

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE ENDOGENEGA GLIVIČNEGA ENDOFTALMITISA

TREATMENT OF ENDOGENOUS FUNGAL ENDOPHTHALMITIS

Xhevat Lumi, Mojca Globočnik-Petrovič

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29/A, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-12-04, sprejeto 2004-02-18; ZDRAV VESTN 2004; 73: 389-92

Ključne besede: *endogeni glivični endoftalmitis; vitrektomija; amfotericin B; flukonazol; uživalci intravenskih drog*

Izvleček – Izhodišča. Poročati o kliničnih znakih in možnosti zdravljenja bolnikov z endogenim glivičnim endoftalmitisom.

Metode. Retrospektivno smo pregledali dokumentacijo bolnikov z endogenim glivičnim endoftalmitisom, ki so se zdravili na Očesni kliniki v času od januarja 2001 do julija 2003. Analizirali smo naslednje podatke: starost, spol, povzročitelje, očesno zdravljenje, sistemsko antiglivično zdravljenje, zaplete, obdobje spremljanja po zdravljenju ter vidno funkcijo po končanem zdravljenju.

Rezultati. V študijo je bilo vključenih 12 bolnikov (13 oči): 3 ženske, 9 moških, v starosti med 18 in 35 let. Po končanem zdravljenju je pri vseh bolnikih prišlo do ozdravljenja vnetja ter izboljšanja vidne funkcije.

Zaključki. Vitrektomija pars plana v kombinaciji z intravitrealnim vnosom amfotericina B ob peroralnem jemanju flukonazola je učinkovito zdravljenje endogenega glivičnega endoftalmitisa v izbranih primerih.

Keywords: *endogenous fungal endophthalmitis; vitrectomy; amphotericin B; fluconazole; intravenous drug abusers*

Abstract – Background. To report clinical findings and treatment possibilities of patients with endogenous fungal endophthalmitis.

Methods. Records of patients with endogenous fungal endophthalmitis treated at Eye Clinic from January 2000 to July 2003 were retrospectively reviewed. Information obtained from the medical record include the patient age, sex, causative organism, ocular treatment, systemic antifungal treatment, complications, length of follow-up and final visual outcome.

Results. 12 patients (13 eyes) were enrolled (9 males, 3 females, age 18 to 35). Clinical signs of infection cleared and visual acuity improved in all 13 eyes.

Conclusions. Pars plana vitrectomy in combination with intravitreal injection of amphotericin B and oral fluconazole is an effective alternative in management of endogenous fungal endophthalmitis in selected cases.

Uvod

Endoftalmitis, kot ga opisuje Duke-Elder, je gnojno vnetje žilnice, ki povzroči pomik levkocitov v steklovino (1). Endoftalmitis je najpogosteje posledica okužbe, redkeje ni. Glede na etiologijo in glede na čas razvoja klinične slike endoftalmitisa ločimo naslednje vrste:

- kooperativni endoftalmitis (akutni, kronični, endoftalmitis, vezan na filtracijsko blazinico);
- endoftalmitis po poškodbi;
- endogeni endoftalmitis.

Endogeni endoftalmitis nastane zaradi vdora gnojnih bakterij ali glivic iz krvnega obtoka. To vrsto endoftalmitisa lahko povzročajo glivice kot *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Sporothrix* itn. Najpogostejše so glivice vrste *Candida*. *Candida albicans* je najbolj pogost povzročitelj glivičnega endoftalmitisa. Manj pogosti sta *Candida glabrata* in *Candida parapsilosis* (1). *Candida* je del normalne flore v prebavilih in dihalih ter rodilih. Glive so nizko virulentne za zdrave ljudi. V primeru prizadetosti obrambnih mehanizmov postanejo patogene in lahko povzročijo hujše oblike bolezni.

