

**INFEZIONI MICOTICHE IN
OFTALMOLOGIA:
ASPETTI CLINICI
III Congresso Triveneto
Presidente: Prof. Enzo Raise**

F. Birattari

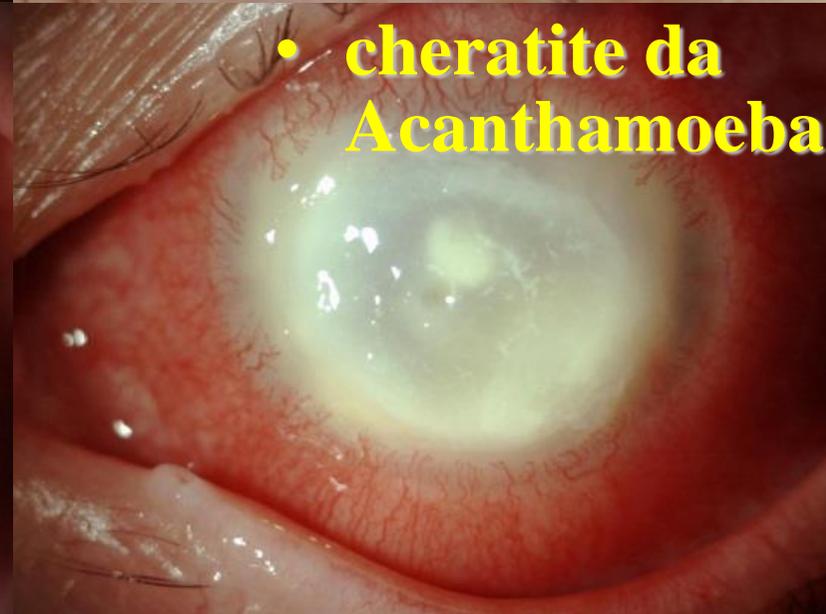
U.O. di Oculistica

Ospedale SS Giovanni e Paolo, Venezia

Dir. Antonella Franch



- **cheratite erpetica**
- **cheratite fungina**
- **cheratite da Acanthamoeba**
- **cheratite batterica**



ANAMNESI + ASPETTI CLINICI



ACCURATA ANAMNESI:

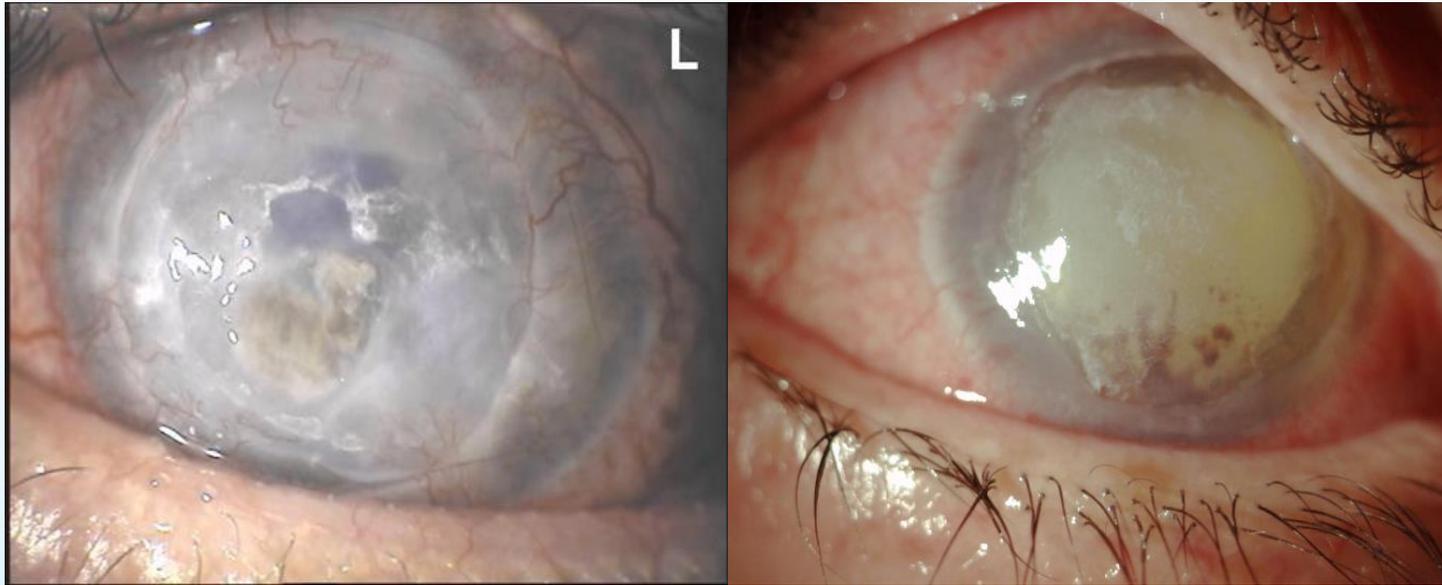
- **Esordio acuto/cronico**
- **Recidive**
- **Trauma con vegetale**
- **Disordini della superficie oculare**
- **Pregressa chirurgia oculare**
- **LAC cosmetiche / terapeutiche**

CLASSIFICAZIONE

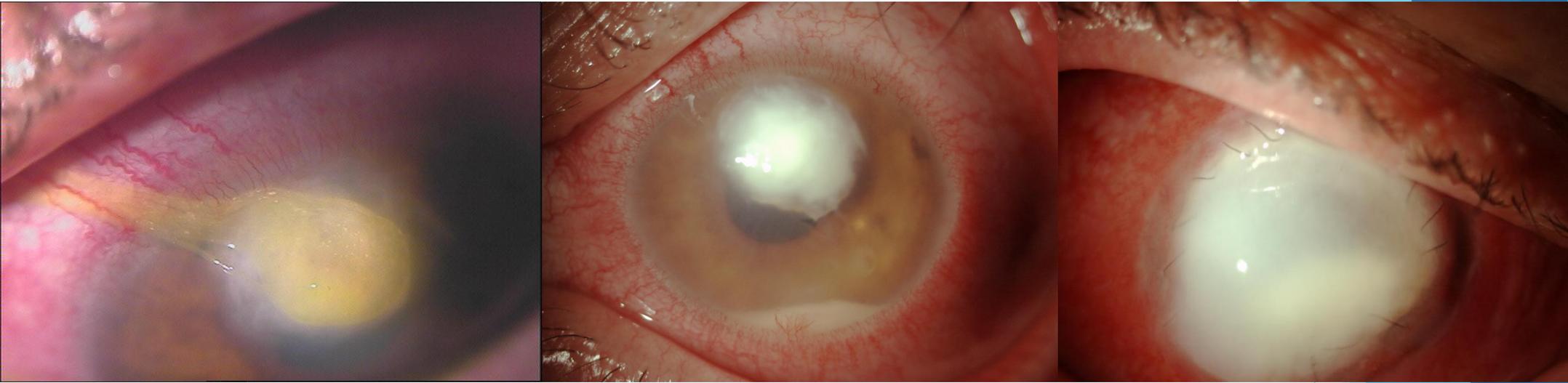
- ❖ **Lieviti:** Candida
(*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. famata*)
Cryptococcus
- ❖ **Funghi Filamentosi- (Muffe):**
 - ✓ *Non pigmentati* (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Pseudallescheria*)
 - ✓ *Pigmentati* (*Curvularia*, *Alternaria*, *Phialora*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladosporium*)
- ❖ **Funghi Dimorfici:**
Blastomyces, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix*



