

Grzybicze zapalenie rogówki

Fungal keratitis

Beata Rymgayłło-Jankowska

Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry,
Katedra Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski



NAJWAŻNIEJSZE

Grzybicze infekcje rogówki mogą być trudniejsze w leczeniu niż infekcje bakteryjne. Infekcje grzybicze powinny być szybko rozpoznawane i odpowiednio leczone, gdyż mogą doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia oka.

HIGHLIGHTS

Corneal keratitis could be more difficult in treatment and achieve worse results in comparison with the results of bacterial keratitis treatment. Fungal keratitis should be diagnosed and treated promptly and effectively because it can cause an irreversible eye damage.

STRESZCZENIE

Grzybicze zapalenie rogówki jest dość rzadko spotykane w umiarkowanych strefach klimatycznych. Najczęstszymi patogenami grzybiczymi są mikroorganizmy z grupy *Aspergillus*, następnie *Fusarium* i *Penicilium*. Patogeny grzybicze docierają do istoty właściwej rogówki przez uszkodzony nabłonek i namnażają się, powodując martwicę tkanek i silną reakcję zapalną. W diagnostyce grzybiczych infekcji rogówki przed włączeniem leczenia przeciwgrzybiczego należy pobrać materiał tkankowy (zeskrobiny rogówkowe) do badań. Leczenie jest trudne, ok. 30% grzybiczych infekcji rogówki nie odpowiada na farmakoterapię i może grozić perforacją rogówki. Konieczny jest wtedy leczniczy drążący przeszczep rogówki, który powinien zostać wykonany w ciągu 4 tygodni od początku choroby.

Słowa kluczowe: grzybicze zapalenie rogówki, grzyby drożdżakowe, grzyby nitkowate

ABSTRACT

Fungal keratitis is a rare cause of corneal infection in moderate climate. The most frequent fungal pathogens are *Aspergillus*, then *Fusarium* and *Penicillium*. Fungi gain access into the corneal stroma through a defect in the epithelium, then multiply and cause tissue necrosis and an inflammatory reaction. The most important step in the initial management of suspected fungal keratitis before antifungal therapy is to obtain corneal material for laboratory investigations. The treatment is difficult, 30% of corneal fungal infections do not respond to pharmacological treatment and the corneal perforation can occur. A therapeutic full-thickness keratoplasty is essential in such situation. Surgery should be performed during the four weeks from first signs and symptoms of the disease.

Key words: fungal keratitis, yeast, filamentous fungi

Choroby infekcyjne rogówki stanowią główną przyczynę jednostronnej ślepoty na świecie [1].

Grzybicze zapalenie rogówki jest dość rzadko spotykane w umiarkowanych strefach klimatycznych, w niektórych częściach świata jednak, szczególnie o klimacie tropikalnym, grzybicze zapalenia rogówki występują częściej niż bakteryjne [1]. Grzybicze infekcje rogówki mogą być trudniejsze w leczeniu i dawać gorsze wyniki terapii w porównaniu z wynikami terapii infekcji bakteryjnych [2]. Infekcje grzybicze rogówki doprowadzić mogą do nieodwracalnego uszkodzenia oka i utraty widzenia, dlatego też powinny być jak najszybciej rozpoznane i odpowiednio leczone. Istnieją jednak liczne trudności dotyczące zarówno diagnostyki, jak i leczenia grzybiczych zapaleń rogówki. Problemy diagnostyczne obejmują trudności w laboratoryjnym potwierdzeniu obecności i/lub wyizolowaniu patogenów grzybiczych, a problemy lecznicze to wąskie spektrum dostępnych komercyjnie miejscowych leków przeciwgrzybiczych i słaba ich penetracja [3]. Leczenie grzybiczego zapalenia rogówki jest szczególnie trudne, kiedy wyniki badań laboratoryjnych są niejednoznaczne i nie mogą tym samym potwierdzić wstępnego rozpoznania klinicznego [1].

W ostatnich 30 latach nastąpił znaczący wzrost występowania grzybiczych zapaleń rogówki. Związane jest to z częstszym stosowaniem miejscowych kortykosteroidów i antybiotyków (nie tylko u chorych z zapaleniami rogówki), a także większą liczbą chorych z osłabioną odpornością organizmu i leczonych immunosupresyjnie [4].

