

(43)

# Domniemane endogenne zapalenie błony naczyniowej na tle grzybiczym – problemy diagnostyczne

## *Diagnostic challenges in presumably endogeneous fungal endophthalmitis*

Alicja Burek, Anna Turno-Kręcicka

Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

<b>Streszczenie:</b>	Zapalenie wnętrza gałki ocznej jest schorzeniem potencjalnie zagrażającym widzeniu. Za większość wewnątrzpochodnych zapaleń wnętrza gałki ocznej są odpowiedzialne grzyby. Do czynników predysponujących do wystąpienia zapalenia grzybiczego zaliczamy: cewniki umieszczone w żyłę centralnej, cewniki pęcherzowe, żywienie parenteralne, ostatnio przebyte operacje jamy brzusznej, długoterminową steroido- i antybiotykoterapię, a także leczenie immunosupresyjne. Autorzy omawiają trzy przypadki endogenego grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentów, u których wystąpiły czynniki predysponujące.
<b>Słowa kluczowe:</b>	endogenne zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie grzybicze gałki ocznej, <i>Candida albicans</i> .
<b>Summary:</b>	Endogenous fungal endophthalmitis is a vision-threatening condition. Fungi are responsible for most cases of endogenous endophthalmitis, with intravenous catheters, bladder catheters, parenteral nutrition, abdominal surgery, long-term use of steroids and antibiotics, as well as immunosuppressive therapy known as its predisposing factors. Three cases of endogenous endophthalmitis in patients with predisposing factors.
<b>Key words:</b>	endogenous endophthalmitis, fungal eye infection, <i>Candida albicans</i> .

### Wstęp

Zapalenie wnętrza gałki ocznej jest schorzeniem potencjalnie zagrażającym widzeniu. Wyróżniamy zapalenia zewnątrzpochodne, takie jak pooperacyjne, pourazowe czy wtórne do zapalenia rogówki, a także zapalenia wewnątrzpochodne wywołane szerzeniem się mikroorganizmów drogą krwipochodną z odległych ognisk. Endogenne zapalenie wnętrza gałki ocznej może być wywołane przez bakterie: Gram-dodatnie (G+) oraz Gram-ujemne (G-), a także grzyby, które są przyczyną większości zakażeń (1). Za 75% zakażeń spowodowanych grzybami odpowiedzialność ponoszą drożdżaki, a spośród nich najczęstszym patogenem jest *Candida albicans* (2). Przypadkami lepiej rokującymi w odniesieniu do ostrości wzroku są zapalenia grzybicze (3), chociaż i tak są związane z wysokim wskaźnikiem utraty wzroku, szczególnie u pacjentów z niską początkową ostrością wzroku oraz centralnie zlokalizowanymi zmianami naczyniówkowo-siatkówkowymi (4).

W badaniu prospektywnym dotyczącym występowania zapalenia naczyniówki i siatkówki u pacjentów z ogólnoustrojową infekcją grzybiczą wykazano, że częstość ww. powikłania wynosi 5,6%, w tym u 1,6% pacjentów dochodzi do rozwoju zapalenia wnętrza gałki ocznej (5).

*Candida albicans* ma zdolność rozprzestrzeniania się drogą krwipochodną do naczyniówki i siatkówki, większą w porównaniu do rozprzestrzeniania się do innych organów. Może być to związane z dużą zawartością fosfolipidów w tkance naczyniówki i siatkówki, one natomiast stanowią substrat do budowy filamentów drożdżaków (6). Kolonie drożdżaków początkowo

umiejscawiają się w naczyniówce, nabłonku barwnikowym siatkówki, a także błonie Brucha, a następnie wtórnie mogą rozprzestrzenić się do przestrzeni podsiatkówkowej, siatkówki i ciała szklonego.

Ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze najczęściej rozwija się u pacjentów hospitalizowanych, często u pacjentów z cewnikiem umieszczonym w żyłę centralnej. Do innych źródeł grzybiczego zakażenia tkanek oka zaliczamy: cewniki pęcherzowe, żywienie parenteralne, ostatnio przebytą operację jamy brzusznej, długoterminową steroido- i antybiotykoterapię, a także leczenie immunosupresyjne. Opisywane są również przypadki endogenego zapalenia błony naczyniowej bez czynników predysponujących (7).

