



SIMPOSIO S.I.C.S.S.O. in S.O.I.

Milano, 24 Novembre 2005

LE CHERATITI MICROBICHE

Editore  I.N.C. Innovation-News-Communication®

SIMPOSIO S.I.C.S.S.O. in S.O.I.

Milano, 24 Novembre 2005

LE CHERATITI MICROBICHE

*Vincenzo Sarnicola, Luigi Conti,
Deborah Ballerini, Chiara Signori,
Luigi Fontana*, Gabriella Parente*, Giorgio Tassinari**

Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Misericordia, Grosseto

**Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Maggiore, Bologna*

© Copyright 2005
I.N.C. Innovation-News-Communication®

ISBN 88-86193-56-4

Progetto Grafico - Editing - Impaginazione
I.N.C. Innovation-News-Communication®
Via Troilo il Grande, 11 - 00131 Roma
Tel. 06.41405454 - Fax 06.41405453
E-mail: inc-innov@mclink.it - Web: inc-innov.com

Stampa
ARTI GRAFICHE s.r.l.
Via Vaccareccia, 57 - 00040 Pomezia (RM)

Edizione fuori commercio
Omaggio per i Signori Medici Oculisti

*La stampa di questa pubblicazione
è stata possibile grazie al contributo essenziale di:*



Finito di stampare nel mese di Novembre 2005

Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'Opera può essere riprodotta in alcuna forma, per fotocopia, microfilm, CD-Rom o altri procedimenti elettronici, senza il consenso scritto dell'Editore e degli Autori. Dati, figure, opinioni e affermazioni qui pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori e non dell'Editore. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.



CONSIGLIO DIRETTIVO



PRESIDENTE

Prof. Vincenzo Sarnicola - Grosseto



VICEPRESIDENTE

Prof. Leonardo Mastropasqua - Chieti - Pescara



SEGRETARIO

Dott. Alberto Montericcio - Trapani



TESORIERE

Dott. Luigi Conti - Grosseto

CONSIGLIERI



Dott. Vincenzo Napoli - Salerno



Dott. Matteo Piovella - Monza



Dott. Giustino Boccassini - Roma



Dott. Giancarlo Caprioglio - Venezia



Dott. Antonio Mocellin - Lecce



RAPPORTO CON LE BANCHE DEGLI OCCHI

Dott. Luigi Fontana - Bologna

INDICE

<i>Prefazione</i>	Pag. 9
Capitolo 1 LE CHERATITI BATTERICHE	" 11
Capitolo 2 LE CHERATITI MICOTICHE	" 41
Capitolo 3 LA CHERATITE DA ACANTHAMOEBA	" 55
Capitolo 4 DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA MEDICA <i>Strategie diagnostico-terapeutiche per il trattamento delle cheratiti microbiche</i>	" 63

PREFAZIONE

*Cari colleghi e soci S.I.C.S.S.O.,
anche quest'anno riusciamo a mantenere l'impegno di pubblicare, in occasione dell'85° Congresso Nazionale S.O.I. di novembre, l'attesa monografia. Dico attesa perché numerosi ed incoraggianti sono stati i riscontri delle precedenti pubblicazioni. L'appuntamento con una «review» è apprezzato da molti colleghi perché consente un pronto e facile approccio al problema, sicuri di non trascurare l'aggiornamento. Anche le aziende sponsor si dimostrano disponibili, consentendone la realizzazione. Quest'anno ringraziamo la sempre presente e generosa SIFI, che accompagna con attenzione e puntualità lo sviluppo dell'Oftalmologia in Italia.*

Perché «Le cheratiti microbiche»? Ci è sembrato giusto concludere il capitolo delle infezioni corneali, già avviato lo scorso anno con la cheratite erpetica. La scelta è stata anche in considerazione del fatto che lo scorso Congresso Nazionale S.I.C.S.S.O. di Venezia ha avuto come «main subject» le cheratiti batteriche, le funghine, la cheratite da Acanthamoeba, rendendo il lavoro più puntuale e opportuno. Questo lavoro esce in concomitanza con l'elezione del nuovo Consiglio S.I.C.S.S.O., che personalmente considero come «fresca linfa vitale» in aiuto allo sviluppo di questa giovane società, che continua a porsi obiettivi importanti. Personalmente ringrazio tutti i componenti del nuovo Consiglio per aver messo a disposizione la propria professionalità, il proprio lavoro, il proprio tempo. Concludo sperando che anche questa monografia Vi soddisfi come le precedenti ed auguro una buona lettura.

Vincenzo Sarnicola

Le cheratiti batteriche

V. Sarnicola, L. Conti, C. Signori, D. Ballerini

Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Misericordia, Grosseto

Le cheratiti batteriche rappresentano un'urgenza-emergenza oculistica in quanto possono evolvere verso una perforazione corneale ed un'endoftalmite. Non sono caratterizzate da segni specifici. La diagnosi viene effettuata in seguito ad un'attenta anamnesi, un corretto inquadramento clinico ed un adeguato lavoro di laboratorio per identificare il germe e garantire un'antibioticoterapia mirata. Meno frequentemente la terapia è chirurgica, volta al ripristino delle difese della superficie oculare (innesto di membrana amniotica, tarsorrafia ecc.), o all'eradicazione dell'infezione. Più frequentemente bisogna ricorrere ad una cheratoplastica quando gli esiti cicatriziali, sequele di queste gravi infezioni, condizionano il visus.

FATTORI DI RISCHIO (Tab. 1)

La superficie oculare costituisce una delle più importanti difese dalle infezioni

esterne. Le palpebre, il film lacrimale, l'epitelio corneale e la flora batterica saprofitica svolgono un complesso *gioco di squadra* che evita e contiene l'infezione batterica, ma il sopraggiungere di un meccanismo che *mina* questo *team* consente la vulnerabilità del sistema con l'insorgenza dell'infezione batterica. L'eccessiva esposizione corneale per maleocclusioni palpebrali, la cattiva distribuzione del film lacrimale per rarità dell'ammiccamento e perdita del tono palpebrale, disordini di produzione quantitativi e qualitativi delle lacrime, alterazioni del loro sistema di drenaggio, sono tra le principali cause promuoventi una cheratite infettiva. Le lacrime hanno un ruolo batteriostatico e battericida per la presenza di immunoglobuline, dei fattori del complemento, di enzimi quali il lisozima, la lattoferrina, la betalisperina, la ceruloplasmina. Le blefariti croniche determinano un'alterazione del film lacrimale che, in concomitanza anche con un minimo trauma corneale, facilitano l'insor-

TABELLA I

FATTORI DI RISCHIO	
Oculari	Sistemici
Traumi corneali	Diabete
Lenti a contatto	Alcolismo cronico
Erosioni epiteliali ricorrenti	Malnutrizione
Sindrome da occhio secco	Patologie del collagene
Maleocclusioni palpebrali	Patologie reumatiche
Blefariti croniche	Immunodeficienza
Uso indiscriminato di antibiotici topici	
Chirurgia bulbare	

genza di una cheratite batterica. Malattie sistemiche come quelle reumatiche, che determinano il quadro dell'occhio secco, o malattie che provocano immunodeficienza come l'AIDS, rappresentano altre condizioni promuoventi. L'epitelio corneale gioca un ruolo centrale nella patogenesi dell'infezione batterica. La maggior parte dei batteri non è in grado di attraversare la barriera epiteliale se non in concomitanza di un trauma. Solo alcuni batteri (*Gonococco*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus aegyptius*, *Listeria monocytogenes*) sembrano essere capaci di attraversare l'epitelio integro. Per questo motivo un trauma epiteliale, anche se di modesta entità, gioca un ruolo spesso determinante. La flora batterica saprofita modula la replicazione batterica attraverso la produzione di batteriochine che inibisce la produzione dei Gram- e dello pneumococco. L'uso inappropriato di antibiotici, per lungo periodo, può distruggere la flora batterica saprofita e, in occasione di un microtrau-

