

Coexisting HSV and HPV Infection in a Patient with Job's Syndrome

Baradran Rafie AR, MD; Akbari M, MD*

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: mitra.akbari20@gmail.com

Purpose: A 12 year-old boy and a known case of Job's syndrome presented with a large conjunctival mass which represented coexistence of HPV and HSV infections.

Case Report: The presence of HPV virus within these lesions was confirmed by biopsy and DNA analysis. The mass lesions did not respond to anti-HPV therapy with topical interferon- 2b, oral cimetidine and oral acyclovir, but improved promptly with antiviral therapy with intravenous acyclovir administered for cutaneous herpetic lesions. HSV infection was diagnosed clinically by the typical extensive epithelial dendritic lesion over the conjunctival mass and its dramatic response to IV acyclovir.

Conclusion: Based on our results and on the relevant literature we propose an immunological mechanism for this unique manifestation of coexisting herpes simplex virus and human papilloma virus infections in hyper-IgE syndrome.

Keywords: Conjunctival Mass, HPV, HSV, Job's Syndrome

• Bina J Ophthalmol 2013; 18 (4): 464-467.

Received: 23 February 2013

Accepted: 20 May 2013

رخداد هم‌زمان عفونت‌های HSV و HPV در بیمار مبتلا به سندرم Job

دکتر علیرضا برادران رفیعی^۱ و دکتر میترا اکبری^{۲*}

هدف: معرفی یک مورد رخداد هم‌زمان عفونت‌های HSV و HPV در بیمار مبتلا به سندرم Job به صورت ظهور یک توده ملتحمه.

معرفی بیمار: پسر ۱۲ ساله‌ای با توده‌ی بزرگ ملتحمه چشم چپ مراجعه نمود. وی مورد شناخته شده مبتلا به سندرم Job بود. وجود ویروس HPV در این ضایعه، با کمک بیوپسی و مطالعات آنالیز DNA (Line Prob Assay) به اثبات رسید. این توده با درمان توسط داروهای ضد HPV و اینترفرون- ۲b موضعی و سایمیتیدین خوراکی و آسیکلوویر خوراکی پاسخ نداد ولی بلافاصله با داروی ضدویروسی آسیکلوویر وریدی که برای ضایعات هرپس پوستی بیمار تجویز شده بود بهبود یافت. تشخیص عفونت HSV به صورت بالینی با وجود ضایعات دندریتیک اپی‌تلیال بر سطح ضایعه ملتحمه و پاسخ بسیار سریع به آسیکلوویر وریدی مطرح شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های حاصل شده و همچنین براساس مقالات مرتبط، برای این تظاهرات بالینی هم‌زمان و غیرمعمول عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس و ویروس پاپیلومای انسانی در سندرم Hyper-IgE، می‌توان یک سازوکار ایمنولوژیک را پیشنهاد نمود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۸، شماره ۴: ۴۶۴-۴۶۷.

• پاسخ‌گو: دکتر میترا اکبری (email: mitra.akbari20@gmail.com)

دریافت مقاله: ۵ اسفند ۱۳۹۱

تایید مقاله: ۳۰ اردیبهشت ۱۳۹۲

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- چشم‌پزشک- فلوشیپ بیماری‌های قرنیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

