

Mykotische Infektionen der Kornea

PETER MEYER

Universitäts-Augenklinik, Basel

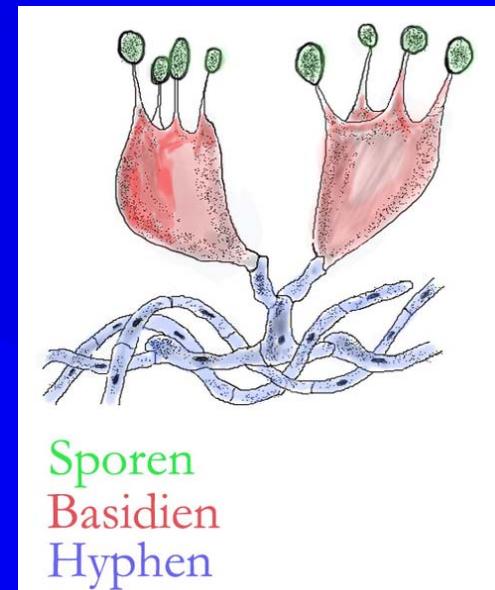
Freiburg, 21.10.2006

Übersicht

- Pilze allg. - Pathogenese
- Epidemiologie
- Risikofaktoren
- Klinik
- Labor
- Pathologie
- Therapie
- Fallbeispiele

Pilze

- Eukarioten (mind. 1 Nucleus, und Cytoskelett)
- Heterotroph: Auf organisches Material für Wachstum und Vermehrung angewiesen, kein Chlorophyl, Chitin in der Zellwand
- Vermehrung und Ausbreitung geschlechtlich (Sporen) und ungeschlechtlich (Myzelien)



Pilze

- Vorkommen: Ubiquitär
- Saprophytische Pilze: Verfallenes org. Material
- Pathogene Pilze: Lebende Zellen
- Zwei Formen:
 - Hefepilze (Sprosspilze)
 - Schimmelpilze

Pathogenese

- Epitheldefekt der HH (Trauma, KL, Z.n. chir. Eingriff)
- Stroma (avask. Gewebe):
 - Vermehrung des Pilzes
 - Gewebsnekrose
 - Entzündungsreaktion
- Durchdringen der DM möglich
- Einbruch in die VK/Iris/Ziliarkörper/Sklera

Epidemiologie

- Pilze: Teil der normalen äusseren Augenflora
 - isoliert aus dem BH-Sack bei 3-28% von gesunden Augen
- Pilzkeratitis:
 - Inzidenz: 6-10% bei Erreger bedingten Hornhautulcera
 - Weltweit: *Aspergillus* sp. am häufigsten gefolgt
 - Im Norden USA von: *Candida* sp.
 - Im Süden USA von: *Fusarium* sp.
 - Indien: *Aspergillus* sp. (27-64%), *Penicillium* sp. (2-29%), *Fusarium* (6-32%)

Risikofaktoren

- Trauma: 44%
 - Kontaktlinsen: Linsenart (weiche), Linsenmatrix
- Topische Medikamente wie Steroide, Immunsuppressiva und andere
- Hornhautchirurgie:
 - Penetrierende KP (Nahtproblem, Transplantatabstossung)
 - Refraktive Chirurgie wie LASIK

Risikofaktoren

- Chron. Keratitis
 - Herpes simplex, Herpes zoster: Neurotrophes Ulkus
- Allergische Conjunctivitis
- Conjunctivitis vernalis
- Systemische Erkrankung
 - D.m.

Klinik: Anamnese

- Trauma
 - Schädigungsmechanismus: Beruf/Freizeit (Gartenarbeit)
 - Verursachende Materialien: Holz, Pflanzen, KL, Metall, Säure, Lauge
- Okuläre Begleiterkrankungen
 - wie z.B. Lagophthalmus, chron. Blepharitis, trockenes Auge, Antibiotika- oder Steroidgabe
- Systemische Begleiterkrankung
 - wie Hauterkrankungen, endokrine Erkrankung (D.m.), Kollagenosen und Vaskulitiden

Klinik: Merkmale der Pilzkeratitis

- Unscharfe, erhabene Infiltrate mit gefiederten Rändern
- Aufgeworfene Ränder
- Raue Beschaffenheit
- Satellitenherde
- Grau/braune Pigmentierung
- Ringinfiltrate
- Hypopyon

