

## Epstein Barr Virüs Kronik Stromal Keratit Reaktivasyonunda Değişen Korneal Bulgular: Olgu Sunumu♦

Erdal Aytuluner (\*), Ercan Mensiz (\*\*), Buket Cicioğlu Arıdoğan (\*\*\*), Selçuk Kaya (\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** EBV stromal keratit sekellerinin takibinde reaktivasyon görülebileceğini ve bunun değişen korneal bulgularla takip edilebileceğini vurgulamak.

**Yöntem:** On yıllık olgu takibi.

**Bulgular:** 10 yıl önce sekiz yaşındaki kız çocuğu bilateral korneal ödem ve görme azalması ile başvurmuştu. Korneal ödemi limbustan limbusa uzanıyordu ve buna 360 derecelik derin intrastromal neovaskülarizasyon eşlik ediyordu. Epitel hasarı yoktu. Düzeltilmiş görme keskinlikleri sağda 0.6 solda 0.5 idi. serolojik tetkiklerinde HSV, VDRL ve TPHA non-reaktif idi, Paul Bunnel testi pozitif. Hikayesinde grip benzeri hastalık anamnezi ve göz enflamasyonu yoktu. Prednisolone acetate % 1 saat başı tedavi ile 2. ay sonunda görme keskinlikleri 0.9/0.9 oldu.

Kontrollar sırasında periferik korneaya doğru artan yaygın stromal opasifikasyon kaldığı ve stromal opasifikasyon düzeyinde hayalet damarların varlığı gözlemlendi. Korneal santral kalınlık stromal atrofiye bağlı olarak azalma (sağ: 396µ; sol: 423 µ) gösteriyordu.

Kasım 2002'deki kontrolunda görmede azalma (Sağ-sol 0.7) yakınması ile başvuran olguda biyomikroskopik olarak santral kornealarda bulanıklık ve ultrasonik pakimetri santral kornealarda (Sağ: 554µ; sol 526 µ) olarak tespit edildi. Serolojik olarak EBV viral kapsid antijen IgG: 115 uarb/ml ve IgM 1.374 OD (cut off: 0.270) bulundu. İki aylık tedavi (4 gün saat başı, 10 gün 8x1 diğer günler 4x1 prednisolon acetate %1) sonrasında IgG 46 uarb/ml, IgM güçlükle tespit edilebilir düzeyde idi. Santral korneal kalınlıklar sağ: 392µ sol: 404 µ düzeyine çekildi ve görme keskinlikleri 0.9 düzeyine çıktı.

**Yorum:** EBV stromal keratit sekelli hastaların takibinde görme azalması ile birlikte santral korneal kalınlıklardaki artma reaktivasyonu akla getirmeli serolojik testlerle durum doğrulanmalıdır. Reaktivasyonun gerileme süreci korneal kalınlıkların ve serolojik testlerdeki değerlerin azalması ile takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Epstein Barr virus, stromal keratit

(\*) Uz. Dr., S. Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

(\*\*) Yrd. Doç. Dr., S. Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

(\*\*\*) Yrd. Doç. Dr., S. Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

♦ Bu çalışma XXXVII. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 4-8 Ekim 2003 İstanbul'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Erdal Aytuluner, Hastane Cad. 21/1, Isparta  
E-posta: eaytuluner@ttnet.net.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 20.10.2003  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 05.07.2004  
Kabul Tarihi: 20.08.2004

**SUMMARY****Changing Corneal Findings in Reactivation of Epstein-Barr Virus Chronic Stromal Keratitis**

**Purpose:** To emphasize that EBV stromal keratitis sequela may show reactivation during follow up and this can be followed by changing corneal findings.

**Method:** Ten years of follow up.

**Findings:** An 8 years old girl was applied with bilateral corneal edema and visual loss 10 years ago. Corneal edema was extending limbus to limbus and 360 degrees of deep intrastromal neovascularization was accompanying to edema. There was no epithelial disturbance. Best corrected visual acuities were 0.6/0.5. In serology HSV, VDRL and TPHA were non-reactive, Paul-Bunnell test was positive. There was no flu-like illness or ocular inflammation. Visual acuities rised to 0.9/0.9 at the end of 2 months with prednisolone acetate 1 % every hour.

In controls it is observed that a widespread stromal opacification and ghost vessels were present. Corneal central thickness showed a decrease (Right:396µ, left: 423µ) due to stromal atrophy.

In the case applied with visual acuity decrease (0.7/0.7) in control in November 2002, a central corneal thickening (right: 554µ; left: 526 µ) and cloudiness was determined. EBV viral capsid antigen Ig G was: 115 uarb/ml and IgM was: 1.374 OD (cut off: 0.270). After two months of treatment IgG was: 46 uarb/ml Ig M was hardly detectable. Central corneal thickness reversed to 392µ/ 404 µ), and visual acuities rised to 0.9.

