

## תסמונת הארזיה החוזרת בקרנית- (RES (Recurrent Corneal Erosion Syndrome

ד"ר חגי אביזמר

תסמונת הארזיה החוזרת תוארה לראשונה על ידי Hansen כבר בשנת 1872 (1). הוא הגדיר אותה כ-Intermittent Neuralgic Vesicular Keratitis. שנתיים לאחר מכן דיווח Von Arlt על אותה תופעה, ושניהם מצאו קשר לטראומה לקרנית, הקודמת להתפתחות התסמונת. ב-1901 הציע רופא בשם Stood, שטראומה לאפיתל הקרנית ולסטרומה הקדמית גורמת לחוסר יכולת של האפיתל החדש ליצור קשרים נורמאליים עם שכבת ה-Bowman הפגועה. התסמונת שכיחה מאוד ומוכרת לכולנו. ההסתמנות הטיפוסית היא של כאבים עזים בשעות הלילה או בזמן ההתעוררות משינה, מלווים בפוטופוביה, בדמעת קשה, בטשטוש ראייה ובאודם. במקרים רבים יש סיפור קודם של טראומה לקרנית עם ריפוי לא תקין של האפיתל. במקרים אחרים, דיסטרופיות של הקרנית כמו EBMD (Epithelial Basement Membrane Dystrophy) גורמות לפגם באפיתל, ובהמשך לארזיה חוזרת. אף שהאבחנה די ברורה ברוב המקרים, הטיפול במחלה יכול להיות מאוד מתסכל, הן לפציינט והן לרופא המטפל.

### אפידמיולוגיה

המחלה שכיחה בעיקר בעשור השלישי והרביעי (2), נשים מעט יותר מגברים. שכיחות התופעה לאחר ארזיה טראומטית עומדת על 1:150. טראומה לקרנית אצל נשים נובעת לעתים קרובות משריטה של אצבע של תינוק. הזמן שחולף בין השריטה המקורית לבין הארזיה החוזרת הראשונה נע בין יומיים לבין 16 שנים. בכמחצית המקרים יש היסטוריה של טראומה, כשליש פיתחו את המחלה על רקע דיסטרופיה של הקרנית, ובשאר המקרים המנגנון משולב. בגילאים מאוחרים יותר רוב המקרים קשורים בדיסטרופיה של הקרנית. רק ב-3% קיים סיפור משפחתי, ובכ-10% המחלה היא דו-צדדית. רוב הארזיות החוזרות נמצאות בחלק התחתון של הקרנית, מתחת לגבול האישון. רוב מקרי הדיסטרופיה הם מסוג EBMD, אולם כל דיסטרופיה של הקרנית יכולה לגרום ל-Reis-Bückler's Lattice, RES; Granular. Macular. במקרים קיימות סיבות משניות להופעת המחלה: כוויות, יובש קשה, דלקות קרנית הרפטיות, סוכרת ועוד. אחוז לא מבוטל של חולים במחלה סובל במקביל גם מ-MGD (Meibomian Gland Dysfunction). לשת המחלות הללו (RES ו-MGD) מנגנון אטיולוגי משותף של שפעול אנזימים מקבוצת (MMP (Martix Metalloproteinases. על ידי עיכוב פעילות האנזימים הללו ניתן לטפל בשתי המחלות באופן די יעיל.

### פתופיזיולוגיה

הסיבה הנראית לעין להתפתחות RES היא כישלון של תאי האפיתל ליצור קשר הדוק עם הסטרומה הקדמית. באותם מקרים הקשורים ל-EBMD נמצא שממברנת הבסיס אינה תקינה, לעתים אף עוברת דופליקציה, ותאי הבסיס של האפיתל אינם יכולים להיאחז בה. לעומת זאת, במקרים פוסט-טראומטיים, קיימת פגיעה בהמידיסמוסומים ובקולגן מטיפוס VII, שמעגנים את תאי הבסיס של האפיתל דרך ממברנת הבסיס לתוך שכבת ה-Bowman (3). לאנזימים מקבוצת ה-MMP ככל הנראה תפקיד מכריע בהתפתחות הארזיה החוזרת. ידוע שלחולים ב-RES רמות גבוהות מהרגיל של האנזימים MMP-2, ו-MMP-9 בנוזל הדמעות. פעילות יתר של אנזימים אלה יכולה להפריע בתהליך הרה-אפיתליזציה, בכך שהם מעכלים חלבוני עגינה שונים כגון קולגן מטיפוס IV ו-VII, למינין ופיברונקטין.

