

Viêm nội mô giác mạc do *Cytomegalovirus*: Báo cáo một trường hợp biểu hiện lâm sàng hiếm gặp tại Khoa Mắt - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Cytomegalovirus corneal endotheliitis: A case report with rarely clinical findings in Ophthalmology Department, 108 Military Central Hospital

Đặng Thị Bích Thủy, Phạm Minh Thảo

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Viêm nội mô giác mạc do *Cytomegalovirus* (CMV) là tình trạng viêm nội mô giác mạc nguyên nhân do CMV. Đây là tình trạng bệnh lý với các đặc điểm tổn thương điển hình thường gặp như viêm giác mạc dạng đồng xu (coin-shaped keratic precipitate) và viêm dạng vạch thẳng (linear keratic precipitate). Hình thái viêm tỏa lan là hiếm gặp (diffuse form). Bệnh có thể kết hợp với tình trạng viêm dịch kính trước và tăng nhãn áp. Bên cạnh các virus như Herpes simplex virus (HSV) và Varicella zoster virus (VZV) - *Cytomegalovirus* cũng được cho là tác nhân gây bệnh nhờ xét nghiệm sinh học phân tử phản ứng chuỗi polymerase chain reaction (PCR) dịch tiền phòng. Bài báo của chúng tôi trình bày một ca lâm sàng hiếm gặp, biểu hiện lâm sàng viêm nội mô giác mạc hình thái tỏa lan, lấy dịch tiền phòng làm xét nghiệm PCR: Dương tính với CMV. Trên bệnh nhân viêm nội mô giác mạc do CMV này chúng tôi có một số bàn luận về chẩn đoán và điều trị.

Từ khoá: Viêm nội mô giác mạc, *Cytomegalovirus*, polymerase chain reaction.

Summary

Cytomegalovirus (CMV) corneal endotheliitis is an inflammation of corneal endothelium caused by CMV. It typically presents as coin-shaped keratic precipitates or linear keratic precipitates (KPs). CMV-related corneal endotheliitis rarely presents in diffuse form. It may be associated with anterior uveitis and raise intraocular pressure (IOP). Besides Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV) - CMV has been considered as an etiologic agent in patients with corneal endotheliitis owing to CMV DNA detected from the aqueous humour of the patient via polymerase chain reaction (PCR). In this paper, we present a rarely diffuse corneal endotheliitis patient with positive CMV based on PCR detection of CMV DNA and discuss some practical issues related to diagnosis and treatment of CMV corneal endotheliitis.

Keywords: Corneal endotheliitis, *Cytomegalovirus*, polymerase chain reaction.

1. Đặt vấn đề

Viêm nội mô giác mạc là tổn thương đặc trưng của nội mô giác mạc được Khodadoust và

Attarzadeh mô tả lần đầu tiên vào năm 1982. Tổn thương đặc trưng của bệnh lý này là phù giác mạc, những nếp gấp giác mạc, phản ứng nhẹ của tiền phòng, có thể kèm theo tăng nhãn áp (NA) hoặc phản ứng viêm của dịch kính trước [8]. Trước đây, nguyên nhân được cho là do nhiễm virus herpes simplex (HSV), virus varicella-zoster (VZV). Tuy nhiên,

Ngày nhận bài: 30/12/2019, ngày chấp nhận đăng: 7/1/2020

Người phản hồi: Đặng Thị Bích Thủy,

Email: hathuy130900@gmail.com, Bệnh viện TWQĐ 108

nhiều trường hợp có xét nghiệm âm tính với các virus này. Bệnh có tiên lượng xấu do tiến triển mất lớp nội mô giác mạc và kháng với các thuốc chống virus [5], [9]. Năm 2006, Noriko Koizumi và cộng sự đã thông báo trường hợp bệnh đầu tiên viêm nội mô giác mạc do *Cytomegalovirus* (CMV) [6].