ma, facilitare lo sviluppo di una cheratite batterica selezionando batteri resistenti. In questi casi si sviluppano ulcere corneali gravi e spesso resistenti alla terapia medica. Altro fattore di rischio è rappresentato dall'ambiente di lavoro. Le cheratiti batteriche sono più frequenti negli agricoltori nei quali evidentemente la possibilità di un trauma, più o meno importante, in associazione con il contatto con liquidi contaminati è più facile. Il contatto con liquidi contaminati di medicamenti topici non adeguatamente protetti da conservanti è stato in passato causa di cheratiti iatrogene. L'uso delle lenti a contatto rappresenta il più frequente fattore di rischio di un'infezione batterica. L'incidenza d'infezione riportata in letteratura è pari a 0,02% per le lenti a contatto rigide, a 0,04% per le gas permeabili e per le morbide giornaliere, mentre il rischio sale allo 0,2% con l'uso delle lenti permanenti essendo più frequente il loro impiego notturno. L'infezione è molto meno frequente, ma sem-

pre possibile, anche nei portatori di lenti usa e getta. Si ritiene che un portatore abituale di lenti a contatto abbia un rischio di sviluppare una cheratite infettiva, nella sua vita, del 1,5%. L'uso non corretto delle lenti, la scarsa igiene sono spesso alla base della cheratite. Le malattie della superficie oculare e tutte le condizioni che ne inducono una riduzione delle difese, come il diabete, l'alcolismo, la malnutrizione, possono essere associate ad un aumento dell'incidenza delle cheratiti batteriche. La metaplasia squamosa degli epitelii, l'instabilità del film lacrimale, le alterazioni del glicocalice incoraggiano la replicazione batterica e consentono il superamento dell'epitelio per lo sviluppo della cheratite. Anche la distrofia epiteliale della membrana basale, la distrofia a lattice, le cheratocongiuntiviti atopiche, provocando erosioni epiteliali ricorrenti, possono promuovere cheratiti batteriche. Un'elevata incidenza (2-5%) di cheratiti batteriche è, inoltre, descritta nei lembi trapiantati, a causa di una preesistente contaminazione del lembo, dello stato neurotrofico, delle suture, dell'uso di lenti a contatto e del prolungato uso di steroidi ed antibiotici locali.

Cheratiti batteriche sono state descritte dopo cheratotomia radiale e LASIK (0,01-0,05%). L'infezione corneale può avvenire nel primo periodo postoperatorio o dopo molti anni dall'intervento. Irregolarità epiteliali, instabilità del film lacrimale, ferite a becco, erosioni ricorrenti, ipoestesia corneale possono predisporre alle infezioni corneali.

PATOGENESI

Le cheratiti batteriche possono essere causate da una varietà di microorganismi (Tab. II). Mentre le infezioni da Stafilococchi e da *Pseudomonas* sono le più comuni in Europa e negli Stati Uniti, l'infezione streptococcica (in particolare da *S. pneumoniae*) è la causa più frequente di cheratite batterica nei paesi in via di sviluppo. Non è noto quale sia la quantità minima di microorganismi che possa causare un'infezione corneale. Teoricamente anche solo un microorganismo può dare origine ad un'infezione corneale. È stato dimostrato su modelli animali

TABELLA II

AGENTI EZIOLOGICI PIU' COMUNI

Gram +		50-90%
• Cocchi	<i>S. aureus</i>	11-30%
	<i>S. coagulans</i> –	5-40%
	<i>S. pneumoniae</i>	5-25%
	<i>S. viridans</i>	1-15%
• Bacilli	<i>Corynebacterium</i>	1-5%
	<i>Propionibacterium</i>	1-5%
	<i>Mycobacterium</i>	1-2%
Gram –		10-50%
• Bacilli	<i>P. aeruginosa</i>	5-45%
	<i>S. marcescens</i>	1-8%
	<i>P. mirabilis</i>	1-5%
	Altri	1-10%
• Cocco-bacilli	<i>H. influenzae</i>	1-6%
	<i>Moraxella</i>	1-5%
• Cocchi	<i>Neisseria</i>	1%

che 50 *Pseudomonas aeruginosa* o 100 *S. aureus* possono dare inizio ad un'infezione corneale.

La cheratite batterica si verifica quando i microorganismi prevalgono sulle difese dell'ospite. L'agente patogeno aderisce alla superficie corneale lesionata, impedendo la normale distribuzione del film lacrimale. I batteri aderiscono ai bordi danneggiati delle cellule epiteliali corneali (glicocalice epiteliale) e alla membrana basale o direttamente allo stroma (componenti della matrice extracellulare, come la fibronectina, il collagene e la laminina) mediante le adesine batteriche. La fibronectina agisce come recettore per l'acido lipoteicoico dello *S. aureus*. Altri batteri come lo *P. aeruginosa* e la *Neisseria* aderiscono mediante i pili o fimbrie, sottili proteine filamentose di superficie.

L'invasione batterica inizia poche ore dopo la contaminazione esogena della cornea lesa o dopo l'applicazione di lenti a contatto contaminate. Due giorni dopo l'infezione stromale, si verifica la massima replicazione batterica.

Dopo l'inoculazione, i batteri infiltrano l'epitelio circostante e raggiungono lo stroma più profondo. Essi si accumulano soprattutto ai margini periferici dell'infiltrato o negli strati più profondi della parte centrale dell'ulcera.

L'invasione batterica all'interno della superficie delle cellule epiteliali è mediata parzialmente dalle interazioni tra cellule batteriche/proteine di superficie, invasive, integrine, cellule epiteliali/proteine di superficie. I batteri in grado di rilasciare

proteasi sono gli unici che possono penetrare attraverso la superficie corneale intatta. Tra questi batteri si annovera la *N. gonorrhoeae*, la *N. meningitidis*, il *C. diphtheriae*, l'*H. aegyptius* e la *L. monocytogenes*.

Svariati mediatori solubili e cellule infiammatorie possono essere indotti dall'invasione batterica, causando l'infiammazione corneale con eventuale distruzione tissutale. I microorganismi nelle lamelle stromali anteriori producono enzimi proteolitici che distruggono la matrice stromale e le fibre collagene.

I mediatori solubili dell'infiammazione comprendono il sistema formante la chinina, il sistema fibrinolitico, le immunoglobuline, i componenti del complemento, le amine vasoattive, gli eicosanoidi, i neuropeptidi e le citochine. La produzione di citochine come il TNF- β e l'IL-1 porta all'adesione e allo stravasamento dei neutrofilo nei vasi limbari. Questo processo è mediato da glicoproteine di adesione come le integrine, le selectine e da membri della superfamiglia delle immunoglobuline come le molecole di adesione intercellulare (ICAMs). Durante le cheratiti batteriche la molecola di adesione ICAM-1 (un ligando per le $\alpha 2$ integrine sulla superficie dei leucociti) è espressa a livello delle cellule endoteliali vascolari limbari ed è aumentata localmente sulle cellule corneali. La dilatazione dei vasi sanguigni della congiuntiva e del limbus è associata ad un aumento della permeabilità, che causa un essudato infiammatorio nel film lacrimale e nella cornea periferica. I neutrofilo polimorfonucleati penetrano al-

l'interno della cornea lesionata attraverso un difetto epiteliale, ma soprattutto provengono dal limbus. L'arrivo delle cellule infiammatorie si verifica entro poche ore dall'infezione batterica, particolarmente nell'area infetta. Al momento dell'accumulo dei neutrofili nel sito di infezione viene rilasciata una maggiore quantità di citochine, leucotrieni e componenti del complemento. Conseguentemente i macrofagi iniziano a migrare a livello corneale per fagocitare i batteri e i neutrofili. Un'estesa infiammazione stromale porta alla degradazione proteolitica dello stroma e alla necrosi liquefattiva tissutale. La progressione della cheratite batterica dipende da due fattori fondamentali: la virulenza dell'organismo infettante e la difesa dell'ospite.

