

Bir Olgu Nedeniyle Herpes Simpleks Virüs Keratoüveitinin Tanı, Tedavi ve Prognoz Yönünden İrdelenmesi

Herpes Simplex Virus Keratouveitis, A Case Report: Interpretation of the Diagnosis, the Treatment and the Prognosis

Ayşe VURAL ÖZEÇ,^a
Ayhan DURSUN,^a
Sultan ÖZTÜRK,^a
M. Kemal ARICI^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sivas

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 04.12.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşe VURAL ÖZEÇ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
vural.ayse@gmail.com

ÖZET Kliniğimizde 2008-2014 yılları arasında herpetik keratoüveit tanısıyla takip ve tedavi edilen dokuz yaşındaki hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta topikal steroid ve sistemik antiviral ile tedavi edildi. Hastada antiglokomatöz ilaçlarla kontrol edilemeyen glokom gelişmesinden dolayı trabekülektomi uygulandı. Buna ek olarak amliyopi gelişti. Çalışmamızda, tipik özellikleri ile karşımıza çıkan bir herpetik keratoüveitli çocuk olgu tanı, tedavi ve prognoz yönünden gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Keratit, herpetik; çocuk; prognoz

ABSTRACT File of a 9-year-old patient reviewed retrospectively, whose follow-ups and treatment was performed in our clinic diagnosed with herpetic keratouveitis between 2008-2014. She was treated with topical steroids and oral antiviral agents. Trabeculectomy was performed because of uncontrolled glaucoma, despite maximum antiglaucomatous therapy. In addition, amblyopia occurred in this patient. In this article, we discussed the diagnosis, therapy and prognosis of typical herpetic keratouveitis in a child case.

Key Words: Keratitis, herpetic; child; prognosis

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(1):66-70

Herpes Simpleks virüs (HSV) enfeksiyonunun primer formu, altı ay-beş yaş aralığında orolabial veziküler lezyonla veya virüs yüklü tükürükle direkt temas sonrası ortaya çıkar. Primer tutulum yeri genellikle oral mukozadır.^{1,2} HSV ile enfeksiyon son derece yaygın olup, nüfusun %90'ı HSV antikorları açısından seropozitifdir.³ HSV ile enfekte olmuş bireylerde göz tutulum oranı %1'dir.⁴ Herpetik göz hastalığı, göz kapağı tutulumu (göz kapağında veziküler lezyon, blefarit), keratit (epitelyal, nörotrofik, stromal, endotelit), ön üveit (keratitle ilişkili ön üveit-keratoüveit-), arka üveit (arka üveitle ilişkili retinit ve akut retinal nekroz) tablolarında karşımıza çıkabilir.⁵ HSV enfekte bölgedeki mukozadan, nöronlar aracılığıyla trigeminal ganglionu taşınır. Latent virüs reaktivasyonu trigeminal gangliyonda olursa blefarokonjonktivit ve keratit tablosu; daha nadir olarak siliyer gangliyon, superior servikal gangliyon veya Edinger-Westpal çekirdeğine yerleşmişse iritis tablosu, suprakiazmatik veya paraventriküler nükleusa yerleşmişse akut retinal nekroz tablosu gelişir.^{1,6}

TABLO 1: HSV keratiti sınıflaması.

I. Enfeksiyöz epiteliyal keratit
a. Kornea vezikülleri
b. Dentritik ülser
c. Jeografik ülser
d. Marjinal ülser
II. Nörotrofik Keratopati
III. Stromal Keratit
a. Nekrotizan stromal keratit
b. İmmün Stromal (interstisyel) keratit
IV. Endotelit
a. Diskiform
b. Difüz
c. Lineer

HSV keratiti 1999 yılında sınıflandırılmıştır (Tablo 1).⁷ Endotele karşı inflamatuvar reaksiyon olarak özetlenebilecek HSV endotelitinin diskiform, difüz ve lineer olmak üzere üç alt tipi vardır. En sık diskiform formu izlenir. Stromal (interstisyel) keratitteki stromal inflamasyon ile diskiform endotelitteki bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle gelişen stromal ödemi birbirinden ayırmak güçtür. Ancak burada stromal keratitin (interstisyel) aksine stromada beyaz infiltrasyon, vaskülarizasyon yoktur. Santral veya parasantral korneada disk şeklinde ödemli stromal bir alan (cam zemin görünümü) ve ödemli stroma altında inflame endotel hücrelerine yapışmış keratit presipitatlar (KP) ve orta derecede iritis tablosu vardır. KP'nin olmadığı bölgelerde stromal ödem yoktur. Normal ve ödemli kornea keskin hat ile ayırt edilebilir. Endotelitis formuna artmış göz içi basıncı (GİB) eşlik edebilir. İmmünreaksiyonun neden olduğu trabekülit tablosunun buna neden olduğu düşünülmektedir.^{1,7-9}

