

O F T A L M O L O G I A

EDEMA UNILATERAL Y SEGMENTARIO DEL NERVIO OPTICO CON INFECCION POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Raquel Benavides González *

Andrés Tapia Herrera **

Guillermo Tapia Herrera ***

S U M M A R Y**PURPOSE:**

To report two unusual cases with mild visual disturbances and segmental optic disc swelling whose Epstein-Barr virus serology revealed acute infection.

METHODS: Case report study.

RESULTS: A 60-year-old man was examined because of his complaint that his lower left field of vision was blurred. The patient had a history of headache and non-exudative pharyngitis. The ocular examination revealed a 20/100 VA in his left eye with segmental superior disc swelling, pupillary afferent defect and corresponding visual

field defect. The second patient is a 52-year-old, diabetic woman with good metabolic control, who complained because of blurred vision in her right eye during two weeks, she had also headache and malaise. Her visual acuity was 20/20 in both eyes, with segmental superior optic disc swelling. Two weeks later, developed a right pupillary afferent defect. In both patients relative lymphocytosis and serologic evaluation was indicative of an acute primary infection with Epstein-Barr virus. No associated ocular manifestations were present. Other diagnostic possibilities were excluded. The disc edema resolved spontaneously within several

weeks without disc damage and the vision returned to 20/40 and 20/20 respectively, simultaneously, the IgM titers diminished.

CONCLUSIONS:

The clinical appearance and subsequent viral titers strongly suggest Epstein-Barr virus as a specific cause of the disc edema.

ABREVIATURAS

EBV: virus Epstein-Barr, IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G, OS: ojo izquierdo, OD: ojo derecho, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior, VO: via oral.

* Médico y cirujano, Universidad de Costa Rica, Servicio de Oftalmología, Hospital México. San José, Costa Rica.

** Médico y Cirujano. Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

*** Médico y Cirujano. Universidad de Costa Rica.

I INTRODUCCION

Numerosos procesos uveíticos, tales como neurorretinopatía macular aguda, epitelitis aguda pigmentaria retinal, retinocoroidopatía en perdigones, síndrome de puntos blancos múltiples evanescentes y la epiteliopatía pigmentaria plaicoide posterior multifocal aguda han sido relacionados con infecciones virales, aún cuando existe escasa evidencia concreta serológica que implique directamente a un virus como agente causal de estos procesos(4). Nosotros reportamos aquí dos casos de edema de papila segmentario y unilateral que impresionan ser atribuibles a un agente viral específico.

CASO #1

En enero 2003, un paciente masculino de 60 años consultó al Servicio de Oftalmología del Hospital México por cuadro de dos semanas de evolución de disminución agudeza visual en el hemicampo inferior del ojo izquierdo, que le molestaba principalmente para leer. En forma concomitante asociaba odinofagia y cefalea frontal. No se encontraron adenopatías ni exudado s faríngeos. El paciente era conocido sano excepto por antecedente de sinusitis crónica que había sido manejado previamente, y por historia de tabaquismo por 10 años, que se encontraba inactivo hace 20 años. Su mejor agudeza visual corregida era 20/20 en ojo derecho y 2011 00 en el ojo iz-

quierdo. La presión intraocular, versiones, función facial y trigeminal, exoftalmometría y examen externo eran normales; al examen con lámpara de hendidura se encontró una opacidad nuclear del cristalino izquierdo con defecto pupilar aferente ipsilateral. La visión de colores era normal en ojo derecho pero alterada (11/15 tablas pseudoisocromáticas de Ishihara) en ojo izquierdo. La evaluación del fondo de ojo izquierdo reveló edema del disco óptico en su mitad superior, siendo éste más marcado en la porción temporal, sin hemorragias peripapilares o alteraciones vasculares. El vítreo se encontraba libre de datos inflamatorios. La campimetría de Humphrey demostró un aumento en el tamaño de la mancha ciega, con defecto arcuado denso altitudinal inferior que emerge de la mancha ciega y se ensancha progresivamente.