Per esempio, microorganismi molto virulenti come lo *Pseudomonas*, lo *S. aureus*, lo *S. pneumoniae*, lo Streptococco β -emolitico e il Gonococco causano rapida distruzione del tessuto, mentre altri microorganismi come i micobatteri non tubercolari, gli Stafilococchi coagulasi negativi, lo *Streptococcus viridans* sono solitamente associati a forme di cheratiti meno aggressive. Alcuni batteri, come i *Corynebacteria*, che fanno parte della normale flora congiuntivale, possono divenire patogeni opportunisti in occhi di pazienti immunocompromessi. Le cheratiti batteriche possono coinvolgere qualsiasi settore della cornea, ma le infezioni che coinvolgono la parte centrale hanno una prognosi peggiore. E' molto probabile che la cicatrizzazione nella porzione centrale della cornea causi una perdita

importante del visus, anche nel caso in cui l'agente eziologico venga eradicato con successo. Nel caso in cui una cheratite batterica non venga trattata si può verificare il drammatico quadro della perforazione corneale, con conseguente sviluppo di endoftalmite.

CLINICA

I segni e i sintomi della cheratite microbica sono variabili e dipendono dalla virulenza dell'agente eziologico, dalla durata dell'infezione, dalle condizioni corneali preesistenti, dallo stato immunitario dell'ospite e dall'uso precedente di antibiotici e di corticosteroidi. Il quadro clinico della maggior parte delle cheratiti batteriche di solito ha inizio con una rapida insorgenza di dolore, fotofobia, calo del visus, iniezione congiuntivale, reazione in camera anteriore e/o ipopion. Tuttavia forme di cheratiti causate da *Mycobacterium* non tubercolare si possono presentare con un quadro clinico insidioso ed un decorso privo di sintomatologia importante. I segni clinici di solito non permettono di distinguere l'agente eziologico. Non di meno, la diagnosi clinica è possibile quando è disponibile una storia clinica evidente o il microorganismo si presenta con segni clinici caratteristici, come avviene nel caso della cheratite da *Pseudomonas* in portatori di lenti a contatto. Talvolta cheratiti da miceti o da *Acanthamoeba* possono causare quadri difficilmente differenziabili da casi di cheratiti batteriche.

La diagnosi differenziale delle cheratiti batteriche comprende quadri infettivi e non infettivi di infiltrati corneali. I funghi, i parassiti come l'*Acanthamoeba*, i nematodi come l'*Onchocerca* possono causare un infiltrato corneale. I virus (HSV, VZV, EBV) producono degli infiltrati immunologicamente mediati che possono assomigliare ad una cheratite suppurativa. L'infiltrazione stromale non infettiva può essere associata con l'uso di lenti a contatto o con la presenza di antigeni provenienti da infezioni batteriche locali o sistemiche. Patologie sistemiche, come disordini del collagene (artrite reumatoide, LES), disordini vascolari (poliartrite nodosa, granulomatosi di Wegener) e altre patologie infiammatorie come la sarcoidosi possono essere causa di cheratiti infiltranti. Altre possibili cause sono rappresentate da disordini dermatologici (rosacea severa) e condizioni allergiche (cheratocongiuntivite vernale e cheratocongiuntivite atopica). Traumi corneali meccanici, chimici e termici possono complicarsi con infiltrati corneali microbici o sterili.

L'esame clinico del paziente con sospetta cheratite batterica ha lo scopo di valutare eventuali fattori predisponenti o aggravanti, di stimare la gravità del quadro clinico e soprattutto di iniziare una terapia medica adeguata nel minor tempo possibile. In questi pazienti è fondamentale innanzitutto un'anamnesi molto accurata. E' doveroso porre particolare attenzione ai sintomi oculari (grado del dolore, presenza di occhio rosso, visione annebbiata, fotofobia, durata dei sintomi,

circostanze in cui si è verificata la comparsa dei sintomi) e ai possibili fattori di rischio come infezioni da HSV, VZV, precedenti episodi di cheratiti batteriche, precedenti interventi chirurgici oculistici, uso di lenti a contatto, eventuali traumi oculari ed occhio secco.

L'esame obiettivo deve comprendere la misurazione dell'acuità visiva, l'esame esterno e alla lampada a fessura. In molti casi l'acuità visiva può essere compromessa a causa del malessere del paziente, della fotofobia importante, della lacrimazione e della presenza di infiammazione. E' utile tuttavia documentare l'acuità visiva, sincerandosi che il quadro clinico giustifichi il visus.

All'esame esterno l'oculista deve osservare l'aspetto del volto del paziente, le palpebre e l'ammicciamento, la congiuntiva, l'apparato lacrimale e la sensibilità corneale, che è spesso trascurata e non sempre adeguatamente valutata. Alla lampada a fessura si devono valutare i margini palpebrali (disfunzione delle ghiandole di Meibomio, ulcerazione, trichiasi, anomalie od ostruzione dei puntini lacrimali), il film lacrimale (occhio secco), la congiuntiva (infiammazione, alterazioni strutturali come follicoli, papille, cicatrizzazione, cheratinizzazione, presenza di membrane, pseudomembrane, ulcerazioni o cicatrici, ischemia limbare, corpi estranei), la sclera (infiammazione, ulcerazione, cicatrizzazione/assottigliamento, noduli o ischemia) e la cornea (difetti epiteliali, cheratopatia puntata, edema, infiltrati/ulcerazione stromali, assottigliamento o perforazione). Devo-

no inoltre essere attentamente valutati la localizzazione (centrale, periferica, perineurale, o adiacente ad una ferita chirurgica o traumatica), la densità, le dimensioni, la forma (ad anello o con lesioni satelliti) la profondità, le caratteristiche dell'infiltrato (suppurativo, necrotico, molle, cristallino) e il colore dell'ulcera corneale. Non deve inoltre essere trascurata l'osservazione dell'endotelio e di un'eventuale infiammazione della camera anteriore (presenza di cellule, ipopion o fibrina). Altri segni molto importanti sono la presenza di corpi estranei, di suture esposte o rotte, segni di distrofie corneali (distrofie della membrana basale o distrofie a lattice) e di precedenti infiammazioni corneali (assottigliamento, cicatrizzazione o neovascolarizzazione). Il vitreo anteriore deve essere esaminato per escludere l'eventuale presenza di un'endoftalmite.

Le colorazioni con rosa bengala o con fluoresceina possono fornire ulteriori informazioni, come la presenza di dendriti, di pseudodendriti e di difetti epiteliali. Segni clinici suggestivi di cheratite batterica sono rappresentati da un infiltrato denso stromale suppurativo (in particolar modo se di dimensioni maggiori ad 1 mm) con margini indistinti, edema e infiltrazione di cellule bianche nello stroma circostante. Un difetto epiteliale è di solito presente, anche se non necessariamente.

Lo *Pseudomonas*, gli Stafilococchi e gli Streptococchi sono gli organismi patogeni più comuni. Lo *Pseudomonas* e la *Serratia marcescens* (Fig. 1) sono gli agenti

eziologici più frequenti delle cheratiti da lenti a contatto (2/3 dei casi). Non ci sono segni o sintomi patognomonici per individuare l'agente eziologico responsabile, esistono invece molti fattori che possono alterare la presentazione clinica come l'uso precedente di antibiotici o corticosteroidi topici o malattie sistemiche concomitanti. Nonostante ciò alcuni aspetti caratteristici dell'ulcera infiltrante possono fornire indicazioni sull'eziologia.

STAFILOCOCCI

Lo Stafilococco, il microorganismo Gram+ più comune, è presente normalmente nella flora oculare. I batteri crescono facilmente in mezzi di coltura come colonie bianche perlacee.

