

## Епидемијски кератоконјунктивитис

Мирјана А. Јанићијевић-Петровић, Сунчица Срећковић, Ненад Петровић, Татјана Шаренац  
Клиника за офталмологију, Клинички центар, Крагујевац, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Кератоконјунктивитис је запаљење рожњаче и вежњаче ока. Клиничку слику одликује иритативни тријас: мешовита хиперемија конјунктивалне мембране, субепителни инфилтрати рожњаче и регионална лимфаденопатија. Најчешћи узрочници епидемије су аденовируси, херпесвируси, ретко цитомегаловируси, док је све чешћа мешовита инфекција.

**Циљ рада** Циљ рада је била анализа епидемије кератоконјунктивитиса која је трајала од септембра 2008. до фебруара 2009. године на територији општине Крагујевац, као и анализа клиничке слике овог запаљења у односу на вирусолошки налаз и етиологију.

**Методе рада** Код 329 болесника с кератоконјунктивитисом обављени су клинички прегледи (биомикроскопски, флуоресцеинска проба, тест осетљивости рожњаче) и узети брисеви конјунктиве, рожњаче, грла и носа, као и узорак серума, који су послати на лабораторијско испитивање у Институт за вирусологију „Торлак“ у Београду ради потврде порекла епидемије. Болесници су лечени локалном и симптоматском терапијом. Епидемија је сузбијена у сарадњи с регионалном референтном установом. Обушављен је амбулантни и клинички рад, предузете су хигијенско-санитарне, интрахоспиталне и екстрахоспиталне мере, те примењени одговарајући терапијски поступци.

**Резултати** Расподела болесника по полу била је скоро подједнака. Највећи број испитаника имао је 27-34 године и припадао радно активној популацији (25%). У клиничкој слици обољења доминирала је фоликуларна хиперплазија (93,62%). Када је у питању време јављања првих симптома, код 50% испитаника инфилтрати рожњаче су се јавили у другој недељи од запаљења. Време протекло од постављања дијагнозе до излечења код половине испитаника трајало је три недеље. Серолошки тестови су потврдили мешовиту расподелу узрочника.

**Закључак** Да би се епидемија најбрже сузбила а болесници излечили, саветује се да се, након пријаве епидемије, поштују препоруке референтних установа, чиме ће се смањити професионални ризик и грешке током лечења.

**Кључне речи:** епидемијски кератоконјунктивитис; аденовирус; дијагностика; лечење

### УВОД

Кератоконјунктивитис је запаљење рожњаче и вежњаче ока. Клиничку слику одликује иритативни тријас: 1. едем, хематом капака, мешовита хиперемија конјунктивалне мембране, хемоза, серомукозна и гнојна секреција; 2. субепителни инфилтрати рожњаче; и 3. регионална лимфаденопатија. Ово обољење праћено је и поремећајем општег стања, али то углавном код деце [1]. Клиничком сликом доминира акутни, фоликуларни конјунктивитис са субепителним инфилтратима рожњаче, који настају током друге недеље запаљења.

Најчешћи узрочници епидемије кератоконјунктивитиса су аденовируси, херпесвируси, ређе цитомегаловируси и мешовита афекција [2]. Морфолошка обележја аденовируса су: вирион пречника 150 *nm*, са дво-струко уплетеним ланцем ДНК у облику голог нуклеокапсида, икозаедарне симетрије, са 252 капсомере и више од 50 типова [3, 4]. Тип 7 аденовируса приликом афекције ока изазива повишену телесну температуру, гушобољу, дијареју, пнеумонију, а ређе артро-мускуларни бол [5, 6]. Тип 37 даје клиничку слику кератоконјунктивитиса, али се описују удружени уретритиси и генитални улкуси када се вируси преносе полним путем [5, 6]. Аденовирусима су циљна ткива конјунктива

