות הניתוח, השתלת עדשות והבחירה בין עדשות הפרימיום לעדשות מונופוקליות
- 026 דיסטרופיה של שרירי העין והלוע | ד"ר סרג'ו בלומן, ד"ר יצחק ברוורמן**
התפתחויות באבחון ובטיפול ב-OPMD
- 030 ניקוי ארובות | ד"ר יגאל ליבוביץ'**
שברים, גידולים ומחלות בארובת העין והטיפול בהם
- 032 רטיניטיס פיגמנטוזה | ד"ר עילית בור, ד"ר הדס קליש**
חידושים באבחנות ובטיפולים ברטיניטיס פיגמנטוזה ומבט לעתיד
- 036 תסמונת בלפרוכלזיס | ד"ר דפנה מיצד-קורש, ד"ר יגאל ליבוביץ'**
על חשיבות האבחנה המבדלת למחלה הנדירה הפוגעת בעפעפיים, שלבי המחלה ועיתוי הטיפול הניתוחי
- 040 לקות ראייה קורטיקלית בילדים | רות ולנסי**
CVI - לקות מוחית ולא עינית, המתבטאת בבעיות בראייה שהן תוצאה של חסר בתפקוד מוחי



מכשיר OCT חדש למחלקת העיניים במרכז הרפואי זיו

מכשיר משוכלל וחדשני להדמייה של רשתית או קרקעית העין, החלק העצבי הפנימי ביותר של העין, נרכש לאחרונה למחלקת העיניים במרכז הרפואי זיו בצפת, בעלות של 110 אלף דולר. מכשיר ה-OCT (Optical Coherence Tomography) הוא מהמתקדמים בעולם ומאפשר זיהוי מחלות ובעיות ברשתית ובקרקעית העין שאינן ניתנות לזיהוי בבדיקה רגילה. המכשיר מייצל את פעולת האבחון והקדמת הטיפול, וכיוון שמדובר במחלות הפוגעות במרכז הראייה, כל עיכוב באבחנה או חוסר דיוק בה עלולים להשפיע על חדות הראייה.

המכשיר החדשני מורכב ממצלמה המחוברת למחשב, המעבד את הנתונים המתקבלים. במהלך הבדיקה החולה מסתכל על נקודת אור מהבהבת והמכשיר שולח גל אור אל הרשתית ומודד את זמן ההחזרה של כל אורך גל מן העין. קליטת האור החוזר מועברת למחשב אשר מצייר באופן דיגיטלי את הרשתית על כל שכבותיה השונות. המכשיר המשוכלל מאפשר עיבוד הממצאים עד לגודל 20-50 מיקרון (אלפיות המילימטר) וייחודו באבחון מצבים פתולוגיים שלא ניתן היה לאבחן עד כה. בנוסף לכך, המכשיר מסייע גם באבחון מדויק וכמותי של מחלת הגלאוקומה, העלולה לגרום לאובדן הראייה, ושל עובי הסיבים המתחברים לעצב הראייה וכמו כן מאפשר לבצע הערכת הטיפול בגלאוקומה ליעילות הטיפול ולבדיקה על תגובת המטופל לטיפול הניתן. באמצעות המכשיר החדשני ניתן לאבחן מוקדם יותר כל שינוי קטן בסיבים טרם יצירת מצב של איבוד נוסף בשדה הראייה, ובכך להתאים את הטיפול למניעת או לעיכוב בהתקדמות המחלה.

מחקר על החוויה הראייתית המודעת והמנגנונים האחראיים לה במכון ויצמן ובמרכז הרפואי תל אביב

מחקר של פרופ' רפאל מלאך ותלמיד המחקר ליאור פיש מהמחלקה לנירוביולוגיה במכון ויצמן למדע, בשיתוף עם פרופ' יצחק פריד ורופאים בכירים נוספים מהמרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי, הביא לאחרונה עדויות לקיומה של פעילות עצבית חזקה באזורים המעבדים מידע ראייתי במוח האנושי, אשר יוצרת את החוויה הראייתית המודעת.

ליאור פיש ופרופ' מלאך ביקשו מחולי אפילפסיה שעברו השתלה של אלקטרודות לצורך הליך רפואי, להשתתף במשימה שתוכננה כדי לפענח את המנגנונים האחראיים לתפישה מודעת. הנבדקים התבקשו להביט במסך מחשב שעליו הוקרן במהירות "עצם מטרה" כלשהו – פני אדם, בית או חפץ, ולומר מהו העצם בו צפו. מיד לאחריו הוקרנה תמונה נוספת, חסרת משמעות, שכל מטרתה לעצור את התהליך התפישתי, אשר הוצגה בפרקי זמן משתנים לאחר הקרנת עצם המטרה. באופן זה יכלו המדענים לשלוט ביכולתם של הנבדקים לראות ולזהות את התמונה, כך שבכמה מהפעמים הם הצליחו לזהות אותה ובפעמים אחרות נכשלו. באמצעות השוואת הפעילות החשמלית של תאי עצב, שנמדדה במקרים שבהם הצליחו הנבדקים לזהות את עצם המטרה, לאלה שהתקבלו כאשר נכשלו בזיהוי, עלה בידי המדענים להצביע במדויק על הפעילות המתחוללת במוח בעת המעבר לתפישה מודעת, על מיקומה ועל מאפייניה. המדענים גילו התפרצות מהירה של פעילות עצבית המתחוללת באזורים הגבוהים של המוח אשר קשורים בעיבוד מידע ראייתי, כלומר אזורים המגיבים למראה עצמים שלמים (כמו פני אדם). פעילות זו התחוללה רק כאשר הנבדקים הצליחו להבחין בעצם המטרה שהוקרן להם. מכאן עולה כי המעבר לתפישה מודעת אינו הדרגתי אלא מתחולל בבת אחת במעין תהליך של "הידלקות".

המחקר, שהתפרסם לאחרונה בכתב העת המדעי Neuron, חושף את הקשר בין המנגנון המציית את פעילותם של תאי עצב הממוקמים באזורים גבוהים של עיבוד מידע ראייתי, לבין תפישה מודעת בבני אדם. עם זאת, שאלות רבות נותרות פתוחות: האם זהו המנגנון היחיד האחראי על המעבר לתפישה מודעת? אם לא, מהם המנגנונים הנוספים? האם מדובר בתופעה מקומית, או שאולי קיימים אזורים נוספים במוח, גבוהים או נמוכים יותר בהיררכיה של עיבוד המידע, המעורבים בה?

הפרעות ראייה לא מטופלות מקדימות דמנציה בקשישים

הפרעות ראייה נפוצות בקרב חולי דמנציה והעדיר טיפול בהן יכול להחמיר את הירידה הקוגניטיבית, קובע מחקר המפורסם בכתב העת American Journal of Epidemiology.

בעבודה עקבו אחרי 625 קשישים בעלי רמה קוגניטיבית תקינה בתחילת המעקב, בהסתמך על מידע ממחקר Health and Retirement ומרשומות Medicare. ראייה טובה מאוד או מצוינת בתחילת המעקב נמצאה קשורה להפחתה של 63 אחוז בסיכון לפתח דמנציה במהלך מעקב ממוצע של 8.5 שנים. ראייה ירודה היתה שכיחה יותר בקרב אלה שפיתחו לבסוף ירידה קוגניטיבית או דמנציה – רק לעשרה אחוזים מחולי הדמנציה במחקר היתה ראייה מצוינת בתחילת המעקב, בהשוואה ל-30.7 אחוז מאלה שנותרו עם תפקוד קוגניטיבי תקין. אלה עם ראייה ירודה אשר לא נבדקו על ידי רופא עיניים נמצאו בסיכון גבוה פי 9.5 לפתח מחלת אלצהיימר. צורה של מחלת אלצהיימר הקשורה לראייה יכולה להציב קשיים באבחנה כיוון שסוג חריג זה של דמנציה, המאופיין באובדן ראייה בלתי מוסבר ומתבטא בתסמינים כגון קשיים בקריאה ובכתיבה, מלווה במקרים רבים בתוצאות תקינות של בדיקות ראייה, כולל חדות ראייה, מגוון סדק וקרקעית עין. המחקר הנוכחי אף מרחיק לכת יותר וממצאיו מציעים כי הראייה הירודה הלא מטופלת קשורה לכל סוגי הדמנציה של הגיל המתקדם, ומציג ראיות לכך שבעיות הראייה הקדימו את תסמיני הירידה הקוגניטיבית, מסבירים המחברים. עם זאת, בין מגבלות המחקר ניתן למנות את אופיו התצפיתי, המקשה על הסקת מסקנות לגבי סיבתיות.

מקור: Am J Epidemiol. 2010 Feb 11. [Epub ahead of print]

תכנית לאומית באינטרנט לרפואה מונעת מותאמת אישית

אתר "שווה בדיקה" הוא תכנית לאומית ביוזמתו של ד"ר יצחק ברלוביץ', מנהל המרכז הרפואי וולפסון, ובחסות משרד הבריאות וההסתדרות הרפואית בישראל, שלראשונה מאפשרת לכל אחד להזין באתר האינטרנט פרטים מינימליים (באופן אנונימי) ולקבל רשימת בדיקות לגילוי מוקדם, חיסונים ופעולות שעליו לבצע, על מנת לשמור על בריאותו ועל איכות חייו.

אתר "שווה בדיקה" מאפשר לגולש לקבל מידע מוסמך ואמין הרלוונטי רק לו, בהתאם לגילו, מינו, גובהו ומשקלו, תוך פירוט ההמלצות להן הוא זכאי במסגרת סל הבריאות. את ההמלצות ניתן להדפיס ולהביאן לרופא להמשך טיפול.

כל ההמלצות המובאות באתר מסתמכות על המלצות משרד הבריאות, כוח המשימה הישראלי לקידום בריאות ורפואה מונעת וכוחות המשימה האמריקאיים והאירופאיים. ההמלצות מתחשבות בנתונים הייחודיים של מערכת הבריאות בישראל, מבוססות ראיות ויש עליהן הסכמה רפואית מלאה. www.shavebdika.org.il

הגן העלול לגרום להולדת ילדים עם תסמונת ז'וברט התגלה בהדסה

תסמונת ז'וברט היא מחלה נירולוגית מולדת המתאפיינת בניזון של המוח הקטן (Cerebellum), האחראי לשמירת היציבות ושיווי המשקל ולתיאום פעולת השרירים הרצוניים. ילדים הלוקים בתסמונת זו נולדים רפים, סובלים מבעיות בבליעה, מתנועות ריצוד של העיניים ומפזילה. כשהם גדלים, הם עלולים לסבול מפיגור, מחוסר יציבות בהליכה ואף לפתח אי ספיקת כליות. מוטציה גנטית הקיימת אצל אחד מכל 92 יהודים אשכנזים היא הסיבה להולדת ילדים עם תסמונת ז'וברט.

חוקרי הדסה, ד"ר שמעון אדוארדסון, ד"ר אברהם שאג, ד"ר שמיר צנירט ופרופ' אורלי אל-פלג, מצאו את הגן שעלול לגרום להולדת ילדים עם תסמונת ז'וברט. זהו הגן ה-13 שהתגלה על ידי חוקרי המחלקה לגנטיקה ומחלות מטבוליות בהדסה במהלך השנתיים האחרונות. בעקבות ריבוי לידות של ילדים הלוקים בתסמונת, ולבקשת ארגון "דור ישרים", השוו חוקרי הדסה דנ"א של ילדים חולים ולמרות העדר קרבת משפחה ביניהם, נמצא אצל כולם אזור זהה הכולל 14 גנים. בהמשך בדקו החוקרים את הרצף של 14 הגנים ומצאו את הגן האחד המכיל את המוטציה. על בסיס הממצאים האלה נבדק דנ"א של כ-3,000 יהודים אשכנזים בריאים ונמצא כי אחד מכל 92 מהם נושא את המוטציה. דהיינו, לאחד מכל 8,000 זוגות אשכנזים יכול להיוולד ילד עם תסמונת ז'וברט. ממצאי המחקר מתפרסמים בגיליון ינואר של כתב העת American Journal of Human Genetics. ד"ר אדוארדסון אומר כי "הגילוי הזה חשוב ביותר כיוון שהוא מאפשר לקיים אבחונים טרום לידתיים ולהגיע לרמת ביטחון גבוהה שתמנע נישואין של שני נשאי המוטציה".

חלמון ביצים מפחית AMD בקשישים מטופלי סטטינים

צריכת ארבעה חלמוני ביצים מדי יום למשך חמישה שבועות יכולה להפחית את הסיכון לצורה היבשה של ניוון רשתית AMD (dry age-related macular degeneration), מיוחס לגיל בקשישים מטופלי סטטינים. כך מדווח בכתב העת American Journal of Clinical Nutrition. בניסוי נבדקה תגובת הצפיפות האופטית של הפיגמנט המקולרי MPOD (macular pigment optical density), לצריכה של שני חלמוני ביצים ובהמשך ארבעה חלמונים מדי יום למשך חמישה שבועות כל פעם, עם הפסקה של ארבעה שבועות ללא צריכת ביצים בין תקופות אלו. השינוי ב-MPOD נמצא קשור באופן הפוך ומובהק ל-MPOD בתחילת הניסוי, ואלה עם MPOD נמוך בתחילת הניסוי הציגו עלייה מובהקת של עד 50 אחוז במדד זה לאחר צריכת ארבעה חלמוני ביצים. צריכה של שני חלמוני ביצים הביאה לעלייה של 31 אחוז, אם כי שינוי זה לא נמצא מובהק סטטיסטית ($P=0.59$). השיפור ברמת לוטאין בדם (16 אחוז ו-24 אחוז לאחר צריכת שני חלמונים וארבעה חלמונים ליום, בהתאמה) נמצא אמנם מובהק אך היה קטן יותר מהשיפור ברמת Zeaxanthin (36 אחוז ו-82 אחוז, בהתאמה). בנוסף נצפתה עלייה מובהקת של חמישה אחוזים ברמת HDL ללא שינוי ברמת LDL לאחר תקופת ההתערבות.

ראיות אלו ואחרות מצביעות על כך שעלייה ברמת לוטאין ו-Zeaxanthin בדם וב-MPOD נמצאות במתאים טוב לסיכון ל-AMD, כך שנראה שצריכת חלמוני ביצים מגבירה את זמינות נוטריינטים שהודגמו כמפחיתים את הסיכון ל-AMD, ללא שינוי רמות LDL ושיפור מובהק של רמות HDL, מסכמים החוקרים.

מקור: Am J Clin Nutr. 2009 Nov;90(5):1272-9

פריקט אבחון מחלת הגלאוקומה ללא תשלום במרכז הרפואי זיו

המרכז הרפואי זיו בצפת ערך מבצע בדיקות ואבחון מחלת הגלאוקומה ללא תשלום, במסגרת יום הגלאוקומה הבינלאומי. תושבי הגליל והגולן הוזמנו ב-9 במרץ, להגיע לבדיקת לחץ תוך-עיני, ללא תשלום.

הבדיקות התבצעו על ידי רופאי מחלקת העיניים במרכז בעזרת מכשור חדשני לגילוי מוקדם של הגלאוקומה העלולה לגרום לעיוורון. כמו כן חולקו דפי מידע אודות המחלה ודרכי הטיפול. במרכז הרפואי זיו אומרים כי עדיין אין מודעות בקרב הציבור לחשיבות הבדיקה טרום המחלה, כאשר הראייה עדיין תקינה וכי המבצע בא לקדם מודעות זו.

לימפומה של הרשתית והזגוגית - גישות עדכניות באבחון וטיפול



הטיפול היעיל ביותר בלימפומה של הרשתית והזוגית טרם זוהה, ובגלל נדירות המחלה, הדיווחים על הטיפול מוגבלים לסדרות קטנות של מספר עשרות מקרים בלבד. סקירה

פרופ' יעקב פאר

לימפומות תוך-עיניות יכולות להופיע בחלקים שונים של העין ולבוא לידי ביטוי בצורות שונות. ניתן לסווג את הלימפומות התוך-עיניות לארבע קבוצות עיקריות:

1. לימפומות ראשוניות של הרשתית והזוגית - אלו הלימפומות הממאירות ביותר, בדרך כלל של תאי B, עם פרוגרסיה גרועה.
2. לימפומות ראשוניות של הדמית - שהן בדרך כלל לימפומות של תאי B בעלות ממאירות נמוכה.
3. לימפומות ראשוניות של הקשתית - אלו לימפומות נדירות שיכולות להיות מסוג B או מסוג T.
4. לימפומות משניות בענביה¹.

בסקירה זו נעסוק רק באבחון וטיפול של לימפומה של הרשתית והזוגית (Vitreoretinal lymphoma), שהיא הלימפומה התוך-עינית השכיחה ביותר ובדרך כלל מלווה לימפומה ראשונית של מערכת העצבים המרכזית (מע"מ) (Primary central nervous system lymphoma). לימפומה זו הוכרה לראשונה בשנת 1951 ונקראה בזמנו "Reticulum cell sarcoma". ביטוייה של לימפומה של הרשתית והזוגית הם נוכחות תאים בזוגית, לעתים קרובות בטושי תאים, דבר היכול להביא לאבחנה שגויה של דלקת ענביה (Uveitis) שאינה מגיבה לטיפול, ומסננים (Infiltrates) ברשתית או בתת רשתית². הממצאים הקליניים מתבססים על בדיקת קרקעית העין וניתן להחמיץ בקלות מעט תאים בזוגית או תפליטים ברשתית. לימפומה של מערכת העצבים המרכזית, המלווה את רוב מקרי הלימפומה של הרשתית והזוגית, היא מחלה נדירה בדרך כלל מסוג תאי B, המוגבלת בדרך כלל למע"מ. שכיחותה 0.27 ל-100,000 אנשים בשנה, באנשים בעלי מערכת חיסונית תקינה³. מאז שנות ה-70 שכיחות לימפומה זו עולה, עם הופעת שיא בעשור השישי לחיים. מעורבות של הרשתית והזוגית מתרחשת בכרבע ממקרים אלה. בגלל נדירות המחלה, כדי להבין את המחלה ואת האמצעים לאבחנה וטיפול בה, יש צורך בשיתוף פעולה רב-מקצועי בין רופאי עיניים, גיר-אונקולוגים והמטולוגים המטפלים בממאירות זו. רופאים אלה פיתחו גישות מיוחדות על מנת להתגבר על המחסומים של מחסום הדם - מוח ומחסום הדם - רשתית. מעורבות העין בלימפומה של מע"מ מרעה את הפרוגנוזה. מעורבות זו יכולה להופיע לפני, במקביל או אחרי הלימפומה של מע"מ.

שיטות אבחון

אבחון לימפומה של הרשתית והזוגית מבוסס על שילוב של מספר מבחנים. האבחנה הקלינית מבוססת על הימצאות תאים בזוגית, בעיקר בגושים, ומסננים ברשתית או בתת רשתית (תמונה מס' 1). ממצאים אלה יכולים לפגוע בחדות הראייה. כשיש חשד ללימפומה, בהתבסס על ממצאים קליניים אלה, יש לקחת דגימה מהזוגית, רצוי על ידי ויטרקטומיה. הדגימה מהזוגית נלקחת לבדיקה ציטולוגית ולפי הצורך התאים נצבעים בצביעות אימונוהיסטוכימיות לתאי לימפומה. הבדיקה הציטולוגית היא "בסיס הזהב" באבחנה של לימפומה תוך-עינית. בגלל שבירות תאי הלימפומה, העיבוד המידי של הדגימה חשוב ביותר. תאי הלימפומה הם תאים גדולים מסוג B עם מעט ציטופלזמה, גרעין גדול ולעתים קרובות גרעינים בולטים. לעתים קרובות תאי הלימפומה הם במיעוט ולעתים נקרוטיים, כשרוב התאים הם תאי דלקת נורמליים, לכן תוצאה שלילית מוטעית שכיחה. תאי B מבטאים בצביעה אימונוהיסטוכימית CD-20, בעוד תאי T מבטאים CD-3, CD-4 או CD-8.

בדיקות אחרות ללימפומה המבוצעות על הדגימה מהזוגית כוללות: IgH gene rearrangement הבאה לידי ביטוי בתאי B ובה נעזרים בטכניקת

PCR; בדיקת ELISA לרמות של אינטרלאוקינים, בעיקר IL-10 שרמתו גבוהה בלימפומות ונמוכה במצבי דלקת שבהם רמת IL-6 גבוהה; ושימוש בטכניקת Flow cytometry. לעתים קרובות, אין התאמה בין תוצאות הבדיקות השונות והבדיקה הציטולוגית היא הבדיקה הקובעת. במחקרנו איננו מטפלים בלימפומה תוך-עינית ללא בדיקה ציטולוגית חיובית.

טיפול

מאז שלימפומה תוך-עינית אובחנה לראשונה בשנת 1951, הטיפול בה התפתח מעקירה (Enucleation) של העין, דרך הקרנות, לכד או בשילוב עם כימותרפיה, כימותרפיה סיסטמית, כימותרפיה תוך-עינית וטיפולים ביולוגיים⁴. באופן אופטימלי, לטיפול בלימפומה של הרשתית והזוגית שתי מטרות עיקריות: הרס של הלימפומה התוך-עינית ומניעת התפתחות הלימפומה במוח או לעתים רחוקות לימפומה סיסטמית. הטיפול היעיל ביותר בלימפומה של הרשתית והזוגית טרם זוהה, ובגלל נדירות המחלה, הדיווחים על הטיפול מוגבלים לסדרות קטנות של עשרות מקרים בלבד.

טיפול בהקרנות

בטיפול הקרנטי בעיניים עם לימפומה של הרשתית והזוגית קיימות מספר אפשרויות: הקרנה לעין הנטוה או לעיניים הנטוה בלבד, הקרנה לעיניים יחד עם הקרנה למוח באותם מקרים שבהם יש לימפומה במוח או לצורך מניעת התפתחותה, ושילוב של הקרנה יחד עם כימותרפיה סיסטמית או תוך-שדרתית (Intrathecal). בסדרות שפורסמו, מיעוט הקרנה נע בין 30Gy ל-50Gy, כשברוך כלל מיעוט הקרנה הוא סביב 40Gy בחלקים של 1.5Gy עד 2.0Gy. הקרנה היא בדרך כלל קרית פוטונים, ובדרך כלל נעשית בשדות לטרליים נגדיים. התגובה לקרנה שונה בין הסריות השונות, אך באף אחת מהן אין תגובה מלאה וחזרת המחלה שכיחה⁵. רבים מהעיניים שהוקרו פיתחו תופעות לוואי הכוללות: דלקת הלחמית, יובש, קרטופתיה הקרנית, קטרקט, דימום בזוגית, רטינופתיה הקרנית, אטרופיה של עצב הראייה וגלאוקומה נאוסקולרית. רטינופתיה הקרנית מופיעה 18-36 חודשים אחרי ההקרנה. היות שרבים מהמטופלים מתים לפני טווח זמנים זה, יתכן שרבים היו מפתחים רטינופתיה אם היו שורדים יותר. בגלל הסיכויים העיניים כמו גם סיבוכים של מע"מ, הטיפול בהקרנות נעשה פחות שימושי במקרים של לימפומה של הרשתית והזוגית.

כימותרפיה

כימותרפיה סיסטמית - כימותרפיה בטיפול בלימפומה של הרשתית והזוגית יכולה להינתן באופן סיסטמי או מקומי. בשלושת העשורים האחרונים מומחים השתמשו בתרופות כימותרפיות שונות בהזיקה תוך-ורידית בניסיון לרפא את המחלה. התרופה השימושית ביותר בטיפול כימותרפי ללימפומה של מע"מ ושל לימפומה של הרשתית והזוגית היא מטוטרקסט במינון גבוה⁷. לרוע המזל, המינונים של מטוטרקסט, כמו גם של תרופות אחרות, המגיעים לזוגית נמוכים, וגם במקרים שבהם יש תגובה ראשונית לטיפול הסיסטמי, חזרת המחלה שכיחה. נמצא שמינון המטוטרקסט בזוגית הוא פי 100 נמוך מזה שבסרום. גם הזיקות תת-לחמיתיות או ניסיון העברה של התרופה על ידי ינטופוריס, לא הביאו למינונים טרפויטיים בזוגית. תוצאות דומות נמצאו גם בהזיקה תוך-שדרתית של מטוטרקסט Ara-C-1. בגלל חוסר היכולת להגיע למינונים גבוהים של מטוטרקסט בזוגית, ההמלצה של המשתמשים בכימותרפיה סיסטמית היא לשלב מינונים גבוהים של מטוטרקסט עם הקרנות, שהשלכותיהן ידועות.

חולים שפיתחו מקולופתיה אך במחקר שביצעו הראנו שכל החולים האלה טופלו בלימפומה במוח על ידי BBBD שהיה הגורם למקולופתיה זו¹¹. לאור הצלחת הטיפול המקומי ותופעות הלוואי הנסבלות, הטיפול בלימפומה של הרשתית והזוגית על ידי הזרקות מוטורקסט אומץ על ידי מרכזים רבים בעולם.

טיפול ביולוגי - Rituximab

על מנת להתגבר על תופעות הלוואי של מוטורקסט ותדירות ההזרקות התוך-עיניות, חוקרים העלו את האפשרות לשימוש בהזרקות תוך-עיניות של Rituximab לטיפול בלימפומות של הרשתית והזוגית. Rituximab הוא נוגדן כנגד positive B cells-CD20 שאושר לשימוש סיסטמי לסוגים מסוימים של לימפומות סיסטמיות. הנוגדן בשימוש גם כנגד מחלות דלקתיות. היות שמרבית הלימפומות התוך-עיניות הן מסוג של תאי B המבטאים CD20, ה-Rituximab נראה כתרופה אידיאלית לטיפול בהן.

נסינות בחיה בהזרקות תוך-עיניות של Rituximab הוכחו כבטוחות ויעילות, עם חרייה דרך כל שכבות הרשתית. נסיין בטיפול בכני אדם הוא מוגבל מאוד ועד כה טופלו בתרופה זו מקרים בודדים של חולים עם לימפומה של הרשתית והזוגית, כמו גם חולים במחלות דלקתיות תוך-עיניות¹². התוצאות עד כה מעודדות וללא תופעות לוואי והמטרה היא לשלב Rituximab בטיפול עם מוטורקסט ובכך לצמצם את מספר ההזרקות ולהגביר את יעילותן. בגלל נסיין מצומצם, הטיפול בהזרקות תוך-עיניות של Rituximab צריך להיחשב כנסיני.

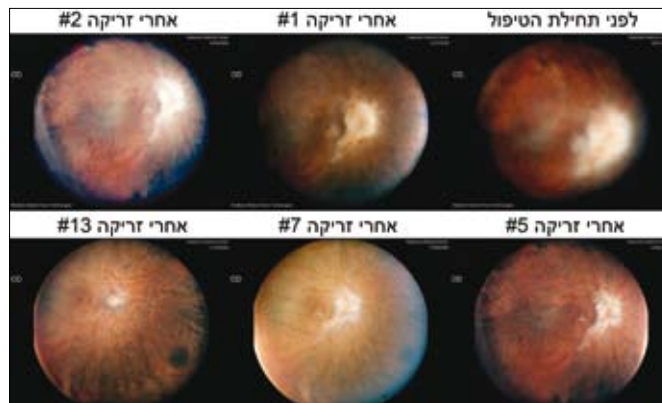
לאחרונה נעשים נסיונות בחיות בשימוש בתרופות ביולוגיות אחרות כ-Membrane FasL vesicles, immunotoxin HA22 ונוגדנים חד שבטיים Rituximab-מ. תוצאות נסיונות אלה הן מעודדות ובחלק מהמקרים הזרקת אחת של תרופה הביאה לריפוי.