Bu olgu sunumunda, tipik özellikleri ile karşımıza çıkan bir herpetik endotelit vakası çocuk hasta olması da dikkate alınarak, bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra tanı, tedavi ve prognoz yönünden gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Sol gözde beyazlık olması ve batma şikâyeti ile kliniğimize 2008 yılında getirilen dokuz yaşındaki kız

çocukta 15 gün önce kardeşinin parmağının gözüne batma hikâyesi vardı. Muayenede sağ göz vizyon tam (1,0) ve diğer segment muayeneleri doğal, sol göz ise vizyon (V): 0,2; tansiyon oküler (TO): 11 mmHg; ön segment (ÖS): kornea santralde nefelyon, stromal ödem ve ön kamarada (ÖK) +2 hücre mevcuttu. Bu bulgularla herpetik endotelit ve travma olması sebebiyle geçirilmiş korneal ülser ön tanılarıyla topikal asiklovir 5x1; topikal siprofloksasin 2x1; ve dilatasyon tedavisi başlandı. Bir hafta sonraki kontrollerde inflamasyonda artışla birlikte ince KP'ler seçilmeye başlandığının ve kornea duyarlılığında azalma olduğunun kaydedilmesi üzerine herpetik endotelit tanısı ağırlık kazandı ve tedaviye steroid damla eklendi.

Herpetik Diskiform tip endotelit tanısı alan hasta, altı ay süreyle başka bir merkezde takip edildikten sonra süspansiyon formunda oral asiklovir 3x1; topikal prednizolon asetat 4x1; dorzolamid+timolol kombinasyonlu antiglokomatöz ilaç 2x1 tedavi protokolüyle tekrar kliniğimize başvurdu. Muayene bulguları sol gözde V: 0.3; TO: 38 mmHg; ÖS: Kornea santralde nefelyon hariç doğal; F: Doğal idi. İki ay süreyle rutin antiviral, steroid tedavisi yanısıra çeşitli kombinasyonlarda (prostaglandin analogu hariç) antiglokomatöz ilaç tedavisi ile GİB kontrolü sağlanamayınca mitomisin C kullanılarak trabekülektomi cerrahisi uygulandı.

1. Atak: Hastamız iki yıl süresince kontrole gelmedi ancak şikâyeti olmadığını ve bu süreçte ilaç kullanmadığını ifade etti. 2012 yılında sol gözde ağrı, kızarıklık yakınması ile tekrar başvurdu. Sol gözde V: El hareketleri düzeyinde; TO: 27 mmHg; ÖS: Korneal ödem ve endotelde KP mevcuttu. Artık 13 yaşında olması ve oral alımı tolere edebileceğini ifade etmesi üzerine 5x400 mg asiklovir; oral asetozolamid ve topikal loteprednrol etabonat ve dilatasyon tedavisi başlandı. Sonrasında hastanın sol gözünde görmesi arttı (V:0,4), GİB kontrolü sağlandı ve oral asetozolamid kesildi, iki ay içerisinde steroid dozu azaltılarak kesildi ve 2x400 mg idame asiklovir dozuna geçildi.

2. Atak: Hasta bir yıl sonra ikinci atak ile geldi. Öyküsünde bir yıl boyunca şikâyeti olmadığı ve ilaç kullanmaya devam etmediği bilgisi alındı. Sol

gözde V: 0.2; TO: 29 mmHg; ÖS: Aynı bulgular mevcuttu. Asiklovir 5×400 mg; topikal steroid 24×1; oral asetozolamid 2×1 dozunda başlandı. Altı hafta içinde ÖK'de inflamasyon azaldıkça steroid dozu yavaşça azaltılarak 1×1 dozuna ulaşıldı ve asiklovir 2×400 mg dozuna geçildi. Ancak hastanın steroid 1×1, asikloviri 1×400 mg dozunda kullandığı öğrenildi.

