

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 Chlorophyll, 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

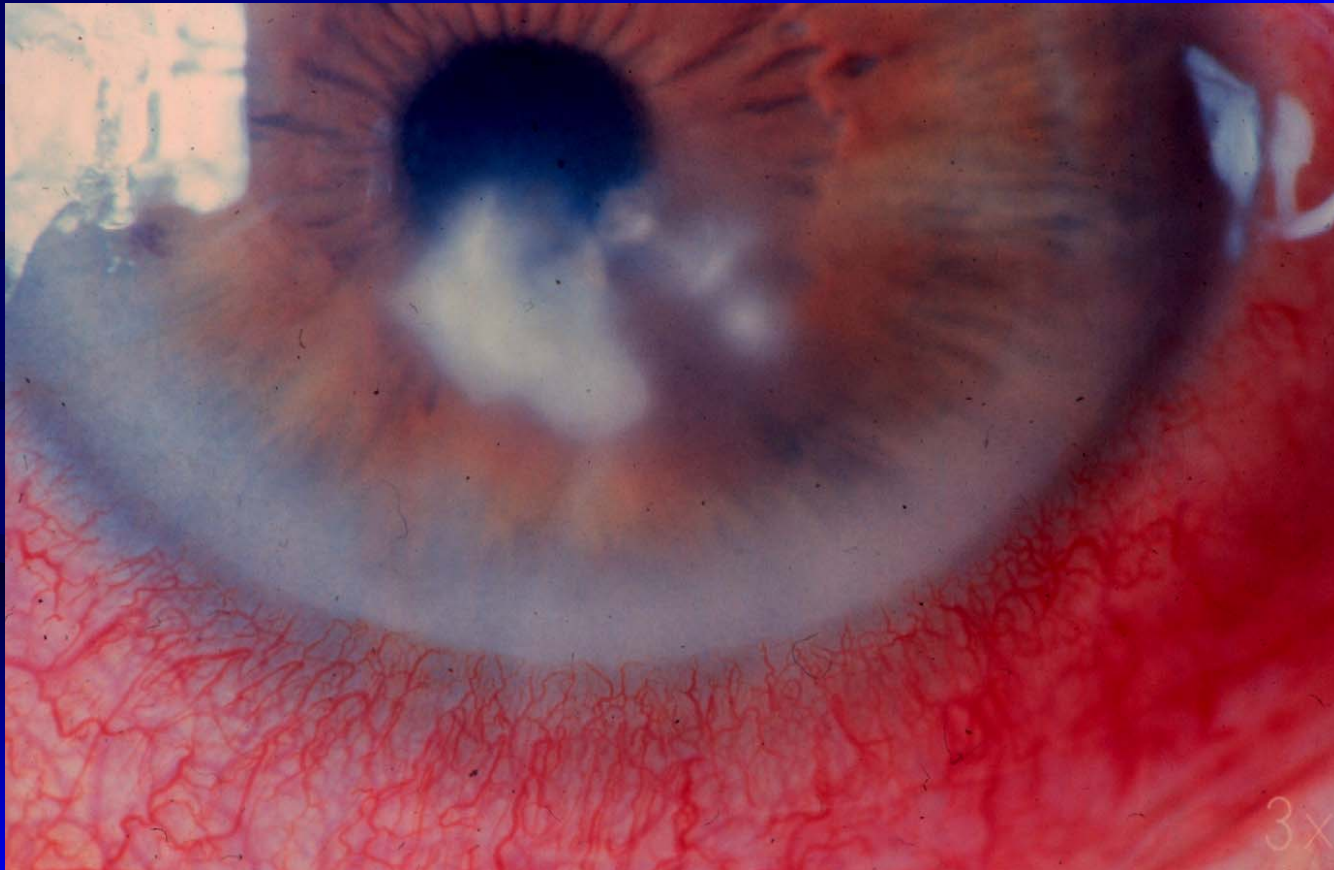
Zentr. Infiltrat-gefiederte Ränder



Zentrales Infiltrat-Ringinfiltrat- Hypopyon



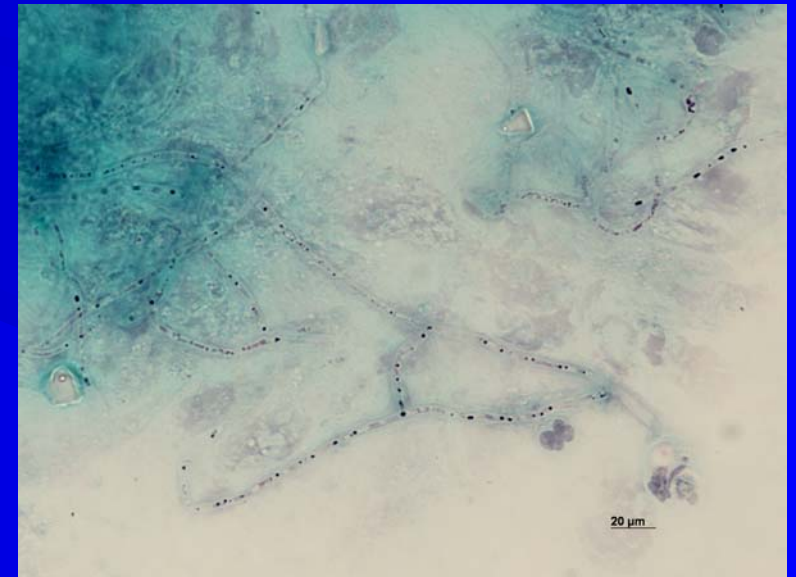
Infiltrate-Satellitenherde



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

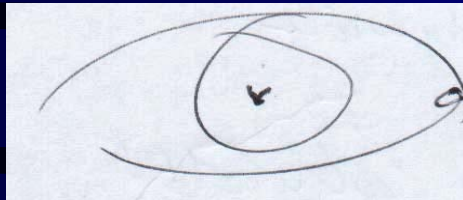
- Kultur: Gleiche Medien wie für Diagnose genereller infektiöser Keratitis
 - Blut Agar
 - Schokolade Agar
 - Sabouraud Dextrose Agar
 - Thioglycolat
- Wachstum der Kultur
 - Nach 72 Std 83% pos.
 - Nach 1 Woche 97% pos.



Fusarium sol.

39 jährige Patientin

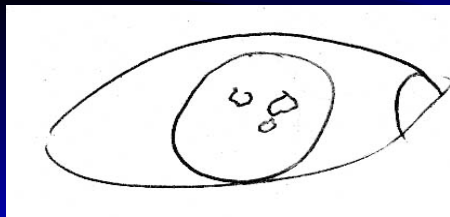
09.07.05



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

Erosio corneae

11.07.05



BH massiv injiziert. HH mit **parazentralen**

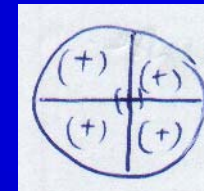
Infiltraten, VK-Zellen +. Superinfizierte

Erosio. DD Herpes, Akanthamöben.

Bürstenabstrich und Mikrobiologie.

