

(84)

# Zmiany chorobowe aparatu wzrokowego w przebiegu zakażeń oportunistycznych – część II

## Ophthalmic complications in the course of opportunistic infections – part II

Krystyna Raczyńska<sup>1</sup>, Jolanta Ulewicz-Filipowicz<sup>2</sup>, Radosław Owczuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Iwaszkiewicz-Bilikiewicz

<sup>2</sup>Z Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska

**Summary:** In the second part of the paper we present ophthalmic complications of fungal infections in immunocompromised patients. Among about 200 000 known species of fungi, only approximately 200 are pathogenic for human. Many of them are not able to cause a disease in persons with normal immunity, but in immunocompromised patients they are the cause of severe, frequently lethal disorder. Most important agents are *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* and *Histoplasma capsulatum*. *Pneumocystis carinii*, formerly considered to be a protozoan, currently is rated among fungi, and plays a very important role as a opportunistic pathogen in patients with AIDS. There are presented data about ocular involvement during fungal opportunistic infections – symptoms and clinical picture as well as methods of diagnosing and treatment.

**Słowa kluczowe:** zakażenia oportunistyczne, AIDS, oko, infekcje grzybicze, kandydoza, aspergilloza, kryptokokoza, histoplazmoza, pneumocystoza.

**Key words:** opportunistic infections, AIDS, eye, fungal infections, candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, histoplasmosis, pneumocystosis.

Zakażenia grzybicze stanowią i stanowią istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny u chorych z obniżoną odpornością. Mykologia jest wiedzą o ponad 200 000 gatunków grzybów. Około 200 z nich określono jako patogenne dla ludzi. Kilkanaście gatunków grzybów odpowiada za zakażenia oportunistyczne. Charakteryzuje je niska wirulencja i u osób immunokompetentnych, nawet po wtargnięciu do organizmu, nie wykazują wzrostu i nie powodują rozwoju choroby. Należy zaznaczyć, że w porównaniu z czynnikami patogennymi omawianymi w poprzednim doniesieniu grzyby występują w naszym otoczeniu znacznie częściej. Najczęściej mamy do czynienia z zarodnikami grzybów, które ze względu na swoje rozmiary bardzo łatwo penetrują drogi oddechowe. Mimo iż w ciągu dnia człowiek wielokrotnie inhaluje mikroskopowej wielkości zarodniki różnych grzybów (np. *Aspergillus*, *Rhizopus*), to przy wydolnym układzie odpornościowym nie daje to żadnych następstw chorobowych (12). Zupełnie inaczej wygląda ta sytuacja w przypadku pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną. Chorzy ci mogą mieć zakażenie grzybicze, które jeśli nie jest szybko i odpowiednio leczone, może się uogólnić i doprowadzić do zgonu. W zakażeniach grzybiczych występuje szczególnie duża zależność pomiędzy rodzajem zaburzeń odporności a lokalizacją i przebiegiem infekcji grzybiczej. U chorych z AIDS charakterystyczna jest kandydoza śluzówkowa i kryptokokoza. Neutropenia sprzyja rozwojowi aspergillozy i kandydozy w postaci rozsianej, szerzącej się drogą krwi. U chorych poddawanych leczeniu wysokimi dawkami steroidów wśród patogenów grzybiczych dominują rodzaje: *Candida* (kandydozy śluzówkowe), *Cryptococcus* oraz gatunki powodujące mukormykozę.

Wśród patogenów grzybiczych wywołujących zakażenia najważniejszą rolę odgrywają grzyby z rodzaju *Candida* (głównie *Candida albicans*, a poza tym *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*), drożdżak *Cryptococcus neoformans*, kropidlak *Aspergillus fumigatus* i dysmorficzny grzyb *Histoplasma capsulatum*.

U osób z AIDS oko rzadko jest objęte procesem infekcyjnym pomimo częstych zakażeń grzybiczych innych narządów (np. kandydoza przewodu pokarmowego).

Odwrotnie jest u osób poddanych przeszczepowi wątroby. Fakt ten tłumaczy się tym, że inaczej niż u biorców innych narządów, po przeszczepie wątroby dochodzi do upośledzenia procesów fagocytozy (4).