La cheratite da Stafilococco si verifica più frequentemente in cornee già compromesse come nella cheratopatia bollosa,

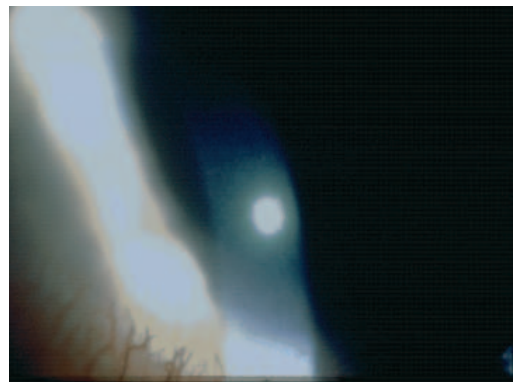


Fig. 1

Cheratite da *Serratia marcescens* in portatore di lenti a contatto.

nella cheratite erpetica cronica, nella cheratocongiuntivite secca, nella rosacea oculare o nella cheratocongiuntivite atopica. Lo *Stafilococco aureus* tende a produrre un'infiltrazione corneale rapidamente progressiva e moderate reazioni in camera anteriore con precipitati endoteliali ed ipopion. Le lesioni corneali di solito sono rotonde od ovali con un denso infiltrato e bordi distinti (Fig. 2), ma occasionalmente si può sviluppare un microascesso stromale con bordi maldefiniti.

Lo *Stafilococco non aureus* solitamente causa infezioni opportunistiche nelle cornee compromesse. Più dell'85% delle colture ottenute da palpebre di soggetti della popolazione normale risultano positive per lo Stafilococco non aureo. Gli Stafilococchi non aurei sono gli organismi più frequentemente isolati nelle cheratiti batteriche. L'infezione tende a progredire lentamente e gli infiltrati sono solitamente superficiali. La reazione in camera anteriore è lieve.

STREPTOCOCCHI

La cheratite da *S. pneumoniae* si verifica di solito dopo traumi corneali, dacriocistiti, o infezioni della bozza filtrante. L'ulcera tende ad essere acuta, purulenta e rapidamente progressiva con infiltrazione profonda. La reazione in camera anteriore è severa con ipopion marcato (Fig. 3) e fibrina retrocorneale. La perforazione secondaria all'ulcera è comune.

NOCARDIA

Il *N. asteroides* cresce lentamente in colonie bianche nei mezzi di coltura. Tende a produrre un'ulcera non dolente dopo microtraumi, particolarmente dopo l'esposizione con suolo contaminato. I segni caratteristici della cheratite da *Nocardia* includono fini infiltrati superficiali rilevati a corona. Le lesioni presentano un aspetto a «parabrezza crepato». La

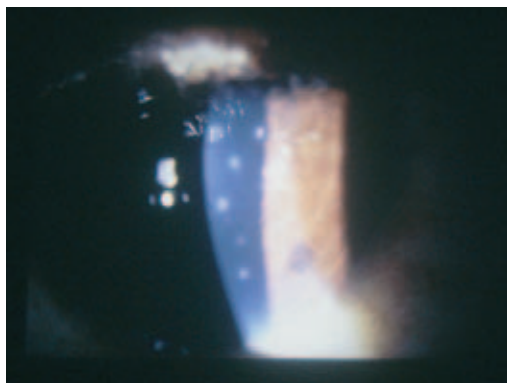


Fig. 2

Cheratite da *Stafilococco aureus* con presenza di infiltrati multipli, di piccole dimensioni.

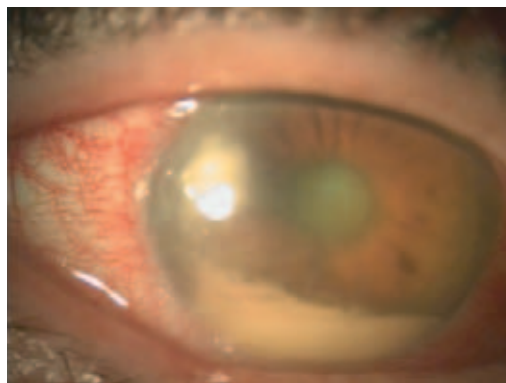


Fig. 3

Cheratite da *Streptococco pneumoniae* con ipopion.

cheratite da *Nocardia* spesso assomiglia ad un'infezione fungina, con un contorno dall'aspetto filamentoso e lesioni satelliti o multifocali.

MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

I micobatteri non tubercolari sono stati inizialmente classificati da Runyon in quattro gruppi in base alla velocità di crescita in coltura e ai caratteri della pigmentazione.

I primi tre gruppi comprendono tutti i micobatteri non-tubercolari a crescita lenta (richiedono circa 2-3 settimane per formare colonie in coltura a temperatura ambiente) a loro volta differenziati in base alla produzione di caroteinoidi pigmentati in:

- Micobatteri fotocromogeni (gruppo I), i quali producono un pigmento giallo solo dopo esposizione a sorgenti luminose.
- Micobatteri scotocromogeni (gruppo II), i quali producono un pigmento giallo anche nelle colture incubate al buio.
- Micobatteri non fotocromogeni (gruppo III), i quali non producono pigmenti o ne producono modeste quantità.

Il quarto gruppo comprende i micobatteri a crescita rapida, intendendosi con tale dizione microorganismi che danno luogo a colonie non pigmentate entro 3-5 giorni.

Di questo gruppo, i *Mycobacterium fortuitum* e i *M. chelonae* (gruppo IV) sono più comunemente associati a malattie oculari, sebbene sia noto che anche i *M.*

marinum, *M. flavescens*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. avium-intracellulare*, *M. asiaticum*, *M. nonchromogenicum*, *M. triviale*, *M. abscessus* e il *M. mucogenicum* causano cheratite infettiva.

I micobatteri non tubercolari sono organismi ubiquitari nel suolo e nell'acqua e sono stati ritrovati nella normale flora della cute, nell'espessorato e nella secrezione gastrica.

La procedura chirurgica più frequentemente associata allo sviluppo di una cheratite da micobatteri non tubercolari è la LASIK. Più precisamente il rischio di sviluppare una cheratite microbica postLASIK è di 1 caso su 1000-5000, anche se l'incidenza reale è al momento ancora sconosciuta. La fonte dell'infezione nei casi isolati è di solito sconosciuta. Quasi in tutti i casi sono presenti infiltrati a livello dell'interfaccia, elemento che implica l'introduzione dell'organismo nell'intraoperatorio. Tuttavia non può essere esclusa l'esposizione ambientale postoperatoria. Durante la procedura chirurgica l'esposizione diretta dello stroma corneale permette agli organismi a bassa virulenza di bypassare la superficie oculare normale e i meccanismi di difesa epiteliale. Nel postoperatorio la presenza del *flap* può impedire alla terapia antibiotica di penetrare e permettere quindi la diffusione dell'infezione lungo l'interfaccia. Fattori di rischio aggiuntivi che possono predisporre allo sviluppo di cheratiti da micobatteri non tubercolari, in pazienti sottoposti a LASIK, comprendono un'eccessiva manipolazione chirurgica del *flap*, difetti epi-

teliali e una precedente cheratotomia radiale.

La cheratite da micobatteri non tubercolari è spesso associata con un corredo sintomatologico ritardato, il dolore severo può svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l'esposizione al microorganismo. Le lesioni possono essere singole o multifocali con reazione variabile a livello della camera anteriore.

Un ritardo nella diagnosi è dovuto ad un decorso clinico protratto ed alla difficoltà di isolare l'organismo.