Do podmiotowych objawów schorzenia przede wszystkim zaliczamy pogorszenie ostrości wzroku – główną przyczynę zgłaszania się pacjenta do lekarza, a także ból, światłowstręt oraz obecność mętów. Do objawów przedmiotowych zaliczamy zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, które na wczesnych etapach choroby występuje rzadko, może się jednak nasilić w miarę jej rozwoju; kremowobiałe zmiany siatkówkowe z towarzyszącym odczynem zapalnym w ciele szklonym oraz – w zaawansowanych stadiach choroby – przewlekłe zapalenie wnętrza gałki ocznej charakteryzujące się nasilonym naciekiem w ciele szklonym i tworzeniem się ropni.

Obecnie standardem postępowania w przypadkach grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej z zajęciem ciała szklonego o etiologii drożdżakowej, jest zastosowanie ogólnej terapii przeciwgrzybiczej oraz przeprowadzenie pars plana witrektomii.

**Przypadek 1.**

W lutym 2015 roku do Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu została przyjęta 23-letnia kobieta z trwającym od kilku miesięcy postępującym zapaleniem tęczówki oka lewego (OL). W 2014 roku kobieta była leczona na oddziale chirurgicznym z powodu chemicznego oparzenia przełyku, wykonano wówczas zespolenie żołądkowo-jelitowe oraz gastrostomię. Pierwsze objawy zapalenia błony naczyniowej wystąpiły po kilku dniach od usunięcia cewnika z żyły centralnej i były poprzedzone stanami gorączkowymi.

W trakcie przyjmowania pacjentki do kliniki zbadano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) – wynosiła ona ruchy ręki przed okiem. Badanie w lampie szczelinowej ujawniło zroszenia na śródbłonku rogówki, dwa kuliste ogniska zapalne na torebce przedniej soczewki, które wrały w skroniową część brzegu źrenicznego, liczne zrosty tylne oraz zaćmę (ryc. 1.). Tym objawom towarzyszył wysięk zapalny w komorze ciała szklistego uniemożliwiający ocenę szczegółów struktury naczyniówkowo-siatkówkowej.



**Ryc. 1.** Zdjęcie przedniego odcinka gałki ocznej lewej wykonane w dniu, w którym przyjmowano pacjentkę do kliniki. Widoczne dwa ogniska zapalne na przedniej torebce soczewki (dzięki uprzejmości lek. Olafa Fuchsa).

**Fig. 1.** Anterior segment of the left eye – photography taken upon admission shows two inflammatory focal lesions located on the anterior lens capsule (courtesy of Dr. Olaf Fuchs).

Wdrożono zachowawcze leczenie miejscowe – steroidoterapię i antybiotykoterapię, oraz dożylnie – cefuroksym (Cefuroksym Kabi) w dawce 3,0 gramy na dobę i klindamycynę (Klimicin) w dawce 600 miligramów na dobę. Ze względu na brak poprawy stanu gałki ocznej w trzeciej dobie hospitalizacji przeprowadzono fakoemulsyfikację zaćmy z pars plana witrektomią z pobraniem materiału na posiew w kierunku bakterii i grzybów oraz podaniem oleju 5000 do komory ciała szklistego.

W dziewiątej dobie leczenia w materiale z nacieku z okolicy wyrostka mieczykowatego mostka wyhodowano *Candida albicans*. Do leczenia włączono flukonazol dożylnie w dawce 200 miligramów na dobę. Terapię przeciwgrzybiczą kontynuowano przez kolejne 6 tygodni.

Po 6 miesiącach obserwacji, ze względu na podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP), zdecydowano o przeprowadzeniu pars plana witrektomii z usu-

nięciem oleju z komory ciała szklistego. Końcowa najlepiej skorygowana ostrość wzroku wyniosła 0,2.