La evaluación médica incluyó leucograma, glicemia ayunas, perfil lipídico, pruebas de coagulación y velocidad de eritrosedimentación, cuyos resultados fueron normales, excepto por una neutropenia relativa y linfocitosis 62%; se realizó además serología por sífilis y YIH, así como radiografía de tórax que fueron todos negativos. Ante la alta prevalencia de retinocoroiditis por *Toxoplasma gondii* en Costa Rica, se indicó serología por este ente infeccioso, que no demostró infección activa. Se realizó tomo-

grafía axial computarizada de cráneo y órbitas cuyo único hallazgo fue sinusitis etmoidal con periostitis izquierda. Como único tratamiento se inició aspirina 100 mg/d VO. Tres semanas después el paciente persistía con idénticos síntomas y signos, se realizó ultrasonido doppler carotídeo que no demostró áreas de estrechez significativa ni alteraciones del flujo cefálico. Se realizó Monotest con resultado positivo (IgM +++, IgG +). Seis semanas luego de la consulta inicial la visión del ojo izquierdo había mejorado a 20/70, persistía edema mitad superior nervio óptico aunque márgenes empezaban a definirse y la campimetría Humphrey demostró persistencia de defecto altitudinal inferior predominio nasal conectado con la mancha ciega por un defecto menos denso. A las 10 semanas la visión OS era 20/50, con elevación sólo en el cuadrante temporal superior de la papila óptica, Monotest IgM (++) e IgG (++) . Su última evaluación fue 3 meses después, su agudeza visual había mejorado a 20/40 en ojo izquierdo, el nervio mostraba bordes bien delimitados, y la serología Monotest fue IgM(-) e IgG (++) .

CASO #2

En mayo del mismo año, una paciente femenina de 52 años consulta a nuestro servicio por cuadro de una semana de evolución de visión borrosa en el ojo derecho asociado a cefalea, astenia, adinamia

y mialgias. Su historia médica es positiva por historia de Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hace 10 años en tratamiento con glibenclamida 5 mg/d YO. Al examen físico presentaba una agudeza visual de 20/25 AO, con sensación subjetiva de emborronamiento derecho. La presión intraocular, versiones, función facial y trigeminal, exoftalmometría, examen externo y con lámpara de hendidura eran normales. Al examen de fondo de ojo derecho se encontró edema de la mitad superior del disco óptico sin hemorragias ni alteraciones vasculares. La visión de colores era 10/15 OD con tablas pseudoisocromáticas de Ishihara. La evaluación médica en este momento incluyó hemograma, velocidad de eritrosedimentación, pruebas de coagulación y perfil lipídico, cuyos resultados fueron normales, excepto por una linfocitosis del 65%; serología por sífilis, YIH y *Toxoplasma gondii* y factor reumatoide, cuyos resultados fueron negativos. La hemoglobina glicosilada fue de 6.7%. La campimetría Humphrey mostró un defecto arcuado altitudinal inferior. La tomografía axial computarizada de cráneo y órbitas no mostró hallazgos patológicos. Dos semanas después la visión era de 20/20 AO, se encontró defecto pupilar aferente en el ojo derecho y edema total de la papila ipsilateral con hemorragias parapapilares en astilla. Se realizó angiografía fluoresceínica en la que el llenado vascu-

lar retinal y coroideo fueron normales. Se encontró hiperfluorescencia de la papila óptica con fuga de los capilares adyacentes persistente aún en fases tardías. En este momento, se indicó serología por Epstein Barr virus con Monotest IgM (+++) e IgG (+). Seis semanas tras su consulta inicial la visión persistía en 20/20 y se encontró borramiento de sólo la mitad superior del nervio óptico derecho y las hemorragias habían desaparecido. La campimetría Humphrey mostró persistencia del escotoma arcuado temporal inferior pero menos denso que el defecto previo. La serología Monotest fue IgM (++) e IgG (++) . Tres meses después la visión permanecía sin cambios, había sólo borramiento leve mitad superior del disco óptico derecho. Se indicó ultrasonido carotídeo, que no mostró estrecheces significativas. La serología Monotest cambió a IgM (+) e IgG (++) . Cuatro meses tras su primera evaluación la agudeza visual no había disminuido, los bordes del nervio óptico eran bien definidos y como único remanente hubo defecto pupilar aferente derecho, sin muestras de cambios atróficos.

