



# שינוי פרדיגמת הטיפול בפוקס אנדותליאל דיסטרופי? - (DSO) Descemet Stripping Only

מחלקת עיניים, המרכז הרפואי ע"ש א. וולפסון, בית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

ד"ר אייל כהן

## (DSO) Descemet Stripping Only

קיימים דיווחים בספרות, המעידים על התבהרות הקרנית לאחר הסרת ממברנת דסמט, כחלק מסיבוך ניתוחי או באופן מכוון. דיווחים אלו, הציגו לראשונה את יכולתם של תאי האנדותרל לעבור תהליך הצערה (rejuvenation). המנגנון המשוער הינו נדידת תאי אנדותרל פריפריים והתיישבות מחדש (repopulation) במוקדי החסר.

הממצאים הללו העלו את השאלה האם במצבים של אי ספיקת קרנית על רקע דיסטרופיה על שם פוקס קיימת חובת שימוש בקרנית מושלת, אל מול האפשרות להסתמך על יכולת נדידת תאי האנדותרל לאורך הקרנית ולגרום להתבהרותה ללא צורך ברקמת שתל. ואכן במקביל, מספר חוקרים בעולם החלו לחקור את האפשרות לבצע הסרה מרכזית חלקית של האנדותרל מבלי להשתיל קרנית במטופלים עם כשל קרניתי על רקע פוקס. התוצאות הראשוניות היו מעורבות: בחלק מהמקרים דווח על אחוז כשלון גבוה וצורך בהשתלת קרנית מהירה לאור העדר התבהרות של הקרנית, אך פרסומים מאוחרים יותר, שכללו בחירת מטופלים קפדנית, מודיפיקציה והתאמה של השיטה הניתוחית ושימוש בטיפול תומך בתר ניתוחי, הציגו אחוזי הצלחה גבוהים של התבהרות הקרנית עד לכדי מאה אחוז מהמקרים, שיפור מהיר יחסית באיכות הראיה והשגת חדויות ראייה מצוינות פוסט ניתוחיות.

## מי הם המטופלים המתאימים?

DSO הינה אופציה טיפולית במטופלים עם דיסטרופיה ע"ש פוקס בלבד, ואינה מהווה טיפול לכשל אנדותליאלי מסיבות אחרות. בנוסף, הטיפול מיועד למצבים התחלתיים של המחלה, המתאפיינת בתמונה קלינית שכוללת נוכחות גוטטה מרכזית קונפלואנטית, כפי שנצפה בבדיקה במנורת סדק, אך מצב שמור וללא גוטטה פריפרית מחוץ ל- 6 מ"מ המרכזיים של הקרנית. ב-spectacular microscopy נראה את התמונה האופיינית של פוקס עם גוטטה מרובה, פלאומורפיזם, פולימגטיזם ומיעוט תאים במרכז הקרנית אך בפריפריה נראה נוכחות של מוזאיקה תקינה של תאי האנדותרל. המטופל צריך להציג תלונות ראייתיות אופייניות לדיסטרופיה ע"ש פוקס, כגון: טשטוש ראייה בבוקר המתבהר לאורך היום, רגישות לאור, ירידה ברגישות לקונטרסט, הופעת הילות וסנוורים, שאינם יכולים להיות מוסברים מנוכחות קטרקט בלבד.

חשוב לציין כי מטופלים בשלבים המתקדמים של המחלה המציגים כשל קרניתי דיפוזי המתבטא בעיבוי סטרומת הקרנית, קפלי דסמט ובולות אפיתיליאליות, אינם מועמדים מתאימים לשיטה טיפולית זו וסיכוי הכשלון הינו גבוה.

