

פלסמציטומה עינית דו־צדדית המסתמנת כדלקת ענבייה (אובאיטיס) קדמית חדה

תקציר

הקדמה: פלסמציטומה היא שאת טומה (solid tumor) של המערכת הלימפואידית אשר מורכבת מתאי פלסמה רב־שבטיים. מעורבות של העין היא נדירה והסתמנות דו־צדדית – אף יותר.

מטרות: הצגת פרשת חולה עם פלסמציטומה עינית דו־צדדית המחקה דלקת ענבייה קדמית חדה.

שיטות מחקר: פרשת חולה.

הצגת המקרה: מטופלת בת 64 שנים אשר פנתה עקב כאב, טשטוש ראייה ואודם בעינה הימנית. בעברה מיאלומה נפוצה שטופלה באמצעות השתלת לשד עצם, עם הישנות שהסתמנה כליקמיה של תאי פלסמה וטופלה בתרופה ביולוגית. בבדיקתה הראשונית נמצאה דלקת ענבייה קדמית חדה וסוערת בעינה הימנית, עם פיברין בלשכה הקדמית, משקעים דלקתיים על פני האנדותרל, רובאזיס ולחץ תוך עיני מוגבר. בדיקת הקרקעית הייתה תקינה. הוחל טיפול טופיקלי אינטנסיבי, עם כיסוי למחלות זיהומיות, ועקב חומרת המחלה הוסף גם פרדניזון פומי. בהיעדר תגובה מספקת והמשך התפתחות של הידוקים אחוריים וקדמיים וסגירת הזווית, הורחב הבירור. בבדיקת אולטרסאונד של המקטע הקדמי הודגם עיבוי משמעותי של הקשתית בעין ימין, שהעלה חשד לתהליך של הסננה. הופעת כתמים ורדרדים תת־לחמיתיים (salmon patch) אפשרה ביצוע ביופסיה תת־לחמיתית ואובחנה פלסמציטומה דו־צדדית. המטופלת עברה רדיותרפיה עם שימוש בפלאק רוטניום בשתי העיניים משולב עם כימותרפיה מערכתית. תסוגה (רגרסיה) מלאה של הנגעים הושגה בסיום הטיפול.

דיון וסיכום: פלסמציטומה אקסטרמדולרית יכולה לערב מבנים בעין אך מעורבות זו נדירה ביותר. במטופלים מבוגרים עם הופעת דלקת ענבייה חריגה ובהיעדר תגובה מספקת, יש לחשוד גם בתהליכי שאת (tumors) בעיניים, בעיקר ברקע של מחלה מערכתית ידועה.

יעל שרון^{1,2}אהוד רייך³לוסיל היימן⁴מיכל קרמר^{1,2}

¹מחלקת עיניים, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

³מחלקת עיניים, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

⁴המכון לפתולוגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

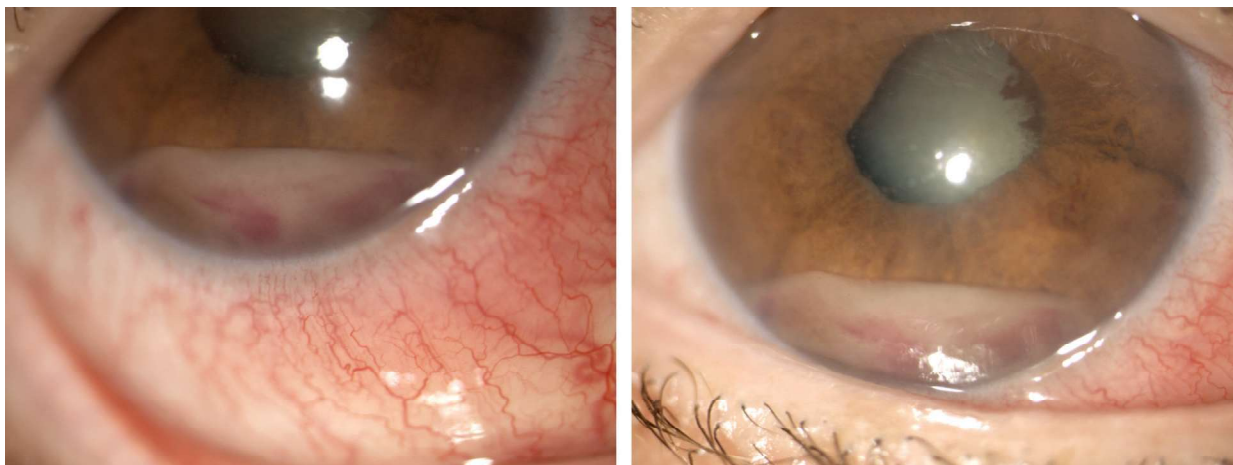
מילות מפתח: אופתלמולוגיה; דלקת ענבייה (אובאיטיס); קשתית; פלסמציטומה; מיאלומה.