3. Atak: Bu şekilde bir ay tedavi aldıktan sonra, şikâyetleri olan hastada GİB artışı olmamıştı (TO: 16 mmHg) fakat korneada ödemli stromal alan, KP ve inflamasyon mevcuttu. Asiklovir dozu 5×400 mg'a ve steroid dozu 4×1'e geçildi. Bir hafta içinde tedaviye yanıt veren olguda steroid dozu azaltıldı ancak asiklovir dozu aynı kalacak şekilde takibi yapıldı.

4. Atak: Hasta bir yıl süresince takibe gelmedi. Bu süre zarfında kendi isteğiyle asiklovir dozunu 5×200 mg kullanırken başka bir merkezde sol gözden tekrar atak geçirdiği söylenerek hem asiklovir dozu artırılmış hem de steroid tedaviye eklenmişti.

Son durum: Hasta bize başvurduğunda, şikâyetinin olmadığını, yedi aydır 1×800 mg dozunda asiklovir aldığını, steroid dozunun azaltılarak kesildiğini bildirdi. Sol göz V: 0.2; TO: 13 mmHg; ÖS: Korneada ödemli alan, KP ve inflamasyon yoktu ancak dairesel kalıcı korneal opasite ve santralde nefelyon mevcuttu. İdame asiklovir dozunun bir yıla tamamlanması planlanarak hasta takibine devam edildi.

TARTIŞMA

Herpetik Göz Hastalıkları Çalışması (HEDS), herpetik keratit ve ön üveit tedavisinin başlıca ilkelelerini belirlemiştir. Stromal ve endotelial herpetik keratit ve herpetik üveit olgularında tedavi oral antiviral+topikal steroid kombinasyonudur. Antiviral olarak asiklovir ile tedavi akut dönemde 5×400 mg; profilaksi döneminde 2×400 mg'dır. Tedaviye steroid eklenmesinin sebebi gelişen patolojide hem virüs replikasyonu hem de inflamatuvar yanıtın rol oynamasıdır. HEDS grubunun çalışmaları antiviral+steroid ikili kullanımının stromal keratitin iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir.¹⁰ Topikal steroid sıklığı inflamasyonun şiddetine göre ayar-

lanır. İnflamasyon azaldıkça steroid azaltılır ve sonrasında günde tek damla olacak şekilde daha uzun süreler kullanılabilir. Steroide asiklovirden bir ya da iki hafta sonra başlanabileceği bildirilmiş, HEDS grup tarafından da steroid tedavisini erteleme tedavisiye olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{10,11} Olgumuzda da yaşı küçük olduğu için süspansiyon formunda oral asiklovir ve topikal steroid tercih edilmiştir. Asiklovirin çocuklarda güvenli doz aralığı 40-80 mg/kg/gündür. Asiklovirin süspansiyon formunda 5 mL'de 200 mg etken madde yer alır. Yaş aralığına göre çocuklarda asiklovir doz ayarlaması yapılmalıdır (Tablo 2).¹² Olgumuz altı yaş ve üzeri gruba dâhil olduğu için 400 mg (=10 mL) 3×1 dozunda oral asiklovir tedavisini almıştır. Tedavisinin sürdürüldüğü merkezden steroid dozu arttırıldıkça GİB artışı olmaktadır notu düşülen hastada iki ay boyunca etkili GİB düşüşü sağlanamaması sonucu cerrahi yola başvurulmuştur. Olgumuzda GİB yüksekliğinin nedeni; trabekülit, inflamatuvar hücrelerin trabeküler ağı tıkanması ya da her ne kadar kısa süre kullanım da olsa topikal steroid kullanım komplikasyonu olabilir. Aslında steroidler bu olgularda aktif inflamasyonu baskılamasının yanı sıra trabeküler ödemi de azaltarak GİB'de düşmeye neden olurlar. Topikal kortikosteroidlerin dozu yavaşça azaltılarak kesilmelidir. Bazı olgularda inflamasyonun kontrolü için çok uzun süre, çok düşük dozda topikal steroid kullanılması gerekebilir. Ancak herpetik keratoüveitli-üveitli kimi olgularda kronik trabekülite bağlı gelişen skar dokusu, persistan glokoma neden olabilir.^{8,13,14} Ülkemizde herpetik ön üveitlerin tanı ve tedavilerinin irdelendiği çalışmada, 45 hastasının 24'ünde GİB artışı olduğu ve 2'sinde persistan glokom nedeniyle filtran cerrahi uygulandığı, diğer bir çalışmada ise herpetik keratoüveit veya herpetik üveit ikincil glokomu olan 31 olgunun 27'sinde GİB'in

TABLO 2: Çocuklarda asiklovir tedavi dozu.

Yaş	Doz/3 kez/günde
18 ay ve daha küçük	100 mg
18 ay-3 yaş	200 mg
3-5 yaş	300 mg
6 yaş ve daha büyük	400 mg

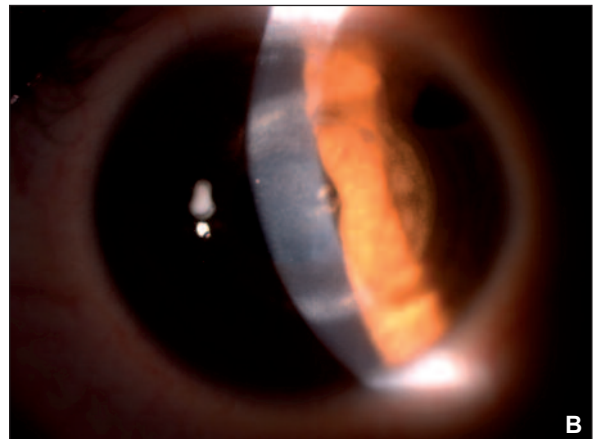
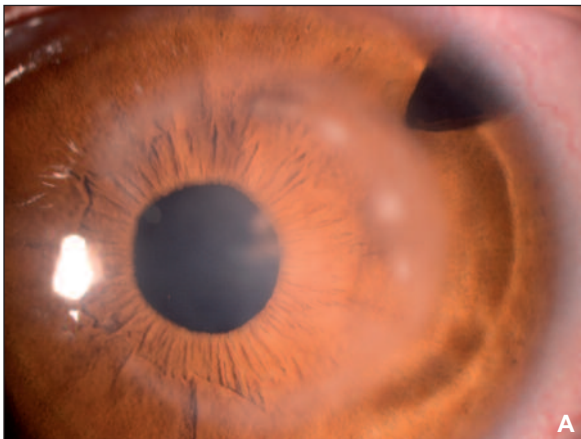
medikal tedavi ile kontrol altına alındığı dört olguda ise filtran cerrahi uygulandığı kaydedilmiştir.^{14,15}

Yetişkin olup bir atak geçirmiş hastalar için tekrar keratit geçirme riski bir yılda %10, iki yılda %23, 20 yılda %63 olarak bildirilmiştir.^{1,16} Rekürrense neden olabileceği öne sürülen faktörlerden stres, sistemik enfeksiyonlar, güneş ışınlarına maruziyet, mensturasyon, kontakt lens kullanımı ve göz travması incelenmiş fakat HEDS grubun yaptığı çalışmada hiçbiri anlamlı bulunmamıştır.^{1,17} Çocuk yaş grubunda ise durum biraz daha farklıdır. Uzun dönem profilaksi dozunda oral asiklovir alsalar dahi özellikle stromal tutulum olan HSV keratitinin büyük oranda rekürrens gösterdiği saptanmıştır (yaklaşık %80 ve üzeri).^{12,18} Önerilen en az bir yıl profilaktik dozda asikloviri alması ve sessiz geçen bir yıldan sonra asiklovirin kesilip yakın takipten çıkarılmasıdır. Eğer yine tekrar ederse süre kısıtlaması olmaksızın, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri takip edilerek asiklovir kullanımına devam edilmesidir.¹²

HSV keratiti çocuk olgular yönünden ele alındığında, kolaylıkla yanlış tanılara yönelenebilir olması ve bu nedenle uygun tedaviye geç başlanması, özellikle stromal ve endotelitis formunda uygun antiviral doz ve steroid dengesinin sağlanamaması ile sonuçlanabilir. Kalıcı korneal skar ve astigmatizma, deprivasyon ve refraktif ampliyobiye neden olması açısından önemlidir.¹⁸ İki gözü birden etki-

leme oranı erişkinlerden daha sık olmakla birlikte geniş serili, çocuklarda yapılmış HSV keratiti araştırmasında yalnızca blefarokonjonktivitte ve ilave astım, travma, atopi gibi sistemik sorunları olan çocuklarda görülmüştür.¹² Asiklovir, hem çocuk hem yetişkinde iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çocuklarda büyüme ve kilo alımı ile orantılı olarak değişen bir doz ayarlama süreci vardır. Son yıllarda aşı ve gen terapileri üzerinde -nüksün önlenmesi ve topikal asiklovire direnç gelişimi gibi problemlerin önüne geçmek için- çalışılmakta ancak bu konuda hiç klinik çalışma bulunmamaktadır.¹⁸

Hastamızda nüks hep tek taraflı oldu. Diskiform endotelit ve üveitin bir arada olduğu keratoüveit tablosu vardı. Son atağında kornea santralde ve halka şeklinde stromal korneal opasite gelişimi izlendi (Resim 1). Sol göz V:0,2 düzeyinde ve refraktif düzeltme sağlanamaması nedeniyle ampliyopi geliştiği kaydedildi. Hastamız asikloviri iyi tolere etti. Buna yönelik herhangi bir şikâyet belirtmedi. Yedi aydır profilaktik dozda kullanmaya devam etmektedir. Hastamızda nüksün önlenememesi, tedaviye uyum sorunları ve takip yetersizlikleri nedeniyle; trabekülite sekonder cerrahi ile sonuçlanan glokom ve kalıcı korneal opasiteye bağlı ampliyopi komplikasyonları gelişmiştir. Komplasyonların önüne geçilmesi için ailenin de hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve standart tedavi protokolüne uyumun sağlanması oldukça önemlidir.



RESİM 1: Geçirilmiş HSV keratiti ön segment görünümü. **A.** HSV Endotelitisin diskiform tipi ile uyumlu dairese korneal opasite ve periferik iridektomi. **B.** Yarıklı lamba ile kornea merkezde nefelyon görünümü.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/ofthalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

KAYNAKLAR

1. Kemer EÖ. [Viral keratitis]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2012;5(2):47-53.
2. Pepose JS, Keadle TL, Morrison LA. Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):547-57.
3. Kanski JJ, Bowling B. [Cornea]. *Klinik Oftalmoloji: Sistematik Yaklaşım*. Akova YA, çeviri editörü. Kanski Klinik Oftalmoloji Sistematik Yaklaşım. 7. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p.183-87.
4. Matoba A. Ocular viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1984;3(4):358-68.
5. Miserocchi E, Fogliato G, Bianchi I, Bandello F, Modorati G. Clinical features of ocular herpetic infection in an italian referral center. *Cornea* 2014;33(6):565-70.
6. Labetoulle M, Kucera P, Ugolini G, Lafay F, Frau E, Offret H, et al. Neuronal pathways for the propagation of herpes simplex virus type 1 from one retina to the other in a murine model. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 5):1201-10.
7. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999; 18(2):144-54.
8. Choudhary A, Higgins G, Kaye SB. Herpes simplex keratitis and related syndromes. In: Krieglstein GK, Weinreb RN, eds. *Essentials in Ophthalmology. Cornea and External Disease*. 1st ed. Berlin: Springer; 2008. p.116-43.
9. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(4):355-80.
10. Sudesh S, Laibson PR. The impact of the herpetic eye disease studies on the management of herpes simplex virus ocular infections. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(4):230-3.
11. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101(12):1883-95; discussion 1895-6.
12. Liu S, Pavan-Langston D, Colby KA. Pediatric herpes simplex of the anterior segment: characteristics, treatment, and outcomes. *Ophthalmology* 2012;119(10):2003-8.
13. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, Minckler DS, Lee PP, Rao NA. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol* 1997;41(5): 361-94.
14. Aksoy S, Akova AY. [Clinical diagnosis and treatment to patients with Herpetic anterior uveitis]. *T Oft Gaz* 2009;39(6):485-90.
15. Şimşek T, Elgin U, Batman A, Eranil S, Polat S, Zilelioğlu O. [Clinical findings and treatment results in patients with glaucoma secondary to Herpetic Disease]. *MN Oftalmoloji* 2007; 14(1):28-31.
16. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Kaufman SC. Herpes simplex viral infections. *The Cornea*. 2nd ed. Madison: Butterworth-Heinemann; 2000. p.177-206.
17. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. Herpetic Eye Disease Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118(12):1617-25.
18. Revere K, Davidson SL. Update on management of herpes keratitis in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(4):343-7.