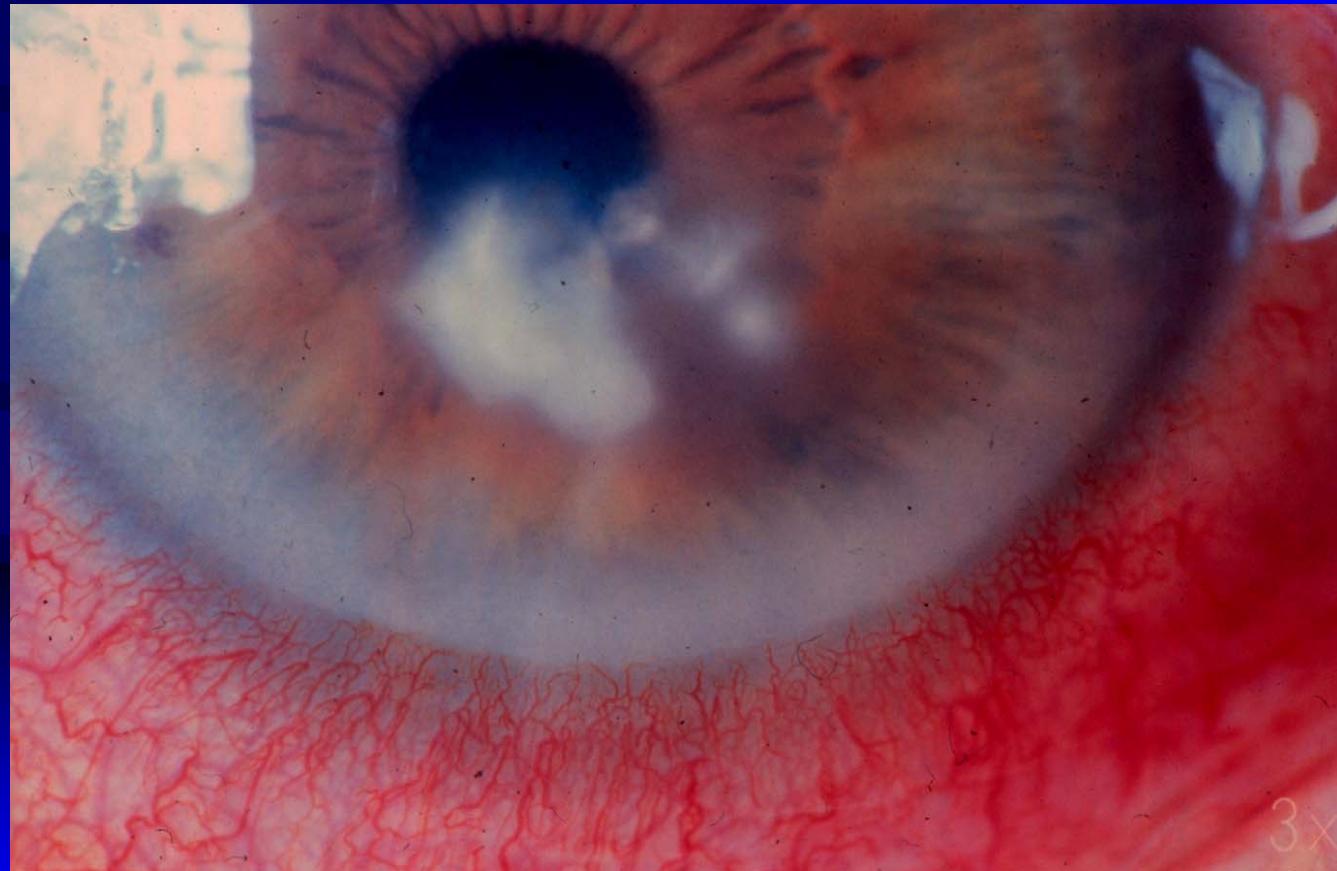
Zentr. Infiltrat-gefiederte Ränder



Zentrales Infiltrat-Ringinfiltrat- Hypopyon



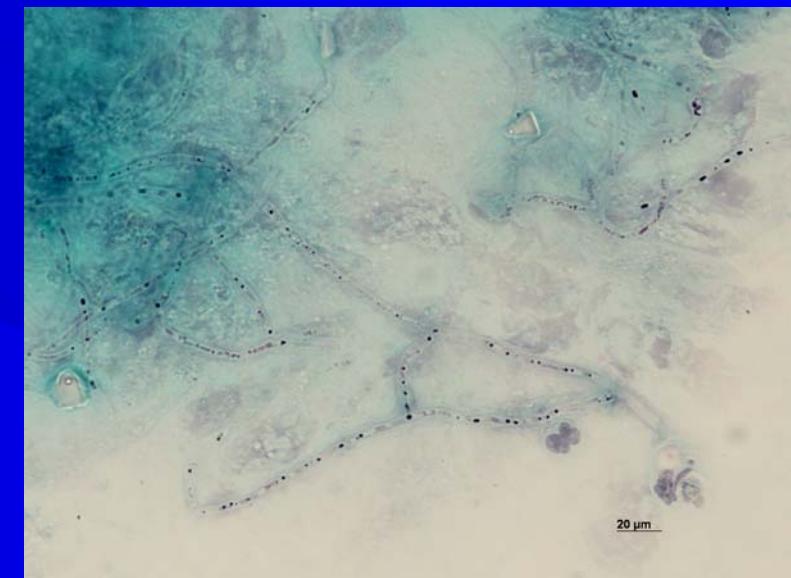
Infiltrate-Satellitenherde



Labordiagnostik

- Abstrich: möglichst tief
 - Kimura-Spatel, Hockey-Messer, Trepan (2-3mm)
 - Bei neg. Kultur: Diagnostische, oberflächliche Keratektomie oder HH-Biopsie
 - Kontaminierte KL, Aufbewahrbehälter, Reinigungsmittel, AT, Cosmetika
- Direktpräparat:
 - Gram und Giemsa (27-33% pos.)
 - Kaliumhydroxid
 - Grocott's Silber Färbung

Bürstenbiopsie: Entnahme/Transportmedium



Labordiagnostik

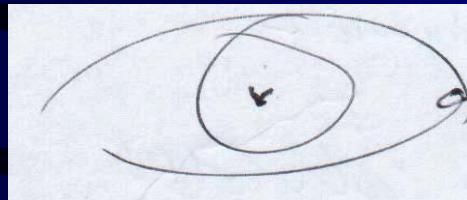
- Kultur: Gleiche Medien wie für Diagnose genereller infektiöser Keratitis
 - Blut Agar
 - Schockolade Agar
 - Sabouraud Dextrose Agar
 - Thioglycolat
- Wachstum der Kultur
 - Nach 72 Std 83% pos.
 - Nach 1 Woche 97% pos.



Fusarium sol.

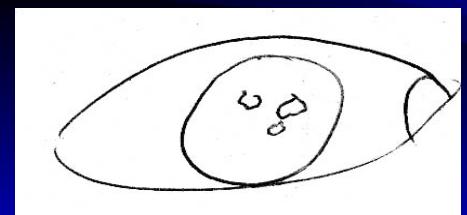
39 jährige Patientin

09.07.05



Seit 1 Tag Entzündung re Auge. KL-Trägerin. Gemischte Injektion.
Erosio cornea

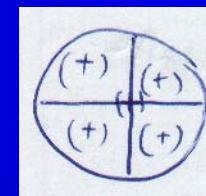
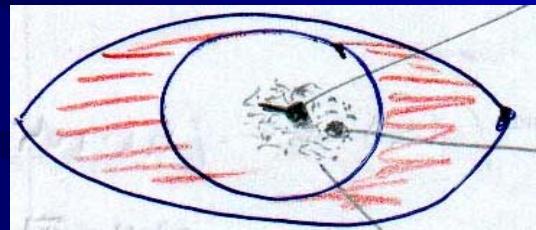
11.07.05



BH massiv injiziert. HH mit **parazentralen Infiltraten**, VK-Zellen +. Superinfizierte Erosio. DD Herpes, Akanthämöben. Bürstenabstrich und **Mikrobiologie**.

Th: Ofloxacin, ab 4. Tag auch Steroide

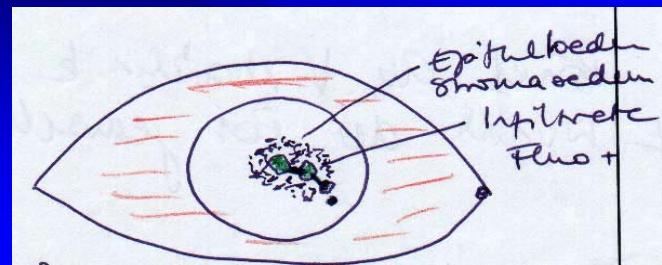
12.07.05 Subj. Etwas besser. HH-Sensibilität intakt.



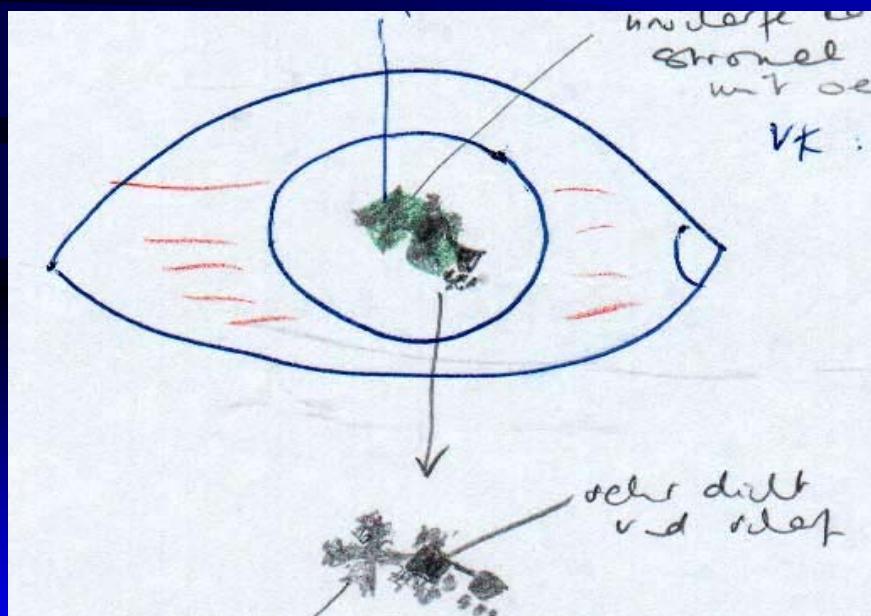
Mikrobiologie: Bisher kein Wachstum

14.07.05 Ziliare Schmerzen trotz NSAR

Mirobiologie: Kein Nachweis von
Pilzen. Kein Wachstum von Bakterien.

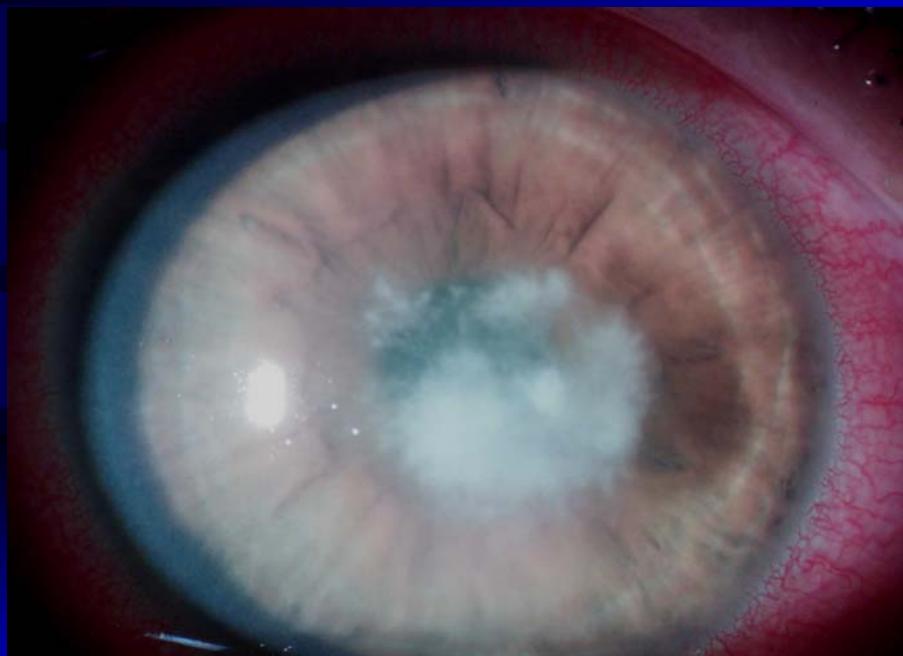


16.07.05 Geht schlecht trotz Th. mit Ofloxacin, Gentamycin und Steroiden lokal.
Grosse Erosio mit Infiltrat.
HSV in Betracht gezogen. Zus. Acyclovir AS.