PSEUDOMONAS

Lo *Pseudomonas aeruginosa* è il più comune patogeno Gram- isolato dalle ulcere corneali e rappresenta la causa più frequente di cheratite associata a lenti a contatto (Fig. 4), caratterizzata da una rapida progressione, dalla presenza di densi infiltrati stromali, dalla suppurazione marcata, dalla necrosi e dalla formazione di descemetocoele fino alla perforazione corneale. La cornea non coinvolta presenta un aspetto «a vetro smerigliato» ed

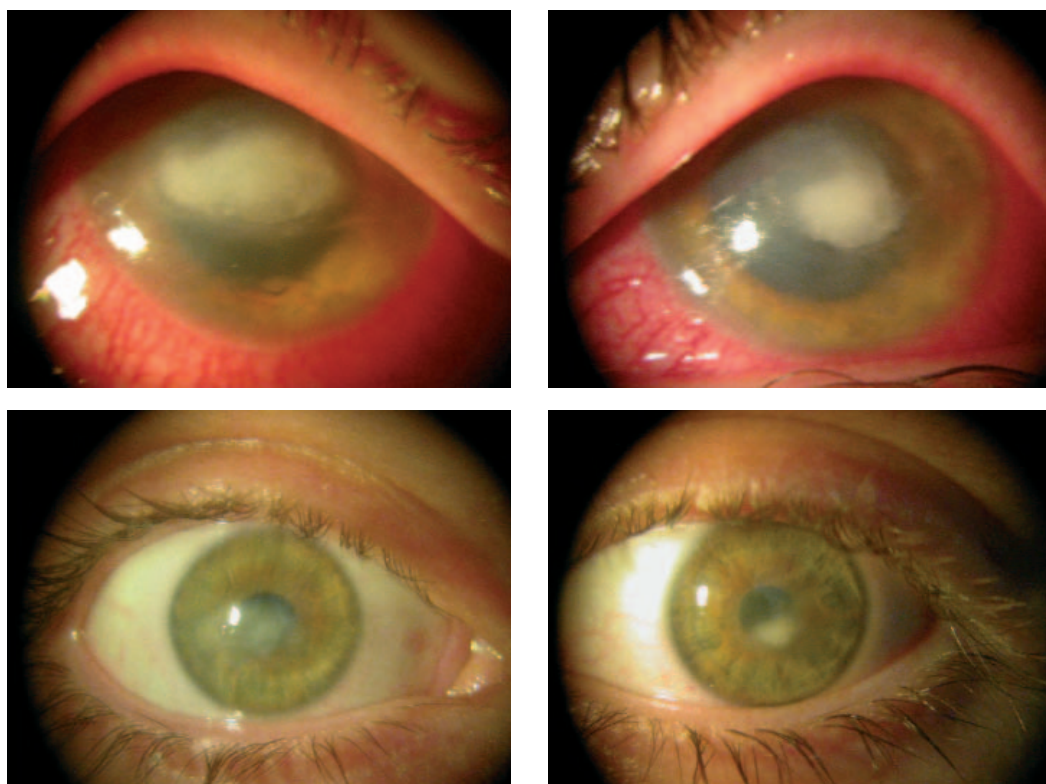


Fig. 4

Cheratite da Pseudomonas aeruginosa bilaterale in giovane portatore di lenti a contatto (in alto). La terapia antibiotica su indicazione dell'antibiogramma ha permesso la risoluzione del quadro clinico esitando in leucomi corneali invalidanti il visus (in basso).

una colorazione grigiastra dell'epitelio periferico. Nonostante la terapia, la cheratite può progredire rapidamente. Talvolta, anche dopo apparenti miglioramenti del quadro clinico, si può verificare una cheratolisi stromale con perforazione. Può essere presente un infiltrato corneale anulare costituito da un accumulo di polimorfonucleati (Fig. 5). Cepi meno virulenti possono causare opacità granulari multiple ed hanno un decorso più benigno.

NEISSERIA

Le cheratiti causate da *N. gonorrhoeae* o *N. meningitidis* presentano di solito un decorso rapidamente progressivo con congiuntivite iperpurulenta e chemosi. Questi microorganismi sono diplococchi intracellulari obbligati Gram-. Le ulcere sono estremamente pericolose perché possono causare rapidamente perforazio-



Fig. 5

Infiltrato corneale necrotico anulare da *Pseudomonas*.

ne corneale. La congiuntivite e la cheratite da *N. gonorrhoeae* necessitano di un trattamento aggressivo con ceftriaxone per via sistemica a causa della loro aggressività e dell'abilità di penetrare attraverso l'epitelio corneale intatto.

BACILLUS

Il *Bacillus cereus*, un bacillo Gram+, è causa di una cheratite rapida e aggressiva. La cheratite da *B. cereus* è caratterizzata da un infiltrato stromale anulare con una rapida progressione verso lo stroma. La perforazione corneale e l'estensione intraoculare con distruzione dei tessuti è mediata da specifiche esotossine.

CHERATOPATIA CRISTALLINA INFETTIVA

Questo quadro patologico è caratterizzato da un'inflammatione stromale minima con opacità aghiformi che possono trovarsi a tutti i livelli dello stroma corneale, con aspetto a fiocco di neve (Fig. 6). Gli agenti eziologici più frequenti sono gli Streptococchi α -emolitici. Altri possibili agenti eziologici sono rappresentati dallo *S. pneumoniae*, dallo *S. epidermidis*, dal *Peptostreptococcus*, dall'*H. aphrophilus* e dallo *Pseudomonas* e da Gram- come l'*Acinetobacter*, il *Citrobacter*, l'*Enterobacter* e lo *Stenotrophomonas*. Ne possono essere causa anche il *Mycobacterium fortuitum*, la *C. albicans* ed altri miceti. Gli organismi invadono la cornea e

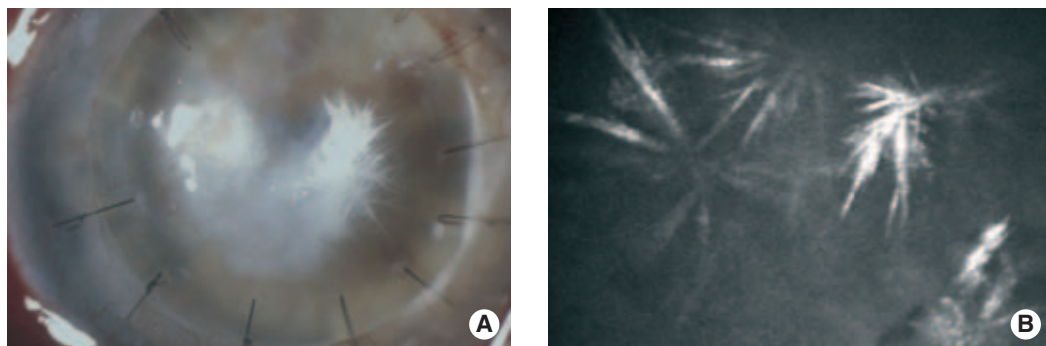


Fig. 6

Cheratopatia cristallina infettiva. A) Questo quadro patologico è caratterizzato da un'inflammatione stromale minima con opacità aghiformi che possono trovarsi a tutti i livelli dello stroma corneale, con aspetto a fiocco di neve. Gli agenti eziologici più frequenti sono gli Streptococchi α -emolitici. Numerosi altri agenti eziologici batterici e fungini possono esserne causa. Il trapianto di cornea è una causa predisponente. L'inflammatione è modesta e il paziente può essere asintomatico. B) L'immagine confocale evidenzia la forma aghiforme degli infiltrati.

si replicano, causando una risposta immunitaria dell'ospite modesta. Le colonie di batteri crescono nella cornea tra le lamelle dello stroma corneale, così che le cheratiti si visualizzano nello stroma come strutture lineari o simili a cristalli. Contrariamente alle altre ulcere corneali batteriche, la cheratopatia cristallina infettiva, di solito, presenta un epitelio sano e non è associata con una severa inflammatione stromale. I fattori che alterano la risposta infiammatoria dell'ospite sono una precedente chirurgia (spesso questo quadro clinico si verifica in un lembo trapiantato) l'uso di lenti a contatto, l'uso cronico di corticosteroidi topici e l'abuso di anestetici. La diagnosi definitiva richiede l'isolamento dell'agente eziologico. Per ottenere un adeguato campione corneale è necessario l'uso di un 25 gauge o l'esecuzione di una biopsia corneale.

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

La conferma della natura infettiva di un infiltrato corneale e l'identificazione definitiva dell'organismo causale possono essere ottenute solo tramite esami microbiologici specifici (colorazioni e colture). Solitamente, la maggior parte dei casi di cheratiti batteriche si risolvono con terapia empirica e vengono gestite senza l'aiuto degli esami di laboratorio. In pratica, un'identificazione specifica dell'organismo infettivo e i dati di sensibilità all'antibiotico sono utili nel caso di fallimento della terapia antibiotica iniziale per intraprendere una terapia mirata. Le colture sono indicate, generalmente, in caso di infiltrati corneali di grandi dimensioni, che si estendono dallo stroma medio allo stroma profondo, cronici o non rispondenti ad una terapia ad ampio spettro, che

presentano segni clinici suggestivi di cheratite microbica, fungina, amebica o da micobatteri. In aggiunta, le colture sono utili per modificare la terapia in pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale. L'ipopion associato con le cheratiti batteriche è di solito sterile e campioni di acqueo e di vitreo non devono essere prelevati per evitare l'inoculazione intraoculare dei microorganismi, eccetto il caso in cui si sospetti un'endofalmitite.