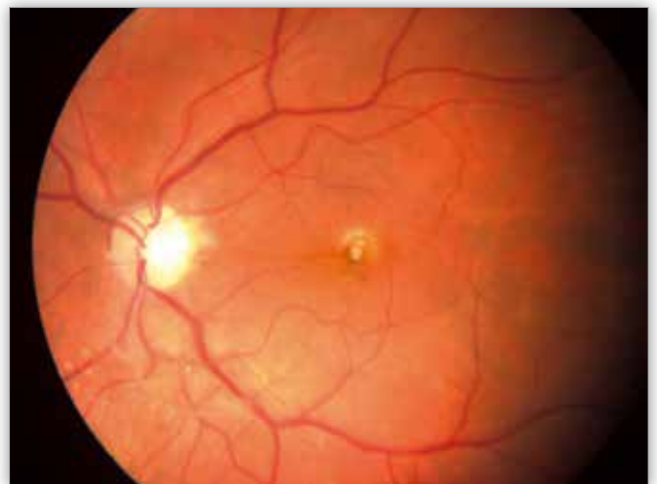
**Przypadek 2.**

W maju 2015 roku do Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu przyjęto 58-letniego mężczyznę zgłaszającego nagłe pogorszenie ostrości wzroku oraz ból oka lewego. Dwa miesiące wcześniej pacjent przeszedł cystoprostatektomię radykalną z powodu raka pęcherza moczowego, a dwa tygodnie po pierwszym zabiegu został poddany operacji utworzenia zespolenia omijającego krętniczno-okrężniczego z powodu niedrożności jelit. W związku z tymi operacjami pacjent był długotrwale cewnikowany.

W dniu przyjęcia do kliniki okulistyki BCVA wynosiła ruchy ręki przed okiem w OL oraz 1,0 w oku prawym (OP). Ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymywało się w normie. U pacjenta stwierdzono objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej: osady na śródbłonku rogówki, hypopion w komorze przedniej i tylne zrosty z towarzyszącym im obfitym wysiękiem w komorze ciała szklistego, który uniemożliwiał ocenę struktur naczyniówkowo-siatkówkowych. W badaniu ultrasonograficznym w projekcji B nie uwidocznilo cech odwarstwienia siatkówki.

Do leczenia miejscowego włączono steroidy oraz antybiotyki, a do leczenia ogólnego – ceftazydym (Biotum) w dawce 1,0 gram dwa razy dziennie. Wykonano posiewy z krwi i moczu w kierunku bakterii i grzybów. W posiewach z krwi wyhodowano bakterie *Escherichia coli* wrażliwe na antybiotyki z grupy karbapenemów. W posiewie z moczu wyhodowano grzyby.

Zaprzestano podawania ceftazydymu i włączono meropenem (Meronem) w dawce 3,0 gramy na dobę oraz flukonazol dożylnie w dawce 200 miligramów na dobę. Tego samego dnia, w czwartej dobie hospitalizacji, ze względu na utrzymujący się obfity wysięk w komorze ciała szklistego oraz ostrość wzroku na poziomie ruchów ręki przed okiem podjęto decyzję o przeprowadzeniu pars plana witrektomii z podaniem oleju 1000 i pobraniem szklistki na posiew w kierunku bakterii i grzybów. Z materiału pobranego z komory ciała szklistego nie wyhodowano czynników zakaźnych.



**Ryc. 2.** Obraz dna oka lewego po leczeniu – widoczna blizna naczyniówkowo-siatkówkowa w tylnym biegunie gałki ocznej.

**Fig. 2.** Left eye – fundus image after treatment with chorioretinal scar in the posterior segment.

Meropenem oraz flukonazol pacjent otrzymywał dożylnie przez dwa tygodnie. Ogólną terapię przeciwgrzybiczą preparatami podawanymi doustnie kontynuowano przez kolejne cztery tygodnie.

Trzy miesiące później ponownie przeprowadzono pars plana witrektomię z usunięciem oleju z komory ciała szklanego, peelingiem błony granicznej wewnętrznej i fakoemulsyfikacją zaćmy z wszczepieniem optyki soczewki do torebki i haptyki do bruzdy. W badaniu optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT) plamek wykonanym w następnym dniu po zabiegu ujawniono obrzęk plamki OL. Podano Diprophos pozagławkowo.

