

ХЕРПЕС СИМПЛЕКС ВИРУС И ЕНДОТЕЛЪТ

Йорданов Г. ¹, Мургова С. ², Йорданов Й. ³

1. Клиника по Очни болести - ВМА

2. Очна клиника, МУ- Плевен.

3. Катедра Офталмология и Обща Медицина, Тракийски Университет, Стара Загора

Herpes Simplex Virus and Endothelium

Yordanov G. ¹, Murgova S. ², Yordanov Y. ³

1. Eye clinic - VMA

2. Eye clinic, Medical University - Pleven

3. Eye clinic - Prof. St. Kirkovitch Hospital - Stara Zagora

Резюме

Човекът е единственият естествен гостоприемник на Херпес Симплекс Вирус (ХСВ). Инфекцията с него води до разнообразни по форма, проявление и локализация очни изменения. Причинява рецидивиращи роговични инфекции - херпетичен кератит и кератоувеит, чийто усложнения са причина за намалено зрение.

Цел: Да представим проява на локализирана роговична ендотелна декомпенсация, стромален оток, нови съдове и намалено зрение, при пациент с рецидивиращ ХСК (>4 рецидива за 6 г.) след рутинна, некомплицирани факоемулсификация.

Материал и методи: Представяме мъж на 53 г., с анамнеза за множество рецидиви на херпетичен стромален кератит, започнали преди 7 години и трайно намалено зрение в дясното око, поради цикатрикс и комплицирана катаракта. Роговичните изменения са документирани с фотография на преден очен сегмент, топография (Atlas 9000, Carl Zeis Meditec), анализатор на вълновия фронт (WASCA, Carl Zeis Meditec) и ендотелен анализ (Pentacam, Oculus).

Резултати: Анализът на топографията, вълновия фронт, ендотелната карта и съпоставката им с локализацията на процеса на фотографиите на предния очен сегмент ни дават обяснение за механизма на намалено зрение в очи с рецидивиращи стромални кератити.

Заключение: Рецидивиращият ХСК може да бъде предпоставка за локализирана ендотелна декомпенсация, увеличена корнеална дебелина (в активната фаза), изразени цикатрициални промени при пореден пристъп, неоваскуларизация на роговицата след катарактална хирургия - всички те водещи до трайно намалено зрение.

Считаме, че разбиранията ни за кратка медикаментозна профилактика при херпетичен стромален кератит (800 мг Aciclovir дневно в периода след острото възпаление) се нуждаят от съществена ревизия. Предвид отдалечеността във времето - 6 месеца след интервенцията, вероятността вътреочната хирургия да е отключващ фактор за поредния рецидив на HSV кератит е минимална.

Ключови думи: Роговица, кератит, Херпес симплекс вирус (ХСВ), рецидив, профилактика на рецидиви.

Адрес за кореспонденция:

Очна клиника, ВМА
ул. Г. Софийски № 3
jordanoffg@yahoo.com

Abstract

Human is the only natural host of herpes simplex virus (HSV). The infection caused by this double-strained DNA virus has various clinical forms and localizations in the eye. Most common is the corneal manifestation – keratitis and keratouveitis, which is often recurrent and results in low vision.

Purpose: To explore a localized corneal endothelial decompensation, stromal oedema, neovascularization and low vision in a patient with recurrent HSV keratitis (more than 4 recurrences in 6 years) six months after routine, uncomplicated cataract surgery.

Material and methods: Male, 53-year-old with history of multiple recurrences of HSV keratitis, started 7 years ago, and reduced visual acuity in the right eye due to cicatricial corneal changes and complicated cataract. Findings are documented with anterior segment photography, topography (Atlas 9000, Carl Zeis Meditec), wavefront analyzer (WASCA, Carl Zeis Meditec) and endothelial analysis (Pentacam, Oculus).

Results: Analysis of corneal topography, wavefront data, endothelial cell count and matching them with the localization of the lesion with anterior segment photography give us a possible explanation of the mechanisms leading to reduced vision in eyes with recurrent stromal keratitis.