Keywords: Ophthalmology; Uveitis; Iris; Plasmacytoma; Myeloma.

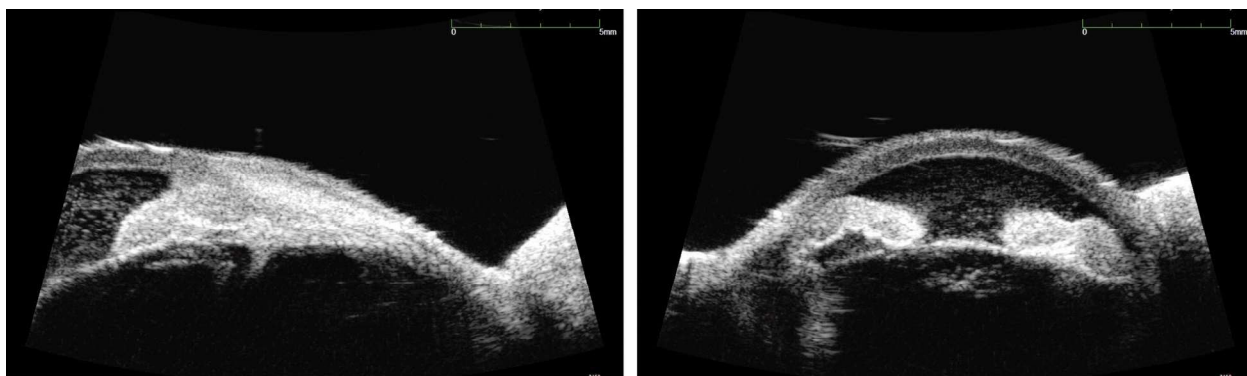
הקדמה

אובאיטיס (דלקת הענבייה) בגיל המבוגר נחשבה בעבר מחלה נדירה, אך בשנים האחרונות מסתמנת עלייה בשכיחותה אשר גורמת לנטל רב מבחינת תחלואה [1]. האטיולוגיות הנפוצות המדווחות בספרות בחולים מעל גיל 60 שנים הן דלקת ענבייה אידיופטית, סרקואידוזיס, לימפומה ונגיפים ממשפחת השלבקת (הרפס) [2,5]. מבחינה אנטומית, מחקרים הראו שכיחות שונה של צורת הסתמנות המחלה, כאשר בחלק מהמאמרים פאן־אובאיטיס ודלקת ענבייה אחורית היו נפוצות יותר [4,5], בעוד שבמאמרים אחרים דלקת ענבייה קדמית הייתה שכיחה יותר [2,3]. ההבדל עשוי לנבוע מאופן סיווג