לסיכום, כ-60 השנים האחרונות, מאז אובחנה לראשונה לימפומה תוך-עינית וספציפית, לימפומה של הרשתית והזוגית, סוגי הטיפול התפתחו בהדרגה. בשנים הראשונות אנקלוציה של העין הנגרמה היתה מבוזעת לעתים קרובות. הקרנות חיצוניות, כימותרפיה סיסטמית בשימוש בתרופות שונות ושיילוב של השתיים היו בשימוש נרחב בשלושת העשורים האחרונים ונמצאים עדיין בשימוש במרכזים רפואיים רבים כטיפול של הקרן הראשון. בגלל החידושים המוגבלת של תרופות הניתנות סיסטמית לתוך הרשתית והזוגית ובגלל הרעילות הסיסטמית של התרופות ותופעות הלוואי של טיפול הקרני לעין, החלו בעשור האחרון מספר קבוצות בטיפול בכימותרפיה תוך-זוגיתית, בעיקר בשימוש במוטורקסט, לריפוי לימפומה של הרשתית והזוגית, עם תוצאות מעודדות.

בשנים האחרונות נרכש נסיון מוגבל בהזרקות תוך-עיניות של Rituximab עם או בלי מוטורקסט, על מנת להתגבר על תופעות הלוואי של המוטורקסט המוזק לעין ולצמצם את מספר ההזרקות. תוצאות טיפול ביולוגי זה מעודדות וללא תופעות לוואי משמעותיות. כפי שנראה עתה, בעתיד, הטיפול בלימפומות של הרשתית והזוגית יישען יותר ויותר על טיפולים ביולוגיים מקומיים עם תרופות Rituximab ותרופות ביולוגיות אחרות הנחקרות עתה.

פרופ' יעקב פאר, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי הדסה והאוניברסיטה העברית ירושלים

תמונה 1. מעורבות לימפומה של הרשתית והזוגית בעין ימין. בתמונה העליונה מימין, תאים בזוגית ומעורבות הרשתית סביב עצב הראייה. בשאר התמונות נראית תגובה הדרגתית לטיפול בהזרקות מוטורקסט לתוך הזוגית, עד היעלמות מלאה של הממצאים בזוגית וברשתית



כימותרפיה תוך-זוגיתית – לאור הכישלון החלקי של הטיפולים בהקרנות ובכימותרפיה סיסטמית ולאור תופעות הלוואי הסיסטמיות והמקומיות, מספר קבוצות החלו להשתמש בכימותרפיה ישירה לתוך העין. Fishburne וחבריו מפורטלנד, אורגון, היו הראשונים שדיווחו על הצלחת טיפול בלימפומה של הרשתית והזוגית באמצעות זריקות ישירות לתוך הזוגית של מוטורקסט⁸. הם השתמשו בפרוטוקול הכולל הזרקות של 400µg של מוטורקסט, וכל המטופלים הראשונים הגיבו ברמיסיה מלאה וללא תופעות לוואי רציניות. בהמשך, הקבוצה מפורטלנד יחד עם קבוצה מבית החולים הדסה, ירושלים, פרסמו את נסיונם בטיפול ב-26 עיניים עם לימפומה של הרשתית והזוגית בפרוטוקול דומה ובהצלחה מלאה בכל העיניים המטופלות⁹. הפרוטוקול הנהוג במחלקתנו כלל הזרקות של 400µg מוטורקסט ב-0.1 סמ"ק, פעמיים בשבוע במשך חודש, הזרקת שבועית במשך חודשיים והזרקת חודשית במשך תשעה חודשים, ובסה"כ 25 הזרקות. פרנקל וחבריו מבית החולים הדסה פרסמו לאחרונה את הסריה הגדולה ביותר של 44 עיניים של 26 מטופלים עם לימפומה של הרשתית והזוגית שטופלו על ידי הזרקות מוטורקסט¹⁰. בכל העיניים היה ריפוי מלא, ובמעקב של עד 12 שנה, באף לא אחת מהן היתה חזרה של המחלה.

יש לציין שמרבית החולים עם לימפומה של הרשתית והזוגית סבלו גם מלימפומה של המוח ובודדים סבלו מלימפומה סיסטמית. במקרים אלה, החולים טופלו בלימפומה המחזית או הסיסטמית בדרכים שונות, בנפרד מהטיפול בלימפומה בעין. הטיפולים כללו, בין היתר, כימותרפיה דרך הווריד, כימותרפיה לנחל המוח-שדרה, BBBD (Blood-brain-barrier disruption) ולעתים הקרנות למוח. אף אחד מהחולים לא טופל בהקרנות לעיניים. כמחצית מהחולים עם לימפומה מחזית מתו ממחלה זו.

המטופלים בהזרקות תוך-עיניות של מוטורקסט פיתחו תופעות לוואי כגורש הלחמית ופגיעה באפיתל הקרנית, שחלפה עם צמצום הטיפול להזרקת חודשית. בחולים מבוגרים עם קטרקט, היה רושם של האצת התפתחות הקטרקט, שייתכן שנגרמה מהוטרקטומיה האבחנתית. תופעות לוואי אחרות היו נדירות. אף לא אחד מהמטופלים פיתח אנדופתלמיטיס. בסריה של המטופלים מפורטלנד היו

- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. Clin Exp Ophthalmol 2008; 36:564-578.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of clinical, histopathological and molecular biological features. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242:901-913.
- Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. J Neurooncol 1999; 43:199-201.
- Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical review: Treatment of vitreoretinal lymphoma. Ocular Immunology and Inflammation 2009; 17:299-306.
- Margolis L, Fraser R, Lichter A, et al. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. Cancer 1980; 45:688-692.
- Isobe K, Ejima Y, Tokumaru S, et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with radiation therapy: A multi-institutional survey in Japan. Leuk Lymphoma 2006; 47:1800-1805.

- Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. Clin Can Res 2003; 9:711-715.
- Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JJ, et al. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 1997; 115:1152-1156.
- Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 2002; 109:1709-1716.
- Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treatment vitreoretinal lymphoma: Ten years of experience. Br J Ophthalmol 2008; 92:383-388.
- Vicuna-Kojchen J, Frenkel S, Siegal T, et al. Maculopathy in patients with primary CNS lymphoma treated with chemotherapy in conjunction with blood-brain barrier disruption (BBBD). Br J Ophthalmol 2008; 92:231-235.
- Kitzmann AS, Pulido JS, Mohney BG, et al. Intraocular use of rituximab. Eye 2007; 21:1524-1527.

כריתת זגוגית בעזרת מערכת 25-גייג' - יתרונות וניסיון

לפני מספר שנים נפתחה בפנינו מציאות חדשה של ניתוחי רשתית קצרים יחסית המתאפיינים בכניסה דרך פתחים קטנים מאוד לעין, סיום ניתוח ללא תפרים, ריפוי מהיר ותוצאות טובות. על ניתוחי רשתית עם כלי ניתוח בקוטר קטן, יתרונות והצלחות

ד"ר עילית בור, ד"ר זן בורלא

נכון להיום, יש שלוש תצורות של ויטרקטומיה (כריתת זגוגית) ללא שימוש בתפרים - מערכת ותיקה של 25-גייג', מערכת חרישה יותר של 23-גייג' ומערכת משולבת, עם שני טרוקרים של 25-גייג' וטרוקר אחד של 23-גייג'. השוני הוא בקוטר הטרוקר המיוחד דרך הלחמית והסקלרה ובקוטר המכשירים המיוחדים לעין. כלי ניתוח בעובי של 25-גייג' הם גמישים יותר ומתקפלים בנקל (תמונה מס' 1) ולכן קשה יותר לעבוד איתם בהשוואה לכלים בקוטר 23-גייג'. המערכת המשולבת ממוגת בין עדינות ה-25-גייג' לקשיחות ה-23-גייג' ומאפשרת הכנסת מייניטיר ואחיות מקור אור בקוטר 25-גייג' ועבודה עם מכשירים כגון ויטרקטור, פינצטה ומספריים בקוטר 23-גייג' (תמונה מס' 1).

סקלרוטומיות דרך-לחמיתיות בקוטר 25-גייג' בדרך כלל אינן מצריכות תפרים בשל קוטרן הקטן. בטכניקה הקלאסית, החדרת הטרוקר (נקו) נעשית ישירות לכיוון מרכז העין. לאחר הוצאתו, הפתח שנוצר לרוב נסגר ספונטנית. אי סגירה נאותה של הפצע עלולה לגרום להיווצרות היפוטוניה וההנחה המקובלת היא שהכנסת הנקזים בצורה אלכסונית ולא ישירה יכולה למנוע דלף פוסט-אופרטיבי מהסקלר וטומיה. לעומת זאת, Singh הראה שסקלרוטומיות אלכסוניות יכולות דווקא להפוך לרפיון ולמעוותות בשל תנועת המכשירים במהלך הניתוח. דרגת הנקשות של הסקלרה גם משחקת תפקיד. סקלרה גמישה בחולים צעירים נוטה לגרום לסגירה חלקית של הפתחים. למרות שארכיטקטורה נכונה של פתחי הנזקים חשובה במניעת דלף פוסט-אופרטיבי, מנגנון נוסף האחראי לסגירת הפתחים הוא ה"פקק" שנוצר אחרי הוצאת הנקז בשל כליאת שארית זגוגית בפתח הסקלרלי.

כניסה ישירה לעין דרך הלחמית והשארת חתך סקלרלי פתוח עלולות, לחשוף את העין לזיהומים. אכן, יש בספרות מספר עבודות המתארות שיעורי אנדופטלמיטיס של 0.03-0.05 אחוז. הדעות בנוון חלוקות ויש עבודות שמראות כי שיעור הזיהומים לא שונה מאשר בניתוחים עם כניסות רגילות ותפרים. למעשה, הפתח הסקלרלי נאטם כעבור זמן קצר ביותר (תמונה מס' 2) ובמידה שהלחמית מעל אזור הכניסה מוסטת בטרם החדרת הנקז, לא נוצר מגע ישיר בין אזור החתך לפני העין ההיצוניים. מנסינו, בניתוחי ויטרקטומיה עם מערכת 25-גייג' לא נצפה שיעור אנדופטלמיטיס שונה מאשר בויטרקטומיה עם סקלרוטומיות תפורות (תמונה מס' 2).

אחד היתרונות הבולטים של ויטרקטומיה עם 25-גייג' הוא גישה פחות טראומטית לתוך העין עם התאוששות פוסט-אופרטיבית מהירה יותר. לאחרונה, מחקרים שרנו בשימוש במכשור של 25-גייג' לתיקון היפרדות רשתית הראו הצלחות שלאחר ניתוח בודד בטווח שנע בין 74 אחוז ל-95.5 אחוז עם חזרה מהירה לתפקוד ראייתי טוב אצל רוב המטופלים⁵⁻².

נציג עבודה המתארת את נסיונו במרכז הרפואי רבין, פתח תקוה, בביצוע

ניתוחי 25-גייג' לתיקון היפרדות רשתית. במחקר זה הערכנו את הסיכויים האיטרה-אופרטיביים והפוסט-אופרטיביים של הפרוצדורה, עם דגש על הצורך בתפירת הסקלרוטומיות.

מטופלים ושיטות - בבדיקה רטרוספקטיבית של 52 עיניים ב-52 מטופלים אשר עברו ניתוח לתיקון היפרדות רשתית בין 26 לאוגוסט 2007 עד ל-31 ביולי 2009. כל המקרים, פרט לאחד, היו מטופלים עם היפרדות רשתית רגמטוגנית ראשונית, ללא היסטוריה קודמת של ניתוחי היפרדות רשתית או ויטרקטומיה. כל המטופלים היו במעקב של לפחות שלושה חודשים. סיכום התוצאות כלל נתונים דמוגרפיים, מחלות רקע עיניות וניתוחים קודמים, חדות ראייה התחלתית וסופית, סיכויים ותוצאות אנטומיות.

טכניקת הניתוח - בתחילה, בוצעו פתחים בגישה אלכסונית תוך שימוש במערכת של 25-גייג'. הנקזים החדרו 3 מ"מ אחורית ללימבוס עבור עיניים פסאודופאקיות ו-4 מ"מ אחורית ללימבוס עבור עיניים פאקיות. ויזואליזציה רחבת זווית הושגה בעזרת שימוש במערכת ה-BIOM.

הויטרקטומיה החלה בשחרור אזורי משיכה סביב הנקזים ולאחר מכן סביב הקרעים הרטינליים ולאורך הרשתית המופרדת. נוזל פרפלאורוקרבון (PFCL) הוזרק דרך צינורית רכה למילוי חלקי של העין על מנת לייצב את הרשתית האחורית ולעלות את פני הזגוגית הפרפרית. לאחר מכן בוצעה ויטרקטומיה באינדנציה של 360 מעלות. בכל העיניים הפסאודופאקיות עם קפסולה אחורית שלמה בוצעה קפסולוטומיה אחורית על מנת לשפר את הראות ולהימנע בעתיד מקפסולוטומיה עם לייזר יאג. לאחר הצמדת הרשתית על ידי ה-PFCL, בוצע אנדולייזר להגבלת הקרעים הרטינליים. ההחלטה על סוג הטמפונדה השתנתה בהתאם למיקום ולגודל הקרעים. נעשה שימוש ב-20% SF₆, 14%-16% C₃F₈ או שמן סיליקון.

תוצאות

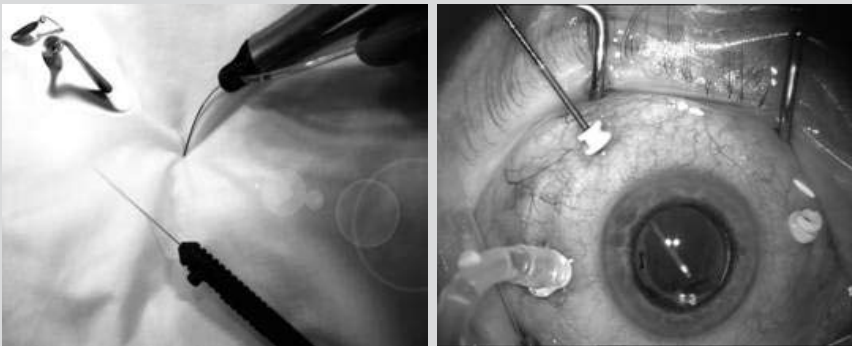
דמוגרפיה וחדות-ראייה פרה-אופרטיבית: נותחו 19 נשים ו-33 גברים בגיל ממוצע של 65.8 שנים (טווח 47-83, SD=10.2).

ב-25 עיניים (48 אחוז), אשר התקבלו עם היפרדות רשתית רגמטוגנית שאינה מערבת את המקולה, היתה חדות ראייה פרה-אופרטיבית בין 6/6 ל-6/12 (ממוצע 6/7.5).

ב-27 עיניים (52 אחוז) אשר התקבלו עם היפרדות רשתית רגמטוגנית המערבת מקולה היתה חדות ראייה פרה-אופרטיבית בין 6/21 ל-6/120 (ממוצע 6/120).

מצב העדשה: בקבלה, 42 עיניים היו פסאודופאקיות ועשר עיניים היו פאקיות. ארבע עיניים פאקיות עברו ניתוח משולב להסרת ירוד והשתלת עדשה תוך-עינית משנית מיד לפני הויטרקטומיה לתיקון ההיפרדות. ביום הפוסט-אופרטיבי

תמונה 1. מערכת ויטרקטומיה בקוטר 25-גיג'י. גמישותו של הויטרקטור מודגמת בזמן לחיצה על כרית רכה



הראשון, ארבע מתוך חמש העיניים אשר לא עברו ניתוח ירוד הראו עכירות נוצתית אחורית של העדשה. אולם במעקב, העדשה חזרה למצבה הבסיסי בתוך שבועיים עד ארבעה שבועות.

שימוש בלייזר: ב-48 מהעניים (96 אחוז), בוצעה רטינופקסיה סביב אזורים של הקרעים הרטינליים בלבד (תמונה מס' 3). בארבע עיניים (ארבעה אחוזים) עם לאטס נרחב, פיגמנטציה ושינויים אטרופיים היקפיים, הוסף אנדוליזר 360 מעלות (תמונה מס' 3).

סוג הטמפונדה: בקבוצה הפאקית, הטמפונדה שנבחרה היתה 20% SF₆ (בכל העיניים היו קרעים עליונים בין השעות 3-9).

ב-47 המקרים הפסאודופאקיים נעשה שימוש בטמפונדה מגוונת:

- ב-33 עיניים (70 אחוז) נעשה שימוש ב-20% SF₆.
 - בתשע עיניים (19 אחוז) הושם שמן סיליקון.
 - בשלוש עיניים (שבעה אחוזים) הושם 14% C₃F₈; ובשתי עיניים (ארבעה אחוזים) הושם 16% C₃F₈.
- שימוש בתפרים:** ביותר משליש מהמקרים (35 אחוז) עם טמפונדה גז, מצאנו דלף מפתחי הנקזים למרות טכניקת החזרת נקז אלכסונית. בכל המקרים של דלף גז עם תת לחץ עיני בסוף הניתוח, נפתח מתלה לחמית והושמו תפרים סקלרליים על פתח הסקלרוטומיה הרולפת (תמונה מס' 4).

הצלחה בניתוח בודד: אחוז ההצלחה לאחר ניתוח בודד במעקב של לפחות שלושה חודשים עמד על 94.2 אחוז. בשתי עיניים פסאודופאקיות נצפתה היפרדות חוזרת בשל התקדמות של ויטראורטינופתיה משגשגת (PVR) ובעין אחת היתה היפרדות רשתית חוזרת משנית לקרע חדש. בתקופת המעקב, שלוש עיניים פסאודופאקיות פיתחו ממברנה אפירטינלית. כל שלוש העיניים עברו בהמשך ניתוח לקילוף הממברנה בטכניקת 25-גיג'י.

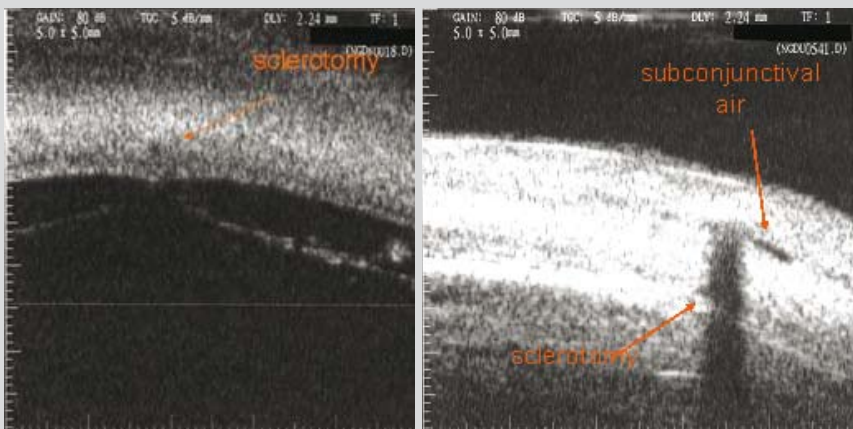
דימום כוריוידאלי והיפוטוניה: בסדרה המוצגת, עם תפירה של חלק מהפתחים הסקלרליים, לא מצאנו תת לחץ פוסט-ניתוחי או דמם כוריוידאלי.

לסיכום, נסיינו עם ויטרקטומיה במערכת 25-גיג'י עבור התיקון הראשוני של היפרדות רשתית רגמטוגנית הראה אחוז הצלחה של 94.2 אחוז. המרת הטכניקה שבה לא נעשה שימוש בתפרים לכזאת הכוללת הוספת תפרים באופן סלקטיבי מסייעת בסגירת הפתח הסקלרלי ומונעת סיבוכי דלף והיפוטוניה פוסט-אופרטיבית.

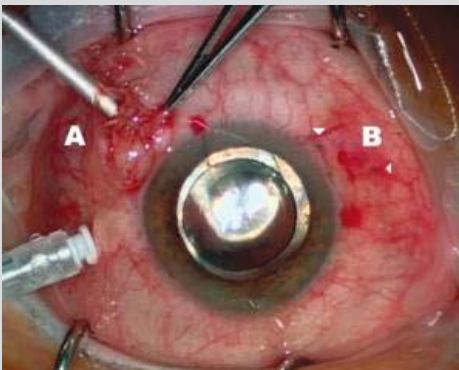
ד"ר עילית בור, ד"ר דן בורלא, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

..... (רשימה ביבליוגרפית)

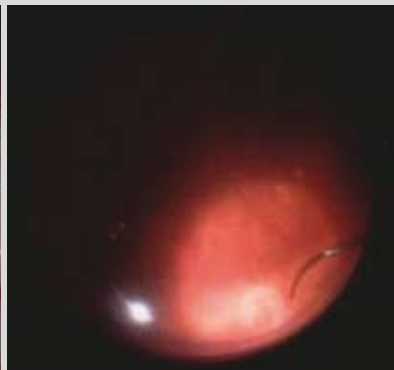
תמונה 2. מימין, תמונת UBM של סקלרוטומיה 25-גיג'י יום אחרי ניתוח. משמאל, שבוע אחרי ניתוח



תמונה 4. A. דיאטרמיה סביב סקלרוטומיה דולפת. B. מתלה לחמית תפור מעל סקלרוטומיה תפורה רשתית



תמונה 3. אנדוליזר מבוצע סביב קרע רטינלי בזמן ויטרקטומיה 25-גיג'י לתיקון היפרדות רשתית



1. Singh A, Stewart JM. 25-gauge sutureless vitrectomy: variations in incision architecture; Retina. 2009;29:451-455.
2. Lai MM, Ruby AJ, Sarrafzadeh R, et al. Repair of primary rhegmatogenous retinal detachment using 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy; Retina 2008;28:729-734.
3. Miller DM, Riemann CD, Foster RE, Petersen MR. Primary repair of retinal detachment with 25-gauge pars plana vitrectomy; Retina 2008;28:931-936.

4. Acer N, Kapran Z, Altan T, Unver YB, Yurtsever S, Kucuksumer Y. Primary 25-gauge sutureless vitrectomy with oblique sclerotomies in pseudophakic retinal detachment; Retina 2008;28:1068-1074.
5. Von Fricken MA, Kunjukunju N, Weber C, Ko G. 25-Gauge sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for the repair of primary rhegmatogenous retinal detachment; Retina. 2009;29:444-450.



מחלת בסט - רב הנסתר על הגלוי

מחלת בסט היא מחלה תורשתית נדירה יחסית, ולמרות הידע הנרחב לגביה, כגון הגן שזוהה, המוטציות הרבות שנמצאו בגן, הפתולוגיה של המחלה הידועה באופן חלקי והאישור של קיום המחלה המתקבל מבדיקת EOG, עדיין חסר מידע בסיסי וחשוב על המחלה והטיפול היחיד שניתן הוא לסיבוכיה השונים אך לא כזה המטפל בשינויים התאיים והביוכימיים

פרופ' שאול מרין, ד"ר דרור שרון

מחלה זו תוארה לראשונה על ידי Best בשנת 1905¹ ומאז נקראה בשורה ארוכה של שמות שונים. השמות השכיחים יותר הם מחלת Best או BMD (Best Vitelliform macular dystrophy). המחלה היא נדירה יחסית אך בשנים האחרונות עלתה לתודעה נרחבת בציבור במדינת ישראל, הודות לאדם אחד, מר אוהד להב, שאיננו איש רפואה ומשקיע שעות רבות מאוד בהרחבת הידע על המחלה, וביזמתו הוקמה עמותה בשם "לראות" שמטרתה הרחבת המידע והמחקר על מחלות עיניים מולדות.

מחלת בסט מאופיינת על ידי מספר ממצאים. הבולט בהם הוא ממצא במקולה ונראה "כחלמון של ביצה", ממצא הנראה מפחיד, אך הבודק לעתים מופתע כשהוא מוצא כי חדות הראייה טובה. המחלה מולדת ומועברת על ידי מוטציה אוטוזומלית דומיננטית בגן BEST1 (ראו להלן). המחלה מתקדמת בהדרגה וחדות הראייה יכולה להיפגע בהמשך החיים. ממצא אלקטרו פיזיולוגי אופייני למחלה הוא שה-EOG ירוד. המחלה מתוארת בפירוט בספר של פרופ' מרין על מחלות תורשתיות של העין².

הממצאים הקליניים

הממצאים הקליניים משתנים בהתאם לגיל ובהתאם למוטציה הגנטית הספציפית. התפתחות אופיינית של המחלה היא מעבר בין השלבים השונים של המחלה, כמתואר בטבלה מס' 1.

למרות שהמחלה מולדת, ברוב המקרים לא רואים כל ממצא במקולה עד גיל ילדות מוקדמת. היא בדרך כלל מתגלה בגיל שבין שלוש שנים ו-15 שנה, ולרוב סביב גיל שש שנים. בשלב ראשון של המחלה אופייני לראות שינויים מועטים באפיתליום הפיגמנטי או לראות ציסטה שקופה, כמו שרואים ב-CME (Cystoid macular edema) (תמונה מס' 1). בהמשך, מופיעים השינויים האופייניים ביותר של ציסטה המלאה בחומר צהוב (תמונה מס' 2, 3). שקיעתו של החומר הצהוב כלפי מטה גורמת בשלב הבא לתופעה הנראית כמו היפופיון בלשכה הקדמית. בדרך כלל רואים ציסטה צהובה אחת בלבד, אך לפעמים יש ציסטות אחדות (תמונה מס' 4). בשלב הניזון, ניתן למצוא הצטלקות וניאוסקולריזציה (תמונה מס' 5).

כאמור, הבדיקה המאשרת את קיום המחלה היא בדיקת EOG. ברכ המעבדות בישראל, הבדיקה הזאת נחשבת לתקינה כשהיחס בין התגובה החשמלית באור חלקי והתגובה בחושך (Arden ratio) הוא 1.8 או יותר. במקרים של מחלת בסט, נמצא יחס של 1.55 או פחות.

שורה של שאלות לגבי המחלה נותרה עדיין בלתי פתורה או פתורה חלקית. Cavender³ ניסח את שלוש השאלות החשובות לגבי המחלה: מה הוא החומר הצהוב? איפה הוא נמצא? כיצד הוא נוצר? עד היום אין תשובות ברורות לגבי שאלות אלו.

פתולוגיה

המחקר של המחלה התקדם מאוד מאז זיהוי הגן האחראי על המחלה והחלבוך המיוצר על ידי הגן נקרא Bestrophin-1. החומר העיקרי המצטבר במחלה הוא ליפופוסצין (Lipofuscin), או ליתר דיוק, הצטברות אחד המרכיבים שלו הנקרא A2E⁴. החומר מצטבר בתאים של האפיתליום הפיגמנטי ומאוחר יותר גם בחלל הבין-תאי באזור. ייתכן שבשלב מסוים נפגעת הפגוציטוזה של הסגמנט הדיסטלי של הפוטורצפטורים. כך נפגע התפקוד הן של הפוטורצפטורים במקולה והן של האפיתליום הפיגמנטי. מקובל, אם כן, כי המחלה נגרמת בגלל ביטוי לא תקין של החלבוך Bestrophin-1 באפיתליום הפיגמנטי, הגורם לתפקוד לקוי של ה-RPE⁵, אך פעילותו המדויקת של החלבוך עדיין נתונה לוויכוח^{10,6}.

טיפול

אין טיפול ידוע למחלה עצמה. לעומת זאת, חייבים לטפל בסיבוכים המופיעים בשכיחות לא קטנה במחלת ה-BVMD. במקרים של בצקת במקולה ניתן לטפל על ידי Diamox במתן פומי⁷ או על ידי

טיפות Trusopt לעין ניאוסקולריזציה (CNV) יכולה להופיע אפילו בגיל צעיר במחלה זאת והטיפול צריך להיות כמו בכל המקרים של CNV. טיפול יעיל ניתן במחלה על ידי ליזר PDT (Photodynamic therapy)⁸, ולאחרונה גם על ידי זריקות Avastin⁹. החוקרים של המחלה די אופטימיים לגבי האפשרות שהמחקרים הבסיסיים יובילו לטיפול ישיר בחלבוך המוטנטי או בפגיעה אותה הוא יוצר¹⁰.