и рожњача, што потврђује њихов дермато-неуротропни афинитет. Узрочници епидемијског кератоконјунктивитиса у 70% случајева доводе до обољења рожњаче, док га узрочници фарингоконјунктивалне грознице изазивају у 30% случајева [7]. Афекција рожњаче настаје касније, после акутне фазе запаљења, стварањем централних, сивобеличастих, дифузних или фокалних субепителних инфилтрата. Она је последица директног ширења вируса, односно токсиколошко-имунолошке реакције запаљења [7]. Диференцијалнодијагностички, очувана осетљивост рожњаче је клинички знак за кератоконјунктивитисе изазване херпесвирусима. Епидемија кератоконјунктивитиса се понавља сваке четири године због високе контагиозности и рекомбинације типова аденовируса. Особине ових епидемија су да попримају модификован клинички изглед хеморагијског кератоконјунктивитиса [8].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је била анализа епидемије кератоконјунктивитиса која је трајала од септембра 2008. до фебруара 2009. године на територији општине Крагујевац, као и анализа клиничке слике овог запаљења у односу на вирусолошки налаз и етиологију.

### Correspondence to:

Mirjana A. JANIĆIJEVIĆ-PETROVIĆ  
Kneza Miloša 3/1-1  
34000 Kragujevac  
Srbija  
mira.andreja@yahoo.com

## МЕТОДЕ РАДА

Након проглашења епидемије кератоконјунктивитиса у Крагујевцу и околини, евидентирано је 329 особа с клиничком сликом акутног билатералног кератоконјунктивитиса. Клинички преглед испитаника обухватио је: узимање анамнезе и хетероанамнезе, корелацију симптома на природном и вештачком, односно фокалном и дифузном осветљењу и биомикроскопу, флуоресцеинску пробу, Ширмеров (*Schirmer*) тест, испитивање осетљивости рожњаче. Узети су брисеви конјунктиве, рожњаче, грла и носа, који су послати на лабораторијске анализе у Институт за вирусологију „Торлак” у Београду ради потврде порекла епидемије.

Диференцијалнодијагностичком методом „брис – биограм – антибиограм” потврђена је бактерија која је била узрочник секундарне контаминације конјунктиве и рожњаче. Инфекција аденовирусом потврђена је изолацијом вируса из бриса, засејавањем на природне или вештачке подлоге [9]. Лабораторијско доказивање је вршено култивисањем вируса у културама *HeLa*-ћелија уз типичан цитопатогени ефекат. Цитолошки налаз је у неколико случајева указао на неспецифичну акутну инфекцију, са запаљењском реакцијом на једном оку, ретким неутрофилима, лимфоцитима, плазмоцитима и циновским епителоидним ћелијама [10]. За откривање вируса коришћене су следеће серолошке методе: *ELISA*-тест, тест фиксације комплемената, тест инхибиције хемаглутинације, ланчана реакција полимераза *IL8-Csrc* [11, 12]. Узорци серума болесника узимани су у првој, другој и четвртој недељи после запаљења.

Лечење оболелих од епидемијског кератоконјунктивитиса обављано је применом локалне, опште, каузалне и симптоматске терапије. Вршено је и испирање ока дезинфицијенсима у комбинацији с применом кортикостероида, вирустатика (код сумње на инфекцију херпесвирусом), антибиотика (због секундарне бактеријске инфекције) и системских лекова.

Епидемија је сузбијена уз сарадњу с регионалном референтном установом. Обустављен је амбулантни и клинички рад, предузете су хигијенско-санитарне, интрахоспиталне и екстрахоспиталне терапијске мере и поступци, кућна изолација и др. Стандардизована примена антивирусних и дезинфекционих средстава новијих генерација, те општих и наменских мера стерилизације помогла је у сузбијању епидемије.

## РЕЗУЛТАТИ

Расподела 329 болесника по полу била је скоро подједнака. Највећи број испитаника имао је између 27 година и 42 године и припадао радно активној популацији (Табела 1).

У клиничкој слици доминирала је фоликуларна хиперплазија конјунктива (код 93,62% испитаника). Остали симптоми и знаци обољења дати су у табели 2. Оток, изражен хематом капака и мрљасто крварење у супконјунктивама установљени су код 85% боле-

сника, што ову епидемију клинички издваја од претходних. Секреција је била серозна, серомукозна, псеудомембранозна и гнојна, што указује на мешовите афекције. Субепителни инфилтрати били су главно обољење рожњаче.