**Comment:** In follow-up of patients with EBV stromal keratitis visual disturbances together with corneal thickness rise should remind a reactivation and should be confirmed with serology.

**Key Words:** Epstein Barr virus, stromal keratitis

**GİRİŞ**

Epstein Barr Virüsü (EBV) enfeksiyöz mononükleozusun (EM)'un en sık etyolojik ajanı olup Herpes virüslerden bir DNA virusudur. EM ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopati triadı ile karakterizedir. Serolojik tanı EBV-spesifik antijenlere karşı antikor tespitine dayanır (1). EBV lenfoid ve epitelyal maligniteleri de içeren çeşitli insan tümörleri ile ilişkilidir (2). EBV'ne bağlı EM'a atfedilen oküler ön segment hastalıkları arasında folliküler konjonktivit, üveit, oküloglandüler sendrom, dendritik epitelyal keratit ve stromal keratit yer alır (3). Bu olgu sunumunda 10 yıldır takipte olan bir hastada bilateral stromal keratit sekeline reaktivasyon ve tedavisi bildirilmektedir

**OLGU SUNUMU**

Sekiz yaşında bir kız çocuğu 10 yıl önce bilateral yaygın korneal ödem ve görme azalması ile başvurdu. Ödem bilateral limbustan limbusa yaygınlık gösteriyordu ve 360 derecelik derin intrastromal neovaskülarizasyon eşlik ediyordu. Epitel bütünlüğü korunmuştu. Ön segment heriki gözde de sakindi. Diğer yönlerden oküler muayene bulguları normaldi. Düzeltilmiş görme keskinlikleri (DGK) 6/10 ve 5/10'du. Serolojik tetkiklerde Her-

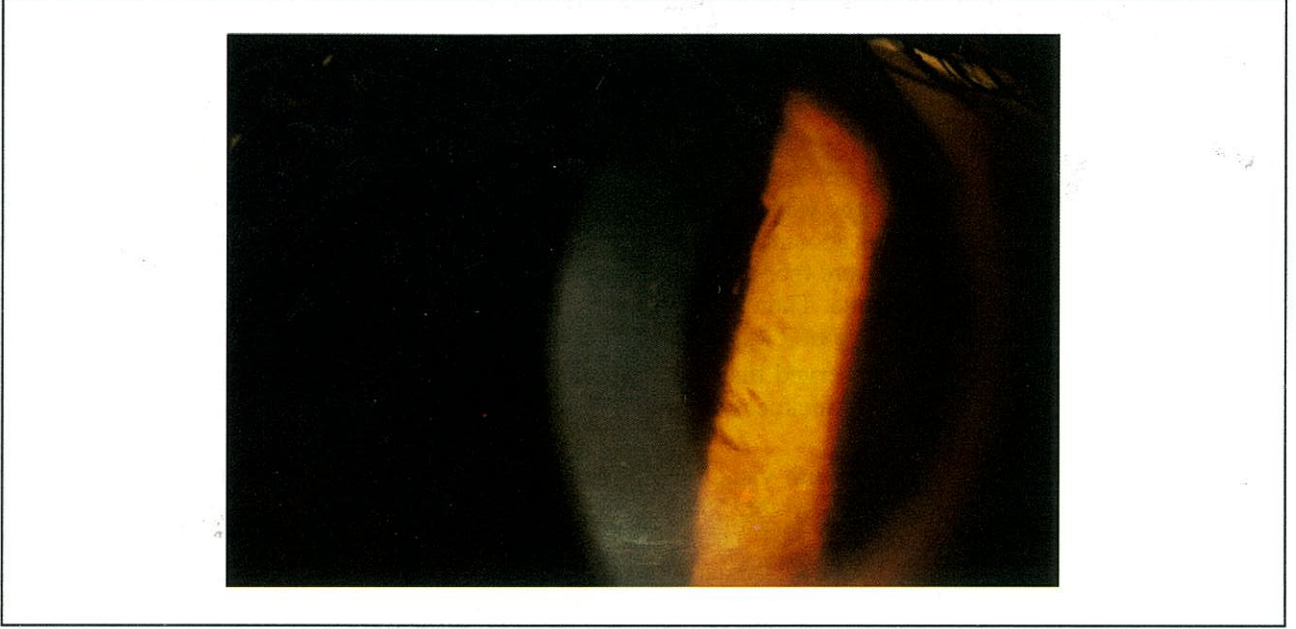
pes Simpleks Virus (HSV) antikorü saptanmadı, VDRL ve TPHA reaktif değildi. Paul -Bunnell testi pozitif. Yeni geçirilmiş grip benzeri bir tablo veya oküler enflamasyon hikayesi yoktu.

