



## Iz istorije časopisa

ACTA OPHTHALMOLOGICA IUGOSLAVICA

Vol. XI, 1973, Fasc.3

Očna klinika »Prof. dr Đorđe Nešić« u Beogradu (Direktor: prof. dr Milan Blagojević)

# MIKOTIČKI ULKUS ROZŃJAČE

PARUNOVIĆ i O. LITRIČIN

Predstavljamo slučaj dubokog mikotičkog keratitisa izazvanog gljivicom *Aspergillus*. Organizam je histopatološki otkriven na uzorku tokom keratektomije. Bolest je dovela do perforacije rožnjače, te je urađena perforativna keratoplastika. Toksini su takođe delovali na uveu i sočiva.

Uprkos činjenici da se kortikosteroidi koriste u ovoj zemlji mnogo opreznije nego igde drugde, nema sumnje da se mikotički ulkus javlja mnogo češće nego što je dijagnostikovao. *Acta Ophthalmologica 2016;42(2):29-32.*

**Ključne reči:** mikotički ulkus, rožnjača, antibiotik

## Uvod

Nekad s pravom smatrane za retkost, mikotičke infekcije rožnjače - keratomikoze - poslednjih desetak godina postale su ne samo mnogostruko češće već se svrstale u red najozbiljnijih oboljenja rožnjače.

Leber (1) je 1879. god. bio prvi oftalmolog koji je opisao mikotičku grizlicu rožnjače. U svom besprekornom, klasičnom radu on je ne samo dao kliničku sliku, izolovao uzročnika (*Aspergillus glaucus*) već i ispunio zahteve Kochovog postulata time što je izolovanim organizmom izazvao zapaljenje rožnjače kod kunića. Keratomikoze potom izučava Fuchs (2), a tokom sledećih decenija prikupljaju se sporadična saopštenja o pojedinačnim mikotičkim ulkusima. Oboljenje je zbilja bilo retko do drugog svetskog rata. Međutim, posle 1950. god. mikotički ulkus postaje ne samo mnogostruko češći već i njegova klinička slika biva teža, a prognoza ozbiljnija. Svi istraživači ove pojave slažu se u mišljenju da je do ovako nagle i upadljive promene došlo prvenstveno zbog neracionalne i nepromišljene upotrebe kortikosteroida, a verovatno i antibiotika.

Chick (3) je pažljivim pregledom literature našao da je do 1951. god. bilo opisano svega 22 slučaja keratomikoze (za 35 godina), da bi za sledećih deset godina (do 1961) bilo referisano čak 84 novih, dok se po podacima Jonesa (4) u poslednjoj deceniji (1961 - 1969)

taj broj uvećao još za 130. Laggerty, Haggerty i Zimmerman (5) iznose da je' statistički, keratomikoza postala petnaest puta češća od uvođenja kortikosteroida u oftalmološku terapiju. Povoljan uticaj steroida na nastanak i razvoj mikotičkog ulkusa je višestruko i ubedljivo dokazan (6). Posebno su ubedljivi eksperimenti Mitsuija i Hanabuse (7), koji nalaze gljivice u konjunktivalnoj vrećici kod 67% bolesnika kojima su ukapavali steroide, a nasuprot tome kod 18% kontrolnih. Hoffman (8) je inficirao *Candidom* oba oka svojih kunića, a potom jedno ostavio bez terapije a u drugo ukapavao kortizon. Nelečeni ulkusi su spontano iscelili ostavljajući manje ili veće ožiljke, dok su se grizlice pod kortizonom završavale perforacijom rožnjače. Odnos mikotičke infekcije i kortikosteroida nije sasvim jasan, najverovatnije je posredi drastično smanjenje odbrambene sposobnosti inficiranog tkiva (6). Antibiotici, po mišljenju većine autora, takođe potpomažu nastajanje mikotičkog ulkusa, mada ne u tolikoj meri kao kortikosteroidi i ne tako očigledno.

Pored najvažnije činjenice da su postali mnogostruko češći, mikotički ulkusi su poslednjih godina izazvani ne samo patogenim ili uslovno patogenim gljivicama (*Aspergillus*, *Candida*) već i klasičnim saprofitima koji do sada ni na kom organu nisu izazivali patološke promene (*Fusarium*, *Cephalosporium* - 9).