Th: Ofloxacin, ab 4. Tag auch Steroide

12.07.05 Subj. Etwas besser. HH-Sensibilität intakt.



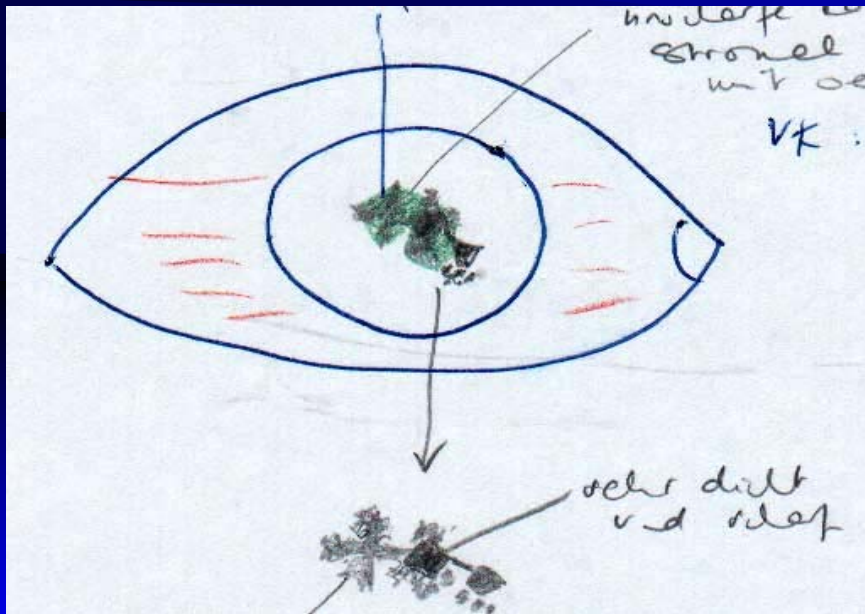
Mikrobiologie: **Bisher kein Wachstum**

14.07.05 Ziliare Schmerzen trotz NSAR

Mikrobiologie: **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.

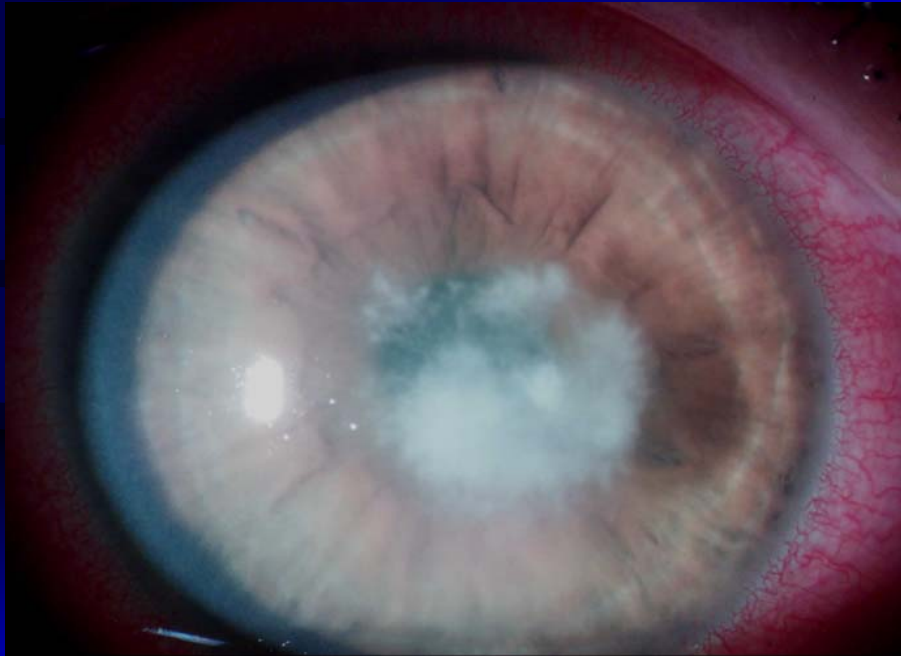


18.07.05

Nochmals Abstrich auf:

- Akanthamöben
- 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 vereinzelt Stellen verzweigt sind.

Therapie:

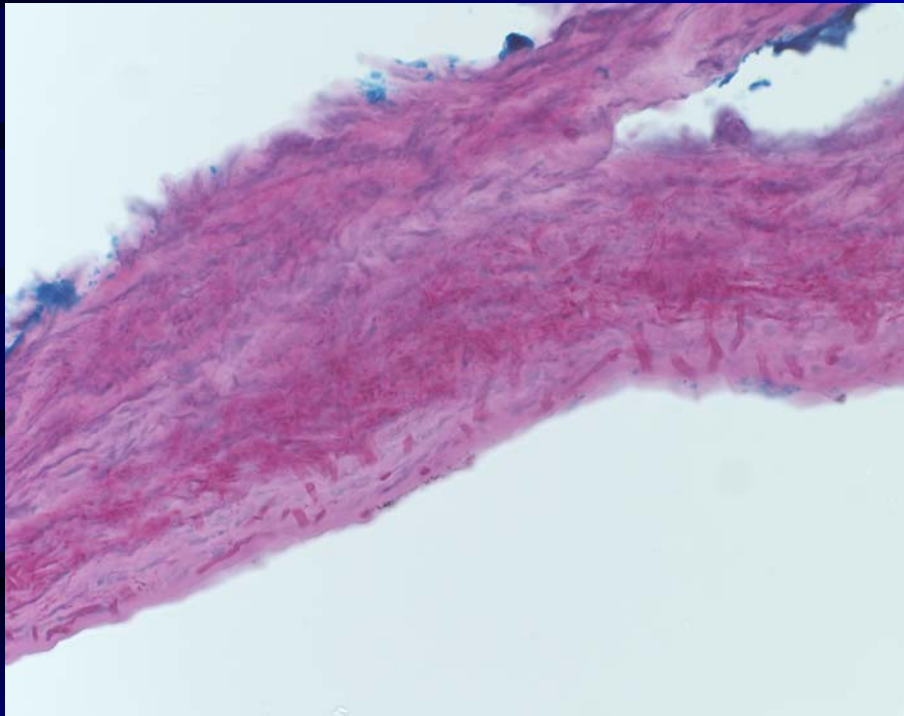
2 x 400 mg Fluconazol (Diflucan™),
Diflucan™ AT stündlich.

starke Schmerzen (Tramal™)

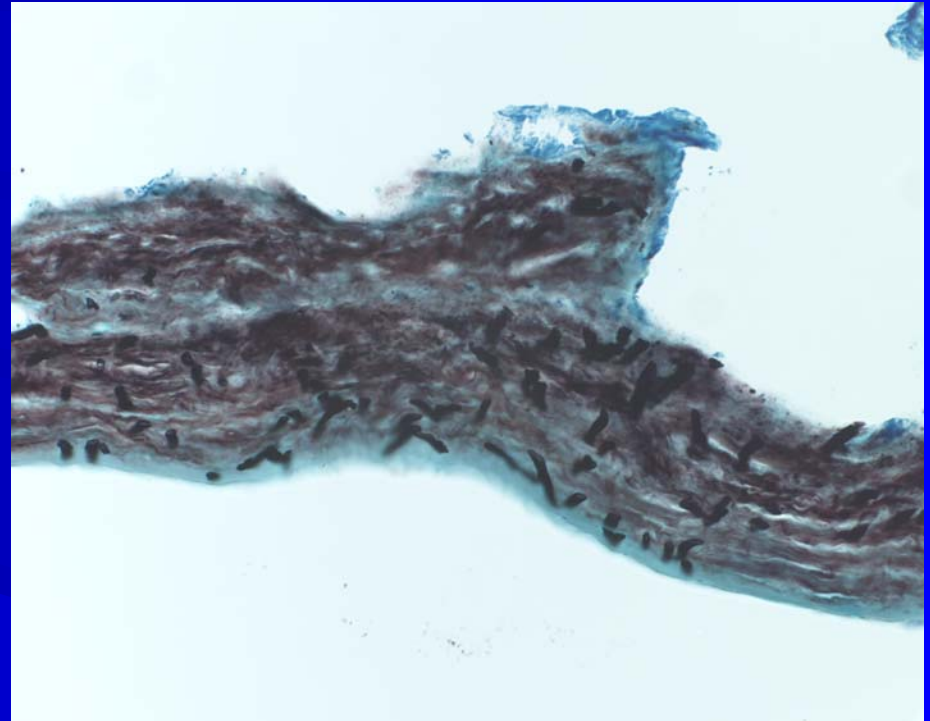
26.07.05

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 Antimykotika?

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: (Einstündlich)
 - Fluconazol-AT 0.2% oder
 - Voriconazol-AT (noch keine Erfahrung) oder
 - Amphotericin B 0.15% - 0.5% mit Abrasion corneae, wenn kein breitflächiger Epitheleffekt
 - 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: Schnittträger befallen?

