

# דלקת מבודדת של כלי הדם ברשתית - יחסי הגומלין בין מחלה כרונית מבודדת, הטיפול והחולה

תקציר:

מובאת פרשת חולה, מטופלת הלוקה בדלקת מבודדת של כלי הדם ברשתית שהייתה במעקב במשך שש שנים. מדווח במאמרנו על תהליך האבחון, המעקב והניסיון הטיפולי, עם תגובה טובה לטיפול בקורטיקוסטרואידים מערכתיים בלבד ותגובה חלקית בלבד לכל טיפול נוסף נוגד חילוף חומרים (מתטרקסט ומיקופנולייט מופטיל) וטיפול ביולוגי בנוגדי TNF (אדלימומב). מובאת לדיון ההתלבטות לגבי המשך הטיפול בהתחשב בקשיים של המטופלת לעמוד בטיפול במחלה פעילה ברמה הניתנת להדגמה בבדיקות אנגיוגרפיה מחד גיסא, עם ראייה שמורה יחסית והיעדר תסמינים ברורים המקשים על חיי היום יום של המטופלת מאידך גיסא.

רון נוימן<sup>1</sup>  
יעל בן אריה וינטראוב<sup>2</sup>

<sup>1</sup>מחלות עיניים דלקתיות, מכבי שירותי בריאות  
<sup>2</sup>מרפאת האובאיטיס ותחום פתולוגיה של עיניים, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה

מילות מפתח: דלקת כלי דם של הרשתית; רשתית.  
:KEY WORDS Retinal vasculitis; Retina

בהתאמה, והלחצים 16 מ"מ כ"מ תקינים בכל עין. מקטעים קדמיים ולשכות קדמיות נמצאו נקיים מתהליך דלקתי, העדשות היו שקופות, בזוגיות נראו תאי דלקת ברמה נמוכה, ונצפו עכירויות טבעתיות אסימטריות (בולט יותר מימין) לפני עצבי הראייה. עצבי הראייה עצמם נראו תקינים, ובכלי הדם לא נראו שינויים דלקתיים (אם כי בבדיקתה במרכז רפואי אחר לפני התחלת הטיפול נצפתה ויטראיטיס +3 עם שרוול כלי דם ודימומים קטנים ברשתית).

בפלורסצאין אנגיוגרפיה מחודש קודם להתקבלותה הודגם בבירור דלף מכלי הדם של הקוטב האחורי (בעיקר ורידים) והודגם אף דלף על פני הדיסקה. בעת התקבלותה טופלה החולה ב-15 מ"ג פרדניזון (בירידה ממינון של 50 מ"ג) והתלוננה רבות על השפעות הלוואי, בעיקר השמנת יתר ואי שקט.

בשלב זה הייתה ההערכה דלקת אידיופטית של כלי הדם של הרשתית ללא CME, עם הסתמנות קלינית טבה (benign) וחדות ראייה שמורה. על מנת להקל על השפעות הלוואי מחד גיסא ולברר את חיוניות הטיפול מאידך גיסא, ולנוכח תגובה מוגבלת של הדלף לטיפול בסטרואידים, הופסק הטיפול בסטרואידים. כחודשיים לאחר הפסקת הטיפול התלוננה המטופלת על החמרת העכירויות הצפות (פלוטרס) בשתי עיניה וטשטוש כללי של הראייה, ולא נמדדו שינויים מהותיים בערכי חדות ראייה. בבדיקה הקלינית נמצאה החמרה בעקר במידת העכירות בזוגיות. מסיבה זו חודש הטיפול בפרדניזון לרמת 20 מ"ג במישלב עם 15 מ"ג מתטרקסט (MTX) במטרה להפחית בהמשך את מינון הסטרואידים.

בשלב ראשון נראה היה כי גישה טיפולית זו מביאה לשיפור במצבה, עם שיפור סובייקטיבי בראייה והתבהרות קלינית של הזוגיות, אולם תוך כדי ירידה במינון הפרדניזון

## הקדמה

מובאת במאמר זה פרשת חולה במצב מורכב בשל דלקת מבודדת בכלי הדם של הרשתית, תוך פירוט הקושי בטיפול בה והתפנית באבחון בהמשך.