DISCUSIÓN

El edema de los axones prelaminares causa elevación y expansión de la cabeza del nervio óptico; su borde normalmente nítido se vuelve borroso a medida que los axo-

nes se tornan menos transparentes. Cuando se está ante un edema de papila bilateral, lo primero a descartar es que se trate de un papiledema, es decir, edema de papila secundario a aumento en la presión intracraneana. Al estar ante un edema de disco óptico unilateral, debe prestarse atención a patologías isquémicas, neoplásicas, infecciosas, desmielinizantes o vasculares(17). La historia clínica, el examen físico y el curso clínico ayudan a determinar el diagnóstico, pero en algunos casos, pruebas serológicas pueden ayudar. La neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) no arterítica es una de las principales posibilidades diagnósticas que fueron tomadas en cuenta, sobre todo en el primer paciente, por su edad y por su descripción específica de pérdida de la mitad inferior de la visión. Típicamente en estos casos se encuentra un defecto altitudinal en el campo visual y frecuentemente edema segmentario del nervio óptico, similar al de nuestros pacientes(9). Hasta un 36% de los pacientes con edema de papila no explicado y asintomático progresan a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en 16 semanas(1). Ante esta sospecha, y por la probabilidad de disminuir el riesgo de un episodio contralateral, se inició tratamiento con aspirina en el paciente #1. Sin embargo, en la NOIA el edema de papila resolverá en 3-6 semanas dejando palidez de la misma y persis-

tencia del defecto visual, lo cual no fue observado en ninguno de nuestros pacientes, en quienes hubo resolución del edema sin dejar cambios a nivel de la papila óptica y regresión de los defectos del campo visual, lo cual nos llevó a descartar la presencia de un proceso isquémico(22, 13). En la paciente #2 esta no fue nuestra primera opción diagnóstica, tanto por la edad (aunque no es descartable pero presentaba estudios reumatológicos y de coagulación normales) como por la coexistencia de diabetes mellitus que también se ha asociado a edema de papila.

La papilopatía diabética fue descrita por primera vez en 1971 por Lubow y Makley(16) como "pseudopapiledema de la Diabetes Mellitus Juvenil" considerándola una variante isquémica de la enfermedad, con buena agudeza visual y aumento del tamaño de las manchas ciegas como único defecto del campo visual. Inicialmente se creyó se presentaba sólo en diabéticos tipo 1 pero recientemente se ha visto que puede presentarse también en diabéticos tipo 2, y que se relaciona más con el tiempo de evolución de la enfermedad que con el tipo de diabetes o con la edad del paciente(19). En nuestra paciente #2 esta fue nuestra opción diagnóstica tras realizar evaluación inicial, pues aunque es una condición generalmente bilateral, hasta 42% de los casos se han reportado como unilaterales, además

se asocia sólo en 50% a mal control metabólico(6). Sin embargo, hasta un 62% de los pacientes con papilopatía diabética presentan algún grado de retinopatía concomitante(6), y la paciente tenía un fondo de ojo cuya única alteración era el edema de papila. Otro hallazgo que nos hizo alejarnos de esta posibilidad fue la presencia de francos defectos arcuados altitudinales en el campo visual, ya que el defecto más frecuente en los pacientes con papilopatía es aumento de tamaño de las manchas ciegas(2). Por último, la papilopatía diabética se acompaña de funciones normales del nervio óptico, por lo tanto no asocia defecto pupilar aferente o alteración en la visión de colores(22, 2), los cuales sí encontramos en nuestro caso. Sospechamos en este momento que podíamos estar ante una neovascularización incipiente del disco óptico y por esto realizamos una angiografía fluoresceínica, pues si bien, cuando no hay telangiectasias prominentes (frecuentes en la papilopatía diabética y ausentes en nuestro caso), el patrón de llenado temprano de la porción prelaminar del disco óptico puede mostrar un retardo similar al observado en NOIA, sugestivo de isquemia del nervio óptico(3, 4). Sin embargo, no encontramos retardo en el llenado parapapilar, y el patrón de fuga mostró una distribución radial y peripapilar y no aleatoria e intravítrea, como se observa en los casos de neovascularización del disco

óptico. Estos hallazgos nos hicieron desistir de la sospecha de neovascularización y de papilopatía diabética, a pesar de la evolución satisfactoria sin pérdida visual residual observada en la paciente, que es similar a la obtenida en pacientes con papilopatía diabética.