Tùy theo tình trạng lắng đọng tế bào viêm tại giác mạc mà tạo nên hình thái dạng đồng xu điển hình (coin-shaped keratic precipitates) hoặc dạng vạch (linear keratic precipitates) hoặc hình thái viêm phù tỏa lan (diffuse form), đây là các hình thái hiếm gặp. Trong viêm nội mô giác mạc hình thái lan tỏa, biểu hiện phù tỏa lan toàn bộ giác mạc, nếp gấp giác mạc rải rác khắp vùng tổn thương [6]. Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu trường hợp bệnh nhân (BN) viêm nội mô giác mạc hình thái tỏa lan với biểu hiện lâm sàng hiếm gặp được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm dịch tiền phòng có phản ứng real-time polymerase chain reaction (PCR) dương tính với *Cytomegalovirus* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2. Ca lâm sàng

Bệnh nhân Nguyễn Thị H., nữ, 33 tuổi. Số hồ sơ: 18456390. Vào viện ngày 13/06/2018 với lý do đau đầu, mắt phải đỏ, nhìn mờ. Ra viện ngày 28/06/2018.

Bệnh sử: 3 ngày trước khi vào viện, BN cảm giác đau vùng đỉnh đầu, kèm theo căng tức mắt phải, đau tăng dần. Sau 1 ngày, mắt phải đỏ và nhìn mờ dần. Các triệu chứng ngày càng tăng. BN đã tra NaCl 0,9% nhưng không đỡ. BN đi khám phát hiện NA

26,5mmHg và đã được uống thuốc hạ NA trước khi vào viện.

Khám bệnh:

Toàn thân: Không sốt, không có bệnh mạn tính kèm theo.

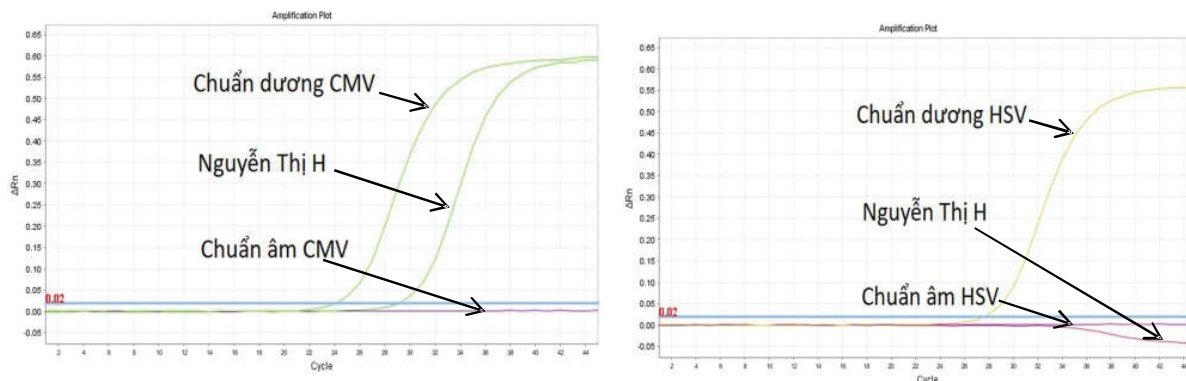
Khám mắt: Mắt phải (MP): Thị lực: ĐNT 3m. Nhãn áp: 20mmHg. Kết mạc cương tụ sâu. Giác mạc phù tỏa lan, nhiều bong biểu mô li ti, nếp gấp màng decemes rải rác khắp toàn diện giác mạc, không có tua sau giác mạc. Không phát hiện thấy tyndall tiền phòng. Đồng tử dẫn 2,5mm, phản xạ ánh sáng lười. Không khám được dịch kính và đáy mắt do giác mạc phù lan tỏa.

Mắt trái (MT): Bình thường.