Stromal ödem topikal saatte bir Prednisolone acetate %1 tedavisi ile gittikçe geriledi ve görme keskinlikleri 2. ay sonunda düzeltilmiş görme keskinlikleri iki gözde tedavi ile 9/10 düzeyine çıktı.

Takip boyunca perifere gittikçe artan yaygın ve derin bir stromal opasifikasyon vardı (Şekil 1). Stromal opasifikasyon düzeyinde hayalet damarlar mevcuttu. Stromal atrofiye bağlı santral kornea pakimetrik olarak 396-423 mikron kalınlık veren bir inceltme gösteriyordu (Şekil 2). Gonyoskopide yaygın periferik anterior sineşiler vardı. Göziçi basınçlar aplanasyonla 15/15 mm. Hg idi.

Uzun süreli takiplerde derin stromal opasiteler görünüm ve yerleşim açısından değişim göstermedi.

Kasım 2002 deki kontrolde hasta görme azalması şikayeti ile başvurdu. Biyomikroskopik muayenede ve ultrasonik pakimetride santral korneal kalınlaşma tespit edildi (Şekil 3). Bu değişimler bize primer hastalığın reaktivasyonunu düşündürdü. Hasta grip benzeri bir hastalık hikayesi vermedi.

*Şekil 1. Perifere doğru artan yaygın stromal opasifikasyonlar ve hayalet damarlar**Şekil 2. Stromal atrofi ve santral korneal incelme*

Hastanın bilateral santral korneal pakimetrişi 554/526 mikron idi. Hafif santral bir bulanıklık eşlik ediyordu. Periferik ölçümler 792/820 mikron idi.

Düzeltilmiş görme keskinlikleri 7/10 ve 7/10 idi. Hastanın serolojisi TPHA, VDRL-RPR, HSV, Toksoplazma G, Toksoplazma M ve CMV için negatifti. EBV VCA IgG 115 Uarb/ml (2,246 OD) ve VCA Ig M 1.374 OD (cut off: 0.270 OD:Optik Dansite). İki hafta sonra VCA Ig G 80 Uarb/ml ve VCA Ig M 0.374 OD idi. Dört

hafta sonra VCA Ig G 46 Uarb/ml ve VCA Ig M günlük-  
le tespit edilebilir düzeyde idi (0.320 OD).

Serumda Epstein Barr virüse spesifik Capsidic Antijene karşı Ig G ve IgM antikorların kantitatif tayini için ticari enzim immuno assay kit (EBV VCA IgG, EBV VCA IgM DIA.PRO 20128 Milano-Italy) kullandık.

Beş hafta boyunca giderek azalacak şekilde 2 saatte bir Prednisolone acetate ile tekrar tedavi korneal kalın-



*Şekil 3. Santral korneada kalınlaşma*

lıklarda 392 ve 404 mikrona incelme ile sonuçlandı. Düzeltilmiş görme keskinlikleri 9/10 ve 9/10 a yükseldi. Hasta halen takip altındadır.

### TARTIŞMA

Bu olguda santral korneal kalınlığın hafif bir bulanıklık eşliğinde artması bize korneal hastalığın reaktivasyonunu düşündürmüştü ve serolojik bulgular bu düşünceyi desteklemiştir.

EBV spesifik antikorlar için serolojik testler anti VCA IgM antikorlar için sınır değeri 0.290 OD (optik dansite) olarak gösterdi. Hastanın optik dansitesi 1.374 idi, iki hafta sonra OD değeri 0.374'e düştü. Anti-VCA IgG antikorları 115 Uarb/ml (2.246 OD) bulundu, iki hafta sonra IgG antikorları 80 Uarb/ml (1.920 OD) bulundu. İki hafta daha sonra VCA IgG 46 Uarb/ml bulundu ve VCA IgM zorlukla tespit edilebiliyordu (0.320 OD).

Serolojik değerlendirmede VDRL ve TPHA non-reaktifi. HSV, CMV ve toksoplazmaya karşı spesifik antikorlar negatifti.