COLTURA

Il materiale corneale da mettere in coltura può essere facilmente ottenuto alla lampada a fessura con anestesia topica. L'anestetico più indicato è la proparacaina idrocloride 0,5% per i minimi effetti inibitori sugli organismi. L'uso di altri anestetici topici, come la tetracaina, può ridurre in maniera significativa la scoperta dei microorganismi a causa dei suoi effetti batteriostatici. Il materiale corneale è ottenuto dai bordi dell'area interessata mediante una spatola o lama. Un

piccolo trapano può essere necessario per ottenere un'adeguata biopsia corneale per ulcere con coinvolgimento stromale profondo. Campioni multipli dei bordi delle ulcere sono spesso richiesti per ottenere la maggiore quantità possibile di materiale da mettere in coltura. Le raschiature dovrebbero essere adagate su un vetrino per le colorazioni e direttamente applicate su terreni di coltura, sia su piastra sia su brodo, per aumentare al massimo la possibilità di crescita. Se ciò non è possibile i campioni devono essere messi in mezzi di trasporto. In entrambi i casi le colture devono essere immediatamente incubate o portate prontamente in laboratorio. Le colture di lenti a contatto, di contenitori per lenti a contatto e soluzioni associate possono essere utili nel caso in cui si sospetti l'*Acanthamoeba* o nel caso in cui le colture risultino negative. Colture di materiale proveniente da palpebre e congiuntiva spesso non sono necessarie per la loro bassa sensibilità e specificità. I mezzi di coltura utilizzati in caso di cheratite batterica sono numerosi (Tab. III). L'agar sangue è il mezzo stan-

TABELLA III

ESAME COLTURALE

Mezzo

Agar sangue
 Agar cioccolato
 Brodo tioglicato
 Agar destrosio di Sabouraud
 Agar Lowenstein-Jensen
 Thayer-Martin

Organismi

Batteri aerobi
Hemophylus, Neisseria, Moraxella
 Batteri aerobi, anaerobi
Nocardia
 Micobatteri non tubercolari
Neisseria gonorrhoeae

dard usato per isolare i batteri aerobi a 35 °C. Questo permette la crescita anche di funghi saprofiti e di *Nocardia* a temperatura ambiente. L'agar è derivato dall'alga marina con un'aggiunta dal 5 al 10% di cellule ematiche rosse. L'agar cioccolato è incubato a 35 °C con carbone diossido (CO₂) al 10% per isolare organismi facoltativi. Viene preparato mediante denaturazione con calore del sangue per procurare emina e difosfopiridina nucleotide per la crescita di *Haemophilus*, *Neisseria* e *Moraxella*. Il brodo tioglicato è un mezzo liquido ed è incubato a 35 °C per i batteri aerobi ed anaerobi. L'agar destrosio Sabouraud è incubato a temperatura ambiente per permettere di isolare funghi e *Nocardia*. Il mezzo di coltura Lowenstein-Jensen incubato a 35 °C è usato in maniera specifica per isolare i micobatteri. Il mezzo di coltura di Thayer-Martin è un agar cioccolato speciale, selettivo, chimicamente arricchito che permette di isolare la *N. gonorrhoeae* sopprimendo la crescita di altri batteri inibitori e di funghi. Il brodo di infusione cervello-cuore, incubato con neopeptone in una piastra *shaker* a temperatura ambiente, è usato specificamente per funghi filamentosi e lieviti. Se la quantità di campione è limitata una inoculazione singola nell'agar cioccolato o brodo tioglicato può essere sufficiente. Per colture aerobiche di campioni oculari la cornea deve essere tenuta in osservazione per 7 giorni, mentre per colture anaerobiche dai 7 ai 14 giorni, prima di accertarsi della negatività del campione. Colture micobatteriche e fungine devono

protrarsi per 4-6 settimane.

Nel caso in cui le colture risultino negative l'oculista può stimare opportuno sospendere la terapia antibiotica per 12-24 ore e quindi procedere ad una seconda coltura. La sospensione temporanea degli antibiotici, prima di ripetere la coltura, può aumentare la crescita in coltura. La mancanza di una risposta clinica favorevole, specialmente nel caso di risultati colturali precedenti negativi, suggerisce la necessità di una nuova coltura e/o di una biopsia corneale.

COLORAZIONI

I patogeni microbici possono essere classificati esaminando campioni colorati di raschiature corneali. La colorazione di Gram viene usata di routine per colorare i campioni corneali. La colorazione può confermare la presenza di microorganismi con una sensibilità del 55-79%. Può essere utile per distinguere batteri dai miceti. I batteri Gram+ fissano il complesso viola genziana iodina e appaiono color porpora-bluastro. I batteri Gram- perdono il complesso viola-genziana iodina tramite decolorazione con acido alcolico e appaiono rosa quando vengono controcolorati con safranina.

La colorazione di Giemsa è primariamente usata per distinguere i tipi di cellule infiammatorie e le inclusioni intracitoplasmatiche. Nelle cheratiti microbiche può distinguere i batteri dai funghi. I batteri appaiono neri-bluastri e i funghi appaiono purpurei o bluastri. I corpi in-

clusi di *Acanthamoeba* e *Clamidia* possono essere identificati tramite la colorazione di Giemsa. La colorazione acridina arancio è utile come *screening*. E' una colorazione fluorocromatica che si lega all'acido ribonucleico. I microorganismi diventano di colorazione arancio fluorescente, mentre le cellule epiteliali e i polimorfonucleati diventano di colorazione verde fluorescente. Il microscopio ad epifluorescenza è necessario per visualizzare organismi e cellule. Gli organismi che possono essere visualizzati con acridina arancio includono batteri, funghi, *Acanthamoeba* e micobatteri. In seguito all'identificazione di un potenziale patogeno con acridina arancio, possono essere utilizzate altre colorazioni per caratterizzarlo. L'acridina arancio può essere sovracolorata con colorazione di Gram o con altre colorazioni come il calcofluoro bianco senza decolorazione. L'acridina arancio predice i risultati della coltura nel 71-84% dei casi ed è più sensibile della colorazione di Gram. Il calcofluoro bianco, un altro colorante fluorocromatico, lega la chitina e la cellulosa nella parete cellulare dei funghi e le cisti di *Acanthamoeba*. Questi microorganismi appaiono di color verde lucido al microscopio ad epifluorescenza. Le colorazioni carbol-fucsina o di Ziehl-Neelsen sono usate per l'identificazione di micobatteri, *Actinomyces* o *Nocardia*. Alcuni di questi organismi contengono una specifica frazione lipidica resistente alla decolorazione con acidi minerali dopo colorazione con carbol-fucsina basica. I micobatteri sono acidi. I *Nocardia* sono va-

riabilmente colorabili, mentre gli *Actinomyces* non sono acidi.

TEST DI SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI

Gli organismi che possono essere considerati non patogeni in un laboratorio generale possono tuttavia essere patogeni corneali. Gli antibiotici scelti per i test di sensibilità devono essere appropriati ed includono agenti disponibili per preparazioni oftalmiche topiche. Le tecniche standard di diffusione su piastra o microdiluizione sono i metodi di laboratorio preferiti per testare la suscettibilità dei batteri oculari isolati. Tuttavia, i risultati della diffusione su disco si riferiscono ai livelli di farmaco nel siero piuttosto che alle alte concentrazioni raggiungibili nei tessuti oculari. La concentrazione minima inibitoria (MIC) può fornire informazioni più utili per le cheratiti batteriche. Questa approssima i livelli del farmaco nel sito di infezione basandosi su dati sperimentali.