## מפרשת החולה

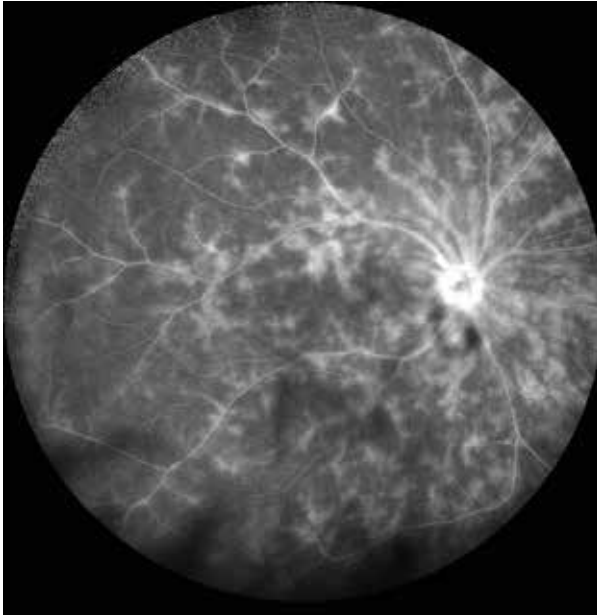
מטופלת בת 47 שנים הגיעה בתחילת 2013 לבירור וטיפול בשל דלקת ענבייה (אובאיטיס) אחורית שאובחנה כשנה קודם לכן עם מרכיב עיקרי של דלפים מכלי הדם של הרשתית (רטינה). באנמנזה שנלקחה המטופלת לרוב בריאה, אם כי סובלת מכאבי גב תחתון. בסקירת מערכות למחלות דלקתיות: שוללת כיבים בחלל הפה (אפטות), תיפרחות בעור, תלונות בדרכי העיכול ובדרכי המין והשתן. לא היו תלונות נירולוגיות מלבד אובדן תחושה חלקי באצבע בודדת של רגל ימין. המטופלת עסקה באותה עת בעבודה מנהלית, שללה חשיפה לרעלים וכימיקלים, עבדה בתנאי עבודה מקובלים במשרד, ושללה נסיעות לאתרים אקזוטיים או אכילת בשר לא מבושל.

בבדיקות מעבדה בוצעו ספירת דם וניתוח ערכים כימיים של הדם, ללא ממצאים חריגים. בבירור מעבדה למחלות דלקתיות שכלל: ACE, ANCA, ANA, ומנטו ונוגדנים לעגבת לא עלו ממצאים, בבדיקה סרולוגית להפטיטיס ו-HIV פורשו הממצאים כשליליים, וכך גם HLA-B27 & B5. צילום האגן העלה חשד לסקרואיליאיטיס, שנשלל בהמשך בבדיקה רימטולוגית.

בבדיקה הקלינית הראשונית (במינון של 15 מ"ג פרדניזון בירידה): חדות הראייה נמדדה 6/8.5 ו-6/6 ימין שמאל,

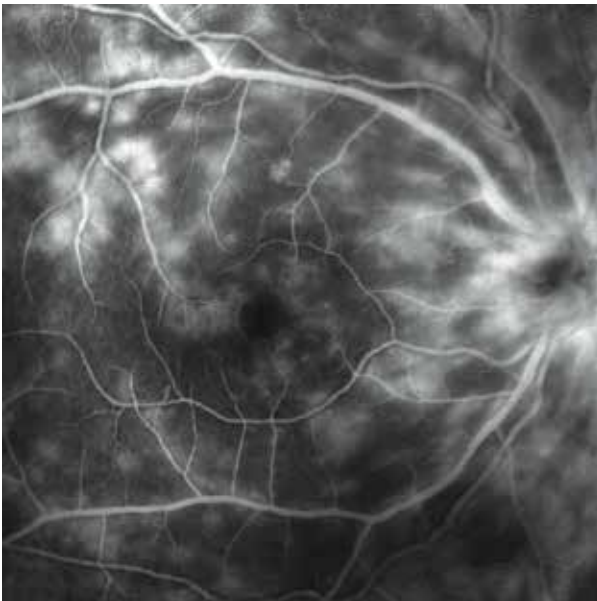
**תמונה 1:**

פלורסצאין אנגיוגרפיה, זווית רחבה



**תמונה 2:**

פלורסצאין אנגיוגרפיה: קוטב אחורי



העשויים להתאים גם ל-Birdshot Choroidopathy (BSCR) כל אותה עת המשיכה הזגוגית להיות עכורה במידה קלה. עקב היעדר תגובה לטיפול הופסק הטיפול לקראת סוף 2017. בהערכה אבחונית מחודשת נמצא אנטיגן 29A-HLA חיובי ואוששה אבחנת BSCR. בבדיקת שדה ראייה לאחרונה נראתה הרמה כללית של ערך הסף MD-6.41 מימין עם פגיעה מפורזת ללא תבנית, בעיקר בשדה נזלי עליון ותחתון. משמאל הייתה עליית ערך סף מתונה יותר