**Kandydoza wewnątrzgałkowa** jest następstwem rozsiewu hematogenego grzyba i zakażenia siatkówki oraz naczyńówki z wtórnym wysiewem do ciała szklonego i jego zapaleniem. Ocenia się, że grupa pacjentów, u których dochodzi do zajęcia narządu wzroku, stanowi od 2,8% do 40% populacji chorych z kandydemią (obecność grzyba w posiewach krwi bez jawnych objawów infekcji) lub jawną kandydozą narządową (5,10). Zakażenie oka *Candida albicans* jest prawie zawsze zakażeniem oportunistycznym (8). Dotyczy osób leczonych długotrwale antybiotykami, steroidami, cytostatykami, chorych na AIDS, choroby nowotworowe i cukrzycę. Zakażenie narkomanów i osób, u których stosuje się wlewy dożylnie, może nastąpić poprzez zainfekowane igły.

Objawy oczne są czasami jedynymi objawami choroby (8). Mogą wystąpić w obojgu oczach, choć choroba rozwija się w nich z niejed-

nakową szybkością.

Kliniczne cechy zapalenia to ból gałki ocznej i jej zaczerwienienie oraz upośledzenie widzenia (5). Powstaje zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, niekiedy z poziomem ropy na dnie komory przedniej. W siatkówce i naczyniówce występują mnogie, białe ogniska naciekowe.

Proces zapalny w ciele szklistym może występować pod postacią nacieku otaczającego uprzednio opisane zmiany bądź ropni – kłaczkowatych kulistych tworów wewnątrz ciała szklistego („kule śnieżne”, „kulki bawełny”, „sznury pereł”) (1,5,10). W zaawansowanych postaciach dochodzi do gęstych nacieków tworzących ropień ciała szklistego, a w późniejszym okresie do trakcyjnego odwarstwienia siatkówki (5). Do zmian niespecyficznych należy obecność zaników wokół tarczy nerwu II i ognisk krwotocznych z białą częścią centralną (plamy Rotha) (1). Powikłaniem zmian zapalnych może być tworzenie błon nasiatkówkowych i podsiatkówkowych z nowotwórstwem naczyniowym w siatkówce i naczyniówce (5).

Do szczególnych postaci zakażeń wywoływanych przez *Candida* należą ropnie śródsoczewkowe, obserwowane u przedwcześnie urodzonych noworodków. Ich następstwem mogą być szybko postępująca zaćma lub zapalenie wewnątrzgałkowe.

Istnieje opinia, że bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie choroby.

Zasadniczym lekiem w leczeniu kandydozy ocznej jest amfoterycyna B podawana parenteralnie w dawce od 0,5 do 1,5 mg/ kg mc. / dobę (zdania autorów są różne), często łączona z 5-fluocytozyną lub flukonazolem.

Można wykonać witrektomię, usuwając materiał zapalny z ciała szklistego, zapobiegając tym samym odwarstwieniu siatkówki. Do ciała szklistego podaje się amfoterycynę B. Leczenie steroidami jest niewskazane.

**Kryptokokoza** opon mózgowo-rdzeniowych jest jedną z najbardziej typowych infekcji oportunistycznych u osób z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS), a wysiew grzyba poprzez przestrzeń podpajęczynówkową może powodować zakażenie oka.

Zmiany obejmują błonę naczyniową i siatkówkę. Na dnie oka widoczne są mnogie białe lub żółte ogniska uszkodzeń, często współistniejące z obrzękiem tarczy nerwu II. Następstwem choroby jest szybko postępująca utrata widzenia.

Diagnostyka opiera się na poszukiwaniu grzyba w płwocinie, krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i płynie komory przedniej oka. Dodatkową informację, z uwagi na infekcje wielonarządowe, uzyskuje się, wykonując TK mózgowia i RTG klatki piersiowej.

Leczenie polega na dożylnym podaniu amfoterycyny B, a w celu zapobiegania nawrotom polecane jest stosowanie ketokonazolu.