Povečana pogostnost diseminirane kandidiaze in tudi endoftalmitisa je posledica povečanega števila imunsko oslabilih bolnikov, pri katerih se najpogosteje pojavljajo tovrstne okužbe. Dejavniki tveganja za diseminirano kandidiazo in endoftalmitis so: intravenska odvisnost od drog, zloraba širokospektrnih antibiotikov, imunosupresivno zdravljenje, intravenska prehranjenost, presaditev organov, vstavitve srčnih zaklopk itn (2).

Patogeneza endoftalmitisa, povzročene s kandido, ni povsem jasna. Po dosedanjih opažanjih se žarišče najprej razvije v žilnici, nato se razširi še na mrežnico in steklovino (2). Absces žilnice, mrežnice in steklovine ter obsežno odmrtnje tkiva so pozne faze vnetnega procesa.

Vnetni proces v očesu večinoma poteka subakutno. Prvi znaki in simptomi so rdeče oko, fotofobija, rahla bolečina in poslabšanje vida. Bolniki večinoma pozno pridejo na prvi pregled, takrat ko se vid poslabša zaradi prizadetosti rumene ptege.

Značilna oftalmoskopska slika glivičnega horioretinitisa je rumeno-bela ostro omejena sprememba na zadajšnjem polu, ki je lahko solitarna ali multipla. Motnjave v steklovini imajo vi-

dez rumenkastega grozda, lahko se kažejo tudi v obliki »biserne ogrlice« (*string of pearls*). Vnetni proces je običajno prisoten na enem očesu, redko obojestransko. Glavni vzrok za poslabšanje vida je lokalno odmrtnje mrežnice, ki ga spremlja brazgotinjenje, nastanek vitreoretinskih membran in skrčenje lete (3).

Namen študije je prikazati učinkovitost zdravljenja glivičnega endoftalmitisa na Očesni kliniki.

Bolniki in metode

Retrospektivno smo analizirali dokumentacijo 12 bolnikov (13 oči), ki so bili zdravljeni na Očesni kliniki od januarja 2001 do julija 2003 zaradi endogenega glivičnega endoftalmitisa.

Diagnozo glivični endoftalmitis smo postavili na osnovi anamnestičnih podatkov in klinične slike. Vsi bolniki iz te skupine so bili mladi uživalci intravenskih drog. V klinični sliki je bil pri vseh prisoten vitritis s horioiretinskim žariščem. Vse bolnike smo zdravili s peroralnim jemanjem flukonazola. Pri vseh smo se odločili tudi za kirurški pristop – vitrektomijo zaradi napredovane klinične slike in zato, ker se je vitrektomija po dosedanjih študijah pokazala kot najbolj učinkovit pristop pri zdravljenju vseh vrst endoftalmitisa (1). Pri vseh smo med operacijo vbrizgali 5 µg amfotericina B v 0,1 ml tekočine.

Ob pričetku operacije smo pri vseh bolnikih odvzeli vzorec nerazredčene steklovine za mikrobiološke preiskave. Pri bolnikih, kjer je bila potrebna tudi operacija katarakte, smo odvzeli tudi vzorec prekatne vodke. Pri vseh smo naredili mikrobiološko preiskavo vzorca na patogene bakterije in na glive. Pri vseh bolnikih smo operirali samo eno oko, le pri enem je bil endoftalmitis prisoten obojestransko. Po operaciji so bolniki nadaljevali peroralno zdravljenje s flukonazolom 200mg dvakrat dnevno najmanj 2 meseca.

Iz dokumentacije smo povzeli podatke o starosti bolnikov, spolu, času trajanja bolezni od pojava prvih znakov do začetka zdravljenja na kliniki, vidni ostrini ob sprejemu, vidni ostrini ob odpustu iz klinike in če so bili podatki dostopni tudi po 6 mesecih, operativnem pristopu, zapletih med operacijo in rezultatih mikrobioloških preiskav.