Conclusion: Recurrent HSV keratitis may be a prerequisite for localized endothelial decompensation, increased corneal thickness (in active phase), marked cicatricial scarring in the convalescent period, corneal neovascularization after cataract surgery – reasons for permanently reduced vision altogether.

We believe that our understanding for short-term antiviral drug prophylaxis (800 mg per day after the acute phase of the infection)in herpetic stromal keratitis requires substantial revision. Given the remoteness in time - six months after the cataract surgery, the chance of a surgery trauma to be another triggering factor for recurrence of HSV keratitis is minimal.

Key words: Cornea, Keratitis, Herpes simplex virus (HSV), recurrence, recurrence prophylaxis.

Човекът е единственият естествен гостоприемник на Херпес Симплекс Вирус (ХСВ).(1)

Възпалението води до разнообразни по форма, проявление и локализация общи и очни изменения.(2) Причинява повтарящи се роговични инфекции -херпетичен кератит (ХК), чийто рецидиви се провокират от фактори във външната среда, травми и водещи до промяна в имунитета.

След навлизане в човешкия организъм, херпес симплекс вирусът се разполага в нервните ганглии. В случая с херпетичната очна инфекция този ганглий е тригеминалният. Най-важната патофизиологична характеристика на HSV е способността му да „пътува” с ендоневронния плазмен поток и по

този начин да достигне и да получи достъп до периферните сензорни нервни окончания. Там вирусът се „скрива” в ядрото на ганглийната клетка като „оголена” ДНК, прикачена за ДНК на клетката гостоприемник, в статус на латентност. При определени сигнали (под въздействие на посочените рискови фактори), вирусната ДНК започва процес на репликация и изграждане на цялостни вируси, които се транспортират отново до мястото на първичната инфекция.(3)

Имунно-медианната реакция в роговицата е известна като херпетичен стромален кератит (ХСК). Той е най-честата инфекциозна причина за слепота в САЩ .(4)

Цел

Да представим локализирана роговична

ендотелна декомпенсация, стромален оток, нови съдове и ниско зрение, при пациент с рецидивиращ ХСК (>4 рецидива за 6 г.) след рутинна, некомплицирана факоемулсификация.

Материал и методи

Представяме мъж на 53 г., с множество рецидиви на херпетичен стромален кератит (5 документирани от офталмолог) и трайно намалено зрение в дясното око.

Роговичните изменения са документирани с фотография на преден очен сегмент, топография (Atlas 9000, Carl Zeis Meditec), анализатор на вълновия фронт (WASCA, Carl Zeis Meditec) и ендотелен анализ (Pentacam, Oculus).

Диагнозата рецидивиращ херпетичен стромален кератит се основава на анамнезата, типичната клинична картина, рутинна серология, доказваща повишено ниво на HSV-специфични Ig M по време на пристъп, генетично доказване на етиологичния причинител с помощта на полимеразна верижна реакция (PCR) чрез вземане на клетки от лезията по време на активна инфекция и положителното влияние на насочената противовирусна терапия.

Първичната херпетична инфекция на роговицата се е проявила като епителна географска форма на ХК след екстракция на метално чуждо тяло от роговицата преди 7 години. В резултат на лечението прозрачността на роговицата се възстановява напълно. След година и половина следва рецидив, който се изразява в засягане на по-дълбоките слоеве на роговицата (стромата) - стромална херпетична лезия. Във времето следва пореден рецидив, проявен със стромално засягане и продължителен период на ремисия (1 година и 3 месеца). Установява се трайно повишено вътреочно налягане (ВОН) във болното око със стойности достигащи до 35 mmHg, наложило включване на локален