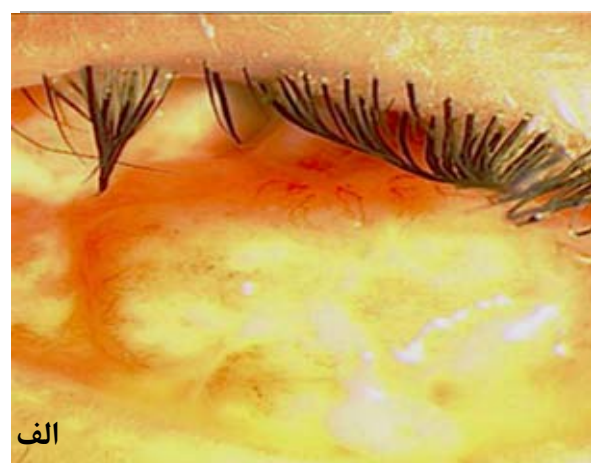
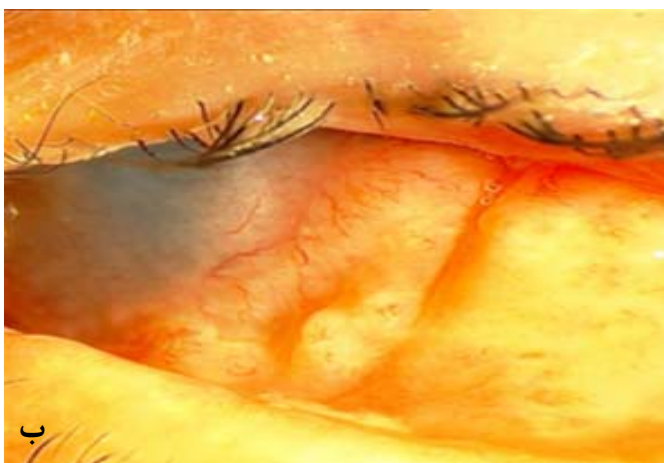
هایپرایمنوگلوبولینمی E (HIE) یا سندرم "Job"، برای نخستین بار در سال ۱۹۹۶ توسط Davis و همکاران معرفی شد. این بیماری اغلب در زمان کودکی آغاز شده و گاهی به صورت فامیلی بروز می‌کند و ویژگی آن مقدار زیاد IgE در سرم خون، درماتیت (التهاب پوست) مزمن و عفونت‌های چرکی عودکننده می‌باشد.^۱ پیش‌تر گزارشی از یک بیمار مبتلا به سندرم Hyper-IgE با تظاهرات بالینی غیرمعمولی از عفونت و وروس هرپس سیمپلکس (HSV) در پوست که به صورت توده‌ای در پشت گوش تظاهر یافته بود، منتشر شد.^۲ در گزارش حاضر یک مورد بیمار مبتلا به سندرم Hyper-IgE را که به صورت هم‌زمان به عفونت‌های HSV و HPV مبتلا بود و این ضایعه به صورت یک توده در ملتحمه وی بروز کرده بود، معرفی می‌شود. احتمال می‌رود نقص سیستم ایمنی، مسؤول وقوع تظاهرات غیرمعمول عفونت‌های هم‌زمان HPV و HSV باشد.

معرفی بیمار

پسر ۱۲ ساله‌ای با یک ضایعه توده مانند در ملتحمه چشم چپ که طی مدت زمان کوتاهی رشد کرده بود، به درمانگاه قرنیه بیمارستان لبافی‌نژاد مراجعه نمود. این ضایعه لوبوله و دارای عروق مارپیچی (زیگزاگی) بود و بخش‌های نازال، تمپورال، بالا و پایین ملتحمه بولبار و فورنیکس‌ها را درگیر کرده بود. بیمار سابقه التهاب عودکننده قرنیه ناشی از هرپس سیمپلکس در همین چشم را در سالیان گذشته ذکر می‌کرد.

وی در سن ۶ سالگی به علت ضایعات ناشی از کراتیت هرپس سیمپلکس (HSK) در همین چشم، مورد عمل کراتوپلاستی (PK) قرار گرفته بود ولی عمل پیوند قرنیه با شکست مواجه شده بود و کدورت کامل و رگ‌زایی (واسکولاریزاسیون) برجای مانده بود. عفونت‌های مکرر ناشی از هرپس سیمپلکس در قرنیه پیوند شده بیمار رخ داده بود. چشم راست بیمار کاملاً سالم بود. تاریخچه قبلی بیمار حاکی از آن بود که وی از دوران کودکی از ضایعات پوستی اگزمایی و عفونت‌های مکرر پوستی، عفونت‌های سینوپولمونری (ریه- سینوس پارانازال) و هم‌چنین عفونت عمومی و عودکننده HSV رنج می‌برده است. در سن سه سالگی، پس از این که مشخص شد مقدار ایمنوگلوبولین سرم وی بالا است، با وجود سایر تظاهرات بالینی بیماری در وی، تشخیص بیماری Hyper IgE برای او مطرح شد. سابقه مشکلات مشابه در اعضای خانواده وی وجود نداشت. او به عنوان یکی از افراد مبتلا به این سندرم نادر نقص ایمنی شناخته شده بود.