Када је у питању време појаве првих симптома, код 50% испитаника инфилтрати рожњаче су се јавили у другој недељи од запаљења. Време протекло од тренутка постављања дијагнозе до излечења код половине болесника трајало је између две и три недеље; код 22% испитаника болест је трајала између три и четири недеље, а код 13% њих пуних месец дана. Код појединих болесника установљени су централни, субепителни инфилтрати рожњаче који су до данас опстали.

Код 37 болесника серолошка анализа је потврдила четвороструко повећање титра специфичних антитела на аденовирусе, херпесвирусе и цитомегаловирусе. Из брисева очију у неколико случајева изолована је бактерија *Streptococcus pneumoniae*. Серолошки тестови су потврдили мешовиту расподелу узрочника епидемије.

Испитаници су сврстани у четири групе према врсти терапије која је примењена. У првој групи, коју је чинило 26 болесника (7,8%), вршено је испирање ока тропроцентним раствором борне киселине свака два-три сата. Позитивно дејство ове монотерапије –

**Табела 1.** Расподела болесника по старости  
**Table 1.** Distribution of patients according to age

Старост (године) Age (years)	Број болесника (%) Number of patients (%)
3–10	30 (9.12%)
11–18	33 (10.03%)
19–26	36 (10.84%)
27–34	82 (24.92%)
35–42	46 (13.98%)
43–50	30 (9.12%)
51–58	33 (10.03%)
59–66	30 (9.12%)
67–74	10 (3.04%)

**Табела 2.** Симптоми и знаци болести  
**Table 2.** Symptoms and clinical signs

Симптоми и знаци Symptoms and signs	Број болесника (%) Number of patients (%)
Иритативни тријас Irritative symptoms	329 (100%)
Фоликуларна хиперплазија Follicular hyperplasia	308 (93.62%)
Едем капака Palpebral oedema	282 (85.71%)
Серозна секреција Serous exudate	275 (83.59%)
Мешовита инфекција Infectio mixta	265 (80.54%)
Хемоза Haemosis	233 (70.82%)
Псеудомембране Pseudomembrane	132 (40.12%)
Системске манифестације Systemic manifestations	110 (33.43%)
Инфилтрати рожњаче Corneal infiltrates	86 (26.14%)
Регионална лимфаденопатија Regional lymphadenopathy	84 (25.53%)
Гнојна секреција Purulent exudation	71 (21.58%)

клиничко побољшање стања и смањење иритативног тријаса – забележено је код 3,6% болесника, док друге промене на оку нису одреаговале на ову терапију. У другој групи испитаника, коју је чинило 138 болесника (42,7%), уз испирање ока, локално су примењивани и кортикостероидни препарати. Код 91% болесника дошло је до клиничког побољшања стања, али су централни инфилтрати рожњаче остали. У трећој групи, са 140 испитаника (42,5%), примењени су испирање ока и јачи кортикостероидни препарати, те је код 90% болесника дошло до клиничког побољшања стања у трећој недељи лечења. Четврта група, која је обухватила 25 испитаника (7,5%), поред уобичајеног испирања ока, примала је и вирустатик. Код 19 болесника (74%) запажено је клиничко побољшање стања.

## ДИСКУСИЈА

Клиничка слика проглашеног епидемијског инфективног кератоконјунктивитиса одговарала је заправо хеморагијском кератоконјунктивитису: велики хематоми капака и обилна, тачкаста и мрљаста крварења у ткиву супконјунктиве. Инфекција је била мешовита. Инфекција је по правилу започињала на једном оку, да би се касније испољила и на другом, ширећи се у ланцу епидемије у оквиру породица, радних организација и установа у којима бораве деца. Инкубација запаљења трајала је око две недеље, а инфекција од две до четири недеље. Епидемија кератоконјунктивитиса је достигла врхунац између децембра 2008. и јануара 2009. године, а максимум јављања, са око 190 евидентираних болесника дневно у просеку, био је 31. децембра 2008. и наредних седам дана (Нова година, Божић).