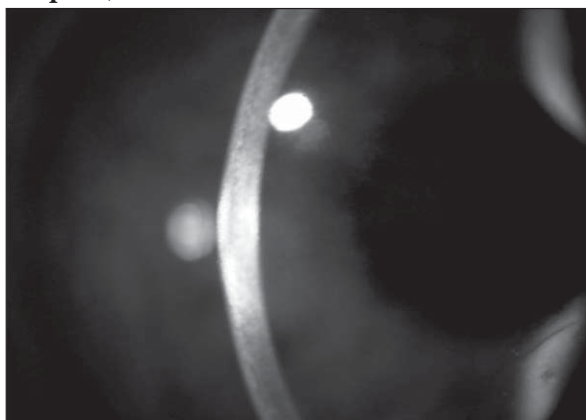
карбоанхидразен инхибитор / Azopt collyr 2 x 1 k. дневно /

При всички епизоди на активен ХК пациентът е приемал Aciclovir табл. 2000 mg дневно per os, като при всеки рецидив след I-я е бил на поддържаща доза от 800 mg за период от 3 месеца след овладяване на активното възпаление. Три месеца преди катаракталната операция и 3 месеца постоперативно също е проведена стандартна профилактика с Aciclovir 800 mg дневно.

Резултати

По повод на комплицирана катаракта и понижено зрение (VOD = 0,1 н.к.) в същото око след периперативна профилактика / Ацикловир 800 mg дневно за период от 3 месеца / се извърши планова факоемулсификация, протекла без усложнения. Постигнатото некоригирано зрение след операцията бе VOD = 0,5, въпреки наличието на неправилен роговичен астигматизъм, резултат от стромалните възпаления. (фиг.1)

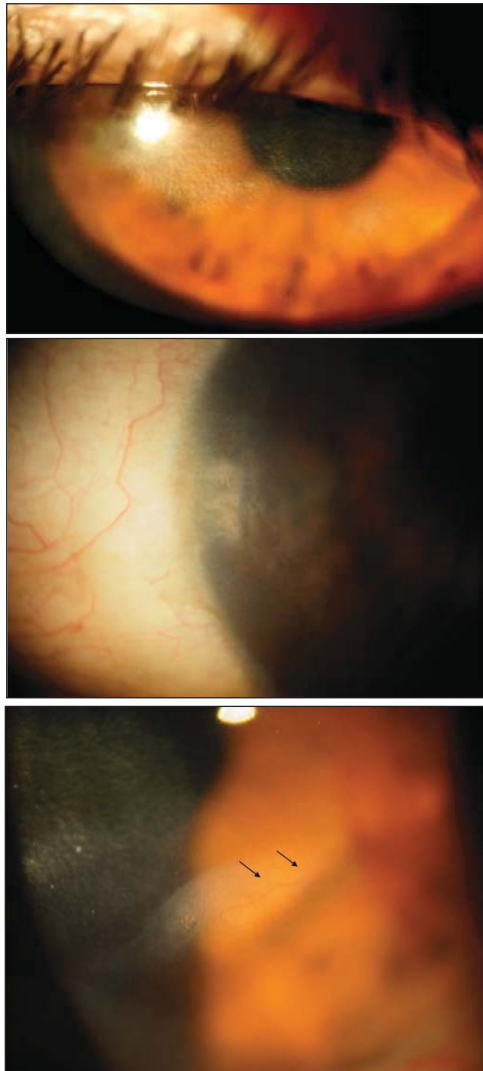
Фиг.1. Наличие на стромална мътнина, следствие от рецидивиращата стромална инфекция.



Шест месеца след вътреочната операция (и три месеца след приключване на постоперативната профилактиката с Ацикловир 800 mg дневно) се развива поредна реактивация на вируса – този път с дисциформена лезия с имунен пръстен

на Wessely, разположен по ендотелната страна на роговицата (фиг.2 А), стромален оток в областта на кератотомииите (фиг.2 Б) и повърхностна роговична васкуларизация (фиг.2 В)

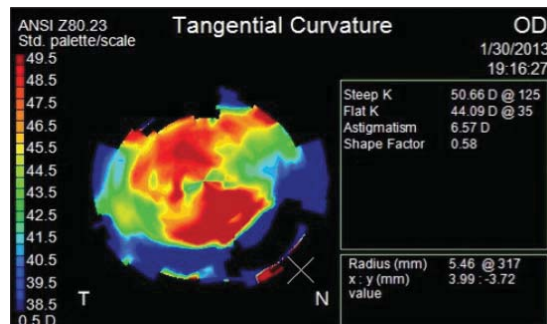
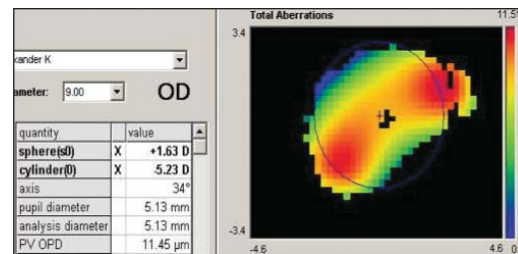
Фиг. 2. А. Увеличена дебелина на роговицата в областта на възпалението и пръстен на Wessely. Б. Оток, намалена прозрачност и започваща васкуларизация в областта на оперативните разрези на корнеата. В. Повърхностна неоваскуларизация като белег на репаративен процес.



Некоригираната зрителна острота намалена от 0,5 постоперативно до 0,1, а като основна причина за субоптималното зрение след поредния рецидив на херпетичен кератит считаме централната локализация на стромалния оток и наличните фиброзни промени в роговицата. Назначеното лечение бе Ацикловир 2000 mg дневно, Максидекс колир 4 пъти дневно (започнати на 3-я ден от започването на противовирусния препарат) и витамини. Необходими бяха 4 седмици за овладяване на активната имунна реакция.

Шест месеца след рецидива зрението е VOD = 0,3 без кор., а вътреочното налягане на дясното око е 16 mmHg (Goldmann) (на фона на лечение с Асопт колир 2 пъти дневно). По повод на ниското зрение извършихме някои специфични роговични изследвания като анализ на вълновия фронт (WASCA, Carl Zeiss Meditec) (фиг.3А) и корнеална топография (Atlas 9000, Carl Zeiss Meditec) (фиг.3Б).

Фиг.3. А. Анализ на вълновия фронт, показващ общ астигматизъм (роговичен и лещен) от -5,23 Д. Б. Топография – тангенциална карта, отчитаща само роговичния астигматизъм - 6,57 диоптъра.



Горните изследвания показват общ астигматизъм 5,23 Д (анализът на вълновия фронт - 3 А) и 6,57 Д (топографът - 3 Б), който по своята същност е неправилен и в комбинация с намалената роговична прозрачност в централните и парацентрални участъци обясняват ниското некоригирано зрение на пациента.

Визуализирахме наличните промени и чрез оптична, основана на шаймпflug технология (Scheimpflug), пахиметрична карта на роговицата. (Pentacam, Oculus) (фиг.4). На нея се наблюдава силно намалена дебелина на роговицата на дясното око, кореспондираща с локализацията на стромалните процеси. Разликата в идентични точки на двете роговици, които нормално имат сходни стойност е 235 μm .

Високо технологично изследване, което ни дава информация за състоянието и структурата на роговицата на клетъчно ниво е спекуларната микроскопия. Чрез нея се установява броя, морфологията и размера на ендотелните клетки *in vivo*. За целта използвахме спекуларен микроскоп SPO2 (CSO).

За изследването е селектирана зоната с най-изразени изменения в дясното око и е съпоставена със съответната зона в здравата роговица на лявото око. В дясното (болно) око е по-изразен клетъчния плеоморфизъм: 5-стенни ендотелни клетки са 41% (при 25% в ЛО), 6-стенните, нормални клетки на ендотела са 30% в дясното око (при 56% в ЛО), 7-стенни са 20% (18% в ЛО), 8-стенни - 6% (0% в ЛО). Коефициентът на вариация (CV) също е завишен в ДО- 49% (спрямо 38% в ЛО).

Обсъждане

Още в далечната 1982 г. Shimeld и съавтори доказват наличието на HSV в роговиците

на пациенти с рецидивиращи стромални кератити (5)- това и факта, че следоперативно прилагаме кортикостероидни капки налага продължителна антивирусна профилактика.

Проучване на Kirk et al. при 703 пациенти (част от Herpetic Eye disease Study (HEDS)), имали епизод на очно HSV заболяване през годината, предхождаща клиничното изследване показва, че Ацикловир *per os* намалява честотата на очните рецидиви по време на 12-месечния период на наблюдение, почти половина.(6)

Наблюдавано е и 45% намаляване на рецидивите на очно HSV заболяване, сравнено с плацебо (6). Анализът установява, че дългосрочната профилактика с Ацикловир помага за предотвратяване на рецидивите на очната HSV инфекция.

Тази именно профилактика би следвало да осигури най-голяма полза при пациенти с анамнеза за стромални форми, понеже намалява вероятността от роговична цикатризация и загуба на зрение –последници от рецидивите. (6)

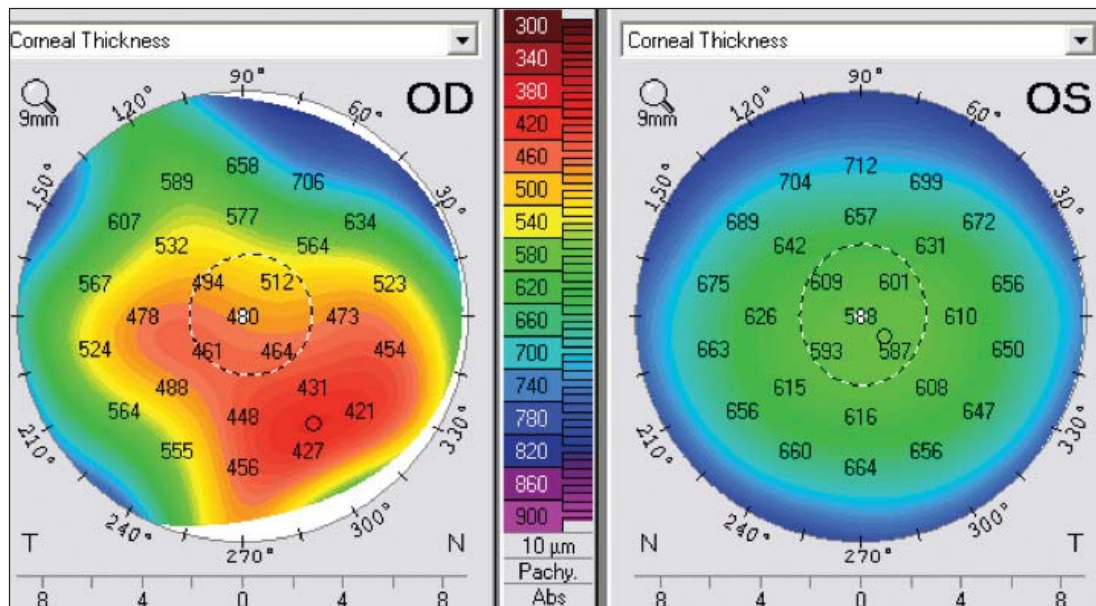
Заклучение

Рецидивиращият ХСК може да бъде предпоставка за локализирана ендотелна декомпенсация, увеличена корнеална дебелина (в активната фаза), изразени цикатрициални промени в рековалесцентния период, неоваскуларизация на роговицата след катарактална хирургия - всички те водещи до трайно намалено зрение.