18.07.05
Nochmals Abstrich auf:
- Akanthämöben
- HSV PCR
- Bakteriologie
- KL-Behälter

Frau P.B., geb. 17.03.1976



18.07.05

19.07.05

Hospitalisation. Nochmals Abrasio und Zytologie.

Behandlung als Akanthamöben-Keratitis mit stündlich Chlorhexidin und Hexamidin (auch fungistatisch), Ofloxacin.

21.07.05

Befund erscheint stabil. Keine Akanthamöben nachgewiesen. Kultur steht noch aus.

KL-Lösung: Vereinzelt Staph. aureus. Kultur des Abstrichs auf Pilze negativ, auch Sprosspilze.

22.7.05

Hornhautbiopsie:

Hornhautstroma von Pilzhyphen durchsetzt, welche an vereinzelten Stellen verzweigt sind.

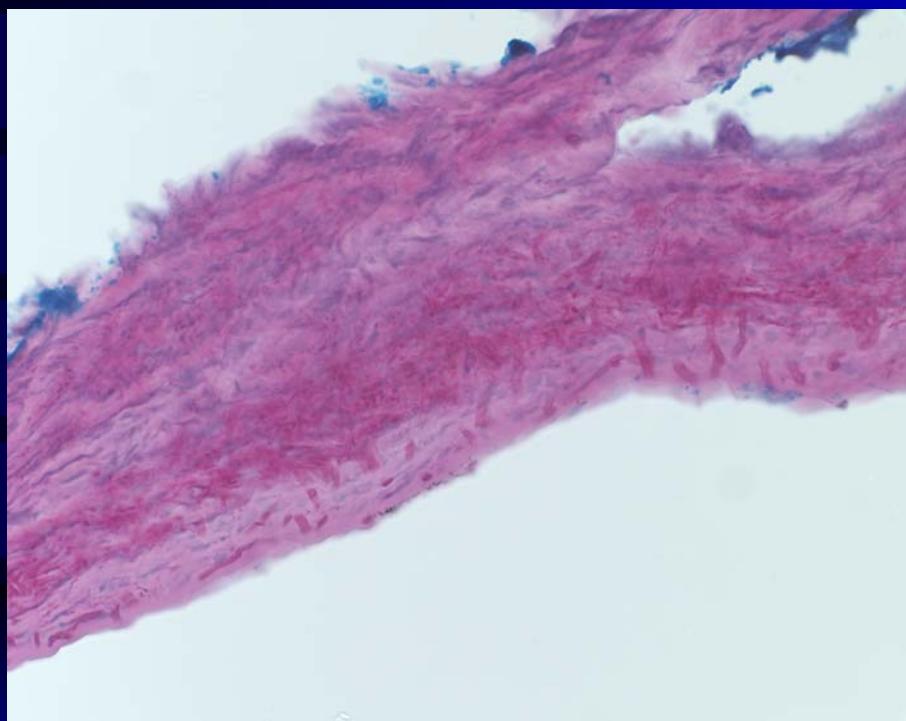
Therapie:

2 x 400 mg Fluconazol (Diflucan™),
Diflucan™ AT stündlich.

starke Schmerzen (Tramal™)

26.07.05

Kultur der Biopsie: **Aspergillus nidulans**
Resistenzprüfung in Zürich möglich.



PAS



Grocott

Zusammenfassung

- 29-jährige KL- Trägerin
- Schwere Pilzkeratitis mit Aspergillus nidulans
- Schwierigkeit der Diagnostik
 - Nur mittels Biopsie der HH positives Resultat

Medikamentöse Therapie

- Welches Antimykotikum, Dosierung, lokal, i.v.?
- Sensitivität des Erregers?
- Hornhautepithel: Debridement
- Kombinationen von Antimykotica?

System. Mykosen: I. d. R. schwer und chron.

System. Antimykotika: I.d.R. sehr toxisch

Antimykotika

- Polyene
 - Amphotericin B (lokal 0.15%-0.5%), Ambisome
 - Natamycin (in USA für lokale Appl. 5%)
 - Nystatin
- Azol-Derivat
 - *Imidazole*: Ketoconazol (Nizoral), Miconazol (Daktarin)
 - *Triazole*: Fluconazol (Diflucan), Itraconazol (Sporanox)
- Pyrimidine
 - Flucytosin

Therapieschema für lokale Behandlung der Pilzkeratitis

nach Behrens-Baumann, Magdeburg

- Topisch: (Einstündig)
 - Fluconazol-AT 0.2% oder
 - Voriconazol-AT (noch keine Erfahrung) oder
 - Amphotericin B 0.15% - 0.5% mit Abrasion cornea, wenn kein breitflächiger Epithelefekt
 - Zur Nacht entsprechende Salbe bzw. Gel
- Intracameral
 - Amphotericin B 7.5µg alle 2 Tage

Chirurgische Behandlung

- Debridement
- Biopsie als therapeutische Behandlung
- Therapeutische perf. Keratoplastik
- Cryotherapie, Thermokauter

Therapeutische pKT

- Ziel: Infektkontrolle
- Wann?
 - Innerhalb 4 Wo bei Nichtansprechen der Medikaments
 - Zunahme der Keratitis, insbesondere bei Befall des Limbus und Sklera --- Gefahr der Endophthalmitis
- Mikrobiol. und pathol. Untersuchung des HH-Trepanats: Schnittränder befallen?

Mykotische Keratitis: Verlauf

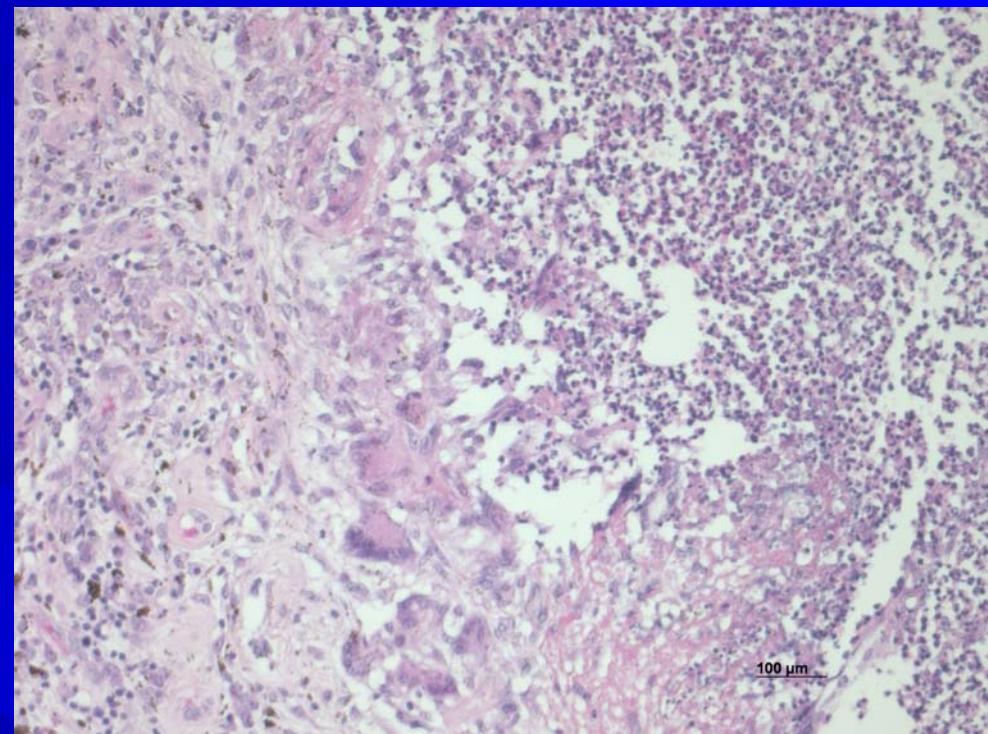
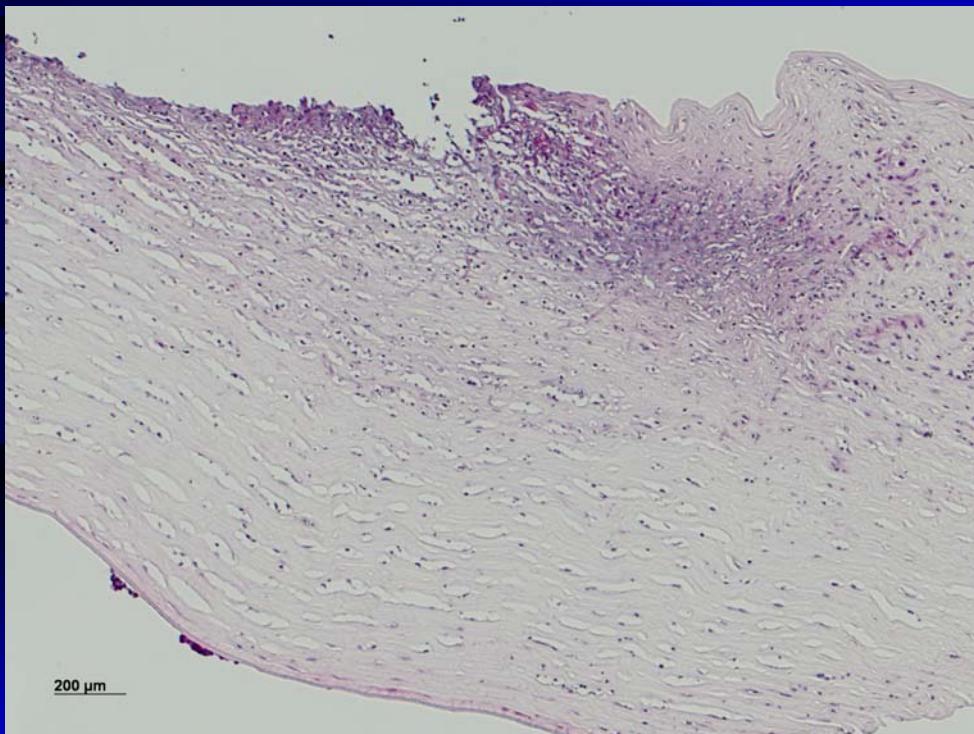
- Rund 1/3 der Pilzinfekte der HH sprechen nicht auf medikamentöse Therapie an und führen zur HH-Perforation.