Akut Epstein Barr virus enfeksiyonunun klinik özellikleri pek çok diğer enfeksiyöz ve non enfeksiyöz hastalıklarla çakışmalar gösterir ve ayırıcı tanıda laboratuvar testleri önemlidir. Primer EBV enfeksiyonu erişkinlerde heterofil antikor çalışmaları ile tanımlanabilir fakat bu çalışmanın duyarlılığı çocuklarda düşüktür. Ek olarak yanlı negatif (%10-15) ve yanlı pozitif (%3-5) sonuçlar alınabilir. Çok çeşitli EBV spesifik antijen belirlen-

miştir fakat en kullanışlı ve kullanıma hazır testler viral kapsid antijene ve EBV nükleer antijene karşı olanlardır. Geçmişte EBV enfeksiyonu geçiren bireyler VCA ve EBNA'ya karşı orta düzeyde antikor titresi gösterirler (3). İndirekt VCA IgM ve Ig G immunofluorescence assay (IFA) EBV serotanasında altın standarttır. Ancak IFA zaman alıcıdır ve çok büyük sayıdaki örnekler için uygunsuzdur. 1980'lerden sonra enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) gibi daha uygun yöntemler geliştirilmiştir (5,6).

Primer EBV enfeksiyonunun tipik antikor modeli VCA ve erken antijenlere karşı hem IgM hem de Ig G antikorların varlığı ve EBNA'ya karşı IgG antikorlarının yokluğu ile karakterizedir. VCA IgM antikorlar nekahat döneminden sonra kaybolup hayat boyunca nadiren bir daha görülürse de Anti VCA IgG hayat boyu sebat eder (5,6).

ELISA ile viral kapsid antijene karşı IgM ve IgG antikorları (VCA-IgM, VCA-IgG) tespit edildi. VCA IgG antikor düzeylerini yüksek bulduk ve takip sırasında VCA IgG antikorları tespit edilebilir düzeyde kalırken VCA IgM antikorları düştü. EBV reaktivasyonu boyunca anti VCA IgG antikorları sıklıkla yükselir ve bazen anti VCA IgM antikorları mevcut olabilir. EBV reaktivasyonuna bağlı anti VCA IgM'nin tekrar görülmesi nadir bir olaydır. Bu nedenle daha önce geçirilmiş primer enfeksiyon simultane VCA IgM pozitifliği için en makul açıklamadır (5). Gerçekte seroloji latent EBV özellikle lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte reaktifte olduğunda sıklıkla yol göstericidir.

EBV ilişkili keratit gelişiminde muhtemel mekanizmalar arasında immunolojik ve enfeksiyöz süreçler yer alır. Hastalığın topikal kortikosteroid tedavisine antiviral tedavi olmadan ani cevabı ve enflamasyonun rezolüsyonu viral replikasyon zedelenmesinden çok korneal enflamasyon için immunolojik temeli düşündürür (3). Sistemik EBV enfeksiyonunun bildirilen oküler görünümüleri değişikdir ve gözün tüm bölümlerini tutabilir. Rapor edilen durumların çoğu diğer etiyolojik ajanlarla da uyumludur. Bu nedenle herhangi atipik oküler enflamatuvar sürecin ayırıcı tanısında EBV enfeksiyonu da düşünölmelidir.

Matoba ve ark (3). stromanın tüm tabakalarını tutan EBV enfeksiyonu ile ilişkili stromal keratit bildirmiştir. Lezyonlar bütün korneaya dağılmıştı ve değişen derecelerde yüzeysel ve derin vaskülarizasyonla birlikteydi (3).

Bu vakada takip boyunca hayalet damarlar ve yüzeysel neovaskülarizasyonlarla birlikte derin stromal opasifikasyon gözlendi. Bizim hastamız kronik bir seyir altında serolojik bulgular eşliğinde beklenmedik bir reaktivasyon ve santral stromal kalınlaşma gösterdi. Kronik stromal keratitli hastalarda serolojik testler yanında kor-

neal pakimetri de reaktivasyon açısından bilgi verici olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Matoba AY, Jones DB: Corneal subepithelial infiltrates associated with systemic Epstein-Barr viral infection. *Ophthalmology* 1987;94(12):1669-71
2. Herrmann K, Niedobitek G: Epstein-Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. *J Pathol* 2003;199(2):140-5
3. Matoba A, Wilhelmus K, Jones D: Epstein-Barr viral stromal keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93(6):746-751.
4. Chan KH, Ng MH, Seto WH, Peiris JSM: Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in sera of patients with primary EBV infection. *J Clin Microbiol*, 2001;39(11): 4152-54.
5. Farber I, Hinderer W, Rothe M, Leng D, Sonneborn HH, Wutzler P: Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection by novel ELISAs based on recombinant capsid antigens p23 and p18. *J Clin Virol*, 2001; 63(4):271-76.
6. Buisson M, Fleurent B, Mak M et al: Novel immunoblot assay using four recombinant antigens for diagnosis of Epstein-Barr virus primary infection and reactivation. *J Clin Microbiol*, 1999; 37(8):2709-14.
7. Matoba AY: Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990;35(2):145-150.