Końcowa BCVA wynosiła 0,08. Badanie przedmiotowe uwiidocznio bliżnę naczyniówkowo-siatkówkową w tylnym biegunie (ryc. 2.).

### Przypadek 3.

W grudniu 2014 roku do Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu przyjęto 47-letniego mężczyznę z pogorszeniem ostrości wzroku OP. Miesiąc wcześniej pacjent był hospitalizowany na oddziale chirurgicznym z powodu ostrego zapalenia trzustki. W procesie leczenia niezbędne było utrzymywanie cewnika w prawej żyłce podobojczykowej. Zaburzenia widzenia pojawiły się pod koniec hospitalizacji.

W dniu przyjęcia do kliniki okulistyki BCVA w OP wynosiła liczenie palców z 0,5 metra, a w OL 1,0. Wartości IOP utrzymywały się w granicach normy. Badanie w lampie szczelinowej spośród odchyłań od normy ujawniło zroszenia na śródbłonku rogówki oraz komórki zapalne w komorze przedniej. Objawom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej towarzyszyły wysięk zapalny w komorze ciała szklanego oraz trzy białawe zmiany zapalne na siatkówce – jedna w pęczku plamkowo-tarczowym, przy dołeczku, oraz dwie mniejsze umiejscowione poniżej dołeczka, wzdłuż łuku skroniowego dolnego.

Wdrożono terapię miejscową – antybiotyki oraz sterydy, a ogólnie zastosowano flukonazol dożylnie w dawce 400 miligramów na dobę, ze względu na wykonane w ramach hospitalizacji na oddziale chirurgicznym posiewy z krwi, z których jeden był pozytywny w kierunku *Candida albicans*. W ósmej dobie leczenia z uwagi na brak poprawy stanu miejscowego zdecydowano o przeprowadzeniu pars plana witrektomii z podaniem oleju 1000 do komory ciała szklanego. Terapię przeciwgrzybiczą kontynuowano przez sześć tygodni.

Po czterech miesiącach od zakończenia hospitalizacji pacjent ponownie został poddany pars plana witrektomii z usunięciem oleju z komory ciała szklanego, a po upływie kolejnych czterech miesięcy i dwóch tygodni przeprowadzono u niego zabieg fakoemulsyfikacji zaćmy z wszczepieniem sztucznej soczewki do torebki tylnej.

Końcowa BCVA wynosiła 0,3. Badanie przedmiotowe ujawniło u pacjenta proliferację włóknisto-naczyniowe położone na tarczy nerwu wzrokowego, sięgające do plamki, oraz bliżnę pozapalną od dołu nosa, z okrężnym włóknieniem powodującym przemieszczenie naczyń siatkówki.

### Omówienie

Zapalenie wnętrza gałki ocznej o etiologii grzybiczej należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego występuje choć

jeden z czynników predysponujących, jak w wyżej opisanych przypadkach. Obraz morfologiczny zapalenia grzybiczego, z tworzeniem się kulistych nacieków, jest zwykle tak charakterystyczny, że obowiązkiem okulisty jest poszukiwanie źródeł endogenego rozsiewu patogenu.

U naszej pacjentki (przypadek 1.) objawy zapalenia błony naczyniowej pojawiły się po kilku dniach od usunięcia cewnika z żyły centralnej i były poprzedzone stanami gorączkowymi, jeden z pacjentów (przypadek 2.) był długotrwale cewnikowany, drugi natomiast (przypadek 3.) podczas pobytu na oddziale chirurgicznym miał założony cewnik centralny w prawej żyłce podobojczykowej.

