

دکتر محمدرضا جعفری‌نسب - پیوند قرنیه از دهنده آلوده به HSV

## Primary Graft Failure and Systemic Presentations of HSV Infection Following Transplantation of an HSV-Contaminated Donor Cornea

Jafarinasab M, MD; Javadi MA, MD; Mirbabaei Ghafghazi F, MD; Karimian F, MD; Mirdehghan A, MD

**Purposes:** To report a case of primary graft failure (PGF) and systemic manifestations of herpes simplex virus (HSV) infection following transplantation of an HSV-contaminated donor cornea.

**Patient and Findings:** A 28-year-old male with history of penetrating keratoplasty 12 days before, developed intraocular inflammation with marked anterior chamber reaction, graft edema and elevated intraocular pressure (IOP) together with systemic manifestations such as fever and unilateral cervical adenopathy. Systemic manifestations resolved after a few days but the graft edema was persistent. Re-graft was performed after 3 months and the previous donor tissue was evaluated by PCR for cytomegalovirus (CMV) and HSV and was positive for HSV.

**Conclusion:** HSV may be a cause of PGF, which can be transmitted by a contaminated donor cornea to the recipient. This condition may also lead to systemic symptoms.

- Bina J Ophthalmol 2006; 12 (1): 105-108.

### گزارش یک مورد شکست اولیه پیوند به همراه علائم سیستمیک به دنبال پیوند قرنیه آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس

دکتر محمدرضا جعفری‌نسب<sup>۱</sup>، دکتر محمدعلی جوادی<sup>۲</sup>، دکتر فیروز میربابایی قفقازی<sup>۳</sup>، دکتر فرید کریمیان<sup>۴</sup> و دکتر سیدعلی میردهقان<sup>۵</sup>

**هدف:** گزارش یک مورد شکست اولیه پیوند قرنیه به همراه بروز علائم سیستمیک بیماری هرپس در فرد گیرنده به دنبال استفاده از قرنیه پیوندی آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس (HSV).

**معرفی بیمار:** مرد ۲۸ ساله‌ای ۱۲ روز پس از پیوند قرنیه به علت قوز قرنیه، دچار علائم التهاب داخل چشمی، ادم قرنیه پیوندی، واکنش شدید اتاق قدامی، افزایش فشار چشم توام با تظاهرات سیستمیک به صورت تب و آدنوپاتی یک‌طرفه شد که به درمان‌های طبی مقاوم بود. بیمار ۳ ماه پس از عمل پیوند اول، دوباره تحت پیوند قرنیه قرار گرفت. بافت قرنیه پیوندشده اولیه، از نظر آنتی‌ژن‌های ویروس سایتومگال (CMV) و HSV مورد بررسی قرار گرفت که از نظر HSV مثبت بود.

**نتیجه‌گیری:** HSV یکی از عوامل ایجادکننده شکست اولیه پیوند (primary graft failure) است که می‌تواند از طریق قرنیه دهنده به گیرنده منتقل گردد و حتی ممکن است با تظاهرات سیستمیک در گیرنده همراه باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۲، شماره ۱: ۱۰۸-۱۰۵.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدرضا جعفری‌نسب (e-mail: jafarinasab@yahoo.com)

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- فلوشیپ قرنیه و سگمان قدامی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران - پاسداران - بوستان نهم - بیمارستان لبافی‌نژاد - مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۲۴ بهمن ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۲۰ خرداد ۱۳۸۵

### مقدمه

شکست اولیه پیوند (PGF: primary graft failure) طبق تعریف عبارت است از ادم منتشر قرنیه پیوندشده در غیاب علل شناخته‌شده که از روزهای اولیه پس از پیوند شروع می‌شود و مانع از شفاف شدن قرنیه می‌گردد<sup>۱</sup>. شیوع کلی PGF بر اساس مطالعه Wilhelmus و همکاران<sup>۱</sup> در حد ۲/۱ درصد می‌باشد. علل متفاوتی برای PGF مطرح شده‌اند ولی در اکثر موارد، هیچ کدام از این علل را نمی‌توان مشخص نمود. به هر حال، گزارش‌های اخیر حاکی از آنند که ویروس هرپس (HSV) در برخی از موارد PGF نقش دارد<sup>۲،۳</sup>.