Forster RK, The cornea 1988

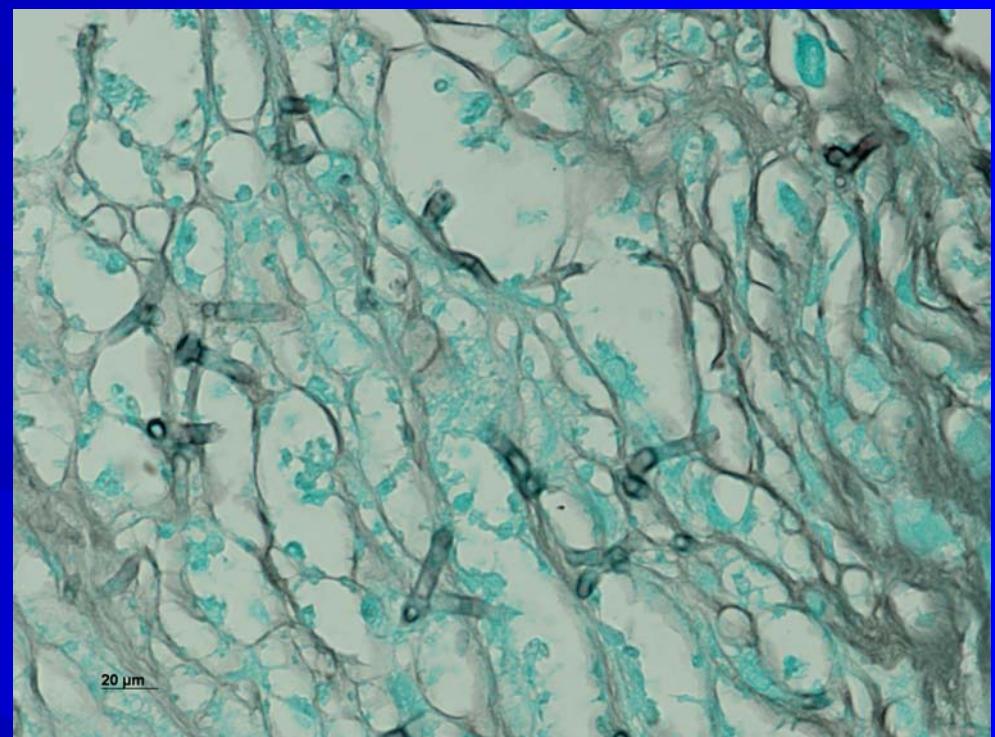
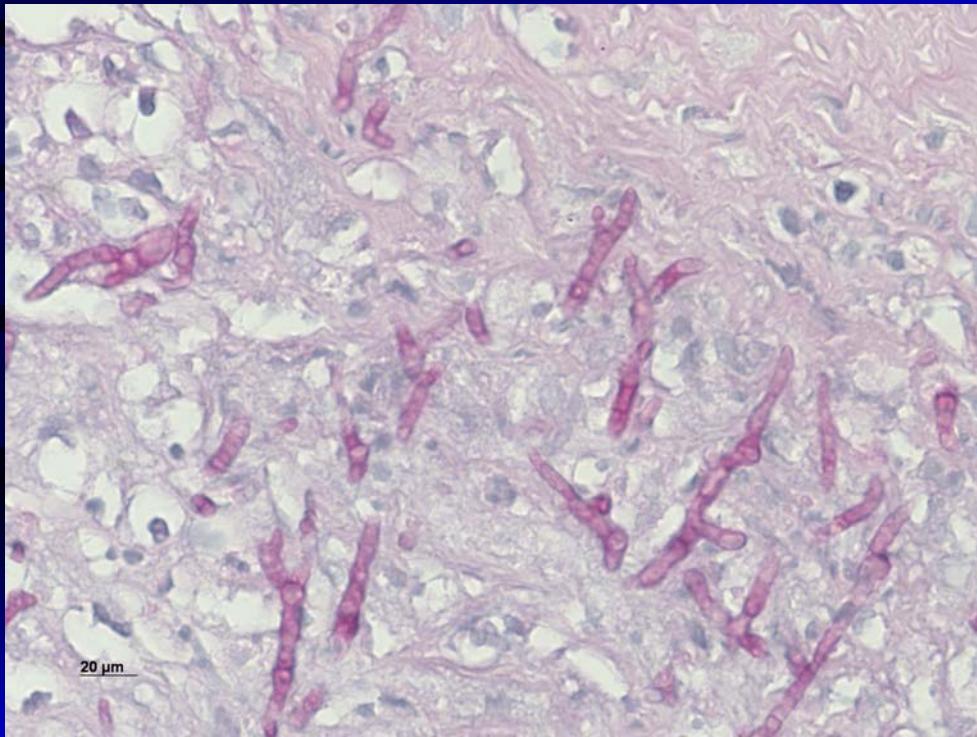
Augenpathologie

- HH-Scheibchen: Rund 75% enthalten Pilzelemente
- Pilzhyphen liegen parallel zur HH-Oberfläche und Stromalamellen
- Vertikal oder senkrecht wachsende Pilzhyphen sind mit einer erhöhten Virulenz assoziiert und/oder kommen bei Pat. mit lokaler Steroidbehandlung vor
- DM gilt als Barriere gegen die Invasion der Mikroorganismen; Pilze können sie penetrieren

