

Stromal Graft Rejection after Uneventful Deep Anterior Lamellar Keratoplasty that Mimics Endothelial Rejection

Soltani Moghaddam R, MD; Akbari M, MD*

Eye Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran

*Correspondence: mitra.akbari20@gmail.com

Purpose: To describe the clinical features, management, and visual outcome in a case of stromal rejection with a rare and unusual presentation after deep anterior lamellar keratoplasty (DALK).

Case report: A 25-year-old healthy man with advanced keratoconus underwent DALK using the standard big bubble technique in his right eye. Five months after surgery, the patient involved in red eye, decreased vision, acute epithelial edema, acute and diffuse stromal edema, fine diffuse keratic precipitates (KPs) in the graft location and AC (anterior chamber) inflammation with cells and flair without any vascularization in the graft and recipient bed, and any infiltration or loosening of the sutures. Management with topical and systemic steroids, and topical antibiotic lead to complete resolution of stromal edema, KPs and AC inflammation. Nine months after the first episode, the patient was referred due to the same clinical presentation and similar findings on examination. Recurrence was treated successfully with the same prior medications and clear graft was achieved.

Conclusion: Although there is no endothelial immune reaction after DALK for keratoconus, stromal graft rejection after DALK can be presented with the same features as endothelial graft rejection and should be differentiated from herpes simplex virus (HSV) keratouveitis.

Keywords: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, Endothelial Rejection, Stromal Graft Rejection

• Bina J Ophthalmol 2017; 22 (3): 238-242.

Received: 17 November 2016

Accepted: 3 December 2016

بروز تظاهرات مشابه در واکنش‌های دفع اندوتلیال در دفع استرومایی پیوند قرنیه پس از کراتوپلاستی لاملار عمیق قدامی بدون عارضه

دکتر رضا سلطانی مقدم^۱ و دکتر میترا اکبری^{۲*}

هدف: توصیف ویژگی‌های بالینی، نتایج بینایی و درمان یک مورد رد استرومال پیوند قرنیه با تظاهرات بالینی غیرمعمول پس از کراتوپلاستی لاملار عمیق قدامی (DALK).

معرفی بیمار: آقای ۲۵ ساله، مبتلا به کراتوکونوس پیش‌رفته تحت عمل کراتوپلاستی لاملار عمیق قدامی (DALK) با استفاده از تکنیک استاندارد حباب بزرگ (Big Bobble) در چشم راست قرار گرفت. پنج ماه پس از عمل، بیمار دچار قرمزی چشم، کاهش قدرت بینایی، ادم اپی‌تلیال، ادم استرومال منتشر، رسوبات التهابی (KPs) پراکنده ریز در محل گرافت و التهاب اتاق قدامی با وجود سلول و Flare بدون هرگونه رگ‌زایی (واسکولاریزاسیون) در گرافت و بستر گیرنده، بدون ارتشاح التهابی یا سستی بخیه‌ها شد. درمان با استروئید موضعی و سیستمیک، موجب برطرف شدن کامل التهاب استرومال، KPs و التهاب اتاق قدامی گردید. نه ماه پس از اولین حمله (اپیزود)، بیمار به علت بروز علائم بالینی و یافته‌های مشابه مراجعه نمود. بروز مجدد علائم با داروهای قبلی با موفقیت درمان شد و گرافت شفاف حاصل گردید.

نتیجه‌گیری: اگرچه واکنش ایمنی رد اندوتلیال پیوند پس از DALK به دلیل حفظ اندوتلیوم گیرنده برای کراتوکونوس وجود ندارد، رد استرومال قرنیه پیوندی پس از DALK می‌تواند با ویژگی‌های مشابه رد اندوتلیال قرنیه پیوندی تظاهر کرده و باید در تشخیص افتراقی سایر مواردی که ممکن است با این تظاهرات بروز نماید، از جمله کراتیت و کراتیوئیت ناشی از ویروس

هریس سیمپلکس در نظر گرفته شود.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۶؛ دوره ۲۲، شماره ۳: ۲۴۲-۲۳۸.

• پاسخ گو: دکتر میترا اکبری (e-mail: mitra.akbari20@gmail.com)

۱- دانشیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران

۲- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران

📍 گیلان- رشت- خیابان ۱۷ شهریور- بیمارستان امیرالمومنین

دریافت مقاله: ۲۷ آبان ۱۳۹۵

تایید مقاله: ۱۳ آذر ۱۳۹۵

قرنیه اهدا شده به طور کامل برداشته و ۱۶ بخیه نایلون ۱۰-۰ منقطع زده شد.