**Aspergilloza** narządu wzroku może dotyczyć zarówno gałki ocznej (*endophthalmitis*), jak i oczodołu.

Zapalenie oka jest wywołane przez *Aspergillus fumigatus* lub rzadziej przez inne grzyby z tego rodzaju (*A. flavus*, *A. glaucus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*). Zmiany zapalne obejmują błonę naczyniową, siatkówkę, ciało szkliste. W komorze przedniej oka pojawia się ropa (*hypopyon*).

Endogeny *endophthalmitis* jest wynikiem szerzenia się zakażenia z innego objętego infekcją narządu (4).

Najczęstsze objawy kliniczne to ból oka dotkniętego zakażeniem i pogorszenie widzenia. Weishaar i wsp. opisali 10 osób (12 oczu)

z aspergillozą potwierdzoną badaniami mykologicznymi. U wszystkich (lub prawie wszystkich) pacjentów obserwowano *hypopyon*, zapalenie ciała szklistego (u części chorych uniemożliwiające wgląd w odciśnięty tylny), zmiany zapalne obejmujące siatkówkę i naczyniówkę (żółtawe ogniska uszkodzeń o niewyraźnych granicach zlokalizowane w płamce żółtej). W 4 oczach stwierdzono obecność ropnia zlokalizowanego pomiędzy warstwą neurosensoryczną siatkówki a nabłonkiem barwnikowym, natomiast u 4 osób występował ropień pozaszkliskowy. Po wygojeniu się zmian pozostawała w ich miejscu atroficzna, włóknista blizna, otoczona prawidłowymi naczyniami siatkówki (15). Dwie gałki oczne zostały usunięte z powodu znacznego nasilenia procesu zapalnego, hipotonii i odwarstwienia siatkówki.

W leczeniu zasadniczą rolę odgrywa amfoterycyna B podawana ogólnie (czasami inne leki przeciwgrzybicze – flukonazol, itraconazol, ketokonazol, flucytozyna) i/ lub do ciała szklistego w kombinacji z deksametazonem (15). Uważa się, że przyczyną niepowodzeń w leczeniu są trudności diagnostyczne i związane z tym opóźnienia w ustaleniu rozpoznania (4).

Aspergilloza oczodołu jest najczęściej komponentem aspergillozy zatokowo-oczodołowej. Objawy oczne poprzedzone są bólami głowy, po czym pojawiają się zaburzenia widzenia i ruchomości gałki ocznej oraz wytrzeszcz. Objawy infekcji mogą naśladować zapalenie nerwu wzrokowego, idiopatyczne zapalenie oczodołu lub zespół szczytu oczodołu. Rozpoznanie opiera się na badaniu okulistycznym, wynikach badań obrazowych oczodołów, zatok przynosowych i mózgowia (tomografia komputerowa, MRI) oraz badaniach mikologicznych (6).

Leczenie polega na chirurgicznym usunięciu zmian i/ lub egzenteracji oraz podawaniu ogólnie i miejscowo amfoterycyny lub itraconazolu (6).

**Histoplazmoza** rozwija się, gdy zarodniki grzyba *Histoplasma capsulatum* poprzez płuca dostają się do krwi, a stamtąd do innych narządów, np. wątroby, śledziony, oka. Zakażenie to należy do tzw. chorób wskaźnikowych, ułatwiających rozpoznanie infekcji HIV, gdy w surowicy nie ma jeszcze przeciwciał przeciw wirusowi (7). Jest ono dość często spotykanym uogólnionym zakażeniem oportunistycznym u chorych na AIDS, prowadzi do zaburzeń hematopoezy związanych z zapaleniem szpiku kostnego.

Wielu autorów wymienia zakażenie *Histoplasma capsulatum* jako jedną z przyczyn zakażeń oportunistycznych u dzieci (7). U zdrowych osób histoplazmoza jest zazwyczaj bezobjawową lub łagodną grzybicą ustępującą samoistnie. Natomiast u ludzi z upośledzoną odpornością wywołuje posocznicę z wysoką gorączką, zaburzeniami krzepnięcia krwi i niewydolnością nerek (7).

