



Epidemik Keratokonjunktivit ile İlişkili Subepitelyal İnfiltratlarda İn Vivo Konfokal Mikroskopik Bulguları

In Vivo Confocal Microscopic Findings of Subepithelial Infiltrates Associated with Epidemic Keratoconjunctivitis

Sibel Kocabeyoğlu, Mehmet Cem Mocan, Murat İrkeç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Adenovirüsler viral konjunktivitlerin en sık nedenlerini oluşturmakta ve kornea tutulumuna bağlı olarak ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Bu olgu sunumunda adenoviral keratokonjunktiviti olan üç hastanın klinik ve in vivo konfokal mikroskopik (İVKM) özellikleri tanımlamayı amaçladık. Tüm hastalarda biyomikroskopik muayenede subepitelyal infiltratlar mevcuttu. İVKM ile bazal epitel hücreleri ve ön stromada hiperreflektif inflamatuvar hücreler ve subepitelyal alanda dendritik hücre infiltrasyonu saptandı. Subbazal sinirler, arka stroma ve endotel tabakaları hücre morfolojisi, reflektivite ve hücre yoğunlukları açısından normal morfolojiye sahipti. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 119-121)

Anahtar Kelimeler: Epidemik keratokonjunktivit, adenovirus, subepitelyal infiltrat, in vivo konfokal mikroskopik

Summary

Adenoviruses are the most common cause of viral conjunctivitis and may lead to severe morbidity due to corneal involvement. In this report, we aimed to describe the clinical and in vivo confocal microscopic (IVCM) findings of three patients with adenoviral keratoconjunctivitis. All patients had corneal subepithelial infiltrates as observed on slit lamp biomicroscopy. IVCM revealed hyperreflective inflammatory cells in the basal epithelium and the anterior stroma together with subepithelial infiltrations of dendritic cells. Subbasal nerves, posterior stroma, and endothelium showed normal morphology, reflectivity, and cellular density. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 119-121)

Key Words: Epidemic keratoconjunctivitis, adenovirus, subepithelial infiltrate, in vivo confocal microscopy

Giriş

Adenovirüsler akut enfeksiyöz konjunktivitlerin en sık nedenlerinden olup 8, 19 ve 37 alttıpleri epidemik salgınlara yol açmaktadır.¹ Epidemik keratokonjunktivit (EKK) tek ya da çift taraflı foliküler konjunktivit, preauriküler lenfadenopati ve punktat epitelyal keratit ile karakterizedir. Enfeksiyonun subakut döneminde ortaya çıkabilen subepitelyal infiltratlar, adenoviral antijenlere karşı oluşan immün yanıt ve epitel hasarı sonucunda keratositlerden kemokin salınımı sonucu gelişmekte, aylar yada yıllar boyunca sebat edebilmekte ve görme keskinliğinde azalmaya neden olabilmektedir.^{2,3,4}

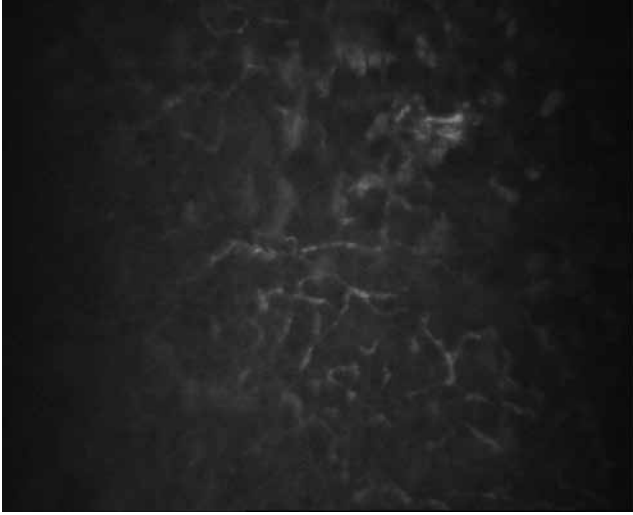
İn vivo konfokal mikroskopik (İVKM) korneanın hücresel düzeyde incelenmesine olanak tanıyan girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olup hem sağlıklı kornealarda hem de bir çok hastalığın ayırıcı tanısı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır.^{5,6}