Mykotische Keratitis: Verlauf

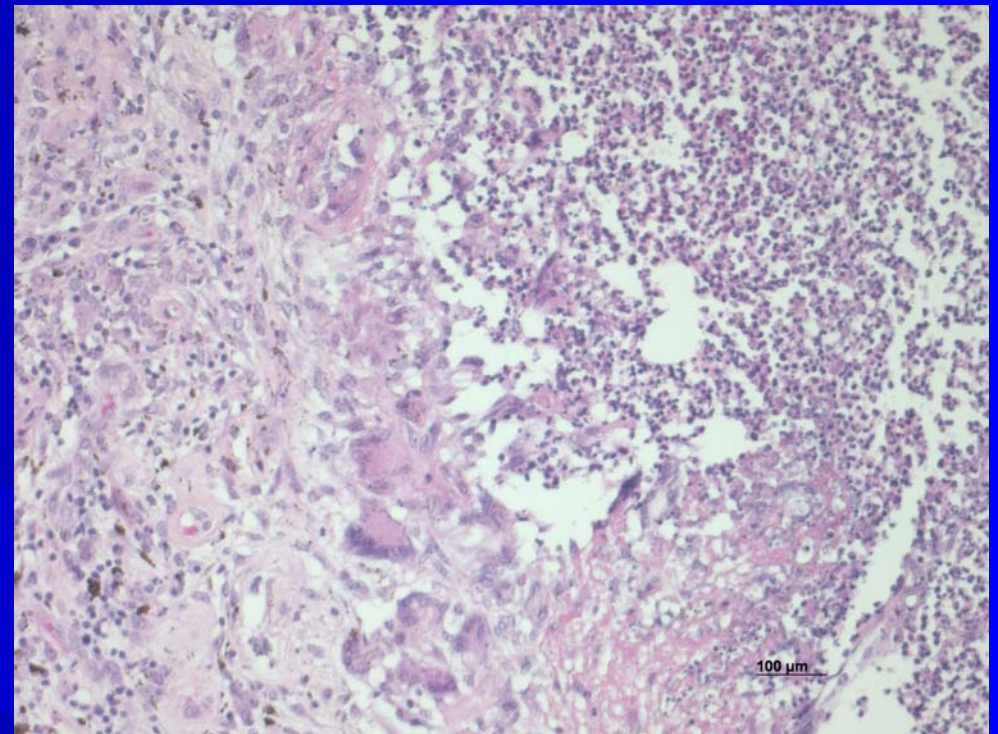
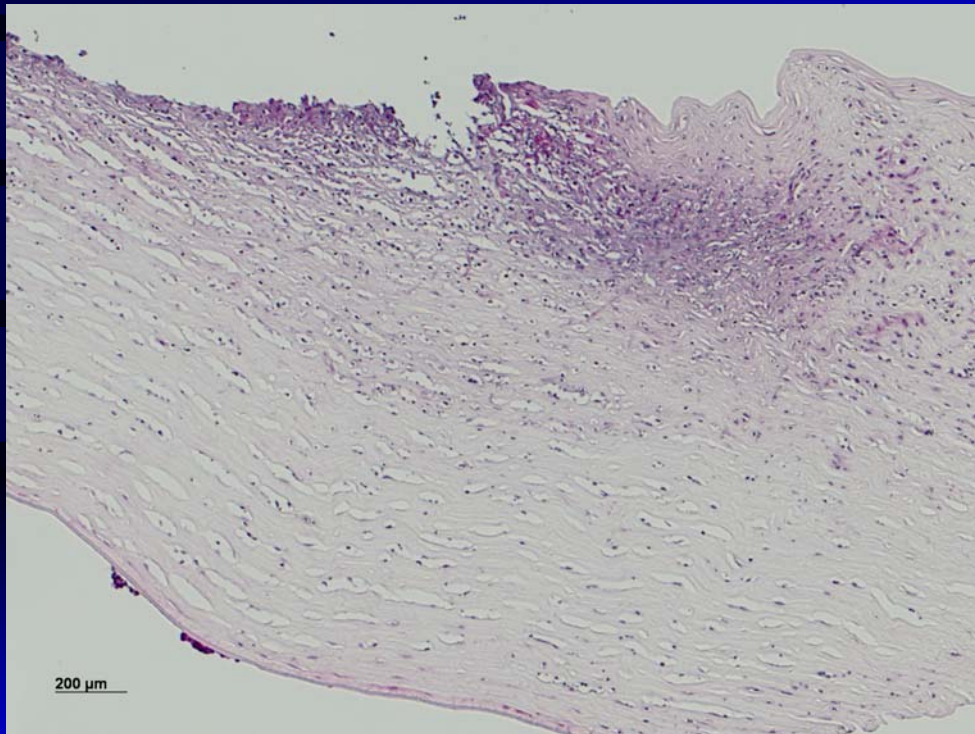
- Rund 1/3 der Pilzinfekte der HH sprechen nicht auf medikamentöse Therapie an und führen zur HH-Perforation.

Forster RK, The cornea 1988

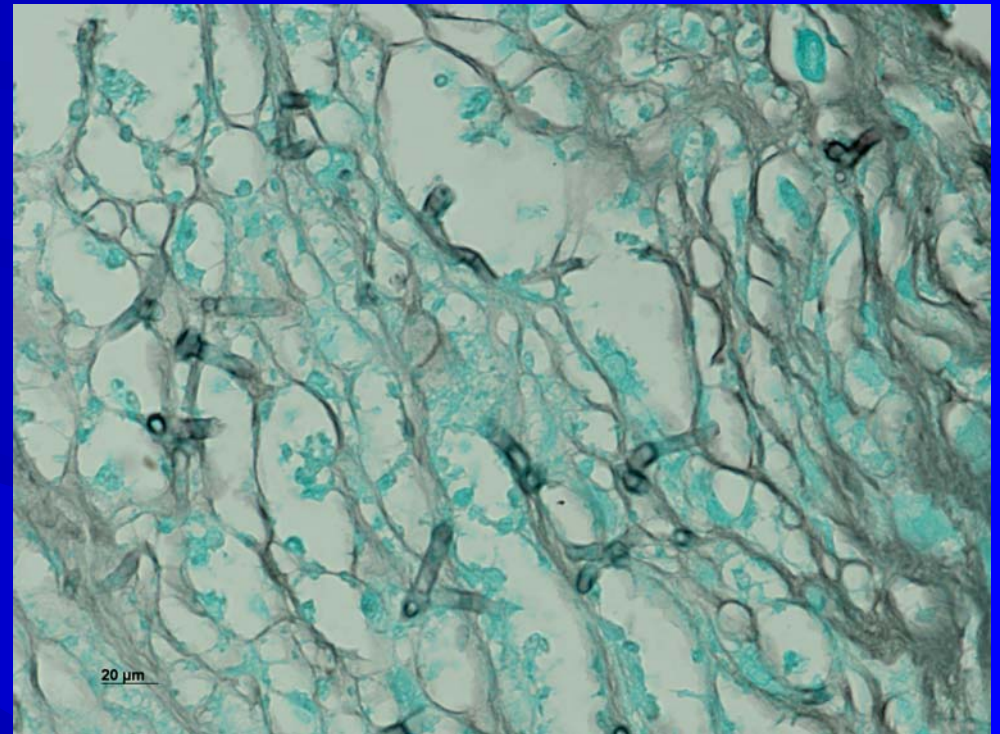
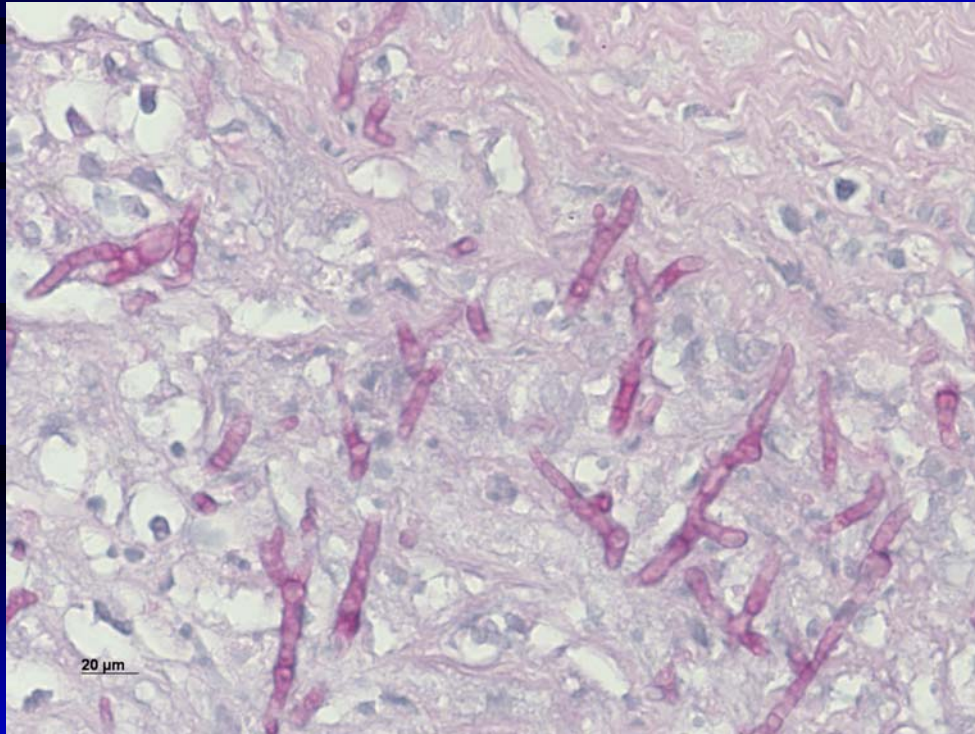
Augenpathologie