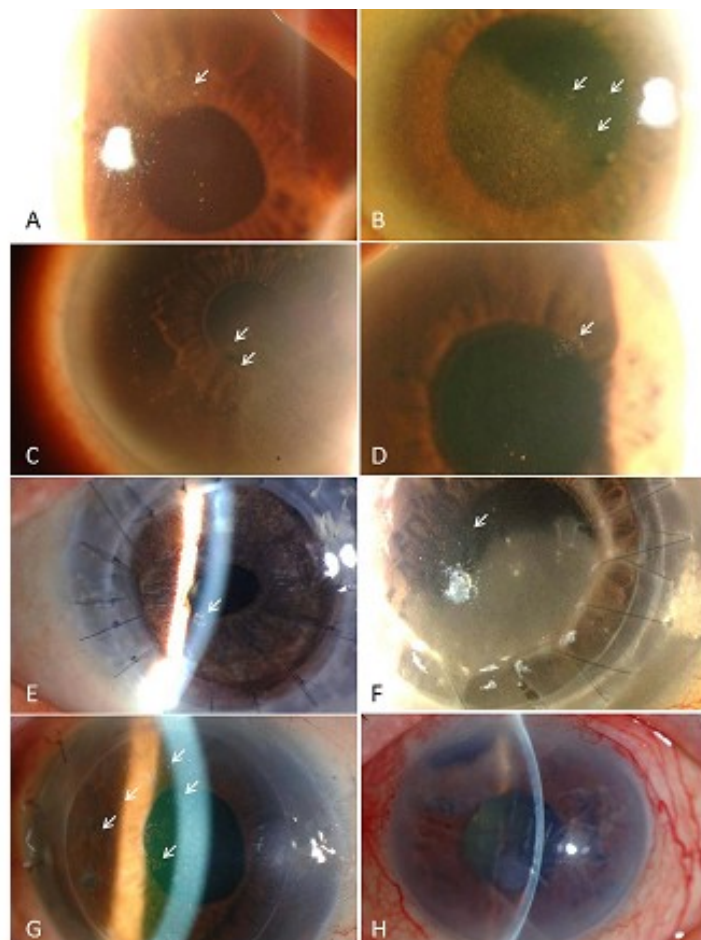
Chẩn đoán: MP: Tăng nhãn áp theo dõi Glôcôm thể mi.

Điều trị: Hạ nhãn áp (truyền manitol, uống acetazolamide, tra mắt timolol, maxitrol).

Sau 2 ngày điều trị: Phù giác mạc, bong biểu mô và nếp gấp giác mạc ngày càng tăng. NA 26 - 28mmHg. BN đã được làm xét nghiệm sinh học real-time PCR dịch tiền phòng. Kết quả: CMV dương tính và HSV âm tính. BN được điều trị bằng uống acyclovir 800mg x 3 viên/ngày, tra mắt mỡ acyclovir 0,3% x 5 lần/ngày, maxitrol x 3 lần/ngày. Sau 3 ngày điều trị, NA trở lại giới hạn bình thường. Tình trạng phù, bong biểu mô, nếp gấp decemes tại giác mạc giảm dần và hết hoàn toàn sau 2 tuần. BN ra viện sau 15 ngày và tiếp tục được điều trị ngoại trú uống acyclovir 200mg x 2 viên/ngày x 3 tháng. Sau 2 năm theo dõi định kỳ, không thấy bệnh tái phát.



Hình 1. Kết quả xét nghiệm CMV và HSV của BN Nguyễn Thị H.



Hình 2. Hình ảnh viêm nội mô giác mạc do *Cytomegalovirus*.

A-G. Viêm nội mô giác mạc do CMV điển hình: Tổn thương hình đồng xu (mũi tên trắng).

H: Viêm nội mô giác mạc do CMV không điển hình: Viêm giác mạc CMV không có tổn thương dạng đồng xu (coin-shaped lesions): Tổn thương phù giác mạc tỏa lan, nếp gấp màng decemes kèm theo viêm màng bồ đào trước mạn tính và tái phát, tăng nhãn áp thứ phát.