Numerosas enfermedades del colágeno son conocidas como causales de edema de papila o atrofia del nervio óptico, sin embargo, estos procesos generalmente se asocian a otras manifestaciones oculares y sistémicas(14), que no se presentaron en estos pacientes, por lo que fueron descartados desde el inicio. Además se desechó la posibilidad de papiloflebitis, pues no encontramos ningún grado de ingurgitación venosa en los pacientes, y la paciente que desarrolló hemorragias retinales durante su evolución fue sometida a estudio angiográfico que no demostró retardo alguno en la fase venosa(17). Aquellas causas compresivas de edema de papila fueron descartadas al realizar tomografía axial computarizada en ambos pacientes y encontrarse sin procesos expansivos. Procesos infiltrativos neoplásicos del nervio óptico tampoco fueron observados en las tomografías, y su comportamiento es progresivo. La neuritis óptica desmielinizante se presenta en pacientes generalmente más jóvenes, asociado a dolor ocular o retroocular, encontrándose en un tercio de los pacientes edema de papila que

generalmente es difuso y no segmentario, y aunque pueden tener defectos altitudinales en el campo visual, el escotoma es el defecto clásico. Invariablemente se observa palidez de la papila del nervio óptico afectado(17), lo cual aunado al grupo etéreo, nos hizo desistir del diagnóstico. Creemos que estos pacientes desarrollaron edema de papila unilateral y segmentario secundario a infección con Epstein Barr virus, tal como fue documentado en los estudios serológicos. Ha habido reportes previos de hallazgos oculares similares, aunque generalmente con edema de papila bilateral y en pacientes con datos clínicos floridos de mononucleosis infecciosa. El primer reporte de hallazgos oftalmológicos por EBV fue hecho en 1907 por Clemens(10), quien describió simplemente "hiperemia de ambos discos". En 1948 Karpe y Wissing(15) fueron los primeros en atribuir un caso de retinitis a EBV en un paciente con pérdida aguda de la agudeza visual bilateral debida a edema retinal, y que posteriormente desarrolló edema de papila bilateral. En 1950 Blaustein y Caccavo(7) reportaron un caso de mononucleosis infecciosa que se presentó como cefalea y edema papiloretinal, sin compromiso significativo de la agudeza visual del paciente; dos años más tarde Bonyng y Von Hagen(8) publican un caso similar pero con disminución bilateral importante de la agudeza visual, la

cual recuperó satisfactoriamente. Más recientemente (2002) Yamamoto et al(23) reportaron dos casos de vasculitis del disco óptico asociados con infección por EB V. En uno de ellos hubo compromiso de la agudeza visual que retornó a la normalidad tras administración sistémica de corticosteroides y aciclovir. En el segundo caso no hubo disminución de la agudeza visual. Ambos presentaron edema del disco óptico, con aumento de la mancha ciega, e hiperfluorescencia del disco durante la angiografía con fluoresceína, sin fuga a partir de los vasos retinales. La mayoría de los casos reportados se asocian a dolor asociado a los movimientos oculares. Nuestros casos orientan a la presencia de etiología viral debido a la simultaneidad de los síntomas y signos con la aparición de IgM para EBV indicativa de infección primaria, y más aún, a la mejoría de los síntomas (disminución agudeza visual, visión borrosa) y signos en forma coincidente con la disminución de estos "títulos", indicativo de resolución del proceso primario.

El virus Epstein Barr (EBV) es un ADN virus de doble cadena, morfológicamente indistinguible de otros herpesvirus. Tiene tropismo por linfocitos B y distribución mundial. Es transmitido sobre todo por saliva, aunque puede serlo por transfusiones sanguíneas y se encuentra viable en orofaringe hasta 18 meses tras la infección.