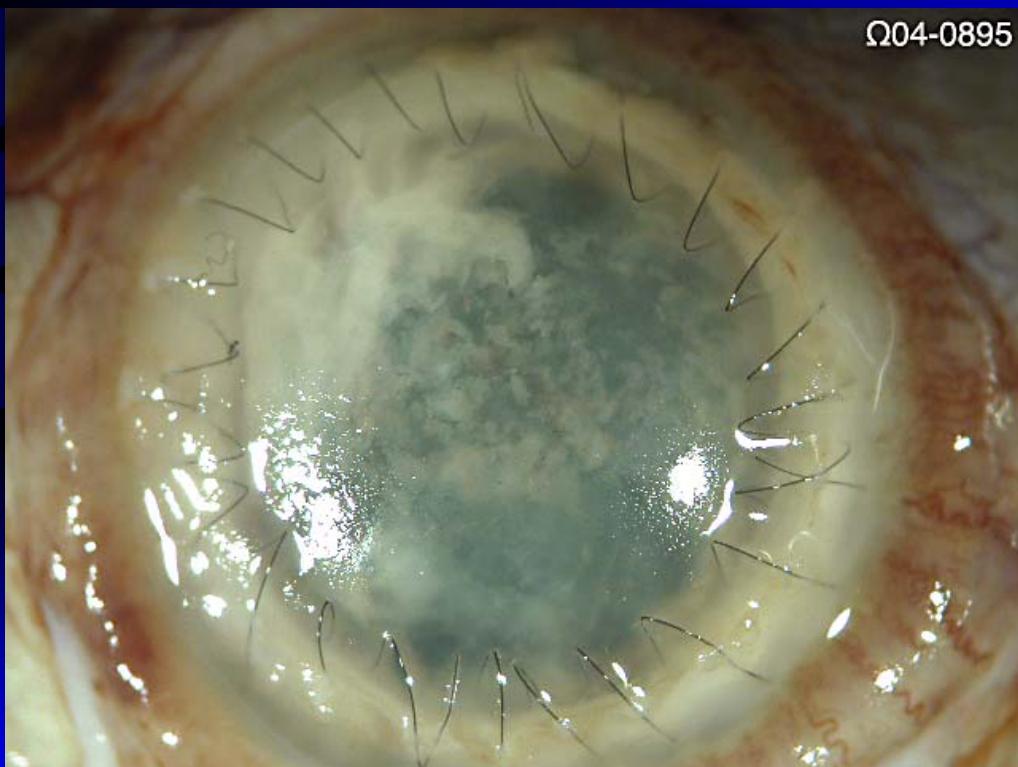
Zentrales Hornhautulkus mit Infiltrat



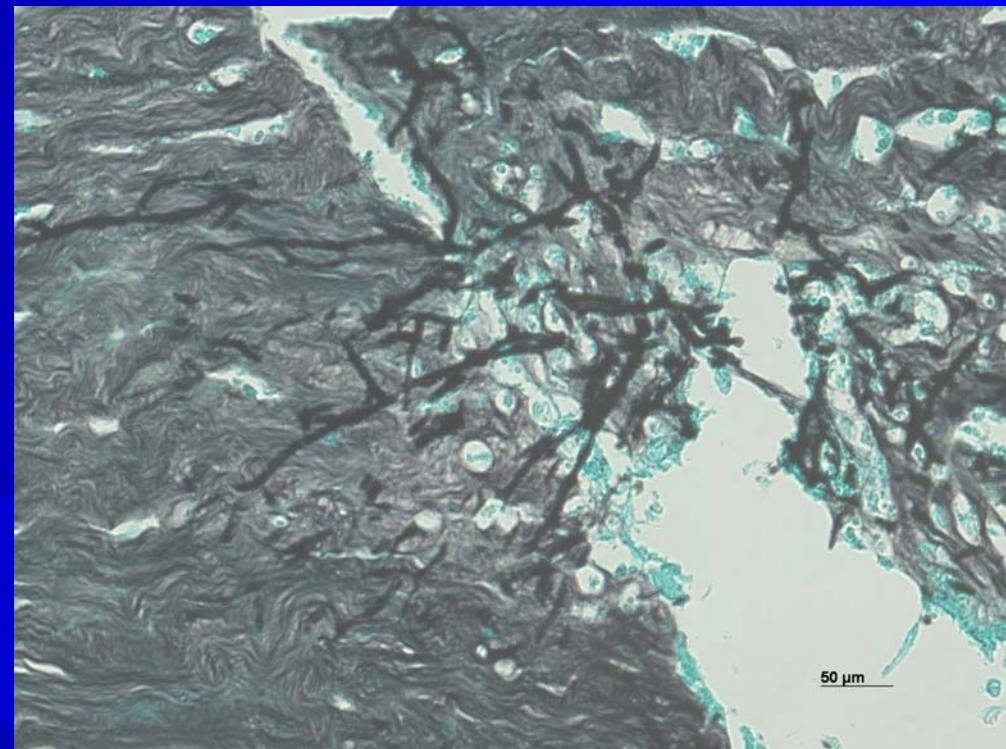
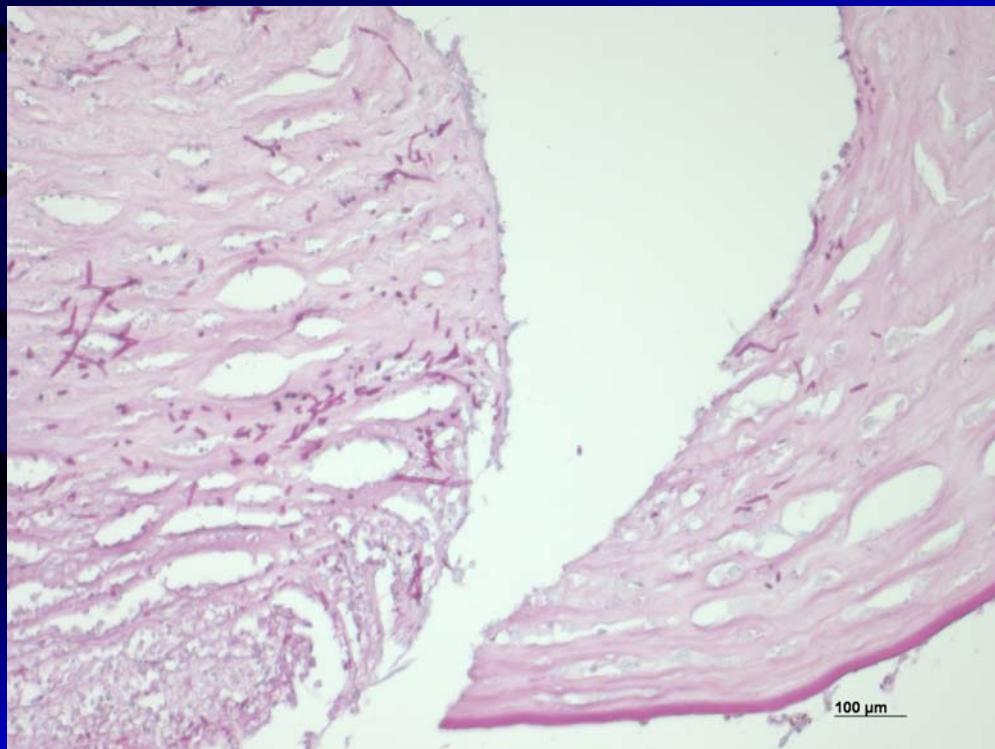
Pilznachweis

