

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ CASE REPORTS

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ДЕТЕ С ОПТИЧЕН НЕВРИТ, АСОЦИИРАН С EPSTEIN-BARR ВИРУС

А. Оскар, Н. Андонова, Г. Димитрова

Катедра по офталмология, МУ – София

Клиника по очни болести, УМБАЛ “Александровска” – София

Резюме. Представяме клиничен случай на дете с двустранен папилит, асоцииран с EBV инфекция при 5-годишно дете от женски пол, диагностицирано и лекувано в Очна клиника, “Александровска”. Повод за търсене на лекарска помощ от родителите бе нововъзникналото кривогледство. При постъпването се установиха дискретна есотропия, намалено зрение на двете очи и двустранен едем и хиперемия на папилите. Проведе се спешен ЯМР с контраст на главен мозък и орбити за изключване на обемен или демиелинизиращ процес в ЦНС. Установи се положителна серология за EBV, съчетана с персистираща лимфаденопатия и изменения в пълната кръвна картина. Детето беше лекувано с кортикостероидна пулс терапия, от която зрението се възстанови до 100%. Папилитът при деца по-често е двустранен, с вирусна генеза и добра прогноза. Изолираният папилит (без въвличане на други структури във възпалителния процес) трудно се отличава клинично от папиледем. При съмнение за папиледем от повишено вътречерепно налягане е задължително спешното провеждане на ЯМР.

Ключови думи: *зрителен нерв, оптичен неврит, папиледем, Epstein-Barr virus*

CLINICAL CASE OF A CHILD WITH OPTIC NEURITIS, ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS

A. Oscar, N. Andonova, G. Dimitrova

Department of Ophthalmology, MU – Sofia

University clinic of Eye diseases, University Hospital “Aleksandrovskia”

Abstract. We present a clinical case of a child with bilateral papillitis, associated with EBV-infection in a 5-year-old female child, who was diagnosed and treated at the Aleksandrovskia University Hospital. The initial reason for the eye-exam was a new-onset squint. On admission, she had discrete Eidon confocal scan, decreased visual acuity and bilateral edema and hyperemia of the optic disks. MRI of brain and orbits was evaluated on emergency to rule out a demyelinating or intracranial process. The child had persistent lymphadenopathy and laboratory abnormalities and tested positive for EBV serology. She was treated with intravenous corticosteroid pulse therapy and visual acuity was restored to 100%. Papillitis in children is frequently bilateral, with viral genesis and has a good prognosis. Isolated papillitis (without inflammation of other eye structures) is difficult to distinguish clinically from papilledema. When papilledema is suspected, urgent MRI has to be carried out.

Key words: *optic nerve, optic neuritis, papilledema, Epstein-Barr virus*

ВЪВЕДЕНИЕ

Оптичният неврит е възпаление на оптичния нерв, което може да засегне всяка част от него. Ако обхване частта зад булба, се нарича ретробулбарен неврит. При изолирано засягане на папилата състояние-

то се нарича папилит. Оптичният неврит може да е в резултат на локален или системен инфламаторен или инфекциозен процес. Папилитът по-често се асоциира с прекаран вирусен или инфекциозен неврит. При деца оптичният неврит по-често има ин-

фекциозна етиология, протича с двустранен едем на папилите и е с добра прогноза. D. Lopez-Martin и кол. описват 17 деца с оптичен неврит, 5 от които имали хиперинтенсни лезии на T2-секвенции от магнитен резонанс. Пациентите били лекувани с метилпреднизолон с добър ефект. В периода на проследяване 3 от пациентите развили множествена склероза [11]. Остър демиелинизиращ оптичен неврит при деца може да се появи спонтанно или да се асоциира с остър дисеминиран енцефаломиелит, множествена склероза, невромиелитис оптика. По-висок риск от развитие на множествена склероза (МС) имат децата с едностранен оптичен неврит и абнормен ЯМР. Те подлежат на строго проследяване за тази диагноза (Gulay Alper, Li Wang) [1].