הגנטיקה של מחלת בסט

המחקר של מחלת הבסט התחיל כסיפור גנטי פשוט על גן אחד (BEST1) או בשמו הקודם (VMD2) הגורם למחלה אחת (מחלת בסט), באופן תורשה אחד (אוטוזומלי דומיננטי). אולם, ממצאים שפורסמו בשנים האחרונות וכאלה הנחקרים כיום מעידים כי המצב מורכב הרבה יותר וכי הגן הגורם למחלת הבסט מעורב במחלות עיניים נוספות בדרכי תורשה מגוונות. הדינמיקה של המחקר בתחום זה מעידה על ממצאים נוספים וחדשות נוספות שיורמו לעיתונות המדעית בשנים הקרובות, תוך תקווה שיוכלו גם למצוא מזור למגוון החולים הסובלים ממחלות חשוכות מרפא אלו.

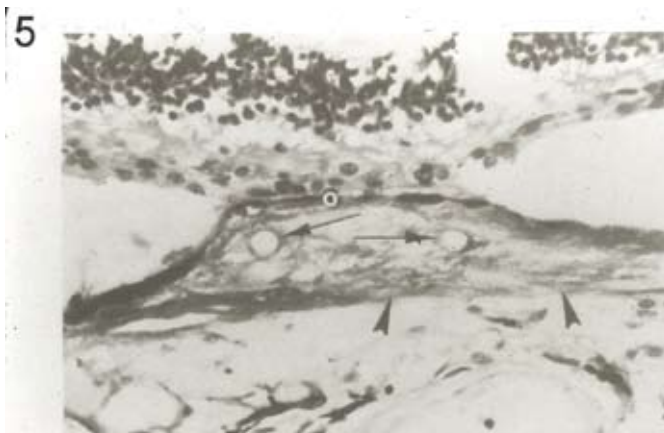
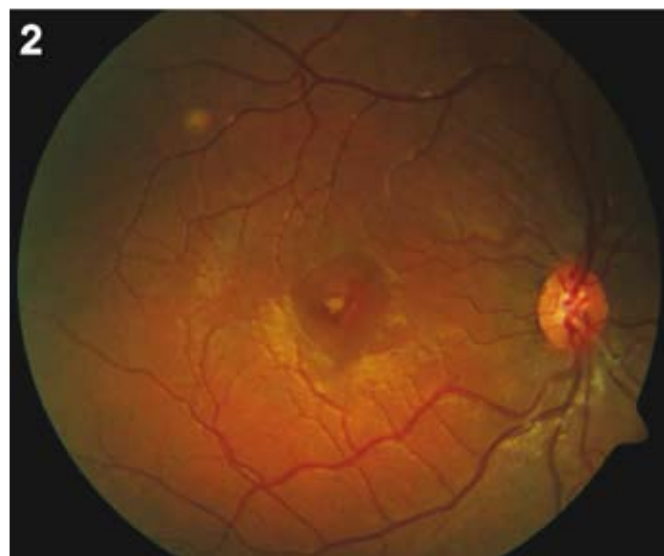
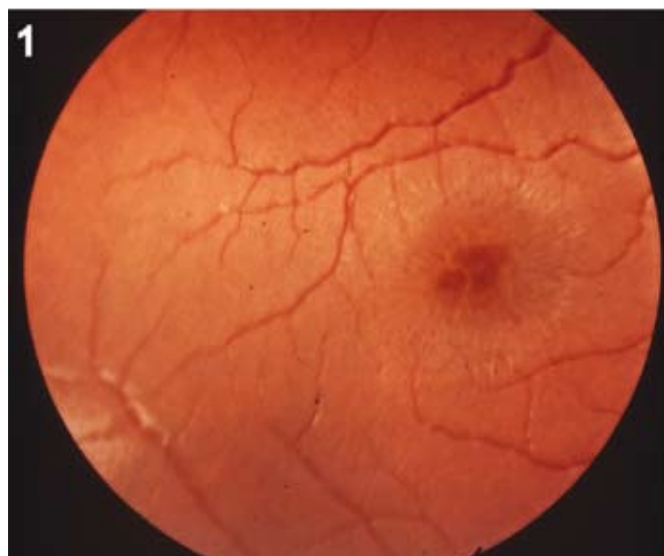
דרך ההורשה של מחלת הבסט – במשפחות רבות ובהן חולים הסובלים ממחלת הבסט, דרך ההורשה היא אוטוזומלית דומיננטית. במילים אחרות, ההורשה של המחלה אינה אחוזה למין (לכן נשים וגברים יכולים לחלות במחלה) והמחלה מורשת מהורה חולה למחצית מילדיו בממוצע. אולם, עוד בטרם התגלה הגן הגורם למחלת הבסט, ברור היה כי בחלק מהמשפחות ההורשה מורכבת יותר והוגדרה כהורשה אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות חלקית, כיוון שלעתים גם הורים שאינם חולים (אם כי למרביתם נמצא שה-EOG אינו תקין) הורישו לילדיהם את המחלה. מחקר על מחלת הבסט, שמתבצע במחלקת עיניים בבית החולים הדסה ע"כ, הראה לאחרונה כי המחלה מורשת גם בהורשה אוטוזומלית רצסיבית, שבה לזוג הורים בריאים ללא רקע של המחלה במשפחתם, כרבע מהילדים בממוצע יחלו במחלה.

הגן הגורם למחלת הבסט – בידוד הגן הגורם למחלה התאפשר בעיקר עקב איתור משפחה שבדית גדולה ובה מידע על הורשת המחלה לאורך 12 דורות ודווח על יותר מ-250 בני משפחה החולים במחלת בסט¹¹. תוך שימוש בשיטות תאחיזה גנטיות, מופה הגן בתחילת שנות ה-90 לאזור מסוים בכרומוזום 11 באדם, והגן הגורם למחלה אותר בסופו של דבר ב-1998^{12,13}. הגן נקרא בתחילה VMD2 אך שמו הרשמי שונה במהלך השנים ל-BEST1. הגן BEST1 הוא גן ממוצע בגודלו ומקודד לחלבון הנקרא בסטרופין-1 (Bestrophin-1) הממוקם בעיקר בממברנה הבולטראלית (Basolateral plasma membrane) בתאי האפיתל של רשתית העין (Retinal Pigment Epithelium - RPE)¹⁴.

בעקבות גילוי הגן, נמצאו מוטציות בגן זה בכמעט כל החולים במחלת בסט שנבדקו ולהם היסטוריה משפחתית של המחלה (זה המקום לציין כי השיטות הקיימות היום מאפשרות איתור של אחוז גבוה מהמוטציות בגן מסוים, אך לא את כל המוטציות). עד היום אותרו יותר מ-100 מוטציות בגן BEST1

טבלה 1. שלבי המחלה

מספר	שם השלב	ממצאים
0	מוקדם	מקולה תקינה. EOG פגום
1	Previtelliform	הפרעות ב-RPE של המקולה או ציסטה שקופה קטנה
2	Vitelliform 2 - "ביצת עין" b 2 - "ביצה מקושקשת"	ציסטה צהובה גדולה עגולה מלאה בחומר צהוב ציסטה עם גבולות לא סדירים מלאה בחומר צהוב
3	Pseudohypopyon	החומר הצהוב שוקע בתחתית הציסטה
4	ניזון 4a - ניזון של ה-RPE 4b - הצטלקות 4c - CNV	אפיתליום פיגמנטי עם היפופיגמנטציה ועם היפרפיגמנטציה הצטלקות מתחת לאפיתליום הפיגמנטי ניאוסקולריזציה מתחת לאפיתליום הפיגמנטי



התורשתית הנפוצה ביותר, רטיניטיס פיגמנטוזה (Retinitis pigmentosa),
הן באופן הורשה דומיננטי והן רצסיבי¹⁸. הורשה רצסיבית של מוטציות בגן
BEST1 דווחה גם במחלת ניוון רשתית נוספת, ARB (autosomal recessive
bestrophinopathy)¹⁹.

הגורמות למחלת הבסט (התוצאות נסקרו בהרחבה במאמר מספר 15).
המוטציות שגורמות למחלת הבסט הן מסוג החלפת חומצה אמינית (Missense)
והחולים הם הטרוזיגוטים למוטציות אלו. כלומר, החולים נושאים עותק אחד
תקין של הגן BEST1 ועותק אחד שאינו תקין. המוטציות מתרכזות בדרך כלל
באזורים החשובים ביותר לתפקוד החלבון ובמקרים רבים נמצאו מוטציות
שונות המשפיעות על אותה חומצה אמינית וגורמות למחלה. יותר מ-60 אחוז
מהמוטציות הן "פרטיות" ונמצאו במשפחה אחת בלבד. גם במחקר שבוצע
בארץ נמצא כי בכל משפחה ובה חולים במחלת בסט יש מוטציה אחרת הגורמת
למחלה. מוטציות מסוימות נמצאו נפוצות יחסית במדינות מסוימות.
מחלות נוספות הנגרמות עקב מוטציות בגן BEST1 – בשנים האחרונות התברר
כי מחלות עיניים נוספות ומגוונות נגרמות עקב מוטציות בגן זה. המחלה הדומה
ביותר באופייה לבסט היא adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy (AFVD)
(dystrophy) ובכ-25 אחוז מהמקרים נמצא כי BEST1 הוא הגורם למחלה בצורת
הורשה דומיננטית¹⁶. דיווח מפתיע הראה כי מוטציות מסוימות בגן זה גורמות
למחלה דומיננטית אחרת עם הפרעה בהתפתחות העין (כולל נופתלמוס,
מיקרורורנה, גלאוקומה וקטרקט) הנקראת ADVIRC (AD vitreo-retino-choroidopathy)¹⁷.
לאחרונה התברר כי BEST1 גורם גם למחלת ניוון הרשתית

חיות-מודל המשמשות להבנת תפקודו של בסטרופין-1

בדומה למחלות מקולריות אחרות, כגון מחלת סטרגרדט או ניוון מקולרי גילי (Age-related macular degeneration), גם במחלת בסטרופין-1 יש קושי רב באיתור מודל טוב בחיות, המחקה את מודל המחלה בבני אדם. הסיבה לכך היא ברורה: העדר אזור מקולרי במרבית חיות המעבדה ובכלל היונקים שאינם פרימאטים. מורכבות האזור המקולרי בכלל, והפובאה בפרט, מחייבת קיומם של תהליכים התפתחותיים ותפקודיים שהם ייחודיים לאזור זה של הרשתית ואינם מתרחשים ברשתית חסרת פובאה (כגון רשתית העכבר). בנוסף, האזור המקולרי מראה רגישות גדולה יחסית לתהליכים בלתי תקינים בקשר שבין ה-RPE לפוטורצפטורים, ולכן האזור המקולרי הוא היחיד או העיקרי שנפגע בחלק ממחלות הרשתית. יש להוסיף לכך את רמת ההתאמה הנמוכה יחסית בין רצפי החלבון לבסטרופין-1 באדם ובכעבר (63 אחוז מהחומצות האמיניות הן זהות), דבר העשוי להצביע על הבדל בתפקודי החלבונים המיוצרים על ידי גנים אלה.

עכברים שבהם הוחסר (Knock-out mice) הגן *BEST1* אינם מראים את הסימנים הקליניים האופייניים לחולי מחלת הבסט. עכברים אלה הם בעלי רשתית תקינה מבחינה היסטולוגית (עד גיל 14 חודשים) *ERG*, תקין וללא בעיות ראייה²⁰. כמו כן, בעכברים אלה לא נעלמות תגובות ה-*ERG* שמקורה בתאי ה-RPE ואין פגיעה בהעברת יוני כלור כתלות בריכוז הסיידן. עכברים שבהם הוחלף הגן האנושי עם גן המכיל מוטציה שעודמת באדם למחלת בסטרופין-1 (*Knock-in mice*) מראים מספר מאפיינים בעלי דמיון למחלת בסטרופין-1. לעומת זאת, חולדות המבטאות ביתר מוטציות הגורמות למחלת הבסט באדם, לא מפתחות את תסמיני המחלה – אין הצטברות ליפופוסקין וקרקעית העין נשארת תקינה²¹. מוטציות שהתרחשו באופן טבעי בגן *BEST1* בכלבים גורמות למחלת רשתית הנקראת *CMR* (Canine multifocal retinopathy) בהורשה רצסיבית ולה מספר מאפיינים משותפים עם מחלת הבסט. תוצאות אלו מצביעות על הקושי באיתור מודל אמין המשקף את מחלת הבסט ויאפשר הבנת המנגנונים הגורמים לה. לסיכום, מחלת בסטרופין-1 היא מחלה תורשתית נדירה יחסית הכלולה במחלות מולדות המתבטאות רק בתקופות מאוחרות יותר בחיים. למרות הדיוע הרחב שיש לנו לגבי המחלה, כגון הגן שזוהה, המוטציות הרבות שנמצאו בן, הפתולוגיה של המחלה הידועה באופן חלקי והאישור של קיום המחלה המתקבל מבדיקת *EOG*, אנו עדיין חסרים מידע בסיסי וחשוב של המחלה. אנו עדיין לא יודעים כיצד ה-*EOG* משתנה במחלה הזאת. הטיפול היחיד שקיים בשלב זה הוא טיפול בסיכויי המחלה, כגון בכלי הדם, אך טיפול בשניונים התאים והביוכימיים עדיין לא קיים.

פרופ' שאול מרין, ד"ר דרור שרון, מחלקת עיניים, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

תפקודו המשוער של החלבון בסטרופין-1

BEST1 שייך למשפחה של גנים הכוללת ארבעה גנים בעלי דמיון ברצף. גנים אלה מקודדים לחלבונים שלגבי תפקידם רב הנסתר על הגלוי. בסטרופין-1 מכיל בין ארבעה לשישה אזורים חוצי-ממברנה, יוצר דימרים וממוקם בממברנת התא של תאי ה-RPE¹⁴, אך יש עדויות למיקום תוך-תאי⁶. החלבון נחשב כרב-תפקודי (Multifunctional) וקיים ויכוח בספרות המדעית לגבי תפקודיו השונים: תעלת כלור (Cl^-) המשופעלת על ידי ריכוז הסיידן (Ca^{++}) התוך-תאי, תעלת ביקרבונט (HCO_3^-) ו/או מעכב תעלות סידן תוך-תאיות תלויות מתח (Ca^{2+} + channels) (intracellular voltage-dependent). כמו כן, מוטציות בגן הגורמות למחלה התפתחותית של העין מצביעות על מעורבותו בתהליך זה.

קשר גנוטיפי-פנוטיפי במחלת הבסט

רוב המוטציות (יותר מ-90 אחוז) הגורמות למחלת הבסט הן מסוג *Missense* וגורמות לכיטוי של חלבון שבו יש החלפה של חומצה אמינית מסוימת. מידע מעודכן על מוטציות אלו ניתן למצוא באתר:

http://www.huge.uni-regensburg.de/VMD2_database

מרבית המוטציות פוגעות באזור ה-N טרמינלי של החלבון שהינו שמור בין מינים. החלק ה-C טרמינלי, לעומת זאת, מראה שוני גדול בין חלבוני בסטרופין-1 במינים שונים. החלבונים המיוצרים על ידי גנים המכילים מוטציות אלו מוצאים, ככל הנראה, את דרכם אל ממברנת התא⁶. מבחינת תפקוד *in-vitro* בוצעו לחלק מהמוטציות ובהם נבדקה השפעת המוטציה על תפקוד החלבון כתעלת כלור. ראוי לציין כי הקשר בין תוצאות מחקרים אלו לבין ההשפעה האמיתית של מוטציות אלו על תפקוד תאי ה-RPE אינו ברורה כיוון שהחלבון ממלא תפקידים אחרים שאינם נבדקים ומכיוון שבדיקת המוטציות אינה מתבצעת בסביבה הרגילה שבה מתפקד בסטרופין-1. מחקרים אלה מראים כי ברוב המקרים המוטציות פועלות במנגנון דומיננטי-שלילי. דהיינו, החלבון המוטנטי לא רק שאינו מתפקד כראוי אלא אף מפריע לפעילות החלבון שנוצר מהאלל התקין (החולים הינם הטרוזיגוטים למוטציה – משמע יש להם עותק אחד תקין ועותק אחד שאינו תקין של הגן *BEST1*). תוצאות אלו אינן מסוגלות להסביר את השונות הגבוהה שנצפת במהלך המחלה אצל חולי בסטרופין-1, אפילו אלה השייכים לאותה משפחה ונושאים אותה המוטציה. כפי שנאמר לעיל, המחלה לעתים מורשת כמחלה דומיננטית עם חדירות חלקית ואין כיום שום מידע שיצביע על הגורם המגן מפני המחלה באנשים הנושאים מוטציה הגורמת לבסט אך אינם מפתחים את המחלה.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Best F, Ueber eine hereditäre Makulaaffektion. Z. Augenheilkd 1905; 13: 199-212
2. Merin S Inherited Eye Diseases, 2nd edition, Taylor & Francis Boca Raton, 2005, pp. 208-218
3. Cavender JC, Best's macular dystrophy. Arch Ophthalmol 1982; 100: 1067
4. Bakall B et al, Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutation in *BEST1* (VMD2). Exp Eye Res 2007; 85(1): 34-43
5. Mullins RF, Late development of vitelliform lesions and flecks in a patient with Best disease: clinicopathologic correlation. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1588-1594
6. Yu K et al, Chloride channel activity of bestrophin mutants associated with mild or late-onset macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(10): 4694-4705
7. Hori K et al, Treatment of cystoid macular edema with oral acetazolamide in a patient with Best vitelliform macular dystrophy Retina 2004; 24(3): 481-481
8. Andrade RE et al, Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Best disease. Am J Ophthalmol 2003; 136(6): 1179-1181
9. Leu J et al, Choroidal neovascularization secondary to Best disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245(11): 1723-1725
10. Marmorstein AD et al, Functional roles of bestrophins in ocular epithelia Prog Retin Eye Res 2009; 28(3): 206-226
11. Nordström S and Barkman Y, Hereditary macular degeneration (HMD) in 246 cases traced to one gene-source in central Sweden. Hereditas 1977; 84(2): 163-176.
12. Petrukhin K et al, Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. Nat Genet 1998; 19(3): 241-247
13. Marquardt A, et al, Mutations in a novel gene, *VMD2*, encoding a protein of un-

- known properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). Hum Mol Genet 1998; 7(9): 1517-1525
14. Marmorstein AD et al, Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (*VMD2*), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(23): 12758-12763
15. Boon CJ et al, The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the *BEST1* gene. Prog Retin Eye Res 2009; 28(3): 187-205
16. Kramer F et al, Mutations in the *VMD2* gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. Eur J Hum Genet 2000; 8(4): 286-292
17. Yardley J et al, Mutations of *VMD2* splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathy (ADVIRC). Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(10): 3683-3689
18. Davidson AE et al, Missense Mutations in a Retinal Pigment Epithelium Protein, Bestrophin-1, Cause Retinitis Pigmentosa. Am J Hum Genet 2009; 85(5): 581-592
19. Burgess R et al, Biallelic mutation of *BEST1* causes a distinct retinopathy in humans. Am J Hum Genet 2008; 82(1): 19-31
20. Marmorstein LY et al, The light peak of the electroretinogram is dependent on voltage-gated calcium channels and antagonized by bestrophin (best-1). J Gen Physiol. 2006; 127(5): 577-589
21. Marmorstein AD et al, A model of best vitelliform macular dystrophy in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(10): 3733-3739

טיפול חדשים במחלת הקרטוקונוס

השתלת קרנית שכבתית (למלרית), השתלת שתלים טבעתיים אינטראסטרומליים וטיפול לא חודרני של קרוס-לינקינג של סיבי הקולגן המשתיתי - גישות ניתוחיות מתקדמות לטיפול במחלת הקרטוקונוס

ד"ר יעקב גולדיץ', פרופ' יצחק אבני

ברמת העיוות הקרנית⁸⁻¹⁰, המנגנונים הפיזיולוגיים העומדים מאחורי שינויים אלה עדיין אינם ברורים לחלוטין. אמנם טיפול ב-CXL בחיות מעבדה במחקרים in-vitro הביא להקשחת הקרנית¹¹, אבל במחקרים in-vivo בחולי קרטוקונוס לא הודגם שינוי מדיד בקשיחות הקרנית¹². כמו כן, לא ברור עדיין באיזה מנגנון מסוגל הטיפול שנועד לעצור את התקדמות האקטזיה, להביא לשיפור ולנסיגה בערכי הטופוגרפיה הקרניתית. מחקרים רבים מתבצעים כעת על מנת לענות על השאלות האלו.

שתלי טבעת משתיתים

שימוש בשתלי טבעת משתיתים נועד בראשיתו לטפל בחולים עם קוצר ראייה קל, אך לפני כשנים אושר השימוש בהם גם במצבים של קרטוקונוס. הכנסתם של שתלים אלה בין שכבות של קולגן המשתית גורמת כנראה לחיזוק ולייצוב של משתית הקרנית. שני סוגים עיקריים של שתלים אלה מוכרים בעולם: INTACS מתוצרת ארצות הברית ו-Ferrara rings מתוצרת ברזיל. שניהם עשויים מ-PMMA וההבדל העיקרי הוא בקוטרם ובעובייהם, כאשר INTACS משאירים אזור אופטי של 7 מ"מ ו-Ferrara rings של 5 מ"מ. ה-FDA אישר את השימוש בטבעות אלו לחולי קרטוקונוס שאינם מצליחים להשיג ראייה תפקודית עם עדשות מגע ושהאפשרות היחידה שלהם לטיפול הראייה היא לעבור ניתוח השתלת קרנית.

במידה שהבעיה של הראייה לא נפתרת, ניתן להוציא את השתלים ולבצע השתלת קרנית רגילה. דרישות הבטיחות כוללות עובי קרנית מינימלי של 450 מיקרון באזור ההשתלה, שקיפות של מרכז הקרנית, העדר מחלות אימוניות או מחלות קולגן והעדר מחלות אחרות של קרנית כגון דיסטרופיות או ארוזיות חוזרות. ניתן להשתמש בסגמנט בודד של 330 מעלות¹³ וניתן לחלופין לבחור בשני סגמנטים של 150 מעלות¹⁴, כאשר לא הוכח יתרון מוחץ של שיטה אחת על פני האחרת. יש לציין כי השתלת שני סגמנטים היא השכיחה יותר בהיותה קלה יותר מבחינת הטכניקה הניתוחית. בחלק מהמקרים ניתן אף להשתמש בסגמנט קטן בודד.

עובי השתלים נבחר לפי טבלת הנומוגרמות בהתאם לרמת האקטזיה והמיופיה ונע בין 0.25 מ"מ לבין 0.45 מ"מ. ניתן להשתיל שני סגמנטים זהים בחלק עליון ותחתון של הקרנית וניתן לבחור ולהשתמש בשני סגמנטים בעלי עובי שונה, כאשר השתל העבה יותר מושתל באזור יותר תלול.

ההשתלה מתבצעת אל תוך התעלות הלמלריות שמיצרות בשני שליש עומק המשתית בעזרת חיתוך מכאני או בעזרת ליזר. חיתוך מכאני הוא הוותיק יותר ובמהלכו המכשיר מקבע את העין בעזרת יצירת ואקום, ובעזרת סכין מפצלת בתנועות סיבוביות עם ונגד כיוון השעון, יוצרים את התעלות. לאחרונה הוחל שימוש בפמטוסקופ לייזר ליצירת התעלות הללו.

מחלת הקרטוקונוס היא מחלה ניוונית פרוגרסיבית של הקרנית הגורמת לעיוות לא אחיד בצורת הקרנית¹. המחלה מגיעה לרוב לידי ביטוי קליני בגיל ההתבגרות ומתקדמת עד העשור הרביעי לחיים, עם התייצבות לאחר מכן². עד לאחרונה הגישה טיפולית המקובלת כללה ניסיון לתיקון רפרקטיבי עם משקפיים ועדשות מגע קשות. במידה שתיקון זה לא צלח, כ-20 עד 30 אחוז מהחולים הודקו לניתוח של השתלת קרנית בעובי מלא³. בשנים האחרונות, עם התקדמות הטכנולוגיות והבנת התהליכים המתרחשים במחלת הקרטוקונוס, פותחו גישות ניתוחיות מתקדמות, כגון השתלת קרנית שכבתית (למלרית) והשתלת שתלים טבעתיים תוך-משתיתיים (אינטראסטרומליים). כמו כן פותח טיפול לא חודרני של קרוס-לינקינג CXL (Corneal collagen cross-linking) של סיבי הקולגן המשתיתי, שטרתו לעצור את התקדמות המחלה. על הטיפולים החדשים הללו נדון בסקירה זו.

קרוס-לינקינג של סיבי הקולגן של הקרנית

קרנית קרטוקונית מתאפיינת בירידה בעובי ובקשיחות הבר-מכאנית בהשוואה לקרנית תקינה⁴. טיפול ה-CXL נועד להקשיח את הקרנית ועל ידי כך לעצור את התקדמות המחלה⁵. הטיפול תופס תאוצה בעשור האחרון, נמצא בשימוש רחב בישראל ובאירופה ובבדק כעת במחקר מקיף מטעם ה-FDA גם בארצות הברית. בטיפול זה משתמשים בהקרנה של הקרנית עם אור אולטרה-סגול מסוג UVA באורך גל 370 נ"מ על מנת ליצור רדיקלים חופשיים של חמצן. רדיקלים אלה גורמים ליצירת קשרים בין סיבי הקולגן המשתית בקרנית. הטיפול מתבצע בתנאים אספטיים, כולל הורדת שכבת אפיתל הקרנית בקוטר של 7-8 מ"מ, טפטוף של טיפות ריבופלביץ' 0.1% כל שלוש-חמש דקות למשך כחצי שעה ולאחר מכן הקרנה של קרנית עם מנורת UVA בעוצמה של 3 mW/cm² במשך חצי שעה.

לאחר הטיפול שמים עדשת מגע טיפולית או חבישה עד לרדהאפיתליזציה ומטפלים בטיפות אנטיביוטיות למשך שבוע ימים ובטיפות סטרואידיות למשך כחודש. כללי הבטיחות דורשים הכללה של חולים עם עובי קרנית מינימלי של 400 מיקרון, שמידה על מרחק של 5 ס"מ מהקרנית ושימוש במנורת UVA עם מספר ריודים שפולטים אור בעוצמה יציבה על מנת למנוע הופעת תופעות הלוואי. למרות שמדובר בשימוש באור אולטרה-סגול העלול להזיק לשכבה האחרית הכלולת תאי אנדותל הקרנית וכן בעומק העין לעדשה ולרשתית, שיטת הטיפול הזו נמצאה די בטוחה כל עוד מקפידים על קריטריונים מוסכמים של הכללת החולים והקפדה על כללי הבטיחות⁶. סיבוכים שתוארו עד כה כללו תיאורי מקרה של התלקחות קרטיטיס הרפטית ועכירות קרניתית שנצפתה באחוז קטן מהמטופלים⁷.

המחקרים הקליניים מראים כי טיפול זה מסוגל לעצור את התקדמות הקרטוקונוס בחלק ניכר מהמטופלים ויכול לגרום בחלקם לשיפור בחדות הראייה ולירידה

בעבודה השוואתית בין שתי שיטות יצירת התעלות לא נמצאו הבדלים משמעותיים לא ביעילות ולא בסיבוכים¹⁵. בעבודות פרוספקטיביות הוצג כי פרוצדורה זו משפרת את חדות הראייה ומורידה את ערכי הקרטומטריה^{15,16}. הוכח גם כי היציבות האחר-טיפולית נשמרת לאורך שנים ראשונות ומעקב ארוך שנים מתבצע כעת. שיטה זאת, כמובן, מתאימה רק בקרניות שקופות ללא צלקות ורק עד דרגת עיוות לא מאוד מתקדמת.