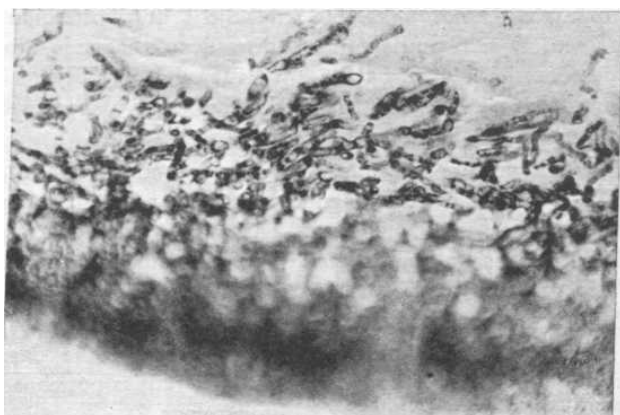
Najzad, klasična, u udžbenicima često ponavljana klinička slika ovog oboljenja veoma se izmenila, tako da je danas za postavljanje

etiološke dijagnoze mikotičkog keratitisa potrebna bliska saradnja oftalmologa, mikologa i histopatologa.

Slučaj koji prikazujemo interesantan je kako zbog svoje kliničke slike i toka tako i zbog toga što je, po našim podacima, prvi histopatološki dokazani slučaj keratomikoze u nas.

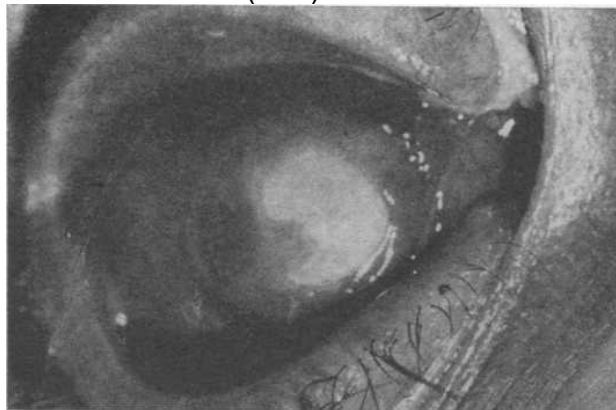
### Naš slučaj

Pedeset dvogodišnji zemljoradnik upućen je na Očnu kliniku u Beogradu posle dvonedeljnog bezuspešnog lečenja na jednom odeljenju. Pre tri nedelje povredio je levo oko, ali smatra da je ta povreda bila beznačajna i da nema veze s njegovom bolešću. Primao je kombinaciju antibiotika širokog spektra parenteralno i supkonjunktivalno. Kortizon sigurno nije primao. Kako se stanje pogoršavalo, upućen je na kliniku. Desno oko je bez patoloških promena. Oštrina vida levog oka je 0,2. Paracentralno postoji dubok, egzulcerisan infiltrat, okružen mnogim naborima Descemetove membrane. Uz osrednju eksudaciju u prednjoj komori postoji oko 2 mm visok hipopion. Nastavljeno je s antibiotskom terapijom i uzet materijal za direktan pregled, kao i za bakteriološko ispitivanje. Ovaj postupak ponovljen je tri puta bez pozitivnog rezultata. Tokom sledeće tri nedelje infiltrat se pretvorio u apsces rožnjače, a hipopion uvećao do polovine komore. Kako se u međuvremenu na površini rožnjače formirao jasno ograničen, odignut, suv, beličast infiltrat, posumnjalo se na mikotičku infekciju te je načinjena dijagnostička keratektomija. Materijal je zasejan na Sabouraudove podloge i inkubisan i na 25 i na 37°C. Sve podloge ostale su sterilne. Međutim, u deliću materijala koji je upućen na histopatološki pregled nađen je čitav micelijum gljiva (sl. 1), koji, po nalazu doc. Janković (Parazitološki institut Medicinskog fakulteta), pripada *Aspergillusu*. U međuvremenu rožnjača je postajala sve tanja a oštrina vida pala na tačnu projekciju.



### Sl.1

Bolesnik, iz materijalnog razloga, usprkos svim savetima napušta lečenje i vraća se posle tri sedmice s ogromnom centralnom perforacijom rožnjače, opsežnim gubitkom tkiva i zamućenim sočivom. Istog dana kada je i primljen urađena je perforativna keratoplastika. Postoperativni tok je protekao normalno. Oko se smirilo, eksudacije nema, ali su ostale mnogobrojne sinehije, zamućeno sočivo i netačna projekcija svetlosti. Na poslednjoj kontroli, posle dva meseca, oko je mirno, znakova zapaljenja nema, transplantat se nešto zamutio, dok je oštrina vida ostala nepromenjena. Isečeni deo rožnjače upućen je kako na mikološki tako i na histopatološki pregled. Međutim, zasejane podloge ostale su sterilne, a na preparatima nisu viđeni nikakvi mikotički elementi (sl. 2).