La infección primaria por EBV se manifiesta en forma principal, pero no exclusiva, como mononucleosis infecciosa, con pico de incidencia en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes. Tras un período de incubación de 4-8 semanas, se manifiestan síntomas prodrómicos de ataque al estado general, anorexia y escalofríos y varios días después hay fiebre o febrícula (90% casos), faringitis difusa con exudado sólo en un tercio de los pacientes, y adenopatías cervicales anteriores y/o posteriores(20). Estos hallazgos se encontraban en nuestros pacientes, aunque en ninguno se documentaron adenopatías durante la evolución, lo que nos impide clasificarlos con seguridad como una mononucleosis infecciosa, pero sí como una infección primaria por EBV. La mayoría de las manifestaciones oculares reportadas en asociación con EB V han sido en el transcurso de una mononucleosis infecciosa(24), siendo la conjuntivitis folicular la más comúnmente reportada (20-40%), además se han publicado manifestaciones menos frecuentes como ptosis, edema periorbitario, iritis, uveítis, epiescleritis, dacrioadenitis, coroiditis multifocal, diplopia, nistagmus y oftalmoplejia(21). Incluso existe reporte de un caso fatal con degeneración selectiva de las células de los núcleos de los nervios oculomotor y troclear(11). Sin embargo, también hay historia de síntomas tan vagos como visión borrosa

sa y escotomas. Probablemente el compromiso ocular es más frecuente de lo que indica la literatura, dado que el examen oftalmológico es omitido con cierta regularidad. La linfocitosis absoluta o relativa se encuentra en 75% casos, con pico usualmente en 2da o 3era semana de la enfermedad, acompañada de neutropenia leve(5), tal como lo determinamos en nuestros dos pacientes; puede haber elevación de las enzimas hepáticas y presencia de linfocitos atípicos, los cuales no fueron encontrados en nuestros casos.

Los anticuerpos contra antígenos del EBV se elevan durante la infección primaria. Los anticuerpos IgM contra la cápside viral son diagnósticos de infección primaria por EBV, aunque aparezcan también inmunoglobulinas G, las cuales persistirán por toda la vida, no así las IgM, que persisten por 1-2 meses. El Monotest (test de anticuerpos heterófilos) es una prueba que utiliza eritrocitos fijados con formal y una gota de sangre, y busca la aglutinación de los primeros por el suero del segundo, fue introducido en 1932; su tasa de falsos positivos es menor del 3%(12), lo cual nos hace pensar que si bien debimos haber indicado estudios serológicos más específicos en estos pacientes, el Monotest también nos da un alto grado de seguridad para establecer una relación causal. Creemos que el edema de papila en estos pa-

cientes es el resultado de una neuritis óptica o papilitis con cambios inflamatorios. Hipotetizamos que ante la infiltración viral del nervio existe alguna forma de daño hipóxico axonal con edema intracelular y pérdida de la transparencia axonal papilar y parapapilar, con aumento secundario en la permeabilidad vascular, que causan un edema segmentario del disco. Aunque esto no es concluyente, explica los hallazgos oftalmológicos, visuales y angiográficos encontrados en estos pacientes. Las manifestaciones oculares del EBV parecen ser tan auto limitadas como la mononucleosis infecciosa misma, y existe poca documentación acerca de su tratamiento. Tanto el aciclovir como el alfa-interferón son inhibidores in vitro de la replicación del virus. Han sido utilizados en algunos casos, en forma conjunta con esteroides, con efectividad limitada. Luego de muchos años de investigación lo claro es que el EBV puede asociarse a manifestaciones en diferentes órganos y sistemas, muchas de las cuales aún no conocemos bien, y cuyo curso clínico es tan variable e impredecible como fue descrito por los autores de principios del siglo pasado. Probablemente se asocie a muchas otras manifestaciones oculares que aún no se han descrito.