הסיבוכים האפשריים כוללים, בין השאר, חדירה ללשכה קדמית בעת ההכנסה, זיהום, בליטת השתל החוצה, פגיעה בתחושה קרנית והחמרה של האסטיגמטיזם הקיים. סיבוכים קוסמטיים שאינם פוגעים באיכות הראייה כוללים משקעים לבנים לאורך התעלה התוך קרנית, שקשורים לעובי השתל ולמשך הימצאותו בקרנית. במידה ששיטת הטיפול הזו נכשלת, האופציה היחידה שנותנת לחולה ולמטפל היא השתלת קרנית.

השתלת קרנית שכבתית

החלפת רקמת קרנית חולה בקרנית בריאה מהתורם מאפשרת טיפול יעיל לטווח ארוך, כאשר טיפולים אחרים פחות חודרניים כשלו. החלפת קרנית בעובי מלא, כפי שהייתה נהוגה במשך שנים רבות, כרוכה בסיבוכים אחר-ניתוחיים רבים, ביניהם כישלון ראשוני של השתל או דחייתו הם הבעייתיים והבלתי צפויים ביותר. ירידה בצפיפות תאי אנדותרל הקרנית, שגורמת לכישלון השתל, או תגובה אימונית נגד האנדותרל של התורם, הן הסיבות העיקריות להשתלה חוזרת. במעקב רב שנים לאחר השתלות בעובי מלא שהיו מוצלחות, הודגמה ירידה משמעותית בצפיפות תאי האנדותרל עד לרמה ממוצעת של 695 תאים/מ"מ¹⁷. במחלת הקרטוקונוס השכבה החולה היא המשתלת. בעיקרון, אין צורך להחליף את שכבת האנדותרל של החולה וניתן להסתפק בהשתלה למלרית-שכבתית, המחליפה את השכבת המשתלת בלבד.

עד לאחרונה, השתלות למלריות לא הצטיינו בהצלחות של חדות ראייה טובה בשל צלקות ואי סדירות בפני הממשק (Interface) בין המשתלת המושתלת לבין שכבת המשתלת שנשארה אצל המקבל, וזאת בשל העדר מכשור ניתוחי מתאים. עם התפתחות טכנולוגיות מתקדמות למיקרוכירורגיה חלה התעוררות בכל הקשור להשתלות הלמלריות. בעזרת הטכנולוגיות העכשוויות, ניתן לבצע ניתוחי DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) – עם הוצאה של יותר מ-90 אחוז מעובי הקרנית ועם שימור של שכבת האנדותרל של החולה. השיטה מאפשרת מניעה כמעט מוחלטת של דחיית השתל ושמירה על רמות צפיפות תאי האנדותרל של החולה. התוצאות האופטיות המתקבלות הן טובות יותר ומתקרבות לתוצאות של השתלות בעובי מלא הודות לפני השטח החלקים בפני הממשק בין התורם לבין המקבל. בשיטות החדשות מורידים את מרב שכבת

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
3. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-47.
4. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3026-31.
5. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:356-60.
6. Goldich Y, Marcovich A, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of Corneal Collagen Cross-Linking with Ultraviolet-A and Riboflavin in Progressive Keratoconus Cornea 2010; In Print.
7. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-62.
8. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-5.
9. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:425-32.
10. Raikup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
11. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
12. Goldich Y, Barkana Y, Morad Y, Hartstein M, Avni I, Zadok D. Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus? - a pilot study. *Cornea* 2009;28:498-502.
13. Sharma M, Boxer Wachler BS. Comparison of single-segment and double-segment Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Am J Ophthalmol* 2006;141:891-5.
14. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1117-22.
15. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22:764-71.
16. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:69-74.
17. Zadok D, Schwartz S, Marcovich A, et al. Penetrating keratoplasty for keratoconus: long-term results. *Cornea* 2005;24:959-61.
18. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:398-403.
19. Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007;143:117-124.

המשתית עד לחשיפה של ממברנת ה-Descemet's.

יש מספר שיטות שנועדו להפרדה מקסימלית של שכבת ה-Descemet's מהסטרומה העמוקה והן כוללות דיסקציה עם אוויר, עם נוזל, או עם חומר וויסקואלסטי. מכל השיטות, שיטת הבועה הגדולה (Big bubble), שתוארה לראשונה על ידי Anwar, היא המועדפת על מרבית המנתחים היום¹⁸. בשיטה זאת, בעזרת בועת אוויר, יוצרים היפרדות בין המשתית העמוקה לבין שכבת ה-Descemet's. מכפתור קרנית של התורם מורידים את האנדותרל יחד עם הדסצמט ומשתילים את כפתור הקרנית שכולל את השכבות המשתית והאפיתל בלבד. שיטה זו מאפשרת החלמה מהירה יותר, איכות אופטית טובה ומורידה בהרבה את הסיכוי לדחייה או לכישלון השתל¹⁹.

עם צבירת הניסיון בביצוע השתלות בשיטת הבועה הגדולה, אחוז הצלחות הולך ועולה. במרבית המקרים ניתוחים אלה מחליפים את ההשתלות בעובי מלא. במקרים לאחר הידרופס וצלקות המערבות את הדסצמט, לא ניתן לבצע ניתוחים מסוג DALK ושם עדיין נודקת להחלפה של כל עובי הקרנית.

דיון

מספר אפשרויות טיפוליות רב מבעבר קיים היום בטיפול בקרטוקונוס והגישה הטיפולית צריכה להיות רב שלבית ותלויה בחומרת המחלה ובקצב התקדמותה. במקרים קלים וללא התקדמות ניתן להסתפק בתיקון אופטי עם משקפיים או עדשות מגע. במידה שהמחלה מתקדמת, יש צורך לשקול שיטות המעכבות את ההתקדמות כגון קרוס-לינקינג ובכך למנוע הידרדרות לפגיעה חמורה בראייה. במקרים רבים טיפול זה עשוי לאפשר למטופל להגיע לגיל שבו מבנה הקרנית יתייצב באופן טבעי. לחלופין, השימוש בשתל טבעת עשוי גם הוא להביא לשיפור בחדות הראייה ולעכב את ההתקדמות המחלה. יש לציין כי בטיפול זה קיים חוסר דיוק ושונות בנומוגרמות להתאמת השתלים. השימוש באזור היקפי של הקרנית ללא פגיעה במרכזו, האפשרות להוציא ולהחליף את השתלים, והקלות הטכנית בביצוע הניתוח בעזרת פמטוסקונד ליזר מוסיפים לאופציות השתלים הטבעיים נקודות זכות.

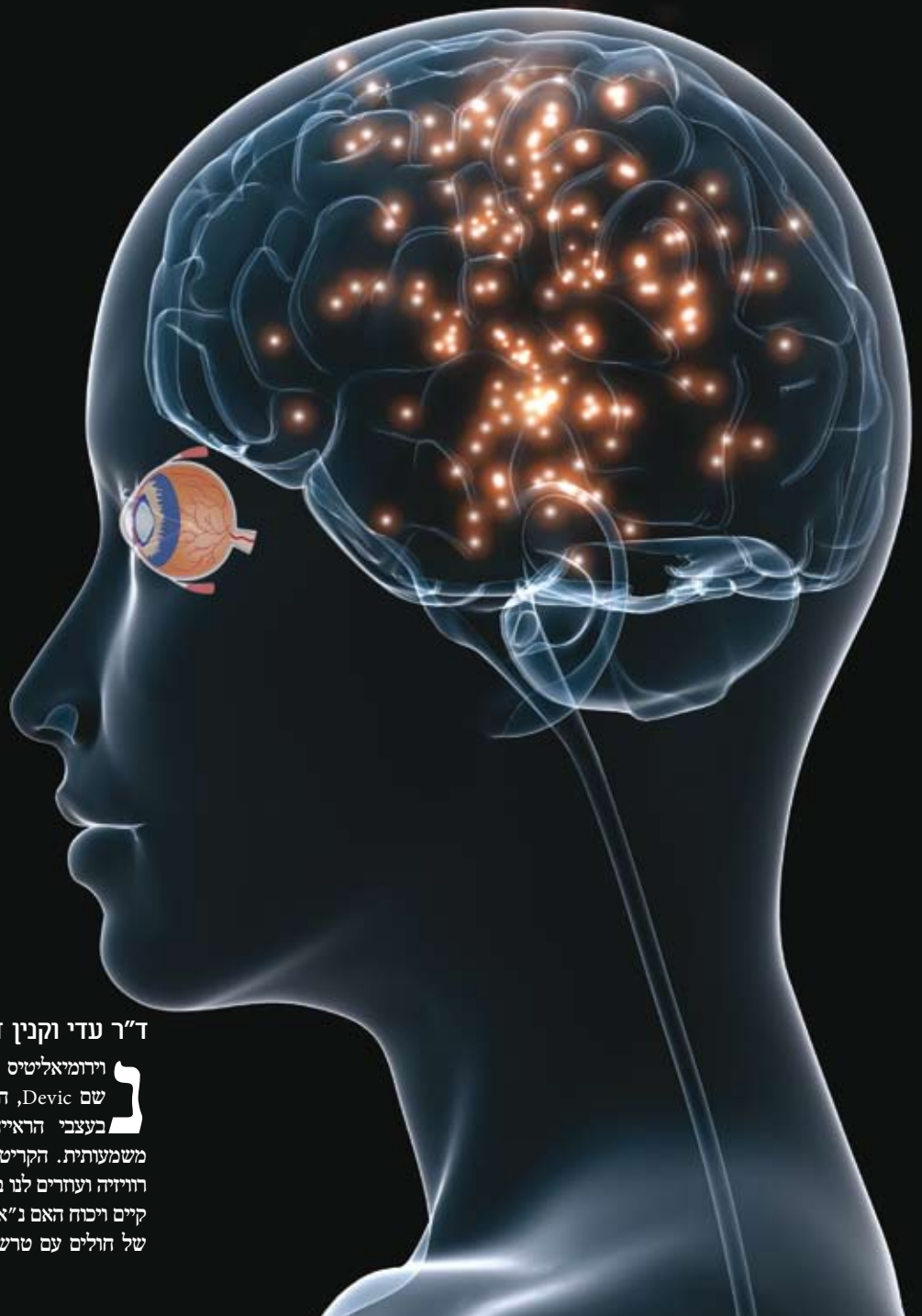
השתלות קרנית הן עדיין הפתרון האחרון בחולה עם מחלה מתקדמת ופגיעה קשה בחדות הראייה. השתלות למלריות בשיטות הניתוחיות החדשות נותנת תקווה למטופלים ולמנתחים כי ניתן יהיה למצוא פתרון יעיל וארוך טווח גם במחלת הקרטוקונוס המתקדמת.

ד"ר יעקב גולדיץ', פרופ' יצחק אבני, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי אסף הרופא, צריפין

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
3. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-47.
4. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3026-31.
5. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:356-60.
6. Goldich Y, Marcovich A, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of Corneal Collagen Cross-Linking with Ultraviolet-A and Riboflavin in Progressive Keratoconus Cornea 2010; In Print.
7. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-62.
8. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-5.
9. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:425-32.
10. Raikup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*

נירומיאלטיס אופטיקה

נירומיאלטיס אופטיקה, המוכרת גם כתסמונת על שם Devic, היא מחלה דמיאלינטיבית, דלקתית הפוגעת בעצבי הראייה ובחוט השדרה ללא מעורבות מוחית משמעותית. הקריטריונים האבחנתיים של המחלה עברו לאחרונה רעיוזיה ועוזרים לנו באבחון מדויק



ד"ר עדי וקנין דמבינסקי

נירומיאלטיס אופטיקה (נ"א), המוכרת גם כתסמונת על שם Devic, היא מחלה דמיאלינטיבית, דלקתית הפוגעת בעצבי הראייה ובחוט השדרה ללא מעורבות מוחית משמעותית. הקריטריונים האבחנתיים של נ"א עברו לאחרונה רעיוזיה ועוזרים לנו באבחון מדויק של חולי נ"א. בעשור האחרון קיים ויכוח האם נ"א היא מחלה נפרדת או משתייכת לספקטרום של חולים עם טרשת נפוצה. המאפיינים הקליניים ההדמייתיים

המעבריים תומכים בכך שג"א היא מחלה דמיאלינטיבית התקפית הנפרדת מטרשת נפוצה. הפרדה זו בין חולי טרשת נפוצה וג"א היא בעלת חשיבות בטיפול ובמעקב נכון של אותם החולים. בנוסף, היכולת להפריד מחלה מסוימת המתווכת על ידי נוגדנים ספציפיים מבין המחלות הדמיאלינטיביות המרכזיות פותחת פתח למחקר שיקדם אותנו בהבנת הפתוגנזה של יתר המחלות בקבוצה.¹ במאמר סקירה זה נתאר את ההיסטוריה, האפידמיולוגיה, האבחנה והטיפול בג"א.

היסטוריה

בשנת 1894 תיאר Devic 16 חולים עם אובדן ראייה חד או דו עיני יחד עם טרטהפרסיס או פרהפרסיס, מלווים בממצאים חוליניים בעצב הראייה ודלקת נמקית בחוט השדרה.² בשנת 1999 Wingerchuck וחב' הציעו קריטריונים אבחנתיים לג"א. קריטריונים אלה עורכנו לאחר מציאת נוגדנים ספציפיים בסרום החולים³ (טבלה מס' 1). ב-2004 זוהו לראשונה נוגדנים המאפיינים את ג"א, המכונים כנגד Aquaporin-4. זוהי הפעם הראשונה שזוהה אנטיגן שכנגדו מכוונת תגובה חיסונית ספציפית בחולים עם מחלה דמיאלינטיבית מרכזית.⁴

אפידמיולוגיה

ג"א מהווה כאחוז אחד עד שלושה אחוזים מהמחלות הדמיאלינטיביות של מערכת העצבים המרכזית באוכלוסייה הלבנה. מחלה זו שכיחה הרבה יותר באוכלוסייה האסיאתית. ג"א מהווה כ-30 אחוז ממחלות אלו בהודו ופוגעת ב-15 אחוז מהאפרו-ברזילאים, ב-20-30 אחוז מהיפנים וב-48 אחוז מהחולים במזרח אסיה.

לאחר פיתוחה של בדיקה אבחנתית לג"א (קיומם של נוגדנים כנגד טבלה 1. קריטריונים לאבחנת נירומאליטיס אופטיקה (ג"א)

שני קריטריונים הכרחיים

1. היאעות של דלקת בעצב הראייה.

2. דלקת חריפה בחוט השדרה.

ושניים משלושת הבאים:

1. MRI מוח שאינו עונה על קריטריונים לאבחנת טרשת נפוצה.

2. נגע בחוט השדרה לאורך שלוש חוליות או יותר.

3. קיומם של נוגדנים כנגד תעלת מים מספר 4 בסרום (Anti aquaporin 4).

טבלה 2. מחלות דמיאלינטיביות מרכזיות שיכולות להיות קשורות לנוגדנים

Anti aquaporin-4 ל

1. מחלה העונה על הקריטריונים האבחנתיים של ג"א.

2. דלקת עצב ראייה חמורה חד או דו עינית.

3. Long Extensive Transverse Myelitis - LETM.

4. OSMS בחולים אסיאתים (Opticospinal MS)*.

5. דלקת עצב ראייה או LETM בחולים עם מחלה אוטואימונית סיסטמית.

6. דלקת עצב ראייה או LETM בחולים עם סרטן כחלק מתסמונת פאראנאופלסטית.

* אין מספיק אינפורמציה לגבי לבנים עם OSMS

טבלה 3. מאפיינים המבדילים בין טרשת נפוצה וג"א

Aquaporin-4 נבדקה שכיחותם של נוגדנים אלו במחלות דמיאלינטיביות בעלות אופי דומה. נמצא שב-60 אחוז מהמקרים של מיאליטיס ארוכה ונמקית, Long Extensive Transverse Myelitis - LETM וכן בדלקות חוזרות בעצב הראייה, ניתן למצוא נוגדנים כנגד Aquaporin-4 בסרום החולים. לאורך השנים תוארה תסמונת נירומאליטית בחולים עם מחלות אוטואימוניות סיסטמיות, ביניהן מחלת סיוגן ולופוס. כמו כן, יש תיאורים של ג"א אחרי ובמהלך זיהומים כמו הרפס זוסטר, EBV, HIV וכן אחרי חשיפה לתרופות כמו קוויטלונים.⁵

קליניקה

המהלך האופייני של ג"א מתאפיין בתחלואה בו זמנית או בשלבים של מיאליטיס ודלקת בעצב הראייה חד או דו עינית. אבחנה אפשרית של ג"א צריכה להישקל בכל חולה עם מיאליטיס משמעותית או עם דלקת בעצב הראייה חמורה או דו צדדית עם MRI מוח תקין בזמן האירוע הנירולוגי הראשון. דלקת בעצב הראייה בג"א נוטה להיות חמורה ולהחלים באופן חלקי בלבד. הדלקת בחוט השדרה בחולי ג"א שונה מזו של טרשת נפוצה והיא מתאפיינת במעורבות נרחבת יותר של חוט השדרה, בדרך כלל לאורך יותר משלושה סגמנטים. הביטוי הקליני האופייני כולל פרהפרסיס או קוארדפרסיס חמור וסימטרי, אובדן תחושה והעדר שליטה על הסוגרים, דיסאסתריות חמורות, כאב רדיקולרי וייתכן סימן על שם לרמיט. שיהוקים, בחילה וכשל נשימתי ייתכנו כאשר הפגיעה הצווארית נמשכת לעבר גזע המוח. התכוצויות טוניות התקפיות ייתכנו והן שכיחות יותר בג"א מאשר בטרשת נפוצה, בייחוד במקרים עם אירועי מיליטיס חוזרים. ההתכוצויות הטוניות נגרמות קרוב לוודאי בשל המיאליטיס החמור והנמקי.^{6,7}

מעבדה והדמיה

קיומה של בדיקת נוגדנים כנגד האקואפורין, החיובית ב-73 אחוז מהחולים, עוזרת באבחנה מבודלת בין ג"א והוריאנט האופטיקו-ספינלי של טרשת נפוצה (OSMS) מצד אחד ובין טרשת נפוצה קלאסית מצד שני.⁴ זיהוי נוגדנים כנגד האקואפורין מה-Mayo clinic הוא איכותי ולא כמותי, אך קיימות היום שיטות נוספות לזיהוי נוגדנים כנגד האקואפורין כמו שיטת ה-RIPA. בדיקה זו נעשית בשיטת אימונופריספיטציה רדיואקטיבית והיא בעלת ספציפיות גבוהה יותר. לאחרונה עלה בידנו לפתח במעבדה הנירואימונולוגית בהדסה עין כרם שיטה שבעזרתה אנו בודקים את קיומם של הנוגדנים ל-Aquaporin-4.

בדיקת נוזל השדרה גם היא חשובה באבחנה מבודלת בין חולי ג"א וחולי טרשת נפוצה. ברוב חולי טרשת נפוצה (85-90 אחוז) מוצאים נוגדנים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה. פסים אוליגוקלונליים כאלה מצויים רק בכ-20-40 אחוז מחולי ג"א. בנוסף, נדיר שבטרשת נפוצה יימצאו חלבון גבוה ותאים בנוזל השדרה, בעוד שבג"א שכיח בשלב החריף חלבון מוגבר ויותר מ-50 לימפוציטים לממ"ק.⁸

ההדמיה החשובה לאבחון חולים עם ג"א היא MRI של חוט השדרה. אופייני שבשלב החריף של המחלה יימצא נגע מרכזי הנמשך מעל שלושה סגמנטים עם

המאפיין	ג"א	טרשת נפוצה
מין נקבי	90%	66-70%
גיל התחלת המחלה הממוצע	40-60	20-40
מחלות אוטואימוניות נלוות	++	+
MRI מוח עם לזיות סימפטומטיות	לא שכיח בתחילת המחלה	שכיח
נוגדנים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה	לא שכיח	שכיח
נוגדנים כנגד Aquaporin 4	~70%	< 10%
טיפול	אימונוסופריה	אימונומודולציה

להיות חמורה יותר בהשוואה לטרשת נפוצה¹⁰. לכ-20 אחוז מחולי נ"א ייגרם נזק משמעותי וכוונוי לחדות הראייה. דלקת בחוט השדרה נוטה להותיר כ-30 אחוז מהחולים עם נכות משמעותית. בנוסף, דלקת בחלק הצווארי העליון עלולה לגרום באופן נדיר להפסקת נשימה ואף למוות.

טיפול

הטיפול בנ"א מתחלק לטיפול בהתקף ולטיפול מניעתי. בשל מספרם המועט של החולים, אין הנחיות טיפוליות הנתמכות במחקרים קליניים מבוקרים ובעלי סמיות כפולה.

בזמן התקף יש חשיבות למתן טיפול מוקדם ככל האפשר. מקובל לתת סטרואידים דרך הווריד (מתילפרידניזולון 1,000 מ"ג ליום למשך חמישה עד שבעה ימים) ובהמשך ירידה הדרגתית בסטרואידים במתן פומי. במידה שהשיפור אינו משביע רצון או שהדלקת חמורה מאוד, יש להוסיף החלפת פלזמה. מקובל לתת חמישה עד שבעה טיפולים יומיים, לסירוגין, ולאחר מכן החלפת פלזמה כל שלושה-ארבעה שבועות. החלפת פלזמה נמצאה יעילה ב-40 אחוז מהחולים שלא הגיבו לטיפול בסטרואידים. לאחרונה התפרסמו מאמרים על יעילות אפשרית של Rituximab, נוגדן ספציפי כנגד CD20¹¹. עקב הנכות הנירולוגית המשמעותית הנגרמת אחרי כל התקף של נ"א, קיימת חשיבות רבה להתחלת טיפול מונע מוקדם ככל האפשר. קיומם של נוגדים בסרום החולה מצביע על סיכוי מוגבר להתקף חוזר. טיפולים מניעתיים אפשריים הם טיפולים אימונוסופרסיביים כמו Azathioprin, סטרואידים במתן פומי במימן החזקתי של כ-10 מ"ג ביום או טיפול בהחלפת פלזמה אחת לשלושה-ארבעה שבועות¹². טיפול באינטרפרונים אינו מומלץ בשל המנגנון הפתוגני של נ"א שמתווך על ידי נוגדים¹³. טיפול זה אף עלול להחמיר את המחלה. לגבי טיפול בקופקסון, אין כיום מידע מספק.

לסיכום, לאחרונה חלה התקדמות רבה בהבנתנו את המחלה הדמיאליטיבית המרכזית נ"א בעקבות מציאתם של נוגדים כנגד Aquaporin-4 בסרום החולים. גילוי הנוגדים הללו פותח אפשרויות רבות למחקר קליני ובסיסי. בתחום המחקר הקליני, אבחון טוב יותר של החולים יקדם אותנו ויאפשר לנו טיפול ומעקב טוב ויעיל יותר במחלה זו. במחקר הבסיסי נראה כי לראשונה ניתן לקשור את מערכת החיסון האדפטורית, ובמיוחד זרוע הנוגדים, כגורם מרכזי בפתוגנזה של מחלה נרכשת דמיאליטיבית מרכזית. יתר על כן, בדיקת הנוגדים לאקואפורין תאפשר זיהוי טוב יותר של תסמונת בספקטרום המחלות הדמיאליטיביות המרכזיות.

ד"ר עדי וקנין דמבינסקי, המחלקה לנירולוגיה, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

בצקת משמעותית והאדרה עם גדולינים. בשלב הכרוני, אותו נגע יכול להיעלם אך שכיח שתהיה אטרופיה כסימן יחיד למצב אחרי הדלקת⁹. MRI מוח יכול להרגיש האדרה של עצב הראייה בזמן דלקת חריפה. בתחילת המחלה, MRI של המוח בדרך כלל תקין או עם מעט שינויים בחומר הלבן התת-קליפתי. MRI מוח ללא ממצאים של פגיעה משמעותית במיאלין הוא אחד הקריטריונים הנדרשים אך לא הכרחיים לאבחנה של נ"א. למרות זאת, מספר מחקרים שנעשו לאחרונה הצביעו על שכיחות גבוהה של נגעים תת קליפתיים אסימפטומטיים בשלב מתקדם יותר של המחלה⁹. ממספר סדרות שתוארו לאחרונה בחולים העונים לאבחנה של נ"א נמצא כי ל-66 אחוז מהם יש ממצאים חולניים ב-MRI של המוח. רוב הנגעים נמצאים מעל הטנטוריום והם קטנים ועגולים באזורים תת קורטיקליים. אופיינית גם לזיה מתמשכת סביב הקירפוס קלוזום. מעורבות גזע המוח שכיחה בעיקר במדולה ומצויה בכ-42 אחוז מהחולים. לאחרונה תוארה הרמייה אופיינית לנ"א ולא לטרשת נפוצה המכונה "Cloud Like Enhancememt"¹⁰.

אבחנה

בשנת 1999 Wingerchuck וחב' הציגו קריטריונים אבחנתיים לנ"א. לאחרונה (2006) עודכנו קריטריונים אלה. קיימים שני קריטריונים הכרחיים: 1. קיומה של דלקת עצב ראייה. 2. דלקת בחוט השדרה. בנוסף, נדרשים לאבחנה שניים מהקריטריונים הבאים: 1. MRI מוח בזמן האבחנה של נ"א, שאינו ממלא אחרי קריטריונים של MRI של חולי טרשת נפוצה. 2. MRI של חוט שדרה עם אות מוגבר ב-T2 לאורך של יותר משלושה סגמנטים. 3. הימצאותם של נוגדים כנגד Aquaporin-4.

מהלך ופרוגנוזה

חולי נ"א יסבלו מהתקף בודד או מהתקפים חוזרים. בזמן התקף יחיד, בדרך כלל ייפגעו בו זמנית או בתוך ימים ספורים עצב הראייה וחוט השדרה. ב-55 אחוז מהחולים עם התקפים נפרדים (של דלקת בעצב הראייה או חוט השדרה), ההתקף השני יהיה בתוך שנה ואצל 90 אחוז בתוך חמש שנים. המהלך ההתקפי הוא בעל פרוגנוזה טובה יותר מהמהלך שבו יש אירוע יחיד שהוא בדרך כלל חמור. שלא כמו בטרשת נפוצה, נדיר שיש שלב משני פרוגרסיבי בחולי נ"א. החסרים הנירולוגיים משניים להתקפים החוזרים ולא להתקדמות המחלה בין ההתקפים.

מדדים המבשרים על פרוגנוזה טובה הם מספר קטן של התקפים בשנתיים הראשונות למחלה, קיומן של מחלות אוטואימוניות נוספות ונכות ראשונית מועטה, משנית לדלקת בחוט השדרה. MRI של חוט השדרה והמוח לא מנבאים היטב את מידת התחלואה העתידית.

דלקת בעצב הראייה בחולי נ"א, בייחוד בחולים עם נוגדים חיוכיים, נוטה

- Pittock, S. J. 2008. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 28:95-104.
- Devic, C. 1894. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bull Med (Paris)* 1033-1034.
- Wingerchuk, D. M., V. A. Lennon, S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti, and B. G. Weinshenker. 2006. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485-1489.
- Lennon, V. A., D. M. Wingerchuk, T. J. Kryzer, S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti, K. Fujihara, I. Nakashima, and B. G. Weinshenker. 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106-2112.
- Argyriou, A. A., and N. Makris. 2008. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 118:209-217.
- de Seze, J., C. Lebrun, T. Stojkovic, D. Feribay, M. Chatel, and P. Vermersch. 2003. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler* 9:521-525.
- Ghezzi, A., R. Bergamaschi, V. Martinelli, M. Trojano, M. R. Tola, E. Merelli, L. Mancardi, P. Gallo, M. Filippi, M. Zaffaroni, and G. Comi. 2004. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 251:47-52.
- Wingerchuk, D. M., W. F. Hogancamp, P. C. O'Brien, and B. G. Weinshenker. 1999.