Bu olgu sunumunda adenoviral EKK'ye bağlı subepitelyal infiltratları olan olgularda korneadaki yapısal değişikliklerin İVKM ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

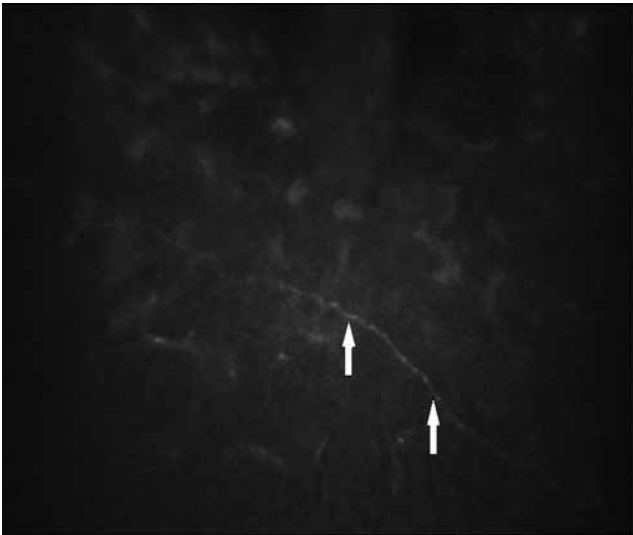
Olgu Sunumu

Bilateral adenoviral konjunktivit nedeniyle değerlendirilen bir hasta ve tek taraflı tutulumu olan iki hasta olmak üzere toplam üç hastanın dört gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalara görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenelerini içeren oftalmolojik muayene ve korneanın hücresel düzeyde incelenmesi amacıyla hastalarda kornea infiltratlarının mevcut olduğu, semptomların başlangıcından itibaren ikinci haftada İVKM (Confoscan 3.0, Nidek, İtalya) uygulandı. Tüm hastaların göz kapaklarında şişme, gözlerde kızarıklık ve sulanma şikayetlerini içeren akut konjunktivit öyküleri mevcut olup biyomikroskopik muayenelerinde tarsal konjunktivada foliküler cevap, korneada çok sayıda subepitelyal infiltrasyon odakları ve preauriküler

lenfadenopatileri mevcut olup klinik olarak adenoviral konjonktivit tanısı koyuldu. İVKM ile bilateral tutulumu olan ilk hastanın sağ gözünde ve tek taraflı tutulumu olan ikinci hastanın tutulan gözünde bazal epitel hücre düzeyinde ve ön stromada 150 µm derinliğe uzanım gösteren hiperreflektif, yuvarlak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dendritik hücreler tespit edildi (Şekil 1). İlk hastanın sol gözünde bazal epitelde başlayıp ön stromada 100 µm kadar uzanım gösteren fokal infiltrasyon odakları mevcut olup her iki gözde arka stroma, endotel ve subbazal sinir pleksusunda tutulum saptanmadı (Şekil 2). Son hastada ise sol gözde bazal epitelde başlayıp Bowman tabakasını içeren ve ön stromaya doğru uzanan belirgin hiperreflektif fokal yuvarlak inflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil 3). Subbazal sinir pleksusu ile ilişkili inflamasyon odakları, arka stroma ve endotel tabakasında tutulum izlenmedi.



Şekil 1. Bazal epitel hücre düzeyinde ve ön stromaya uzanım gösteren hiperreflektif, yuvarlak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dendritik hücreler



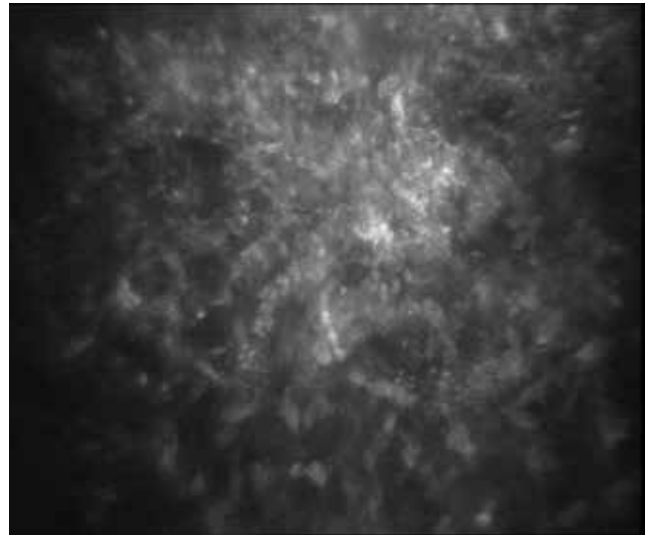
Şekil 2. Bazal epitelde yuvarlak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve normal görünümde subbazal sinir tabakası. Beyaz oklar subbazal normal sinir trasesini göstermektedir