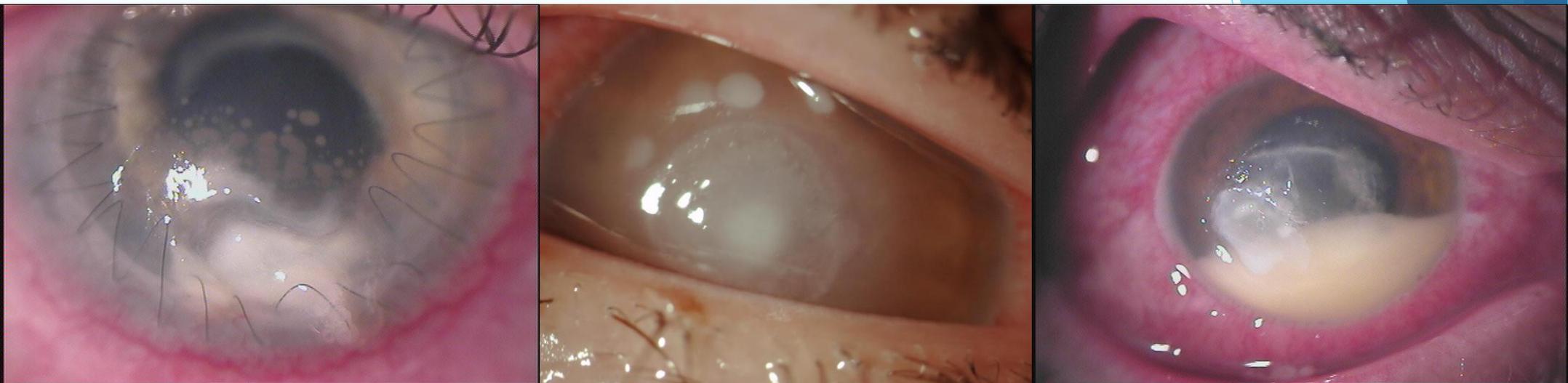
Infiltrati stromali con margini piumati e superficie sopraelevata, asciutta e grigiastra



**Pigmentazioni macroscopiche
brunastre**



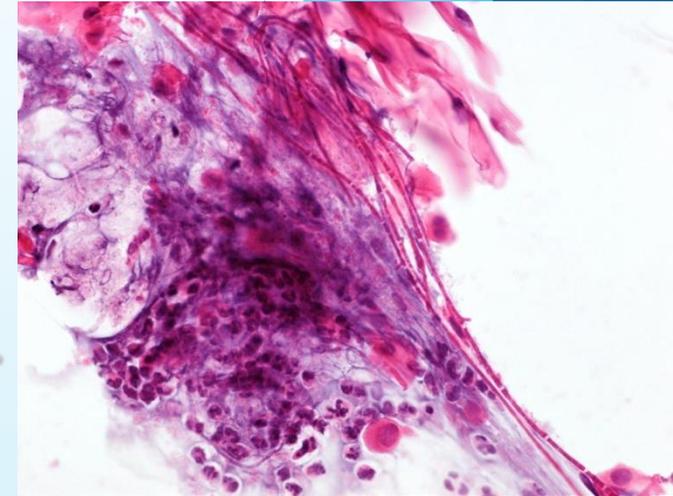
**Candida: piccola ulcera ovale con
suppurazione stromale bianco-giallastra
a margini demarcati**



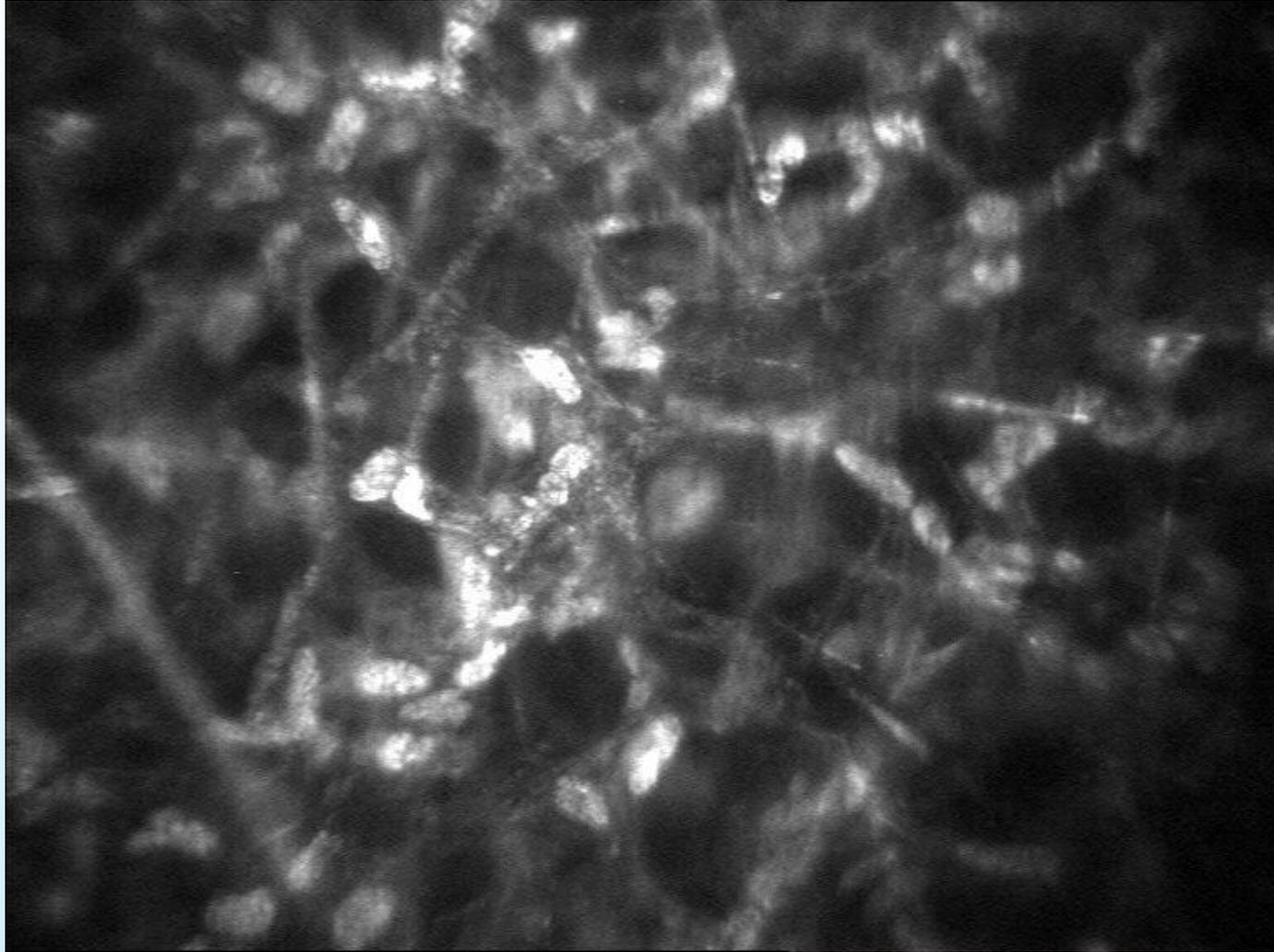
Lesioni satelliti, anelli immuni, placche endoteliali, ipopion