המחלה, אשר השתנה באופן משמעותי משנת 2005, עם פרסום מאמר עמדה לסיווג עדכני של מחלות דלקת ענבייה שונות [6]. בנוסף, ייתכן שההבדל בשכיחות סוגים שונים של דלקת ענבייה באוכלוסיות שונות נובע גם מגורמים אתניים, גיאוגרפיים, סביבתיים ועוד. מטופלים עם דלקת ענבייה עוברים בירור עיני ומערכת (סיסטמי) לפי ההסתמנות והחשד הקליני, על מנת לשלול מחוללים זיהומיים ומחלות דלקתיות מערכתיות. במטופלים מבוגרים עם הופעה ראשונית של דלקת ענבייה חדה וסוערת בעין אחת, בייחוד אם המטופל לוקה במחלת ממאירה מערכתית, כוללת האבחנה המבדלת אטיולוגיה של זיהומים, השפעת לוואי של הטיפול הביולוגי במחלה הבסיסית, הסתמנות של המחלה היסודית בעין ובסבירות



תמונה 1: צילום המקטע הקדמי של עין ימין המדגים פיברין מאורגן והידוקים אחוריים וכן salmon patch.



תמונה 2: אולטרסאונד של המקטע הקדמי בעין ימין המדגים עיבוי משמעותי של הקשתית, מלווה בעכירות ותאים בלשכה הקדמית.

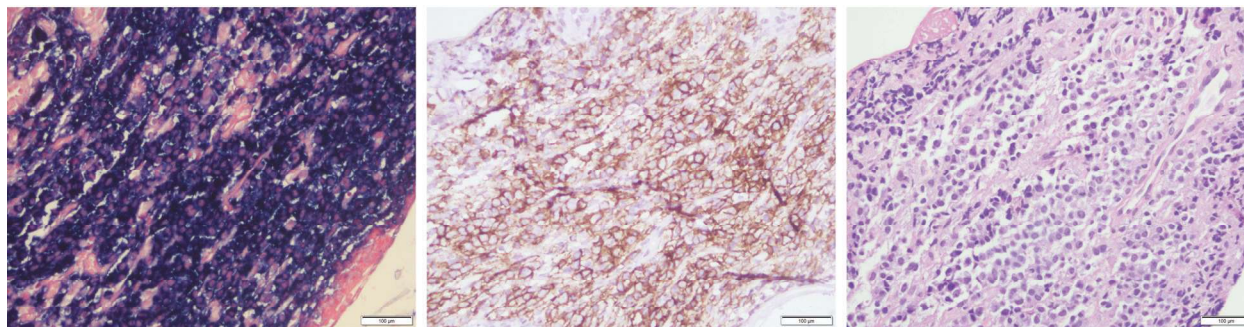
בבדיקתה הקלינית הראשונית, חדות הראייה בעין ימין הייתה 6/60 (עם חריר 6/15) ובעין שמאל 6/6. לחץ תוך-עיני (לת"ע) נמדד 34 מ"מ"כ בעין ימין. בלשכה הקדמית של עין ימין נמצאו תאים +4 ופיברין, משקעים דלקתיים על פני האנדותרל של הקרנית (keratic precipitates) ורובאזיס בקשתית. בדיקת קרקעית העין ככל שניתן היה להתרשם הייתה תקינה. בדיקת עין שמאל הייתה תקינה כולל מקטע קדמי שקט, לת"ע בגבול הנורמה וללא ממצאים פתולוגיים בבדיקת קרקעית העין. בירור מעבדה כלל ספירת דם, ניתוח ערכים כימיים של הדם, בדיקות סרולוגיות לעגבת, תרבויות דם ושתן, וצילום של בית החזה, שנמצאו כולם בתחום הנורמה. בבירור מעבדה למחלות דלקתיות מערכתיות לא עלו ממצאים.

באבחנת עבודה של דלקת ענבייה קדמית חדה וקשה, הוחל טיפול אינטנסיבי בסטרואידים טופיקליים ובתרופות להורדת לת"ע. בוצעה הזרקת חומר מפעיל פלסמינוגן רקמתי TPA (Tissue plasminogen activator) ללשכה הקדמית, עקב קיום פיברין בתהליך התארגנות.