Tartışma

Adenoviral konjonktivitlerde belli serotipler kornea tutulumuna neden olmaktadır. EKK'de aktif enfeksiyon döneminde yaygın punktat epiteliyal keratit görülür. Aktif enfeksiyonu takip eden süreçte tip 4 gecikmiş hipersensitivite mekanizması ile oluştuğu düşünülen ve aylarca hatta yıllarca devam edebilen tipik subepiteliyal infiltratlar görülür. Daha nadir olarak coğrafik epitel erozyonu, inflamatuvar konjonktiva membranları ve skar oluşumu ile seyreder.²

İVKM, korneanın mantar, amip gibi ciddi enfeksiyöz durumların ayırıcı tanısında değerli bir yöntemdir ve korneanın yüzeysel tabakalarında ortaya çıkan Thygeson punktat keratiti (TPK) ve herpetik keratit gibi inflamatuvar kökenli infiltratların lokalizasyonu ve içeriği hakkında in vivo bilgiler vermesi özelliği ile son yıllarda bu hastalıkların değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır.^{7,8,9,10} Literatürde yayınlanmış olgu sunumlarında bizim olgularımızda da olduğu gibi EKK ile takip edilen hastalarda bazal epitel ve ön stroma düzeyinde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dendritik hücrelerin varlığı saptanmıştır.^{11,12,13,14} Korneada tutulum alanlarında yoğunlaşmış ve EKK için karakteristik olan dendritik hücreler doğal immün yanıtın aktivasyonuna işaret etmektedir. Dosso ve ark.¹⁴ EKK seyrini İVKM ile takip ettikleri bir çalışmada 1. haftadan itibaren bazal epitel ve ön stromada düzeyinde dendritik hücre birikiminin başladığını göstermişlerdir. Bizim sunduğumuz olgularda da olduğu gibi inflamatuvar hücrelerle uyumlu olduğunu düşündüğümüz yoğun hiperreflektif hücre infiltrasyonunun literatürde aktif miyofibroblastlar veya inflamatuvar hücreler olabileceği öne sürülmüştür.^{12,14} Ayrıca, literatürde İVKM uygulanmış EKK olan bir olguda ön stromada yansıma özelliği yüksek fusiform şekilli hücreler saptanmış ve bunların metabolik olarak aktive olmuş veya apoptotik keratosisitler olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹³

Kornea tutulumu olan EKK'de saptanan fokal kornea infiltratlarına benzer inflamatuvar odaklar herpes simpleks



Şekil 3. Bowman tabakasını içeren ve ön stromaya doğru uzanan belirgin hiperreflektif fokal yuvarlak inflamatuvar hücre infiltrasyonu

keratitinde de saptanmıştır.¹⁵ Ayrıca, epitel hücreleri arasında inflamatuvar hücre, dendritik hücre infiltrasyonu ve aktive olmuş keratositler EKK ve herpes simpleks keratitinin ortak İVKM bulgularıdır.^{10,15} Öztürk ve ark.¹² herpetik keratokonjunktivitinin klinik olarak foliküler konjonktiva reaksiyonu ve kornea infiltratları ile seyretmesi nedeniyle EKK ile karışabileceğini belirtmişler ve bu nedenle yaptıkları bir çalışmada EKK olan hastaların %74'ünde kornea hassasiyetinde azalma olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada kornea hassasiyetinin azaldığı dönemde İVKM'de inflamatuvar, dendritik hücre infiltrasyonu ve kornea sinirlerinin etrafında artmış keratosit aktivasyonu görülmüştür.¹²