(Nguồn Noriko Koizumi, Tsutomu Inatomi và cộng sự [6])

3. Bàn luận

Khodadoust và Attarzadeh là người đầu tiên thông báo tình trạng phù giác mạc tái diễn cả 2 mắt với những nếp gấp giác mạc tương tự như đường thải ghép nội mô và được đặt cho là “bệnh lý nội mô giác mạc tự miễn”. Tuy nhiên, những quan sát sau đó thấy rằng ở một số BN đáp ứng với điều trị corticoid rất kém [8]. Thực tế này đã gợi ý rằng bệnh lý này có thể do nguyên nhân nhiễm trùng. Một vài nghiên cứu đã phát hiện thấy sự hiện diện của HSV, VZV tại nội mô giác mạc, thủy dịch và vùng bề và kèm theo viêm nội mô giác mạc. Kết quả này càng

được củng cố khi điều trị bằng thuốc kháng Herpes virus (HV) toàn thân và tại chỗ đã có cải thiện các triệu chứng. Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp khi xét nghiệm thủy dịch âm tính với HSV, VZV và đáp ứng kém với các thuốc chống HV. Những trường hợp này thường được chẩn đoán là viêm nội mô giác mạc tự phát và tiên lượng rất xấu [2]. Năm 2006, nhóm tác giả của Trường Đại học Kyoto đã thông báo một BN có viêm nội mô giác mạc có kết quả dương tính với CMV trong thủy dịch khi thực hiện xét nghiệm PCR. Đây chính là trường hợp bệnh đầu tiên viêm nội mô giác mạc do CMV được thông báo [6]. Trường hợp bệnh viêm nội mô giác mạc do

Cytomegalovirus thứ 2 được phát hiện bởi các tác giả của Trường Đại học Y Ehime trên BN đã ghép giác mạc. Gần đây, nhiều tác giả đã phát hiện bệnh lý này ở những BN có thiếu hụt miễn dịch đặc biệt là những BN AIDS bằng thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử PCR dịch tiền phòng [4], [10].

Đối với trường hợp bệnh của chúng tôi, giác mạc phù tỏa lan nhưng nổi trội hơn vẫn là kèm theo nhiều nếp gấp màng decemes dày đặc phân bố khắp diện giác mạc, không có tua sau giác mạc và có tăng NA. Đối chiếu với hội chứng Posner-Schlossman, dấu hiệu kinh điển phải có tăng NA và kèm theo tua màu nâu, xám, mặt sau phía dưới giác mạc. Chúng tôi cũng nghĩ đến khả năng BN mắc hội chứng này nên chỉ tra corticoid và điều trị hạ NA tích cực cả tại chỗ và toàn thân nhưng các triệu chứng bệnh không thuyên giảm. Đây là dấu hiệu chúng tôi chưa từng gặp trong thực hành lâm sàng. Tham khảo y văn [6], chúng tôi nhận thấy tổn thương viêm nội mô giác mạc do CMV có các đặc điểm tổn thương thường gặp như viêm giác mạc dạng đồng xu và viêm dạng vạch thẳng, tuy nhiên, cũng có dạng phù giác mạc lan tỏa không điển hình nhưng hiếm gặp (Hình 1). Bệnh có thể kết hợp với viêm màng bồ đào trước mạn tính và tái phát, mất các tế bào nội mạc giác mạc và có thể kèm theo tăng NA hoặc phản ứng viêm của dịch kính trước.

Sau khi BN được điều trị theo phác đồ của hội chứng Posner-Schlossman không đỡ, chúng tôi đã quyết định chọc dịch tiền phòng làm xét nghiệm PCR: Kết quả dương tính với *Cytomegalovirus*. Điều này cho phép chúng tôi điều trị theo hướng thuốc kháng virus và các triệu chứng bệnh thoái lui nhanh chóng. Tuy nhiên, chúng tôi không dùng Ganciclovir (do thuốc bảo hiểm y tế không có) mà chỉ điều trị acyclovir 800mg × 3 viên/ngày đường uống kết hợp tra mỡ acyclovir 0,3% × 5 lần/ngày và tra corticoid × 3 lần/ngày. Sau 1 ngày điều trị, NA đã trở lại giới hạn bình thường nên dừng tra thuốc hạ NA. Theo thời gian, tình trạng phù giác mạc và nếp gấp màng decemes giảm nhanh. Giác mạc trở lại trong bình thường sau 10 ngày điều trị. Như đã nói ở phần trên, theo các tác giả viêm nội mô giác mạc do virus thường có dạng hình đồng tiền hoặc dạng vạch và