Zakażenie oportunistyczne oka to wieloogniskowe zapalenie naczyniówki podobne do opisanych wcześniej w przebiegu kandydozy i kryptokokozy. Również tutaj, tak jak w kandydozie, mogą pojawić się ogniska zaniku okołotarczowego. Na obwodzie siatkówki równoległe do rąbka zębatego widoczne są pasma zaniku naczyniówki. W okolicy plamki spotyka się neowaskularyzację podsiatkówkową dającą krwotoczno-wysiękową makulopatię, tarczowate zwyrodnienie plamki i wynikające stąd zaburzenia widzenia. Nie ma natomiast zmian w ciele szklistym. Fakt ten ułatwia różnicowanie z innymi zapaleniami. Rozpoznaje się tę chorobę na podstawie dodatknych posiewów krwi, izolacji drobnoustrojów z biopunktatów oraz dodatknych odczynów serologicznych z antygenami grzyba.

Leczenie histoplazmozy polega na podawaniu amfoterycyny B. Ze względu na nawroty choroby wskazane jest leczenie podtrzymujące ketokonazolem.

*Pneumocystis carinii*, w wielu podręcznikach przedstawiany jako pierwotniak, jest drobnoustrojem zaliczanym obecnie do grzybów. Uważa się, że ten groźny patogen stanowi najczęstszy czynnik sprawczy powikłań infekcyjnych u osób z zaburzeniami odporności komórkowej, w tym z AIDS (11).

Drobnoustrój ten wykazuje szczególne powinowactwo do tkanki płucnej, stąd najczęściej obserwuje się zmiany w płucach (14). Tylko u około 1% chorych opisuje się zmiany pozapłucne, zlokalizowane głównie w śledzionie, węzłach chłonnych, wątrobie, szpiku kostnym, tarczycy, nerkach i w narządzie wzroku. Wydaje się interesujące omówienie powikłań ocznych, tym bardziej że wielu autorów pomija te zagadnienia.

*Pneumocystis carinii* wywołuje zapalenie spojówki, naczyniówki, siatkówki i zapalenie tkanek oczodołu.

Istnieją doniesienia, w których podkreśla się częstsze występowanie pneumocystozy narządu wzroku u chorych otrzymujących pentamidynę profilaktycznie i leczniczo w formie inhalacji (3,9,11). Ta terapia zapobiega występowaniu zmian płucnych, ale ponieważ pentamidyna bardzo słabo wchłania się z płuc, nie może zapobiec infekcjom zlokalizowanym w oku.

Otwarta pozostaje kwestia, czy infekcja cytomegalowirusowa, często współistniejąca z pneumocystozą, ułatwia rozsiianie pneumocystozy i przez to zajęcie oka.

Zmiany oczne zlokalizowane w naczyniówce mają charakter licznych, nieco uniesionych ponad poziom dna, biało-kremowo-żółtych ognisk. Ogniska mogą przybierać różne kształty od okrągłych czy owalnych do wielopłatowych i „geograficznych”. Są one zazwyczaj otoczone przez stosunkowo prawidłowe tkanki, choć czasami, szczególnie wokół większych zmian, obserwuje się zaburzenia nabłonka barwnikowego siatkówki (9). Ogniska osiągają rozmiary od 300 do 3000  $\mu\text{m}$ . (11). W materiale Shami i wsp. obejmującym 21 chorych z AIDS i choroidopatią pneumocystozową zmiany występowały obocznie u 76% chorych, a jednostronnie u 24%. Stwierdzono je w tylnym biegunie w 54% oczu, 40,5% chorych miało zajęty obszar między arkadami naczyń skroniowych lub między równikiem a odcinkiem tylnym, nie znajdowano natomiast zmian w przednim odcinku oka (11).

Foster i wsp. opisali dwóch chorych, u których stwierdzono jednostronne i jednoogniskowe zmiany w naczyniówce, co prawdopodobnie było związane z wczesnym stadium choroby (3).

Zmiany charakterystyczne dla choroidopatii wywołanej infekcją *Pneumocystis carinii* należy różnicować ze względu na ich podobieństwo ze zmianami w przebiegu mięsaków retikularnych, atypowych infekcji wywołanych mykobakteriami, przerzutami raka, zmianami w zespole Vogta – Koyanagi – Harady lub ziarniniakami obserwowanymi w sarkoidozie (9).