Оптичният неврит протича клинично с едем и хиперемия на папилите, а понякога се наблюдават пламъковидни хеморагии перипапиларно. Това прави състоянието клинично неразлично от папиледем, асоцииран с повишено вътречерепно налягане (ПВЧН). При острия папиледем се наблюдават хиперемия на папилите, дилатация на повърхностните капиляри на папилата, телеангиектазии на повърхността на перипапиларните съдове. Едемният перипапиларен невро-фибриларен слой е сивкаво-бял и с мътен вид, със стриирани граници, поради което границите на папилата изглеждат неясни. Други находки вследствие на папиледема са cotton-wool spots (влажни ексудати) и хеморагии. Повечето пациенти с ПВЧН се оплакват от главоболие, гадене и повръщане. Зрителните оплаквания включват побледняване или причерняване пред очите, често съпроводени с ортостатични промени. При ранен папиледем функцията на ЗН, включваща зрителната острота, цветното зрение и зеничните реакции, могат да бъдат нормални. Чест дефект в зрителното поле (ЗП) е увеличеното сляпо петно. Папиледем може да се образува в резултат на: интракраниална маса, хидроцефалия, инфекция на ЦНС или инфилтрация от грануломатозен или неопластичен процес, ПВЧН поради венозна тромбоза или дурална фистула, идиопатично ПВЧН (псевдотумор церебри). Други състояния, наподобяващи папиледем, влизат в групата на "псевдопапиледем". При

истинския папиледем има хиперемия, микроваскуларни абнормности, телеангиектазии на диска на зрителния нерв (ДЗН), хеморагии перипапиларно, опасификация на перипапиларния РНФЛ. Причини за псевдопапиледем са друзи на папилата, остатъци от хиалоидната мембрана или глиална тъкан на повърхността на ДЗН, вродена "пълнота" на оптичната чашка – анатомично тесен склерален канал за навлизане на съдовете в ДЗН (асоцииран с хиперопия). Други по-редки причини за неясни граници и едемен вид на папилата са витреопапиларна тракция и миелинизирани нервни влакна.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на двустранен папилит, асоцииран с EBV инфекция при 5-годишно дете от женски пол, диагностицирано и лекувано в Очна клиника "Александровска". При постъпването в клиниката детето беше контактено, активно и без други оплаквания. По данни на майката детето изкривило лявото око към носа преди 1 седмица и започнало да доближава предметите до очите и да се визира в тях. Месец преди това детето имало лека грипоподобна симптоматика с еднократно повишаване на температурата до 39° и лимфаденопатия, която персистира и до момента на постъпване. От статуса – ВОД = 0.5-0.6, ВОС = 0.5-0.6, Cover test – есотропия алтеранс, нормотонус, запазена подвижност във всички посоки. Очните среди бяха прозрачни, със запазена зенична реакция на светлина, преден очен сегмент – в норма. При оглед на очните дъна се установиха изразен двустранен едем и хиперемия на папилите, дилатирани и тортуозни съдове, макули с рефлекс. Детето се насочи за спешен ЯМР с контраст с оглед изключване на обемен процес в ЦНС. Назначени бяха лабораторни и вирусологични изследвания, съмнителни за инфекция с EBV. От пълната кръвна картина се установи: лимфоцитоза 56% (реф. 20-48%), лимфоцити бр. = 4.7 (реф. 1-4), моноцити = 0.6 (реф. 0-0.8), останалите показатели – в норма. Вирусология: EBV-VCA IgM = 27.4 RU/ml (ref. < 16 neg; 16-22 – borderline; > 22 – pos.), EBV-VCA IgG = 106.8 RU/ml (ref. < 16 neg; 16-22 – borderline;

> 22 – pos.), EBNA-1 IgG = 86.1 RU/ml (ref.< 16 neg; 16-22 – borderline; > 22 – pos.), CMV – негативен, Anti-SARS-Cov-2-screen – негативен. На шията и в преаурикуларната област на детето се палпираха няколко уголемени лимфни възела, които по данни на майката се появили преди 1 месец. Детето беше лекувано с пулс терапия метилпреднизолон 80 mg i.v. за 3 дни. Зрителната функция се подобри до VOD = 1.0, VOS = 1.0 при изписването.



Фиг. 1. Фундус снимка на ляво око



Фиг. 2. Фундус снимка на дясно око

На фиг. 1 и 2: изразен едем и хиперемия на папилите с дилатация и тортуозитет на ретиналните съдове на лявото и дясното око.