حسب اطلاع نویسندگان، تا کنون هیچ موردی از انتقال HSV از دهنده به گیرنده که با تظاهر سیستمیک همراه باشد؛ گزارش نشده است که در این مقاله، به گزارش اولین مورد آن خواهیم پرداخت.

### معرفی بیمار

مرد ۲۸ ساله‌ای بدون هیچ‌گونه بیماری خاص، در تاریخ ۱۳۸۳/۱۱/۱۸، به علت قوز قرنیه تحت عمل پیوند قرنیه چشم راست قرار گرفت. بیمار فاقد سابقه ابتلا به تبخال (چشمی یا غیرچشمی) و سایر بیماری‌های تضعیف‌کننده دستگاه ایمنی بود. سن دهنده قرنیه ۳۵ سال و علت فوت وی تصادف بود. کیفیت قرنیه استفاده‌شده، ۲ (وجود نقص اپی‌تلیومی، وجود چین‌های غشای دسمه و ادم خفیف استروما) و فاصله زمانی از مرگ تا تخلیه چشم، کم‌تر از ۲۴ ساعت بود.

در چند روز اول بعد از عمل، قرنیه پیوندی دچار ادم و نقص اپی‌تلیومی بود که بیمار با دستور دارویی شامل قطره‌های سولفاستامید ۱۰ درصد، بتامتازون و قطره کلورسدیم ۵ درصد، هر کدام ۴ بار در روز مرخص گردید. قرنیه پیوندی در معاینه هفته اول بعد از عمل، به نسبت شفاف بود و نقص اپی‌تلیومی، کاملاً بهبود یافته بود. فشار چشم (IOP) در حد ۲۰ میلی‌متر جیوه بود و برای بیمار، با ادامه دستورات، قرار پی‌گیری یک ماه بعد گذاشته شد ولی بیمار ۱۲ روز پس از عمل، با درد و قرمزی چشم به اورژانس مراجعه نمود. در معاینه چشم، قرنیه پیوندی کاملاً شفاف و فاقد رسوبات (KP) بود. اتاق قدامی عمیق همراه با واکنش التهابی به شکل وجود یاخته و Flare<sup>(۲<sup>+</sup>)</sup> دیده شد و IOP در حد ۳۶ میلی‌متر جیوه بود که برای بیمار قرص

استازولامید (mg ۲۵۰ هر ۶ ساعت) و قطره تیمولول (هر ۱۲ ساعت) شروع و به دفعات مصرف قطره بتامتازون نیز افزوده شد. بیمار بعد از ۳ روز، دوباره معاینه شد (۱۵ روز پس از عمل) که قرنیه پیوندی دچار ورم (۱<sup>+</sup> تا ۲<sup>+</sup>) و عمق اتاق قدامی، طبیعی بود و واکنش التهابی به صورت وجود یاخته و Flare<sup>(۱<sup>+</sup>)</sup> تا ۲<sup>+</sup>) همراه با تعداد محدودی KPs کوچک در سطح آندوتلیوم قرنیه وجود داشت. IOP به‌رغم دریافت استازولامید و تیمولول در حد ۴۰ میلی‌لیتر جیوه بود. یافته جدید در معاینه، مردمک متسع بدون پاسخ به نور بود. در معاینه اخیر، بیمار از تب و لرز نیز شکایت داشت که از ۲ روز قبل از مراجعه شروع شده بود و با گره‌های حساس گردنی (لنف‌آدنوپاتی) همراه بود. با توجه به افزایش IOP، قطره بتامتازون به FML (فلورومتولون) تبدیل شد و سایر داروهای قبلی بیمار (تیمولول و استازولامید) ادامه یافتند. با توجه به وجود علائم سیستمیک شامل تب و لرز و آدنوپاتی، با شک به احتمال انتقال بیماری عفونی از طریق قرنیه پیوندی، مشاوره با متخصص عفونی به عمل آمد. بررسی‌های آزمایشگاهی به عمل آمده توسط متخصص عفونی از نظر ابتلا به توکسوپلازما، هپاتیت B، C و A و ویروس سایتومگال (CMV) منفی بودند.