Korneada bilateral granüler tarzda epiteliyal opasiteler ile seyreden TPK klinik olarak EKK ile karışabilmektedir. Tekrarlayan ataklar şeklinde sulanma, gözde yabancı cisim hissi ve görme keskinliğinde azalma ile seyreden TPK olan hastalarda İVKM ile yapılan incelemede punktat epiteliyal lezyonlara uyan alanda yıldız yağmuru şeklinde yüzeysel ve bazal epitel hücre düzeyinde dejenere ve nekrotik epitel hücreleri olduğu düşünülen oldukça reflektif birikimlerin tipik olduğu bildirilmiştir.⁷ Ayrıca, bu bulgulara ek olarak bazal epitel hücre ve Bowman tabakası düzeyinde Langerhans hücrelerinin varlığı, ön stromada bulanıklık ve oldukça reflektif nükleuslara sahip keratositler gösterilmiştir.^{8,9} Thygeson keratitinde inflamatuvar cevabın epitel düzeyinde olmasının İVKM ile belirlenmesi ayırıcı tanıda yol gösterici olabilmektedir.

Sonuç olarak, İVKM'de EKK ile ilişkili subepiteliyal infiltratlar bazal epitel ve ön stroma düzeyinde hücresel infiltrasyondan zengin, dendritik hücre cevabının eşlik ettiği ancak subbazal sinir dokusunu tahrip etmeyen odaksal inflamatuvar sahalar olarak ortaya çıkmaktadır. İVKM, EKK patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunmakta ve klinik olarak EKK tanısında karışıklığa neden olabilen TPK ve dendritik hücrelerin yoğun olarak gözlendiği herpetik keratitin ayırıcı tanısının yapılmasında yön gösterici bulgular sunabilmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Chang C, Sheu M, Chern C, Lin K, Huang W, Chen C. Epidemic keratoconjunctivitis caused by a new genotype of adenovirus type 8 (Ad8)-a chronological review of Ad8 in Southern Taiwan. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45:160-166.
2. Dawson CR, Hanna L, Togni B. Adenovirus type 8 infections in the United States. IV. Observations on the pathogenesis of lesions in severe eye disease. *Arch Ophthalmol.* 1972;87:258-268.
3. Murah WF. Epidemic keratoconjunctivitis. *Ann Ophthalmol.* 1988;20:36-38.
4. Chodosh J, Astley RA, Butler MG, Kennedy RC. Adenovirus keratitis: a role for interleukin-8. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:783-789.
5. Erkan Balcı K, Mocan MC, Arslan U, İrkeç M, Orhan M. Sağlıklı bireylerde kornea içi hücre yoğunluklarının in vivo konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2010;19:5-12.
6. Niederer RL, McGhee CN. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:30-58.
7. Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings of Thygeson superficial punctate keratitis. *Cornea.* 2011;30:675-680.
8. Watson SL, Hollingsworth J, Tullo AB. Confocal microscopy of Thygeson's superficial punctate keratopathy. *Cornea.* 2003;22:294-299.
9. Kawamoto K, Chikama T, Tkahashi N, Nishida T. In vivo observation of Langerhans cells by laser confocal microscopy in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Mol Vis.* 2009;15:1456-1462.
10. Mocan MC, Irkeç M, Mikropoulos DG, Bozkurt B, Orhan M, Konstas AG. In vivo confocal microscopic evaluation of the inflammatory response in non-epithelial herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res.* 2012;37:1099-1106.
11. Alvarenga L, Scarpi M, Mannis M. Viral conjunctivitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea; Fundamentals, Diagnosis and Management.* Philadelphia: PA Elsevier Mosby; 2005:629-638.
12. Ozturk HE, Sonmez B, Beden U. Corneal sensitivity may decrease in adenoviral epidemic keratoconjunctivitis-a confocal microscopic study. *Eye Contact Lens.* 2013;39:264-268.
13. Alsuhaibani AH, Sutphin J, Wagoner MD. Confocal microscopy of subepithelial infiltrates occurring after epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea.* 2006;25:1102-1104.
14. Dosso AA, Rungger-Brandle E. Clinical course of epidemic keratoconjunctivitis. evaluation by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2008;27:263-268.
15. Rosenberg ME, Tervo TM, Müller LJ, Moilanen JA, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy after herpes keratitis. *Cornea.* 2002;21:265-269.