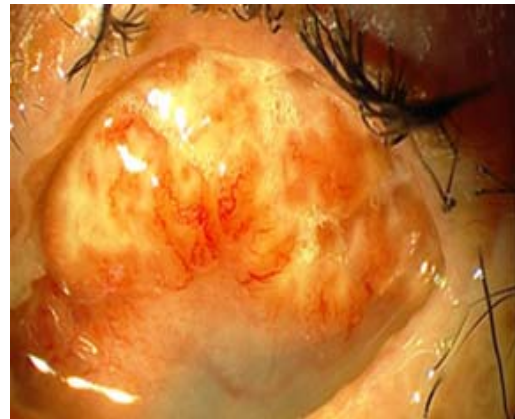
تشخیص افتراقی‌های مطرح شده برای این بیمار شامل تومور لنفوییدی ملتحمه، پاپیلومای ملتحمه و OSSN (نئوپلازی بافت سنگفرشی سطح چشم) بود. برای تشخیص قطعی، از ملتحمه بیوپسی به عمل آمد که نتایج آن عبارت بود از یک بافت ملتحمه ملتهب با انفیلتراسیون سلول‌های التهابی حاد و مزمن به درون لایه لامینا پروپریا و وجود تعداد زیادی سلول ائوزینوفیل در این ارتشاحات. گزارش آسیب‌شناسی ضایعه، التهاب ائوزینوفیلی ملتحمه با هایپرپلازی کاذب اپی‌تلیوم سطحی بود. در بررسی آنالیز DNA با متد Line Prob Assay، ژنوتیپ ۵۲ HPV (پرخطر) گزارش گردید.



تصویر ۱- توده ملتحمه در ناحیه بولبار و فورنیکس چشم چپ (الف و ب)

آسیکلوویر (۲۰۰ میلی گرم سه بار در روز) استفاده نمودیم. بیمار به مدت ۳ ماه زیر نظر بود و در این مدت پاسخ بالینی واضحی در درمان با داروهای ضد HPV و آسیکلوویر حاصل نشد. مرحله بعدی درمان، برداشتن ضایعه بود. در این هنگام در پوست سر و گردن بیمار عفونت هرپسی راجعه رخ داد.

در مرحله سیستمیک بیماری هرپس، پزشک متخصص کودکان بیمار را بستری و برای وی، آسیکلوویر وریدی با دوز بالا (۶۰۰ میلی گرم سه بار در روز) تجویز نمود. چند روز پس از مصرف آسیکلوویر وریدی، اندازه ضایعه به میزان قابل توجهی کاهش یافت. با مصرف یک دوره درمانی دیگر از این دارو، ضایعه به کلی محو شد (تصویر ۳). بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که HSV عامل بیماری زای مسوول ایجاد ضایعه بوده که به صورت همزمان با HPV در ایجاد این توده ملتحمه موثر بوده است.