PATOGENY GRZYBICZE WYWOŁUJĄCE ZAPALENIA ROGÓWKI

Patogeny grzybicze wywołujące zapalenia rogówki podzielono na 4 grupy: grzyby drożdżakowe (*Candida* spp., *Trichosporon beigelli*), grzyby nitkowate podzielone nieubarwionymi przegrodami (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp.), grzyby nitkowate podzielone ubarwionymi przegrodami (*Alternaria* spp., *Curvularia* spp., *Cladosporium* spp.), grzyby bezprzegrodowe (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) [5]. Najczęściej występującym patogenem grzybiczym na świecie jest *Aspergillus*. Analiza przeprowadzona w Indiach w licznych grupach chorych wykazała występowanie grzyba *Aspergillus* u 27–64% chorych, *Fusarium* u 6–32% i *Penicillium* u 2–29% chorych [6].

PATOFIZJOLOGIA GRZYBICZYCH ZAPALEŃ ROGÓWKI

Patogeny grzybicze docierają do istoty właściwej rogówki przez uszkodzony nabłonek i namnażają się, powodując martwicę tkanek i silną reakcję zapalną. Mykotoksyny i enzymy proteolityczne wydzielane przez organizmy grzybicze nasilają proces niszczenia zajętych tkanek. Mikro-

organizmy grzybicze mogą penetrować przez nieuszkodzoną błonę Descemeta do komory przedniej lub nawet tylnego odcinka gałki ocznej.

CZYNNIKI RYZYKA

Czynniki ryzyka grzybiczego zapalenia rogówki są nieco inne w przypadku zapaleń wywołanych przez grzyby nitkowate i grzyby drożdżakowe. Typowo chory z infekcją rogówki spowodowaną grzybami nitkowatymi to: młody mężczyzna, ogólnie zdrowy, bez chorób oczu w wywiadzie, który doznał urazu oka materiałem roślinnym, reprezentuje zawód związany z rolnictwem lub nosi soczewki kontaktowe. Chory z drożdżakowym zapaleniem rogówki to chory w starszym wieku, z występującą wcześniej chorobą oczu lub po przebytych zabiegach chirurgicznych rogówki (przeszczep drażący, fotokeratektomia refrakcyjna, LASIK), leczony immunosupresyjnie lub z istniejącą keratopatią ekspozycyjną, leczony z powodu przewlekłych zapaleń rogówki wywołanych przez wirus opryszczki zwykłej (*Herpes simplex*), wirusa połpaśca (*Herpes zoster*) lub wiosennego zapalenia rogówki i spojówek. Przewlekłe stosowanie miejscowych kortykosteroidów stanowi istotny czynnik ryzyka zarówno dla infekcji rogówki grzybami nitkowatymi, jak i drożdżakowymi [7].

OBRAZ KLINICZNY

Objawy podmiotowe grzybiczego zapalenia rogówki obejmują: uczucie ciała obcego, narastający ból oka lub uczucie dyskomfortu, nagłe zamglenie i osłabienie widzenia, silne zaczerwienienie oka, nadmierne łzawienie i obecność wydzieliny w worku spojówkowym, nasilająca się nadwrażliwość na światło. W badaniu klinicznym widoczne są objawy nieswoiste i swoiste. Objawy nieswoiste obejmują: silny nastrzyk spojówek, ubytek nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, często z towarzyszącym poziomem ropy (*hypopyon*), nacieczenie ropne istoty właściwej. Objawy swoiste, charakterystyczne dla grzybiczego zapalenia rogówki, to: rogówkowy naciek zapalny z pierzastymi granicami o uniesionych brzegach, szorstkiej strukturze i szaro-białym lub szaro-brązowym zabarwieniu. Obecny może być także biały pierścień w obrębie rogówki i zmiany satelitarne w pobliżu granicy pierwotnego ogniska infekcji oraz płytka zapalna od strony śródbłonka. W zaawansowanych stadiach obserwuje się: ropne zapalenie istoty właściwej rogówki z towarzyszącym przekrwieniem spojówek, silny odczyn zapalny w komorze przedniej z poziomem ropy, zapalenie tęczówki, płytkę śródbłonkową lub nawet perforację rogówki [7].