DIAGNOSI su scraping corneale

- ❖ **Esame citologico: Gram, Giemsa, KOH (perossido di potassio), Calcofluor, GMS (colorazione di Gomori), PAS (acido periodico di Schiff), fluorescenza con colorante di acridina**
- ❖ **Es. colturale: (mezzo solido/liquido)
BHI (brodo cuore-cervello),
Brodo Sabouraud brodo, Sabouraud agar**
- ❖ **PCR : sensibilità 70-98% specificità 56-81%**
- ❖ **Altre metodiche immunodiffusione, immunoelettroforesi, agglutinazione al lattice, test immunoenzimatici (ELISA)**

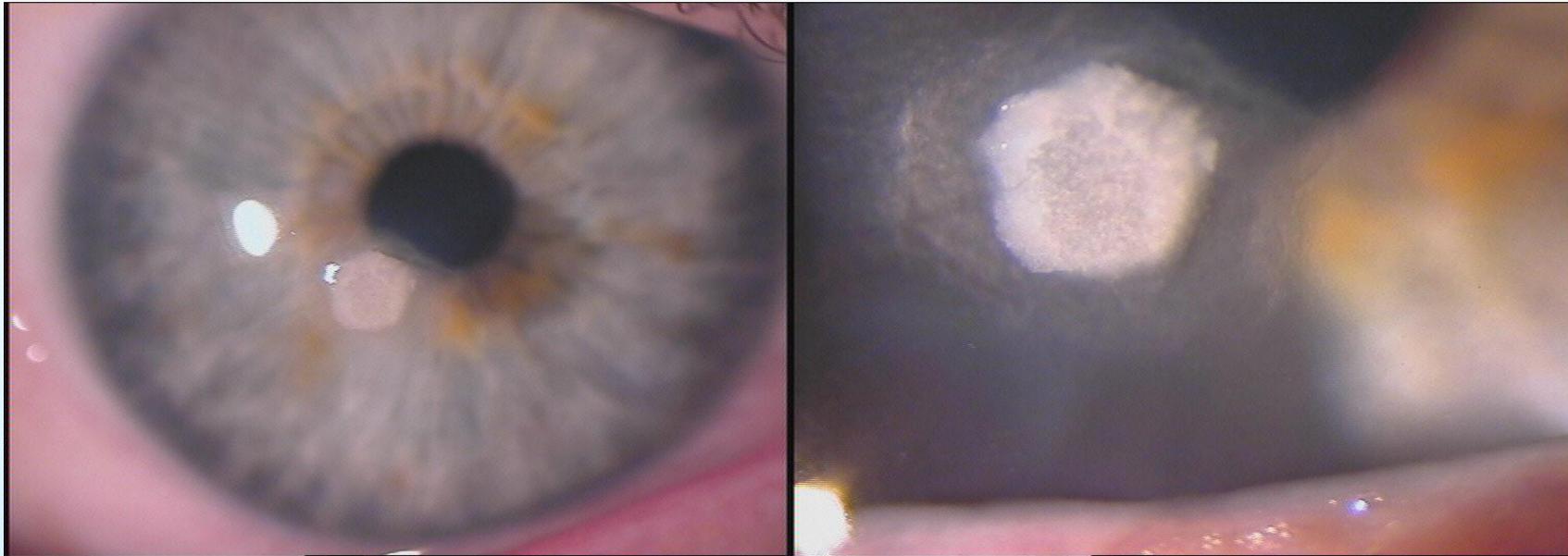


Microscopia confocale



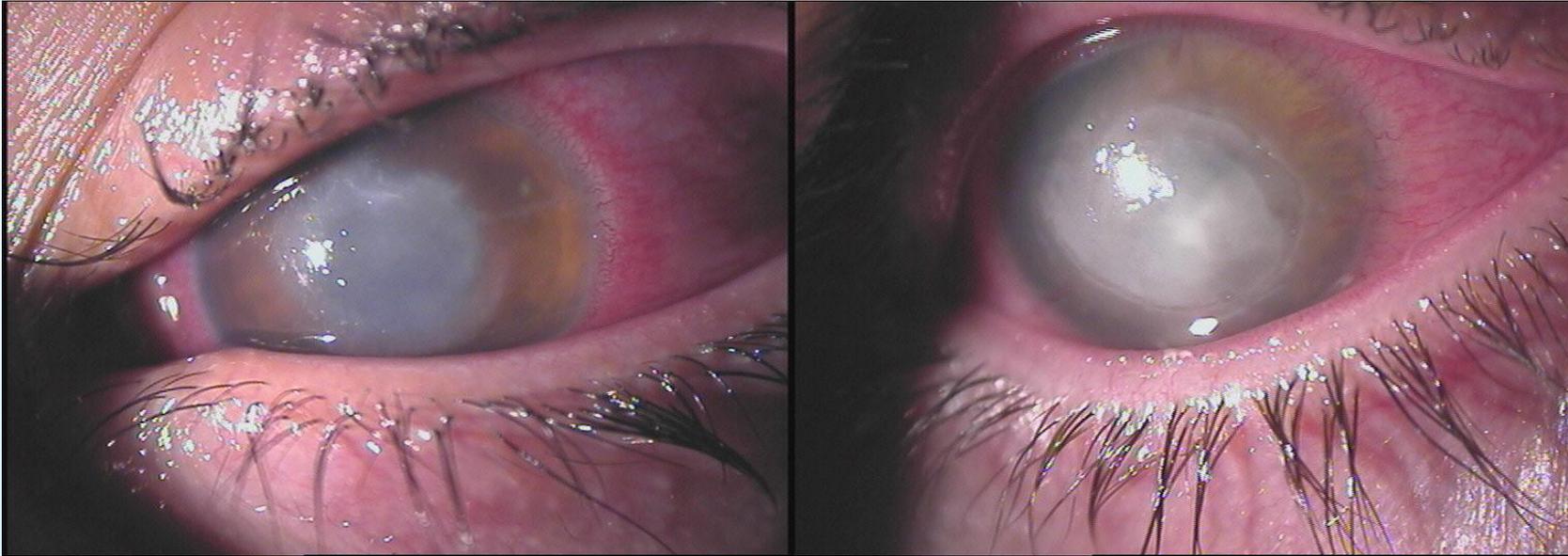
sensibilità 88-98% specificità 78-91%

Coltura negativa



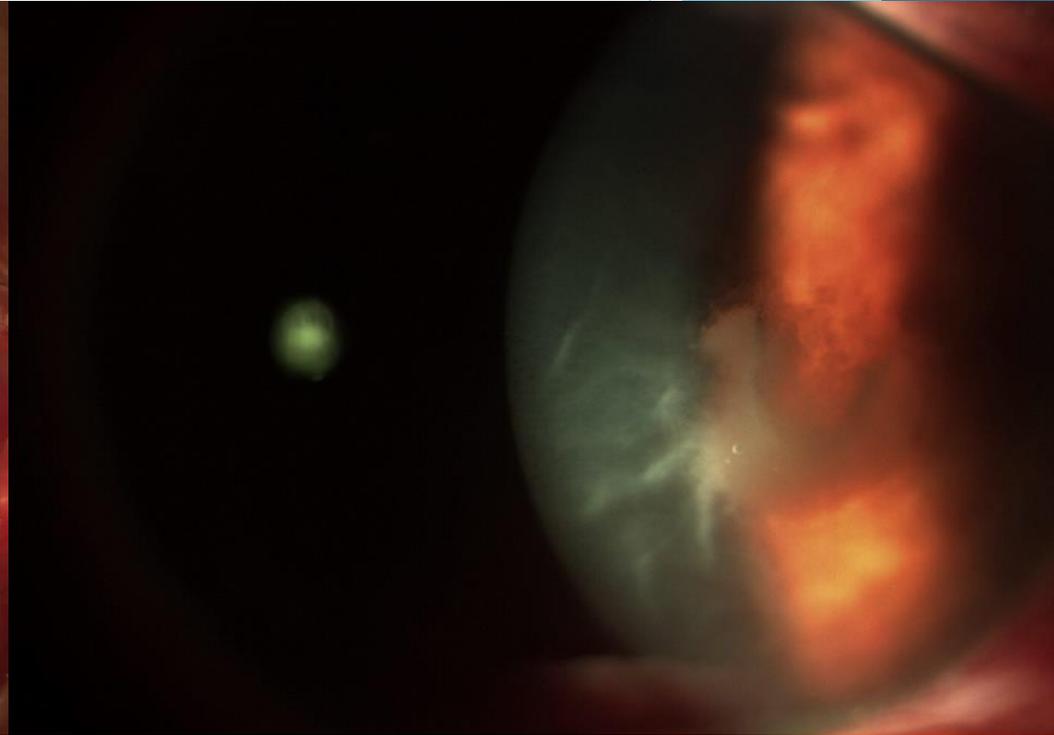
ALTERNARIA TENUISSIMA

Crescita fungina su liquido di conservazione LAC



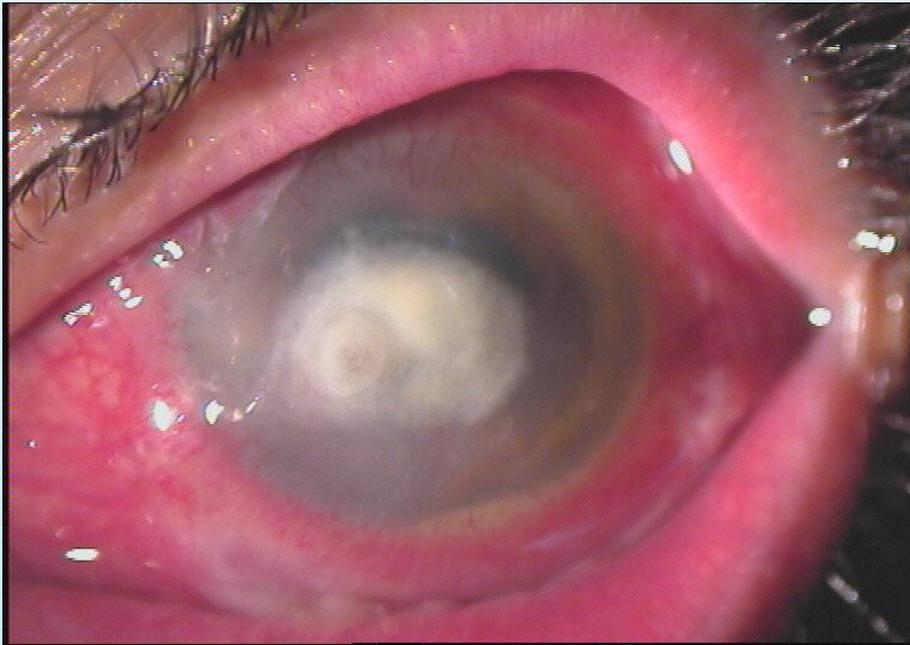
ACANTHAMOEBA

Crescita batterica su scraping corneale



PROBLEMI NELLA GESTIONE DELLE CHERATITI FUNGINE

- ❖ 1--- scelta dell'agente antifungino
- ❖ 2--- modalità di somministrazione
- ❖ 3--- gestione delle cheratiti profonde



TRATTAMENTO

**L'obiettivo è l'inibizione della crescita fungina con la somministrazione a lungo termine di un farmaco non tossico che permetta ai meccanismi di difesa dell'ospite di eradicare l'infezione.
(trattamento prolungato dalle 6 settimane – 3 mesi)**

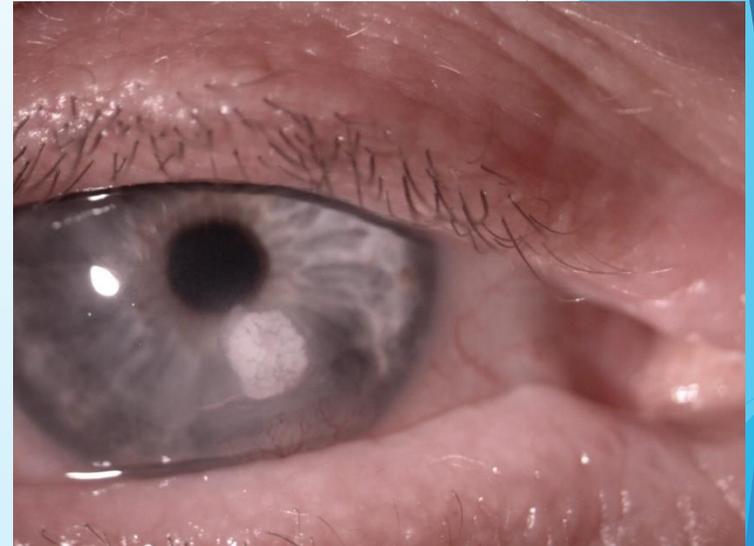


**NESSUNO HA LE CARATTERISTICHE DEL
FARMACO IDEALE**

TRATTAMENTO

FARMACO IDEALE:

- ❖ **Ampio spettro di azione**
- ❖ **Incapacità di sviluppare organismi resistenti**
- ❖ **Alta solubilità**
- ❖ **Stabilità**
- ❖ **Efficace penetrazione intraoculare**