Почетком новембра 2008. године на Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу забележен је први случај епидемијског кератоконјунктивитиса на оба ока. На основу клиничке слике, знања о развоју будуће епидемије аденовирусима и дугогодишњег искуства, одлучено је да се болесник пусти на кућно лечење (у изолацији), како би се сузбио пут ширења епидемије у оквиру болнице.

Код 68% болесника бактериолошки налаз бриса узетог с оба ока био је негативан, што је искључило секундарног узрочника инфекције конјунктива и рожњаче. Код 30% болесника урађен је тест на хламидију, који је такође био негативан. Брисеви на гљивичне узрочнике били су негативни код свих испитаника. Код 80% болесника осетљивост рожњаче је била очувана, док је код осталих била умањена или је уопште није било, чиме је оправдана сумња да је инфекцију конјунктива и рожњаче изазвао херпесвирус. Лабораторијска и серолошка испитивања указала су на све чешћу мешовиту афекцију како кератоконјунктивитиса уопште, тако и епидемијског конјунктивитиса. Клиничка слика, која је неспецифична (заједничка) за већину кератоконјунктивитиса, тек је у другој недељи развоја болести потврдила аденовирусну етиологију.

Афекција рожњаче настаје касније, после акутне фазе запаљења, када се стварају централни, сивобеличасти, дифузни или фокални субепителни инфилтрати уз очување осетљивости рожњаче. Резултати Ширмеровог теста указали су на иритативни тријас – епифору. Серолошка испитивања су показала да је код трећине испитаника инфекцију изазвао аденовирус, док је код две трећине болесника херпесвирус био узрочник или је у питању била мешовита инфекција.

Код нејасних дијагностичко-терапијских стања од велике помоћи су биле консултације с лекарима других специјалности – оториноларинголозима, педијатрима, пулмолозима. Сарадња с Институтом за вирусологију „Торлак” у Београду, чије је трошкове анализа финансирао Клинички центар у Крагујевцу, била је, као и сваког пута, несумњив допринос оптималној дијагностици, односно лечењу и збрињавању особа с акутним кератоконјунктивитисом.

Како је титар контагиозности инфекције висок, то очне амбуланте и клинике доприносе брзом ширењу епидемије, како посредним, тако и непосредним контактом с оболелим особама, медицинским особљем, преко инструмената, контаминираних раствора лекова, средстава за личну хигијену и сл. [13, 14]. Инфекција је проглашена епидемијом на основу броја оболелих лица, клиничке слике инфекције и микробиолошких и серолошких испитивања. Дужина епидемије кератоконјунктивитиса може се образложити разгранатим путем ширења ове инфекције на нове случајеве и применом једино локалне симптоматске терапије у сузбијању доминантне инфекције изазване аденовирусима. Терапија је обухватила примену локалних дезинфицијенса, кортикостероидних препарата, ацикловира и у понеком случају системску и роборантну терапију. Предузете мере сузбијања епидемије су се показале адекватним: изолација болесника, обустава пријема нових случајева осим хитних, стерилизација офталмолошких и других инструмената, дезинфекција простора, опреме и апаратуре, појачана лична хигијена здравственог особља и деце (нпр. чешће прање руку доступним дезинфицијенсима последњих генерација). Такође, поред примене стандардизованих дијагностичких и терапијских поступака, вршена је превенција болничке и ванболничке епидемије аденовирусне болести уз коришћење практичних и теоретских решења која су ранија искуства потврдила.

## ЗАКЉУЧАК

Да би се епидемија кератоконјунктивитиса најбрже сузбила, а излечење болесника било брзо и ефикасно, са што мањим бројем оболелих, саветује се да се епидемија правовремено пријави референтним установама, које треба да поштују сва упутства и све мере сузбијања епидемије, јер ће се тиме препознатљив професионални ризик за офталмологе и пропусти и грешке у лечењу болесника смањити.