## הקדמה

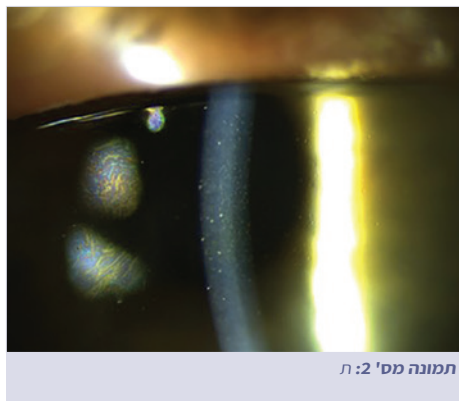
לאנדותרל הקרנית תפקיד קריטי בשמירת שקיפותה של הקרנית. תאי האנדותרל עשירים במיטוכונדריה ומשאבות יונים אקטיביות מסוג Na+K+ATPase, המעבירות יונים לנוזל הלשכה ועל ידי כך נוצר כוח אוסמוטי השומר על מצב אופטימלי של דהידרציה קרניתית. תאי האנדותרל נמצאים בצפיפות שונה לאורך הקרנית: במרכז הקרנית, צפיפותם נמוכה ביחס לפריפריה. לאורך החיים, באופן טבעי, צפיפות תאי האנדותרל יורדת, ובנוסף קיימות גם סיבות ראשוניות ושניוניות הגורמות להדלדלות מואצת של תאי האנדותרל, דבר היכול להוביל לאובדן תיפקוד ברמה הרקמתית והצטברות נוזלים בשכבות הקרנית.

מחקרים מראים כי תאי אנדותרל הקרנית נמצאים בשלב 1G של מחזור התא, ולמרות שתאים אלה מחזיקים ביכולת פרוליפרציה ורפליקציה, הם אינם מציגים יכולת *in vivo*. אך, בתנאי מעבדה (Walshe and Harkin, *in vitro*), הראו כי ניתן ליצור מרקמת קרנית בודדת לפחות שבע צלחות תרבית מכוסות בשכבה חד תאית של תאי אנדותרל<sup>(1)</sup>, ממצא זה הוכיח כי לתאי האנדותרל קיימת יכולת רפליקציה. מחקר נוסף שבוצע על ידי Joyce et al, חקר את הסיבות בגינם תאי האנדותרל מעוכבים בשלב G1, והעלה מספר סברות, ביניהן הגבלה על ידי מגע *contact inhibition*<sup>(2)</sup>.

הדיסטרופיה על שם פוקס הינה הדיסטרופיה האנדותרלית השכיחה ביותר והסיבה המובילה להשתלות קרנית. דיסטרופיה זו מתאפיינת באובדן פרוגרסיבי של תאי אנדותרל המוביל לשינוי גודל וצורת תאי האנדותרל, כמו גם ליצירת מוקדי חומר חוץ תאי הנקראים "גוטטה". בשלבים המתקדמים של המחלה, המאזן ההומאוסטטי של הקרנית מופר: נוזל מצטבר בשכבות הקרנית וגורם לאובדן שקיפותה. הפתרון למצב זה הינו כירורגי בעיקרו ומצריך השתלת קרנית. בעשורים האחרונים השתלות קרנית למטריות אחוריות הינן הפתרון המוצע ברוב המקרים: השתלות מסוג Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) ובעשור האחרון גם Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). מחקרים השוואתיים בין שתי השיטות הראו כי DMEK מתעלה על תוצאות ה-DSAEK בקרב מטופלים עם דיסטרופיה על שם פוקס בקצב השיפור בראיה, חדות הראיה הסופית, כמות תאי האנדותרל לאחר הניתוח וסיכויי הדחיה של השתל. מאידך, DMEK איננו נטול סיבוכים וטומן בחובו עקומת למידה ניתוחית, סיכוי להפרדות חלקית או מלאה של השתל, סיכוי לדחיה וצורך בנטילת טיפול סטרואידלי טופיקלי באופן ממושך.



תמונה מס' 5: ת



תמונה מס' 2: ת



תמונה מס' 1: ת



תמונה מס' 4: ת



תמונה מס' 3: ת

and Macsai<sup>(6,7)</sup>, בהם ביצעו את הפרוצדורה לפי הכללים הנ"ל ובחרו מטופלים מתאימים, הכותבים הציגו 100% הצלחה בקרב 21 מטופלים. במחקר שפורסם על ידי הקבוצה שלנו, הצגנו גם כן אחוז הצלחה של 100% בקרב 11 מטופלים שעברו ניתוח DSO ואף תיארו שיטה ניתוחית בשם two flaps technique לביצוע הפרוצדורה.<sup>(8)</sup>