پس از عمل جراحی، قطره آنتی بیوتیک موضعی (کلرامفنیکل ۰/۵ درصد) و قطره چشمی استروئید (بتامتازون ۰/۱ درصد) ۴ بار در روز تجویز گردید. مصرف آنتی بیوتیک موضعی تا اتمام اپی تلیالیزه شدن قرنیه توصیه شد و مقدار مصرفی استروئید موضعی طی سه ماه کاهش یافت. سطح چشم به طور مداوم با استفاده از قطره اشک مصنوعی بدون نگه دارنده مرطوب نگه داشته شد (Artelac; Bausch and Lomb, France). سه ماه پس از عمل جراحی، بهترین حدت بینایی اصلاح شده با عینک (BSCVA) در چشم راست ۲۰/۲۵ بود. پنج ماه بعد، بیمار به دلیل شکایت از قرمزی و کاهش دید در چشم راست مراجعه نمود. معاینه اسلیت لمپ، وجود ادم استرومال و اپی تلیال قرنیه پیوندی و رسوبات التهابی ریز پراکنده در سطح اندوتلیوم قرنیه (KPs) محدود به محل گرفت بدون اثری از هرگونه رگزایی (واسکولاریزاسیون) در گرفت و بستر گیرنده را آشکار نمود. هیچ گونه ارتشاح یا شل شدگی بخیه ها روی نداد. در مجموع KPs آشکار و التهاب با سلول و Flare در اتاق قدامی (AC) وجود داشت. فشار داخل چشم با استفاده از تونومتر اپلاناسیون، ۱۶ mmHg بود. بیمار با قطره چشمی بتامتازون ۰/۱ درصد هر ساعت، قطره لووفلوکساسین (OFTAQUIX 5 mg/ml) ۴ بار در روز و استروئید سیستمیک با پردنیزولون خوراکی ۵۰ میلی گرم در روز درمان شد که به سرعت به دنبال پاسخ بالینی، مقدار کورتون سیستمیک کاهش داده شد. تورم استرومال قرنیه پیوندی پس از ۵ روز به میزان قابل ملاحظه ای کاهش یافت و پس از ۱۰ روز رفع شد که با رفع رسوبات التهابی قرنیه (KPs) و التهاب AC همراه بود. پس از یک ماه، گرفت شفاف با حدت بینایی اصلاح نشده (UCVA) و بهترین حدت بینایی اصلاح شده (BCVA) به ترتیب ۲۰/۶۰ و ۲۰/۲۵ بود. مقدار مصرف کورتیکواستروئید موضعی کاهش و به مدت سه ماه ادامه یافت.

مقدمه

در پیوند قرنیه، مزیت کراتوپلاستی لاملار قدامی عمیق (DALK) نسبت به کراتوپلاستی نفوذی تمام ضخامت قرنیه (PKP)، حذف احتمال رد اندوتلیال می باشد. گرچه احتمال رد اندوتلیال به دلیل پیوند لنتیکول استرومایی قرنیه حذف می شود، خطر رد اپی تلیال و استرومال از طرف سیستم ایمنی هم چنان باقی است^۱. حفظ اندوتلیوم سالم میزبان در عمل DALK از احتمال رد اندوتلیال جلوگیری می کند. پس زدن اندوتلیال پیوند قرنیه، عامل اصلی از کار افتادگی (Graft Failure) فوری یا تاخیری قرنیه پیوندی به دنبال عمل PKP می باشد. سه نوع رد پیوند قرنیه (شامل استرومال، اپی تلیال و ساب اپی تلیال) وجود دارد که می توانند در موارد عمل DALK با استفاده از تکنیک حباب بزرگ (Big Bubble) بروز نمایند^۲.