ОБСЪЖДАНЕ

Епщайн барр-вирус (ЕБВ) е ДНК вирус от херпетичното семейство, който се реплицира предимно в β -лимфоцитите, но може да се реплицира и в епителните клетки на фаринкса и паротидните жлези. ЕБВ е основен причини-

тел на инфекциозна мононуклеоза. Инфекцията се разпространява предимно чрез слюнката, а инкубационният период е от четири до осем седмици. В периода на остра инфекция се произвеждат хетерофилни антитела, които аглутинират овнешки еритроцити. Този процес е в основата на един от диагностичните тестове за наличие на ЕБВ: Моноспот бърз аглутинационен тест (на Paul-Bunnell). Антителата към вирусния капсиден антиген (VCA-IgG и IgM) се произвеждат малко по-рано от хетерофилните антитела и са по-специфичен тест за ЕБВ инфекция. Антителата към ядрен антиген (EBNA) на EBV се позитивират по-късно в хода на инфекцията, обикновено поне 6-8 седмици след началото на симптомите, и са сигнал за преминала инфекция. VCA-IgG персистира след острата инфекция и са сигнал за формиране на имунитет. ЕБВ е асоцииран също с лимфом на Бъркит, назофарингеален карцином, тимом, ревматоиден артрит, синдром на Съогрен и посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания. Първична инфекция с ЕБВ се проявява най-често в детството и юношеството и след това пациентът е вирусноносител до живот. 98% от пациентите с потвърдена инфекциозна мононуклеоза се оплакват от възпалено гърло, лимфаденопатия, температура и увеличени сливици. Други типични симптоми на ИМ са петехиалният обрив по небцето, а по-редки находки са хепатомегалия, жълтеница и спленомегалия. Според широко разпространените диагностични критерии на Hoagland за инфекциозна мононуклеоза, причинена от ЕБВ, тази диагноза е силно вероятна при позитивна серология (VCA-IgM IgG, EBV-NA), поне 50% лимфоцитоза с поне 10% атипични лимфоцити, придружени с лимфаденопатия, висока температура, фарингит. Очните симптоми на ЕБВ са редки и по-често леки. Те включват дакриoadенит, екзофталам, офталмоплегия, парези на черепномозъчни нерви, кератити, ирит, конюнктивити, увеит с ретинално и хориоидално засягане. Описаните очни прояви при системна ЕБВ инфекция са разнообразни и включват всички сегменти на окото. Случаите на ЕБВ със засягане на задния очен сегмент са редки. Описани са случаи с различна степен на тежест на

засягане на ретината – мултифокални ретинохориоидити, ретинити и остри ретинални некрози, някои от които потвърдени чрез PCR (наличие на EBV-ДНК) във вътреочна течност [7, 8, 12, 17].

Описани са няколко случая на вторично активирана хронична EBV инфекция със засягане на различни очни структури [19, 20]. Инфекциозното възпаление в окоото възниква по различни механизми. То може да стартира вследствие на локална инфекция или хематогенно дисеминиране на патогени до увеята. Чуждите антигени са представени на левкоцитите в окоото. Следва активацията на бялата кръвна редица и секрецията на хемокини, които привличат нови левкоцити до локацията на възпаление. Това дава начало на инфламаторна каскада, разрушаваща кръвно-ретиналната бариера, която персистира дори и след изчезването на патогена [20]. Оптичните неврити от EBV инфекция са редки и могат да засегнат всички части на зрителния нерв и хиазмата [2, 3, 5, 10, 13, 14, 15]. При ИМ често се наблюдават главоболие и вратна ригидност без менингит. Тежките неврологични увреди са по-редки [5].

ЛЕЧЕНИЕ

Основите на лечението при остра ИМ се състоят в поддържащи грижи, вкл. хидратация, НСПВС, антипиретици, обезболяващи. Метаанализ, включващ пет рандомизирани проучвания (общо 339 пациенти), установява, че приемът на ацикловир не води до значителни клинични ползи при лечението на EBV инфекция. Друго проучване установява, че ранитидинът също не води до клинично подобрене. Кортикостероидната терапия е с разнопосочни клинични сведения, като според някои проучвания води до намаляване на болковия синдром при деца. Препоръчва се при пациенти с тежък фарингеален едем за отстраняване на респираторните затруднения [6]. Високите титри на ВКА-IgG и EBNA-IgG антитела и ниските титри на ВКА-IgM антитела при нашия пациент показват преминаваща EBV инфекция и формиран имунитет. При оптичен неврит в педиатричната популация се препоръчва лечение с i.v. кортикостерои-

ди 3-5 дни в различни дози (4-30 mg/kg/d), в зависимост от тежестта на процеса и степента на увреда на зрителната функция. При някои пациенти се препоръчва интравенозният пулс да се последва от продължителен прием на преднизолон пер ос (2-4 седмици), за да се избегне рецидив [4].