### טיפול ומהלך בטר ניתוחי

ברוב הפרסומים המתארים את השיטה הניתוחית הנ"ל, הניתוח מתבצע בשילוב עם הסרת ירוד. כחלק מהטיפול השגרתי לאחר הניתוח נהוג לתת טיפול אנטיביוטי וסטרואידלי טופיקלי. בנוסף, מספר מחקרים הוכיחו את חשיבות הטיפול ב-Rho-associated kinase (ROCK) inhibitors<sup>(9,10)</sup>. משפחת האנזימים מסוג ROCK הינה משפחה של אנזימים המשפיעים על מבנה התא וגורמים לשינויים בציטוסקלטון התוך תאי, עיכוב מיגרציה ודלמינציה תאית ועיכוב ואזודילטציה של שריר חלק. מחקרים in vitro הראו את ההשפעה של Ripasudil על תאי האנדותרל ב-trabecular meshwork ו-schlemm's canal עם ארגון מחדש של מבנה תאי האנדותרל<sup>(9)</sup>. מחקר נוסף שבדק את השפעת Ripasudil על אנדותרל הקרנית, מצא גם הוא שינויים שהוגדרו כדמויי גוטטה (Guttate like changes) שנצפו

המשך בעמוד הבא «»

### השיטה הניתוחית

דיווחים מוקדמים שתיארו את תוצאות הניתוח הציגו תוצאות מעורבות. ב-2014 הקבוצה של Francis Price<sup>(3)</sup> תיארה 3 מקרים בהם בוצע דסטורקסיס בקוטר של 6.5-6 מ"מ מרכזיים. בשניים מהמטופלים נותרה בצקת קרנית לוקלית שלא השתפרה עם הזמן, והם נזקקו להשתלת קרנית מסוג DMEK. למטופל השלישי, לקח כשנתיים עד התבהרות מלאה של הקרנית אך המטופל נותר עם אסטיגמציה גבוהה ולא היה מרוצה מהתוצאה. בשנת 2016 הקבוצה של Kathrin Colby<sup>(4)</sup> פרסמה סדרה של 13 מקרים בהם בוצע ניתוח קטרקט משולב עם דסטורקסיס בלבד, בקוטר של 4 מ"מ מרכזיים של הקרנית: ב-75% אחוזים הקרנית התבהרה לחלוטין ותאי אנדותרל אכלסו מחדש את אזור הקילוף המרכזי. בשנת 2019 Gregory Moloney<sup>(5)</sup> פרסם מאמר סקירה בו הציג תוצאות של 12 מטופלים בהם בוצע דסטורקסיס בלבד בקוטר 4 מ"מ עם אחוזי התבהרות של 63%, והראה כי קיימת חשיבות לביצוע הדסטורקסיס בצורה א-טראומטית לסטרומה. בתמונות שהציג, הראה המחבר כי במידה וחוצרים את הסטרומה בזמן קילוף הדסטמט נוצרת תעלה שמונעת את תנועת תאי האנדותרל מהפריפריה לכיוון המרכז ועל כן נוצר עיכוב ואף מניעה של אכלוס מחדש של מרכז הקרנית על ידי תאי אנדותרל. בנוסף, טראומה סטרומלית בעת הקילוף, משפעתל קרטוציטים היוצרים תגובה פיברוטית נודולרית, הצטלקות אחרית שעלולה לגרום לאסטיגמציה אי-רגולארית והפרעות ראייה חיוביות. במאמרי המשך שפורסמו על ידי Huang

גרעיני בינוני ומקטעים אחוריים שקטים. ספירת תאי אנדותל הציגה מוקדי גוטטה מרובים עם ספירות של 474 ו-430 תאים/מ"מ<sup>(2)</sup>. המטופלת עברה ניתוח משולב של הסרת ירוד ו-DSO בעין שמאל, ולאחר הניתוח טופלה באנטיביוטיקה מסוג פלואורוקווינולונים, סטרואידים טופיקליים (4 פעמים ביום), וטיפות Ripasudil 0.4% (4 פעמים ביום). שבוע לאחר הניתוח, נצפתה התמונה האופיינית של בצקת קרנית מרכזית המתוארת בשם - honeycomb edema (תמונה 3). שישה שבועות לאחר הניתוח, קרנית המטופלת התבהרה לחלוטין (תמונה 4), חדות הראיה המתוקנת הייתה 6/6 ונצפתה מוזאיקה אחידה של תאי אנדותל במרכז הקרנית עם ספירת אנדותל של 880 תאים במרכז (תמונה 5). המטופלת בחרה לעבור ניתוח דומה גם בעינה הימנית לאחר מכן.