ALTRI ESAMI DIAGNOSTICI

La biopsia corneale può essere indicata in caso di ulcere non rispondenti a terapia medica o se le colture sono risultate negative in più di un'occasione e il quadro clinico continua ad essere fortemente suggestivo per un processo infettivo. Può essere indicata se l'infiltrato è localizzato nello stroma medio o profondo con il

tessuto sovrastante non coinvolto o con infiltrati non suppurativi che forniscono poco materiale tramite il raschiamento. Il campione da biopsia deve essere almeno 1-2 mm di diametro per assicurare che il tessuto ottenuto comprenda il bordo dell'ulcera e deve essere largo abbastanza in modo da ottenere un campione per la coltura ed uno per l'esame istopatologico. La biopsia deve essere pianificata in concerto con il microbiologo e l'anatomopatologo per assicurare che i campioni vengano maneggiati correttamente e che venga eseguita una buona fissazione del campione. La biopsia deve pervenire al laboratorio in maniera opportuna. La biopsia può essere escissionale (in caso di lesione periferica) o incisionale (in caso di una lesione larga, centrale). La biopsia può favorire la cicatrizzazione dell'ulcera perché viene asportato il materiale necrotico. La cheratectomia lamellare può essere considerata per lesioni dello stroma medio come nella cheratopatia infettiva cristallina o per lesioni stromali profonde come nelle cheratiti fungine. Nel caso di un ascesso corneale profondo, con cornea sovrastante chiara, la biopsia deve essere presa al di sotto del *flap* lamellare. L'alternativa alla biopsia consiste nel passare un filo di sutura sterile attraverso l'infiltrato e mettere in coltura la sutura.

La citologia ad impressione è stata impiegata come tecnica diagnostica per molte patologie della superficie oculare. Un filtro millipori viene premuto sulla cornea o sulla congiuntiva per rimuovere le cellule dalla superficie dell'epitelio.

Può facilitare l'identificazione dell'organismo raccogliendo gli acidi nucleici microbici per l'esame microbiologico molecolare o raccogliendo gli antigeni microbici per l'immunoistochimica.

La PCR e le tecniche di immunodiagnostica, insieme allo *scraping* corneale o alla biopsia, sono potenzialmente utili, ma non sono sempre disponibili.

La microscopia confocale è una nuova metodica diagnostica in vivo non invasiva fondamentale per la diagnosi di cheratiti microbiche. Fornisce un'immagine in tempo reale della cornea in quattro dimensioni. La microscopia confocale è stata utilizzata per distinguere alcuni agenti eziologici rari come l'*Acanthamoeba* o i funghi. Tuttavia la risoluzione del microscopio confocale attualmente disponibile limita il suo uso come metodica diagnostica per le cheratiti batteriche.

LA TERAPIA

La diagnosi e la terapia precoce in caso di cheratite batterica sono fondamentali per prevenire una perdita permanente dell'acuità visiva. Il rischio di cheratite batterica può essere ridotto evitando o correggendo i fattori predisponenti. Al fine di prevenire l'infezione, è importante l'educazione dei portatori di lenti all'igiene e all'uso, l'utilizzo di occhiali di protezione durante le attività sportive o le altre attività lavorative ad elevato rischio di trauma, l'informazione dei pazienti a rischio riguardo i segni e i sintomi, il trattamento delle patologie della

superficie oculare. Le strategie terapeutiche devono mirare a risolvere l'infezione e l'infiammazione corneale associata. La maggior parte dei pazienti con cheratiti batteriche può essere trattata senza bisogno di ricovero. L'ospedalizzazione può essere necessaria quando la *compliance* del paziente è scarsa, se la sintomatologia dolorosa è molto spiccata o se è necessario l'intervento chirurgico.

La gestione terapeutica iniziale, di solito, prevede l'uso di antibiotici topici in collirio che sono in grado di raggiungere alti livelli tissutali e rappresentano il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi di cheratiti batteriche. Le pomate oftalmiche possono essere utili nelle forme meno severe, prima che il paziente vada a dormire e come terapia aggiuntiva. L'iniezione sottocongiuntivale di antibiotici può essere utile nei casi in cui vi sia pericolo imminente di coinvolgimento sclerale, di perforazione corneale e nei casi in cui non si abbia una buona *compliance* con la terapia convenzionale. Gli antibiotici per via sistemica sono raramente necessari, ma lo possono diventare in caso di cheratiti severe con estensione del processo infettivo intraoculare o alla sclera o con pericolo imminente di perforazione. La terapia sistemica è necessaria, invece, in caso di cheratite da *Neisseria gonorrhoeae* per il suo decorso drammatico e per l'interessamento spesso sistemico. Sono talvolta usati dischi di collagene o lenti a contatto imbevute in antibiotici, che possono aumentare la liberazione del farmaco. Questi possono essere utili nel caso si sia verificato

un ritardo nell'inizio della terapia, ma queste metodiche non sono state completamente studiate in termini di rischio potenziale di tossicità. In aggiunta, i dischi di collagene e le lenti a contatto possono spostarsi o essere persi, portando ad interruzione della terapia. In casi selezionati la scelta della terapia iniziale viene fatta in base ai risultati ottenuti dalle colorazioni. Antibiotici topici ad ampio spettro, come i fluorochinoloni, vengono utilizzati inizialmente come trattamento empirico delle cheratiti batteriche. Per forme severe di cheratiti, è raccomandata una dose di attacco ogni 5-15 minuti per la prima ora, seguita da applicazioni ogni 15 minuti-1 ora. Per quadri meno severi è appropriato un regime terapeutico più blando. Agenti cicloplegici possono essere utili per ridurre il fastidio dovuto a spasmo del corpo ciliare, per controllare la sintomatologia dolorosa e per diminuire la formazione di sinechie. Si è mostrata efficace la combinazione di fluorochinoloni con altri antibiotici. Alcuni patogeni (p.es. Streptococchi e anaerobi) rispondono in maniera variabile alla terapia con fluorochinoloni e la prevalenza della resistenza nei confronti dei fluorochinoloni è in aumento. La combinazione con altri antibiotici topici (p.es. gli aminoglicosidi di ultima generazione) è una valida alternativa da considerare in caso di infezioni severe o per occhi che non rispondono al trattamento con i fluorochinoloni in monoterapia. La frequenza dei controlli, in pazienti con cheratite batterica, dipende dalla gravità della patologia, ma in molti

casi è opportuno almeno un controllo al giorno fino al miglioramento del quadro clinico o comunque alla stabilizzazione del quadro.

L'approccio terapeutico a una cheratite batterica può essere sostanzialmente empirico, guidato dai risultati colturali o basato sul caso clinico.

L'approccio empirico è basato su colture e dati di sensibilità precedenti, senza effettuare esami microbiologici. Gli oculisti che seguono questo approccio utilizzano antibiotici ad ampio spettro per assicurare un trattamento efficace nei confronti di tutti i potenziali agenti patogeni. La cefazolina o la vancomicina sono utilizzati per i Gram+ e la tobramicina o il ceftazidime per i Gram-. Tuttavia, l'uso prolungato e non specifico di questi antibiotici può causare fastidio oculare e tossicità epiteliale, anche se gli aminoglicosidici di ultima generazione, come la netilmicina, presentano un profilo di sicurezza maggiore soprattutto se in preparazione monodose. Un'importante introduzione nell'ambito dell'approccio clinico è stata l'utilizzo dei fluorochinoloni, che possiedono uno spettro più potente e più ampio. Essi sono attivi contro i batteri aerobi Gram- e contro molti batteri Gram+, inclusi gli Stafilococchi meticillina - resistenti. Tuttavia, vi sono potenziali lacune nello spettro antibatterico della monoterapia con fluorochinoloni. La terapia a base di cefalosporina o vancomicina è preferibile nei casi di sospetta infezione streptococcica. Nel passato la monoterapia con fluorochinoloni era generalmente raccomandata nelle chera-