### "סובלים בשקט"

לפני שנעבור לטיפול במחלה וליעילותו, הייתי רוצה להציג בקצרה עבודה שפורסמה ב-1998 על ידי קבוצתו של דארט מבית חולים מורפילדס בלונדון (4). הם תשאלו 94 חולים ב-4 RES שנים בממוצע מהופעת המחלה, כדי לבדוק עד כמה הם סימפטומטיים. 60% מהפציינטים היו עדיין סימפטומטיים ו-50% דיווחו על סימפטומים בזמן התעוררות משינה. מבין החולים הסימפטומטיים, כרבע דיווחו על התקף פעם בשבוע, וכמחצית החולים חוו התקף פעם בחודש. החולים ב-EBMD סבלו מהתקפים חוזרים בשיעור גבוה יותר מאשר הפציינטים הפוסט-טראומטיים (75% לעומת 46% בהתאמה).

### טיפול

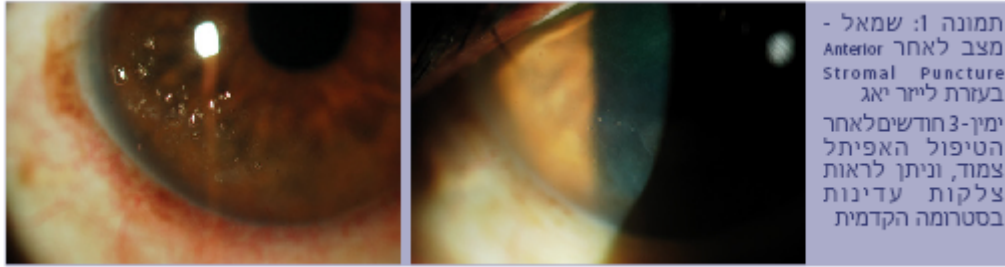
מטרת הטיפול היא לעודד הרה-אפיתליזציה וליצור ממברנת בסיס תקינה (5). בזמן ההתקף החרף ניתן לטפל ברוב המקרים בחבישה עם טיפות ציקלופלגיות ומשחה אנטיביוטית. ניתן גם להוסיף טיפות של NSAID להקלה על תחושת הכאב, אולם צריך לזכור שטיפול זה עלול לעכב את ריפוי האפיתל.

### טיפול שמרני

על מנת למנוע הישנות ההתקפים מקובל להתחיל טיפול בלובריקציה, טיפות היפראוסמוטיות (כמו 5% NaCl), ואף טיפות סרום. על מנת למנוע את החיכוך של לחמית העפעף על אפיתל הקרנית בזמן היקציה, נהוג לשים משחה לפני השינה. עדשות מגע טיפוליות יכולות לסייע אף הן בטיפול הראשוני. רוב הפציינטים מסתדרים היטב עם הטיפול הראשוני הנ"ל, אולם אף אחד

## טיפול חודרני

כאמור, חולים רבים במחלה עדיין סימפטומטיים גם לאחר הטיפול המקומי השמרני. במצבים כאלה ניתן להציע טיפולים חודרניים יותר, או לחילופין טיפול במעכבי MMP כפי שנראה בהמשך. הטריה של האפיתל וחבישה של עדשת מגע טיפולית אומנם מעודדות את צמיחת האפיתל, אולם אינן מורידות את שכיחות ההתקפים. טיפול שיכול להתבצע במנורת הסדק או על ידי לייזר מסוג יאג, הוא ASP (Anterior Stromal Puncture) (תמונה 1).