Do Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu pacjenci trafili z obfitym wysiękiem zapalnym w komorze ciała szklanego, który uniemożliwił uwiidocznienie białych zmian naczyniówkowo-siatkówkowych charakterystycznych dla zakażenia o etiologii *Candida*. Z uwagi na brak jednoznacznych objawów klinicznych i jedynie wysunięcie podejrzenia zakażenia o etiologii grzybiczej na podstawie wywiadu u każdego pacjenta przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową obejmującą: retinopatie martwicze wywołane przez wirusy cytomegalii, *Herpes simplex virus* oraz *Varicella-zoster virus*, zapalenie naczyń i siatkówki o etiologii pierwotniakowej (badanie przeciwciał w kierunku toksoplazmozy), infekcje wywołane przez nicienia *Toxocara canis*, a także zapalenie o etiologii bakteryjnej oraz grzybiczej innej niż *Candida* (grzyby z gatunku *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* oraz *Histoplasma capsulatum*).

W diagnostyce różnicowej kandydozy wnętrza gałki ocznej należy również uwzględnić sarkoidozę, ponieważ ziarniniaki naczyń i siatkówki mogą imitować zmiany grzybicze.

Należy również pamiętać o wykluczeniu: u małych dzieci – siatkówczaka, a u dorosłych – nacieków na tle chłoniaka z komórek B (6).

Wykrycie zakażenia krwiopochodnego pozostaje trudne ze względu na niską czułość posiewów z krwi, a także z powodu braku odpowiednich testów do wykrywania inwazyjnej kandydozy. W przypadku kandydemii i uogólnionej kandydozy posiewy z krwi są pozytywne jedynie w 40–60% przypadków (8) i mogą świadczyć o zanieczyszczeniu próbki skórnymi koloniami bakterii, przejściowej kandydemii bez inwazji tkanek głębokich, a także o kandydemii przewlekłej z inwazją tkanek głębokich. Przypuszczalna diagnoza kandydozy wnętrza gałki ocznej może również zostać postawiona w przypadku dodatnich posiewów z materiałów pochodzących ze źródeł innych niż krew, na przykład dodatnich posiewów z moczu i z płynu mózgowo-rdzeniowego (6).

U opisanych w tej pracy dwóch pacjentów wykonano posiewy z krwi i moczu w kierunku bakterii i grzybów oraz badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z ciała szklanego, u pacjentki (przypadek 1.) natomiast posiew materiału pobranego z okolicy wyrostka mieczykowatego mostka. Uzyskano dodatnie posiewy w kierunku drożdżaków: z krwi – u pacjenta 3., materiału pobranego z okolicy mostka – u pacjentki 1., oraz z moczu u pacjenta 2. Hodowla materiału pobranego z ciała szklanego nie potwierdziła wzrostu *Candida albicans*, a inna użyteczna diagnostycznie metoda, szybsza i bardziej czuła, badanie reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (9), była niedostępna w naszej klinice.

Leczenie grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej z zajęciem szklistki polega na zastosowaniu ogólnej terapii przeciwgrzybiczej oraz przeprowadzeniu pars plana witrektomii z doszkliskowym podaniem amfoterycyny B w dawce od 5 do 10 mikrogramów lub worykonazolu w dawce od 100 do 200 mikrogramów. Worykanazol powinien być stosowany w przypadkach opornych na leczenie amfoterycyną B oraz flukonazolem (10). Rekomendowana dawka flukonazolu stosowanego w ogólnej terapii przeciwgrzybiczej to od 400 do 800 miligramów na dobę. Leczenie powinno trwać minimum 6 tygodni. W przypadkach grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej zagrażających utratą widzenia oraz niereagujących na terapię ogólną przeprowadza się pars plana witrektomię. Przeprowadzenie wczesnej witrektomii wiąże się z lepszą końcową ostrością wzroku (11), a także zmniejsza ryzyko późniejszego odwarstwienia siatkówki (4). Przyjęto za regułę podawanie w tych przypadkach oleju silikonowego jako endotamponady ze względu na hamujący wpływ tego materiału na namnażanie się mikroorganizmów.