- The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107-1114.
- O'Riordan, J. I., H. L. Gallagher, A. J. Thompson, R. S. Howard, D. P. Kingsley, E. J. Thompson, W. I. McDonald, and D. H. Miller. 1996. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:382-387.
 - Ito, S., M. Mori, T. Makino, S. Hayakawa, and S. Kuwabara. 2009. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 66:425-428.
 - Cree, B. A., S. Lamb, K. Morgan, A. Chen, E. Waubant, and C. Genain. 2005. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64:1270-1272.
 - Wingerchuk, D. M., and B. G. Weinshenker. 2008. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10:55-66.
 - Papeix, C., J. S. Vidal, J. de Seze, C. Pierrot-Deseilligny, A. Tourbah, B. Stankoff, C. Lebrun, T. Moreau, P. Vermersch, B. Fontaine, O. Lyon-Caen, and O. Gout. 2007. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:256-259.

.....(שימה ביבליוגרפית).....

חידושים בניתוחי קטרקט

יתרונות וחסרונות בטכניקות הניתוח השונות, השתלת עדשות, תכונותיהן והבחירה בין עדשות הפרימיום לעדשות מונופוקליות

ד"ר יחזקאל לוי

ד"ר דיק טוען שבחתכים קטנים יש מערכת ניתוחית סגורה יותר עם פחות דלף בזמן הניתוח. בחתכים קטנים, ההחלמה מהירה יותר, יש פחות טראומה ניתוחית, פחות אסטיגמטיות פוסט אופרטיבי ופחות אברציות בקרנית.² ד"ר דיק טוען שכאשר ביד אחת הוא מחזיק את ה-Irrigating chopper, הוא שולט יותר בכיוון זרם הנוזלים, יש לו פחות מערבולות ופחות תחלופה של נוזלים. בטכניקה בימנאלית יש יותר שליטה על גלגל העין, במיוחד בהרדמה טופיקלית. זו טכניקה אידיאלית לניתוחי קטרקט רפרקטיביים שבהם ניתן בקלות להסיר את הגרעין הרך ולמנוע אסטיגמטיות. יש יתרון לעבודה בפאקו ללא שרוול בגרעינים קשים מאחר שניתן להכניס את קצה מכשיר הפאקו לתוך הגרעין ולהפחית את תנועת הנוזלים. כאשר יש חולשת זווית, עבודה בימנאלית, עם שליטה על זרם הנוזלים ותנועות מחט הפאקו, מפחיתה את המתח על מעטפת העדשה.

בישראל מנתחים רבים משתמשים ב-Anterior Chamber Maintainer ובשיטה זו כמעט ואין תמט של הלשכה הקדמית ופני הזוגית נדחים לאחור. חברת Alcon שדרגה לאחרונה את מכשיר הפאקו מסוג Infinity לתוכנת OZil. בתוכנת IP (Intelligent Phaco) חדרה זו חלקי גרעין העדשה נשארים במישור ריסוק הגרעין ונמנעת חסימה מוחלטת של קצה מכשיר הפאקו. חברת Alcon מייצרת IOL אספרית מסוג AcrySof IQ. צהובה המסננת את האור הכחול 400-500 ננומטר שבספקטרום האור הנראה.

קיימים חילוקי דעות לגבי הקשר בין האור הכחול וניזון מקולרי גילי (AMD (Age-related Macular Degeneration). יש הטוענים שהאור הכחול אחראי לפוטוטוקסיסיות ויש הטוענים לתופעות לוואי בעקבות סינון האור הכחול.³ יש הטוענים שגורמי הסיכון ל-AMD אשר הוכחו הם רק גיל ועישון. יש קורליצה נמוכה בין ניתוחי קטרקט ו-AMD. חיסרון פוטנציאלי של עדשות צהובות המסננות את האור הכחול הוא שהן משבשות את מעגל היום והלילה המודרך על ידי האור הכחול. ד"ר Pande טוען ששיבוש מעגל זה עלול לגרום להפרעות בשינה, לדיכאון, לסוכרת ואפילו למחלת אלצהיימר. הוא טוען שאין צורך לחסום את האור הכחול 24 שעות ביממה בניסיון למנוע AMD והפתרון האידיאלי למניעת AMD הוא להרכיב משקפי שמש.



IOL אספרית מסוג AcrySof IQ

ד"ר Cuthbertson טוענת שיש הוכחות בבעלי חיים ובמחקרים In vitro לקשר בין אור כחול ולאורך תקופות זמן ארוכות שלא ניתן לחקותן באופן נסיוני.

עדשות תוך-עיניות

כיום, לאחר ניתוח קטרקט, למרות השתלת עדשה תוך-עינית (IOL), רוב המטופלים זקוקים להתאמת משקפיים. ייתכן שהמטופל יזדקק למשקפיים לקרוב או לרחוק או למרחקי ביניים, או למשקפיים מולטיפוקליים לכל המרחקים. בשנים האחרונות עולה הדרישה

ניתוחי קטרקט שבהם מחליפים את העדשה הטבעית העבודה בעדשה תוך-עינית מלאכותית התקדמו מאוד בשנים האחרונות. כיום, הניתוח מבוצע בעזרת מכשירי Phacoemulsification מתקדמים בהרדמה מקומית בעזרת שיטות בלבד, דרך חתכים קטנים של כ-2.2 מ"מ הנסגרים ללא תפרים. אנו משתילים עדשות מתקפלות בעלות איכות אופטית גבוהה, הניתוח נמשך כ-15 דקות והמטופל משתחרר ללא חבישת העין.

ניתוחי קטרקט כיום ובמיוחד בעתיד הקרוב הופכים יותר ויותר לניתוחי רפרקציה. אנו נוטים כיום לבצע חתכים קטנים יותר במהלך ניתוחי הקטרקט. כדי להגיע לתוצאה אופטית טובה ומדויקת יותר.

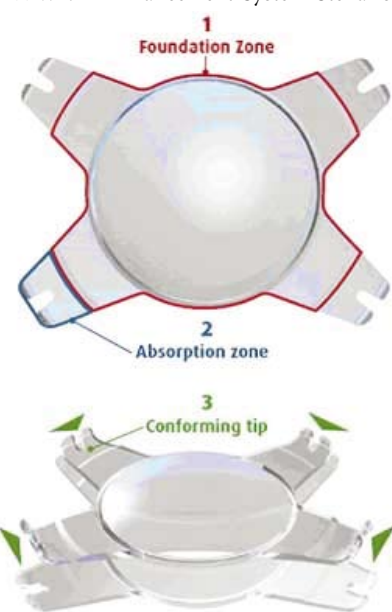
ניתוחי MICS (Microincisional cataract surgery) מוגדרים כניתוחים המבוצעים בחתך של פחות מ-2.0 מ"מ בדרך ביאקסילית (B-MICS) או בדרך קואקסילית (C-MICS).⁴ מאחר שהחתכים בניתוחי MICS קטנים יותר מאשר בניתוחי Phaco קונבנציונליים, אנו מצפים לשיפור התוצאות הפוסט-אופרטיביות ולשיפור בחדות הראייה. ניתוחי MICS כמעט שלא גורמים לאסטיגמטיות ולכן הם אידיאליים לניתוחי קטרקט רפרקטיביים, יש פחות דלף פוסט אופרטיבי מחתכי הניתוח לעומת חתכים גדולים יותר ולכן גם פחות סיכון להתפתחות אנדופתלמיטיס.

כאשר אנו מפרדים בטכניקת ה-B-MICS את האירידיה מהאספירציה, אנו משיגים חופש תנועה גדול יותר ומפחיתים את הסיכון לזרימת הנוזלים בכיוון לא רצוי. אך חשוב לציין שכאשר אנו משתמשים במכשיר פאקו ללא שרוול, אנו עלולים לגרום לנזק תרמי של החתך הניתוחי. לכן, רוב המנתחים מעדיפים כיום את הטכניקה הקואקסילית.

כיום ניתן לבצע חתכים של 1.8 מ"מ במכשיר הפאקו החדש Vision Enhancement System Stellaris של חברת Bausch & Lomb. לחברה יש

עדשה תוך-עינית (IOL) המתאימה להשתלה דרך חתך של 1.8 מ"מ בשם Akreos MICS MI60. זו עדשה אספרית בעלת ארבע רגליות. בחתכים קטנים יותר קל יותר לנתח חולים עם Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) המטופלים בתרופות נוגדות רצפטורים אלפא אדרנרגיים. בחתכים קטנים יותר יש פחות מערבולות של נוזלים. המערבולות מהוות טריגר ל-IFIS. גם אם האירים ידחף קדימה, לא יהיה פרולפס דרך חתך של 1.8 מ"מ.

ד"ר Burkhard Dick מגרמניה מבצע ניתוחי פאקו בשיטת B-MICS משנת 2003.



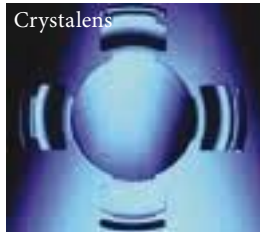
IOL של חברת Bausch & Lomb

עדשות אקומודיטיביות

עדשות אקומודיטיביות, כמו Crystalens של חברת Bausch & Lomb, הן עדשות המסוגלות לשנות את הכוח האופטי שלהן באמצעות הפעלת השריר הציליאר ומערכת האקומודיציה הטבעית של העין. כיום יש עדשת Crystalens HD שהיא הדור הרביעי של עדשת Crystalens אשר בנויה ממספר חלקים של סיליקון עם קצוות מרובעים (Square-edge) ועם קשת ודנעת חזקה יותר המגבירה את האקומודיציה. עדשה אקומודיטיבית נוספת היא Akkommodative CU1 של חברת HumanOptics מגרמניה. דווח במספר מקרים על עיוות הזרועות של עדשת CU1 שגרם להטיה של החלק האופטי של ה-IOL. כמה מהעדשות הן בעלות שוליים עם מבנה עגלגל ולא Square-edge ולכן יש שכיחות גבוהה יותר של עכירות בקופסית האחורית (PCO), דבר הגורם לפיברוזיס של הקופסית והפרעה לתנועתיות הדרושה לאקומודיציה. קיימות עדשות אקומודיטיביות נוספות בפיתוח בעולם וגם בישראל. עדשת Crystalens היא עדשת הפרימיום השמישה ביותר בארצות הברית.

עדשות טוריות לתיקון אסטיגמטיזם

עדשות טוריות לתיקון אסטיגמטיזם נחשבות גם הן לעדשות פרימיום. בשנת 1998 אישר ה-FDA בארצות הברית את העדשה הטורית הראשונה, Staar Surgical Intraocular Lens. עדשת סטאר טורית מיוצרת בטווח מלא לראייה לרחוק ובשתי גירסאות: אחת המתקנת עד 2.00 דיופטר של אסטיגמטיזם והשנייה מתקנת עד 3.50 דיופטר של אסטיגמטיזם.



ה-FDA אישר בשנת 2005 גם עדשה טורית AcrySof IQ Toric IOL של חברת Alcon, המתקנת אסטיגמטיזם של 1.50 דיופטר עד 3.00 דיופטר. לעדשה זו יש גם גירסאות המסננות אור מזיק אולטרא-סגול או אור כחול.

רוב המנתחים המטפלים באסטיגמטיזם בזמן ניתוח קטרקט נוטים לבצע קרטוטומי (Astigmatic keratotomy) או חתכים מרפים בלימבוס. לחלק מהאנשים ייתכן אסטיגמטיזם של העדשה הטבעית בנוסף לאסטיגמטיזם הקורנאלי הנגרם עקב אי רגולריות בצורת הקפסולה של העדשה הטבעית. אסטיגמטיזם זה ניתן לתיקון על ידי IOL טורית. הסיכון בעדשה טורית הוא ירידה בראייה עקב תזוזה סיבובית של ה-IOL המצריכה התערבות כירורגית לרפויציה של ה-IOL.

לסיכום, בארצות הברית, עדשות הפרימיום מהוות 6.4 אחוזים מסך העדשות שהותלו בשנת 2009. האחוז משתנה בצורה ניכרת בין מנתח למנתח. יש מנתחים המשתילים עדשות פרימיום ב-60-70 אחוז מהמטופלים שלהם ואחרים לא משתילים כלל עדשות פרימיום משום שהדבר מצריך להשקיע יותר זמן במרפאה למטופל, מפחית את מספר המטופלים ומקשה על הטיפול באנשים עם ציפיות יתר. כמו כן, לעדשות הפרימיום יש תופעות לוואי שאין לעדשות המונופוקליות ושאתן יש להתמודד.

בישראל, בעקבות המגמה בארצות הברית ובאירופה, להשתלת IOL מולטיפוקליות כדי להימנע מהצורך להרכיב משקפיים לאחר ניתוח הקטרקט. **עדשות תוך-עיניות (s-IOL) מתקדמות** – עד לאחרונה, רק מנתחי הקטרקט ולא הפציינטים דנו בתועלת ובסיכונים של סוגי IOL שונים. המנתחים דנו בטכניקות הכירורגיות (כניסה דרך הקרנית השקופה, חתך קטן וכו') ובעיצוב הפיזיקאלי של ה-IOL (עדשה ONE-PIECE לעומת MULTI-PIECE), אקריילית לעומת סיליקון), כיצד העיצוב משפיע על הכנסת העדשה, מיקום העדשה והריפוי. חדות ראייה לאחר ניתוח קטרקט חשובה מאוד, וכיום יש עדשות תוך-עיניות חדשות, עדשות Premium, הפותרות בעיות ראייה נוספות ועל מנתחי הקטרקט לבחור עדשות בהתאם לדרישות הראייה של המטופלים, המעורבים יותר בבחירת העדשה התוך-עינית.

עדשות PREMIUM: עדשות מולטיפוקליות, עדשות אקומודיטיביות ועדשות טוריות – העדשות התוך-עיניות הרגילות הן חד מוקדיות, כלומר הן מאפשרות ראייה חדה למרחק מסוים בלבד (לרחוק, למרחק ביניים או לקרוב). מובן שהן מהוות שיפור עצום לעומת הראייה המעורפלת והמטושטשת בכל מרחק דרך העדשה העכורה בשלב שלפני הניתוח.

בהשתלת עדשות רגילות, יש להרכיב לאחר הניתוח משקפיים או עדשות מגע. עדשות תוך-עיניות המתקנות פרסביופיה נחשבות לעדשות פרימיום והמשמעות היא שעל הפציינט לשלם תשלום נוסף בעבורן. חברות הביטוח לא מכסות את העלות הנוספת של עדשות פרימיום משום שהתועלת שלהן נחשבת למותרות ולא להכרח רפואי.

עדשות הפרימיום המולטיפוקליות והאקומודיטיביות מאפשרות לראות היטב ליותר ממרחק אחד ללא משקפיים או עדשות מגע.

עדשות מולטיפוקליות

AcrySof IQ ReSTOR של חברת ALCON – עדשה רפלקטיבית ודיפרקטיבית. החלק המרכזי הוא דפרקטיבי. פני השטח המרכזיים בנויים ממספר טבעות הגורמות לפיזור האור הנכנס לשני מוקדים, רחוק וקרוב. הטבעת החיצונית היא רפלקטיבית ומשמשת לראייה טובה לרחוק.

Tecnis ו-ReZoom של חברת AMO (Abbott Medical Optics) – עדשת ReZoom בנויה מחמישה אזורי טבעתיים שונים כאשר כל טבעת מותאמת לעוצמת אור שונה ולאזור פוקוס שונה.

בעדשת Tecnis מולטיפוקלית כל פני השטח הם דפרקטיביים ולכן אין תלות בין גודל האישון לבין איכות הראייה.

כל העדשות הנ"ל עשויות מחומר אקריילי. העדשות המולטיפוקליות אינן מושלמות ולכל עדשה חסרונות משלה. בעדשות תוך-עיניות מולטיפוקליות פוחת הצורך של המטופל להרכיב משקפיים אך הדבר בא על חשבון חדות הראייה למרחק מסוים. אפילו עם משקפיים, ייתכן שחדות הראייה תפגע בתנאי תאורה חלשים יותר או בזמן ערפל. ייתכנו תופעות לוואי כמו הופעת הילה וסנוור מאורות בלילה יותר מאשר בעדשות תוך-עיניות מונופוקליות. במקרים מסוימים, ייתכן שיהיה צורך לנתח ולהוציא IOL מולטיפוקלית עקב חוסר שביעות רצון של המטופל (שיעור של פחות מאחוז אחד בארצות הברית).



Tecnis

ReZoom

ReSTOR

ד"ר יחזקאל לוי, מנהל מחלקת עיניים א', המרכז לרפואה יעוצת, בני ברק, שירותי בריאות כללית

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Malyugin B, The 4th MICS Symposium: Real Cases and Future Trends, XXVII Congress of the ESCRS, Barcelona, Spain. EUROTICES, Supplement Dec 2009 / Jan 2010.
2. Dick B, The 4th MICS Symposium: Real Cases and Future Trends, XXVII Congress of the ESCRS, Barcelona, Spain. EUROTICES, Supplement Dec 2009 / Jan 2010.
3. Clauze Charles, Blue-blocking lenses in spotlight over possible links between blue light and AMD. ESCRS EUROTICES, Vol 14 Issue 12 Dec 2009 / Vol 15 Issue 1 Jan 2010
4. Stephen G. Slade, Erik L. Mertens. The State of Premium IOL Market. Cataract & Refractive Surgery Today. Jan 2010 page 1-4.

דיסטרופיה של שרירי העין והלוע

התפתחויות באבחון ובטיפול ב-OPMD

סרג'יו בלומן, יצחק ברוורמן

(1:700) ובהמשך על המוטציה האחראית למחלה בקרבם GCG¹³ ועל קיומו של מייסד (Founder effect) משותף באוכלוסיה זו^{10,6}. ב-1999 תיארנו יחד עם החברים הקנדים את ההומוזיגוטים הראשונים עם המחלה¹¹.

שכיחות ומאפיינים קליניים

OPMD נדירה באוכלוסיה הכללית אך שכיחה באוכלוסיות מיוחדות: צרפתים-קנדים בצפון אמריקה (1:1000), יהודים ממוצא בוכרי (1:700), אמריקאים היספאנים בניו מקסיקו, קולורדו ובאריזונה, וגם באורוגוואי באזור מונטווידאו⁵⁻² (טבלה מס' 1).

הרוב המכריע של חולי OPMD הם הטרוזיגוטים. ידוע על עשרה הומוזיגוטים, מתוכם שישה יהודים בוכרים¹². אצל ההטרוזיגוטים המחלה מתחילה לאחר גיל 45 עם צניחת עפעפיים (בדרך כלל סימטרית) ודיספגיה, יותר למוצקים. הצניחה מטרידה מאוד ומונעת נהיגה כאשר העפעף העליון מכסה את האישון⁴⁻¹. סיננות קומפנסציה כוללות קימוט מתמיד של המצח ויישור יתר של הצוואר (תנוחת המתבונן בכוכבים - Astronomer's position) וכתוצאה מכך נגרמים כאבי צוואר. לפעמים החולה שולל הפרעות בליעה, אך בתשובה לשאלה מכוונת מאשר שהוא תמיד האחרון לסיים את הארוחה המשפחתית^{13,2}.

פורמלית, דיספגיה מוגדרת לפי מבחן "זמן הבליעה": החולה זקוק ליותר משבע שניות לבלוע 80 מ"ל של מי קרח². עם התקדמות המחלה, הדיספגיה מחמירה, מערכת גם נוזלים ועלולה לגרום לדלקות ריאה חוזרות, לירידה במשקל עד קחקסיה ולעתים רחוקות למצבי חנק^{14,13}. מאוחר יותר מופיעים: דיספנויה, חולשה פרוקסימלית, בעיקר בגפיים התחתונות וחולשה, בדרך כלל קלה, של שרירי הפנים או של הלשון^{5,3,2}.

בניגוד לפטוויס הניכר, ההגבלה בתנועות גלגלי העיניים אצל החולים הבוכרים היא נדירה ומופיעה, אם בכלל, מאוחר במהלך המחלה^{12,2}. אצל הצרפתים הקנדים ואצל בעלי המוטציות הגדולות יותר (מקבוצת 14-17 GCN), האופתלמופוזיס מוקדם וכולט יותר^{5,2}. קרוב לוודאי שגם חולשת הפנים והלשון משמעותית יותר באוכלוסיות אלו. אין הפרעות בקצב הלב, קרדיומיופטיה או הפרעות קוגניטיביות אצל ההטרוזיגוטים עם OPMD ותוחלת החיים נחשבת לשמורה^{5,4,2}.

דיסטרופיה של שרירי העין והלוע, OPMD - Oculopharyngeal Muscular Dystrophy, היא מחלה נדירה יחסית באוכלוסיה הכללית⁵⁻¹. למעלה מ-20 שנה חלפו מאז התגלה כי המחלה שכיחה מאוד בארץ אצל היהודים ממוצא בוכרי שעלו מאזובקיסטן⁶. בסקירה זו נתייחס להתפתחויות בהבנת מחלה זו, אבחונה וטיפול בארץ ובעולם.

ב-1915 תיאר טיילור מחלה שאותה כינה בשם Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis, במשמחה קנדית צרפתית. במאמר זה מודגשים הסימנים הקליניים העיקריים, העובדה שצניחת העפעפיים בולטת יותר מאשר ההפרעה בתנועות העיניים והמוצא האתני של החולים. נאמן לאופנת התקופה, טיילור חשב שהמחלה נירוופטית. עברו 47 שנה עד ש-Victor, Hayes ו-Adams במאמר מפורסם מ-1962 ב-New England Journal of Medicine הוכיחו שמדובר במיופטיה שהיא אוטוסומלית דומיננטית וכינו אותה OPMD. החל משנות ה-60 של המאה הקודמת, עיקר המחקר הקליני והגנטי של המחלה התקיים בקוויבק בקנדה על ידי הצוותים של Barbeau, Bouchard, Brais, Rouleau, שתיארו את תופעת המייסד (Founder effect), כלומר, שלוש אחיות שהיגרו מצרפת לקנדה במאה ה-17 המהוות את האמהות הקדמוניות של כל החולים הצרפתים-קנדים^{4,2,1}.

ב-1995 מצאה קבוצת הגנטיקאים ממונטריאול, בראשותו של Rouleau, את מיקום הגורם ל-OPMD בכרומוזום q11 14 וב-1998 את המוטציה עצמה: הגדלת מספר החזרות של הטרינוקליאוטיד (GCG) המצוי באקסון הראשון של הגן PABPN1 מ-10 ל-12-17 חזרות^{4,1}. כתוצאה מכך גדל הפוליפפטיד המקודד (פוליאלינין) והופך לבלתי מסיס ורעיל לתאי השריר. מאוחר יותר התברר שחומצת הגרעין האחרונה לא תמיד גואינת אך דבר זה לא משנה את חומצת האמינו המקודדת שכלל המקרים היא אלנין. לכן, היום מדברים על הגדלת הטרינוקליאוטיד GCN כאשר ה-N מסמל חומצות גרעין שונות⁴.

במקביל, ב-1980 Tome ו-Fardeau מפר"ז תיארו במיקרוסקופ האלקטרוני את גופי ההסגר התוך גרעיניים הפתוגנומיים למחלה, ומאוחר יותר את עובדת היותם בנויים משרשראות של פוליאלינין⁹⁻⁷.

ב-1990 דיווחנו על שכיחות גבוהה למדי של OPMD אצל יהודים בוכרים

טבלה 1.

Clusters of OPMD			
Population	Mutation	Prev.	FE
French Canadians	(GCG) ¹³	1:1000	+
Bukhara Jews	(GCG) ¹³	1:700	+
Hispanics New Mexico	(GCG) ¹³	?	?
Cajuns Louisiana	(GCG) ⁿ (GCA) ²⁻³	?	-
Spanish Uruguay	(GCG) ¹⁵	?	+



טבלה 2.

TRINUCLEOTIDE REPEAT DISEASES					
DISORDER	GENE	CHROMO SOME	REPEAT	NORMAL	EXPANSION
Huntington	Huntingtin	4p	CAG	15-20	39-100*
Kennedy syndrome	Androgen receptor	Xq	CAG	15-20	40-100*
Myotonic dystrophy	Myotonin	19q	CTG	5-27	50-9000*
OPMD	PABPN1	14q	GCG	10	12-17**

*dynamic expansions: anticipation and aggravation

**stable expansion (meiotically, mitotically)

טבלה 3.

Genotype/phenotype correlations	
(GCG)10-(GCG)10	normal phenotype
(GCG)10-(GCG)11	normal phenotype
(GCG)11-(GCG)11 recessive calculated prevalence: 1:10 000,	normal/mild phenotype reported: 1 case
(GCG)10-(GCG)12-17 dominant, (GCG)10-(GCG)13*	classical phenotype of heterozygotes
(GCG)11-(GCG)12-17 compound hetero	severe phenotype
(GCG)12-17-(GCG)12-17 homozygotes	worst phenotype
(GCG)13-(GCG)13* 10 cases: 6 BJ + 4 FC	
*Bukharan Jews (BJ) and French Canadians (FC)	

לפי נסיונו, אצל ההומוזיגוטים, OPMD מתחילה לפני גיל 45 והיא מחלה קשה: היא עלולה לקצר משמעותית את החיים, קיימת הפרעה מוקדמת ניכרת בתנועות העיניים, חולשה של הפנים וגם מעורבות של מערכת העצבים המרכזית עם הפרעות קוגניטיביות ואפקטיביות^{12,11}. מתוך שישה ההומוזיגוטים ממוצא בוכרי, במעקבו, חמישה נזקקו לטיפול פסיכיאטרי.

בדיקות עזר

אצל רוב החולים, ערכי ה-CPK בדם תקינים או מעט מוגברים, לא יותר מ-1,000 יחידות. בעבר חשבו שהפרגמאגלובולינמיה פוליקלונאלית מאפיינת את המחלה, אך הממצא אינו שכיח ומופיע בעקבות זיהומים חוזרים. ה-EMG תקין או מופטי בשרירים המעורבים, אך לעתים שעלול קיים בשרירי העפעפיים והפנים דגם "מופאתי" גם אצל בריאים שעלול להוביל לתוצאות False positive, בעיקר אצל בורק לא מנוסה עם שרירים אלה.

ביפוסיה של שריר מגלה בבדיקה עם מיקרוסקופ אופטי מיופאתיה וסקולרית ובעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני גופי הסגר תוך גרעיניים פתוגנומים, או כפי שמעריציו של פרנדר טומא (אחד מהם המחבר ס"ב) מציעים לכנותם, Tome bodies. ניתן לזהות גופיפים אלה בארבעה עד חמישה אחוזים מהגרעינים אצל הטרוזיגוטים ובשבעה עד עשרה אחוזים מהגרעינים אצל ההומוזיגוטים^{15,11,7}. בעיון של האבחנה הגנטית המולקולרית, כל הבדיקות הנ"ל על פי רוב מיותרות.

גנטיקה ופתוגנזה

OPMD נגרם על ידי הארכת מספר החזרות של הטרינוקלויטיד GCG המצוי באקסון הראשון של הגן PABPN1 (Polyadenylate Binding Protein Nuclear 1)¹. המוטציה השכיחה ביותר בעולם היא (GCG)¹³ המופיעה ב-40 אחוז מהחולים, לרבות הצרפתים הקנדים והיהודים הבוכרים^{10,4,2}. בשתי אוכלוסיות אלו נמצאו גם ההומוזיגוטים^{12,11}. אצל הטרוזיגוטים, החזירות (Penetrance) של המחלה עולה עם הגיל ומגיעה ל-100 אחוז מעבר לגיל 70.