- ❖ **Assenza di tossicità locale e sistemica**



AGENTI ANTIFUNGINI: sensibilità antifungina in vitro

- ❖ **Molti laboratori non sono equipaggiati a testare la sensibilità in vitro**
- ❖ **Lunghe e laboriose metodiche**
- ❖ **Possibile assenza di correlazione tra i test in vitro e la risposta clinica: fattori che possono ostacolare la risposta includono lo stato immunitario, la biodisponibilità e lo stadio dell'infezione**
- ❖ **Utili le tavole di sensibilità**

TAVOLE DI SENSIBILITA'

Susceptibility Data for Frequent Ocular Fungal Pathogens	Amphotericin B	Natamycin	Miconazole	ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posconazole	5-Fluorocytosine
Fusarium solani	MSⓂ	MSⓂ	R	R	R	R	MS	MS	R
Fusarium oxysporum	MSⓂ	MSⓂ	R	R	R	R	MS	MS	R
Fusarium species									
Curvularia species	SⓂ	SⓂ	SⓂ	SⓂ	MS	MS	S	NA	R
Colleotrichum species	SⓂ	SⓂ	S	SⓂ	R	MS	S	NA	R
Aspergillus fumigatus	SⓂ	SⓂ	MS	S	R	MSⓂ	S	S	R
Aspergillus species	SⓂ	SⓂ	MS	S	R	MSⓂ	S	S	R
Paecilomyces lilacinus	R	R	SⓂ	SⓂ	R	R	SⓂ	NA	R
Paecilomyces varioti	SⓂ	S	SⓂ	SⓂ	R	MS	SⓂ	NA	R
Candida albicans	SⓂ	SⓂ	MS	SⓂ	MS	MS	S	S	S
Candida parapsilosis	SⓂ	SⓂ	S	SⓂ	S	S	S	S	S
Candida tropicalis	SⓂ	SⓂ	S	SⓂ	MS	MS	S	S	S

S = >90% susceptible in vitro (usually clinically effective)

MS = 60-89% susceptible in vitro (variably clinically effective)

R = <60% susceptible in vitro (usually not clinically effective)

Ⓜ = First drug of choice

Ⓜ = Second drug of choice

Note: In vitro results do not always correlate with clinical response. Factors that may impact interaction include host's immune status, drug bioavailability and stage of infection.

References

1. Susceptibility Data-Bascom Palmer Eye Institute 1982-2002.
2. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi, MG. Guide to Clinically Significant Fungi, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
3. Seal DV, Bron AJ, Hay J. Ocular Infections. Investigation and Treatment in Practice. Mosby, St. Louis, 1998.
4. Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi, 2nd ed. Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain 2000.
5. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical Mycology. Churchill & Livingstone, New York, 2003.

AGENTI ANTIFUNGINI

POLIENI

GRANDI POLIENI:

Amfotericina B
Nistatina

PICCOLI POLIENI:

Natamicina

AZOLI

IMIDAZOLI:

Miconazolo,
Ketoconazolo
Clotrimazolo
Econazolo

TRIAZOLI:

Fluconazolo
Itraconazolo
Voriconazolo
Posaconazolo

PIRIMIDINE

Flucitosina

CHERATITE FUNGINA

Lieviti (candida)

- **Topica:** **fluconazolo(0.2%)o amfotericina B(0,15%)**
- **Sistemica:** **fluconazolo, itraconazolo o voriconazolo**
- **Intracamerulare:** **amfotericina B o voriconazolo**
- **Intravitreale:** **voriconazolo o amfotericina B**

CHERATITE FUNGINA

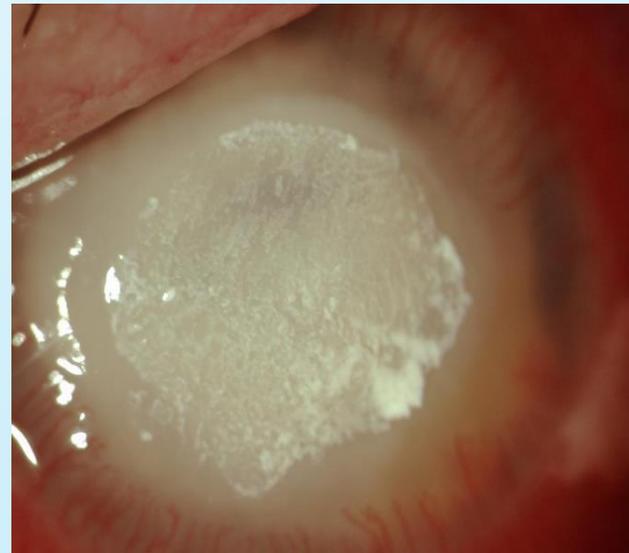
Funghi Filamentosi (Fusarium, Aspergillus, Cephalosporium, Alternaria)

- **Topica:** natamicina 5% (Natacyn®)
- **Sistemica:** voriconazolo o chetoconazolo
- **Intracamerulare:** amfotericina B o voriconazolo
- **Intravitreale:** voriconazolo o amfotericina B

NATAMICINA:

unico farmaco topico in commercio

- ❖ - poliene a piccola molecola
- ❖ - sospensione al 5% stabile
- ❖ - aderisce alla superficie dell'ulcera
- ❖ - non irritante e non tossica
- ❖ - altera irreversibilmente la membrana cellulare
- ❖ - attiva in vitro contro i funghi filamentosi (specialmente *Fusarium*), lieviti meno sensibili
- ❖ - ogni ora , poi a scalare



AGENTI ANTIFUNGINI: OFF LABEL

Uso del farmaco in situazioni non descritte dalla scheda tecnica:

per indicazione , dosaggio, metodo, frequenza e durata di somministrazione

Deve essere eseguito sotto la responsabilità del medico prescrivente, necessita di stretto monitoraggio, deve essere preceduto da una adeguata informazione al paziente e previa acquisizione del consenso informato

AGENTI ANTIFUNGINI: OFF LABEL

USO OFF LABEL PER SINGOLO PAZIENTE



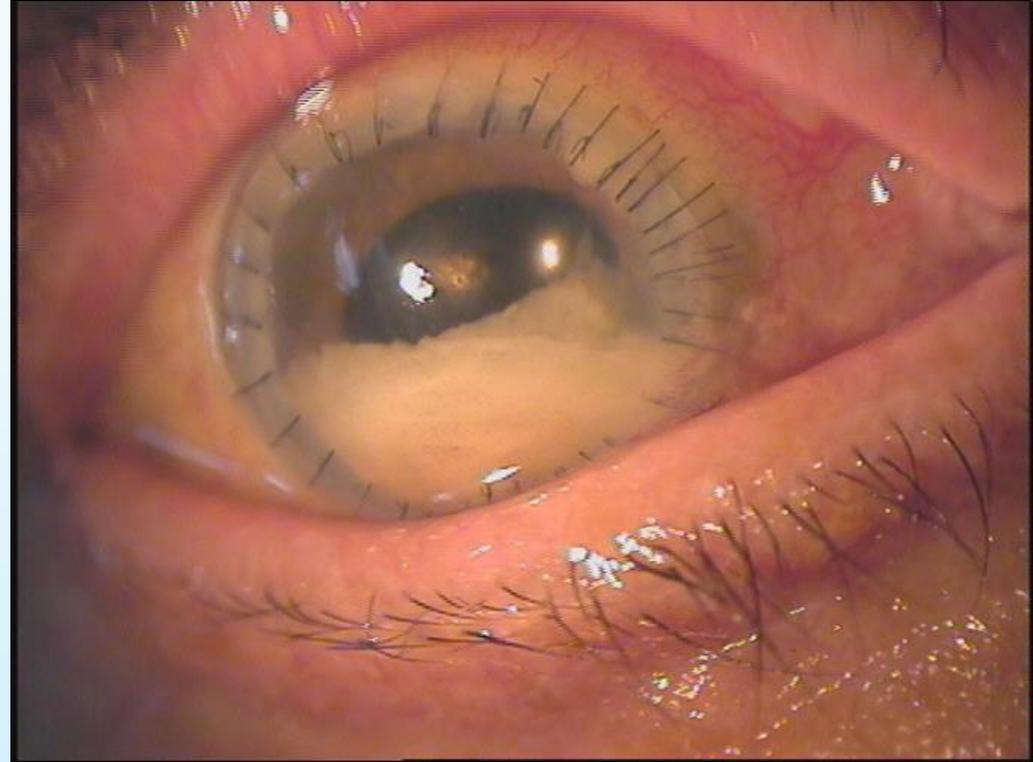
USO OFF LABEL DIFFUSO E SISTEMATICO

AMFOTERICINA B

- **Insolubile in acqua, instabile a 37° , degrada rapidamente se esposto alla luce**
- **Attivo verso Candida, Cryptococcus, Aspergillus, attività variabile verso Fusarium e altri funghi filamentosi**
- **TOPICA: 0.15%: può penetrare nell'umor acqueo, lo scraping migliora la penetrazione corneale, causa erosioni epiteliali e una colorazione verdastra della cornea**
- **SOTTOCONGIUNTIVALE: 0.1 mg: noduli congiuntivali**
- **SISTEMICA: non giustificata nelle cheratite a causa di tossicità e limitata penetrazione intraoculare**

AMFOTERICINA B

- **Deossicolato (topico: 0.15%)**
€ 11,490
- **Liposomale (topico 0.5%)**
€ 3.262,20
- **Complesso Lipidico**
€ 1.421,90
- **Intracamerulare (5-7,5-10 microgr/0.1 ml) /
Intracorneale**



TRIAZOLI

FLUCONAZOLO: limitato spettro di azione (inattivo verso *Fusarium* e *Aspergillus*)

TOPICO (0,2%): penetra bene la cornea

SISTEMICO: buono assorbimento per via orale, scarsi effetti collaterali, buona penetrazione nei tessuti corneali

€ 9,080 – € 453,55

ITRACONAZOLO: attivo verso *Candida* e *Aspergillus* (inattivo verso *Fusarium*)

TOPICO (1%): insufficiente penetrazione corneale

SISTEMICO: scarsa penetrazione corneale

Voriconazolo:

AMPIO SPETTRO DI AZIONE CON MIC BASSA

TOPICO (1 %): ben tollerato, buona penetrazione in cornea e in camera anteriore

SISTEMICO: alta biodisponibilità (96%), buona penetrazione nei tessuti intraoculari

ORALE: 1745,380

IV: 185,520



INTRACAMERALE-INTRASTROMALE

(50 µgr/0.1ml)

Nuovi FARMACI ANTIFUNGINI:

POSACONAZOLO: eccellente spettro d'azione

Sicuro, lievi effetti collaterali gastrointestinali

Sospensione orale, topico (10 mg/0,1 ml)

€ 1.019,130

CASPOFUNGINA: scarsa tossicità sistemica ma scarsa penetrazione

intraoculare; topico (0,5%) non verso *Fusarium* € 662,14 - € 842,21

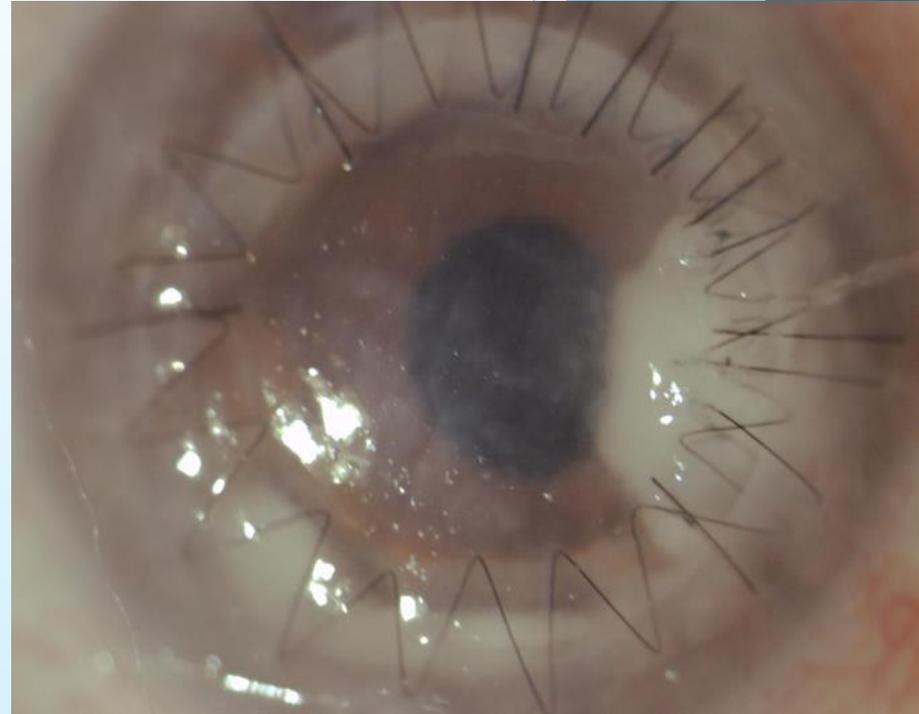
MICAFUNGINA: per *Candide* resistenti, topico (0.1%)

AGENTI ANTIFUNGINI: ANTISETTICI

**Iodopovidone (0,5%-1):
inefficace**

**Polihexamethylene
biguanide
(PHMB)(0.2%):
attivo Fusarium e
Aspergillus**

**Clorexidina gluconato
0,2%**



DOSAGGIO DEI PRINCIPALI AGENTI ANTIFUNGINI

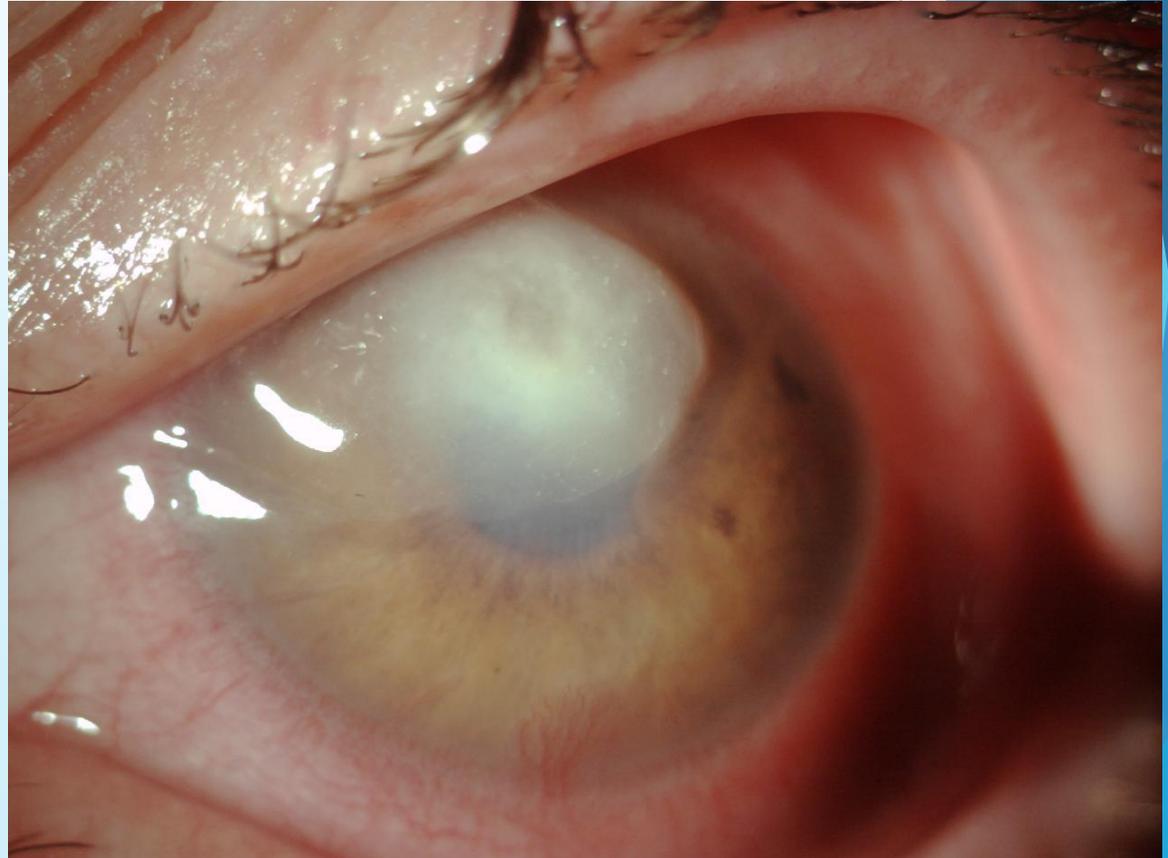
AGENT	TOPICAL	SUBCONJUNTIVAL*	SYSTEMIC*
Natamycin	50 mg/ml (5%)	–	–
Amphotericin B	0,5 - 2,5 mg/ml (0,05 - 0,25%)	–	–
Miconazole	10 mg/ml (1%)	5 mg	30 mg/kg/day (IV)
Fluconazole	2 mg/ml (0,2%)	1 mg	200-400 mg/day (oral)
Ketoconazole	10 mg/ml (1%)	–	400-600 mg/day (oral)

*Reserved for severe keratitis

CORTICOSTEROIDI ???