RESUMEN

El propósito de este artículo es re-

portar dos inusuales casos de leve disminución de la agudeza visual, asociada a edema segmentario del disco óptico, en los que la serología por EBV reveló infección aguda. Un hombre de 60 años de edad fue examinado por visión borrosa a nivel del campo visual inferior izquierdo, y asociaba historia de cefalea con faringitis no exudativa. El examen físico reveló una agudeza visual de 20/100 en su ojo izquierdo, edema del segmento superior del disco óptico, defecto pupilar aferente y defecto en el campo visual correspondiente. El segundo caso se trata de una paciente de 52 años de edad, con antecedente de Diabetes Mellitus con buen control metabólico. La paciente consultó por visión borrosa en su ojo derecho de 2 semanas de evolución, asociada a cefalea y malestar general. Su agudeza visual era 20/20 en ambos ojos, y presento edema superior del disco óptico del ojo derecho asociado a defecto pupilar aferente ipsilateral. Ambos pacientes presentaron linfocitosis relativa, y su evaluación serológica fue indicativa de una infección aguda primaria por EBV. No hubo manifestaciones oculares asociadas y fueron descartadas otras posibilidades diagnósticas. El edema de disco óptico resolvió espontáneamente en algunas semanas sin lesión del mismo, recuperando su agudeza visual a 20/40 y 20/20 respectivamente. Simultáneamente, los títulos de IgM disminuyeron.

BIBLIOGRAFIA

1. Almog Y, Goldstein M. Visual outcome in eyes with asymptomatic optic disc edema. *J Neuroophthalmol* 2003; Sep 23(3):204-7.
2. Appen RE, Suresh RC, Klein R, Myers FL. Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:203-9.
3. Arnold AC, Hepler RS. Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1994;117:222-30.
4. Arnold AC, Petrovich M. Diabetic papillopathy: clinical features and fluorescein angiographic evidence of optic disc ischemia. *NA-NaS Annual Meeting, Keystone, Colorado, 1997.*
5. Balcells A. Enfermedades infecciosas y parasitarias. En: *La Clínica y el laboratorio*, Décimo octava edición. Barcelona, España: Masson S.A., 1999:657.
6. Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina* 2002 Dec;22(6):752-8.
7. Blaustein A, Caccavo A. Infectious mononucleosis complicated by bilateral papilloretinal edema. *Arch Ophthalmol* 1950;43:853-6.
8. Bonyng TW, von Hagen KO. Severe optic neuritis in infectious mononucleosis: Report of a case. *JAMA* 1952;148:933-4.
9. Boone MI, Massry GG, Fraakel RA, et al. Visual outcome in bilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1996;103:1223-1228.
10. Clemens JR. Report of an epidemic of glandular fever. *Br J Child Dis* 1907;4:517-21.
11. Dolgopol VB, Husson GS. Infectious mononucleosis with neurologic complications. *Arch Int Med* 1949;83:179.
12. Gardner BP, Margolis TP, Mondito BI. Conjunctival lymphocytic nodule associated with the Epstein-Barr virus. *Am J Ophthalmol* 1991;112:567-71.
13. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. V. Optic disc edema an early sign. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1030-40.
14. Jabs DA, Hanneken AM, Schachat AP, et al. Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:230-34.
15. Karpe a, Wissing P. Retinal changes with acute reduction of vision as initial symptoms of infectious mononucleosis. *Acta Ophthalmol* 1948;26:19-24.
16. Lubow M, Makley TA Jr. Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1971;85:417-22
17. Martin TJ, Corbett 11. Trastornos del nervio óptico. En: *Neurooftalmología*. Los Requisitos. 2001 Madrid, España: Harcourt, S.A.:57-93 ..
18. Rabon RJ, Louis GJ, Zegarra H, Gutman FA. Acute bilateral posterior angiopathy with influenza A viral infection. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:289-93.
19. Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, et al. Diabetic papillopathy. Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol* 1995;113:889-95.
20. Schooley RT. Epstein-Barr virus infections, including infectious mononucleosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RO, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th edition. Madrid, España; McGraw-Hill 1994:918-21.
21. Tanner OR. Ocular manifestations of infectious mononucleosis. *Arch Ophthalmol* 1954;51:229-41.
22. Vaphiades MS. The disk edema dilemma. *Surv Ophthalmol* 2002;47(2):183-8.
23. Yamamoto M, Ohnishi Y, Inomata H. Optic disc vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica* 2002 May-Jun;216(3):221-5.
24. Yoser SL, Forster DJ, Rao NA. Systemic viral infections and their retinal and choroidal manifestations. *Surv Ophthalmol* 1993;37 (5): 313-52.