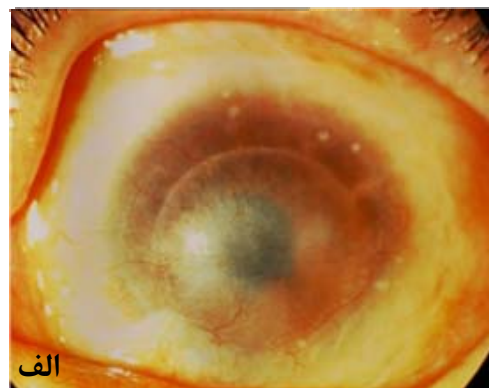


تصویر ۲- عروق مارپیچی در ضایعه ملتحمه بولبار فوقانی

ما از اینترفرون- $\alpha 2b$ موضعی (۱۰۰۰۰۰ U/ML) و سایمتیدین خوراکی (۲۰۰ میلی گرم، ۴ بار در روز) به عنوان درمان HPV و با شک بالینی از عود HSV از داروی خوراکی



تصویر ۳- نمای از ضایعه پس از درمان با آسیکلوویر وریدی (الف و ب)



است^۴ ولی مطالعات اخیر به این نکته اشاره کرده اند که در این بیماری نسبت سلول های T helper^۱ به T helper^۲ تغییر می کند که سیتوکین ها در این امر نقش موثری دارند.^۵ این سندرم به طور معمول با بدخیمی های لنفوبیدی همراه است مانند موردی که در سال ۱۹۹۸ توسط کلارک و همکاران^۶ گزارش شد و در مورد مذکور این سندرم با کارسینومای سلول های سنگفرشی ولو (Vulva) همراه بود. نقص سیستم ایمنی در این بیماران را می توان به سازوکارهای متعددی نسبت داد که شامل اختلال در کموتاکسی گرانولوسیت ها، تولید آنتی بادی های معیوب، کاهش تولید یا حساسیت (واکنش پذیری) به سیتوکین ها و ناهنجاری در عملکرد لنفوسیت های T می باشد.^۵

بحث

سندرم Job یا سندرم Hyper-IgE، یک بیماری مادرزادی نقص سیستم ایمنی است که ویژگی آن تظاهرات بالینی شبه آلرژیک و حساسیت به عفونت های باکتریایی خارج سلولی، قارچ ها و ویروس ها می باشد.^۳ تظاهرات بالینی آلرژیک عبارتند از ضایعات پوستی شبه درماتیت آتوپیک و مقادیر بالای ایمنوگلوبولین E در سرم بیماران. اغلب عفونت های باکتریایی خارج سلولی به وسیله استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می شوند که نسبت به حالت طبیعی با التهاب خفیف تری همراه هستند. مشکلات چشمی این بیماران شامل گرانولاسما، شالازیون های بزرگ، تومورهای غیرمتداول پلک و استرابیسم می باشد. تاکنون علت این سندرم مشخص نشده

هم‌زمانی وقوع عفونت‌های HSV و HPV

احتمال می‌رود این توده ملتحمه از پاسخ غیرطبیعی میزبان به وقوع هم‌زمان عفونت توسط ویروس‌های HSV و HPV ایجاد شده باشد. این اندیشه با پس‌رفت توده در پاسخ به داروی ضدویروس (آسیکلوویر وریدی)، بعد از نتیجه ناموفق درمان برای HPV (به تنهایی)، مطرح می‌شود. وجود HPV با کمک مطالعه ویروس‌شناسی نمونه بافتی ثابت شد ولی با وجود ضایعات دندریتیک وسیع بر سطح ضایعه و پس از ایجاد پاسخ سریع و موثر با آسیکلوویر وریدی، نقش بیماری‌زایی HSV از نظر بالینی مطرح می‌شود.

محدودیت اصلی ما در این بررسی، عدم انجام آزمایش ویروس‌شناسی جهت تایید ویروس هرپس سیمپلکس بر روی نمونه بافتی می‌باشد ولی با وجود شواهد بالینی قوی، حضور این ویروس و نقش بیماری‌زایی آن مطرح می‌شود.

نتیجه‌گیری

شناسایی نقش HSV در ایجاد این توده ملتحمه، یک چالش تشخیصی می‌باشد و باید وجود عفونت هم‌زمان HPV با این ویروس (HSV) را مدنظر قرار داد و آن را از سایر احتمالات مثل عفونت با HPV تمایز داد و درمان مناسب را انتخاب کرد و از درمان‌های غیرضروری و غیرموثر مثل Debulking ضایعه اجتناب نمود. این گزارش بیانگر اولین مورد وقوع هم‌زمان و غیرمعمول ویروس‌های HSV و HPV در ارتباط با ایجاد یک ضایعه توده مانند ملتحمه در بیمار مبتلا به سندرم Hyper-IgE می‌باشد که به سرعت به درمان با آسیکلوویر وریدی که برای ضایعات هرپس پوستی بیمار تجویز شده بود پاسخ داد.