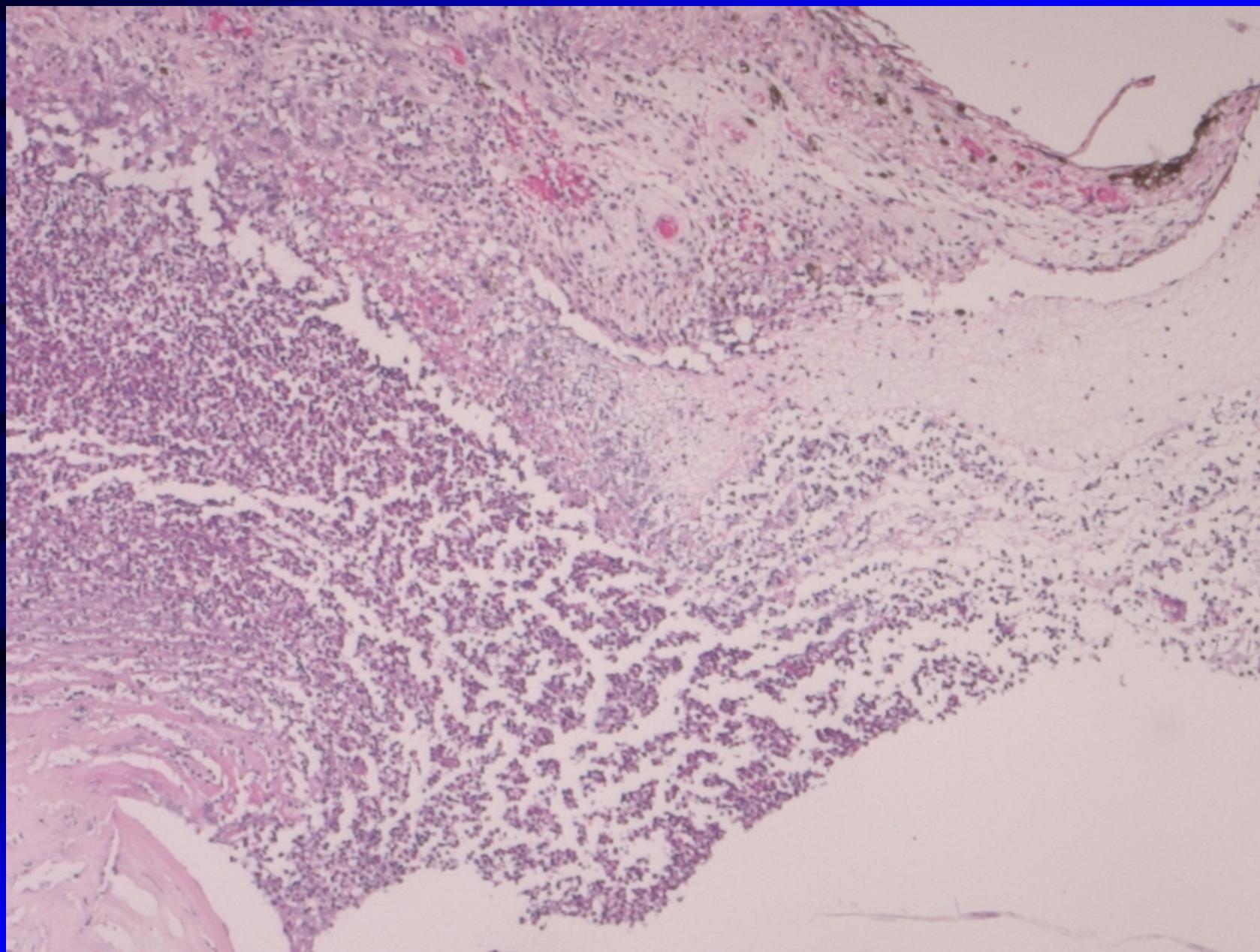


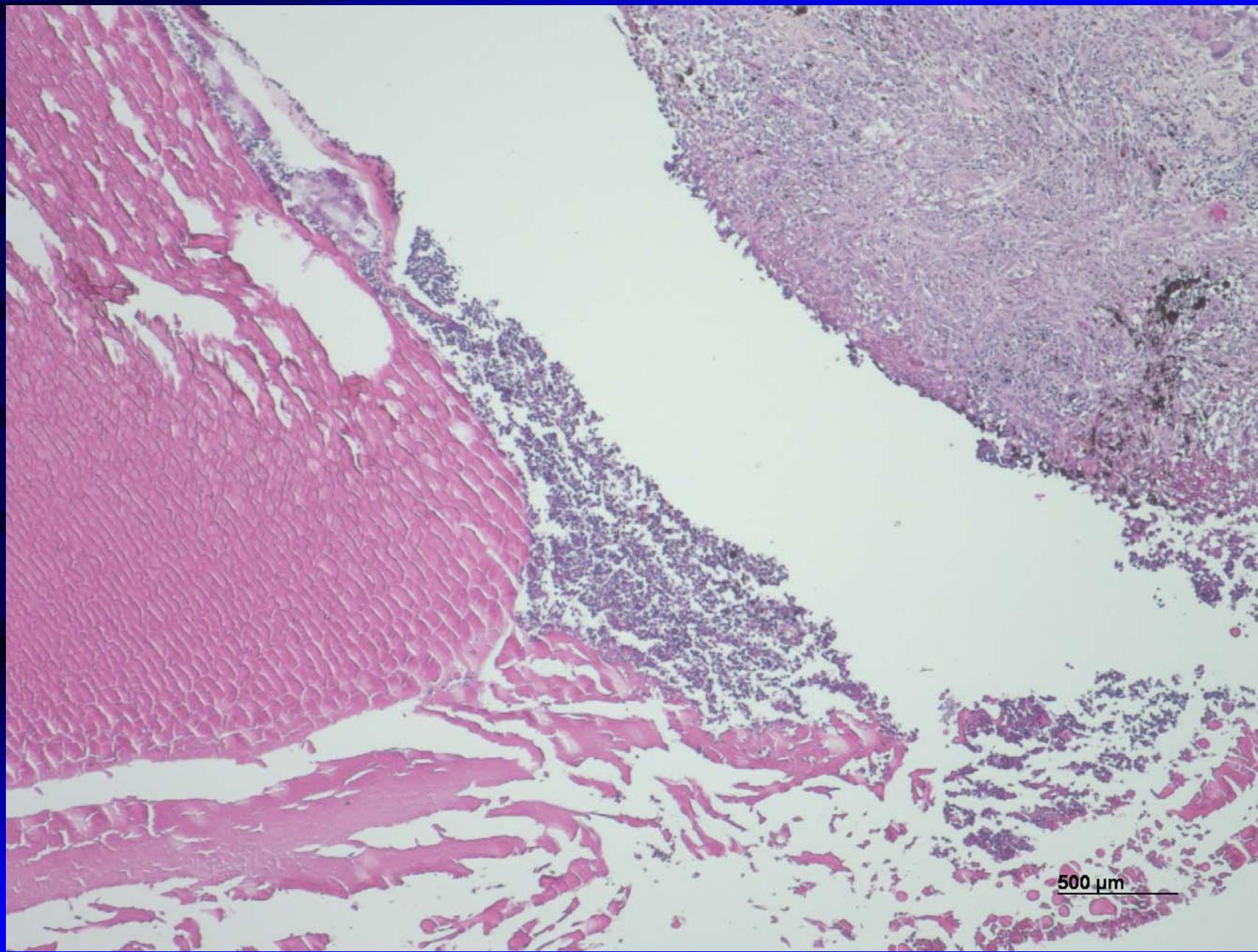
1. Fall: 28-jähriger Patient mit nicht beherrschbarer Pilzkeratitis



Histologie







2.Fall: Klinik

- 56-jährige Patientin
- 04/2006:
 - LA: Fulminant entwickeltes HH-Ulkus,
Visus 0.05
 - KL-Trägerin: Tageslinsen seit 3 Jahren

Klinik



Abstrich

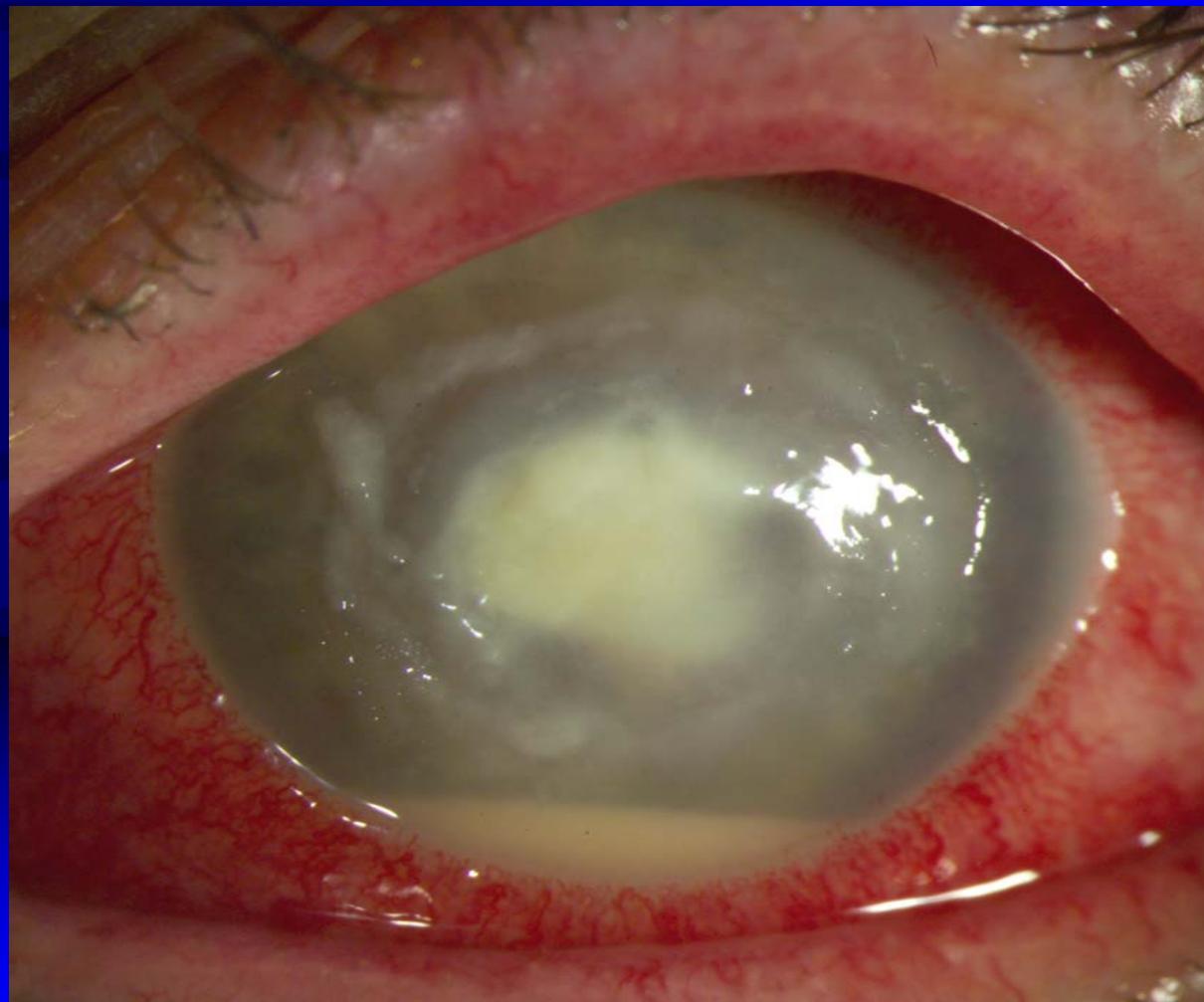
- Direktpräparat:
Wenig Mycelien und
Pilzelemente
- Kultur:
Fusarium solani



Therapie

- Lokal Vorikonazol AT std.
- System. Vorikonazol 200mg 1-0-1
- Tobramycin AT 4xtgl.
- Prednisolon AT 2xtgl.