אל מתחת ל-5 מ"ג כל יומיים החלה החולה להתלונן על הפרעות בראייה. מבחינה אובייקטיבית, נצפו היצרויות בכלי הדם המרכזיים והופיעו שרוולים סביב כלי דם היקפיים במספר מוקדים. מינון המתורקסט הועלה ל-17.5 מ"ג כמינון שבועי (הטבליות הוחלפו בזריקות לשריר עקב תלונות על בחילות ואי נוחות בבטן בימים שטופלה במתורקסט).

במהלך 2014, לנוכח התגברות הממצאים הקליניים של היצרות כלי הדם המרכזיים ואובדן האחידות שלהם, הועלה מינון המתורקסט עד ל-20 מ"ג פעם בשבוע, תוך המשך הטיפול בפרדניזון במינונים של עד 5 מ"ג במינון יומי. חדות הראייה נשארה שמורה ברמת 6/9, וההסתמנות הקלינית נמשכה עם שינויים בכלי הדם, תוך הופעת היצרויות וחוסר אחידות של כלי הדם המרכזיים. באנגיוגרפיות נשנות של כלי הדם ברשתית חזרה אותה הסתמנות של דלפים מפושטים מכל כלי הדם עם דיסקות חמות ללא מעורבות מקולרית. היענות המטופלת לטיפול הייתה בינונית, והיא הפסיקה את הטיפול בפרדניזון על דעת עצמה.

במהלך 2015 חדות הראייה נשמרה אחידה, והממצאים נראו יציבים ללא הטבה או החמרה. לקראת סוף השנה החלה המטופלת להתלונן על בחילות שהלכו והתגברו בסמוך למועדי ההזרקה של מתורקסט, ובמקביל ניסתה להפסיק את הטיפול על דעת עצמה. בשלב זה הופיעו דימומים קטנים בקטבים האחוריים בסמוך לכלי הדם ברשתית והוחל טיפול בסלספט (מיקופנוליט מופטיל) במינון יומי של 1.5 גרם שהועלה בהמשך ל-2.0 גרם יומי. בתקופה זו התקשתה המטופלת באופן גובר והולך לעמוד בטיפול בפרדניזון (<10 מ"ג פרדניזון יומי). המטופלת דיווחה בנוסף על קושי בהמשך המעקב והצורך בבדיקות תכופות. נצפה קושי נפשי יותר גדול בהתמודדות עם המחלה, הטיפולים והתגובה המוגבלת של המחלה אליהם. במהלך 2016 נמשך הטיפול בסלספט עם אי-וודאות לגבי היענות המטופלת לטיפול. התמונה הקלינית שה"כ נשארה דומה במהלך השנה עם עכירות קלה עד בינונית בזגוגית, ושינויים בכלי הדם המרכזיים וההיקפיים כפי שתוארו בשנת 2015. דלף מתמשך מכלי הדם באנגיוגרפיות, מבנה רשתית שמור ב-OCT וחדות ראייה שמורה. המטופלת הביעה קושי בעמידה בביקורים, בבדיקות הדם הנשנות, בתחושת הדריכה במקום ובחוסר תגובה משמעותית לטיפול. בסוף השנה לאור הופעת הידרציות קטנות מתחת לרישתית הוחלט על הפסקת הטיפול בסלספט ומעבר ליומירה.