מטרת הטיפול היא ליצור צלקות בין האפיתל לבין הסטרומה הקדמית. על ידי שימוש במחט 25 או 27 מכופפת בקצה, דוקרים את הקרנית מהאפיתל עד לסטרומה הקדמית. הטיפול צריך להיות צפוף מספיק ולכסות את כל השטח הפגוע. יש להימנע מטיפול זה אם האזור הפתולוגי מערב את ציר הראייה. בסדרות שונות שיעור החזרה לאחר ASP הוא עד 40%. טיפול נוסף, שניתן לטפל גם כשהאזור הפתולוגי מערב את ציר הראייה, הוא הטריה של ממברנת הבסיס על ידי Diamond Burr. גם טיפול זה אינו יעיל בכל המקרים, ודווחו שיעורי חזרה עד 18%. טיפול נוסף שדווח הוא Alcohol Delamination of Corneal Epithelium. זהו טיפול פשוט וזמין שבו מבוצעת הטריה של האפיתל המעורב בעזרת אלכוהול 20% למשך כ-40 שניות. גם טיפול זה אינו יעיל בכל המקרים. השימוש ב-Excimer Laser פופולרי מאוד במקרים עקשניים לטיפול שמרני. מטרת הטיפול, שנקרא PTK (Phototherapeutic Keratectomy), היא לעודד יצירת המידסומוסים חדשים. לאחר קילוף האפיתל מסירים בעזרת הלייזר עד 6 מיקרון של שכבת Bowman בקוטר 7 עד 8 מ"מ. במקרים שהפציינט מיופי ניתן בעצם לבצע PRK ובכך "להרוויח" גם ניתוח להסרת משקפיים. צריך לזכור שטיפול PTK סטנדרטי עלול לגרום ל-Hyperopic Shift. גם PTK אינו טיפול יעיל בכל המקרים, וקיימים דיווחים של שיעורי חזרה עד 36%, בעיקר במקרי דיסטרופיה.

## טיפול במעכבי MMPs

שילוב של טטראציקלינים פומית וסטירואידים מקומית יעיל מאוד במקרים עקשניים לטיפול קונבנציונאלי. Dursun וחב' (6) פרסמו עבודה רטרוספקטיבית על 7 חולים שטופלו בדוקסילין למשך חודשיים וסטירואידים טופיקליים למשך שבועיים-שלושה. בכל החולים לא הייתה הישנות של ההתקפים בזמן מעקב ממוצע של 22 חודשים. עבודה מבוקרת רנדומלית שבוצעה על ידי Hope-Ross וחב' (7), מצאה שלאחר 24 שבועות הייתה ירידה משמעותית בתדירות ההתקפים בקבוצה שנטלה טטראציקלינים פומית וסטירואידים מקומית, או טטראציקלינים בלבד, לעומת קבוצת הפלצבו. קבוצתו של 8 (Coroneo) העלתה ממצאים דומים. במשך שנה לאחר הטיפול, לפחות 73% מהפציינטים היו א-סימפטומטיים לחלוטין. עם זאת צריך לזכור שהעבודות הנ"ל מבוססות בחלקן על נתונים רטרוספקטיביים, ומספר המטופלים היה קטן יחסית.

## סיכום

כמחצית מהחולים ב-RES ישתפרו עם טיפול קונבנציונלי. לאלה הסובלים מהתקפים חוזרים ניתן להציע מגוון רחב של טיפולים, ברובם חודרניים, עם יעילות משתנה. טיפול שנשמע מבטיח הוא שילוב של טטראציקלינים דרך הפה וטיפות סטירואידים, בעיקר בפציינטים הסובלים גם מ-MGD. טיפול זה יכול לדחות ואף למנוע את הצורך בטיפולים פולשניים, ואולי יש מקום להציע אותו כקו שני מיד לאחר כישלון הטיפול הראשוני בלובריקנטים.