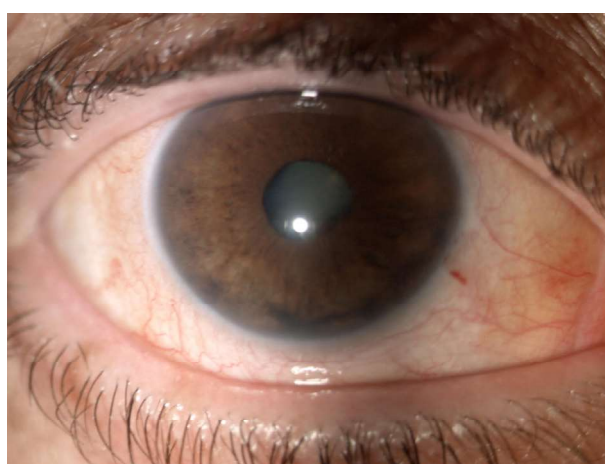
הנמוכה ביותר - אטיולוגיה אחרת, שאינה קשורה למחלה. במאמר זה מובאת פרשת חולה עם דלקת ענבייה קדמית חדה, במטופלת עם אנמנזה של מיאלומה נפוצה, אשר הייתה עמידה לטיפול ואובחנה כפלסמציטומה בודדת אקסטרמדולרית דו-צדדית.

מפרשת החולה

מטופלת בת 64 שנים פנתה למיון עיניים עקב כאב פתאומי עז, טשטוש ראייה ואודם בעינה הימנית. למטופלת לא היה רקע ידוע של מחלות עיניים. מבחינה מערכתית, המטופלת סבלה ממיאלומה נפוצה, שאובחנה חמש שנים קודם לכן ובגינה עברה כימותרפיה והשתלת לשד עצם. שישה חודשים טרם פנייתה אובחנה הישנות של המחלה בצורת ליקמיה של תאי פלסמה. החולה טופלה בתרופה ביולוגית (קרפילזומיב-קיפרוליס), ובנוסף גם בטיפול מונע בטרמיטופרים/סולפמתוקסזול (רספרים) ואציקלוביר מערכתית.



תמונה 3: (מימין לשמאל) תמונה היסטולוגית עם צביעת המטוקסילין-אאוזין (H&E stain) של ביופסיה מהלחמית המדגמה ריבוי של תאי פלסמה, צביעת CD138 חיובית בתאי הפלסמה וצביעת CISH לשרשראות הקלות אשר מראה חד-שבטיות ברורה לשרשרת הקלה למבדה.



תמונה 4: צילום המקטע הקדמי של עין ימין לאחר הטיפול בפלאק רדיותרפיה המדגים תסוגה מלאה של השאת.

האחרונות, ככל הנראה בשל הגילוי המוקדם ועליית גיל האוכלוסייה [7,8]. המחלה מתבטאת לעיתים קרובות בכאבי עצמות, באנמיה, באי ספיקת כליות, ברמות סידן גבוהות בדם ובזיהומים חוזרים. האבחנה של מיאלומה נעשית בהתבסס על שילוב של בדיקות דם, בדיקות דימות של השלד וביופסיה לשד עצם [9].

פלסמציטומה בודדת (solitary plasmacytoma) היא מצב נדיר מאוד (פחות מ-10%) שבו מופיע צבר של תאי מיאלומה במקום אחד בגוף, ומסווגת לפלסמציטומה גרמית (solitary bone plasmacytoma) ולפלסמציטומה ברקמות רכות מחוץ לעצם (solitary extramedullary plasmacytoma). מטופלים אלה לרוב צעירים יותר בעשור לערך ממטופלים עם מחלה מערכתית [10]. האבחנה נקבעת היסטולוגית עם הדגמה של הסגנת תאי פלסמה חד-שבטיים. פלסמציטומה בודדת חוץ-מחולית יכולה להימצא ברקמות שונות, וב-85% מהחולים היא מערבת את אזור ראש צוואר ודרכי נשימה עליונות וגורמת לאפקט מסה [11].