Verlauf



Verlauf

- Vorikonazol Inj. in VK
- Stopp von Vorikonazol wegen Lebertoxizität
- Amphotericin B lokal PHMB (Lavasept)
- Keratoplastik à chaud



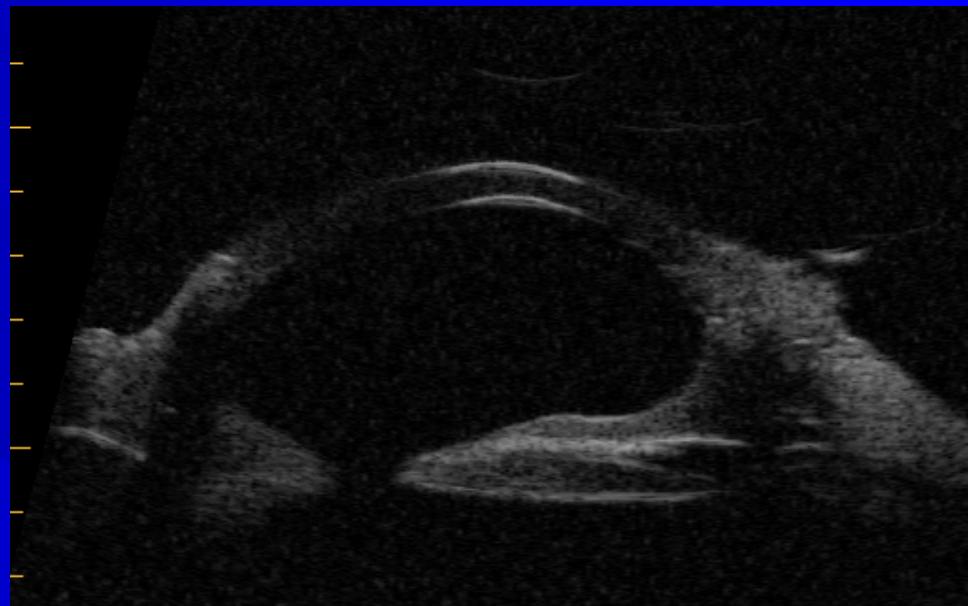
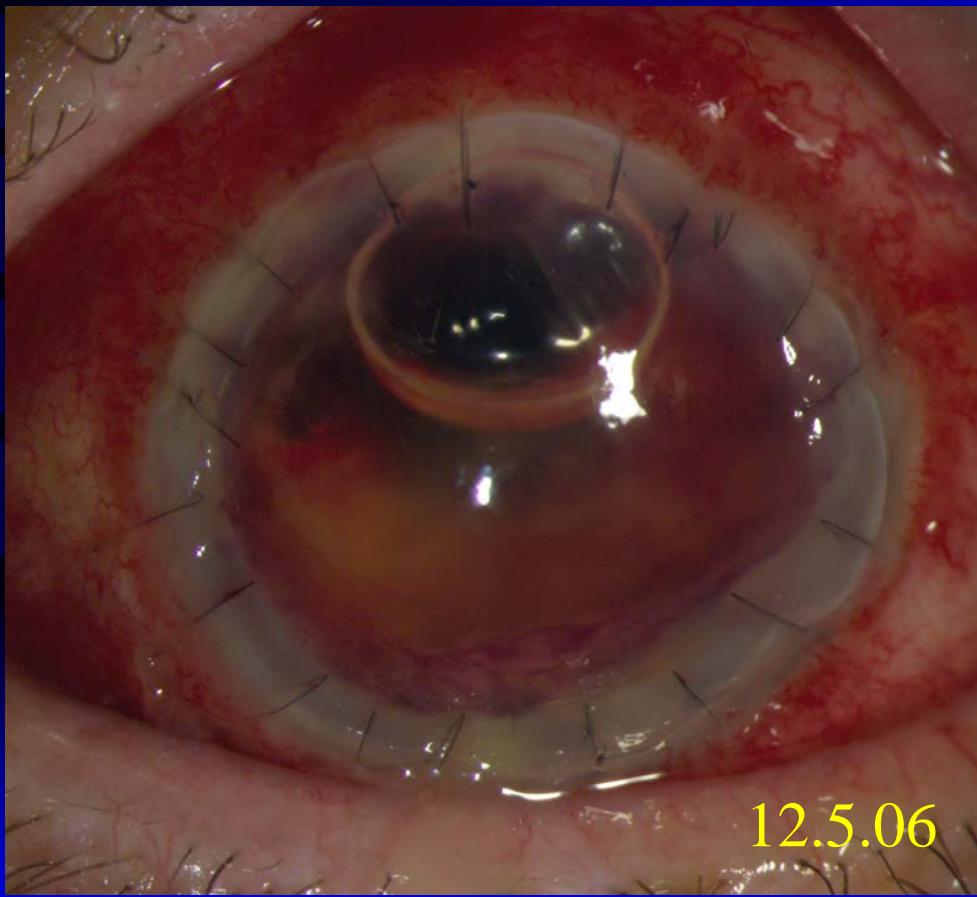
PKP: Perioperativ

- Stark mazeriertes HH-Gewebe
- Spontanaustritt der Linse
- Irisoberfläche mit dicken Belägen
- Sektoriridektomie einer knotigen Veränderung nasal oben
- Retroiridale Membran

PKP: Postoperativ

- Syst. Amphotericin B für 12 Tage
- Lokal Vorikonazol und Lavasept für 40 Tage
- 2x Nachlegen einzelner Fäden, sonst Verlauf unauffällig
- Pupille mit beg. Okklusivmembran und Verschiebung nach 12 h

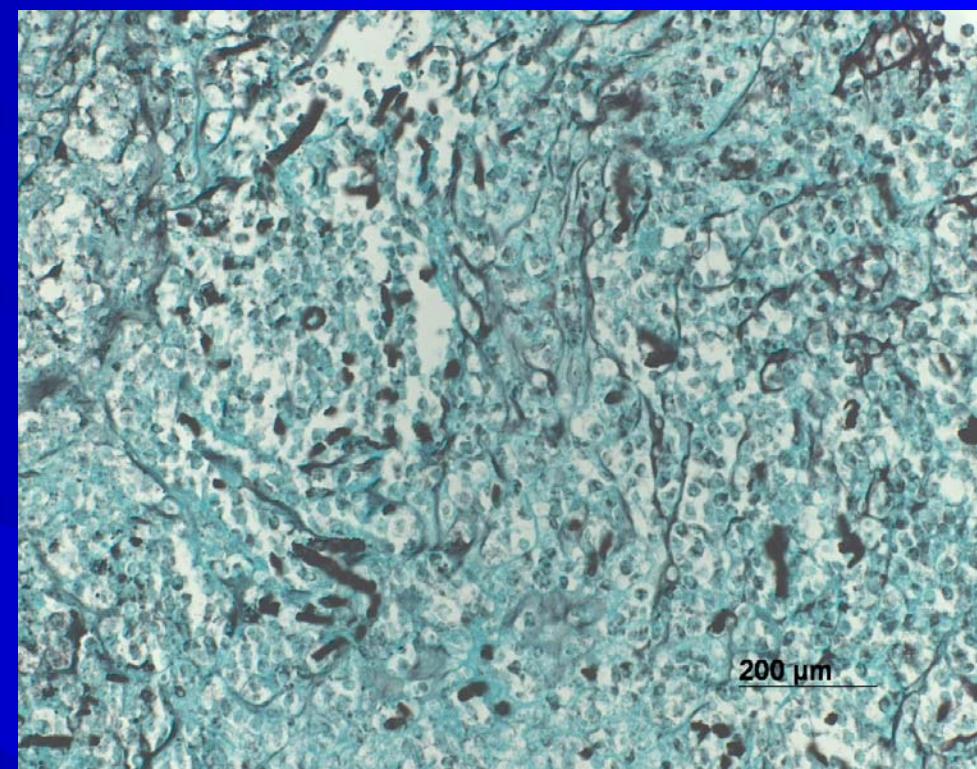
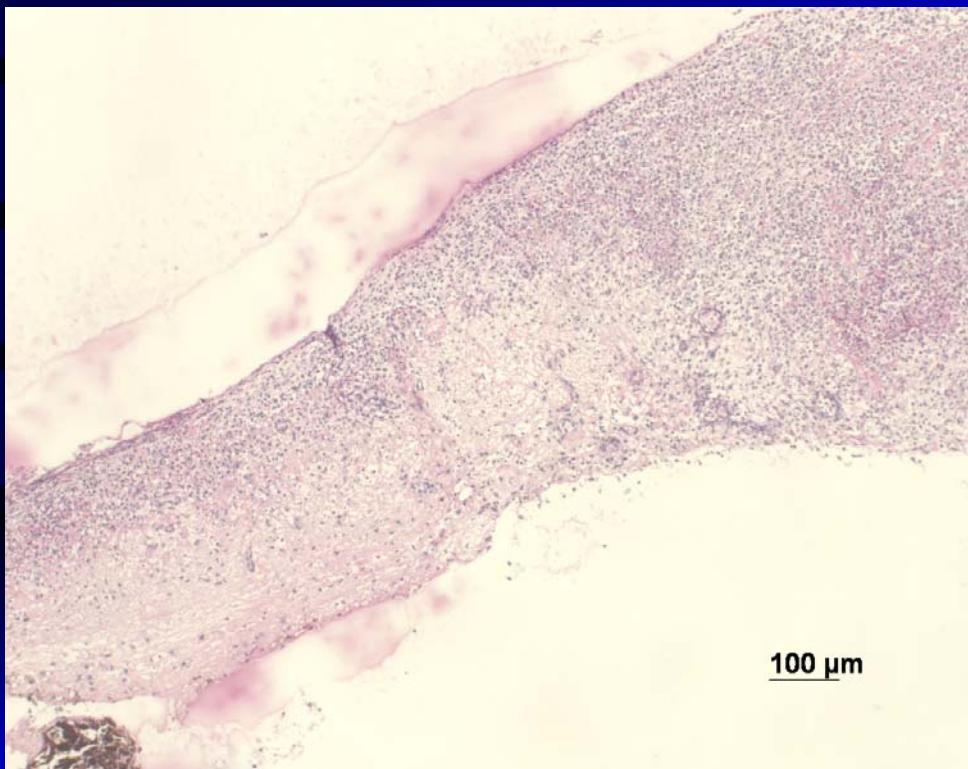
Verlauf