בניגוד למרבית המחלות הנגרמות על ידי הגדלת מספר החזרות של טרינוקלויטידים (טבלה מס' 2), הגדלות ה-GCN יציבות בזמן מיוזה ולכן אין לצפות לתופעת האנטיספציה: אצל החולים הבוכרים במעקבו, לאורך דורות רבים המוטציה נותרה (GCG)¹³^{6,3}. ברוב האוכלוסיות שבהן ה-OPMD שכיח, המחקר הגנטי הצליח להוכיח "גורם מייסד". כלומר, החולים הם צאצאים של אב קדמון משותף, או במילים אחרות, הם קרובי משפחה רחוקים^{5,4,2}. אצל היהודים הבוכרים, המוטציה נוצרה לפני כ-800 שנה בסמוך לתחילת התיישבותם במרכז אסיה¹⁰.

GCG מקודד את חומצת האמינו אלנין. ההארכה של הפוליפפטיד פולי-אלנין אל מעבר לעשר חומצות אמינו, הופכת אותו לבלתי מסיס והשרשראות של פוליאלנין מצטברות בתוך גרעיני תאי השריר^{9,8}. OPMD היא איפוא הראשונה בקבוצה חדשה של מחלות גנטיות, הפוליאלנינופיתיות. עם זאת, עדיין לא ברורה סיבת הפגיעה הקשה במיוחד בשרירי העפעפיים והלוע.

קיים קשר בין הגנוטיפ לפנוטיפ (טבלה מס' 3). המחלה קשה יותר אצל: א. בעלי המספר הגדול יותר של חזרות, כלומר 15-17 (GCG). ב. הטרוזיגוטים מורכבים בעלי הגנוטיפ (GCG)11-(GCG)12-17. ג. ההומוזיגוטים: הם ללא ספק החולים הקשים ביותר^{12,11}.

אבחנה

האבחנה הקלינית מבוססת על צניחת העפעפיים ודיספגיה שמתחילים בדרך כלל אחרי גיל 45. אנמנזה משפחתית מתאימה לתורשה דומיננטית. הצניחה מוגדרת

החולים הקשים (במיוחד אצל ההומוזיגוטים) בשלבים המתקדמים של המחלה, הבליעה בלתי אפשרית ואין מנוס מהזנה דרך גסטרוסטומיה. בהתמודדות עם המחלה והיבטיה המשפחתיים והחברתיים ניתן להיעזר בפסיכולוג או בעובדת סוציאלית.

ייעוץ גנטי

ה-PABPN1 הוא הגן היחיד הגורם ל-OPMD. בדיקת דנ"א מאפשרת גילוי מספר החזרות של GCN באקסון הראשון של הגן ומהווה את הבסיס לאבחון המחלה וכן לזיהוי את ההומוזיגוטים למוטציה הדומיננטית וגם נשאים פרהסימפטומטיים^{10,4,2,1}. קרוב לודאי שב-OPMD מוטציות חדשות נדירות למדי. לכן, לפחות אחד ההורים של חולה אמור להיות חולה אף הוא. כמו כן, 50 אחוז מצאצאיו יפתחו את המחלה והיתר יהיו בריאים. במשפחות עם ההומוזיגוטים, שני ההורים וכל ילדיו של החולה יפתחו את המחלה. במקרה של נישואים בין חולים, 25 אחוז מהצאצאים יהיו ההומוזיגוטים, 50 אחוז יהיו הטרוזיגוטים ו-25 אחוז בריאים.

לא מומלץ בדרך כלל לבצע בדיקה גנטית אצל ילדים בסיכון, עקב ההשפעות הפסיכולוגיות והחברתיות של הבדיקה ועל מנת לשמור על זכותם להחליט באופן אוטונומי האם הם מעוניינים לדעת או לא. בדיקה טרם לידתית אפשרית מבחינה טכנית, אך מבוקשת לעיתים רחוקות בהתחשב בעובדות הבאות: המחלה מתחילה בגיל מבוגר, לא פוגעת בתפקוד הקוגניטיבי ואצל ההטרוזיגוטים, לא מקצרת את החיים. לעומת זאת, לדעתנו יש מקום לאבחון טרם לידתי במצבים שבהם עלול להיווצר ילד ההומוזיגוט עם מחלה הרבה יותר קשה.

העמיד

זה מספר שנים מתבצע בפריז, בראשותו של פרופ' ז'אן לקאו סט. גילי, ניסוי של השתלת מיובלסטים אוטולוגים בשרירי הלוע תוך כדי ביצוע מיוטומיה קריקופארינגיאלית. טרם התקבלו תוצאות לגבי יעילותו בהקלת דיספגיה. במודלים של OPMD ניתן היה להקטין את הרעילות התוך תאית על ידי הגברת הביטוי של חלבונים מסוג Heat shock על ידי נוגדנים anti-PABPN1 וחומרים כגון איבופרופן ואינדומטצין. קיים מודל טרנסגני של OPMD¹⁶ והחוקרים הצליחו למנוע יצירת גופיפי הסגר ומותם של תאים בעזרת חומרים המונעים אגרגציה של חלבונים כמו דוקסיציקלין וטרלזו. הניסויים בבני אדם יהיו השלב הבא.

ד"ר סרג'ו בלזמן, מנהל השירות הארצי לדיסטרופיה של שרירי העין והלוע והפרעות בליעה, המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה, פניות לד"ר בלזמן בנושא

OPMD, טל': 052-2645938

ד"ר יצחק ברוורמן, מנהל יחידת אף-אוזן-גרון, המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה

בהפרדה ורטיקלית של פחות מ-8 מ"מ במנוחה בין העפעף העליון לתחתון. הדיספגיה מוגדרת על ידי מבחן שתיית מי קרח: צורך ביותר משבע שניות כדי לבלוע 80 מ"ל מי קרח. לעיתים קרובות החולה הוא האחרון במשפחתו לסיים ארוחה ונוהג להימנע מאוכל יבש מדי.

היום ניתן לאבחון בקלות OPMD על ידי בדיקת דנ"א. בדרך כלל אין צורך ב-EMG או בביופסיה של שריר, למעט במקרים של "קליניקה משכנעת" עם מספר תקין¹⁰ של חזרות GCG בשני האללים של PABPN1.

OPMD היא מחלה "תת מאובחנת", "מפוספסת" לעיתים קרובות ובמידה מסוימת יתומה. בניירולוגיה מצבה דומה מבחינה זו ל-Myotonic dystrophy או ל-Neuralgic amyotrophy. לעיתים קרובות החולה מגיע לרופא עיניים שמטפל בצניחת העפעפים, אך אינו שואל את עצמו מהי סיבתה, לגסטרואנטרולוג או לרופא אף-אוזן-גרון עקב דיספגיה או דיספוגיה, או אפילו לניירולוג שמאבחן "מיאסטניה גריבס סרונגטיבית"⁽⁹⁾ למרות האנמנה המשפחתית והעדר פלוקטואציות קליניות. האמת המרה היא, שגם בישראל, לא מעט חולי OPMD מקבלים טיפול במסטינון או, גרוע יותר, טיפולים אימונומודולטורים באבחנה שגויה של מיאסטניה.

לעיתים רחוקות יותר קיימת אבחנה מבודלת עם דיסטרופיה מיוטונית או מיופאתיה מיוטוכונדריאלית, אך העדר מיוטוניה, חולשה דיסטלית, קטרקטות, קרדיומיופאתיה, הפרעות קצב או הולכה, ביטויים אנדוקריניים או בביופסיה של שריר, העדר Ragged red fibers, מאפשרים לשלול אבחנות אלו. פטוידים של הזיקנה או אידיופאטית באות בחשבון באבחנה מבודלת וייתכן שכמה מהמצבים הללו מהווים צורות קלות של OPMD.

טיפול

כמו במחלות תורשתיות אחרות, הטיפול אינו הצד החזק שלנו. נכון להיום, לא ניתן לרפא את המחלה או להאט את התהליך הביולוגי הבסיסי. ניתן לשפר את פתיחת העפעפים על ידי ניתוח בלפרופלסטיה (Blepharoplasty) בטכניקות שונות או בשיטה המסורתית אצל בעלי הניסיון על ידי "משקפיים עם קב"ים" (Glasses with props). הפרעה בבליעה היא בעלת ההשפעה הכבדה ביותר על איכות החיים¹³. בהתחלה ניתן להיעזר בדיאטטיקנים (מזון דייסתי, הימנעות מאוכל חריף וכו'), אך מאוחר יותר המצב עלול לחייב הרכבה של דרכי העיכול העליונות על ידי אמצעים מכאניים, רעלן בוטוליניום או על ידי ניתוח מיוטומיה קריקופארינגיאלית (Cricopharyngeal myotomy), או בשם אחר, Upper esophageal sphincter myotomy^{14,15}. ניתן לבצע ניתוח זה גם בישראל, על ידי הצוות של מחלקת אף-אוזן-גרון של בית החולים הלל יפה בחדרה, שצבר ניסיון בשטח. במרכז הרפואי הלל יפה קיים שירות ארצי לדיסטרופיה של שרירי העין והלוע והפרעות בליעה.

הניתוח משפר את הבליעה למשך מספר שנים ומתאים לחולים עם דיספגיה ניכרת, אך ללא דיספוגיה קשה וללא אי ספיקה של מיצר הרושט התחתון¹⁴. אצל

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Brais B, Bouchard J-P, Xie Y-G, et al. Short GCC expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;18:164-167.
2. Brais B, Rouleau GA, Bouchard J-P, Fardeau M, Tome FMS. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Semin Neurol* 1999;19:59-66.
3. Blumen SC, Nisipeanu P, Sadeh M, et al. Clinical features of oculopharyngeal muscular dystrophy among Bukhara Jews. *Neuromuscul Disord* 1993;3:575-577.
4. Brais B, Rouleau GA. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Gene Reviews* 2006; www.genetec.org
5. Becher MW, Morrison L, Davis LE, et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic New Mexicans. *JAMA* 2001;286:2437-40.
6. Blumen SC, Nisipeanu P, Sadeh M, et al. Epidemiology and inheritance of oculopharyngeal muscular dystrophy in Israel. *Neuromuscul Disord* 1997;7:538-540.
7. Tome FMS, Fardeau M. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropath* 1980;49:85-87.
8. Calado A, Tome FM, Brais B et al. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy consist of poly(A) binding protein 2 aggregates which sequester poly(A) RNA. *Hum Mol Genet* 2000;9:2321-2328.
9. Uyama E, Tsukahara T, Goto K et al. Nuclear accumulation of expanded PABP2 gene product in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000;23:1549-

- 1554.
10. Blumen SC, Korczyn AD, Lavoie H, et al. Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)⁹ mutation in the PABP2 gene. *Neurology* 2000;55:1267-1270.
11. Blumen SC, Brais B, Korczyn AD, et al. Homozygotes for oculopharyngeal muscular dystrophy have a severe form of the disease. *Ann Neurol* 1999;46:115-118.
12. Blumen SC, Bouchard J-P, Brais B et al. Cognitive impairment and reduced life span of oculopharyngeal muscular dystrophy homozygotes. *Neurology* 2009;73:596-601.
13. Gervais M, Dorion D. Quality of life following surgical treatment of oculopharyngeal syndrome. *J Otolaryngol* 2003;32(1):1-5.
14. Coffier L, Perie S, Laforet P, Eymard B, Lacau St Guily J. Long-term results of cryopharyngeal myotomy in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Otolaryngol Head & Neck Surg* 2006;135:218-222.
15. Blumen SC, Sadeh M, Korczyn AD et al. Intranuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy among Bukhara Jews. *Neurology* 1996;46:1324-1328.
16. Dion P, Shanmugam V, Caspar C et al. Transgenic expression of an expanded repeat PABPN1 leads to weakness and coordination defects in mice. *Neurobiology of Disease* 2005;18(3):528-536.

ניקוי ארובות

שברים, גידולים ומחלות בארובת העין והטיפול בהם

ד"ר יגאל ליבוביץ

תמונה 2. חולה במחלת גרייבס עם בלט עיניים, נפיחות ובצקת בעפעפיים, טרורקציה של העפעפיים וגירוי של הלחמיות



במקרים קשים יותר אף קיימת סכנה לעיוורון בשל לחץ על עצב הראייה שנוצר בגלל הבצקת והדלקת של רקמת הארובה. במקרים אלה נדרשת התערבות רפואית מהירה על מנת לשחרר את הלחץ מעצב הראייה. תופעה נוספת העלולה לפגוע בראייה היא התייבשות של קרנית העין בעקבות בלט העין הניכר והקושי בסגירת העפעפיים ולכן יש לעתים קרובות לטפל בטיפות של תחליפי דמעות ובמשחות סיכוך.

מהלך המחלה – המחלה פעילה בממוצע עד שנה וחצי ולאורך תקופה זו מופיעים הסימנים הדלקתיים המשמעותיים. לאחר מכן, המחלה הפעילה נסוגה בהדרגה. לצערנו, גם לאחר שהמחלה "נרגעת" נותרים סימנים משמעותיים מאוד כמו בלט של העיניים, קושי בהזזת העיניים, פזילה ומנח גבוה מאוד של העפעפיים.

טיפול – הטיפול במחלה הוא מורכב וממושך ומשלב צוות רב תחומי: רופא עיניים המתמחה בטיפול במחלות ארובת העין (אוקולופלסטיקאי), נירואופטלמולוג ואנדוקרינולוג. לאנדוקרינולוג תפקיד חשוב ביותר כיוון שלעתים די באיזון של הורמוני בלוטת התריס על מנת להביא לשיפור משמעותי במצב מחלת העיניים. רופאי העיניים מצידם עוקבים אחרי תפקוד העין ועצב הראייה וגם מחליטים על הצורך בהתערבות ניתוחית דחופה.

טיפול תרופתי – בשלבים המוקדמים של מחלת העיניים, הטיפול מבוסס בעיקר על טיפול קבוע בטיפות של תחליפי דמעות ביום ומשחות בלילה. קומפרסים קרים ושינה עם ראש מורם יכולים לשרר אף הם את הסימפטומים ולהוריד את הנפיחות. לעתים, ניתן לנסות מכשירי אדים בחדר על מנת למנוע את התייבשות העיניים. את כפל הראייה ניתן לשפר זמנית על ידי כיסוי של עין אחת או שימוש בפריזמות מיוחדות המודבקות למשקפי ראייה.

סטרואידים או תרופות אחרות, לדיכוי המערכת החיסונית, יכולים להיות יעילים מאוד בטיפול בדלקת ובנפיחות סביב העיניים. מתן הסטרואידים יכול להיות בכדורים, דרך הווריד או בזריקה לארובת העין. בכל מקרה, קיים סיכון לתופעות לוואי בכל אחת מצורות המתן ואלו בדרך כלל מוצגות לחולים לפני הטיפול. הקרנות יכולות אף הן להיות יעילות בטיפול במחלת העיניים, אולם גם כאן יש סיכון לתופעות לוואי שונות.

לצד הטיפול התרופתי, המטופל מתבקש להפסיק לעשן, זאת משום שהוכח שקיים קשר בין עישון לבין החמרה במחלת העיניים.

ארובת העין, החלל שבו נמצא גלגל העין, מוקפת ברקמת עצם המורכבת משבע עצמות הגולגולת ומשמשות מגן לרקמות העין העדינות, לשרירים המניעים את גלגל העין ולכלי דם והעצבים המגיעים אליה. סמוך לארובת העין נמצאים חללי אוויר שונים (סינוסים) וכן רקמת המוח. משום כך מצד אחד, מחלות הפוגעות בסינוסים או ברקמת המוח עלולות לגרום לתסמינים בעיניים או בארובת העין ומצד שני, מחלות ותהליכים שונים בארובת העין עלולים להשפיע על הסינוסים או על רקמת המוח.

ארובת העין עלולה להיפגע מתהליכים שונים, כגון: תהליכים דלקתיים וזיהומיים שונים כמו מחלת התריס הפוגעת בארובת העין, זיהומים חיידקיים ופטרייתיים, חבלות הגורמות לשברים בעצמות, חזירת גופים זרים וכן גידולים סרטניים שונים, שחלקם אף יכול להיות מסכן חיים. מחלות בארובת העין מטופלות על ידי האוקולופלסטיקאי, רופא עיניים מומחה שעבר תת התמחות בטיפול בסוגים שונים של מחלות אלו וטראומה בארובת העין.

מחלת בלוטת התריס בארובת העין

דוגמה למחלה שמערבת את ארובת העין היא מחלת בלוטת התריס. התסמינים בעיניים מופיעים אצל חולים חלשים מדווח על הפרעה בתפקוד בלוטת התריס, בהווה או בעבר. בדרך כלל, המחלה מופיעה במקרים של יתר פעילות של הבלוטה (היפרתירואידיות) אולם יש גם אחוז קטן של חולים שמפתחים מחלה בארובת העין גם במצבים של תת פעילות הבלוטה, או אפילו מבלי שתועדה הפרעה כלשהי בתפקוד הבלוטה בעבר. הסיבה לקשר בין הפרעה בתפקוד הבלוטה (אם זה פעילות יתר או תת פעילות של הבלוטה) להופעת מחלת העיניים איננה ברורה.

מחלת העיניים המתפתחת היא מחלה "אוטואימונית", כלומר נגרמת ממצב שבו הגוף עצמו תוקף את רקמות ארובת העין על ידי נוגדנים שונים וסוג מסוים של תאים לבנים (לימפוציטים) הפוגעים ברקמות מסביב לעין, בעפעפיים, בשרירי גלגל העין ובשומן הארובת. כמו מחלות אוטואימוניות אחרות, המחלה שכיחה יותר בנשים מאשר בגברים ופוגעת באנשים צעירים יחסית (גיל 30-50). **גורמי סיכון נוספים:** עישון, סוכרת ומחלות אחרות שבהן הגוף תוקף את עצמו, כגון מייסטינה גראביס.

תסמיני המחלה (תמונה מס' 1, 2) – התלונה הטיפוסית היא על כאבי עיניים, אודם ודמעת, בעיקר בעת חשיפה לשמש או לרוח. הרקמות שמסביב לגלגל העין הן בצקתיות ומודלקות והעיניים נראות בולטות כלפי חוץ מתוך ארובת העין (מבט בוהה). בחלק מהמקרים העיניים מתקשות לנוע לכיוונים שונים והחולים מתלוננים על הפרעות שונות בראייה ועל כך שהם רואים כפול.

תמונה 1. מראה אופייני של חולה במחלת גרייבס עם בלט עיניים ניכר וטרורקציה משמעותית של העפעפיים עליונים ותחתונים



תמונה 4. צילום קורונלי של CT שמראה שבר בתקרת ארובת עין שמאל



במקרים של שברים גדולים עם חשש לנזק לאחד מהשרירים המניעים את גלגל העין, יש לעתים צורך באשפוז החולה ובהתערבות כירורגית מוקדמת. גם אם אין חשש לנזק ישיר לרקמות ארובת העין, יש לתקן את השבר בניתוח על מנת למנוע שקיעה אחורה או מטה של גלגל העין, כתוצאה מהשבר הגדול.

בשנים האחרונות התפתחו שיטות מתקדמות לתיקון השברים בארובת העין וכיום ניתן לבצע ניתוח דרך חתכים קטנים וסמויים שאינם מותירים צלקות נראות. ניתן לבצע את הניתוח דרך צידו הפנימי של העפעף על ידי חשיפת אזור השבר ותיקונו בעזרת שתלים סינתטיים מיוחדים, או בעזרת עצם הנלקחת מאזור אחר בגופו של המטופל. לעתים, כאשר מדובר בשברים נרחבים יותר המערכים חלקים אחרים של עצמות הגולגולת, נדרש תיקון מורכב יותר ושיתוף פעולה עם מנתחים מתחום הפה ולסת, אף-אוזן-גרון וכירורגיה פלסטית.

גידולים בארובת העין

גידולים שונים עלולים לפגוע בארובת העין, חלקם שפיר ואחרים גידולים ממאירים מסכני חיים. הגידולים עלולים להופיע בכל גיל, גם בילדים, והטיפול בהם צריך להיות מהיר ומדויק. הערכה של חולה עם גידול בארובת כוללת בדיקה גופנית יסודית, שימוש באמצעי הדמיה כגון MRI ו-CT ובדיקות דם מיוחדות. לעתים יש צורך לבצע ביופסיה של הגידול על מנת לעמוד על טיבו. הביופסיה נעשית בדרך כלל בהרדמה כללית, דרך חתך מיוחד הסמוך לאזור שבו ממוקם הגידול בארובה.

גם כאשר הגידול הוא שפיר, חשוב להוציאו כיוון שהוא עלול לגרום ללחץ על גלגל העין או על רקמות חיוניות בארובת העין. גידולים ממאירים בארובת העין הם נדירים יותר, אך הטיפול בהם חייב להיות מהיר מאוד בשל הסכנה להתפשטות לאיברים סמוכים, למוח או לאיברים מרוחקים יותר. חשוב לבצע ביופסיה כיוון שכמה מהגידולים לא ניתן לזרז בשלמותם והטיפול העיקרי בהם מבוסס על שילוב של הקרנות או כימותרפיה.

טיפול כירורגי – הטיפול הכירורגי בארובה מבוצע בדרך כלל לאחר שהמחלה הדלקתית נרגעת. עם השיפור באמצעים התרופתיים שיש ברשותנו, כמעט לא נדרשת התערבות ניתוחית דחופה במחלה בשלביה החריפים. התערבות דחופה מתבצע במקרים חריפים של חשש לנזק בלתי הפיך לעצב הראייה או התייבשות בלתי הפיכה של העין. ניתוחי השיקום של ארובת העין בחולים במחלת בלוטת התריס המערבת את הארובה הם ניתוחים מתקדמים מאוד, עם אחוזי הצלחה גבוהים. בספרות מדווח על מעט תופעות לוואי. המטרה היא להחזיר את העפעפיים וארובת העין לתפקוד תקין, לשפר את איכות חייו של המטופל וכמובן, לשפר את המראה הקוסמטי החיצוני.

כאמור, הטיפול הכירורגי נעשה לאחר שהמחלה החריפה דעכה ובשלב הראשון הטיפול הכירורגי השיקומי מנסה להחזיר את העין הבולטת למקומה המקורי על ידי "פינוי מקום" בארובת העין (ניתוח דהקומפרסיה). הניתוח מבוצע על ידי הסרה או על ידי שבירה פנימית של חלק מעצמות ארובת העין והסרה של שומן עודף. הניתוח מתבצע בדרך כלל בהרדמה כללית ובאשפוז ודורש מספר ימים של החלמה בבית החולים ובבית.

חלק גדול מהניתוחים מבוצע דרך חתכים קטנים בעור שלא משאירים צלקות הנראות לעין והתוצאות התפקודיות הן מצוינות. לעתים נדרשים מספר ניתוחים על מנת להשיג את המטרה הסופית של החזרת העיניים הבולטות למקומן.

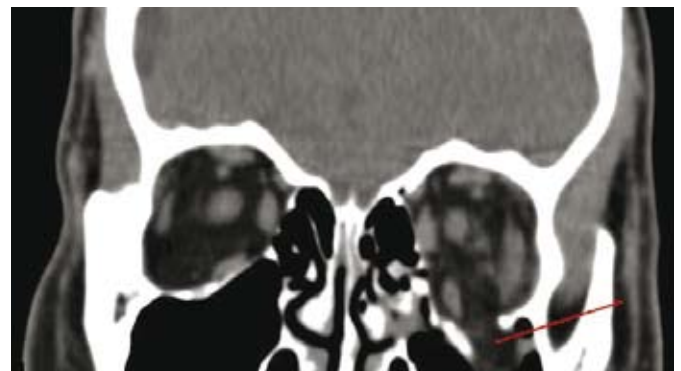
שלב נוסף בניתוחי השיקום הוא תיקון מנה העפעפיים על ידי הורדה מטה של עפעפיים המשוכים מאוד כלפי מעלה, העלאה של עפעפיים תחתונים המשוכים מטה, או הסרה של עודף שומן עודפים (בדומה לניתוחים קוסמטיים להרמת עפעפיים). גם אלה הם ניתוחים שמבוצעים דרך חתכים קטנים וסמויים, לא משאירים צלקות נראות והתוצאות המתקבלות הן מצוינות.

במצבים של פזילה וכפל ראייה ניתן לבצע ניתוחי פזילה מיוחדים על השרירים המניעים את גלגל העין. גם ניתוחים אלה מכיאים לשיפור ניכר במראה ובתפקוד החולים.

שברים בארובת העין

מעבר למחלות שמערבות את ארובת העין, האזור חשוף לפגיעות ולחבלות בפנים כתוצאה מתאונות דרכים, נפילות, קטטות או פגיעות ספורט. בחלק מפגיעות אלו, ובעיקר בחבלות הקהות, יכולות להיפגע עצמות הגולגולת ובהן גם אלו הבונות את ארובת העין. השבר השכיח ביותר בארובת העין מערב את רצפת הארובה (הקיר התחתון) ונקרא Blowout fracture. בחלק מהמקרים השבר מאפשר צניחה של חלק מרקמת ארובת העין לתוך הסינוס שמתחת לארובה (הסינוס המקסילרי) וניתן לזהות זאת בצילום CT. התסמינים הראשוניים כוללים נפיחות ניכרת בעפעפיים ובאזור שמסביב לעיניים, לעתים גם שטפי דם תת עוריים ואף חתכים בעור. כאשר חלק מרקמות ארובת העין נכלא בשבר שנפער, עלולים החולים להתלונן על כאבים משמעותיים ועל כפל ראייה, קושי בהזזת העין ובמקרים קיצוניים יותר אף על ידידה בראייה.

תמונה 3. צילום קורונלי של CT שמראה שבר ברצפת ארובת עין שמאל



ד"ר יגאל ליבוביץ, מנהל השירות למחלות וניתוחי ארובת העין, המרכז הרפואי תל אביב



חידושים באבחנות ובטיפול לרטיניטיס פיגמנטוזה

האם ניתן לבודד את הגורם לרטיניטיס פיגמנטוזה, ואם כן, האם ניתן לטפל בו?
עם ההתפתחויות האחרונות בגנטיקה מולקולארית ובהנדסה גנטית עולים מחקרים
חדשים החושפים עוד ועוד גורמים גנטיים למחלה ומהווים קרקע פורייה לפיתוח
טיפול למחלה

ד"ר עילית בור, ד"ר הדס קליש

רטיניטיס פיגמנטוזה (RP) היא למעשה משפחה של מחלות אשר כולן גורמות למחלת רשתית פרוגרסיבית ומובילות לעיוורון בלתי הפיך. משפחת מחלות זו הייתה מטרה להרכבה מחקר ומאמרים בנושא, פורסמו מאות דיווחים קליניים ומעבדתיים בכל העולם, ובכולם מנסים לענות על השאלה האם ניתן לבודד את הגורם ל-RP, ואם כן, האם ניתן לטפל בו?

עם ההתפתחויות האחרונות בגנטיקה מולקולארית ובהנדסה גנטית עולים מחקרים חדשים, החושפים עוד ועוד גורמים גנטיים למחלה ומהווים קרקע פורייה לפיתוח טיפול למחלה¹. ברצוננו להביא במאמר זה את החדש שנתגלה עד כה בנושא RP.