במאמר זה מוצגת מטופלת עם תמונה קלינית לא אופיינית וסוערת של דלקת ענבייה קדמית חדה. עקב הצטברות פיברין רב, שהיה עמיד לטיפול

לאחר מכן הוזרק נוגד VEGF (vascular endothelial growth factor) תוך-זוגית, ובעקבות הזריקה נצפתה נסיגה של הרובאוזיס. למרות זאת, התגובה הדלקתית לא פחתה, חדות ראייה הידרדרה לספירת אצבעות עם התפתחות של הידוקים אחוריים וקדמיים וסגירת הזווית 360 מעלות. לת"ע נותר גבוה (40-50 מ"מ"כ) על אף טיפול מרבי בתרופות להורדת לחץ. בשלב זה הוחלט להעלות את מינון האציקלוביר למינון טיפולי והוסף גם טיפול בפרדניזון. נצפתה התארגנות של הפיברין בל"ק ונוצר רושם קליני לעיבוי של הקשתית (תמונה 1), שאומת בבדיקת אולטרסאונד של המקטע הקדמי - אשר אכן הדגים עיבוי משמעותי והסננה של הקשתית בעין ימין (תמונה 2).

צילום קרקעית העין עם פלורסצאין הדגים כלי דם תקינים, ללא דלף מכלי הדם של הקוטב האחורי וללא אזורים של חוסר בזילוח. לנוכח הממצאים הללו, הועלה חשד שמדובר בתהליך ממאיר הסגנת. בשיתוף פעולה עם האונקולוגים המטפלים ולאחר התייעצות עם מומחים בינלאומיים לאונקולוגיה של העין, הוחלט לקחת ביופסיה מהתהליך בעין ימין, למרות הסיכונים הכרוכים בכך. הופעה של salmon patch בשתי העיניים במהלך המעקב בבדיקה הקלינית (תמונה 1) הובילה לביצוע ביופסיה מהלחמית אשר הדגימה ריבוי תאי פלסמה עם עדות למונוקלונליות ברורה לשרשרת הקלה למבדה בצביעת CISH (תמונה 3) ולאבחנה של פלסמציטומה דו-צדדית. המטופלת עברה ברכיתרפיה עם שימוש בפלאק רוטניום 106-RU במינון של 40 גריי בשתי העיניים, בשילוב עם כימותרפיה מערכתית. תסוגה מלאה של השאת הושגה בסיום הטיפול (תמונה 4).

דיון

ממאירויות של תאי פלסמה מסווגות לארבע קטגוריות: מיאלומה נפוצה, פלסמציטומה בודדת של העצם, פלסמציטומה בודדת אקסטרמדולרית וליקמיה של תאי פלסמה. הן מתאפיינות בשגשוג תאי פלסמה בלשד העצם ומחוצה לו ופוגעות בעצמות, בכליות ובמערכת החיסון. מיאלומה נפוצה היא הממאירות השנייה בשכיחותה מבין הממאירויות ההמטולוגיות עם עלייה בשכיחות בשנים

הייתה עם הסתמנות דמוית דלקת, כאשר מעורבות העין השנייה הופיעה שנתיים לאחר הופעתה בעין הראשונה [19]. כל החולים טופלו ברדיותרפיה מקומית עם פלאק רוטניום במינון של 40 גריי עם רזולוציה מקומית מלאה. לפי הספרות, זהו הטיפול המומלץ (מינון בטווח בין 15-40 גריי) עם 90% שליטה מקומית על השאת. למרות הטיפול המקומי שגורם לתסוגה של השאת, כ-30% מהמטופלים עם פלסמציטומה אקסטרמדולרית מפתחים מיאלומה נפוצה מערכתית תוך כשנתיים [20].