### לסיכום

המעבר מהשתלות קרנית בעובי מלא להשתלות למלריות הינו מבוסס ומוסכם בקרב מרבית ממנתי הקרנית. נראה כי כעת, אנו בפתחו של עידן בו אנו מתקדמים מהשתלות למלריות לטיפול מבוסס תאים. DSO בשילוב ROCK inhibitors הינה שיטה ניתוחית חדשה, שיתכן ומהווה את התחלתו של תהליך זה. בשלב זה, אנו יודעים כי הצלחת שיטה זו תלויה בבחירת מטופלים מתאימים ובשיטה ניתוחית מדויקת, אך מעקב ארוך טווח עדיין חסר ועתיד לבוא בהמשך הדרך. ★

ב-specular microscopy, ככל הנראה בשל הופעת שלוחות במעטפת תאי האנדותל.<sup>(10)</sup> Macsai et al.<sup>(7)</sup> פרסמו את המחקר הפרוספקטיבי הדו זרועי הראשון שבדק את האפקט התומך של Ripasudil במטופלים שעברו DSO, בהשוואה למטופלים ללא הטיפול. הקבוצה שקיבלה Ripasudil הציגה קצב מהיר יותר של התבהרות הקרנית וספירות אנדותל גבוהות יותר, לעומת הקבוצה ללא הטיפול. בשלב זה Ripasudil עדיין נחשבת כתרופה הניתנת off label להתוויה זו ובימים אלו נערך מחקר פרוספקטיבי רנדומלי לצורך קבלת אישור FDA.

### תיאור מקרה

מטופלת בת 70, ברקע יתר לחץ דם מאוזן ורקע עיני של דיסטרופיה ע"ש פוקס, הגיעה למרפאת הקרנית בשל תלונות על ירידה בראיה וטשטוש בראיה, בעיקר בשעות הבוקר עם התבהרות קלה לאחר כ-30 דקות מאז ההתעוררות. בנוסף, מציינת כי בשנה האחרונה, חדלה לנהוג בערבים לאור הילות וסנוורים. בבדיקתה, חדות ראיה לא מתוקנת של 6/18 בכל עין, רפרקציה בעין ימין 0-0.25+2.50X9 ובשמאל +0.50+1.25X80. חדות ראיה מתוקנת 6/9 מימין ו 6/12 משמאל. במנורת סדק בשתי העיניים: גוטטה קונפלואנטית מרכזית (תמונה 1) ופריפריית הקרנית שמורה (תמונה 2), מלבד כך הקרניות היו ללא עיבוי או הצטלקות, קטרקט

## REFERENCES »

1. Walshe J, Harkin DG. Serial explant culture provides novel insights into the potential location and phenotype of corneal endothelial progenitor cells. *Experimental Eye Research*. 2014;127:9-13. doi:10.1016/j.exer.2014.07.002.
2. Joyce NC, Mekler B, Joyce SJ, et al. Cell cycle protein expression and proliferative status in human corneal cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1996;37:645-655.
3. Arbelaez JG, Price MO, Price FW. Long-term follow-up and complications of stripping Descemet membrane without placement of graft in eyes with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*. 2014;33:1295-1299. doi:10.1097/ICO.0000000000000270.
4. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of fuchs endothelial dystrophy by descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2016;35:1267-1273. doi:10.1097/ICO.0000000000000915.
5. Garcerant D, Hirschschall N, Toalster N, et al. Descemet's stripping without endothelial keratoplasty. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2019;30:275-285. doi:10.1097/ICU.0000000000000579.
6. Huang MJ, Kane S, Dhaliwal DK. Descemetorhexis without Endothelial Keratoplasty Versus DMEK for Treatment of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2018;37:1479-1483. doi:10.1097/ICO.0000000000001742.
7. Macsai MS, Shiloach M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy after Descemet Stripping Only. *Cornea*. 2019;38:529-534. doi:10.1097/ICO.0000000000001883.
8. Cohen E, Din N, Mimouni M, et al. The "Two-Flaps" Technique for Descemet Stripping Only. *Cornea*. 2021:2-6.
9. Kaneko Y, Ohta M, Inoue T, et al. Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemms canal endothelial cells. *Scientific Reports*. 2016;6:1-9. doi:10.1038/srep19640.
10. Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, et al. Rho-associated kinase inhibitor eye drop (Ripasudil) transiently alters the morphology of corneal endothelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56:7560-7567. doi:10.1167/iov.15-17887.