



Penetran Keratoplasti Sonrası Sitomegalovirüs Endoteliti

Cytomegalovirus Endotheliitis After Penetrating Keratoplasty

Dr. Tuna Çelik Büyüktepe*, Dr. Nilüfer Yalçındağ**

*Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sitomegalovirüs (CMV) ilişkili endotelit, genellikle immün sistemi sağlam bireylerde, de novo veya oküler cerrahiye sekonder gelişebilir. Keratoplasti sonrası gelişen CMV endoteliti, benzer klinik bulgular nedeniyle greft rejeksiyonu ile karışabilmektedir. Bu olgu sunumunda, penetran keratoplasti sonrası greft reddi gelişen ve bu nedenle immünosüpresif ajan kullanan bir olgu anlatılmıştır. Postoperatif dördüncü yılda; lokalize kornea ödemi, madeni para benzeri keratik presipitatlar ve göz içi basıncında artış görüldü. Aköz hüner örneğinden yapılan polimeraz zincir reaksiyonu analizinde, CMV-DNA saptandı. Valgansiklovir tedavisi başlanan olguda 2 ay içinde semptomlar düzeldi. Keratoplasti sonrası kullanılan lokal veya sistemik immünosüpresanların CMV reaktivasyonunu tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır. Viral endotelit nedenleri arasında CMV'de düşünölmeli, madeni para keratik presipitatların bulunduğu olgularda vakit kaybetmeden gansiklovir tedavisine başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Penetran keratoplasti, sitomegalovirüs, viral endotelit, greft yetmezliği

Abstract

Cytomegalovirus (CMV)-related corneal endotheliitis is an inflammation of the corneal endothelium caused by CMV. It may occur de novo or after ocular surgery in otherwise healthy individuals. In patients who have undergone keratoplasty, the differential diagnosis of viral endotheliitis and immune-related graft rejection is challenging due to the similar clinical findings. Here we report a patient who underwent penetrating keratoplasty and was using local and systemic immunosuppressive agents due to previous history of graft rejection. At postoperative year 4, ophthalmologic examination revealed localized corneal edema, coin-shaped keratic precipitates, and increased intraocular pressure, consistent with viral endotheliitis. Polymerase chain reaction revealed CMV-DNA amplification in the aqueous humor sample. Valganciclovir treatment was started and the symptoms improved in 2 months. It should be kept in mind that local or systemic immunosuppressants used after keratoplasty may trigger CMV reactivation. Anti-CMV treatment should be initiated immediately in patients with coin-shaped keratic precipitates.

Keywords: Penetrating keratoplasty, cytomegalovirus, viral endotheliitis, graft rejection

Giriş

Viral endotelit; kornea ödemi, keratik presipitat (KP), hafif ön kamara reaksiyonu ve artmış göz içi basıncı (GİB) ile karakterize endotel enflamasyonu ve hasarıdır.¹ Başlıca enfeksiyöz ajanlar; herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), kabakulak virüsü ve sitomegalovirüstür (CMV).²

CMV ilişkili endotelit, genellikle immün sistemi sağlam bireylerde, de novo veya oküler cerrahiye sekonder gelişebilir.³

Tipik görünümü ve dağılımı olan KP'ler (madeni para) ayırıcı tanıda yardımcıdır; kesin tanı ise ön kamara sıvısında antikorların veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yardımıyla viral DNA'nın saptanması ile konulur.⁴ Keratoplasti sonrası gelişen CMV endoteliti, greft rejeksiyonu ile karışabilmekte ve tedavi tercihinde cerrahı zorlayabilmektedir. İmmün ilişkili greft rejeksiyonu varlığında; sıklıkla korneal ödeme eşlik eden yeni damar oluşumu görülmesi, KP dağılımının farklılık göstermesi ve steroid tedavisine iyi yanıt vermesi klinikte yol göstericidir.⁵

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuna Çelik Büyüktepe, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 631 81 07 E-posta: tuna_clk@yahoo.co.uk **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2383-0029

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.04.2020

Cite this article as: Çelik Büyüktepe T, Yalçındağ N. Cytomegalovirus Endotheliitis After Penetrating Keratoplasty. Turk J Ophthalmol 2020;50:304-307