לסיכום

דלקת ענבייה חדה המופיעה לראשונה בגיל מבוגר היא עמידה לטיפול, ונוכחות ממצאים חריגים כגון עיבוי ממושט (דיפוזי) של הקשתית אמורים להוות אזהרה לחשד לתהליך שאתי ממסך, בייחוד בחולים שלגביהם ידוע על ממאירות מערכתית, ובמטופלים מעל גיל 60 שנים. אבחנה מהירה בחולים אלה עשויה להציל חיים, ושליטה מהירה בדלקת מפחיתה את הסיכון לאובדן ראייה מסיבוכים מבניים ותפקודיים.

מחברת מכותבת: יעל שרון

מרכז רפואי רבין, בית החולים בילינסון

רחוב זאב ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה, 49100

דוא"ל: yaelpauker@gmail.com

טופיקלי ומערכתית, בוצעה הזרקת TPA ללשכה הקדמית. טיפול זה מיועד בעיקר לחולים עם שקיעת פיברין בלשכה הקדמית עקב דלקת חדה עקרה, עמידה לטיפול טופיקלי לאחר ניתוח ירוד (קטרקט) (Toxic Anterior Segment Syndrome - TASS). במקרה שלנו למטופלת הייתה היסטוריה של מיאלומה נפוצה עם חזרה של המחלה בצורת ליקמיה. באבחנה מבדלת הועלה חשד לתהליך זיהומי לאור המופע החד צדדי והסטטוס האימונוסופרסיבי של המטופלת או דלקתי כתוצאה מהטיפול הביולוגי שבו טופלה ללוקמיה. אף על פי כן, היעדר שיפור מספק בתהליך הדלקתי תחת טיפול אינטנסיבי מקומי וסיסטמי בשילוב עם שינויים מבניים אשר גרמו ללת"ע עמיד לטיפול, הגבירו את החשד לתהליך אחר. לא נמצאה עדות קלינית ומעבדתית למחולל זיהומי. העדר תגובה מספקת לטיפול, החמרה בחלק מן המדדים הקליניים, ונוכחותם של ממצאים קליניים חריגים, הביאו להליך אבחון רקמות של פלסמציטומה דו-צדדית, והחולה טופלה כמקובל ברדיותרפיה עם תסוגה דו-ענינית מלאה. הופעה של פלסמציטומה בעין היא נדירה. יש מספר דיווחים של פלסמציטומה המסתמנת כמסה הסגנית בקשתית [12] או עם מעורבות של הכורואיד [13-15]. אולם מעורבות העיניים בפלסמציטומה המחקה דלקת ענבייה קדמית במטופלים עם וללא אנמנזה של מיאלומה נפוצה מערכתית, היא נדירה אף יותר [16-18]. יתר על כן, בספרות מדווח על פרשת חולה דומה לזו המדווחת במאמרנו, עם מעורבות דו-ענינית של גוף העטרה במטופלת ללא אנמנזה של מיאלומה נפוצה, אשר

ביבליוגרפיה

1. Reeves SW, Sloan FA, Lee PP, Jaffe GJ. Uveitis in the elderly: Epidemiological data from the National Long-term Care Survey medicare cohort. *Ophthalmology* [Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 5];113(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406541>.
2. Chatzistefanou K, Markomichelakis NN, Christen W, et al. Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 [cited 2021 Apr 5];105(2):347-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9479298/>
3. Favre C, Tran VT, Herbolt CP. Uveitis in older patients. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 1994 [cited 2021 Apr 5]. p. 319-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8051862/>
4. Grégoire MA, Kodjikian L, Varron L, et al. Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly: Analysis of 91 patients in a tertiary center. Vol. 19, *Ocular Immunology and Inflammation*. 2011. p. 219-26.
5. Grumet P, Kerever S, Gilbert T, et al. Clinical and etiologic characteristics of de novo uveitis in patients aged 60 years and above: experience of a French tertiary center. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2021 Apr 5];257(9):1971-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31312906/>
6. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American journal of ophthalmology* [Internet]. 2005;140(3):509-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196117>
7. Kyle Robert A, Therneau T. M., Rajkumar S. V., et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 101.11 (2004): 2667-2674.
8. Turesson I, Björkholm