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce grzybiczych infekcji rogówki najważniejszym etapem jest pobranie i zabezpieczenie materiału tkankowego (zeskrobiny rogówkowe) do badań laboratoryjnych – koniecznie przed włączeniem leczenia przeciwgrzybiczego. Szybką metodą identyfikacji mikroorganizmów grzybiczych są preparaty bezpośrednie. Można je wykonywać, dodając 10% KOH na materiał tkankowy, a także za pomocą metody barwienia Grama, która barwi grzyby drożdżakowe, lub metody Giemsy do rozpoznawania grzybów nitkowatych. Przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego patogeny grzybicze można uwidocznić w barwieniu oranżem akrydyny i bielą fluorowapniową. Stosuje się także inkubacje na pożywkach – agarze Sabouraud i agarze z krwią w temperaturze pokojowej lub 25°C. Wzrost mikroorganizmów obserwuje się najwcześniej po 72 godzinach inkubacji w 83% pożywek, po tygodniu zaś w 97% hodowli. By potwierdzić brak wzrostu na pożywce, muszą zwykle minąć 2 tygodnie. Diagnostyka laboratoryjna patogenów grzybiczych może być trudna z powodu bardzo małej ilości materiału tkankowego (zeskrobiny z owrzodzenia rogówki) pobranego od chorych. Dlatego też wykorzystuje się inne, nowoczesne metody diagnostyczne w grzybiczych zapaleniach rogówki: barwienia immunofluorescencyjne, badanie w mikroskopie elektronowym transmisyjnym czy zastosowanie mikroskopii konfokalnej. Według niektórych autorów mikroskopia konfokalna może pomóc we wczesnym rozpoznaniu grzybiczych infekcji rogówki, a także w monitorowaniu dynamiki schorzenia, ewentualnego postępu choroby, głębokości i rozległości nacieku zapalnego. Pomocna jest także w określeniu najkorzystniejszego czasu wykonania przeszczepu rogówki i momentu odstawienia leczenia przeciwgrzybiczego [8, 9]. Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) jest skuteczną metodą identyfikacji grzybiczego czynnika patogennego dzięki dużej czułości i specyficzności. W krótkim czasie identyfikuje DNA mikroorganizmów, co pozwala na znacznie szybsze postawienie prawidłowego rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego leczenia [10].

POSTĘPOWANIE I LECZENIE

Gdy preparat bezpośredni i hodowla mikroorganizmów grzybiczych są negatywne po 48–72 godzinach u chorego, u którego istnieje bardzo mocne podejrzenie infekcji grzybiczej, a stan nie poprawia się po zastosowaniu antybiotykoterapii o szerokim spektrum, powinno się rozważyć wykonanie biopsji rogówki lub powierzchniowej diagnostycznej keratektomii w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego. Materiał tkankowy powinien być wykorzystany do wykonania preparatu bezpośredniego, inkubacji na pożywkach, a część powinna zostać zbadana histopatologicznie. Negatywny wynik biopsji wskazuje na postęp

RYCINA 1

Grzybicze zapalenie rogówki u 65-letniego chorego.



procesu destrukcyjnego, a jeśli obecny jest *hypopyon* na dnie komory przedniej, powinno się wykonać leczniczy przeszczep rogówki [11].

Leczenie farmakologiczne grzybiczego zapalenia rogówki

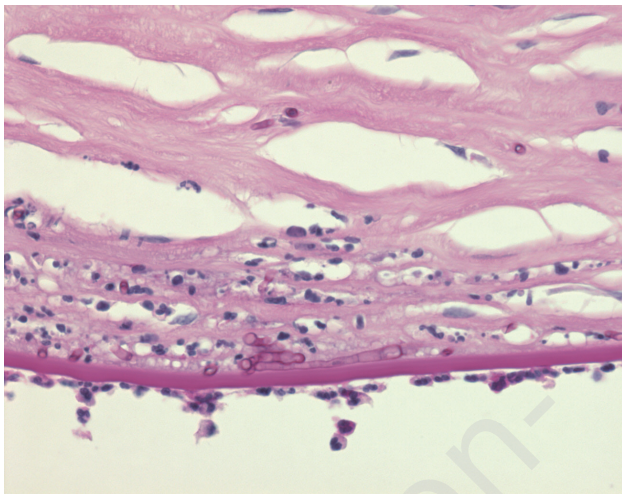
W przypadku infekcji rogówki grzybami drożdżakowymi stosuje się: 0,15% amfoterycynę w kroplach co 30 minut w ciągu dnia przez pierwszą dobę, w kolejnej dobie co godzinę w dzień, a w nocy co 2 godziny. Częstość podawania jest stopniowo zmniejszana w zależności od reakcji i odpowiedzi klinicznej. W drożdżakowych infekcjach rogówki można stosować także miejscowo 1% flucytozynę, ale zawsze z 0,15% amfoterycyną. Innym wyborem jest 1% worykonazol stosowany co godzinę w ciągu dnia, co 2 godziny zaś w nocy. W zakażeniach głębokich przy towarzyszącym *hypopyonie* podaje się doustnie ketokonazol 400 mg/24 h (dawka może być zwiększona do 800 mg/24 h), flukonazol 200 mg/24 h lub worykonazol 200 mg 2 razy co 12 godzin.

W infekcjach rogówki grzybami nitkowatymi stosuje się 5% natamycynę co 4 godziny w ciągu dnia lub 1% worykonazol co godzinę w ciągu dnia, co 2 godziny zaś w nocy. W przypadku zakażeń głębokich z *hypopyonem*, podobnie jak w zakażeniach drożdżakowych, podaje się doustnie ketokonazol 400 mg/24 h (dawka może być zwiększona do 800 mg/24 h), flukonazol 200 mg/24 h lub worykonazol 200 mg 2 razy na dobę. Terapię doustną stosuje się do 12 tygodni, a chory powinien być monitorowany pod kątem parametrów biochemicznych [12].

Iniekcje podspojówkowe leków przeciwgrzybiczych (najczęściej 1% flukonazol) czasem są stosowane, lecz dość rzadko, w ciężkich postaciach infekcji z dołączającym się zapaleniem twardówki (*keratoscleritis*) lub w przypadku złej współpracy chorego [13]. Czasami iniekcje podspojówkowe łączy się z leczeniem miejscowymi kroplami przeciwgrzybiczymi [14].

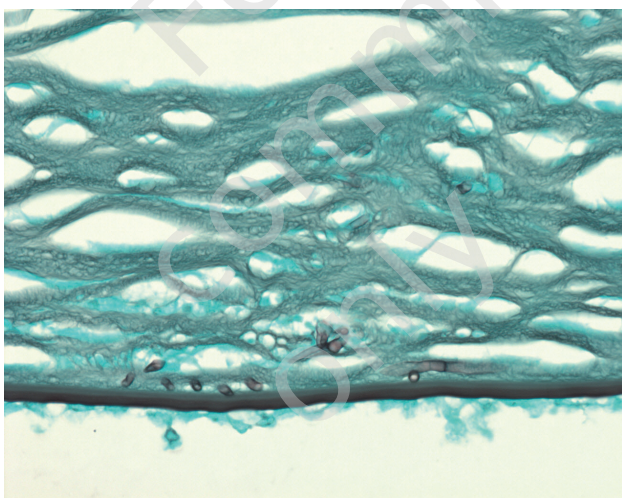
RYCINA 2

Patogeny grzybicze barwiące się pozytywnie w barwieniu PAS, ułożone równoległe do blaszek istoty właściwej rogówki.



RYCINA 3

Patogeny grzybicze barwiące się pozytywnie (na czarno) w barwieniu Gomoriego.



W szczególnie ciężkich przypadkach grzybiczych infekcji rogówki syntetyczny lek azolowy o szerokim spektrum działania, worykonazol, podawany jest do komory przedniej oraz w iniekcjach do istoty właściwej rogówki – przez „ostrzykiwanie” miejsca nacieku zapalnego [15–17]. Ostatnio ukazało się doniesienie autorów japońskich o dużej skuteczności worykonazolu w iniekcjach do istoty właściwej w drożdżakowych zapaleniach rogówki i braku efektów w leczeniu nitkowatych zapaleń rogówki [17].

W leczeniu grzybiczych zapaleń rogówki niektórzy autorzy stosują także sieciowanie włókien kolagenowych rogówki

(*cross-linking*). Metoda ta wydaje się obiecująca, wymaga jednak dalszych badań nad bezpieczeństwem chorych i skutecznością leczenia [18, 19].

Ciekawą koncepcję leczenia grzybiczych zapaleń rogówki podają okuliści bardzo często spotykający te schorzenia na obszarach tropikalnych. Sposób leczenia ma podłoże w niewystarczającej liczbie dostępnych leków przeciwgrzybiczych i ograniczonych funduszach przeznaczonych na leczenie. Terapia polega na wykorzystaniu środków antyseptycznych. Owrzodzenie jest osuszane, następnie aplikuje się na nie 0,5% roztwór azotanu srebra i natychmiast pokrywa się płynem Lugola. W ten sposób owrzodzenie pokryte jest cienką warstwą jodku srebra – aseptycznego związku chemicznego. Leczenie to znalazło potwierdzenie skuteczności w doniesieniach naukowych [20].

Leczenie chirurgiczne grzybiczego zapalenia rogówki

Najprostszą formą interwencji chirurgicznej w grzybiczych zapaleniach rogówki jest regularne, wykonywane co 24–48 godzin, mechaniczne usuwanie nacieków zapalnych i resztek komórkowych w obrębie owrzodzenia. Działanie to poprawia penetrację miejscowych leków przeciwgrzybiczych i usuwa patogeny grzybicze.

Około 30% grzybiczych infekcji rogówki nie reaguje na leczenie farmakologiczne i może grozić perforacją rogówki. Konieczny jest wtedy lecniczy drążący przeszczep rogówki. Przeszczep powinien być wykonany w ciągu 4 tygodni od początku choroby. W okresie pooperacyjnym miejscowe leki przeciwgrzybicze stosuje się ostrożnie, ponieważ mogą być toksyczne dla odnawiającego się nabłonka przeszczepionej rogówki. Kortykosteroidy aplikowane miejscowo są przedmiotem wielu dyskusji. Większość autorów stosuje krople steroidowe w okresie pooperacyjnym w celu zmniejszenia stanu zapalnego i uspokojenia oka [21].

ROKOWANIE

Rokowanie w grzybiczych zapaleniach rogówki zależy od wielu czynników:

1. rozległości zmian stwierdzonych podczas pierwszego badania chorego
2. ogólnego stanu zdrowia chorego (gorzej rokują owrzodzenia u chorych z obniżoną odpornością i leczonych immunosupresyjnie)
3. szybkości rozpoznania klinicznego i jego laboratoryjnego potwierdzenia.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA GRZYBICZEGO ZAPALENIA ROGÓWKI

1. Bakteryjne zapalenie rogówki.
2. Miąższowe martwicze zapalenie rogówki wywołane wirusem *Herpes simplex*.

3. Śródmiąższowe zapalenie rogówki.
4. Keratopatia neurotroficzna.

WNIOSKI

1. Grzybicze zapalenia rogówki, szczególnie te nierozpoznane i nieprawidłowo leczone, mogą powodować bardzo poważne i niszczące następstwa.
2. Rozpoznanie kliniczne jest często trudne i opóźnione – etiologia ta często nie jest brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

3. Chorzy z podejrzeniem grzybiczego zapalenia rogówki powinni trafiać do wyspecjalizowanych ośrodków mających odpowiednie możliwości diagnostyczne i lecznicze.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Dr n. med. Beata Rymgayłło-Jankowska
Katedra Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1
e-mail: beatar@am.lublin.pl

Piśmiennictwo

1. Said DG, Otri M, Miri A, et al. The challenge of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(12): 1623-1624.
2. Wong T, Fong K, Tan D. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J* 1997; 23: 275-281.
3. Johns K, O'Day D. Pharmacologic management of keratomycoses. *Surv Ophthalmol* 1988; 33(3): 178-188.
4. Thomas P. Fungal infection of the cornea. *Eye* 2003; 17(8): 852-862.
5. Velez M, Balparda K, Diaz A. A rare pigmented keratitis caused by *Aspergillus fumigatus*. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(1): 208-210.
6. Srinivasan M, Gonzales C, George C. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(11): 965-971.
7. Zagórski Z, Naumann G, Watson P. Choroby rogówki, twardówki i powierzchni oka. Wydanie I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008: 232-236.
8. Vaddavalli P, Garg P, Sharma S, et al. Role of confocal microscopy in the diagnosis of fungal and acanthamoeba keratitis. *Ophthalmol* 2011; 118(1): 29-35.
9. Avunduk A, Beuermann R, Varnell E, et al. Confocal microscopy of *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(4): 409-410.
10. Jaeger E, Carroll N, Chouhury S, et al. Rapid detection and identification of *Candida*, *Aspergillus*, and *Fusarium* species in ocular samples using nested PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38(8): 2902-2908.
11. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1070-1074.
12. Prost M, Jachowicz R, Nowak J. *Kliniczna Farmakologia Okulistyczna*. Prost M. (red.) Wydanie I. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013: 149-155, 427-429.
13. Yilmaz S, Maden A. Severe fungal keratitis treated with subconjunctival fluconazole. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3): 454-458.
14. Mahdy R, Nada W, Wageh M. Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (combination therapy) versus topical amphotericin B (monotherapy) in treatment of keratomycosis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26(3): 281-285.
15. Haddad R, El-Mollayess G. Combination of Intracameral and Intrastromal Voriconazole in the Treatment of Recalcitrant Acremonium Fungal Keratitis.
16. Sharma N, Agarwal P, Sinha R. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1735-1737.
17. Niki M, Eguchi H, Hayashi Y. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1075-1079.
18. Makdoui K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29(12): 1353-1358.
19. Vazirani J, Vaddavalli P. Cross-linking for microbial keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61(8): 441-444.
20. Ismaiel A, Tharwat N. Antifungal activity of silver ion on ultrastructure and production of aflatoxin B1 and patulin by two mycotoxigenic strains, *Aspergillus flavus* OC1 and *Penicillium vulpinum* CM1. *J Mycol Med* 2014; 24(3): 193-204.
21. Panda A, Vajpayee R, Sankar Kumar T. Critical evaluation of therapeutic keratoplasty in keratomycosis. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 373-376.