Bu olgu sunumunda; parsiyel penetran keratoplasti (PPK) sonrası greft reddi gelişen ve immüsupresan tedavi ile kontrol altına alınan bir olguda, postoperatif 4. yılda gelişen CMV endoteliti sunulmaktadır. Böylece birbiri ile sık karışan klinik tabloların ayırımında yardımcı olması ve CMV endoteliti hakkında meslektaşlarımızın farkındalığının artırılması amaçlanmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında erkek hasta, her iki gözde görme azlığı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın öyküsünden; çocukluğunda gözlerinde şiddetli kaşıntı ve kızarıklık olduğu, alerji tanısı konduğu ve son 12 yıldır görmesinin azaldığı öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 2 metreden parmak sayma, sol gözde ise 0,2 seviyesindeydi. Ön segment muayenesinde korneanın sağda total olarak (Şekil 1), solda totale yakın kesif olduğu izlendi. GİB'leri sağ gözde 15, sol gözde 14 mmHg idi. Sağ gözde fundus oftalmoskopi ile aydınlatılamadığından ultrasonografi yapıldı ve retina yatışık izlendi. Sol göz fundus muayenesi değerlendirilebildiği kadarıyla doğaldı.

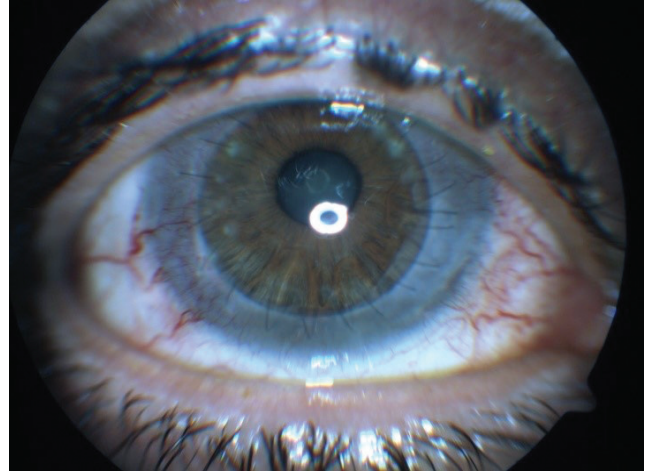
Vernal keratokonjonktivit skarı tanısıyla hastaya sağ PPK önerildi. Komplikasyonsuz PPK cerrahisi sonrasında topikal ofloksasin damla 5x1, deksametazon damla 5x1, kloramfenikol pomad 2x1 ve 200 mg oral siklosporin A başlandı. Postoperatif erken dönemde greftin saydam izlenirken EİDGK 0,5 seviyesinde idi ve GİB 14 mmHg ölçüldü (Şekil 2). Ameliyat sonrası 12. ayda kornea sütürleri alındı. Takiplerinde ilk kez 18. ayda; görmeye azalma (0,4), greftin ödem ve santralde orta boy KP saptandı. İmmün aracılı greft reddi düşünülerek topikal steroid dozu artırıldı ve intravenöz pulse metilprednizolon (3 gün 4x250 mg) tedavisi, mevcut immüsupresan tedavisine eklendi. Pulse steroid tedavisi sonrası 1. haftada, KP'ler ve greftin ödemi gerileyerek EİDGK 0,5 seviyesine yükseldi.

Postoperatif 4. yılda hastanın stabil seyretmesi nedeniyle siklosporin tedavisi azaltılarak kesildi. Üç ay sonraki kontrolünde EİDGK 0,4'e düşmüştü. Ön segment muayenesinde greftin