- M, Blimark CH, et al.* Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Sep 2];101(2):237–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13083>
9. *Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [Internet]. Vol. 15, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2014 [cited 2021 Mar 3]. p. e538–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
 10. *Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al.* Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Mar 3];144(1):86–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x>
 11. *Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al.* Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck-Long-term outcome analysis of 68 cases. *Head & Neck* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2021 Mar 3];30(8):1012–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.20821>
 12. *Stacey AW, Lavric A, Thaung C, et al.* Solitary iris plasmacytoma with anterior chamber crystalline deposits. *Cornea* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 3];36(7):875–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594699/>
 13. *Sandberg HO, Westby RK, Arnesen K.* Plasmacytoma of the uvea in a case of multiple myeloma. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 1989 [cited 2021 Mar 6];67(3):329–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763825/>
 14. *Honavar SG, Shields JA, Shields CL, et al.* Extramedullary plasmacytoma confined to the choroid. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Mar 6];131(2):277–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11228316/>
 15. *Morgan AE, Shields JA, Shields CL, et al.* Presumed malignant plasmacytoma of the choroid as the first manifestation of multiple myeloma. *Retina* [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Mar 6];23(6):867–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707842/>
 16. *Guerriero S, Piscitelli D, Cirac L, et al.* Hypertensive uveitis as a feature of multiple myeloma. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Mar 3];18(2):104–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370337/>
 17. *Shakin EP, Augsburger JJ, Eagle RC, et al.* Multiple myeloma involving the iris. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1988 Apr 1 [cited 2021 Mar 8];106(4):524–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/637214>
 18. *Chan JH, Dua HS, Tranos PG, et al.* Pseudohypopyon due to malignant infiltration of the anterior chamber in multiple myeloma [7] [Internet]. Vol. 19, *Eye*. Nature Publishing Group; 2005 [cited 2021 Mar 3]. p. 112–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/6701410>
 19. *Shields CL, Chong WH, Ehya H, Shields JA.* Sequential Bilateral Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Ciliary Body. *Cornea* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Mar 3];26(6):759–61. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200707000-00025>
 20. *Dimopoulos MA, Hamilos G.* Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. [Internet]. Vol. 3, *Current treatment options in oncology*. Curr Treat Options Oncol; 2002 [cited 2021 Mar 6]. p. 255–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057071/>

כרוניקה

השפעת קולונוסקופיה על הסיכון לסרטן מעי ותמותה



המוזמנים ו־1.20% בבקרה - ערכים המתאימים להפחתת סיכון של 18% (RR=0.82). הסיכון לתמותה מסרטן זה היה 0.28% ב־0.31% בהתאמה, (RR=0.90). החוקרים חישובו כי כדי למנוע מקרה אחד של סרטן חלחולת, יש להזמין לבדיקה 455 איש. הסיכון לתמותה מכל סיבה שהיא היה דומה בשתי הקבוצות - 11.03%.

(NEJM 2022; Oct 9, DOI: 10.1056/NEJMoa2208375)

איתן ישראלי

ברטהאור וחב' ערכו מחקר מעקב אחר תושבים בגיל 55–64 שנים בפולין, נורבגיה, שבדיה והולנד, שבו שליש מהנכללים במחקר זומנו לבדיקת קולונוסקופיה והשאר לא זומנו ולא נבדקו. בקרב 28,220 שזומנו לבדיקה 42% אכן עברו אותה. במשך פרק זמן חציוני של 10 שנים, 259 מקרי סרטן חלחולת התגלו בקבוצת המוזמנים לבדיקה ו־622 בקבוצת הבקרה. הסיכון לסרטן לאחר 10 שנים היה 0.98% בקבוצת