במהלך 2017, לאחר שינוי הטיפול לביומירה ולסטרואידים במינון נמוך, למעשה לא השתנה דבר. המטופלת המשיכה בתלונותיה ללא שינוי מהותי בממצאים מחד גיסא ובראייה המרכזית השמורה מאידך גיסא. באנגיוגרפיות נשנות נמשך הדלף באופן ניכר (תמונות 1-2). הדלפים מרוכזים בעיקר בכלי הדם של הרשתית, אך לא רק שם. הדלף בולט יותר מהוורידים וכל הרשתית מעורבת בצורה מפושטת ואחידה. בבדיקת דימות באמצעות אינדוציאנין ירוק (ICG) נראתה תשתית כלי דם דמית (כורואידית) תקינה בעיקרה עם מספר מוקדי יתר-פלואורסנציה בסמוך לכלי הדם. בהמשך בדיקת הדימות הודגמו מוקדים מרובים תת-פלואורסנציים (תמונות 3-4)

dysfunction; נחיתות המענים יכולה להעיד על BSCR, וזמן החביון המוארך הוא מדד לפעילות המחלה. עם זאת, אין לשלול מחלות נוספות כגון דיסטרופיה של הרשתית ו-AIR.

### דיון

חולה בגיל חדילת אורח ("גיל העמידה") לקתה בדלקת ענבייה אחורית דו צדדית, ממוקדת בכלי הדם של הרשתית. לא היו ממצאים דלקתיים או אחרים מכוונים למחלה דלקתית מערכתית או למחלה זיהומית, וההסתמנות ומהלך המחלה אינם מתאימים למחלה ממאירה. לפיכך, אבחנת העבודה שנקבעה הייתה דלקת כלי דם של הרשתית (retinal vasculitis) דו צדדית אידיופתית. החולה הגיבה לטיפול בסטרואידים במינון גבוה, אך לא צלחה בניסיונות שונים לטיפוליים ב-steroid Sparing Strategy. במהלך השנים התקבע מצב של חדות ראייה שמורה ברמה של 6/9 בכל עין (למרות תלונות על איכות הראייה) עם מצב כרוני של ויטראאיטיס בעצימות נמוכה עד בינונית, עם דלף מפוּשט מרשים בכל מערכת כלי הדם של הרשתית.

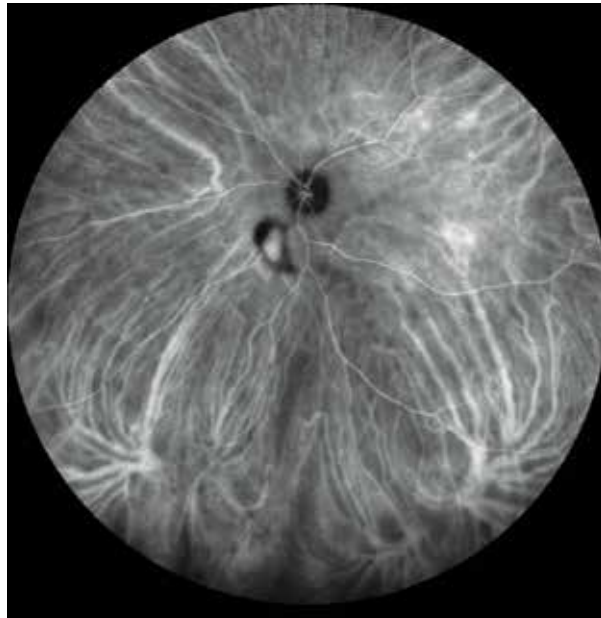
דלקת כלי דם (וסקוליטיס) מוגדרת ברפואה הכללית על ידי קביעה אנטומית של גודל כלי הדם המעורבים זאת בניגוד לדלקת כלי הדם של הרשתית המוגדרת על ידי אובדן השלמות התפקודית של כלי הדם המתבטא בהדגמת דלף פלורסצאין מכלי הדם במהלך אנגיוגרפיה. החולה לא לקתה באירועי חסימה ולכן ניתן לשלול וסקולופתיה חסימתית. בהקשר זה לא הייתה כל הסתמנות קלינית התומכת במחלת בכצ'ט. ההסתמנות הקלינית אינה מתאימה לאף אחד מהגורמים הזיהומיים המעורבים בדלקת כלי הדם של הרשתית, כולל טוקסופלסמוזיס, CMV, HSV, VZV, & AIDS. שחפת ועגבת נשללו אף הן במסגרת הבירור.