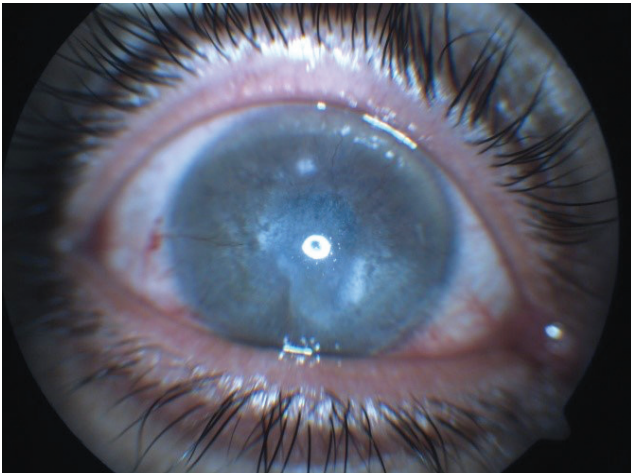
üzerinde parasantral alanda madeni para benzeri KP'ler ve bu alanda greftin ödem mevcuttu (Şekil 3). Ön kamara +1 hücre görüldü. GİB 30 mmHg ölçüldü. Ön kamara parasentezi yapılarak PZR ile viral endotelit nedenleri araştırıldı. Aköz hüümörde CMV-DNA saptandı. Hastaya oral valgansiklovir 2x900 mg, topikal deksametazon damla 5x1, gansiklovir jel 5x1 ve topikal dorzolamid-timolol damla 2x1 başlandı. İki aylık takip sonucu greftin ödemi ve ön kamara reaksiyonu kaybolmuş ve GİB topikal tedavi ile kontrol altında idi.

Tartışma

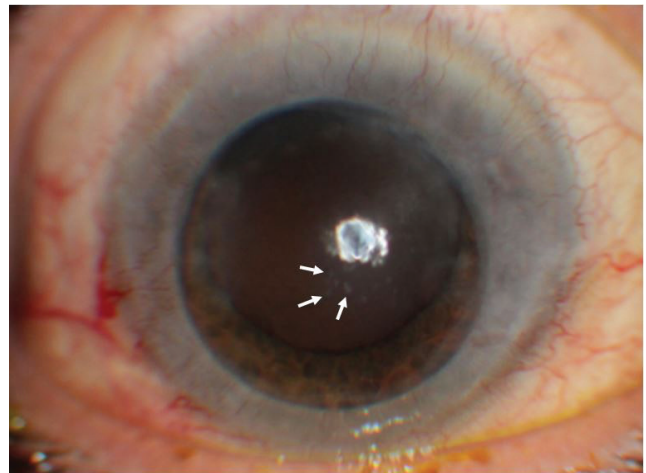
CMV kaynaklı oküler enfeksiyon, sıklıkla retinit, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) veya organ transplantasyonu sonrası T-hücre ilişkili immün cevabın baskılanması nedeniyle görülür.⁶ İmmün sistemi sağlam olgularda ise ön segment tutulumu; ön üveit veya endotelit şeklinde kendini gösterir. CMV ilişkili endotelit; aköz sıvıda yoğun viral yüke bağlı olarak



Şekil 2. Parsiyel penetran keratoplasti sonrası erken dönemde greftin saydam izlenmektedir



Şekil 1. Keratoplasti öncesi olgunun ön segment fotoğrafında vernal keratokonjonktivit skarı görülmektedir



Şekil 3. Postoperatif 4. yılda, lokal ve sistemik immüsupresan tedavi altındaki olguda santral korneada gelişen madeni para benzeri keratik presipitatlar (ok) ve çevre stromada ödem görülmektedir

kornea endotelinin hasarı ile seyreder. Klinik bulguları; lokal stromal ödem, hafif şiddette ön kamara reaksiyonu, KP, GİB artışı ve zaman zaman iris atrofisidir. Tedavide antiviral ajanlar kullanılır.⁷