Pneumocystozę obejmującą narząd wzroku rozpoznaje się wczesnie.

Leczenie zakażeń wywołanych przez *Pneumocystis carinii* jest leczeniem systemowym, w którym główną rolę odgrywają kotrimoksazol i podawana dożylnie pentamidyna, inne, rzadziej stosowane leki to dapson z trimetoprimem, atovaquone, trimetrexat i eflornithina. Zmiany oczne cofają się równolegle z ustępowaniem zmian zlokalizowanych w innych narządach (2). Wydaje się, że monitorowanie wyników leczenia rozsiianej postaci pneumocystozy na podstawie regresji czy progresji zmian ocznych byłoby cenną wskazówką terapeutyczną i prognostyczną.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Donahue S. P., Greven C. M., Zuravleff J. J., Eller A. W., Nguyen M. H., Peacock J. E., Wagener M. M., Yu V. L.: *Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study.* Ophthalmology, 1994, 101 (7), 1302-1309. 2. Dugel P. U., Narsing A. R., Forster D. J., Chong L. P., Franghihi G. T., Sattler F.: *Pneumocystis carinii choroiditis after long-term aerosolized pentamidine therapy.* Am. J. Ophthalmol., 1990, 11, 113-117. 3. Foster R. E., Lowder C. Y., Meisler D. M., Huang S. S., Longworth D. L.: *Presumed Pneumocystis carinii choroiditis. Unifocal presentation, regression with intravenous pentamidine, and choroiditis recurrence.* Ophthalmology, 1991, 98 (9), 1360-1365. 4. Hunt K. E., Glasgow B. J.: *Aspergillus endophthalmitis. An unrecognized endemic disease in orthotopic liver transplantation.* Ophthalmology, 1996, 103 (5), 757-767. 5. Jampol L. M., Sung J., Walker J. D., Folk J. C., Townsend-Pico W. A., Lowder C. Y., Dodds E. M., Westrich D., Terry J.: *Choroidal neovascularization secondary to Candida albicans chorioretinitis.* Am. J. Ophthalmol., 1996, 121, 643-649. 6. Johnson T. E., Casiano R. R., Kronish J. W., Tse D. T., Meldrum M., Chang W.: *Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome.* Arch. Ophthalmol., 1999, 117, 57-64. 7. Juszczyk J., Gładysz A.: *AIDS.* Volumed, Wrocław, 1993. 8. Kański J. J., Turno-Kęcicka A.: *Zapalenie błony naczyniowej oka.* Urban & Partner, Wrocław, 1999. 9. Rao N. A., Zimmerman P. L., Boyer D., Biswas J., Causey D., Beniz J., Nichols P. W.: *A clinical, histopathologic, and microscopic study of Pneumocystis carinii choroiditis.* Am. J. Ophthalmol., 1989, 107 (3), 218-228. 10. Scherer W. J., Lee K.: *Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis.* Ophthalmology, 1997, 104 (10), 1593-1598. 11. Shami M. J., Freeman W., Friedberg D., Siderides E., Listhaus A., Ai E.: *A multicenter study of Pneumocystis choroidopathy.* Am. J. Ophthalmol., 1991, 112 (1), 15-22. 12. Sugar A. M., Lyman C. A.: *A practical guide to medically important fungi and the diseases they cause.* Lippincott – Raven, Philadelphia, 1997. 13. Telzak E. E., Cote R. J., Gold J. W., Campbell S. W., Armstrong D.: *Extrapulmonary Pneumocystis carinii infections.* Rev. Infect. Dis., 1990, 12 (3), 380-386. 14. Ulewicz-Filipowicz J., Owczuk R., Schally-Kacprzak A.: *Pneumocystoza – postępy w diagnostyce i leczeniu.* Pol. Merk. Lek., 1999, VI, 35, 286-290. 15. Weishaar P. D., Flynn H. W., Murray T. G., Davis J. L., Barr C. C., Gross J. G., Mein C. E., McLean W. C., Killian J. H.: *Endogenous Aspergillus endophthalmitis. Clinical features and treatment outcomes.* Ophthalmology, 1998, 105 (1), 57-65.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.06.2001 r. (26).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Raczyńska  
Klinika Chorób Oczu Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk