

(64)

Zastosowanie witrektomii w leczeniu endogennego grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentki po przeszczepie nerek

Vitrectomy in treatment of endogenous fungal endophthalmitis in a patient after renal transplantation

Jolanta Oficjalska-Młyńczak, Anna Turno-Kręcicka,
Maria Muzyka-Woźniak, Dorota Teklak

Katedra i Klinika Okulistyki we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

Summary: The authors present a case of fungal endophthalmitis in the immunosuppressed patient after renal transplantation. The treatment comprised pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade, peribulbar injections of Fungizone and intravenous Diflucan. Diagnostic and therapeutic difficulties in endogenous endophthalmitis are discussed.

Słowa kluczowe: endogenne zapalenie wnętrza gałki ocznej, grzybicze zapalenie wnętrza gałki ocznej, pars plana witrektomia, przeszczep nerki.

Key words: endogenous endophthalmitis, fungal endophthalmitis, pars plana vitrectomy, renal transplantation.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej (ZWGO) charakteryzuje się rozległymi zmianami zapalnymi w obrębie tkanek oka i jest ciężkim schorzeniem, najczęściej o gwałtownym przebiegu, zagrażającym utratą widzenia. Zarówno zewnętrzny, jak i wewnętrzny pochodne zakażenia wymagają natychmiastowego leczenia.

Najczęstszymi przyczynami zakażenia zewnętrznego pochodzenia są:

1. powikłania pooperacyjne (około 60% przypadków – po operacjach zaćmy, jaskry, operacjach siatkówki),
2. ciało obce wewnątrzgałkowe (7-31%),
3. uraz z przerwaniem ciągłości ściany gałki ocznej (2-7%).

Wewnętrzne zapalenia stanowią jedynie 2-15% wszystkich przypadków ZWGO. Rozwijają się one zwykle u osób z zaburzeniami odporności w przebiegu wyniszczających chorób, chemioterapii oraz immunosupresji. Do tej ostatniej grupy należą osoby po przeszczepach narządów wewnętrznych, chorzy odżywiani pozajelitowo, leczeni hemodializą, ciągłymi wlewami kroplowymi oraz kortykosteroidami i antybiotykami.

W etiopatogenezie zapalenia wnętrza gałki ocznej oprócz czynnika zakaźnego – bakterii i grzybów, bierze się także pod uwagę reakcję autoimmunologiczną przeciwko antygenom siatkówkowym z udziałem komórek T. Zaburzenia fagocytozy u chorych po przeszczepach wątroby mogą prowadzić do zwiększenia częstości występowania zakażeń grzybiczych (7).

Stanami predysponującymi do powstania endogennego ZWGO są też takie choroby, jak: cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, zaburzenia funkcji i morfologii zastawek serca, układowy toczeń rumieniowaty, AIDS, leukemia, neutropenia, białaczki i alkoholowe uszkodzenie wątroby. Różnego rodzaju ogniska zapalne, inwazyjne badania diagnostyczne oraz urazy i operacje nieokulistyczne także mogą doprowadzić do powstania ZWGO.

W 59-90% wszystkich przypadków ZWGO przyczyną są bakterie Gram+. Wśród zapaleń endogennych ponad 50% stanowią zakażenia grzybicze – wywołane przez: *Candida albicans* w 75-80%, *Aspergillus* – 2-6 razy rzadziej niż *Candida albicans* (3) oraz bardzo rzadko – *Sporotrichum*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*.

ZWGO, bez względu na przyczynę, daje podobne objawy podmiotowe: obniżenie ostrości wzroku, ból i zaczerwienienie gałki ocznej. Badanie przedmiotowe ujawnia jednak pewne cechy różniące zakażenia.

M. in. istnieją cechy różniące zapalenia grzybicze wywołane przez *Candida albicans* i *Aspergillus*. W pierwszej fazie kandydozy ocznej stwierdza się objawy zapalenia siatkówki i naczyńki w postaci kremowobiałych, dobrze ograniczonych ognisk, które mogą być pojedyncze lub mnogie o typie ognisk satelitarnych i niekiedy są otoczone krwotokiem śródsiatkówkowym na podobieństwo plam Rotha. W ciele szklistym obserwuje się natomiast żółto-białe zmętnienia, które wyglądem przypominają sznury pereł.

Następny etap choroby, który rozwija się na skutek nieprawidłowego leczenia lub jego braku (2,6,13), charakteryzuje się przechodzeniem procesu zapalnego z siatkówki do ciała szklistego. Pojawia się zapalenie okołonaczyniowe, powstają błony nasiatkówkowe, trakcje szkliskowo-siatkówkowe i wtórne odwarstwienie siatkówki, a także obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Obserwuje się również podsiatkówkowe nowotwórstwo naczyńiowe, rozwijające się w miejscu blizn pozostających po ostrych zmianach zapalnych siatkówkowo-naczyniówkowych (2).

Inne i rzadziej występujące objawy to zapalenie twardówki lub/ i nadtwardówki, a także różnie silnie wyrażone zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej od osadów na śródbłonku rogówki i komórek zapalnych w cieczy wodnistej do poziomu ropy w komo-

rze przedniej, błony wysiękowej w zakresie żrenicy i wzrostów tylnych.

W aspergillozie ocznej, częściej niż w kandydozie, stwierdza się wyżej opisane objawy zapalenia w przednim odcinku błony naczyniowej, niekiedy z nowotwórstwem naczyniowym na tęczęwce. Wcześniej jednak pojawiają się zmętnienie i wysięk w ciele szklistym, utrudniające wgląd w dno oka i będące przyczyną późnego rozpoznania zakażenia.

Inne objawy występujące w aspergillozie ocznej to zmiany o wyglądzie plam Rotha, ogniskowe odbarwienia siatkówki, puszyste, białe, uniesione zmiany siatkówki i naczyniówki, przed- i podsiatkówkowy wysięk zapalny, zapalenie okołonaczyniowe, wysiękowe odwarstwienie siatkówki oraz zajęcie oczodołu z wytrzeszczem gałki ocznej, które występuje przy przejściu zakażenia z zatok przynosowych (2,7).

Opis przypadku

Chora, lat 55, z pozapalnym zanikiem i całkowitą ślepotą oka lewego, została hospitalizowana w Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu zapalenia wnętrza prawej gałki ocznej. Przed 4 lata wykonano u niej przeszczep nerki z powodu torbielowatości oraz niewydolności nerek ze współistniejącą torbielowatością wątroby, przewlekłym zakażeniem HBV i osteopenią. Po przeszczepie chora przeżyła typową kurację immunosupresyjną kortykosteroidami i cyklosporyną A.

Po trzech miesiącach od przeszczepu nerki wystąpiło zapalenie wnętrza gałki ocznej lewej z ostrością wzroku 0,1 oraz dość gęstym wysiękiem komórkowym w komorze przedniej, a także wysiękiem w postaci pasmowatych zagęszczeń w ciele szklistym, które uniemożliwiały wgląd w dno oka. Chora była leczona na oddziale okulicznym amfoterycyną B, którą podano dwukrotnie doszkliskowo w dawce pojedynczej 10 μ g, oraz Nystatyną podawaną doustnie przez dwa tygodnie. W posiewie materiału pobranego z ciała szklistego wyhodowano *Fusarium Vasicillum*. W prawym oku nie stwierdzano wówczas żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego. Przez następne trzy lata pacjentka była kontrolowana ambulatoryjnie, brakuje jednak jakiegokolwiek dokumentacji lekarskiej z tego okresu.

Po trzech i pół roku pacjentka zgłosiła się na rejonowy oddział okulistyczny z powodu zaczerwienienia i bólu prawego oka. W lewym oku stwierdzono już wtedy brak światłopoczucia. Rozpoznano zapalenie błony naczyniowej oka prawego, które było leczone miejscowo mydriatykami oraz kortykosteroidami (podawanymi podspojówkowo i okołogałkowo). Jak wynika z karty informacyjnej, leczenie to przyniosło poprawę stanu funkcjonalnego i chora została wypisana z ostrością wzroku 0,4, ciśnieniem wewnątrzgałkowym 15,0 mmHg, jednakże ze słabo widocznym dnem oka. Miesiąc później wystąpiło poważne pogorszenie stanu jedyne go oka i związku z tym pacjentka została przekazana do Kliniki Okulistyki A.M. we Wrocławiu.

Przy przyjęciu ostrość wzroku prawego oka wynosiła 0,01 przy objawach zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej z 2-milimetrycznym poziomem ropy oraz ciśnieniem wewnątrzgałkowym 15,0 mmHg. Gęsty wysięk w ciele szklistym uniemożliwił ocenę dna oka. Oko lewe, bez światłopoczucia, wykazywało cechy zaniku gałki z hipotonią, masywnym nowotwórstwem naczyniowym na tęczęwce oraz zaćmą.

W trybie pilnym wykonano *pars plana* witrektomię z trwałą endotamponadą olejem silikonowym 1000 j. Z materiału pobrane-

go śródoperacyjnie do badania mikrobiologicznego nie wyhodowano grzybów ani innych drobnoustrojów. Dodatni wynik hodowli uzyskano jedynie z fragmentów paznokci, w których wykryto grzyby *Candida*. Dermatolog stwierdził również dyskretne objawy grzybicy skóry.

W leczeniu farmakologicznym zastosowana została amfoterycyna B (preparat Fungizone) w pięciu iniekcjach doszkliskowych co drugi dzień (10 μ g/0,1 ml) i okołogałkowych (500 μ g/0,5 ml) oraz flukonazol (preparat Diflucan) w powolnym wlewie dożylnym, w początkowej dawce 400 mg na dobę, a następnie 200 mg na dobę przez 7 dni. W trzeciej dobie po zabiegu pacjentka została przekazana na oddział wewnętrzny z powodu nasilenia się objawów niewydolności nerek. Powyższa terapia chirurgiczno-farmakologiczna pozwoliła na uzyskanie poprawy ostrości wzroku prawego oka do 0,08 i spowodowała, że właściwie wycofały się objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej poza pojedynczymi osadami na śród błonku rogówki, a także pojedynczym pasmem białego wysięku w nosowej części komory szklistej. W ciągu dwumiesięcznej obserwacji pooperacyjnej utrzymywały się również okrągłe, niewielkie nacieki nasiatkówkowe poniżej łuku naczyniowego skroniowego dolnego. Po dwóch miesiącach od zabiegu pacjentka zmarła z powodu niewydolności nerek.

Omówienie

ZWGO, spowodowane przez *Candida albicans* i potwierdzone badaniem histopatologicznym, zostało pierwszy raz opisane w 1943 roku (10). Pierwszy przypadek *Candida endophthalmitis* podejrzanego na podstawie objawów klinicznych zaprezentowano w 1958 roku (15), a pozytywny efekt leczenia amfoterycyną B podaną pozajelitowo – w roku 1960 (9).

W 1976 roku Robert C. i współpracownicy jako jedni z pierwszych zastosowali *pars plana* witrektomię w diagnozowaniu i leczeniu izolowanego endogennego ZWGO, spowodowanego *Candida albicans*, u pacjenta ze obniżeniem odporności. Wykonana podczas witrektomii biopsja pozwoliła na potwierdzenie rozpoznania i posłużyła do oceny wrażliwości patogenu na leki przeciwgrzybicze. Przez miesiąc po operacji pacjent otrzymywał dożylnie amfoterycynę B w dawce 0,6 mg/kg m. c. /dzień. Potem w leczeniu zastosowano doustnie flucytozynę – 4 razy dziennie po 2 g. Taka terapia spowodowała szybkie i całkowite wyzdrowienie oraz powrót pełnej ostrości wzroku (14).

Leczenie ZWGO, szczególnie grzybiczego, musi być od początku bardzo energiczne. Ewentualne działania uboczne zastosowanej terapii należy starać się ograniczyć do minimum. Badania diagnostyczne powinny wskazać nie tylko rodzaj patogenu, ale i jego wrażliwość na leki przeciwgrzybicze. Dożylnie stosowanie preparatów przeciwgrzybiczych okazuje się w tych przypadkach niewystarczające z powodu słabej penetracji leku do ciała szklistego (2,5,6,7,13), a wysokie dawki są zagrożeniem dla najczęściej już poważnego stanu pacjenta (ze względu na ich nefrotoksyczne i hepatotoksyczne działanie, pogłębione przyjmowaniem innych podobnie działających leków, np. cyklosporyny). Również samo doszkliskowe podanie leku nie przynosi trwałej poprawy (13), szczególnie w uogólnionym zakażeniu grzybiczym (fungemii) (13,2).

W leczeniu uzupełniającym fungemii można stosować również dożylnie preparaty lipidowe amfoterycyny B, np. AmBisome (postać liposomalna amfoterycyny B). Preparaty lipidowe stosowane w odpowiednich dawkach są tak samo skuteczne jak czysta amfo-

tery cyna B, powodują jednak mniej działań toksycznych, są lepiej tolerowane oraz zmniejszają częstość nawrotów zakażeń grzybiczych, zwłaszcza u biorców przeszczepionych narządów (1). Preparaty lipidowe amfoterycyny B zaleca się jako lek drugiego rzutu u chorych, którzy nie reagują na typowe leczenie przeciwgrzybicze lub go nie tolerują, a także wtedy, gdy współistniejąca niewydolność nerek lub konieczność stosowania innych leków nefrotoksycznych, takich jak cyklosporyna, stwarza duże prawdopodobieństwo, że nie będą tolerowali takiej terapii.

Przełomem w terapii ZWGO było wprowadzenie witrektomii. Jest to obecnie metoda z wyboru w leczeniu pierwszego rzutu umiarkowanego i ciężkiego ZWGO. Witrektomia pozwala na szybkie i trwałe przywrócenie funkcji wzrokowych u pacjentów z upośledzoną odpornością (2,5,13) oraz na zmniejszenie całkowitej dawki leków przeciwgrzybiczych niezbędnych w terapii systemowej. Istotną cechą operacyjnego leczenia grzybiczego ZWGO jest możliwość wykonania powtórnych zabiegów (13).

Cechą wspólną wszystkich uogólnionych infekcji grzybiczych jest ich rozprzestrzenianie się drogą krwiopochodną. Mimo to nie zawsze można uzyskać pozytywny wynik hodowli (2,6). Wielokrotnie wykonane posiewy krwi, moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego mogą być ujemne, co nie oznacza braku zakażenia. Stwierdzenie objawów grzybiczego ZWGO u chorego z typowymi czynnikami ryzyka ma znaczenie diagnostyczne i świadczy o grzybiczej infekcji systemowej (6,11). Wczesne włączenie intensywnej terapii przeciwgrzybiczej chroni nie tylko narząd wzroku, ale również poprawia ogólne rokowanie. Należy podkreślić rolę badań okulistycznych w diagnozowaniu oraz monitorowaniu przebiegu układowej grzybicy u pacjentów z typowymi czynnikami ryzyka.

Pars plana witrektomia nie jest konieczna w każdym oku z grzybiczym ZWGO. Jeśli jednak w przebiegu grzybiczego zapalenia naczyniówki i siatkówki powstają błony podsiatkówkowe, a także ma miejsce wtórne nowotwórstwo podsiatkówkowe, szczególnie w okolicy poddołkowej, należy wykonać pilną *pars plana* witrektomię z doszkliskowymi iniekcjami leków przeciwgrzybiczych. Czas wykonania zabiegu jest bardzo istotnym rokowniczo czynnikiem (11,13). Stosowanie kortykosteroidów jest wskazane przy współistnieniu masywnego odczynu zapalnego w ciele szklistym. W tych przypadkach końcowa ostrość wzroku zależy od lokalizacji ognisk zapalnych.

Poza znaczeniem terapeutycznym, nie mniej istotna jest wartość diagnostyczna witrektomii, zwłaszcza gdy grzyby są obecne tylko w ciele szklistym i nie mogą być izolowane z żadnego innego narządu. Ma to ogromne znaczenie w uogólnionych infekcjach u pacjentów po przeszczepie, u których ZWGO może być pierwszym objawem i niekiedy jedyną manifestacją fungemii. *Pars plana* witrektomia umożliwia uzyskanie materiału biologicznego z ciała szklistego do posiewu oraz potwierdzenie rozpoznania klinicznego ZWGO poprzez bezpośrednie badanie tkanki, jak również identyfikację rodzaju grzyba z oceną jego wrażliwości na leki przeciwgrzybicze techniką hodowli (12). U naszej pacjentki wynik hodowli próbki ciała szklistego pobranego podczas witrektomii był, niestety, ujemny. Taka sytuacja, pomimo ewidentnych klinicznych objawów zakażenia grzybiczego, może wystąpić przy pobraniu szklistki bez elementów grzybni, gdy proces chorobowy nie przeszedł jeszcze ze struktur siatkówki do ciała szklistego, a zmętnienie szklistki ma charakter odczynowy.

Zaletą witrektomii jest możliwość mechanicznego usunięcia gęsto rosnących grzybni, a wraz z nimi komórek zapalnych i destrukcyjnych

cyjnych działających produktów reakcji zapalnej. Wycięcie ciała szklistego usuwa bezpośrednią przyczynę zapalenia z wnętrza gałki ocznej oraz poprawia penetrację leków i zwiększa ich dostępność. Dzięki temu można ograniczyć całkowitą dawkę leków przeciwgrzybiczych. Poza tym wycięcie tylnej części kory ciała szklistego zapobiega powstawaniu trakcji szkliskowo-siatkówkowych. Gęste błony i trakcje szkliskowo-siatkówkowe są często obserwowane po leczeniu amfoterycyną B i mogą powodować utratę widzenia pomimo usunięcia grzybów.

Zastosowanie *pars plana* witrektomii z uzupełniającym dożylnym leczeniem przeciwgrzybiczym w opisywanym przez nas przypadku ZWGO było tzw. ostatnią deską ratunku dla pacjentki, która straciła już jedno oko z powodu grzybiczego procesu zapalnego. Uzyskany efekt – zachowanie widzenia na niskim poziomie ostrości wzroku – uchronił pacjentkę przed całkowitą ślepotą. Biorąc pod uwagę ogólny zły stan pacjentki, wynikający z krańcowej niewydolności nerek, a także z uogólnienia zakażenia grzybiczego, należy uznać takie leczenie za sukces. Niestety, ogólnie rzecz biorąc, cały proces terapeutyczny przebiegał nieprawidłowo. Po incydencie zapalenia lewej gałki ocznej pacjentka była kontrolowana niesystematycznie lub nieprawidłowo (brak dokumentacji), co doprowadziło do utraty widzenia lewego oka. Potem, po wystąpieniu objawów zapalenia prawej gałki ocznej, zarówno postawienie właściwego rozpoznania, jak i włączenie odpowiedniego leczenia było znacznie spóźnione. W tym kontekście niezwykle ważne jest, aby u pacjentów z grupy ryzyka poszukiwać objawów grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej i jak najwcześniej rozpoczynać właściwą terapię.

PIŚMIENNICTWO: 1. Arian S.: *Lipid – Based Antifungal Agents: a Concise Overview*. Cell. Mol. Biol. Lett., 2002, 7 (3), 919-922. 2. Brod R. D., Clarkson J. G., Flynn H. W., Green W. R. jr.: *Endogenous Fungal Endophthalmitis*. [W:] Duane's Clinical Ophthalmology, Vol. 3, rozdz. 11, W. Tasman, E. A. Jaeger, Rev. ed. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, 1-32. 3. Castaldo P., Stratta R. J., Wood R. P., et al.: *Clinical Spectrum of Fungal Infections after Orthotopic Liver Transplantation*. Arch. Surg., 1991, 126, 149-156. 4. Christmas N. J., Smiddy W. E.: *Vitreotomy and Systemic Fluconazole for Treatment of Endogenous Fungal Endophthalmitis*. Ophthalmic. Surg. Lasers, 1996, 27 (12), 1012-1018. 5. Doft B. M., Kelsey S. F., Wisniewski S. R.: *Retinal Detachment in the Endophthalmitis Vitrectomy Study*. Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 1661-1665. 6. Donahue S. D., Greven C. M., Zuravleff J. J., Eller A. W., Nguyen H., Peacock J. E., Wegener M. M., Yu V. L.: *Intraocular Candidiasis in Patients with Candidemia. Clinical Implications Derived from a Prospective Multicenter Study*. Ophthalmology, 1994, 101, 1302-1309. 7. Hunt K. E., Glasgow B. J.: *Aspergillus Endophthalmitis. An Unrecognized Endemic Disease in Orthotopic Liver Transplantation*. Ophthalmology, 1996, 103, 757-767. 8. Lance S. E., Friberg T. R., Kowalski R. P.: *Aspergillus Flavus Endophthalmitis and Retinitis in an Intravenous Drug Abuser: A Therapeutic Success*. Ophthalmology, 1988, 95-947. 9. Louria D. B., Dineen P.: *Amphotericin B in Treatment of Disseminated Moniliasis*. J. A. M. A., 1960, 174-273. 10. Miale J. B.: *Candida Albicans Infection Confused with Tuberculosis*. Arch. Pathol., 1943, 35-427. 11. Recchia F. M., Shah G. K., Eagle R. C., Sivalingam A., Fischer D. H.: *Visual and Anatomical Outcome Following Submacular Surgery for Choroidal Neovascularization Secondary to Candida Endophthalmitis*. Retina, 2002, 22, 323-329. 12. Samiy N.,

D'Amico D. J.: *Endogenous Fungal Endophthalmitis*. Int. Ophthalmol. Clin., 1996, 36 (3), 147-162. **13.** Smiddy W. E.: *Treatment Outcomes of Endogenous Fungal Endophthalmitis*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1998, 9 (3), 66-70. **14.** Snip R. C., Michels R. G.: *Pars Plana Vitrectomy in the Management of Endogenous Candida*

Endophthalmitis. Am. J. Ophthalmol., 1976, 82 (5), 699-704. **15.** Van Buren J. M.: *Septic Retinitis Due to Candida Albicans*. Arch. Pathol., 1958, 65-137.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.02.2003 r. (231).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Jolanta Oficjalska-Młyńczak
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław

1/2 cz-b opis preparatu

COSOFT

w załączeniu