Literatürde keratoplasti sonrası CMV endoteliti gelişen olgular bildirilmiştir.^{8,9,10} Korneal greft reddi ve viral enfeksiyon, pek çok benzer bulgu nedeniyle klinikte karışabilir. Ayrıca; CMV viral enfeksiyonu endotel enflamasyonuna yol açarak greft reddini tetikleyebilir.¹¹ İmmün ilişkili greft reddi ile PPK sonrası gelişen CMV endotelitin ayırıcı tanısında, aköz hümanın mikrobiyolojik incelemesi oldukça yardımcıdır.¹² Öte yandan PZR yapılamayan olgularda, KP'lerin yerleşimi yol gösterici olabilir. İmmün ilişkili greft reddinde; KP'ler "Khodadoust çizgisi" adı verilen, ödemin sınırlarını çizerek şekilde dizilmiştir. CMV ilişkili endotelitte ise; genellikle ödemin santralinde, madeni para benzeri, yuvarlak şekilde yerleşirler. Ayrıca, CMV ilişkili endotelitte sıklıkla ön üveit ve artmış GİB eşlik etmektedir. İmmün ilişkili greft reddinde, immün sistemi baskılayıcı ajanlar tedavide başarılı olurken; CMV ilişkili endotelitte, gansiklovir veya foskarnet gibi antiviral tedavi ile klinik düzelme sağlanabilir.¹ Bizim olgumuzda; postoperatif 18. ayda, topikal steroid ve sistemik siklosporin tedavisi altında epitel defekti ve kornea ödemi gelişmiş, greft reddi düşünülerek tedavi edilmiştir. Bu dönemde; eşlik eden ön kamara reaksiyonunun olmaması, tipik endotelial plak izlenmemesi, GİB'nin normal sınırlarda olması, antiviral tedavi olmaksızın yoğun steroid ile bulguların düzelmesi ve sonrasında uzun süre ataksız seyretmesi tanıda CMV endotelitinden uzaklaştırmaktadır. Postoperatif 4. yılda ise; lokalize stromal ödeme eşlik eden madeni para benzeri KP'ler ve ön kamara reaksiyonu nedeniyle CMV endoteliti düşünülmüş ve PZR ile bu tanı kanıtlanmıştır.

Keratoplasti sonrası gelişen olgularda CMV enfeksiyonunun kaynağı net olarak bilinmemektedir. Donör doku kaynaklı olabileceği gibi; alıcı bireyde daha önce var olan CMV enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı da görülebilir.¹ Rutinde kornea transplantasyonu öncesinde vericide hepatit virüsleri ve insan immün yetmezik virüsü (HIV) serolojisi bakılsa da CMV serolojisi bilinmemektedir. Bu nedenle CMV-pozitif donör korneadan CMV-negatif hastaya bulaş mümkündür. Öte yandan oldukça nadir görülmektedir.¹³ Ayrıca, kornea nakli sonrası donör kaynaklı viral endotelit için latent periyod bilinmemekle birlikte; organ transplantasyonu yapılan hastalarda sistemik CMV enfeksiyonu 6 hafta-6 ay arasında,¹⁴ CMV retinitini ise ortalama 9 ayda⁶ bulgu vermektedir. Bu nedenle kornea transplantasyonu sonrası erken dönemde endotelit gelişimi beklenebilir. Bir diğer enfeksiyon kaynağı ise, alıcı korneada reaktivasyondur. Keratoplasti sonrası kullanılan topikal veya sistemik immünsupresan tedavi, CMV reaktivasyonu ile endotelite yol açabilir.¹ Bizim olgumuzda preoperatif CMV serolojisi bilinmemekle birlikte; HIV serolojisi negatifti. Postoperatif 4. yılda gelişmesi ve uzun süre immünsupresan tedavi hikayesi olması CMV reaktivasyonu düşündürmüştür. Hastanın oküler ve sistemik araştırmasında retinit veya sistemik CMV enfeksiyonu bulgusu saptanmamıştır.

Viral enfeksiyonlara cevap, vücutta başlıca hücrel immün sistem tarafından sağlanır. Daha önce; Zheng ve ark.¹⁵ tarafından tavşan gözüne intrakamaral inaktif HSV inokülasyonunu takiben canlı HSV enjekte edilmiştir. Endotelit gelişimi görülerek patogeneze ön kamara ilişkili immün deviyasyon sorumlu tutulmuştur. Buna göre; hücrel immünitinin ve T hücre aracılı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun baskılanması sonucunda, antiviral etki kaybolmakta ve endotel hücrelerinde virüse bağlı hasar gelişmektedir.¹⁵ Benzer şekilde; Koizumi ve ark.⁷ CMV reaktivasyonunda ön kamara ilişkili immün deviyasyonun rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Ön kamarada CMV reaktivasyonuna yol açan neden, lokal ve sistemik immünsupresan tedavi olabilir.¹⁶ Bizim olgumuzda da immünsupresan tedaviden sonra CMV endoteliti gelişmiştir. Literatürde CMV endotelitli hastaların %96'sında topikal steroid kullanımı bildirilmiş ve lokal immünsupresyonun CMV reaktivasyonunu tetikleyebileceği düşünülmüştür.¹