Rezultati

Obdelanih je bilo 12 bolnikov in 13 oči. Povprečna starost bolnikov je bila 24 let; najmlajši je bil star 18 let, najstarejši 35 let. Devet je bilo moških, tri so bile ženske. Zbrani so bili le bolniki, ki so klinično ustrezali sliki endogenega glivičnega endoftalmitisa in so bili zdravljeni v obdobju zadnjih dveh let in pol. V osmih primerih je bilo prizadeto levo oko, pri treh pa desno; le en bolnik je imel endoftalmitis obojestransko in je bil operiran na obeh očesih (Razpr. 1). Vsi bolniki iz te skupine so bili intravenjski uživalci drog in vsi so bili na metadonskem zdravljenju. Anamneza je bila pri vseh zelo podobna: vsi so si metadon, mešan z malinovim ali pomarančnim sokom, vbrizgali v žilo. 9 bolnikov smo spremljali 6 mesecev; treh ni bilo na pooperativni kontrolni pregled. Za njih imamo podatke le ob odpustu s klinike (Razpr. 2).

Anamnestično so se pri vseh pojavili prvi simptomi endoftalmitisa 4 dni do 1

mesec pred sprejemom na kliniko. Ob sprejemu je bil pri vseh prisoten vitritis s horioiretinskim žariščem v rumeni pegi. Najboljša vidna ostrina ob sprejemu je bila 0,2, najslabša pa zaznava giba roke pred očesom (Razpr. 2). Pri vseh bolnikih smo takoj začeli peroralno zdravljenje s flukonazolom v odmerku 200mg dvakrat dnevno. Bolnike smo testirali na okužbo s hepatitisom B, C in HIV. Pozitivnih na okužbo z virusom hepatitisa C je bilo 7, na Hbs je bil pozitiven 1; vsi so bili negativni na HIV (Razpr. 1). Pri vseh smo naredili 3-portalno vitrektomijo pars plana drugi dan hospitalizacije. Vzorec za mikrobiološke preiskave je bil odvzet na začetku operacije. Pri dveh bolnikih je bil vzorec vzet tudi iz sprednjega prekata, pri enem zaradi hipopiona, pri drugem zaradi operacije katarakte.

Pri vseh bolnikih je bilo potrebno sprožiti odstop steklovine. Pri bolniku št. 4, ki je imel endoftalmitis obojestransko, je prišlo do nastanka gigantske rupture na mrežnici; zato smo se

Razpr. 1. Podatki o bolnikih, dejavniku tveganja, mikrobiološkem izvidu in serološkem izvidu.

Table 1. Patient data, risk factor, microbiological findings and serology.

Bolnik št.	Starost (leta)	Spol (Ž/M)	Oko (d/l)	Dejavnik tveganja	Mikrobiološki izvid	Serologija
Patient No.	Age (years)	Sex (F/M)	Eye (R/L)	Risk factor	Microbiol.	Serology
1	18	Ž	D	Metadon iv.	Neg.	Neg.
2	25	M	L	Metadon iv.	Neg.	Neg.
3	24	M	L	Metadon iv.	Neg.	Neg.
4	25	M	L	Metadon iv.	Neg.	HBs + C
5	24	M	D, L	Metadon iv.	Neg.	Neg
6	35	M	L	Metadon iv.	Neg.	Hep C
7	26	M	D	Metadon iv.	Neg.	Hep C
8	22	Ž	L	Metadon iv.	Candida albicans	Hep C
9	22	Ž	L	Metadon iv.	Neg.	Hep C
10	24	M	L	Metadon iv.	Neg.	Hep C
11	20	M	D	Metadon iv.	Neg.	Neg
12	23	M	L	Metadon iv.	Neg.	Hep C

Razpr. 2. Podatki o času od pojava prvih znakov do hospitalizacije, vrsti operativnega posega, vrsti antimikotika in vidni ostrini ob sprejemu, ob odpustu in vidni ostrini 6 mesecev po operaciji.

Table 2. Additional patient data: time to hospitalization, type of surgery and antimicrobial, visual acuity admission, dismissal and after 6 months.