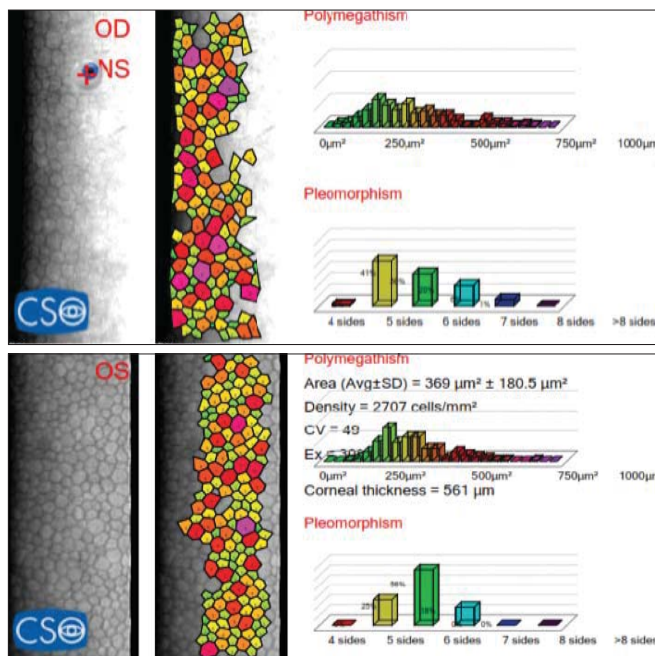
Считаме, че разбиранята ни за дългосрочната медикаментозна профилактика при херпетичен стромален кератит се нуждаят от ревизия, а именно нейното удължаване след пореден рецидив или очна хирургия до 6 или 12 месеца. Предвид отдалечеността във времето - 6 месеца след интервенцията, и 3 месеца след приключване на пероралната

противовирусна профилактика, вероятността вътреочната хирургия да е отключващ фактор за поредния рецидив на HSV кератит е минимална.

Фиг. 4. Цикатрициални промени в роговицата при неактивен възпалителен процес, показващи локализацията на изтъняването долу назално в дясното око (ДО - 421 μm - за сравнение в същата точка на роговицата на ЛО – 656 μm).



Фиг. 5. Сравнение на морфологията на ендотела в двете очи, прави впечатление изразения плеоморфизъм на ендотелните клетки в дясната роговица.



/*В публикацията се отчита неко-ригираната зрителна острота, поради факта, че стандартна корекция с сфероцилиндрични стъкла не е възможна, поради неправилността на астигматизма, а газ-пропускливата леца (поради механичното въздействие, което тя оказва върху роговицата, би могла да бъде отключващ фактор за нов рецидив) / .

Книгопис:

1. James, R. Smiley: *Herpes Simplex Virus Virion Host Shutoff Protein: Immune Evasion Mediated by a Viral RNase?* J. Virol. February 2004 vol. 78 no. 3 1063-1068.

2. Corey L, Spear PG: *Infections with herpes simplex viruses.* N Engl J Med 314:686,1986.

3. П. Василева: *Терапевтично поведение според вида и стадия на очния херпес,* Медицинфо, 10/2013.

4. Brandt, CR.: *The role of viral and host genes in corneal infection with herpes simplex virus type 1,* Exp Eye Res. 2005 May; 80(5):607-21.

5. Shimeld, C., Tullo, A., Easty, D., Thomsitt, J.: *Isolation of herpes simplex virus from the cornea in chronic stromal keratitis.* British Journal of Ophthalmology, 1982,66,643-647.

6. Kirk R. Wilhelmus, M.P.H., Roy W. Beck, Pamela S. Moke, Chandler R. Dawson, Bruce A. Barron, Dan B. Jones, Herbert E. Kaufman, Natalie Kurinij, R. Doyle Stulting, Joel Sugar, Elisabeth J. Cohen, Robert A. Hyndiuk, Penny A. Asbell: *Acyclovir for the Prevention of Recurrent Herpes Simplex Virus Eye Disease for the Herpetic Eye Disease Study Group,* N Engl J Med 1998; 339:300-306, July 30,1998.

Рецензент: Акад. д-р Петя Василева, д.м.н.