Sl. 2

### Diskusija

Posredi je bio klasičan mikotički ulkus, počev od anamneze u kojoj se navodi beznačajna povreda na radu u polju, što se upravo i smatra tipičnim. Međutim, mada ovakav podatak ni ukoliko nije izgubio od svog značaja u anamnezi savremenog mikotičkog ulkusa, sve češći su dugotrajni herpetički keratitisi, a posebno dugotrajno lokalno lečenje kortizonom i antibioticima. Još je Fuchs smatrao da, ukoliko se grizlica rožnjače pod upornom terapijom ne menja, treba posumnjati na keratomikozu. Moderna terapija dovela je do toga da, ukoliko se pod širokom terapijom grizlica pogoršava, treba posumnjati na keratomikozu.

Isto tako klasičan simptom - koji je, uostalom, i nas naveo na pravu dijagnozu - jeste suvo, izdignuto, pelucidno zamućenje rožnjače. Međutim, ovo je već postao redak simptom. Mnogo češći su duboki infiltrati praćeni torpidnom ulceracijom koji nemaju ničeg karakterističnog. Po mišljenju mnogih autora (10), tipične su tzv. satelitske lezije,

zapravo venae sitnih infiltrata oko centralnog ulkusa koje bi nastajale infiltracijom lamela rožnjače oko perifernih hifa. Kaufman i Wood (11) smatraju da se i prstenasti infiltrat oko ulkusa može smatrati karakterističnim za mikotički ulkus. Smatramo da se ovo tesko može prihvatiti jer se sličan, u suštini imunološki prsten nalazi kod najrazlicitijih lezija rožnjače, što, uostalom, i sami autori priznaju. Izgleda da su pouzdaniji simptomi dugotrajni plastični hipopion, kakav je imao i naš bolesnik, i relativno odsustvo vaskularizacije.

Dijagnostika mikotičkog keratitisa je s pojavom sve većeg broja uzročnika i promenom kliničke slike postala veoma teška. Klasična klinička slika, kakvu smo imali prilike da pratimo kod našeg bolesnika, najređe se sreće. Po navodima Zimmermana (12), od 73 histološki dokazane keratomikoze samo 11 preparata, odnosno 15%, bilo je upućeno od kliničara pod sumnjom na mikotičko oboljenje rožnjače.

Pored već iznetih kliničkih karakteristika, na raspolaganju su i laboratorijske metode. Na prvom mestu je izolacija i identifikacija uzročnika, što je obično dosta teško izvodljivo, pa čak i kada se iz materijala s rožnjače odgaji gljivica, ostaje pitanje nije li ona saprofit na tom oku, jer po Fazakasu (13) 25-40% stalno ima neku gljivicu u konjunktivalnoj vrećici. Da bi izolovani organizam bio priznat za uzročnika mikotičkog keratitisa, potrebno je naći hife ili spore još i u direktnom razmazu s rožnjače, koji je obično dovoljno obojiti po Giemsi (bolje no po Gramu) ili, ako za to postoje mogućnosti, nekim selektivnim bojenjem. Naravno, neosporni dokaz mikotičke prirode ulkusa je histološki nalaz mikotičkih elemenata u tkivu rožnjače. Međutim, za ovo je potrebno uraditi mikrobiopsiju, kao što je učinjeno kod našeg bolesnika, što nije uvek moguće. Preparati se boje PAS- ili McCallumovom tehnikom. Dijagnostikovanje keratomikoze samo na osnovu anamneze, kliničke slike i reakcije na antimikotičku terapiju, mada je još česta u literaturi, teško da je danas naučno prihvatljiva.

Izgleda čudno da ni pet-šest pokušaja izolacije i isto toliko direktnih razmaza nije uspelo da otkrije uzročnike. Po iskustvu Sextona (14), potrebno je upotrebiti tri paralelne tehnike da bi se u od 10 slučajeva dobio pozitivan rezultat. Isto tako, na našem histološkom preparatu vidi se da se micelijum nalazi duboko ispod nekrotičnih i fibrinskih naslaga koje su sprečavale uzimanje micelijumskog materijala.

Mnogo je interesantnije potpuno odsustvo micelijumskih vlakana u trepanom skinutom

delu rožnjače (disk od 8 mm), kao i smirenje procesa posle keratoplastike uz istovremeno teško oštećenje dužice i sočiva. Smatramo da u prikazanom slučaju Aspergillus nije bio probio Descemetovu membranu te da je keratektomijom bila odstranjena cela kolonija gljiva. Oštećenja prednje uveje, kao i sočiva, bila bi, prema tome, posledica prodiranja mikotičkih toksina u unutrašnjost oka, o čemu je u literaturi već referisano (15).