Sonuç olarak; CMV ilişkili korneal endotelit, sağlıklı bireylerde de sistemik bulguları olmaksızın aköz hümoda reaktivasyona bağlı gelişebilir. Kornea ödemi, madeni para KP'ler ve GİB artışı görülen keratoüveit olgularında viral endotelit nedenleri arasında HSV ve VZV'nin yanısıra CMV'de düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda PZR ile viral DNA saptanması oldukça yararlıdır ve aköz hümoda CMV-DNA saptanan olgularda vakit kaybetmeden gansiklovir tedavisine başlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Y., Konsept: T.Ç.B., N.Y., Dizayn: T.Ç.B., N.Y., Veri Toplama veya İşleme: T.Ç.B., Analiz veya Yorumlama: T.Ç.B., Literatür Arama: T.Ç.B., Yazan: T.Ç.B., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S; Japan Corneal Endotheliitis Study Group. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Br J Ophthalmol. 2015;99:54-58.
2. Moshirfar M, Murri MS, Shah TJ, Skanchy DE, Tuckfield JQ, Ronquillo YC, Birdsong OC, Hofstedt D, Hoopes PC. A Review of Corneal Endotheliitis and Endotheliopathy: Differential Diagnosis, Evaluation, and Treatment. Ophthalmol Ther. 2019;8:195-213.
3. Oray M, Tugal Tutkun İ. Sitomegalovirüs Ön Üveitlerinde Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımı. Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics. 2019;12:10-16.

4. Yesilirmak N, Akova AY, Eroğlu FC. Sitomegalovirüs Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Keratoüveit Tablosunda Klinik Bulgular Prognoz ve Tedavi Yaklaşımı. MN Oftalmoloji. 2011;18:3.
5. Chee SP, Jap A, Ling EC, Ti SE. Cytomegalovirus-positive corneal stromal edema with keratic precipitates after penetrating keratoplasty: a case-control study. Cornea. 2013;32:1094-1098.
6. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. Eye. 2012;26:237-240.
7. Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, Inatomi T, Sotozono C, Kawasaki S, Yamasaki K, Mochida C, Ohashi Y, Kinoshita S. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. Ophthalmology. 2008;115:292-297.
8. Wehrly SR, Manning FJ, Proia AD, Burchette JL, Foulks GN. Cytomegalovirus keratitis after penetrating keratoplasty. Cornea. 1995;14:628-633.
9. Suzuki T, Hara Y, Uno T, Ohashi Y. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. Cornea. 2007;26:370-372.
10. Sonoyama H, Araki-Sasaki K, Osakabe Y, Nakamura M, Amano S, Koizumi N, Kinoshita S, Ideta H. Detection of cytomegalovirus DNA from cytomegalovirus corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. Cornea. 2010;29:683-685.
11. Shahrudin NA, Mohd Zahidin AZ, Md Noh UK, Wan Abdul Halim WH, Md Din N. CMV endotheliitis: a cause for recurrent failed corneal transplant. GMS Ophthalmol Cases. 2017;7:Doc31.
12. Miyazaki D, Shimizu D, Shimizu Y, Inoue Y, Inoue T, Higaki S, Ueta M, Sugita S; Real-time PCR for ocular cytomegalovirus infection study group. Diagnostic efficacy of real-time PCR for ocular cytomegalovirus infections. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018;256:2413-2420.
13. Holland EJ, Bennett SR, Brannian R, Osborne JC, Goeken JA, Krachmer JH. The risk of cytomegalovirus transmission by penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol. 1988;105:357-360.
14. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998;338:1741-1751.
15. Zheng X, Yamaguchi M, Goto T, Okamoto S, Ohashi Y. Experimental corneal endotheliitis in rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:377-385.