מחלות אחרות של הענבייה, בדומה ל-VKH ו-Birdshot- העשויות להופיע עם מרכיב של דלקת כלי דם ברשתית לא נתמכו, בהיעדר ממצאים כגון היפרדות נסיובית (serous) של הרשתית, נגעים אופייניים בדמית-רשתית (כורירטניליים) והיעדר ממצאים מערכתיים האופייניים ל-VKH ולהיעדר נגעים ברשתית האופייניים ל-BSCR. יחד עם זאת, הממצאים שנראו לאחרונה באנגיוגרפיה של אינדוציאנין גרין העלו אפשרות של BSCR ובסדרת בדיקות נשנות לאפשרות אבחונית זו, היא אכן אוששה על ידי מציאת אנטיגן HLA-29A. החולה החלה טיפול מחדש בהתאם לאבחנה העדכנית שנקבעה. יתר על כן, במחלות כרוניות כדלקת הענבייה, במיוחד כאשר האבחנה איננה חד משמעית, יש לחזור ולבצע הערכה אבחונית במסגרת בדיקות עזר ומעבדה, כיוון שלעתים הממצא האבחוני מופיע לאחר שנים של מחלה פעילה. בסדרה גדולה של 207 חולים עם דלקת כלי דם של עורקי הרשתית, 17% אופיינו כאידיופתיים [1].

בסדרה בישראל, לעומת זאת, נמצאו כשני שלישים מהחולים בדלקת כלי דם של הרשתית עם מחלות מערכתיות, בעיקר מחלת בכצ'ט. BSCR נמצא בשלושה מתוך 45 חולים HLA-29A. [2]. נמצא בחולי דלקת כלי דם אידיופתית של הרשתית ב-61% מהחולים בעבודה המצוטטת להלן מקנדה. המחברים מציינים כי אותם חולים עם 29A חיובי לקו בדלקת כלי דם (וסקוליטיס) קשה יותר [3].

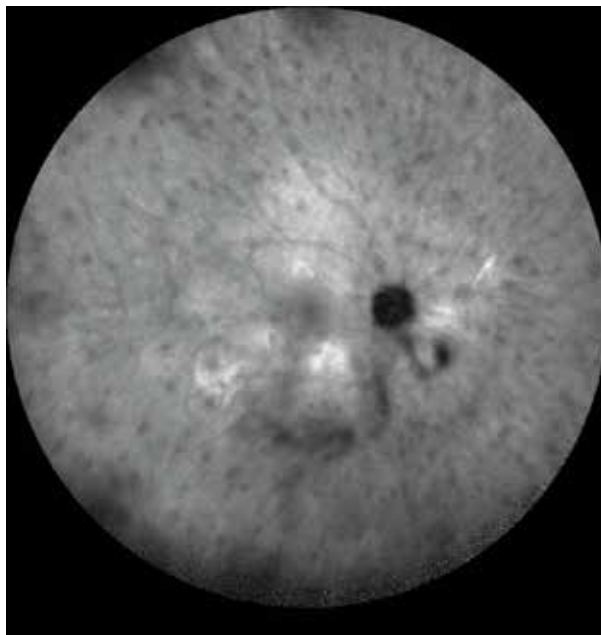
### תמונה 3:

אינדוציאנין ירוק אנגיוגרפיה



### תמונה 4:

אינדוציאנין ירוק אנגיוגרפיה



4.28-MD והנזק העיקרי היה בשדה הנזלי. מעני ה-ERG בתנאים פוטופיים היו נחותים ובעלי זמן מוארך והיעדרו על ליקוי בינוני בתפקוד מערכת ה-cones ההיקפית בשתי העיניים. המענים הסקוטופיים מעידים על ליקוי חמור במערכת ה-rods בשתי העיניים. נחיתות של הפוטנציאלים האוסילטורים עשויה להעיד על ליקוי בתפקוד הרשתית הפנימית. לסיכום, תבנית ה-ERG מעידה על rod-cones

מיטיבה שלו. אין בכך כדאי להציע פיתרון עבור חולים אלו, אלא להעלות את הנושא לדיון, לתודעה, תוך המלצה לערוך מחקרים נוספים ומבוקרים בהמשך.