Mada su u prošlosti isprobana i korišćena razna terapijska sredstva (preparati joda, timerasol, sulfamid - 16), najbolji način lečenja danas su bilo davanje antimikotičkih antibiotika, bilo hirurgija rožnjače (17), mada ni jedna ni druga vrsta lečenja ne osigurava uspeh.

Od antibiotika, najefikasniji su Amfotericin B i Pimaricin, dok Nystatin dolazi u obzir uglavnom u lokalnoj terapiji. Od hirurških metoda dolazi u obzir plastika vežnjače s pokrivanjem ulkusa, keratektomija obolelog dela rožnjače i najzad, keratoplastika. Na prvi pogled, čini se da bi keratoplastika, pri kojoj se iseca oboleli deo rožnjače, bila metod izbora, ali, na žalost, u poslednje vreme se često nađu gljive i u prednjoj komori još pre operacije ili se hife često pružaju daleko između lamela, što se čak i biomikroskopom ne može otkriti, te se keratoplastika pokaže nedovoljnom. Izgleda da je najprikladnija metoda lečenja ipak blagovremena i šroka kombinacija konzervativne i operativne metode.

Kod našeg bolesnika je već duboka keratektomija uklonila gljive, ali je toksinima oštećena rožnjača perforisala, što je iziskivalo tektonsku keratoplastiku - iako je ova operacija bila primarno zamišljena kao terapijska. Tek je patološkohistološki pregled pokazao odsustvo uzročnika u trepaniranom delu rožnjače.

## Zaključak

Prikazan je tipičan slučaj keratomikoze kod zemljoradnika izazvan Aspergillusom. Etiološka dijagnoza postavljena je patološkohistološkim pregledom obolele rožnjače. Načinjene su terapijska keratektomija i tektonska keratoplastika u cilju očuvanja organa vida jer je došlo do perforacije obolele rožnjače, dok su dublji delovi oka bili oštećeni toksinima gljive.

Mikotičke infekcije oka, a posebno rožnjače, postaju svakim danom sve češće, uglavnom zbog nekontrolisane upotrebe antibiotika a posebno kortizona. Mada se u našoj zemlji kortizon upotrebljava po relativno strožim kriterijumima no drugde, gotovo je sigurno da su slučajevi mikotičkog keratitisa i kod nas češći no što se dijagnostikuju.

## References

1. Leber, T.: Arch. Ophth., Berlin, 25, 285, 1879.
2. Fuchs, E.: Wien. Klin. Wschr., 7, 305, 1894.
3. Chick, E.: Inv. Ophth., 1, 419, 1962.
4. Jones, B. et al.: Trans. Ophth. Soc. UK, 89, 727, 1969.
5. Haggerty, T. E., Zimmerman, L., Southern M. J.: 51, 153, 1958.
6. Ley, A.: Am. J. Ophth., 42, 59, 1956.
7. Mitsui, Y., Hanabusa, J.: Brit. J. Ophth., 399, 244, 1955.
8. Hoffman, D. H.: von Graefe Arch. Ophth., 166, 260, 1963.
9. Mikami, R.: Am. J. Clin. Pathol., 29, 257, 1958.
10. Vaughan, D.: General Ophthalmology, Lange, Los Altos, 1965.
11. Kaufman, H., Wood, R.: Am. J. Ophth., 59, 993, 1965.
12. Nauman, G., Zimmerman, L., Southern M. J., 51, 153, 1958.
13. Fazakas, A.: Ophthalmologica, 126, 91, 1953.
14. Sexton, R.: Trans. Soc. Ophth. UK, 89, 805, 1969.
15. Balakrishnan, E.: Brit. J. Ophth., 45, 828, 1961.
16. Gingrich, W.: JAMA, 179, 602, 1962.
17. Ellison, A.: Am. J. Ophth., 68, 812, 1969.

»Prof. Dr. Đorđe Nesić« Eye Clinic, Belgrade (Head: prof. Milan Blagojević, M. D.)

## MYCOTIC KERATITIS

PARUNOVIĆ and O. LITRIČIN

A case of deep mycotic keratitis is presented, caused by *Aspergillus*. The organism was demonstrated in the histopathology specimen obtained by keratectomy. The disease led to perforation of the cornea, therefore penetrating grafting was performed. The uvea and the lens were also affected by the toxins.

In spite of the fact that corticosteroids in this country are being used more cautiously than elsewhere there is no doubt that mycotic ulcers are more common than diagnosed. *Acta Ophthalmologica* 2016;42(2):29-32.

**Key words:** mycotic ulcer, cornea, antibiotics

Rad primljen 7. III 1973.