thường kết hợp với tăng NA - NA tăng được cho là do nhiễm virus vùng bề. Như vậy, viêm nội mô giác mạc hình thái tỏa lan như trường hợp BN của chúng tôi là hiếm gặp. Những triệu chứng này dễ nhầm với các bệnh lý khác đặc biệt là hội chứng Posner-Schlossman. Nếu không được phát hiện tìm nguyên nhân gây bệnh sớm thì sẽ dẫn đến mất tế bào nội mô giác mạc, tiên lượng xấu. Một số tác giả cũng đều lưu ý rằng phải chẩn đoán chính xác virus là nguyên nhân gây nên hội chứng Posner-Schlossman và có thể cũng là nguyên nhân gây nên bệnh lý viêm nội mô giác mạc hay hai bệnh lý này chính là một. Tuy nhiên, hiện nay các tác giả cũng chưa xác định được các hội chứng này có thể chỉ là một bệnh. Thực tế cho thấy nhiều trường hợp BN có hội chứng Posner-Schlossman khi xét nghiệm PCR thủy dịch tiền phòng âm tính với cả 3 loại virus HSV, VZV và CMV. Ngược lại, trường hợp BN của chúng tôi, khi chỉ điều trị hạ NA và chống viêm, tình trạng mắt bệnh không thuyên giảm nhưng khi điều trị kháng virus bệnh thoái lui nhanh. Nhưng điều chúng tôi cần nói đến là hình thái lâm sàng phù tỏa lan toả không gợi ý đến bệnh lý viêm nội mô do virus để nhanh chóng làm xét nghiệm tìm nguyên nhân. Do dấu hiệu lâm sàng hiếm gặp và diễn biến bệnh không thuận lợi mặc dù đã điều trị hạ NA và chống viêm. Chúng tôi đã tiến hành xét nghiệm PCR dịch tiền phòng để có hướng chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh và điều trị kịp thời. Nếu chỉ dựa vào các triệu chứng lâm sàng kinh điển của viêm nội mô giác mạc thông thường hoặc chỉ điều trị giảm triệu chứng, việc chẩn đoán có thể bị chậm trễ, quá trình bệnh lý kéo dài gây mất tế bào nội mô, phù giác mạc kéo dài sẽ dẫn đến tình trạng đục giác mạc không hồi phục. Do vậy, bài học kinh nghiệm được rút ra trong trường hợp này là đứng trước một trường hợp phù giác mạc tỏa lan, có nếp gấp màng decemes và tăng NA, không có tua mặt sau giác mạc và không đáp ứng với điều trị corticoid thì các bác sĩ phải đề phòng viêm nội mô giác mạc do virus và phải chọc dịch tiền phòng làm xét nghiệm PCR đầy đủ cả 3 loại virus HSV, VZV, CMV (Hình 2).

Điều trị viêm nội mô giác mạc do CMV với mục tiêu là chống nhiễm trùng và chống viêm. Chiến