Новопоявилото се кривогледство с внезапно начало при деца е честа причина за търсене на лекарска помощ. При пациенти без анамнеза за кривене на очите в миналото, новопоявил се страбизъм налага пълен офталмологичен и неврологичен статус за изключване на сериозна причина, водеща до ниско зрение или неврологична увреда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

EBV инфекцията може да засегне всички структури на окоото и трябва да се включи в диференциалната диагноза при оптичен неврит и невроретинит. Оптичният неврит при деца по-често е двустранен, с вирусна генеза и добра прогноза и рядко се асоциира с множествена склероза.

КНИГОПИС

1. Alper G, Wang L. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol.* 2009 Jan;24(1):45-8. doi: 10.1177/0883073808321052.
2. An JY, Yoon B, Kim JS, et al. Guillain-Barré syndrome with optic neuritis and a focal lesion in the central white matter following Epstein-Barr virus infection. *Intern Med.* 2008;47(17):1539-42.
3. Anderson MD, Kennedy CA, Lewis AW et al. Retrobulbar neuritis complicating acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis.* 1994.
4. Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Feb.14(1):93-102. doi: 10.1007/s11940-011-0159-0.
5. Corssmit EP, Leverstein-van Hall MA, Portegies P, Bakker P. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J Neurovirol.* 1997 Dec;3(6):460-4. doi: 10.3109/13550289709031193. PMID: 9475119.
6. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004 Oct 1;70(7):1279-87.
7. Gallego-Pinazo R, Harto M, Garcia-Medina JJ, et al. Epstein-Barr virus and acute retinal necrosis in a 5-year-old immunocompetent child. *Clin Ophthalmol.* 2008 Jun;2(2):451-5. doi: 10.2147/opth.s1757.

8. Hamam RN, Mansour A, El Mollayess G. Positive Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in a case of acute retinal necrosis. *Can J Ophthalmol.* 2012 Dec;47(6):e61-2. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.07.011.
9. Hoyt CS, Good WV. Acute onset concomitant esotropia: when is it a sign of serious neurological disease?, *Br J Ophthalmol.* 1995;79(5):498-501. doi:10.1136/bjo.79.5.498
10. Jones J, Gardner W, Newman T. Severe optic neuritis in infectious mononucleosis. *Ann Emerg Med.* 1988 Apr;17(4):361-4. doi: 10.1016/s0196-0644(88)80783-2.
11. Lopez-Martin D, Martinez-Anton J. Neuritis optica en la infancia. Casuística, revisión de la bibliografía y propuesta de tratamiento [Optic neuritis in childhood. A pediatric series, literature review and treatment approach]. *Rev Neurol.* 2016 Aug 1;63(3):103-8. Spanish.
12. Mashima A, Usui Y, Umazume K, et al. Successful Treatment of Necrotizing Retinitis with Epstein-Barr Virus-Positive Ocular Fluid by Intravitreal Methotrexate Injection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 18;28(4):552-555. doi: 10.1080/09273948.2019.1609047.
13. Phowthongkum P, Phantumchinda K, Jutivorakool K, Suankratay C. Basal ganglia and brainstem encephalitis, optic neuritis, and radiculomyelitis in Epstein-Barr virus infection. *J Infect.* 2007;54(3):e141-4.
14. Pickens S, Sangster G. Retrobulbar neuritis and infectious mononucleosis. *Br Med J.* 1975 Dec 27;4(5999):729. doi: 10.1136/bmj.4.5999.729.
15. Purvin V, Herr GJ, De Myer W. Chiasmal neuritis as a complication of Epstein-Barr virus infection. *Arch Neurol.* 1988 Apr;45(4):458-60. doi: 10.1001/archneur.1988.00520280112026.
16. Rigi M, Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management. *Eye Brain.* 2015 Aug 17;7:47-57. doi: 10.2147/EB.S69174.
17. Roquelaure D, Harbarth S, Schutz JS, et al. Epstein-Barr-Virus-assoziierte akute retinale Nekrose [Epstein-Barr virus associated acute retinal necrosis]. *Ophthalmologe.* 2016 Oct;113(10):864-866. German. doi: 10.1007/s00347-016-0229-5.
18. Spaide RF, Sugin S, Yannuzzi LA, DeRosa JT. Epstein-Barr virus antibodies in multifocal chorioiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991 Oct 15;112(4):410-3. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76249-x.
19. Wong KW, D'Amico DJ, Hedges TR 3rd, et al. Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(6):788-92. doi: 10.1001/archophth.1987.01060060074036.
20. Xiao H, Hu B, Luo R, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection manifesting as coronary artery aneurysm and uveitis. *Virol J.* 2020 Oct 29;17(1):166. doi: 10.1186/s12985-020-01409-8.