- 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

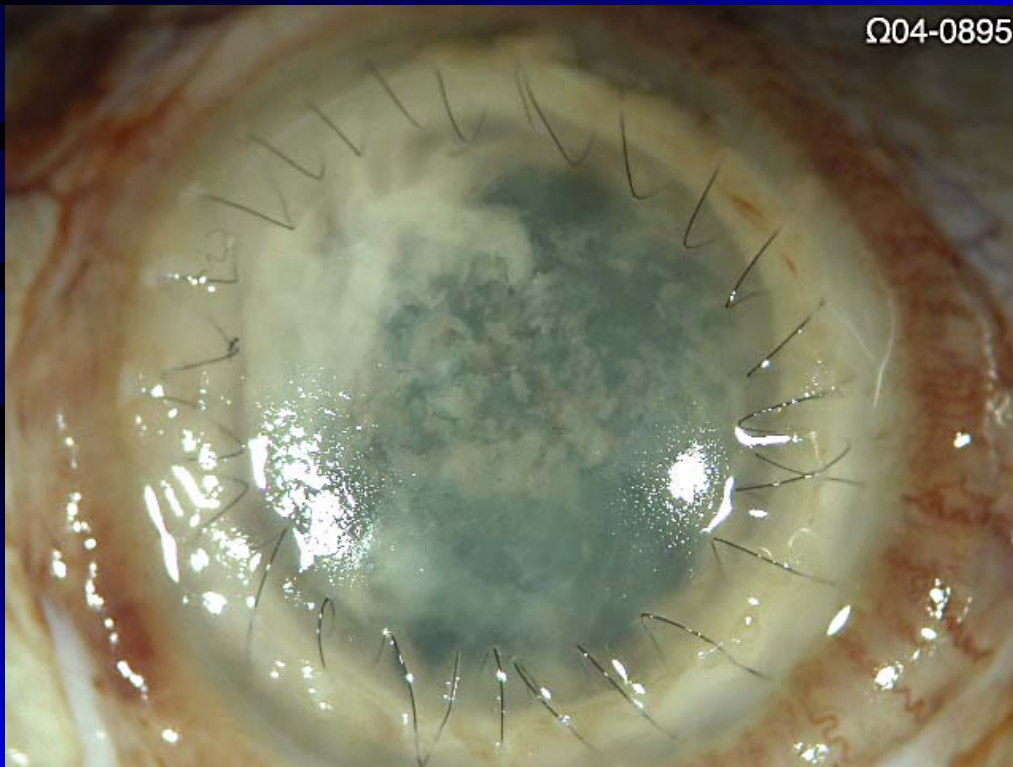
Zentrales Hornhautulkus mit Infiltrat



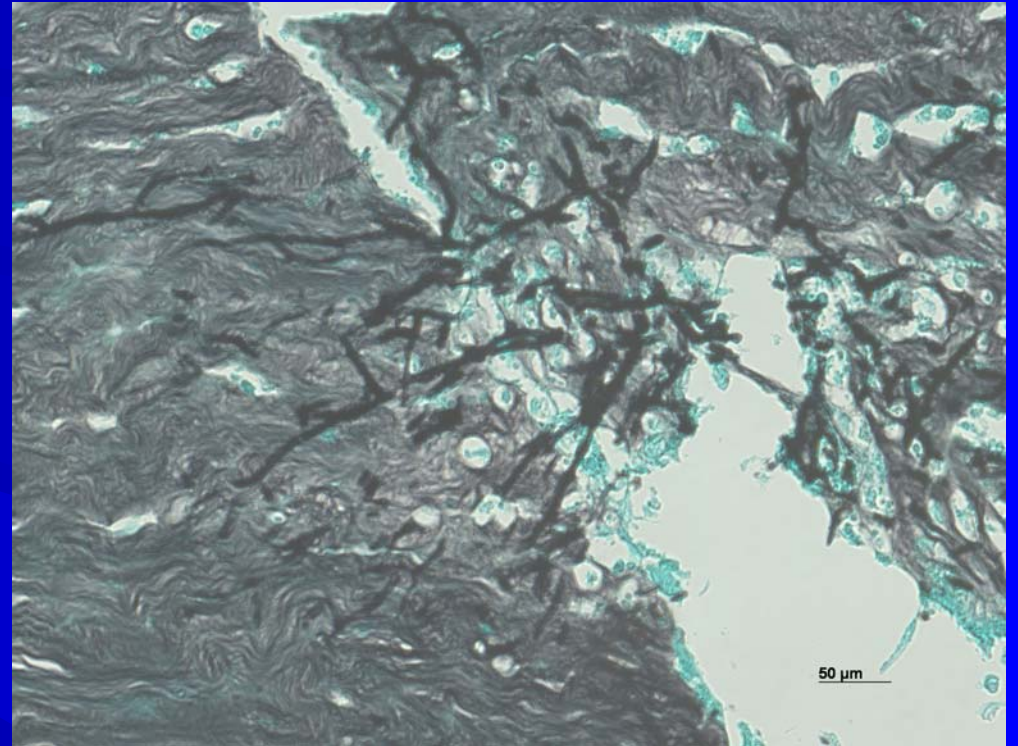
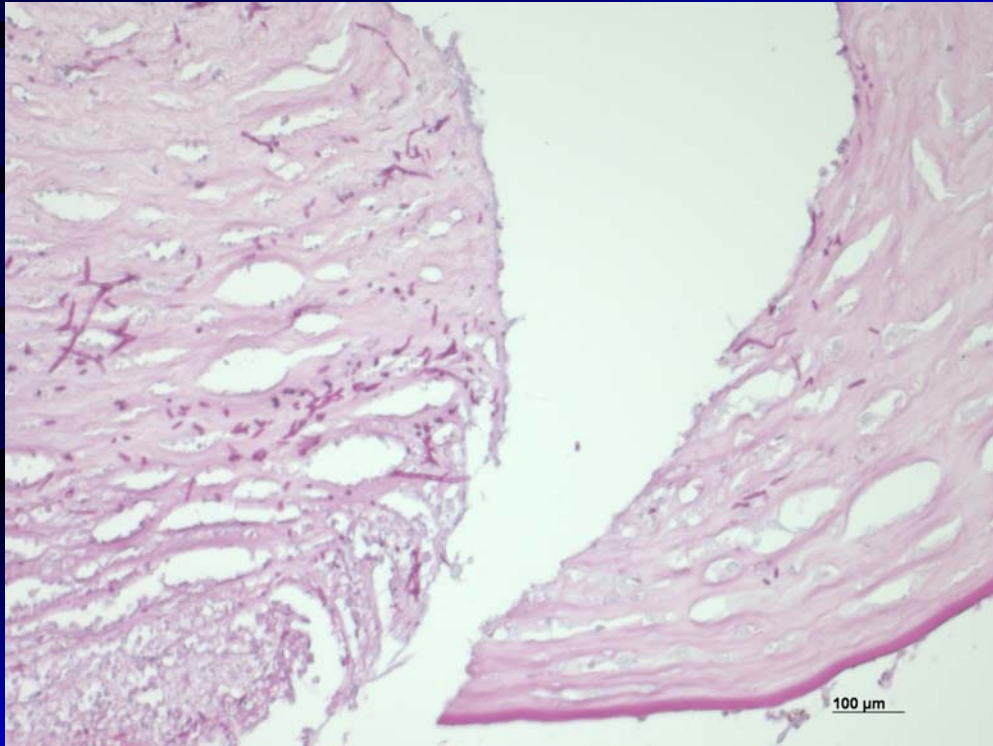
Pilznachweis