lược điều trị cả toàn thân và tại chỗ. Ganciclovir là thuốc chống virus mạnh được sử dụng để điều trị và dự phòng nhiễm CMV và họ HV. Bằng việc ức chế polymer DNA virus, ganciclovir ngăn chặn sự nhân lên DNA của virus, bắt giữ thay thế virus [1, 7]. Koizumi và cộng sự đã điều trị ganciclovir cho 8 BN viêm nội mô giác mạc do CMV. Tất cả những BN này đáp ứng tốt với điều trị. 7 BN nhận được liều ganciclovir 5 - 10mg/kg cân nặng đường tĩnh mạch, 1 BN uống với liều 1500mg/ngày. Tất cả các BN kết hợp tra corticoid, 4 BN tra acyclovir 0,3%, 3 - 5 lần/ngày, 4 BN tra ganciclovir 0,5%, 6 - 8 lần/ngày [7]. Trong nghiên cứu của Anshu và cộng sự, 4 BN viêm nội mô giác mạc có ghép nội mô giác mạc, được uống ganciclovir 900mg, 2 lần/ngày trong 6 tuần. Sau đó, duy trì uống 900mg, 1 lần/ngày trong 6 tuần. Tất cả các BN đáp ứng tốt với điều trị. Trong số đó, 3 BN duy trì được sự trong của giác mạc. Sau khi kết thúc đợt điều trị, có 2 mắt bệnh tái phát. Thời gian tái phát trung bình là 8 tháng. Tác giả nhấn mạnh rằng viêm nội mô giác mạc đáp ứng tốt với điều trị ganciclovir nhưng có thể tái diễn sau khi ngừng điều trị [3]. Đối với BN của chúng tôi, do điều kiện kinh tế của nước ta lúc đó, thuốc ganciclovir không có mặt tại thị trường. Vì vậy, chúng tôi điều trị với acyclovir, như với một nhiễm virus thông thường. Rất may là đối với trường hợp BN cụ thể này đã đáp ứng tốt với điều trị. Theo chúng tôi, việc phát hiện sớm, đúng nguyên nhân gây bệnh và điều trị kịp thời có thể cũng là một yếu tố giúp cho quá trình đáp ứng với điều trị được thuận lợi.

4. Kết luận

Viêm nội mô giác mạc do *Cytomegalovirus* là tình trạng bệnh lý với các đặc điểm tổn thương thường gặp như viêm giác mạc dạng đồng xu hoặc dạng vạt. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng hiếm gặp có thể phù giác mạc lan toả, nhiều nếp gấp màng decemes, có thể kèm theo tăng nhãn áp và mất các tế bào nội mô giác mạc hoặc phản ứng viêm của dịch kính trước. Bên cạnh một số virus thông thường, *Cytomegalovirus* phải được cân nhắc là tác nhân gây viêm nội mô giác mạc. Viêm nội mô giác mạc do CMV đáp ứng tốt với điều trị ganciclovir toàn thân và tại chỗ, kết hợp với tra corticoid.

Tài liệu tham khảo

1. Abdullah A (2013) *Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: A review article*. Saudi Journal of Ophthalmology 27: 47-49.
2. Amano S, Oshika T, Kaji Y et al (1999) *Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis*. Am. J. Ophthalmol 127: 721-722.
3. Anshu A, Chee SP, Mehta JS, Tan DT (2009) *Cytomegalovirus endotheliitis in Decemet's stripping endothelial keratoplasty*. Ophthalmology 141: 64-69.
4. Chee SP, Bacsal K, Jap A et al (2007) *Corneal endotheliitis associated with evidence of Cytomegalovirus infection*. Ophthalmology 114: 798-803.
5. Joye A, Gonzales JA (2018) *Ocular manifestations of Cytomegalovirus in immunocompetent hosts*. Curr Opin Ophthalmol 29(6): 535-542.
6. Koizumi N, Tsutomu Inatomi et al (2015) *Clinical features and management of Cytomegalovirus corneal endotheliitis: Analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study*. Br.J. Ophthalmol 99: 54-58.
7. Koizumi N, Suzuki T, Uno T et al (2006) *Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis*. Am. J. Ophthalmol 141: 564-565.
8. Khodadoust AA, Attarzadeh A (1982) *Presumed autoimmune corneal endotheliopathy*. Am. J. Ophthalmol 93: 718-722.

-
9. Robin JB, Steigner JB, Kaufman HE (1985) *Progressive herpetic corneal endotheliitis*. Am. J. Ophthalmol 100: 336-337.
 10. Suzuki T, Hara Y, Uno T, Ohashi Y (2007) *DNA of Cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis following penetrating keratoplasty*. Corneal 26: 370-372.