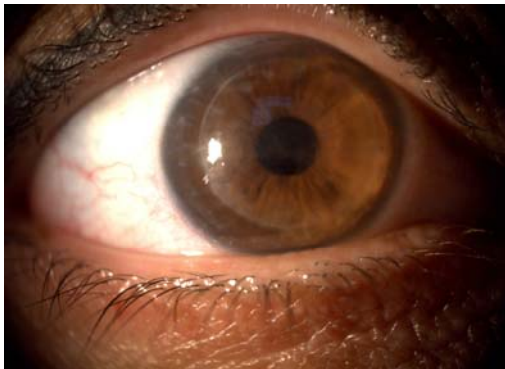
روش های جدید پیوند قرنیه لاملار مانند DALK، خطر واکنش های ایمنی اندوتلیال در بستر گیرنده فاقد عروق (آواسکولار) را از میان برده اند. رد استرومال پس از عمل DALK، عموماً با التهاب و کدورت استرومال گرفت آن به ویژه نزدیک رگ های خونی و نورگزایی میان لایه پیوندی و قرنیه میزبان بروز می یابد^۲.

در این گزارش، ما یک مورد بروز نادر و غیر معمول رد استرومال پس از عمل DALK را توصیف می کنیم که مشابه بروز بالینی رد اندوتلیال گرفت پس از عمل PKP می باشد.

معرفی بیمار

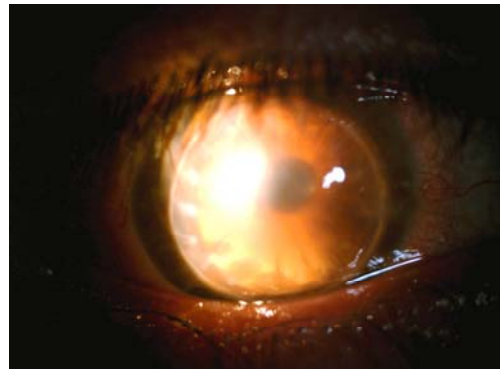
آقای ۲۵ ساله مبتلا به کراتوکونوس پیشرفته در هر دو چشم تحت عمل DALK در چشم راست (RE) خود قرار گرفت. پیوند قرنیه با اندازه قرنیه دهنده (پانچ شده) ۸/۲۵ میلی متر و اندازه قرنیه ترفاین شده بیمار ۸ میلی متر با روش DALK با استفاده از روش استاندارد حباب بزرگ (Big Bobble) صورت گرفت و تمام مراحل عمل بدون عارضه طی شد^۳. طی این عمل، غشا دسمه

تحت درمان دارویی با قطره چشمی بتامتازون ۰/۱ درصد موضعی هر ساعت، قطره چشمی لووفلوکساسین ۴ بار در روز و استروئید خوراکی ۱ mg/kg در روز قرار گرفت. کاهش ادم قرنیه پیوندی و رفع واکنش التهابی اتاق قدامی و رسوبات کراتیک با این درمان به سرعت اتفاق افتاد. پس از دو هفته، پاسخ بالینی به حد مطلوب رسید و قرنیه به طور کامل شفاف شد (تصویر ۲).



تصویر ۲- پیوند قرنیه شفاف یک ماه پس از درمان موفق رد پیوند

نه ماه پس از حمله (اپیزود) اول، بیمار دوباره با علایم و نشانه‌های مشابه مربوط به ادم قرنیه پیوندی و رسوبات کراتیک محدود به محل گرفت مراجعه نمود (تصویر ۱). BSCVA در چشم راست او ۲۰/۶۰ بود. گرفت ادماتو با رسوبات کراتیک تازه و +۲ سلول‌های التهابی در اتاق قدامی چشم درگیر وجود داشت. رسوبات کراتیک با اندازه کوچک و محدود به منطقه تورم استرومال گرفت بودند. خط خدادوست دیده نشد. بیمار دوباره



تصویر ۱- ادم کامل قرنیه پیوندی بدون شواهدی از وسکولاریزاسیون ۱۴ ماه بعد از عمل DALK

اندوتلیال گرفت شده که مزیت اصلی و بالقوه DALK نسبت به PKP می‌باشد. به دلیل حفظ اندوتلیوم سالم، DALK به عنوان روش جراحی ارجح برای بسیاری از بیماری‌های قرنیه معرفی شده است. بر این اساس، واکنش ایمنی رد پیوند اندوتلیال پس از عمل DALK برای کراتوکونوس وجود ندارد. با این وجود، سه نوع رد استرومال، اپی‌تلیال، و ساب‌اپی‌تلیال ممکن است پس از DALK روی دهند.^۴ در مقایسه با PKP، عدم موفقیت پیوند پس از عمل LK پایین‌تر است. حمله (اپیزود) رد پیوند پس از DALK باید حداقل باشد اما همیشه شانس از دست دادن بینایی بازگشت ناپذیر ناشی از رد استرومال وجود دارد.^۵

عوامل موثر در رد استرومال پس از DALK به بخیه‌ها بستگی دارند. به طوری که بخیه‌های شل موجب رگ‌زایی (واسکولاریزاسیون) محیطی و ارتشاح سلول‌های التهابی در محل بخیه‌ها می‌شوند. رگ‌زایی (واسکولاریزاسیون) قرنیه که از قبل وجود داشته و کراتوکونژکتیویت بهاره، عوامل خطر دیگری هستند که برای رد پیوند پس از استفاده از تکنیک DALK گزارش شده‌اند.^۶ Feizi و همکاران^۸ در بررسی بیماران بعد از عمل جراحی DALK در موارد مبتلا به کراتوکونوس با و یا بدون سابقه

بحث

رد آلوگرافت، یکی از مهم‌ترین عوارض پس از هر نوع عمل پیوند می‌باشد. وقوع پس زدن پیوند قرنیه می‌تواند منجر به اختلال عملکرد موضعی یا کلی قرنیه شود که برخی مواقع بازگشت‌ناپذیر است. سطح اختلال حاصل، به میزان، مکان و طول مدت واکنش آلوایمیون پیش از تشخیص و درمان و هم‌چنین مکان و تراکم آنتی‌ژن‌های هدف در لایه‌های بافت پیوند شده بستگی دارد.^۹

رد گرفت قرنیه‌ای پس از عمل PKP به طور سنتی، بسته به مکان احتمالی شروع واکنش ایمنی، به انواع اپی‌تلیال، استرومال، اندوتلیال یا ترکیبی طبقه‌بندی می‌شود. به منظور بهبود شانس بقای گرفت و کاهش خطر رد گرفت اندوتلیال، امروزه جراحان قرنیه روش LK را پیشنهاد می‌کنند که به جایگزینی هدفمند بافت قرنیه آسیب دیده و عدم دستکاری بافت قرنیه سالم گفته می‌شود. اجتناب از وقوع رد پیوند اندوتلیال، مهم‌ترین عامل موثر در بهبود نتیجه نهایی عمل جراحی پس از کراتوپلاستی لاملار می‌باشد.^۵

در عمل جراحی به روش DALK، اندوتلیوم و غشاء دسمه گیرنده پیوند حفظ می‌شود. این موضوع منجر به حذف خطر رد

(واسکولاریزاسیون) و کدورت گرافت الزامی است.

رد استرومال قرنیه پیوندی پس از DALK می‌تواند با ویژگی‌های مشابه سایر موارد از جمله کراتیت و کراتوئیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس بروز کند. احتمال آلودگی با ویروس هرپس سیمپلکس از طریق قرنیه دهنده وجود دارد و می‌تواند باعث علایمی مشابه دفع پیوند شود. وجود ویروس هرپس به صورت اولیه و یا عود آن در قرنیه دهنده ممکن است منجر به تخریب سلول‌های اندوتلیوم و از کارافتادگی اولیه قرنیه پیوندی در موارد PKP و کراتیت بعد از پیوند قرنیه و التهاب ثانویه اندوتلیوم گیرنده در موارد DALK گردد.^{۱۱}

بیمار ما سابقه کراتوکنژنکتیویت آلرژیک و کراتیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس را نداشت. تشخیص ما برای رد پیوند استرومال در این بیمار و تمایز آن از عفونت هرپس سیمپلکس فقط براساس معاینه بالینی و پاسخ قابل ملاحظه به استروئید سیستمیک و موضعی بود.

بروز بالینی رد استرومال در این مورد مشابه مقالات انتشار یافته پیشین نبود زیرا در تمام آن‌ها نورگزیایی (نئوواسکولاریزاسیون) قابل ملاحظه بدون واکنش قابل توجه اتاق قدامی و فاقد KPs گزارش شده بود. رد گرافت هم‌چنان عارضه‌ای قابل ملاحظه پس از عمل DALK محسوب می‌گردد اما بیش تر موارد با تشخیص و درمان به موقع با بهبودی مطلوبی همراه است زیرا اندوتلیوم در این موارد درگیر نیست.

نتیجه‌گیری

گرچه واکنش ایمنی رد اندوتلیال پیوند پس از DALK به دلیل حفظ اندوتلیوم گیرنده وجود ندارد، رد استرومال قرنیه پیوندی پس از DALK می‌تواند با ویژگی‌های مشابه رد اندوتلیال قرنیه پیوندی بروز نماید و باید در تشخیص افتراقی سایر موارد از جمله کراتیت و کراتوئیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس در نظر گرفته شود.

کراتوکنژنکتیویت بهاره، نتایج بالینی مشابهی را گزارش کردند ولی مشکلاتی مانند رگ‌زایی (واسکولاریزاسیون) مسیر بخیه‌ها و آبرسه بخیه‌ها در مواردی با سابقه کراتوکنژنکتیویت بهاره بیش تر بوده است. دیگر عوامل خطر شامل PKP در چشم مقابل و کراتوکنژنکتیویت آتوپیک می‌باشند.

رد استرومال پس از DALK می‌تواند با ادم قرنیه و ارتشاح استرومال به همراه نورگزیایی (نئو واسکولاریزاسیون) محدود به منطقه گرافت بروز یابد. بیماران مبتلا به رد استرومال علائم چشمی آزاددهنده دارند که اغلب تشخیص صحیح داده نمی‌شوند. اما پاسخ فوری به شروع درمان صحیح با استروئیدها مشاهده شده است. اگر این عارضه تحت درمان قرار نگیرد یا به موقع تشخیص داده نشود، تداوم نشانه‌ها و علائم می‌تواند نتایج بینایی را به خطر اندازد. اسکار دائمی استرومال می‌تواند منجر به از دست رفتن بینایی قابل ملاحظه در این موارد گردد. اگر رد استرومال درست تشخیص داده نشده و یا به موقع درمان نشود می‌تواند شفافیت قرنیه پیوندی را به خطر اندازد. اما تشخیص فوری و درمان تهاجمی منجر به نتایج آناتومیک و بینایی مطلوب در این موارد می‌شود.^۷

ارزیابی رد پیوند استرومال پس از فمتو DALK با میکروسکوپ کانفوکال نشان‌دهنده ارتشاحات التهابی سلولی در نواحی ساب‌اپی‌تلیال و استرومای میانی بدون درگیری لایه اندوتلیوم می‌باشد.^{۱۰}

در مورد بیمار ما، رد استرومال با ادم استرومال و وقوع کدورت بسیار خفیف بدون نورگزیایی (نئوواسکولاریزاسیون) و شل‌شدگی بخیه‌ها بوده است. التهاب استروما موجب ادم استرومال می‌شود و می‌تواند عملکرد سلول‌های اندوتلیال را به خطر اندازد. واکنش التهابی اتاق قدامی می‌تواند به طور ثانویه نسبت به وقوع التهاب استرومال و گسترش آن به اتاق قدامی رخ دهد. تشخیص به موقع رد استرومال پس از عمل DALK و مدیریت فوری و دقیق آن برای جلوگیری از عواقب رد استرومال درمان نشده از جمله رگ‌زایی

منابع

1. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, et al. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:159-165.
2. Watson SL, Tuft SJ, Dart JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology.* 2006;113:556-560.
3. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:398-403.
4. Noble BA, Agrawal A, Collins C, et al. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea.* 2007;26:59-64.
5. Panda A, Vanathi M, Kumar A, et al. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:375-396.
6. Olson EA, Tu EY, Basti S. Stromal rejection following deep anterior lamellar keratoplasty: implications for postoperative care. *Cornea* 2012;31:969-973.
7. Fontana L, Parente G, Tassinari G.

- Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:117-124.
8. Feizi S, Javadi MA, Javadi F, Jafarinasab MR. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Keratoconic Patients with versus without Vernal Keratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10:112-117.
 9. Epstein AJ, de Castro TN, Laibson PR, et al. Risk factors for the first episode of corneal graft rejection in keratoconus. *Cornea* 2006;25:1005-1011.
 10. Mosca L, Fasciani R, Mosca L, et al. Graft rejection after femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty: report of 3 Cases. *Cornea.* 2011;30:912-916.
 11. Asim V Farooq, Deepak Shukla. Corneal latency and transmission of herpes simplex virus-1. *Future Virol.* 2011; 6(1): 101-108.