## ЛИТЕРАТУРА

- Wilson LA. External Diseases of the Eye. New York: Harper, Row Publishers Inc; 1979. p.83-89.
- Caputo GM, Byck H. Concomitant oculoglandular and ulceroglandular fever due to herpes simplex virus type I. *Am J Med.* 1992; 93(5):577-80.
- Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol.* 2008; 18(6):357-74.
- Hayashi S, Hogg JC. Adenovirus infections and lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(3):237-43.
- Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(4):704-15.
- Sivan AV, Lee T, Binn LN, Gaydos JC. Adenovirus-associated acute respiratory disease in healthy adolescents and adults: a literature review. *Mil Med.* 2007; 172(11):1198-203.
- Jackson WB. Differentiating conjunctivitis of diverse origins. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38 suppl:91-104.
- Ehlers N, Mabeck CE. Diagnosis and treatment of conjunctivitis. *Nord Med.* 1996; 111(3):74-6, 83.
- Kowalski RP, Gordon YJ. Comparison of direct rapid tests for the detection of adenovirus antigen in routine conjunctival specimens. *Ophthalmology.* 1989; 96(7):1106-9.
- Foster CS, Dutt JE, Rice BA, Kupferman AE, Lane L. Conjunctival epithelial basement membrane zone immunohistology: normal and inflamed conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin.* 1994; 34(3):209-14.
- Kobayashi TK, Sato S, Tsubota K, Takamura E. Cytological evaluation of adenoviral follicular conjunctivitis by cytobrush. *Ophthalmologica.* 1991; 202(3):156-60.
- Talley AR, Garcia-Ferrer F, Laycock KA, Loeffelholz M, Pepose JS. The use of polymerase chain reaction for the detection of chlamydial keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114(6):685-92.
- Melendez CP, Florentino MM, Martinez IL, Lopez HM. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. *Mol Vis.* 2009; 15:557-62.
- Thiel M, Bossart W, Bernamer W. Improved impression cytology techniques for the immunopathological diagnosis of superficial viral infections. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81(11):984-8.

## Epidemic Keratoconjunctivitis

Mirjana A. Janićijević-Petrović, Sunčica Srećković, Nenad Petrović, Tatjana Šarenac

<sup>1</sup>Hospital of Ophthalmology, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Keratoconjunctivitis is corneal and conjunctival inflammation. Clinical signs involve the irritating trio: mixed hyperemia of conjunctival membranes, corneal subepithelial infiltrates and regional lymphadenopathy. The most common causes of epidemic are adenovirus, herpes virus, and rarely cytomegalovirus, which are now occurring with higher frequency as secondary infections.

**Objective** The aim of the study was to present and analyze keratoconjunctival epidemics in the region of Kragujevac from September 2008 to February 2009, as well as to analyze clinical features related to virological findings and etiology.

**Methods** In 329 patients we performed clinical examination (biomicroscopy, fluorescent test, corneal sensitivity test), collecting standard specimen of the conjunctiva and cornea, made serological examination, and sent the specimens to the Virology Institute "Torlak" in Belgrade for the confirmation of epidemic etiology.

The patients were treated with local and symptomatological therapy. The epidemic was eradicated in cooperation with a

regional referent institution. All outpatients activities were ceased, while hospital hygienic, sanitary, intra-, extra-hospital and therapeutic procedures were undertaken.

**Results** The distribution of 329 patients by gender was equivalent. Most patients were aged from 27 to 34 years (25 %) of working population. The distribution of patients by clinical features showed the predominance of follicular hyperplasia (93.62%). The distribution according to the time of the first symptoms onset showed the frequency of 50% of corneal infiltrate in the second week. The period elapsed from the diagnosis to cure was three weeks in 50% of patients. Serological tests confirmed the mixed distribution of the cause.

**Conclusion** Based on the authors' experience, in order to eradicate epidemics as fast as possible and achieve efficient treatment, it is recommended that the epidemic should be reported, guidelines of referent institutions be obeyed, all of which diminishes the recognizable professional risk and decreases mistakes.

**Keywords:** epidemic keratoconjunctivitis; adenovirus; diagnosis; therapy

Примљен • Received: 13/01/2010

Прихваћен • Accepted: 24/02/2010