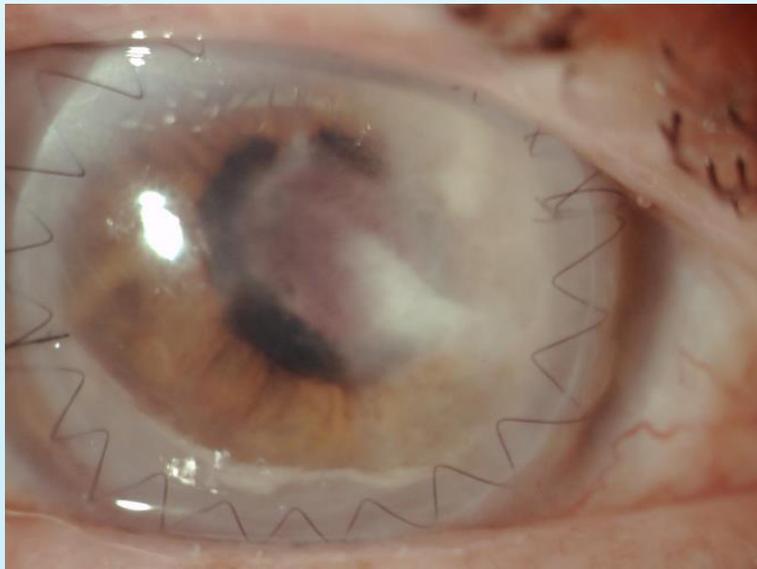
Progressiva infiammazione corneale stimolata da:

- **funghi replicanti o non-replicanti**
- **micotossine ed enzimi**
- **farmaci**
- **risposta immune**



CORTICOSTEROIDI:

- sono controindicati nel trattamento precoce delle cheratiti fungine:
- favoriscono la crescita di lieviti e funghi filamentosi
- inibiscono la capacità dei neutrofili a distruggere ife e spore
- **CICLOSPORINA A 0,5%: può essere utile nella gestione delle cheratoplastiche terapeutiche per le cheratiti micotiche**



Terapia Chirurgica:

Scraping corneale ogni 2-3 giorni (non con voriconazolo)

Flap congiuntivale +/- cheratectomia

Cheratoplastica perforante terapeutica:

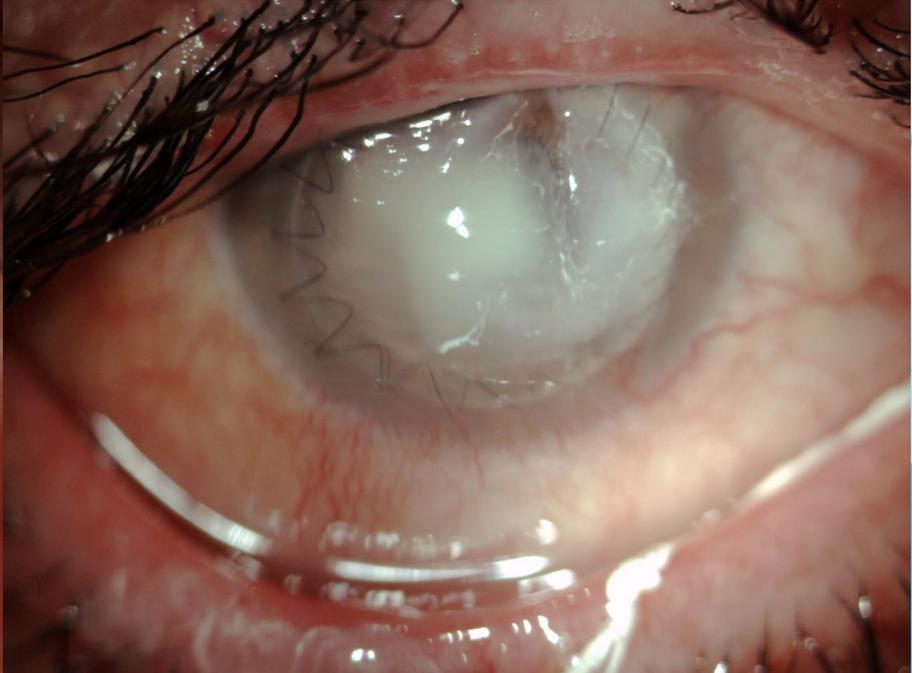
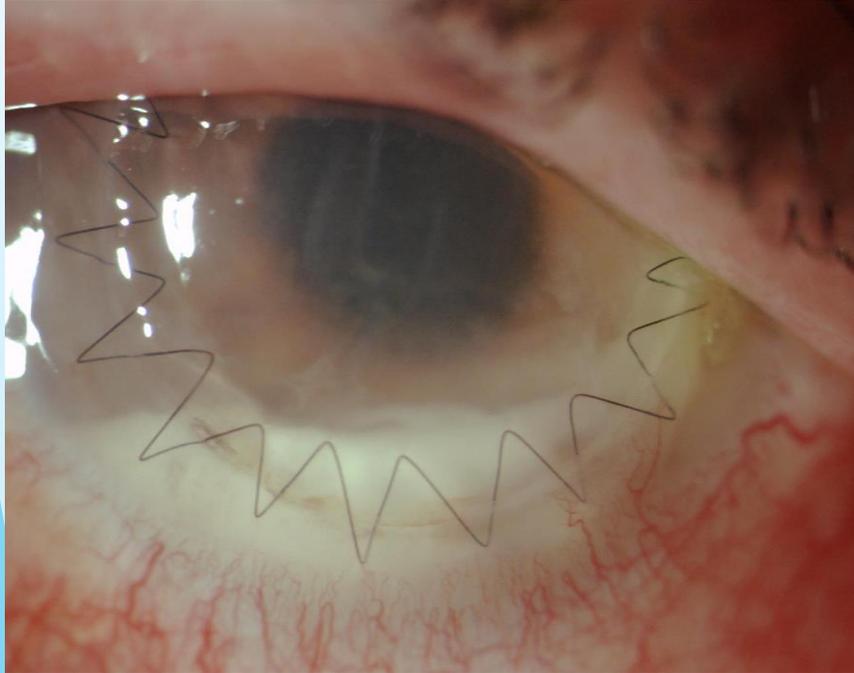
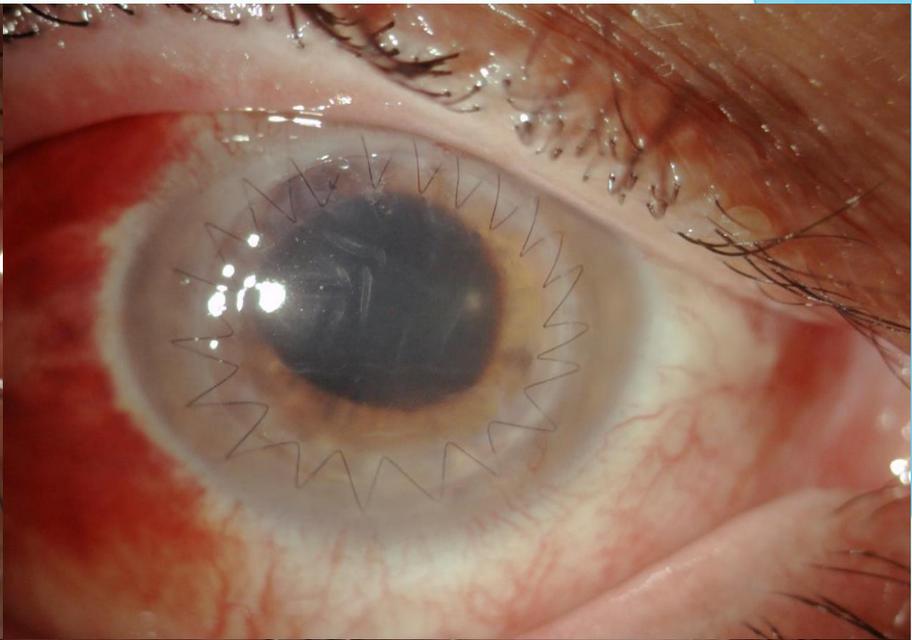
glaucoma secondario