### לסיכום

דלקת ענבייה אחורית כללית ודלקת כלי דם מבודדת של הרשתית, מציבות אתגר אבחוני וטיפול. מפרשת החולה שהובאה במאמר זה ניתן להפיק שני לקחים: הצורך בעמידה על תהליך אבחוני מחודש, במיוחד כשהחולה אינה מגיבה לטיפול. שיתוף החולה בכל השלבים בשקיפות גבוהה כדי להגיע למשלב הטיפולי הנכון – שיהיה יעיל לטיפול בחולה ובו בזמן מקובל על החולה. ●

מחבר מכותב: רון נוימן

פקס: 03-6094822

דוא"ל: neumann.ron@gmail.com

### האתגר בניהול הטיפול בפרשת החולה לעיל נובע מהסיבות הבאות:

1. ההערכה למידת חומרת הדלק (FA) סובייקטיבית וקשה לכימות אובייקטיבי;
  2. כאשר הראייה המרכזית נפגעת בצורה קלה ושמורה בשנים שלאחר מכן, כפי שהיה בפרשת חולה זו, למרות דלף משמעותי בכלי הדם של הרשתית, קשה לקבוע את מידת הצורך בטיפול ובמידת הנכונות של החולה לעמוד בהשפעות הלוואי של הטיפול. יתרה מכך, לא ניתן לשלול נזק קבוע לכלי הדם שאינו מערב בהכרח דלקת פעילה;
  3. ההיענות החלקית של החולה לטיפול והקושי הנפשי ההולך וגובר לעצם הטיפול ומשמעותו;
  4. האבחנה של BSCR והמדדים התפקודיים הן בשדה הראייה והן ב-ERG נותנים אפשרות למעקב מדויק יותר על התקדמות המחלה והתאמת הטיפול בהמשך.
- פרשת חולה זו מעלה את הדילמה הטיפולית במצבים מסוג זה כאשר אין אמצעי בירור למעקב, וכאשר המטופל מתקשה לעמוד בהשפעות הלוואי של הטיפול ואינו חש בכל השפעה

### ביבליוגרפיה

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 1. Rosenbaum JT, Ku J, Ali A & al, Patients with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2012;41(6):859-865. | with noninfectious Retinal Vasculitis. <i>Retina.</i> 2015 Dec; 35(12):2633-40. | and HLA-A29+ and HLA-A29- idiopathic retinal vasculitis: comparative study of 56 cases. <i>Can. J Ophthalmol.</i> 1991. 26(7):361-6 |
| 2. Shulman S, Kramer M, Amer R & al, Characteristics and long-term outcome of patients  | 3. Bloch-Michel E & Frau E, Birdshot retinochoroidopathy                        |   |

### כרוניקה

## תיקון והחלמה של שריר פגוע



העניים בחלבון זה, הציגו מיטוכונדריות פגומות בדנ"א, שינויים בשלמות המבנה ופגיעה בכושר האנרגטי. התוצאה מכך היא פגיעה במבנה סיבי השריר ובתהליך התיקון בתגובה לפגיעה. כאשר טיפלו החוקרים בבעלי חיים מזדקנים שחוו פגיעה בשריר, על ידי קלוטוראלפא, התחדשה בניית השריר ואף תפקודו השתפר. איתן ישראל

ככל שהגוף מזדקן, כן פרק הזמן להחלמה מפציעות מתארך, ועם ההזדקנות גם השרירים מאבדים את יכולת התיקון וההחלמה. סאהו וחב' (Nature Commun 2018;9:4859) מדווחים על חלבון בשם קלוטוראלפא, המדכא הזדקנות ברקמות אחרות, שעשוי להציל רקמת שריר פגועה. בתאי אב של שריר מעכברים מזדקנים אובחן ביטוי נמוך של קלוטוראלפא. יתרה מכך, תאי אב שריר

### כרוניקה

## האם תוסף ויטמין D עשוי למנוע מחלות סרטן ומחלות לב וכלי דם



הוויטמין, וערך דומה (0.97) נמצא לגבי לקות במחלות לב וכלי דם. ערכים אלה לא עמדו במבחן המשמעות הסטטיסטית. המחברים סיכמו באכזבה, כי נטילת תוספי ויטמין D לא הפחיתה את היארעות מחלות הסרטן או מחלו לב וכלי דם לעומת הנוטלים אינבו. איתן ישראל

מנסון וחב' (NEJM 2018;379 Doi:10/1056/nejmMoa1809944) ערכו ניסוי מבוקר אקראי ברחבי ארה"ב כדי לברר האם תוספי ויטמין D יכולים למתן היארעות של מחלות סרטן וכן מחלות לב וכלי דם. 25,871 נכללים מעל גיל 50 שנים נטלו 2000 יב"ל ביום ויטמין D וכן 1 גרם אומגה 3 ביום. במשך זמן מעקב חציוני של 5.3 שנים, יחס הסיכון ללקות בסרטן היה 0.96 לטובת נוטלי