Bolnik št.	Čas od pojava simpt. do operacije	Operativni poseg	Antimikotik per os	Vis pred op.	Vis ob odpustu	Vis po 6 mes.
Patient No.	Time to surgery	Surgery type	Antimicrobial drug per os	Visual acuity - on admission	Visual acuity - on dismissal	Visual acuity after 6 months
1	2 tedna	PPV+ Amfot. B	Flukonazol			
2	2 tedna	PPV+ Amph. B	Fluconazol	0.1	0.5	1.0
3	4 dni	PPV+ Amfot. B	Flukonazol			
4	4 dni	PPV+ Amph. B	Fluconazol	0.1	1.0	1.0
5	2 tedna	PPV+ Amfot. B	Flukonazol	Gib roke	0.3	Ni podatkov
6	2 tedna	PPV+ Amph. B	Fluconazol	Hand mov.		No data
7	1 mesec	PPV+ Amfot. B	Flukonazol	Gib roke	0.1	Ni podatkov
8	1 mesec	PPV+ Amph. B	Fluconazol	Hand mov.		No data
9	1 mesec	PPV+ silikon	Flukonazol	Vdo: 0.05	Vdo: 0.1	Vdo: 0.2
10	1 mesec	PPV + silicone	Fluconazol	Vlo: 0.05	Vlo: 0.1	Vlo: 0.2
11	1 teden	Phe + IOL PPV + plin	Flukonazol	Gib roke		
12	1 teden	Phe + IOL PPV + gas	Fluconazol	Hand mov.	0.01	0.3
1	1 teden	PPV + Amfot. B	Flukonazol			
2	2 tedna	PPV + Amph. B	Fluconazol	0.2	1.0	1.0
3	2 tedna	PPV, reop. + sil.	Fluconazol			
4	2 tedna	PPV, reop. + sil.	Fluconazol	0.02	0.3	0.6
5	1 mesec	PPV + Amfot. B	Flukonazol			
6	1 mesec	PPV + Amph. B	Fluconazol	0.01	0.01	0.15
7	1 mesec	PPV + Amfot. B	Flukonazol	Gib roke	0.01	0.3
8	2 tedna	PPV + Amph. B	Fluconazol	Hand mov.		
9	2 tedna	PPV + Amfot. B	Fluconazol	0.1	0.15	0.3
10	2 tedna	PPV + Amph. B	Fluconazol	Hand mov.		
11	2 tedna	PPV + Amfot. B	Fluconazol	0.1	0.15	Ni podatkov
12	10 dni	PPV + Amph. B	Fluconazol			No data
1	1 mesec	PPV + Amfot. B	Flukonazol			
2	1 mesec	PPV + Amph. B	Fluconazol	0.01	0.2	1.0

zaradi slabega vida obojestransko odločili za tamponado s silikonskim oljem. Pri bolniku št. 12 (Razpr. 2) je bila prav tako prisotna večja raztrganina mrežnice periferno za ekvatorjem, zato smo oko tamponirali s plinom. Ob koncu operacije smo vbrizgali 5 µg/0,1 ml amfotericina B; pri bolnikih št. 4 in 12 smo amfotericin B pred tamponiranjem sprali iz vitrealne votline. Pri bolniku št. 4 smo naknadno odstranili silikonsko olje iz očesa in ob tem zaradi katarakte naredili še fakoemulsifikacijo in vstavili intraokularno lečo.

Izboljšanje stanja je bilo opazno že med hospitalizacijo. Ob odpustu se je vidna ostrina gibala od 0,1-1,0. Bolnike smo spremljali pooperativno. Najslabša vidna ostrina 6 mesecev po operaciji je bila 0,15, najboljša 1,0 (pri 4 bolnikih). Trije bolniki niso prišli na kontrolni pregled, tako da za njih nimamo podatkov o vidni ostrini po šestih mesecih, temveč le ob odpustu: pri dveh je bil visus 0,1, pri enem pa 0,3 (Razpr. 2).

Do recidiva endoftalmitisa ni prišlo v nobenem primeru. Predvidevamo, da tudi pri bolnikih, ki niso prišli na kontrolni pregled, ni prišlo do recidivov, saj bi bili v nasprotnem vsekakor napoteni na kliniko.