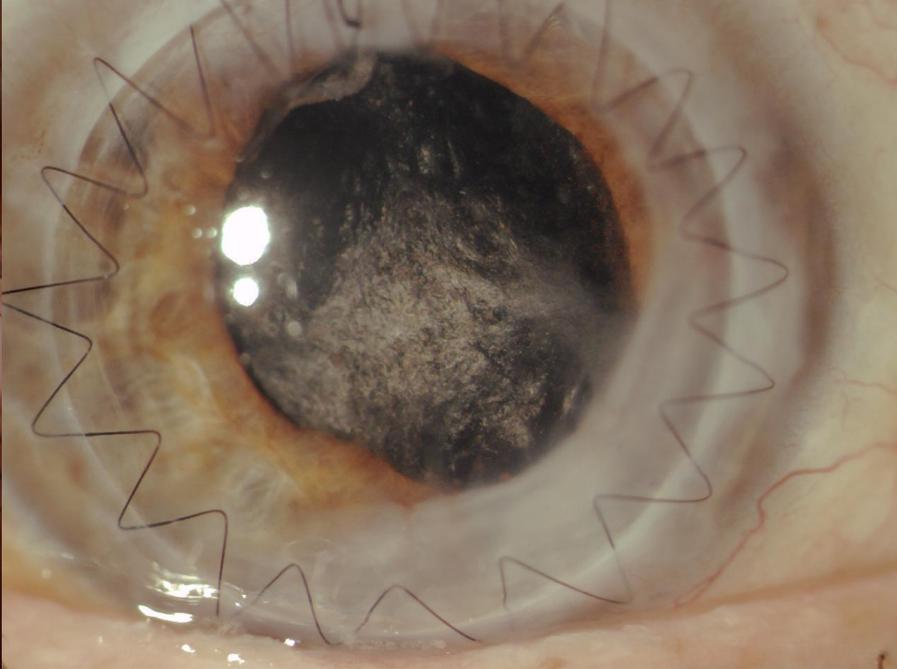
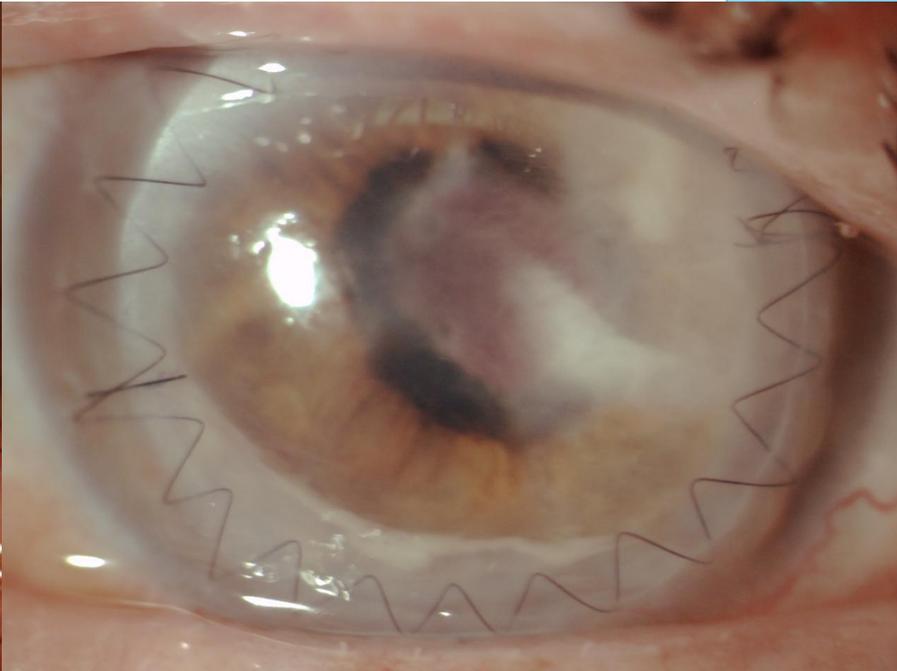
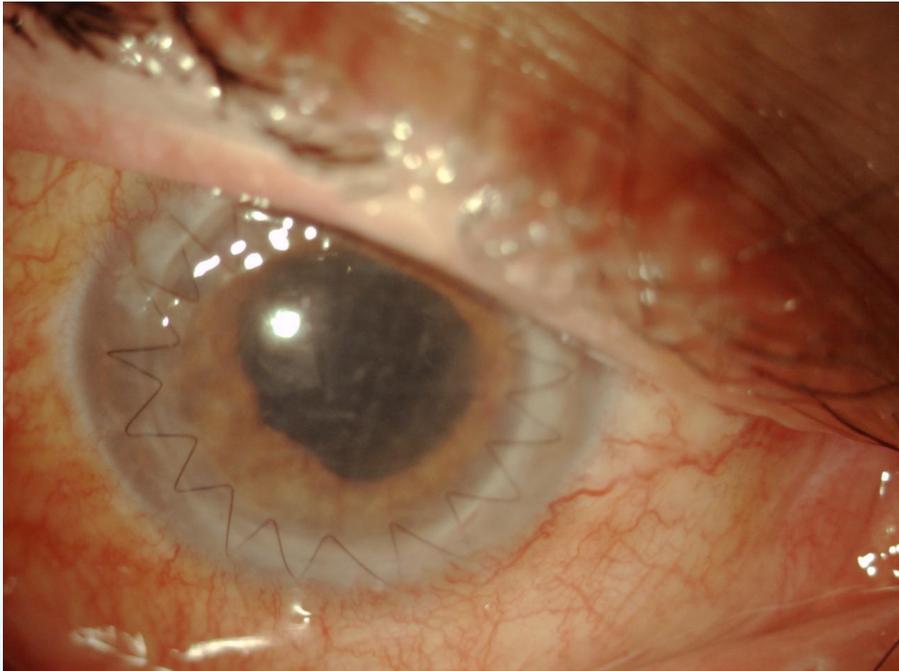
cataratta

rigetto corneale

recidiva









Grazie