המונח רטיניטיס פיגמנטוזה הוטבע לראשונה על ידי ד"ר דונרס בשנת 1857. זהו המינוח הפנוטיפי למספר דיסטרופיות תורשתיות, פרוגרסיביות, של הפוטורצפטורים ושל שכבת ה-RPE מתחתיה ברשתית². האובדן הראשוני הוא של תאי ה-Rod ולאחר מכן גם של תאי ה-Cones.

החולה חווה בתחילה ירידה בראייה בלילה ולאחר מכן הצטמצמות של שדה הראייה ההיקפי עד לראיית צינור. אובדן של שדה הראייה המרכזי עלול לחול בשלבים הסופיים של המחלה. לרוב החולה איננו מודע לתחילתה של המחלה ומגיע לרופא העיניים בשלב מאוחר. גיל מוקדם יותר של הופעת התסמינים הוכח כגורם סיכון למחלה קשה יותר בהמשך³.

האובדן של שדה הראייה המרכזי בשלבים המאוחרים מיוחס לנגעים במקולה (מרכז הראייה ברשתית). נגעים אלה הם לרוב ניווניים (אטרופיים) ולרוב קיימים כבר מוקדם במהלך המחלה⁴. בחלק מהמקרים הפגיעה האטרופית במרכז הראייה היא משנית להצטלקות של בצקת מקולארית ציסטואידית שעלולה להתרחש בשלבים מוקדמים של מחלת ה-RP.

ממצאים ב-RP

מראה הקרקעית ב-RP הוא אופייני למחלה. בשלבים הראשונים, למרות ירידה תפקודית של הפוטורצפטורים, מראה קרקעית העין עשוי בתחילת המחלה להיות תקין לחלוטין. המונח Retinitis Pigmentosa Sine Pigmento הוטבע בדיוק עבור מצב זה. בהמשך, מופיעים השינויים הראשונים, והם כוללים היצרויות של כלי הדם העורקים, פיגמנטציה עדינה דמוית אבק ברשתית ואובדן פיגמנט משכבת ה-RPE. ככל שמתקדמת הירידה בתפקוד הפוטורצפטורים, יש

עלייה בכמות פיגמנט המלנין שמשחרר מתאי ה-RPE המתנוונים. פיגמנט כזה זה מתחיל להיראות בהיקף הרשתית בצורה אופיינית שמכונה חודי עצם, Bone-spicules. עם הזמן, כלי הדם ברשתית ועצב הראייה מתנוונים גם הם ונראים חיבורים ודמויי שעווה. הגורם לשינויים אלה בכלי הדם איננו ברור עדיין (תמונה מס' 1).

ירוד (קטרקט) תת-קופסיתי אחורי, עם שינויים צהבהבים במרכז הראייה, נפוץ בכל סוגי ה-RP. חומרת הירוד מקושרת לגיל החולה. הגורם להיווצרות הירוד איננו ידוע.

חלקיקים דמויי-אבק בזוגית נפוצים בהרבה מחולי RP. אלה מייצגים גרגרי מלנין ריקים מתוכן, אפיתל פיגמנטרי, מונוציטים מהענבית ותאים דמויי-מקורפאגיים, אשר מפורזים ברחבי הזוגית. לעתים, חלקיקים אלה מופיעים טרם הופעת כתמי הפיגמנט ברשתית.

נקודות לבנות ברשתית ברמה של האפיתל הפיגמנטרי נחשבות לעדות לניוון תאי הפיגמנט ברשתית ולעתים קרורות Retinitis punctata albescens, הנחשב לסימן ל-RP.

דרוזן של עצב הראייה נפוץ בחולי RP ואין לו כל משמעות קלינית או אבחנתית.

במקרים נדירים מאוד, בחולים עם RP מתקדם, ניתן לראות דלקת של כלי הדם שמסתמנת בוסקולופתיה תפליטית, עם כלים טלאנגיאקטיביים, אשר בהמשך עלולה להסתבך להיפרדות רשתית אקסודטיבית והנחה של ליפידים ברשתית. הסיבה להיווצרות וסקולופתיה זאת איננה ידועה.

לעתים, RP יכולה להופיע רק באזור מסוים של הרשתית ולא בכולה. צורה זו של המחלה מכונה רטיניטיס סקטוראלית או Sector RP. כלומר, מערכת רבע או מחצית בלבד משטח קרקעית העין. הפגיעה בשדות הראייה היא פחות חמורה ובדרך כלל איננה כוללת עיוורון לילה. ידועים מעט מקרים כאלה, הן בשל השכיחות הנמוכה והן בשל התסמינים העדינים, אשר אינם מגיעים לידי אבחנה ברורה של המחלה.

על פי פרסום ועדת הקונצנזוס (מרמור ושות' 1983), האבחנה של RP נעשית על ידי⁵:

- ירידה בתפקוד תאי ה-Rods, כפי שנמדד ב: 1. הסתגלות לחושך (עלייה בסף הפעולה של תאי ה-Rods), או;

טבלה 1. הגורמים לרטיניטיס פיגמנטוזה פשוטה לפי דרך התורשה

Mode of Inheritance	Proportion of All RP Probands
Autosomal dominant RP(adRP)	15-25%
Autosomal recessive RP (arRP)	5-20%
X-linked RP (xiRP)	5-15%
Unknown: Simplex	40-50%
Digenic RP	Very rare

תמונה 1. מראה פונדוס בחולה עם רטיניטיס פיגמנטוזה



2. אלקטרורטינוגרפיה (ERG).

- ירידה מתקדמת בתפקוד הפוטורצפטורים.
 - אובדן של שדה ראייה היקפי (כפי שמודגם על פי בדיקת שדות ראייה).
 - מעורבות דו עינית.
- הרשתית מוערכת על ידי: (1) אופתלמוסקופיה, כולל אנגיוגרפיה עם פלורצאין; (2) הערכה תפקודית של הראייה (חדות ראייה, שדות ראייה וראיית צבעים); (3) בדיקת אלקטרופיזיולוגיות (ERG).

מחקרים חדשים על הגורמים ל-RP

השכיחות בעולם של RP היא 19-27 מתוך 100,000 איש. לא ידוע על שכיחות גבוהה יותר בנוצים או במדינות שונות, אולם בשל היות המחלה מקושרת לגנים, יש שכיחות יתר של המחלה באוכלוסיות מסוימות. RP מסווגת לשלוש קבוצות: לא-סינדרומטית, או "פשוטה" (מערכת את מערכת הראייה בלבד); סינדרומטית (מערכת מערכות נוספות, כגון מערכת השמיעה); או סיסטמית (מערכת מספר מערכות בנף). עד כה זוהו יותר מ-50 מוטציות גנטיות הגורמות ל-RP, כולל: תורשה אוטוזומאלית דומיננטית (30-40 אחוז), אוטוזומאלית רצסיבית (50-60 אחוז), או X-linked (5-15 אחוז). תורשה דו-גנטית היא נדירה, אולם יכולה לקרות. מקרים עם RP הקרויה Simplex, כלומר מקרה בודד של RP בתוך משפחה, מייצגים עשרה אחוזים עד 40 אחוז ממקרי ה-RP ויכולים להיווצר ממוטציה גנטית חדשה, אשר לאחר מכן ייתכן שתועבר בתורשה של AD, AR או XL. פישמן ושות' גילו כי לחולי RP עם תורשה אוטוזומאלית דומיננטית יש את הפרוגנוזה הטובה ביותר. לגברים עם RP עם תורשה שהיא X-linked, יש את הפרוגנוזה הגרועה ביותר, כאשר חדות הראייה בכל הבוגרים מעל גיל 50 שנה היא נמוכה יותר מ-60/6. מטופלים עם צורה אוטוזומאלית רצסיבית או סימפלקס (מקרה בודד במשפחה) היו בינוניים מבחינת החומרה⁶. במחקרים שנעשו עד כה נתגלתה המורכבות הגנטית של מחלת ה-RP. הגנים המקושרים ל-RP מקודדים חלבונים, שמעורבים בהעברת אנרגיית

האור (הפוטון) לאות של תא עצבי (לתהליך העברת אנרגיית האור קוראים Phototransduction), מעגל הראייה (ייצור ושחזור של כרומופורים של הרודופסין), מבנה הפוטורצפטור עצמו וגורמי ייצור של הפוטורצפטורים. אולם, רוב הגנים המקושרים ל-RP תפקידם אינו ידוע. ה-RP קרויה בשפת הגנטיקאים מחלה הטרוגנטית, כלומר הרבה מוטציות שונות בגנים שונים גורמות לאותה המחלה. בגנים רבים שנבדקו עד כה בהקשר ל-RP, נמצאו מספר מוטציות שהן יותר שכיחות בין חולי ה-RP. למשל, מוטציות שונות בגן RHO, המקודד את הרודופסין, או מוטציות בגן RDS, המקודד Peripherin.

כאשר עולה חשד ל-RP, בראש ובראשונה יש לתחקר את המטופל לגבי היסטוריה משפחתית. יש להתייחס עד לשלושה דורות אחורה, כולל גברים ונשים במשפחה. אצל נשים עם X-linked RP, המחלה היא קלה יותר מאשר בגברים במשפחה, אשר קיבלו את הגן הנ"ל מאמהותיהן.

הטיפול הקיים כיום ל-RP

טיפול בוויטמין A (15,000 יחידות בינ"ל/ליום) גורם, כלל הנראה, להאטה מסוימת בקצב התקדמות המחלה. מטפלים בשילוב של ויטמין A עם חומצה פאלמיטית (Palmitate). בשל תופעות לוואי אפשריות של מינון גבוה של ויטמין A, יש לעקוב אחרי רמות הויטמין בדם ואחרי התפתחות הפרעה בתפקודי הכבד. יש להזהר נשים לקראת הריון על השפעותיהן הטרוגניות האפשריות של רמות גבוהות של ויטמין A.

במידה שמתפתחת בצקת מקולאריט, נהוג לטפל בה כנהוג בבצקת מקולאריט על רקע אחר. טיפול זה כולל גם טיפול בכדורי דיאמוקס. ניתוחי ירוד יכולים להועיל ולשפר במעט את איכות הראייה עבור חולים אלה. חולים אשר נותר להם מעט מאוד מהראייה המרכזית (סביב 10°) דיווחו על שיפור משמעותי באיכות הראייה שלהם לאחר ניתוח ירוד.

עזרים אופטיים, כגון עדשות פילטר המסננות 97-99 אחוז מכלל הקרינה הספקטראלית והעל-סגולית, עשויים להקל על הראייה בחולי RP. עדשות אלו מפחיתות את הבהוק ואת הפיזור הפנימי של קרני האור, משפרות את הניגודיות, מפחיתות את זמן ההסתגלות למעבר בין חושך לאור ולהפך. עדשות מגדילות, כפי שמשמשות על ידי מוגבלי ראייה, יכולות גם לסייע בחלק מהמקרים. יש לייעץ לחולי ה-RP להימנע משימוש בויטמין E, היות שזה עלול להחמיר את המחלה, בעיקר בתוספות במינונים גבוהים (400 יחידות בינ"ל/יום)⁷.

טיפולים חדשים בשלבי מחקר

מבחינה של טיפולים יומיומיים פשוטים, הוכח כי תוספת יומית של לואטאין 20 מ"ג/יום לחצי שנה גורמת לעלייה בפיגמנטציה במקולה בכ-50 אחוז מחולי ה-RP או בחולי סינדרום Usher (גירסה של RP עם חירשות). טיפול זה לא גורם לשיפור בראייה המרכזית. ההשפעה של נטילת תוסף מזון זה לאורך זמן איננה ידועה⁸.

ההבטחה הגדולה ביותר כיום היא הסיכוי המבצבץ לטיפול ברמה הגנטית. ההטרוגנטיות הגבוהה של RP הובילה למספר גישות לטיפול עבור קבוצה זו של מחלות. שיטות טיפול גנטי (Gene therapy) פותחו לשם תיקון של המוטציה, החלפה של הגן הפגום או דיכוי והחלפה של mRNA מוטנטי. בנוסף, נעשה מחקר בנושא קידום הישרדות וצמיחה מחדש של פוטורצפטורים על ידי הצגת גורמי צמיחה או פקטורים נוגדי מוות תאי דרך מערכות לשליחת גנים (Gene delivery systems).

מודלים של חיות מעבדה שונות למחלות של ניוון רשתית סייעו רבות בפיתוח המבחנים ראשוניים לבדיקת יעילותו של הטיפול בהחלפה גנטית. העברה של הגנים הפגומים הראתה שניתן להחיות גם מבנית וגם תפקודית את הפוטורצפטורים. ההצלחה של הפוטורצפטורים על ידי החלפת גנים הורגמה על ידי ביצוע הכלאה בין עכברים מוטנטיים לגן rho-/- (בהם הגן הרודופסין הרוס) עם דגימה גנטית מעכברים שבהם הגן תקין (rho+/+). נצפתה הבעה של הגן rho,

מבט לעתיד

עם התפתחות הידע לגבי מיקומן של מוטציות גנטיות מסוימות והחשיבות לכמות ייצור החלבונים הקשורים אליהן, קל יותר כיום לייחס מוטציות גנטיות להתפתחות המחלה. על מנת לכסות על הפער שבין הממצאים הגנטיים לממצאים הקליניים, יש לזהות יותר גנים, זאת על ידי שימוש במחקרים משפחתיים, אך גם על ידי ניתוח טוב יותר של גנים ידועים ודרכי ניפוי טובות יותר. דרך מהירה אחת לעשות ניפוי בשליש מהחולים היא על ידי סריקה של כל המוטציות הידועות עד כה.

הבעייתיות היא בסידור מחדש גנטי (Genetic rearrangement) או מחיקות גדולות, אשר ככל הנראה נפוצות יותר ממה שחושבים. יש להוסיף לשיטת הזיהוי הגנטי גם תוכנה אשר תדע לזהות שינויים אלה בנוסף למוטציות הידועות. בעייתיות נוספת בזיהוי גנטי היא של החלקים אשר אינם מתורגמים בדנ"א, כגון פרמוטרים ואינטרונים, אשר קשה מאוד לזהותם בשיטות המיפוי הגנטי הידועות כיום ואלה עלולים לכלול מידע על מוטציות נוספות הגורמות ל-RP.

לא מספיק ידוע לגבי הדרך שבה הדנ"א מתורגם, וזיהוי פגמים בייצור ה-mRNA עדיין נמצא בתחום האפור של המחקר. יש צורך בדרכים יעילות ומדויקות יותר לזיהוי שינויים בחומצות אמינו, אשר יכולים להיות קשורים להתפתחות של RP. יש לקבץ את כל המוטציות הגנטיות הידועות במבחן בורד, אשר יאפשר אבחנה, החלטה על צפי וטיפול בצורה שהיא מהירה וזולה למערכת הבריאות.

התפתחויות של טיפולים גנטיים ב-RP הראו מגמה חיובית במודלי חיות. יש עדיין מספר בעיות המקושרות לטיפול גנטי, שיש לענות עליהן:

1. מתי יש להתחיל בטיפול הגנטי - האם מוקדם במחלה, בשלב שבו עדיין יש מספיק פוטורצפטורים שניתן להצילם, או שמא בשלב מאוחר שבו כבר לחולה יש מעט להפסיד?

2. מהי דרך המתן היעילה ביותר לטיפול הגנטי - האם על ידי הזרקה ישירה או על ידי שתלים? האם לזוגית, לתת רשתית, או אולי דרך הפה?

3. כמה מכלל שטח הרשתית צריך להיות מכוסה על ידי הטיפול הגנטי על מנת שהטיפול יוכתר כמוצלח?

4. מהו משך הטיפול הגנטי שיש לתת? כמה פעמים יש לתת אותו?

5. האם הפוטורצפטורים שיוצלו על ידי הטיפול הגנטי, יישמרו על חיותם וימשיכו לתפקד גם לאחר הפסקת הטיפול?

יש תקווה שיפתחו שיטות טכנולוגיות טובות יותר לזיהוי גנטי של המוטציות ב-RP. בשנים הקרובות, אנו צופים לראות התקדמות מדעית וארגונית ביכולת זיהוי הפגם הגנטי. יכולת זיהוי הפגם הגנטי עשויה להיות חשובה לאור ההתפתחות המהירה במחקר הטיפול הגנטי. אנו מקווים לראות התפתחות משמעותית בבחינת ההצלחה של טיפולים גנטיים בחמש עד עשר השנים הבאות וכן יישום של טיפול זה בבני אדם.

ד"ר עילית בור, מחלקת עיניים, ד"ר הדס קליש, מחלקת עיניים, היחידה לנזירות אופתלמולוגיה, המרכז הרפואי רבין, פתח תקווה

אשר הובילה להצלחה של הפוטורצפטורים ב-75 אחוז מהם, כפי שהוכח ב-ERG ובהיסטופתולוגיה של הרשתית. ניסויים טיפוליים אשר מדמים את המצב בבני אדם נעשו על ידי הזרקה תת רשתית לעכברים מוטנטיים לגן ה-RDS (המקודר חלבון, המאט את ניוון הרשתית), PDEs_β, או MERTK. כל הניסויים האלה הראו הצלה משמעותית של המבנה ותפקודיות של הפוטורצפטורים.

מחקר שנעשה על ידי וולראט ושות' הראה גם הפיכה של הפגם התפקודי בתאי ה-RPE. טיפול בהחלפה גנטית, אשר הוכנס באחרונה גם לשלב הניסויים בבני אדם, הוא הניסוי בהחדרת RPE65 תקין לחולים עם דיסטרופיה גנטית ע"ש לֶבֶר (Lebers Congenital Amaurosis), שהיא צורתה החמורה ביותר של רטיניטיס פיגמנטוזה שבה העיוורון מופיע כבר בלידה או תוך שנה מהלידה). הניסוי בבני אדם היה עדיין בשלבי פיתוח, אולם דווחה הצלחה חלקית של הטיפול.

ב-RP דומיננטית, הגירסה המוטנטית של הגן גורמת להפרעה תפקודית גם של הגן המקביל התקין, או שהיא רעילה לתאים כתוצאה מהצטברות. טיפולים בצורות אלו מכונים לקראת הריסה של ה-mRNA המוטנטי על ידי שימוש באנזימים מפרקים כגון ריבוזימים, אשר מתוכנתים לשבירה של mRNA מוטנטי ספציפי, או על ידי siRNA אשר מדכאים mRNA מוטנטיים. היות שיש למעלה ממאה מוטציות שונות ידועות, אסטרטגיה חלופית היא לדכא גם את הגן המוטנטי וגם את ה-mRNA התקין שנתר, יחד עם החלפה טוטאלית של ה-mRNA הנחוץ. אסטרטגיה זו נוצלה במחקר אחרון, שבו הצליחו לדכא mRNA מוטנטי המקודר רודופסין בעכברים ובוצעה החלפה סימולטנית של הגן הנ"ל. במחקר זה נצפתה עלייה בעוכי שכבת הגרעינים החיצונית של הרשתית בעכברים המוטפלים לעומת קבוצת הבקרה.

רעיון נוסף הוא שימוש בגורמי-צמיחה, על-מנת לעודד צמיחה והישרדות של פוטורצפטורים. הזרקה של פפטידים של מספר פקטורי צמיחה (כולל פקטור צמיחה של פיברובלסטים - FGF, פקטור צמיחה ציליאר - CNTF ופקטור נורטרופי מהמוח - BDNF) לתוך חלל הזוגית של עכברים עם ניוון רשתית, או עם גנים מוטנטיים, הראתה הגנה על הפוטורצפטורים. האפקט הנירופורטקטיבי של CNTF הוכח במספר מודלי חיות, כולל עכבר, חולדה, כלב וחתול. בוצע מחקר שלב I, שכלל החדרת שתל תוך-עיני שבו יש תאים ברי-קופסית מודבקים עם CNTF ואשר יכולים להפריש גן זה. הבטיחות והיעילות של שתלים אלה הוכחו על ידי אדמיניסטרציה שלהם לעשרה חולים עם RP. מחקרים בעתיד יוכלו להוכיח את ההשפעה היוזאלית של שתלים אלה.

קו נוסף לטיפול הוא על ידי שימוש במשפחה של גורמים מעכבי או מונעי מוות תאי, הידועים קולקטיבית כמונעי אפופטוזיס הקשורים לכרומוזום X (XIAP). XIAP מונעים מוות תאי על ידי עיכוב גורמים, כגון קספאזות. השימוש ב-XIAP במודלי עכברים הראה הגנה של שכבות הפוטורצפטורים והתאוששות חלקית של התפקוד ב-ERG. מחקר אחר הראה שימור של השכבה הגרעינית החיצונית ברשתית. במחקר שבוצע על ידי יאנג ושות' נעשה שימוש בפקטור מעודד חיים המשוחרר על ידי תאי הרדוד ושהוכח כשומר על החיוניות של תאי ה-cone (RdCVF). הזרקה של פקטור זה לחלל הזוגית של עכברים מוטנטיים הראתה עלייה במספר תאי ה-cone ושיפור תפקודי, כפי שהוכח על ידי ERG ועל ידי היסטופתולוגיה של הרשתית.¹⁰

..... (רשימה ביבליוגרפית).....

1. A Brief review of Retinitis Pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes - James K. Phalen, Dean Bok; Molecular Vision 2000;6:116-124; <http://www.molvis.org/molvis/v6/a16/>
2. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa - Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS; Optometry. 2009 Jul;80(7):384-401. [abstract]
3. Retinitis Pigmentosa Overview - Roberta A Pagon MD, Stephan P Daiger PhD; GeneReviews Last Update September 16, 2005
4. Retrospective longitudinal study of visual acuity change in patients with retinitis pigmentosa - Flynn MF, Fishman GA, Anderson RJ, Roberts DK; Retina. 2001; 21: 639-46. [PubMed]
5. Retinitis pigmentosa: a symposium on terminology and methods of examination - Marmor MF, Aguirre G, Arden G. et al; Ophthalmology. 1983; 90: 126-31.
6. Retinitis pigmentosa. Visual loss - Fishman GA; Arch Ophthalmol. 1978b; 96:

- 1185-8. [PubMed]
7. Nutrition and retinal degenerations - Berson EL; Int Ophthalmol Clin 2000; 40: 93-111. [PubMed]
8. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome - Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, de Castro E, Marks DA, Gardner LM, Steinberg JD, Cideciyan AV, Maguire MG, Jacobson SG; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42: 1873-81. [PubMed]
9. Retinitis Pigmentosa: Genetics and Gene-Based Approaches to Therapy: Advances in Gene-based Therapies for RP - Chitra Kannabiran, PhD; published 09/17/2008, Expert Review of Ophthalmology. 2008;3(4):417-429
- Functional Cone Rescue by RdCVF Protein in a Dominant Model of Retinitis Pigmentosa - Ying Yang, Saddek Mohand-Said, Aude Danan, Manuel Simonutti, Valérie Fontaine, Emmanuelle Clerin, Serge Picaud, Thierry Léveillard and José-Alain Sahel; Molecular Therapy (2009) 17 5, 787-795 doi:10.1038/mt.2009.28

תמונה 1. בצקת עפעף עליון בבחורה צעירה עם בלפרוכלזיס בשלב מוקדם

תסמונת בלפרוכלזיס

אין מספיק דיווחים בספרות על בלפרוכלזיס, מחלה נדירה הפוגעת בעפעפיים ואותה נוטים לבלבל עם דרמטוכלזיס. האבחנה המבדלת היא מורכבת אך קיימת חשיבות לאבחון המחלה בשלב השקט שלה כדי למנוע מהחולים בירור וטיפול מיותרים ולא יעילים בשלבים המוקדמים ועל מנת להציע טיפול ניתוחי נכון בהמשך ורק לאחר סיום השלב הפעיל

ד"ר דפנה מיצד-קורש, ד"ר יגאל ליבוביץ



בלפרוכלזיס היא מחלה נדירה הפוגעת בעפעפיים ומופיעה לראשונה בילדות או בגיל ההתבגרות. רבים משתמשים בטעות במונח "בלפרוכלזיס" על מנת לתאר תופעה שכיחה הרבה יותר של עודף עור באוכלוסיה המבוגרת יותר ואשר נקראת "דרמטוכלזיס". תסמונת הבלפרוכלזיס תוארה לראשונה ב-1807 על ידי Beer ומאז ועד היום יש בספרות פחות מ-70 דיווחים על הסובלים מהפרעה. בשל מיעוט המקרים שתוארו, ועוד יותר מכך, היות שרוב התיאורים הם תיאורי מקרה בלבד ולא סדרות, רוחחו בעבר תפישות שגויות רבות לגבי התופעה. משמעות השם בלפרוכלזיס ביוונית היא "רפיון העפעף", ואכן, התסמונת מתאפיינת בהתקפים חוזרים של בצקת עפעפיים הגורמים, בסופו של דבר, לרפיון העפעפיים, מצב שמזכיר דרמטוכלזיס וככל הנראה מכאן נובע הבלבול.

שלבים קליניים

תסמונת בלפרוכלזיס מתחלקת לשני שלבים קליניים עיקריים:
השלב המוקדם/ פעיל – מופיע בגילאי הילדות-נעורים, גיל 11 בממוצע, מתאפיין בהתקפים חוזרים של בצקת בעפעפיים העליונים (חד צדדית או דו צדדית). הבצקת, ללא כאב ואודם ומסוג Non pitting. במקרים חמורים, עפעפיים תחתונים יהיו מעורבים גם כן. הבצקת עמידה לטיפול באנטיהיסטמינים ובסטרואידים. משך ההתקף נע בין מספר שעות למספר ימים ותדירות ההתקפים משתנה בין חולים שונים אך בממוצע מדובר על כארבעה התקפים בשנה. עם הזמן, תדירות ההתקפים יורדת ומרבית האנשים עוברים לשלב השני והשקט של התסמונת.

השלב המאוחר/ שקט – בשל האירועים החוזרים של הבצקות, עור העפעפיים הופך למדולדל ומקומט, צבע העור מתבהר ומופיעים כלי דם מפותלים עליו. מראה העור מזכיר נייר טישו.

למראה העור האופייני יכולים להתלוות מספר מאפיינים נוספים: פטוזיס (צניחת עפעף), לרוב אסימטרית. הפטוזיס נובע, ככל הנראה, ממתחת האפוניוריה של שריר הלבטור, בעוד השריר עצמו שמור.

בשלבים מתקדמים יותר יכולה להופיע הפרדה (Dehiscence) של חיבור העפעף העליון ולעתים גם התחתון אל גיד הקנטוס הלטרלי ולעתים גם המדיאלי. אובדן הקיבוע של העפעף לגידים גורם להתקצרות מפתח העפעפיים ההריוזונטלי ולמראה מעוגל של זווית הקנטוס הלטרלי. למעשה, בלפרופימוזיס נרכש. ההפרדה הדומה של העפעף התחתון מגיד הקנטוס הלטרלי גורמת לטרקציה מטה של העפעף. מאפיין נוסף הוא אטרופיה של כרית השומן הנזאלית בעפעף העליון, מה שגורם להיווצרות שקע ולמראה הדומה לקפל פסאודואפיקנטאלי. בשל שינויים אטרופיים המערכים את ספטום הארובה, יכולה להיגרם צניחה של שומן הארובה ולעתים גם של בלוטת הדמעות. רפיון עפעף ואפוזיציה גרועה בינו לבין גלגל העין עלולים לגרום לאודם של הלחמית.

פתוגנזה

בלפרוכלזיס תואר לראשונה בנערות צעירות ועל כן סברו ראשוני המתארים כי הרקע לבצקת הוא הורמונלי. בפרסומים הבאים נצפתה התופעה בשני המינים וההנחה נסתרה. בספרות נמצאים דיווחים על טריגרים רבים להתקפים בשלב המוקדם: עייפות, דלקות דרכי נשימה עליונות, חום, רוח, פעילות גופנית, סטרס נפשי, חבלות ועוד. אולם, במרבית המקרים לא דווח על אף טריגר. לאורך השנים עלו מספר הצעות לפתוגנזה אפשרית למחלה, העיקריות ביניהן הן התיאוריה הרלקתית, האימונית וההשערה כי מדובר באנגיואדמה אידיופאטית

מקומית. תוצאות בדיקות היסטופתולוגיות בודדות בלבד דיווחו עד כה. הממצא העיקרי בהם הוא של הרס סיבים אלסטיים בדרמיס. יש ידידה בכמות הסיבים ואלה הקיימים מתוארים כאטרופים ושבירים.