Mikrobiološke preiskave vzorcev so bile negativne na patogene bakterije pri vseh bolnikih, le v enem primeru je bila kultura pozitivna na *Candido albicans* (Razpr. 1).

Bolniki, ki so prišli na redne preglede, so prejeli flukonazol do 6 mesecev po operaciji. Nihče ni imel težav ali zapletov zaradi peroralnega zdravljenja.

Razpravljanje

Endogeni glivični endoftalmitis nastane kot posledica vnosa gliv v krvni obtok. Uživalci intravenskih drog so ogroženi za nastanek endogenega glivičnega endoftalmitisa zaradi možne kontaminacije drog, kontaminacije brizg, igel ali robčkov, ki se uporabljajo za filtriranje drog pred injiciranjem (2). Shankland in Richardson sta v svoji raziskavi ugotovila, da *Candida albicans* prihaja iz skorje limone, ki se uporablja za redčenje heroina (2). Naši bolniki niso uživali heroina temveč metadon, ki so ga mešali z malinovim ali pomarančnim sokom in ta je verjetni vir okužbe z glivami (vsekakor bi bila smiselna raziskava za ugotovitev vira kontaminacije).

Dejstvo, da ima ta skupina bolnikov ponavadi le endoftalmitis in ne drugih znakov sistemske prizadetosti, se da razlagati s podatkom, da je bila pri teh bolnikih ugotovljena manjša prisotnost diseminirane kandidiaze v primerjavi z drugimi ogroženimi skupinami (2). Razlaga za to je, da so to mladi ljudje, da je kandidemija prehodna in da pri njih ni težjih kroničnih bolezni. Kandidate se lažje namestijo v horiokapilarisu kot druge vrste gliv zaradi hitrega razmnoževanja v serumu in zelo majhne svetline žil v horiokapilarisu. Čeprav je obrambni sistem sposoben odstraniti kandidate iz organizma, pa jih iz očesa zaradi izoliranosti steklovine ne more in glivice se razmnožujejo do te stopnje, da povzročijo endoftalmitis (4).

Iz doslej objavljenih člankov je razvidno, da so kandidate in *aspergillus* najpogostejši povzročitelji endogenega glivičnega endoftalmitisa, od kandidat pa se najpogosteje pojavlja *C. albicans*. Čeprav se v literaturi omenja podatek, da kandidate ni mogoče vedno izolirati iz očesa, kljub jasni klinični sliki in osamitvi iz drugih kužnin iz telesa (5), je bila v naši skupini bolnikov kultura pozitivna le pri enem bolniku. Razlaga za to bi bila, da so bili vzorci neprimerno vzeti, ali da je bilo gojenje neprimerno. Vzorci so bili odvzeti na način, ki je ustaljen in tako kot je to običajno po vseh vodilnih bolnišnicah po svetu. V literaturi se omenja podatek, da se kulture za opredelitev pozitivnosti spremljajo štiri tedne (6). Vsekakor menimo, da so na tem področju še odprta številna vprašanja.

Zdravljenje bolnikov iz naše skupine je bilo uspešno v vseh primerih. Vidna ostrina je bila boljša od 0,1 pri vseh, pri 4 bolnikih pa 1,0. Slabša vidna ostrina je bila pri bolnikih, ki so bili

prepozno premeščeni na kliniko, ali zato, ker so bolniki sami prepozno poiskali zdravniško pomoč. Pri teh bolnikih smo opazili napredovalo stopnjo nekroze v makuli in rast epiretinskih membran. Pravočasno zdravljenje je vsekakor zelo pomembno za ohranjanje celovitosti mrežnice in izboljšanje vidne funkcije.

Vitrektomija je indicirana pri težjih oblikah endogenega glivičnega endoftalmitisa zato, ker se na ta način odstrani okužba iz očesa, prepreči nastanek brazgotin na mrežnici in omogoča mikrobiološka analiza vzorcev. Dosedanje študije prikazuje prednosti kombiniranega zdravljenja, medikamentnega in kirurškega v primerjavi s samo medikamentnim (6-12). Vitrektomija se kot izbrana metoda pri zdravljenju glivičnega endoftalmitisa uporablja že od leta 1976. Prvotno so vitrektomijo uporabili kot pomoč pri intraokularni injekciji amfotericina B, ker amfotericin zelo slabo prodira skozi hematookularno pregrado (6). Peroralna terapija s flukonazolom je primarna sistemska terapija pri zdravljenju mikotičnega endoftalmitisa kadar je povzročitelj kandida (7-9). Flukonazol, ki je derivat triazola, je hidrosolubilna snov, ki se prejeme peroralno, dobro prodira skozi hematookularno pregrado, ima dolg razpolovni čas, iz organizma se odstranjuje preko ledvic in nima hujših stranskih učinkov. Amfotericin B se vbrizga intravitrealno v odmerku 5-10 µg/0,1 ml. Pri tem odmerku niso ugotovili intraokularnih toksičnih učinkov (4). Previdnost je potrebna pri tamponiranju očesa z zrakom ali plinom zaradi previsoke koncentracije zdravila za mrežnico. Študije na živalih so pokazale, da je injiciranje flukonazola v steklovino v koncentraciji 100 µg/0,1 ml varno in brez stranskih učinkov (6). Potrebne bodo nadaljnje študije, ki bi dokazale prednost zdravljenja endogenega glivičnega endoftalmitisa z vitrektomijo in jemanjem flukonazola, morda intravitrealno dajanje amfotericina B ni potrebno (7-9).

Če primerjamo končno povprečno vidno ostrino naših bolnikov z bolniki iz objavljenih študij, ugotovimo, da je le-ta (0,5) dobra (razpon 0,1-1,0). Končna vidna ostrina je bila pri vseh bolnikih iz naše študije boljša od 0,1, pri 4 bolnikih pa je bila 1,0. Iz študije, ki so jo objavili Essman in sod, je razvidno, da je bila končna vidna ostrina v njihovi skupini bolnikov le v 65% primerov boljša od 0,05 z razponom od giba roke pred očesom do 0,9 (4). Razpon vidne ostrine pri bolnikih iz študije, ki so jo objavili Christmas in Smiddy, pa je bil med 0,03 in 0,9 (6).

Zaključki

Zdravljenje endogenega glivičnega endoftalmitisa z vitrektomijo pars plana, flukonazolom per os in amfotericinom B intravitrealno učinkovito zmanjša vnetje in izboljša vidno funkcijo.

Mikrobiološki dokaz povzročitelja mikotičnega endoftalmitisa ostaja izziv.

Literatura

1. Brod RD, Flynn HW Jr, Miller DA. Endogenous fungal endophthalmitis. In: Tasman W, Jaeger E, eds. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott, 1994; 6: 14-6.
2. Hamza HS, Loewenstein A, Haller JA. Fungal retinitis and endophthalmitis. *Ophthalm Clin North Am* 1999; 12:
3. Aguilar GL, Blumenkranz MS, Egbert PR et al. *Candida* endophthalmitis after intravenous drug abuse. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 96.
4. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, Rubsamen PE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 185-94.
5. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia: clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1302-9.
6. Christmas NJ, Smiddy WE. Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 1012-8.

7. Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG et al. Endogenous Candida endophthalmitis: management without intravenous Amphotericin B. *Ophthalmology* 1990; 97: 666-74.
 8. Schulman LA, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids as an adjunct in the treatment of bacterial and fungal endophthalmitis. *Retina* 1992; 12: 336-40.
 9. Brod RD, Flynn HW Jr. Advances in the diagnosis and treatment of infectious endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1991; 2: 306-14.
 10. Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA. Treatment of ocular fungal infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 477-81.
 11. Coats ML, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids in the treatment of exogenous fungal endophthalmitis. *Retina* 1992; 12: 46-51.
 12. Laatiainen L, Tuominen M, Dickhoff K. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis with systemic fluconazole with or without vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 205-7.
-