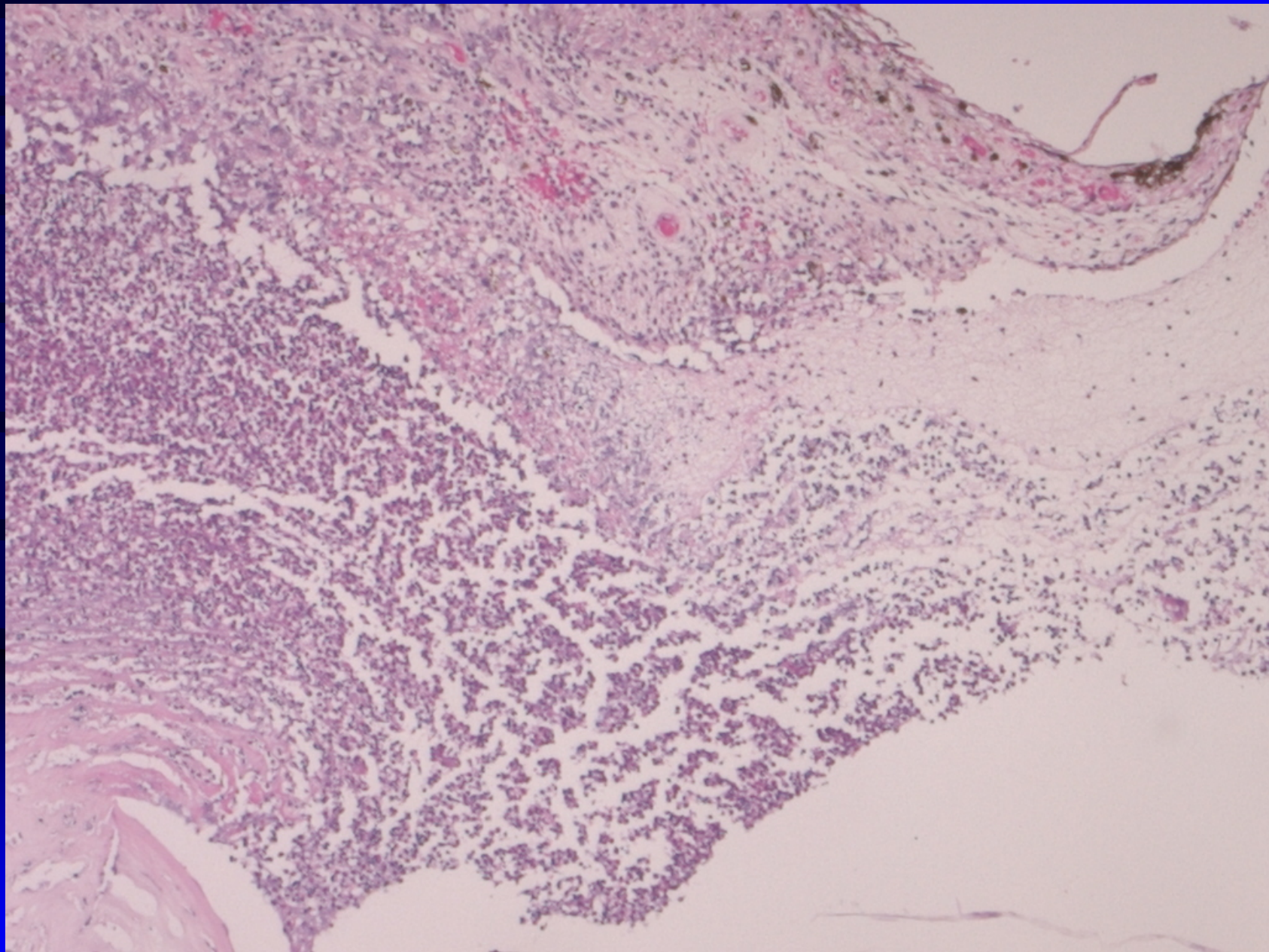


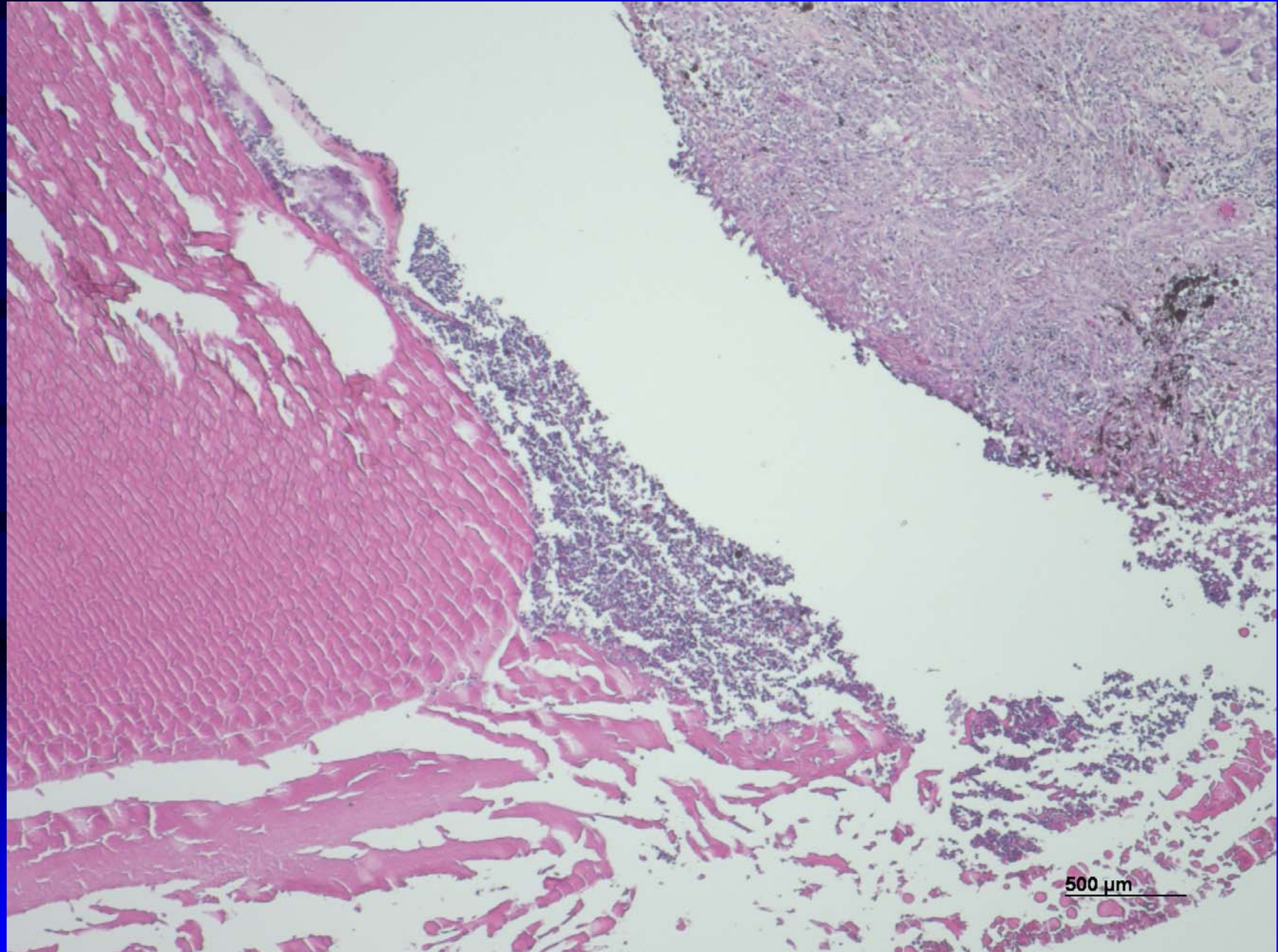
1. Fall: 28-jähriger Patient mit nicht beherrschbarer Pilzkeratitis



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

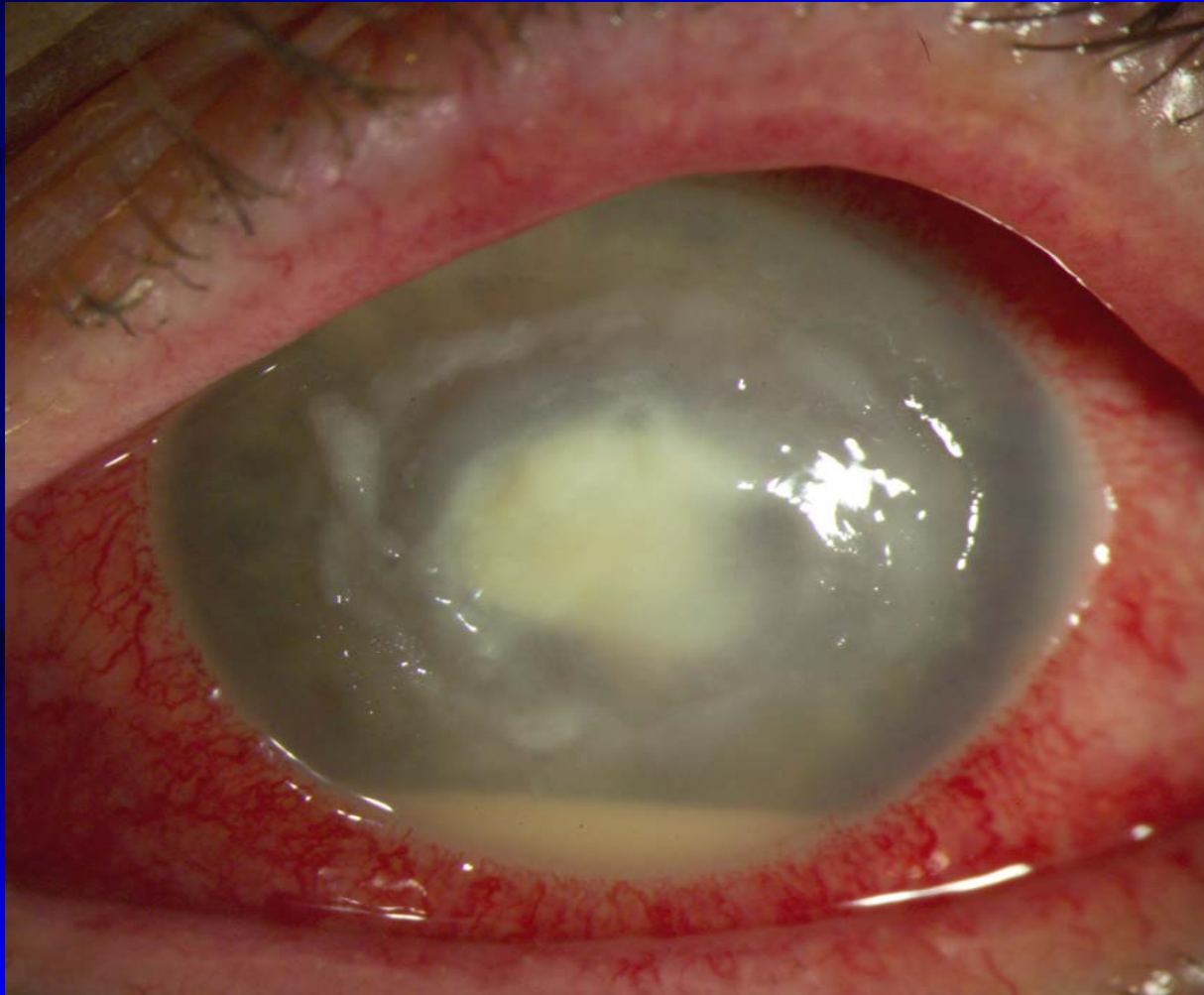
- Direktpräparat:
Wenig Mycelien und
Pilzelemente
- Kultur:
Fusarium solani



Therapie

- Lokal Vorikonazol AT stdl.
- 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



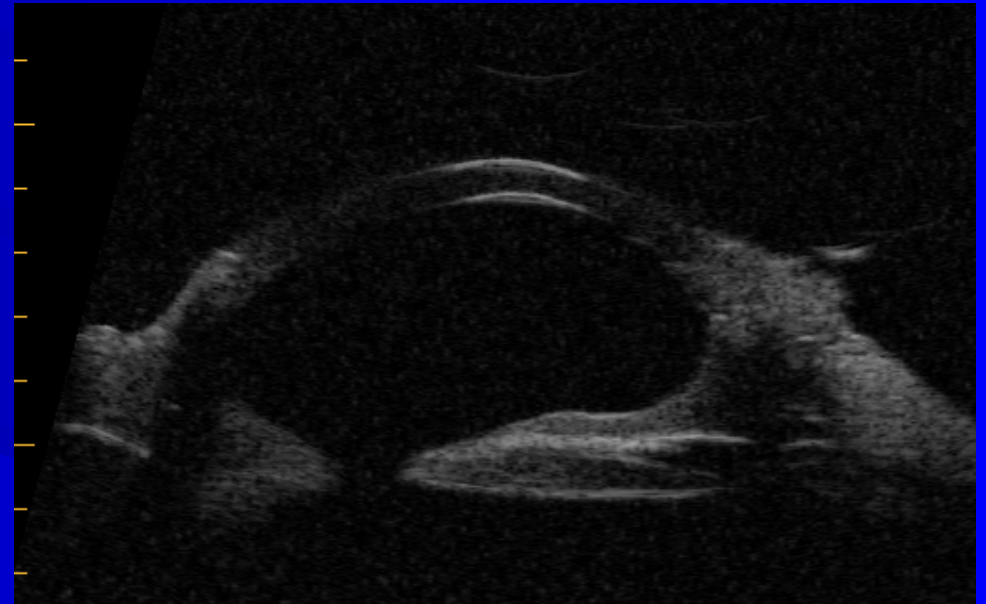
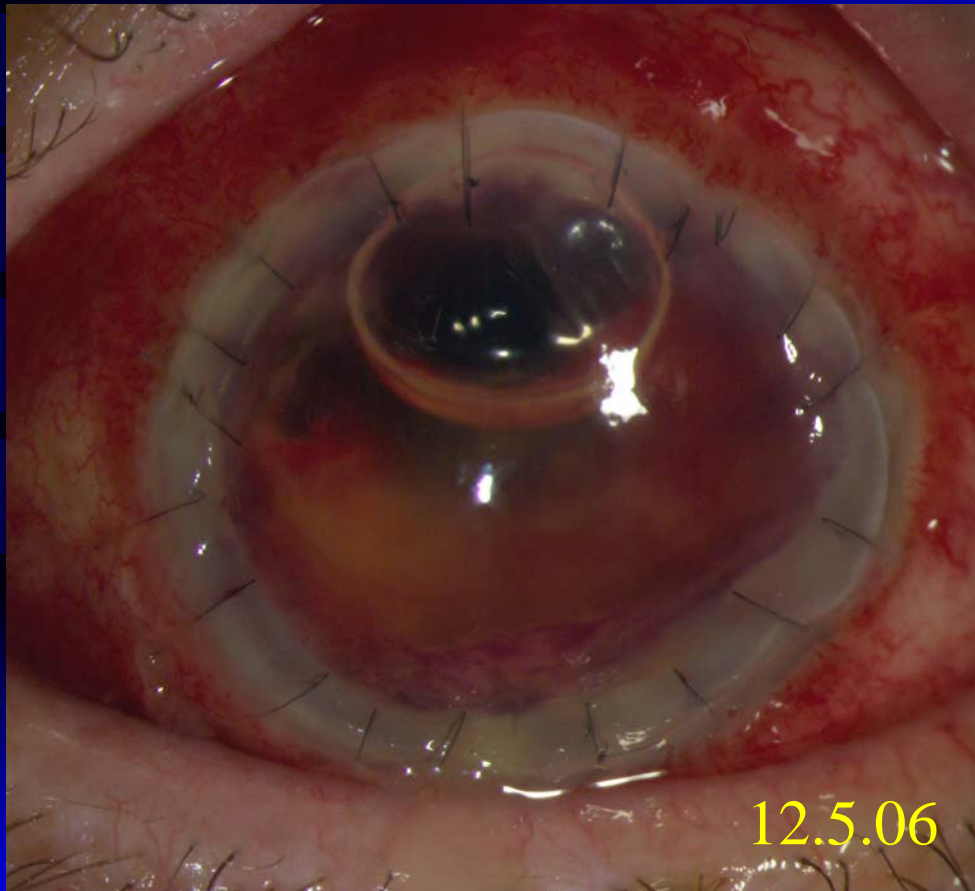
PKP: Perioperativ

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

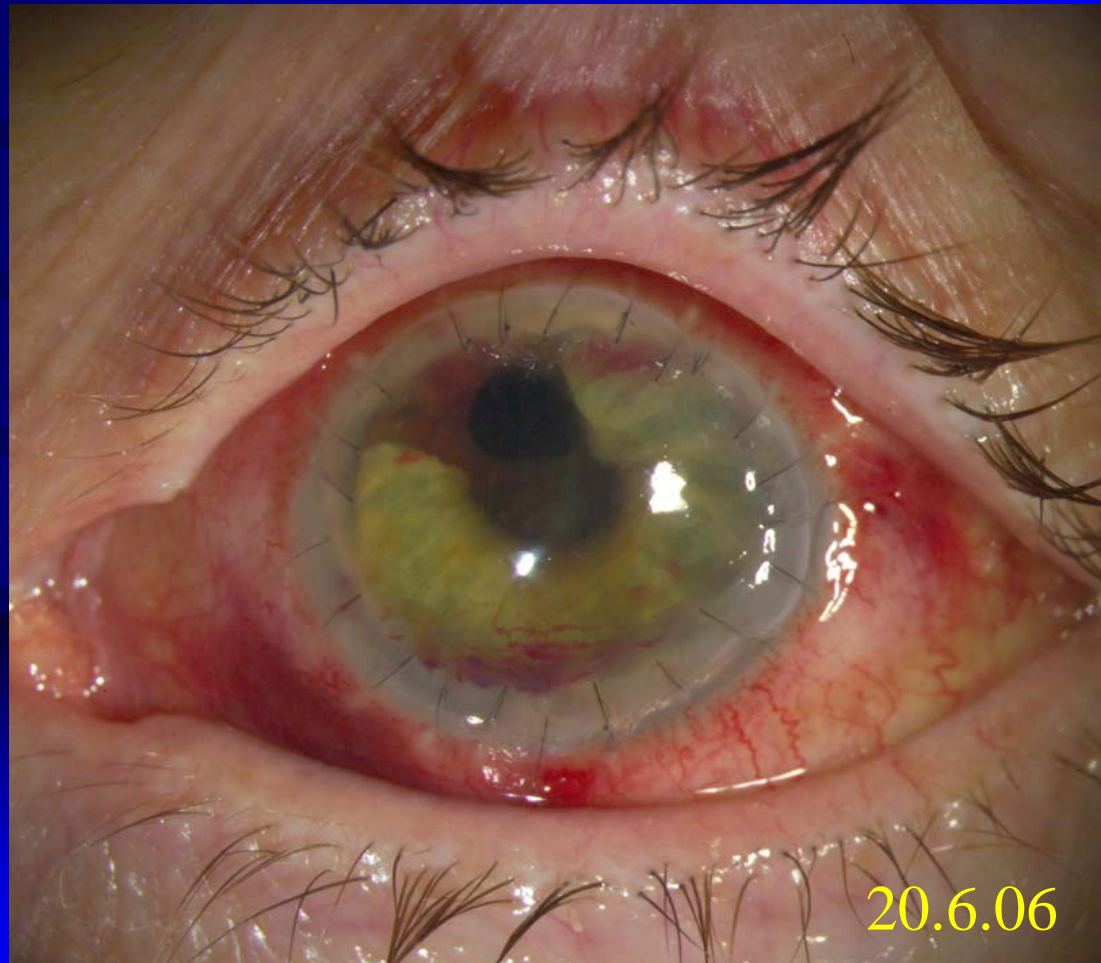
PKP: Postoperativ

- 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

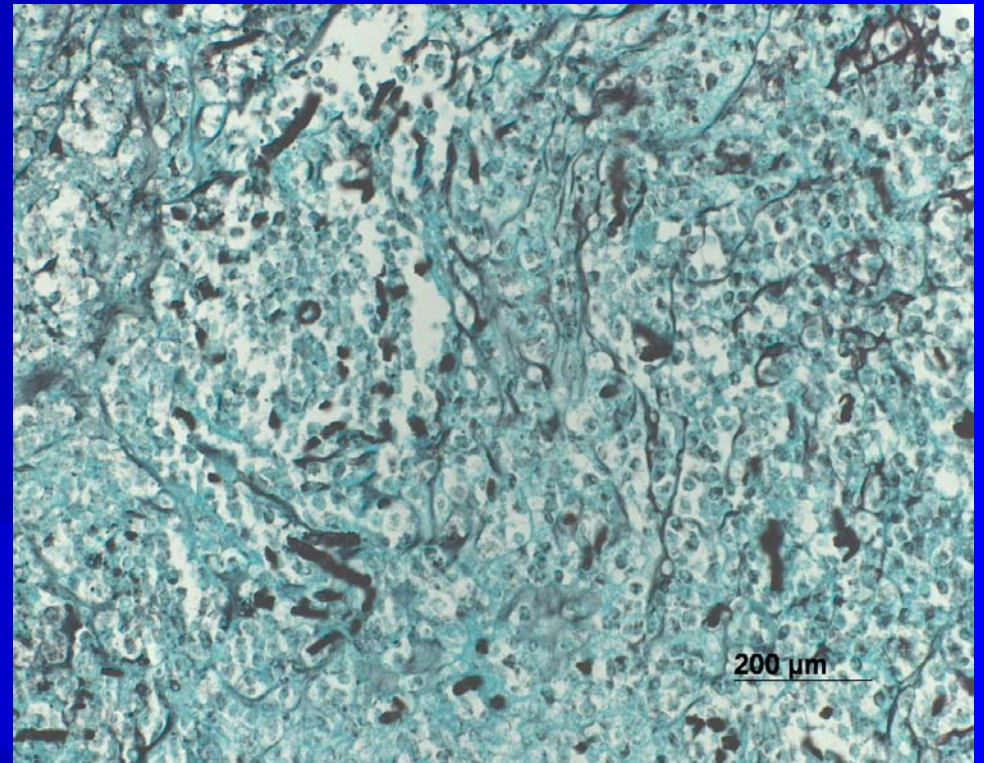
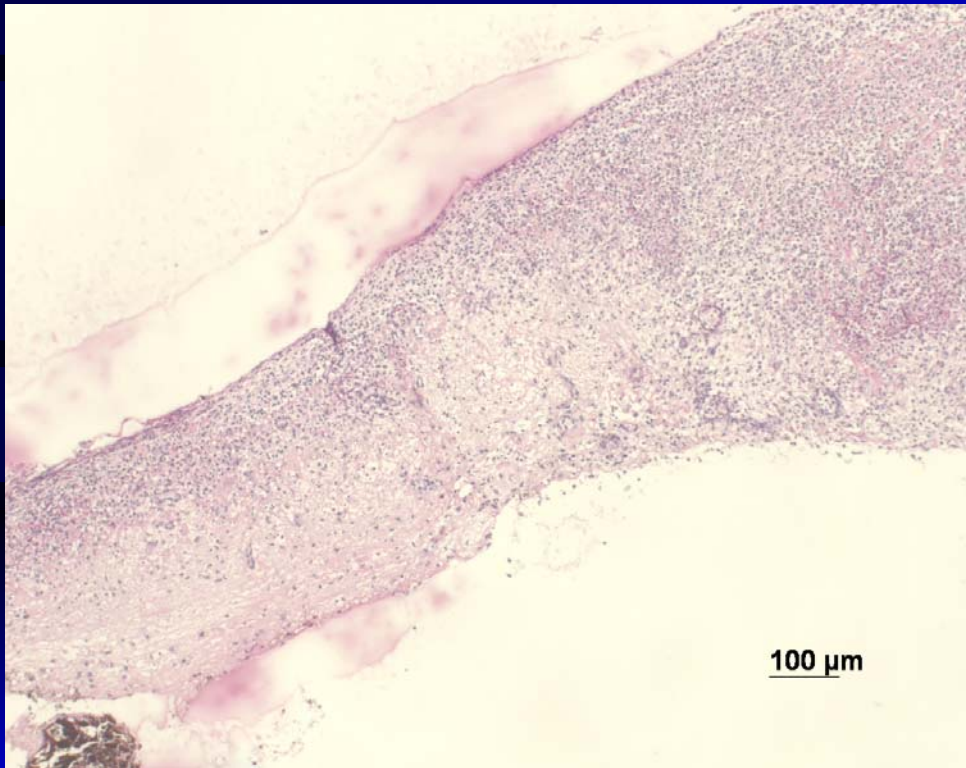
Verlauf



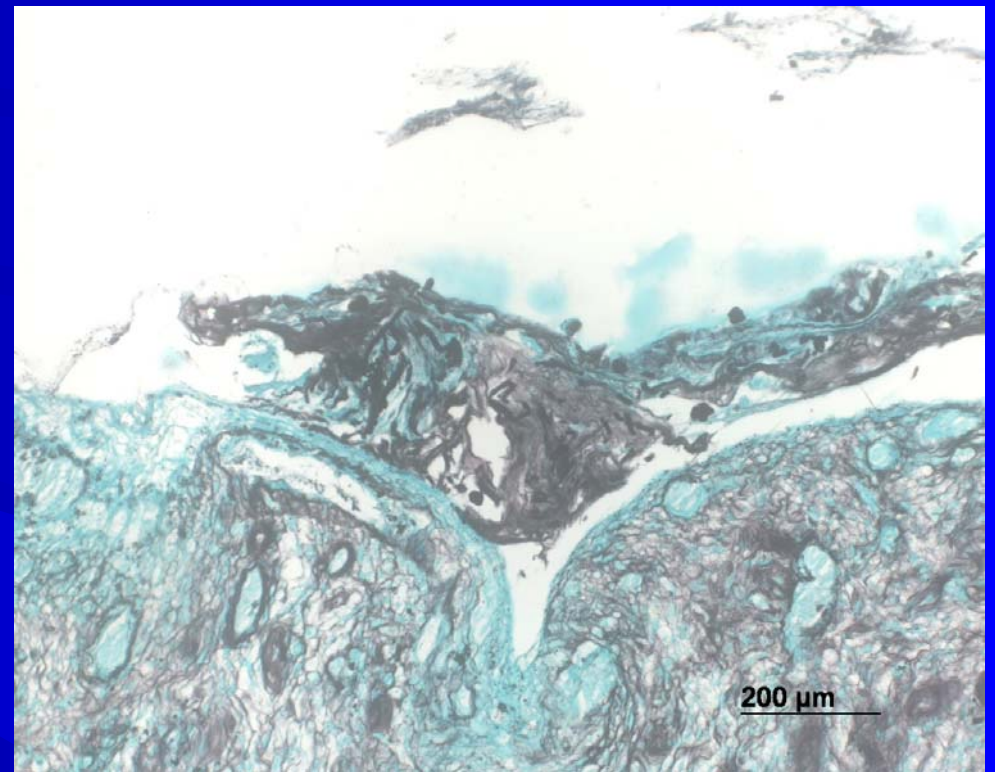
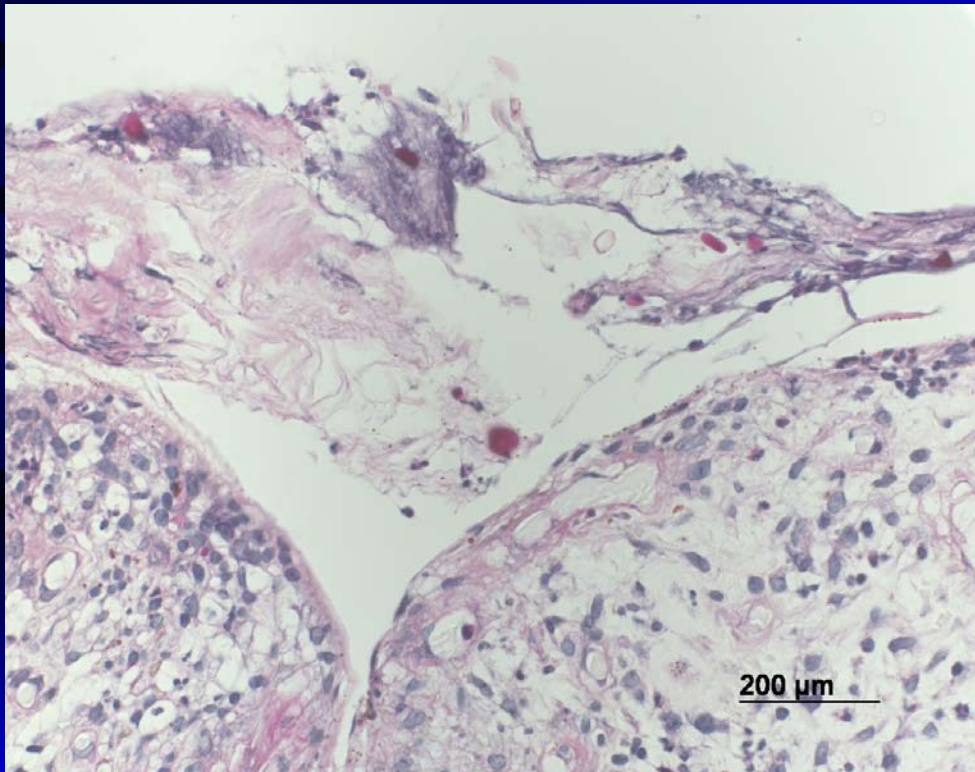
Verlauf



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 aeruginosa* 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