در یک گزارش مورد، در دختر ۷ ساله‌ای مبتلا به این سندرم، ویروس هرپس سیمپلکس مسوول بروز ضایعات توده‌ای غیرمعمول و بزرگ در سوراخ بینی و پشت گوش بود. وجود ویروس هرپس سیمپلکس در این ضایعات با بیوپسی و مطالعات ایمنوهیستوشیمی به اثبات رسیده بود. بررسی‌های ایمونولوژیک، کاهش کمی را در تعداد سلول‌های CD4 نشان داد. نویسندگان این مقاله برای تظاهرات بالینی غیرمعمول ویروس هرپس سیمپلکس در این سندرم، یک سازوکار ایمونولوژیک پیشنهاد نمودند^۲. جالب این که، در دو بیمار مبتلا به ایدز ارتباط مشابهی بین کاهش تعداد سلول‌های CD4 و اختلال در سیستم ایمنی میزبان و ایجاد ضایعات غیرمعمول ناشی از HSV مشاهده شد^۶.

ویروس پاپیلوما‌ی انسانی، به گروهی از ویروس‌ها اطلاق می‌شود که انواع آن به بیش از ۱۰۰ نوع می‌رسد و بر اساس ارتباط آن‌ها با سرطان، به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم می‌شوند. ویروس‌های پاپیلوما‌ی انسانی نوع ۶ و ۱۱ مسوول ایجاد ضایعات ملتحمه می‌باشند^۷. سندرم نقص سیستم ایمنی باعث افزایش آسیب‌پذیری با این عامل ویروسی شده و احتمال سرطان‌زایی با این عفونت را می‌افزاید.

ویروس پاپیلوما مسوول ۱۰-۷ درصد از تومورهای ملتحمه در کودکان می‌باشد. استفاده از داروهایی مانند الفا اینترفرون و میتوماکسین - C جهت درمان با موفقیت همراه بوده است. موثرترین شیوه درمانی، خارج نمودن ضایعه و استفاده از کرایوتراپی (سرمدارمانی) در قاعده و اطراف ضایعه می‌باشد^۸. سایمتیدین خوراکی می‌تواند به عنوان یک ایمونومدولاتور عمل کند و روش سیستمیکی برای درمان محسوب می‌شود. در بیمار ما، از مطالعات ایمنوهیستوشیمی نمونه بافتی، ژنوتیپ پرخطر HPV۵۲ حاصل شد.

منابع

1. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: recurrent, "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-1015.
2. Hershko K, Hershko A, Leibovici V, et al. Herpes simplex virus infection in a hyper-ige patient: appearance of unusual mass lesions. *Acta Derm Venereol* 2002;82:204-205.
3. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:133-141.
4. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250:25-32.
5. Geha RS, Reinherz E, Leung D, McKee KT. Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Clin Invest* 1981;68:783-791.
6. Weaver G, Kostman JR. Inoculation herpes simplex virus infections in patients with AIDS: unusual appearance and location of lesions. *Clin Infect Dis* 1996;22:141-142.
7. Sjo NC, Buchwald CV, Cassonnet P, et al. Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma. Types and frequencies in a large series. *Br J Ophthalmol* Dec. 13, 2006.
8. Muralidhar R, Sudan R, Bajaj MS, Sharma V. Topical interferon alpha-2b as an adjunctive therapy in recurrent conjunctival papilloma. *Int Ophthalmol* 2009;29:61-62.
9. Shields CL, Lally MR, Singh AD, et al. Oral cimetidine (Tagamet) for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:362-364.