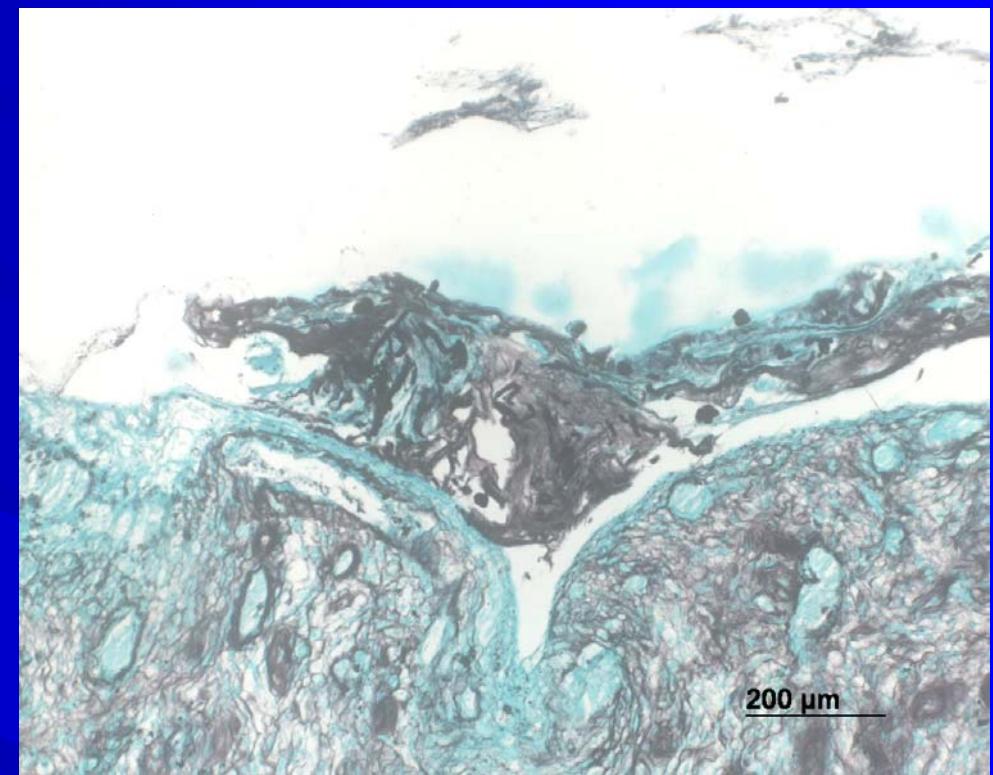
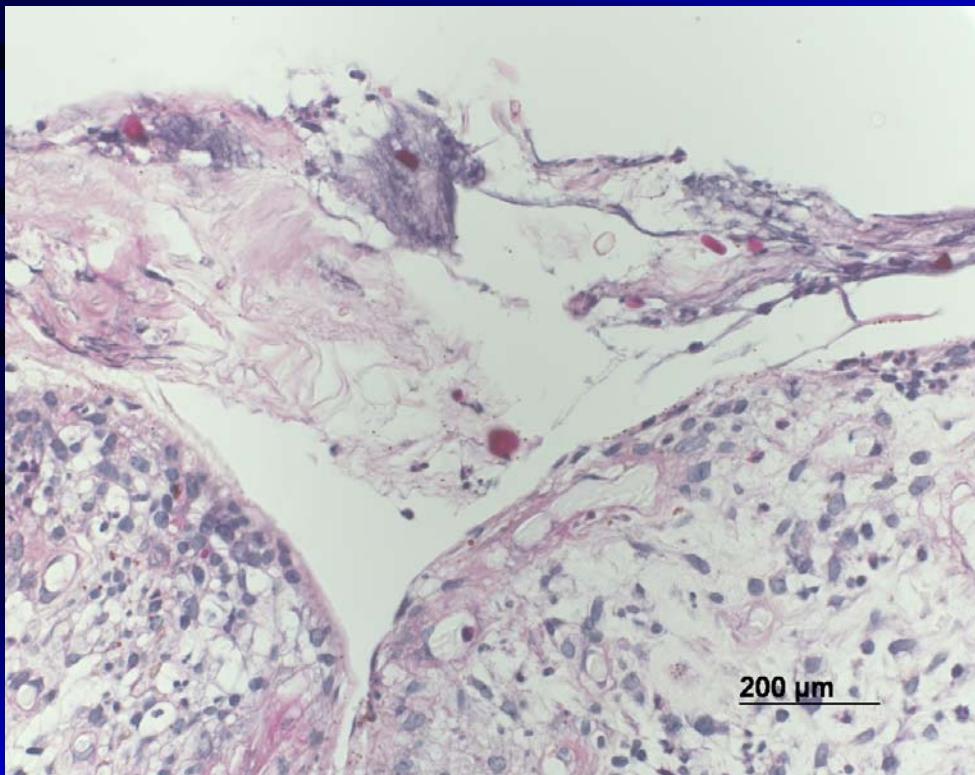
Verlauf



Pathologie: Hornhaut



Pathologie: Iris



KL assoziierte ulzerative Keratitis

Mah-Sadorra et al.; Cornea 2005;24:51-58

Kontaktlinsen assoziierte ulzerative Keratitis

- Tageslinsen in 43%
- *Pseudomonas aeruginaosa* in 33%
- Pilze in nur 8%
 - *Fusarium*
 - *Candida glabrata*
 - *Trichosporum*

Fusariumkeratitis

- 6/05: CDC in USA und Südostasien:
Zunahme vom Fusariumkeratitis:
- 3/06: 130 Fälle (96% KL-Träger)
Europa: 7 Fälle
- 6/06: 164 Fälle (94% KL-Träger)
- Reinigungsmittel
von Bausch&Lomb:
ReNu MoistureLoc
- 15.5.06 Reinigungsmittel vom
Weltmarkt zurückgezogen

Confirmed Cases of Fusarium Keratitis in the United States, June 2005-July 2006

Chang, D. C. et al. JAMA 2006;296:953-963.

Zusammenfassung des Falles

- Pilzkeratitis bei Träger von Tageslinsen
- Risikofaktoren
 - Übertragen der Linse
 - Mangelnde Hygiene
- Frühzeitige Diagnose, gefolgt von optimaler medikamentöser und oder chirurg. Therapie
- Aufklärung des Patienten

Vielen Dank für's Zuhören