یک هفته بعد (۲۱ روز پس از عمل)، بیمار بار دیگر با شکایت کاهش دید از ۲ روز قبل از مراجعه که بدون درد چشم بوده است؛ مراجعه نمود. در معاینه، دید بیمار افت شدید داشت و در حد شمارش انگشتان از فاصله ۳۰ سانتی‌متری بود. در معاینه با اسلیت‌لمپ، نقص اپی‌تلیومی در مرکز قرنیه پیوندی بدون ارتشاح یاخته‌های التهابی در استروما، همراه با ادم استروما، چسبندگی بین محیط قرنیه و عنبیه (ICA)، توام با لخته فیبرینی در سطح عدسی که اتاق قدامی را پر نموده بود؛ دیده می‌شد. مردمک هم‌چنان متسع بود و IOP با درمان دارویی (تیمولول و استازولامید) در حد ۶ میلی‌لیتر جیوه بود. بیمار تحت درمان با استروئید خوراکی و موضعی قرار گرفت. یک هفته پس از شروع درمان، علائم التهاب اتاق قدامی به مرور برطرف شدند ولی ادم قرنیه پیوندی و کدورت آن هم‌چنان ادامه یافت و مردمک هم‌چنان متسع و بدون پاسخ به نور باقی ماند. عنبیه چشم مزبور نیز به تدریج دچار آتروفی گردید. در نهایت، بعد از ۳ ماه از عمل اولیه، بیمار به دلیل شکست اولیه پیوند، تحت عمل پیوند مجدد قرنیه قرار گرفت.

دکتر محمدرضا جعفری-نسب- پیوند قرنیه از دهنده آلوده به HSV

دهنده انجام می‌شوند؛ HSV را در بر نمی‌گیرند. بررسی باقی‌مانده حلقه قرنیه‌ای- صلبیه‌ای دهنده جهت تشخیص انتقال HSV از دهنده به گیرنده، کمک‌کننده است ولی در اغلب اوقات، این آزمایش نیز انجام نمی‌شود.

وجود HSV در بافت دهنده‌ای که دچار شکست شده است؛ در غیاب سابقه ابتلای گیرنده به هرپس، ممکن است ناشی از انتقال ویروس از قرنیه پیوندی باشد. یکی از سازوکارهای احتمالی انتقال ویروس در قرنیه دهنده‌ای که در معاینه ظاهری فاقد یافته‌ای به نفع عفونت هرپس است و در سابقه خود ابتلای به هرپس چشمی را ندارد؛ می‌تواند ناشی از فعال شدن ویروس در عقده سه‌قلو (trigeminal) در خلال استرس قبل از فوت باشد. حتی ممکن است ویروس‌های نهفته در بافت‌های خارج از دستگاه عصبی مانند قرنیه، عامل انتقال باشند.<sup>۱</sup>

مطالعات حیوانی و کشت قرنیه آلوده به هرپس در قرنیه‌های جداشده از انسان، نشان داده‌اند که ویروس‌های نهفته در قرنیه، توانایی فعال شدن و تکثیر را دارند<sup>۱۳ و ۱۴</sup>. براساس مطالعات Pavan-longston<sup>۱۲</sup> احتمال فعال شدن ویروس‌های HSV نهفته بعد از پیوند قرنیه وجود دارد.

یکی دیگر از سازوکارهای احتمالی انتقال ویروس HSV، فعال شدن ویروس‌های نهفته در قرنیه نگهداری‌شده در محلول، در طول دوره نگهداری قبل از پیوند می‌باشد. در بررسی‌های قرنیه یا محیط‌های نگهداری در بانک چشم از نظر توالی DNA ویروس HSV در مواردی که هیچ‌گونه شواهدی از HSV وجود نداشت؛ نشان داده شد که از این نظر مثبت بوده‌اند<sup>۱۷ و ۱۵</sup>.

از آن‌جاکه در اکثر بزرگ‌سالان، آنتی‌بادی علیه HSV دیده می‌شود؛ غربالگری دهنده‌های قرنیه به وسیله آن، کمک‌کننده نیست<sup>۱</sup>. در حضور یک PGF توام با علائم التهاب داخل چشمی (مانند وجود KP و واکنش یاخته‌ای در اتاق قدامی)، به ویژه اگر با افزایش IOP و علائم سیستمیک همراه باشد؛ باید به عفونت فعال هرپس به عنوان عامل PGF فکر کرد و اگر ۲ تا ۳ ماه پس از عمل پیوند، قرنیه شفاف نشود؛ انجام پیوند مجدد و بررسی بافت پیوندی اولیه با کمک PCR از نظر HSV توصیه می‌شود.

نمونه قرنیه پیوندی اول، جهت بررسی از نظر CMV و HSV تحت آزمایش به روش PCR قرار گرفت که در بررسی انجام‌شده، از نظر HSV نوع ۱ و ۱۱ مثبت بود. البته Prime مورد استفاده جهت انجام PCR، بین HSV نوع ۱ و ۱۱ مشترک بود. پیوند دوم با گذشت ۹ ماه، هم چنان شفاف و دید اصلاح‌شده بیمار ۲۰/۳۰ است و فشار چشم نیز با مصرف تیمولول، تحت کنترل می‌باشد.

### بحث

علل متعددی منجر PGF می‌شوند که عبارتند از بالا بودن سن دهنده، آندوتلیوم نامناسب قرنیه دهنده، افزایش فاصله زمانی از مرگ تا تخلیه چشم، نگاه‌داری بیش از حد چشم دهنده در محلول نگاه‌دارنده و خطاهای جراحی مانند کندن ناخواسته غشای دسمه و آندوتلیوم<sup>۶-۴ و ۱</sup> که هیچ کدام از موارد فوق در مورد بیمار معرفی‌شده، مطرح نبودند.

گزارش‌های متعددی از انتقال ویروس HSV توسط قرنیه دهنده به گیرنده وجود دارند<sup>۱۲-۷ و ۲</sup> که در اکثر موارد منجر به PGF می‌شود. حتی گزارشی از بروز کراتیت هرپسی در خلال ۲ سال بعد از پیوند قرنیه در بیماری بدون سابقه قبلی ابتلا به HSV وجود دارد<sup>۴</sup>. حسب اطلاع ما، بیمار گزارش‌شده در مقاله حاضر، اولین موردی است که در آن انتقال HSV از قرنیه دهنده منجر به بروز بیماری سیستمیک در گیرنده شده است و تظاهر بالینی آن مشابه عفونت هرپسی اولیه می‌باشد.

اثبات این که منشا عفونت هرپسی بعد از عمل پیوند قرنیه در بیمار معرفی‌شده، قرنیه دهنده می‌باشد؛ مشکل است ولی نداشتن سابقه ابتلا به هرپس (چشمی و غیر چشمی) در کنار وجود تظاهرات سیستمیک و PCR مثبت از بافت دهنده در بیمار حاضر، بیانگر انتقال عفونت از دهنده به گیرنده می‌باشند. به علاوه، فاصله ۱۲ روزه بین انجام پیوند و شروع علائم بالینی بیمار می‌تواند به نفع عفونت اولیه هرپسی باشد.

احتمال انتقال HSV از قرنیه دهنده، مد نظر جراحان قرنیه و بانک چشم می‌باشد. به طور مطلوب، قرنیه دهنده باید فاقد HSV باشد ولی اغلب اوقات، آزمایش‌هایی که بر روی قرنیه

### منابع

1- Wilhelmus KR, Stulting RD, Sugar J, Khan MM. Primary corneal graft failure. A national

reporting system. Medical advisory Board of the Eye Bank Association of America. Arch

- Ophthalmol* 1995;113:1497-1502.
- 2- Cleator GM, Klapper PE, Dennett C, Sullivan AL, Bonshek RE, Marcynink B, et al. Corneal donor injection by herpes simplex virus. Herpes virus DNA in donor corneas. *Cornea* 1994;13:294-304.
  - 3- Cockerham GC, Kraff AE, McLean IW. Herpes simplex in primary graft failure. *Arch Ophthalmol* 1997;115:586-589.
  - 4- Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijnveld WA, Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after PK. *Ophthalmology* 1997;104:648-525.
  - 5- Cook SD, Brown SM. Herpes simplex virus type 1 persistence and latency in cultured rabbit corneal epithelial cells, keratocytes, and endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 1986;70:642-657.
  - 6- Sabbaga EMH, Pavan-langston D, Bean KM, Dunkel EC. Detection of HSV nucleic acid sequences in the cornea during acute and latent ocular disease. *Exp Eye Res* 1988;47:545-553.
  - 7- Borderie VM, Meritet JF, Chanmeil C, Rozenberg F, Bandrimont M, Touzeau O, et al. Culture-proven herpetic keratitis after PK in patients with no previous history of herpes disease. *Cornea* 2004;23:118-124.
  - 8- Salisury JD, Berkowits RA, Kaufman HE. Herpes virus infection of cornea allografts. *Ophthalmic Surg* 1984;15:406-408.
  - 9- Buxton JN, Seedor JA, Perry HD, Eagle RC, Pecego JA. Donor failure after corneal transplantation surgery. *Cornea* 1988;7:89-95.
  - 10- Cockerham GC, Bijwaard K, Sheng ZM, Hidayat AA, Font RL, McLean IW. Primary graft failure, a clinicopathologic and molecular analysis. *Ophthalmology* 2000;107:2083-2090.
  - 11- De Kesel RJ, Koppen C, Ieven M, Zeyen T. Primary graft failure caused by herpes simplex virus type 1. *Cornea* 2001;20:774-775.
  - 12- Cantin EM, Chen J, Mc Neill J, Willey DE, Openshaw H. Detection of herpes simplex virus DNA sequences in corneal transplant recipient by PCR assays. *Curr Eye Res* 1991;10(Supple):15-21.
  - 13- Easty DL, Shimeld C, Clause CM, Menage M. Herpes simplex virus isolation in chronic stromal keratitis: human and laboratory studies. *Curr Eye Res* 1987;6:69-74.
  - 14- Pavan-langston D. Herpes simplex virus ocular infections. Current of acute, latent and reactivated disease [review]. *Trans Am Ophthalmol Sec* 1990;88:727-796.
  - 15- Openshaw H, Mc Neill JI, Lin XH, Niland J, Contin EM. Herpes simplex virus DNA in normal corneas: persistence without viral shedding from ganglia. *J Med Virol* 1995;46:75-80.
  - 16- Morris DJ, Cleator GM, Klapper PE, Cooper RJ, Biney EO, Dennett C, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in donor cornea culture medium by PCR. *Br J Ophthalmol* 1996;80:654-657.
  - 17- Crouse CA, Pflugfelder SC, Pereira I, Cleary T, Rabinowitz S, Atherton SS. Detection of herpes viral genomes in normal and diseased corneal epithelium. *Curr eye Res* 1990;9:564-581.