ממצאים נוספים כוללים אטרופיה ורפיון של סיבי הקולגן, עלייה במספר נימי הדם והרחבתם ואינפלטרטים דלקתיים סביב כלי דם. לאחרונה, בדיקות אימונופלורוסנציה הראו נוכחות של נוגדנים מסוג IgA כנגד הסיבים האלסטיים בבדיקות שנלקחו ממטופלים בשלב המאוחר/ שקט, דבר המחזק תומכי המנגנון האימוני במחלה.

נראה כי בשלבים המוקדמים של אירועי הבצקת החוזרים מדובר בתהליך דלקתי שאולי מוביל להרס הסיבים האלסטיים. נוכחות הנוגדנים מסוג IgA יכולה להיות משנית לכך או להעיד על תהליך אוטואימוני.

אבחנה מבדלת

האבחנה המבדלת של בלפרוכלזיס שונה בשלבים המוקדמים ובשלבים המאוחרים של התסמונת. בשלבים המוקדמים, האבחנה המבדלת כוללת גורמים אחרים לאירועי בצקות חוזרות של העפעפיים. העיקריים שבהם: 1. אנגיואדמה חוזרת, משנית לרגישות יתר (לתרופות למשל) או אידיופאטית, שלרוב תלויה בתופעות סיסטמיות נוספות וגרד, וטיפול באנטיהיסטמינים או בסטרואידים לרוב יועיל בה. 2. בצקת על רקע Contact dermatitis תאופיין בסיפור מתאים ובגרד. 3. אנגיואדמה תורשתית, מחלה המועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית, מתאפיינת בהתקפים חוזרים דומים ומאובחנת בבדיקת רמות פעילות של מעכב C1.

בשלבים מאוחרים האבחנה המבדלת היא של מצבים אחרים עם עודף עפעף מדולדל, פטוזיס וצניחת שומן הארובה ובלוטת הדמעות. האבחנה כאן תיעשה יחסית בקלות בעזרת בירור העבר הרפואי ותחקור החולה לגבי אירועי עבר של בצקות עפעפיים חוזרות. האבחנות המבדלות העיקריות הן דרמטוכלזיס, הרניאציה של שומן הארובה ו-Floppy-eyelid syndrome-1 (תסמונת העפעף הרפוי).

טיפול

עד כה לא דווח על טיפול שמרני/ תרופתי יעיל בשלב החריף להפחתת תדירות ההתקפים או קיצורם והטיפול המקובל הוא ניתוחי בלבד. מטרת הניתוח היא תוצאה תפקודית ואסתטית טובה. חשוב מאוד לנתח מטופלים עם בלפרוכלזיס בשלב השקט, לרוב נהוג להמתין שישה עד 12 חודשים של העדר התקפים טרם החלטה על ניתוח. דווחו מקרים שבהם בשל הפרעה משמעותית לראייה או הפרעה קוסמטית ניכרת, הניתוח בוצע עוד בשלב הפעיל.

היקף הניתוח נקבע, כמובן, בהתאם לקליניקה של המטופל, כאשר ניתוח פשוט יכול לרוב תיקון של עודפי העור בעפעף העליון ותיקון פטוזיס, ובמקרים מסובכים יותר הניתוח יכול גם תיקון מבנה זוויות העין וטיפול בצניחת שומן הארובה ובלוטת הדמעות.

חשיבות אבחון המחלה גם בשלב השקט שלה נובעת בשל המאפיינים הניתוחיים הייחודיים לחולים אלה. תיקון פטוזיס רגיל נוטה להסתים בתיקון יתר ועדיף לתכנן מראש תיקון מופחת (Undercorrection). כיוון שהפטוזיס נובע מהמתחה של האפוניוריה, תפקוד שריר הלבטור לרוב שמור והתיקון צריך להיות של האפוניוריה בלבד. גם הוצאת שומן מהארובה צריכה להיות שמרנית, כיוון שבהמשך עלולה להתפתח אטרופיה של השומן.

תמונה 2. שילוב של בצקת עפעפיים עליונות ורפיון בשלב מתקדם של בלפרוכלזיס



אוקולופלסטיים לתיקון דפורמציות. בספרות הקיימת על הבלפרוכלזיס, מרבית המטופלים עברו ניתוחים.

ההיכרות עם האבחנה חשובה כדי למנוע מהחולים בירור וטיפול מיותרים ולא יעילים בשלבים המוקדמים וכן על מנת להציע להם טיפול ניתוחי נכון בהמשך ורק לאחר סיום השלב הפעיל.

ד"ר דפנה מיצד-קורש, ד"ר יגאל ליבוביץ, מחלקת עיניים, המרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

תיקון פטוזיס בנוכחות רפיון של הקנטוס הלטרלי עלול לגרום להרמת יתר בצד הטמפוראלי של העפעף העליון ועל כן במידה ודרוש גם תיקון של הקנטוס הלטרלי, מומלץ לבצע תיקון זה לפני ביצוע ניתוח הפטוזיס.

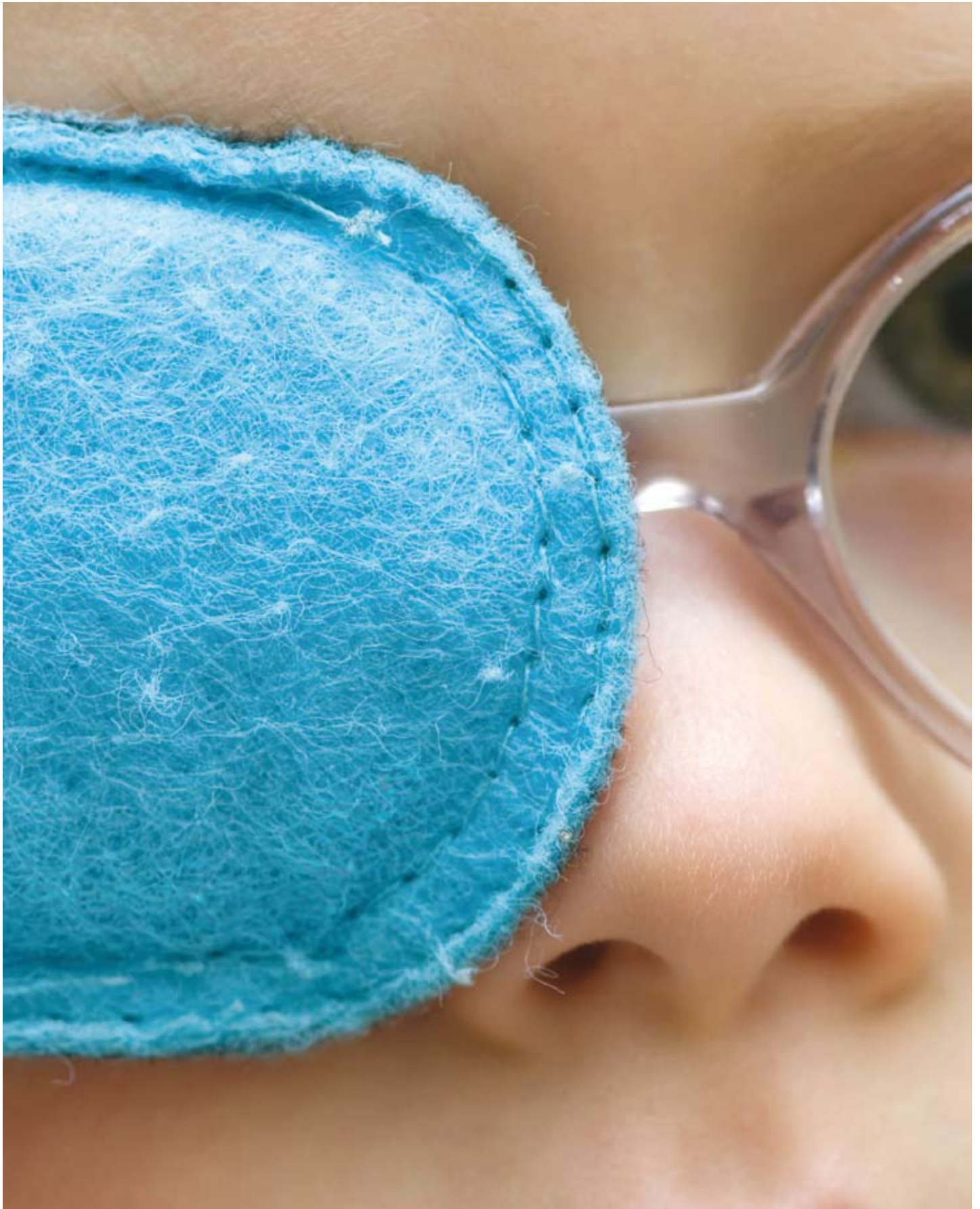
הפרוגנוזה של המטופלים תלויה בתדירות ההתקפים. במרביתם, עם הגיל ההתקפים מתמעטים עד שנעלמים.

קרוב לוודאי שהשיעור האמיתי של התסמונת גדול בהרבה מהמדווח בספרות וכי מרבית הסובלים מהמחלה לא מאובחנים כראוי. קשה להעריך מהי השכיחות האמיתי באוכלוסייה ואיזה חלק מהסובלים מבלפרוכלזיס אכן זקוק לניתוחים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Beer IJ: Lehre von den Augenkrankheiten, als Leitfaden, zu seinen öffentlichen Vorlesungen entworfen. Vienna: Huebner und Wolke 2:109, 1807
2. Bergin DJ, McCord CD, Berger T, et al: Blepharochalasis. Br J Ophthalmol 72:863-7, 1988
3. Grassegger A, Romani N, Fritsch P, et al: Immunoglobulin A (IgA) deposits in lesional skin of a patient with blepharochalasis. Br J Dermatol 135:791-5, 1996
4. Collin JR: Blepharochalasis. A review of 30 cases. Ophthal Plast Reconstr Surg 7:153-7, 1991
5. Jordan DR: Blepharochalasis syndrome: a proposed pathophysiologic mechanism. Can J Ophthalmol 27:10-5, 1992
6. Collin JR, Beard C, Stern WH, Schoengarth D: Delineating the cleft in upper blepharoplasty. Arch Otolaryngol 105:515-8, 1979
7. Manners RM, Collin JR: Localised unilateral blepharochalasis. Br J Ophthalmol

- 78:881-2, 1994
8. Goldberg R, Seiff S, McFarland J, et al: Floppy eyelid syndrome and blepharochalasis. Am J Ophthalmol 102:376-81, 1986
9. Manners RM, Collin JR: Localised unilateral blepharochalasis. Br J Ophthalmol 78:881-2, 1994
10. Dozsa A, Karolyi ZS, Degrell P: Bilateral blepharochalasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 19:725-8, 2005
11. Custer PL, Tenzel RR, Kowalczyk AP: Blepharochalasis syndrome. Am J Ophthalmol 99:424-8, 1985
12. Bergin DJ, McCord CD, Berger T, et al: Blepharochalasis. Br J Ophthalmol 72:863-7, 1988
13. Mezaad-Koursh DM, Modjtahedi SP, Selva D, Leibovitch I: The blepharochalasis syndrome. Surv Ophthalmol 54:235-44, 2009



לקות ראייה קורטיקלית בילדים

לקות ראייה קורטיקלית - CVI (Cortical visual impairment) - היא הפרעה נוירולוגית המופיעה כתוצאה מנזק למערכת העצבים המרכזית ומתבטאת בלקות בי-לטראלית של חדות הראייה. על הגורמים, האבחון והטיפול בילדים, בדגש על הסובלים מנכויות רב תחומיות

רותי ולנסי

מאיה (שם בדוי) נולדה בשבוע 32 להריון עקב מצוקה עוברית ונותרה סובלת מאנצפלופתיה היפוקסית-איסכמית. בימים הראשונים לחייה נצפו פרכוסים שכיחים מטופלים ומאוזנים תרופתית. כתוצאה מהנזק המוחי, מאיה מראה כיום תמונה קלינית של פיגור פסיכומטורי קשה, טונס פריפרי מוגבר, חוסר שגשוג, קשיי הזנה ולקות ראייה קורטיקלית - CVI (Cortical visual impairment).

מאיה היא דוגמה לילדה בעלת נכויות רב תחומיות. המונח "נכויות רב תחומיות" מתייחס לילדים הסובלים מיותר מלקות אורגנית אחת: פיגור שכלי, לקות פיזית, לקות חושית, לקות רגשית ו/או מחלה קשה.

בעבודתי עם ילדים בעלי פגיעות מוחיות מגוונות וחמורות, אני נתקלת יום-יום באתגר שמציבה לקות הראייה הקורטיקלית (CVI) בחייהם של הילדים ובעבודתי איתם. CVI כשלעצמה מהווה מכשול עצום בפני הילדים, אך כשהיא מצטרפת לסל כבד של לקויות נוספות, המכשול נראה לעתים בלתי עביר.

CVI היא לקות מוחית ולא עינית. הלקות מתייחסת לבעיות בהן תוצאה של חסר בתפקוד מוחי המשפיע על תפקודי הראייה השונים⁷. זוהי הפרעה נוירולוגית המופיעה כתוצאה מנזק למערכת העצבים המרכזית ומתבטאת בלקות בי-לטראלית של חדות הראייה⁵. CVI מהווה כיום את הסיבה העיקרית ללקויות ראייה בילדים בעולם המערבי וזאת עקב שני גורמים עיקריים: ראשית, הקדמה ברפואת הפגים, המאפשרת אחוזי הישרדות גבוהים של ילדים הסובלים מנזק מוחי היפוקסי מולד; שנית, יעילות הטיפול בגורמים אחרים ללקויות ראייה בילדים כגון רטינופתיה של פגות וקטרקט של ילדים, המקטין את חלקם כגורמים לעיוורון בילדות⁶.

הגורם הנפוץ ביותר ל-CVI כיום הוא נזק מוחי היפוקסי איסכמי פרונטלי^{6,4,2}. גורמים נוספים הם: טראומה, פרכוסים, ליסאנצפליה, פולימיקרוגריה, פורנצפלי, הידרוצפלוס, זיהומים, דלקות ועוד⁴⁻⁶.

קיימת מחלוקת בנוגע לראשי התיבות CVI - איזו הגדרה מדויקת יותר Cortical visual impairment או Cerebral visual impairment. המחלוקת נובעת מהטענה כי ייתכן שהלקות הראשונית אינה מוגבלת אך ורק לקורטקס הוויזואלי הראשוני ועלולה להשפיע על אזורים אחרים המסייעים לראייה כמו הקורטקס האסוציאטיבי לראייה, Optic radiations, ומסלולים ראייתיים-קשביים. היות שכן, ייתכן שהמונח Cerebral-cortical visual impairment הוא המדויק והמכליל ביותר. עם זאת, ברור כיום כי את המונח הקודם, Cortical blindness, יש להוציא מכלל שימוש, הן כיוון שלבטי קונטציה שלילית לילד ולמשפחה והן כיוון שלכל ילד הסובל מ-CVI קיימים שרידי ראייה כלשהם וקיים סיכוי לשיפור^{6,4,3}. להלן אשתמש בראשי התיבות CVI

כ-Cortical visual impairment, עקב היותו המונח הרווח ביותר בשימוש כיום ולא דווקא משום שהוא המונח הנכון ביותר בעיני.

זיהוי ואבחון CVI

היות שברוב המקרים לקות ראייה קורטיקלית אינה לקות מבודדת, קיימת חשיבות לאבחון מוקדם ככל שניתן את שאר המגבלות של הילד, כשבראשן הנוירולוגיות. ראייה היא תהליך פסיכולוגי מורכב, המשפיע על יכולותיו של הילד בתחום המוטורי, הקוגניטיבי, הרגשי והתקשורתי גם ללא לקויות נוספות, כך שכל לקות אחרת מוסיפה עוד יותר לחוסר האיזון בתהליך זה⁶.

לרוב, מספיקה הערכה קלינית על מנת לאבחן לקות ראייה קורטיקלית. בילדים הסובלים מ-CVI ללא חריגויות במסלולי הראייה הקדמיים, בדיקות העיניים יהיו תקינות אך הם יבטאו התנהגות ראייתית ירודה או לקויה⁵. עקב כך, אם בדיקת העיניים אכן תקינה אך קיימת חוסר התאמה לתפקוד הילד, יש חשיבות רבה באבחון של צוות פרא-רפואי.

ניתן לייחס מאפיינים התנהגותיים ופיזיולוגיים טיפוסיים לילדים הסובלים מ-CVI. להלן סקירה של המאפיינים הנפוצים^{7-5,3,1}:

- קשב ויזואלי קצר - הילדים יבטאו קושי להביט ישירות על גירוי לזמן ממושך.
- העדפת צבעים - לרוב אדום וצהוב, כמו גם העדפת קונטרסטים חזקים (צהוב על שחור לדוגמה).
- רפלקסים ויזואליים ירודים - תגובות מעוכבות, אי קיום תגובות או תגובות חלשות בעוצמתן לגירוי מאיים.
- בהייה לא ממוקדת או כלפי מקור אור/ פוטופוביה - רתיעה וחרדה מאור. לעתים ניתן, באופן פרדוקסלי, לראות את שני המאפיינים באותו ילד. הרתיעה מהאור חולפת בדרך כלל עם הגיל.
- קושי או חסר של קשר עין-יד - הילדים מסובכים את ראשם לכיוון אחר כאשר הם מושיטים יד לחפץ.
- קושי בראייה לרחוק והעדפת קירוב חפצים לפנים.
- גרייה עצמית ויזואלית - נפנוף אצבעות מול העיניים או תנועות ראש מהירות וחזרותיות.
- העדפת שדה ראייה מסוים - לרוב נצפית העדפה פריפריית.
- זמן תגובה ארוך לגירוי - לעתים לא נצפית תגובה מיידית לגירוי עקב צורך בזמן רב יותר לקליטה ועיבוד של הגירוי.
- Crowding effect - העדפה להביט על גירויים פשוטים, בעלי צבע אחד או שניים על רקע חלק (לרוב שחור).

ניתן להשתמש בבדיקות תוך והרמיות על מנת לתמוך או לאשר אבחנה של CVI כמו גם לאמוד את חומרת הפגיעה ומיקומה לאורך מסלולי הראייה האחוריים.

התערבות מתאימה ומטרות הריפוי בעיסוק

חשוב להכיר בזאת כי בניית תכנית התערבות, כמו גם ההתערבות עצמה בילדים עם CVI, מצריכה צוות רב מקצועי הכולל הורים, מטפלים, גננות, מרפאים בעיסוק, פיזיותרפיסטים, קלינאי תקשורת, רופאים התפתחותיים, נירולוגים ואנשי מקצוע רלוונטיים נוספים^{7-5,1}.

מעצם היותי מרפאה בעיסוק, אתאר את מטרות הריפוי בעיסוק בעבודה עם ילדים רב בעייתיים הסובלים גם מ-CVI ואת הפתרונות הסביבתיים והאמצעים הטיפוליים בהם אני משתמשת.

מטרות הריפוי בעיסוק בעבודה עם ילדי CVI:

- הערכת גורמים מסייעים ומגבילים בתפקודיו של הילד, בסביבתו ובעיסוקיו.
 - התאמת הסביבה כך שתהיה מאפשרת ביותר עבור אותו ילד.
 - התאמת אביזרים (כלים, משחקים) לצרכיו של הילד.
 - פיתוח פעילויות על מנת לקדם השתתפות במעגלי עיסוקיו השונים ועל מנת לשפר איכות חיים.
 - שיפור וחיוק גורמים מסייעים ביכולותיו של הילד – חיוק יכולות קיימות ופיתוח.
 - התאמת אביזרי עזר העשויים לקדם את הילד כפיצוי על לקות הראייה.
- חשוב לזכור כי כל ילד הסובל מלקות ראייה קורטיקלית הוא שונה, בעל מאפיינים ייחודיים, יכולות אחרות, מגבלות שונות ומשונות וקצב התקדמות שונה. חשוב לייחד תכנית התערבות לכל ילד ולעקוב אחרי תגובותיו המוטוריות, הוויזואליות, הקשביות והרגשות.

הטיפול ב-CVI בילדים הסובלים מנכויות רב תחומיות

הילדים הסובלים מנכויות רב תחומיות מראים, ברובם, תפקוד מוטורי נמוך: חסר בשליטת גב, שליטת ראש לקויה, מתקשים בהשגת אבני דרך התפתחותיות (גלגול מצד לצד, ישיבה, זחילה) ולהם תפקוד קוגניטיבי נמוך: חקירה נמוכה, חסר ביוזמה, ליקוי בקשר עין-יד, ליקויים בתקשורת, ליקויים בהבנת מצב (סיטואציה, קשר סיבה-תוצאה וכדומה). כמו כן, קיימת השפעה של הלקויות הנירולוגיות הנוספות למצבם הבאה לידי ביטוי בטונוס אבנרמאלי, בחוסר שליטה מוטורית ובאי דיוק מוטורי. אי לכך, בעיצוב הסביבה ומתן הגרייה יש להביא בחשבון את כל המאפיינים יחד.

עקרונות הטיפול הם:

יצירת מרחב אישי, קבוע ומותאם – עקב חוסר הניידות העצמית של ילדים הסובלים מ-CVI, הם שוהים במיטותיהם או בכסאות מותאמים. חשוב ליצור עבורם מקום מוכר לפי יכולות הראייה שלהם. לדוגמה, לתינוקת שראשה נוטה לשמאל תוך היפר אקסטנציה לאחור בזמן שכיבה במיטה, רצוי ליצור רקע שחור באזור הראייה על ידי הצמדת לוח קשיח/ מרופד שחור או צביעת הקיר באזור זה. על הרקע השחור ניתן להצמיד גירי אחד, ברור, בעל צבע בהק (לרוב אדום או צהוב, אם כי חשוב להעריך באופן ייחודי עבור כל ילד). אם התינוק הוא בעל יכולת הושטה ידנית, ניתן להצמיד גירי בעל מרקם מעניין או אלסטי למשיכה כמו גם גירי המגיב בזמן מגע (פעמונים למשל).

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

יצירת גרייה חד ערוצית וסלקטיבית – ידוע כי לקות בחוש מסוים מערערת את יכולת האינטגרציה הסנסורית ואת יכולת המיקוד בשני ערוצי חוש בו זמנית⁷. אי לכך, בזמן תרגול, רצוי לאפשר לילד להתמקד בחוש הראייה בלבד, כלומר לנטרל קושי מוטורי, לשמור על סביבה שקטה ונקייה מגירויים נוספים. לדוגמה, עם ילד הסובל משיטוק מוחין והוא ספסטי בארבע גפיים, נתרגל יכולת הושטה מדויקת לגירוי אור על ידי הנחת הגירוי במקום שאליו יכולת ההושטה המוטורית עבורו היא הקלה ביותר. הריכוז בזיהוי הגירוי, ביצירת זיכרון ויזואלי למיקום הגירוי וההושטה מצריכים משאבים רבים מהילד בו זמנית. לכן, על מנת לנתב למטרת התרגול, נשתדל לסייע לילד בתחום המוטורי ולאטגרו אך ורק בחוש הראייה. יש לזכור כי מדובר בילדים בעלי תפקוד כללי נמוך, אך עם השיפור בביצועים ניתן להעלות את מורכבות המטלה.

טכניקות מפתחות להשגת שליטה ולמידה – המטפלים הסובלים מ-CVI בשילוב תסמונות נירולוגיות נרחבות הם בעלי הפרוגנוזה הגרועה ביותר⁸. במקרים אלה יש לאמנם גם בטכניקות פיצוי לצד טכניקות רמדיאליות. להלן שתי דוגמאות:

דגש על תמלול כמלווה לפעולה – כיוון שהילדים אינם רואים את הנעשה להם, את הנעשה סביבם ואת הבעות הפנים של המטפל, חשוב "לתאר להם במילים" את הסיטואציה. התיאור יקנה לילדים תחושת ביטחון ושליטה במצב, מוגבלת ככל שתהיה. חשוב להדריך את הצוות המטפל ללוות במלל החלפת טיטול, שינוי מנה, דקירת מחט של מזרק, יציאה לשמש לאור חזק והזדהות בכניסה לחדר הילד. ליווי מילולי לתנחושת שונות יקנה למידה של סכמת גוף והבנת מושגים בסיסיים בשפה, לדוגמה: "אתה יושב", "אתה עומד בעמידה", "יד ימין שלך על הברך", "אתה נוגע בשערות שלך", "אני מחזיקה אותך על הידיים שלי" ועוד.

יצירת התניה גירוי-פעולה – מתן גרייה סנסורית בסיסית וחד ערוצית על מנת ליצור התניה בין הגירוי לפעולה שבאה בעקבותיו. טכניקה זו מאפיינת אוכלוסיה ירודה, שבה ההבנה המילולית נמוכה או נראה כי אינה מתקיימת, או לחלופין מתאימה לתינוקות רכים. גם בטכניקה זו המטרה לשפר איכות חיים על ידי השגת שליטה ותחושת ביטחון. לדוגמה, מעל למיטת תינוק, ניתן למקם רדיו-טייפ ולהשמיע מוזיקה קבועה שתלווה כל החלפת טיטול. ניתן לשיר שיר קבוע בזמן הפשטה והתארגנות למקלחת. על הגירוי האסוציאטיבי להיות קבוע וברור ובשימוש מבודד לפעולה ספציפית. יש לזכור כי מדובר באוכלוסיה ירודה ועל כן לבחור מספר קטן של התניות על מנת למנוע הצפת מידע שתוביל למטרה הפוכה.

לסיכום, המאמר דן בתופעת ה-CVI והטיפול בה בריפוי בעיסוק. נסקרה חשיבות האבחון והטיפול בקרב ילדים הסובלים מלקות זו, עם דגש על אוכלוסיית ילדים הסובלים מנכויות רב תחומיות. לאור המידע התיאורטי ההולך ומצטבר בספרות, בולט חסר בידע קליני ובכלים טיפוליים שנמצאו יעילים ומבוססים מחקרית בתסמונת זו. לפיכך, יש מקום לגבש התערבות טיפולית בדמות פרוטוקול טיפול מובנה ולהוכיח את יעילותה בצורה מחקרית.

רותי ולנס, מרפאה בעיסוק, המרכז הרפואי רעות, תל אביב

1. Baker-Nobels, L. & Rutherford, A., (1995). Understanding cortical visual impairment in children. The American Journal of Occupational Therapy, 49, 899-903.
2. Dutton, G.N., McKillop, E.C.A. & Saidkasimova, S., (2006). Visual problems as a result of brain damage in children. British Journal of Ophthalmology, 90, 932-933.
3. Frebel, H., (2006). CVI?! How to define and what terminology to use: Cerebral, cortical or cognitive visual impairment. British Journal of Visual Impairment, 24 (3), 117-120.
4. Good, W.V., (2007). The spectrum of vision impairment caused by pediatric neurological injury. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and

Strabismus, 11, 424-425.

5. Good, W.V., Jan, J.E., Burden, S.K., Skoczenski, A. & Candy, R., (2001). Recent advances in cortical visual impairment. Developmental Medicine & Child Neurology, 43, 56-60.

6. Ospina, L. H., (2009). Cortical visual impairment. Pediatrics in Review, 30 (11) e81-e90.

7. Shaman, D., (2009). A team approach to cortical visual impairment (CVI) in schools. Written as a requirement for masters degree, University of North Dakota.