U wszystkich ww. pacjentów zastosowano ogólnoustrojową terapię przeciwgrzybiczą z jednocześnie podjętym leczeniem operacyjnym. Najlepszą ostrość wzroku udało się uzyskać u pacjenta 3., chociaż o przeprowadzeniu pars plana witrektomii zadecydowano najpóźniej. Najgorszą końcową ostrość wzroku uzyskano u pacjenta 2., najprawdopodobniej wynikało to z początkowej niskiej ostrości wzroku oraz powikłań procesu chorobowego w postaci obrzęku plamki. W odniesieniu do ostatecznej funkcji oka źle rokują przypadki z naciekami zapalnymi w okolicy dołeczka środkowego.

Podsumowując, stosunkowo rzadkie występowanie endogennego grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej skłania w każdym przypadku postępującego zapalenia błony naczyniowej, niereagującego na miejscowe leczenie, do przeprowadzenia szczegółowego wywiadu dotyczącego przeszłości chorobowej, poszukiwania czynników ryzyka zapalenia na tle grzybiczym, a także wdrożenia szerokiej gamy badań diagnostycznych.

U pacjentów z już rozpoznaną kandydemią konieczne jest wczesne przeprowadzenie badania oftalmoskopowego ze względu na brak parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych, które pozwoliłyby różnicować pacjentów z kandydemią z towarzyszącym jej zapaleniem wnętrza gałki ocznej od pacjentów z kandydemią bez zapalenia wnętrza gałki ocznej. Wczesne postawienie diagnozy i szybkie wdrożenie terapii zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania lepszej końcowej ostrości wzroku.

#### Piśmiennictwo:

- Schiedler V, Scott IU, Flynn HW Jr, Davis JL, Benz MS, Miller D: *Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes*. Am J Ophthalmol. 2004 Apr; 137(4): 725–731.
- Lingappan A, Wykoff CC, Albin TA, Miller D, Pathengay A, Davis JL, et al.: *Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes*. Am J Ophthalmol. 2012 Jan; 153(1): 162-6.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.020. Epub 2011 Sep 13.
- Connell PP, O'Neill EC, Fabinyi D, Islam FM, Buttery R, McCombe M, et al.: *Endogenous endophthalmitis: 10-year experience at a tertiary referral centre*. Eye (Lond) 2011 Jan; 25(1): 66–72. doi: 10.1038/eye.2010.145. Epub 2010 Oct 22.
- Sallam A, Taylor SR, Khan A, McCluskey P, Lynn WA, Manku K, et al.: *Factors determining visual outcome in endogenous Candida endophthalmitis*. Retina 2012 Jun; 32(6): 1129–1134. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822d3a34.
- Paulus YM, Cheng S, Karth PA, Leng T: *Prospective trial of endogenous fungal endophthalmitis and chorioretinitis rates, clinical course, and outcomes in patients with fungemia*. Retina 2015 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Foster CS, Vitale AT: *Diagnosis and treatment of uveitis*. W.B. Saunders Company. United States of America, 2002. Wyd. 1. 364–370.
- Mamandhar A, Bajrachrya L: *Endogenous Aspergillus endophthalmitis in a healthy individual*. Nepal J Ophthalmol. 2012 Jan-Jun; 4(1): 179–183. doi: 10.3126/nepjoph.v4i1.5873.
- Hospenthal DR, Rinaldi MG: *Diagnosis and Treatment of Fungal Infections*. Springer International Publishing. Switzerland, 2015. Wyd. 2. 109–110.
- Sugita S, Kamoi K, Ogawa K, Watanabe K, Shimizu M, Mochizuki M: *Detection of Candida and Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol. 2012 Mar; 250(3): 391–398. doi: 10.1007/s00417-011-1819-1. Epub 2011 Sep 27.
- Sen P, Gopal L, Sen PR: *Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series*. Retina. 2006 Oct; 26(8): 935–939.
- Zhang YQ, Wang WJ: *Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis*. Retina. 2005 Sep; 25(6): 746–750.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.03.2016 r. (KO-00060-2016)  
Zakwalifikowano do druku 06.08.2016 r.

#### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

Lek. Alicja Burek  
Katedra i Klinika Okulistyki UM we Wrocławiu  
ul. Borowska 213  
50-558 Wrocław  
e-mail: alicja.burek@gmail.com