titi da *Pseudomonas* nei portatori di lenti a contatto. Recentemente è stato riportato un aumentato numero di ceppi di *P. aeruginosa* ciprofloxacina-resistenti, quindi la terapia con fluorochinoloni deve essere messa in atto con cautela in caso di cheratiti causate da *Pseudomonas*. Studi recenti condotti *in vitro* su microrganismi isolati da infezioni oculari mostrano l'efficacia della netilmicina verso batteri Gram+ e Gram- compreso lo *P. aeruginosa*, concludendo che questo aminoglicoside di ultima generazione costituisce una buona scelta nel trattamento empirico delle infezioni della superficie oculare (Bonfiglio G, et al. *Chemotherapy* 2001;47:117-122). I vantaggi di questo approccio sono rappresentati dalla comodità e dall'efficacia. Uno studio ha riportato che negli Stati Uniti circa il 50% dei pazienti con cheratite microbica è stato sottoposto a terapia senza essere sottoposto ad esami colturali. Solo il 6,3% di questi pazienti non ha risposto in maniera positiva alla terapia e ha necessitato di ulteriori approfondimenti. Questo studio ha dimostrato che le colture ottenute dopo una terapia antibiotica non efficace erano positive per i batteri e le colture si sono dimostrate utili per decidere la successiva terapia. Uno svantaggio importante di questo approccio è che non possono essere estrapolati dati epidemiologici su cui basarsi per casi futuri di cheratite, né informazioni riguardanti l'emergenza di ceppi resistenti a specifici farmaci.

Nell'approccio terapeutico guidato dalle colture i prelievi corneali vengono ef-

fettuati in tutti i casi di cheratiti microbiche. La terapia può essere iniziata sulla base dei dati clinici ed epidemiologici e può essere modificata, in seguito, in base ai risultati delle colture. Il maggiore svantaggio di questo tipo di approccio terapeutico è dovuto alla scomodità e al costo elevato. Le colture di campioni corneali risultano positive solo nel 60% dei casi. La sensibilità agli antibiotici è di solito ricavata dalle concentrazioni terapeutiche nel siero più che dalle concentrazioni oculari di questi farmaci. Si verifica spesso una discrepanza tra sensibilità in vitro e risposta clinica. E' stato suggerito che se potesse essere impiegato di routine il metodo della sensibilità cornea-specifica, la decisione clinica e la scelta degli antibiotici da utilizzare sarebbe grandemente facilitata. In pazienti parzialmente trattati può essere necessario sospendere il trattamento prima di ottenere i campioni corneali per la coltura in modo da diminuire i casi di falsi negativi. La durata della sospensione della terapia dipende dai tipi di antibiotici utilizzati e dalla frequenza con la quale sono stati utilizzati. Se gli antibiotici sono stati utilizzati una volta all'ora o più frequentemente, la medicazione deve essere sospesa per 12-24 ore prima di ottenere i campioni corneali da esaminare in laboratorio. Invece se gli antibiotici sono stati utilizzati molto meno frequentemente può non essere necessario sospendere il trattamento prima di eseguire la coltura. Nell'**approccio basato sul caso clinico** gli oculisti prelevano campioni corneali prima di iniziare la terapia solo in caso di

cheratiti che presentano ulcere che coinvolgono l'asse visivo (la parte centrale della cornea) o in caso di ulcere ampie e profonde. I test di coltura/sensibilità vengono eseguiti in caso di cheratiti associate a traumi o a contaminazione con vegetali o con acqua contaminata. Per ulcere piccole e periferiche è generalmente accettabile iniziare la terapia senza eseguire colture corneali. Gli antibiotici ad ampio spettro sono scelti in base a dati epidemiologici preesistenti. In caso di ulcere centrali, ampie e profonde, gli antibiotici devono essere scelti in base agli esami microbiologici. Questo approccio è pratico, perché l'ulcera corneale centrale ha la tendenza ad essere più severa e a compromettere il visus rispetto all'ulcera periferica. In questo tipo di approccio è quindi possibile registrare dati epidemiologici.

GLI ANTIBIOTICI

CEFALOSPORINE

Come le penicilline, le cefalosporine contengono un anello β -lattamico che è necessario per l'attività battericida. Il nucleo delle cefalosporine è un acido 7 aminocefalosporanico, che è resistente all'azione delle penicillasi prodotte dagli Stafilococchi.

La cefazolina, che possiede un'attività eccellente contro i Gram+ e minima tossicità dopo somministrazione topica, è stata la cefalosporina di prima generazione più utilizzata per le cheratiti batteriche. Viene usata molto frequentemente

in combinazione con altri agenti contro Gram- per assicurare un'ampia copertura per le cheratiti polimicrobiche o se gli agenti eziologici sono sconosciuti.

Il ceftazidime è una cefalosporina di terza generazione dotata di attività anti-pseudomonas. Viene utilizzata nelle cheratiti da *Pseudomonas* resistenti agli aminoglicosidi o ai fluorochinolonici. Il ceftazidime ha anche attività contro i Gram+. Gli antibiotici topici β -lattamici non sono mai stati disponibili in commercio perché essi sono instabili in soluzione e tendono a decomporsi nel giro di alcuni giorni o settimane. Una preparazione nuova deve essere preparata ogni 4-5 giorni.

GLICOPEPTIDI

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico dotato di attività contro gli Stafilococchi penicillina-resistenti. Il suo effetto battericida è correlato all'inibizione della sintesi del peptidoglicano durante la formazione della parete batterica. E' attiva principalmente contro i Gram+ e rimane uno degli antibiotici più potenti contro lo *S. aureus* meticillina-resistente e gli Stafilococchi coagulasi-negativi. La vancomicina deve essere riservata agli Stafilococchi cefalosporina-resistenti. Gli Streptococchi (inclusi i ceppi penicillina-resistenti) sono molto suscettibili alla vancomicina. La vancomicina ha un'eccellente attività contro una varietà di altri bacilli Gram+ tra cui i *Clostridia*, i *Corynebacteria*, i Bacilli,

L. monocytogenes, gli *Actinomyces* e i Lactobacilli.

AMINOGLICOSIDI

Gli aminoglicosidi hanno un'affinità selettiva nei confronti delle subunità 30-S e 50-S per produrre un complesso non funzionale 70-S che facilita l'inibizione della sintesi delle proteine batteriche. Gli aminoglicosidi possiedono un'attività battericida contro i bacilli Gram- aerobi e facoltativi. Alcuni aminoglicosidi sono attivi contro lo *P. aeruginosa*, tra questi la tobramicina, la gentamicina, l'amikacina e la netilmicina. Per severe cheratiti da *Pseudomonas* gli aminoglicosidi possono essere combinati con una cefalosporina anti-*Pseudomonas*. Per le cheratiti da *Nocardia* l'amikacina rimane il farmaco di scelta. Sebbene in commercio siano disponibili preparazioni aminoglicosidiche adatte per le cheratocongiuntiviti medie-moderate, molti oculisti preferiscono usare preparazioni a maggiore concentrazione per forme severe di cheratiti batteriche. Tra gli aminoglicosidi di ultima generazione si segnala la netilmicina sia per il suo ampio spettro di azione sia per la sua scarsa citotossicità, soprattutto nei casi clinici in cui la superficie oculare risulti alterata.

MACROLIDI

I macrolidi contengono un anello lattamico macrociclico al quale sono legate una

TABELLA IV

USO DEGLI ANTIBIOTICI IN RELAZIONE AL MICROORGANISMO IDENTIFICATO	
Nessun organismo identificato	Cefazolina + Aminoglicoside o Fluorchinolonici
Cocchi Gram+	Cefazolina Vancomicina
Bastoncelli Gram-	Aminoglicoside Ceftazidime Fluorchinolonici
Cocchi Gram-	Ceftriaxone Ceftazidime Fluorchinolonici
Micobatteri non tubercolari	Amikacina Claritromicina
<i>Nocardia</i>	Amikacina Trimethoprim/ Sulfametossazolo

o più molecole di deossizuccheri. I macrolidi sono agenti batteriostatici che inibiscono la sintesi proteica legandosi reversibilmente alle subunità ribosomiali 50-S dei microorganismi sensibili.

L'eritromicina possiede un ampio spettro di attività, in particolar modo contro la maggior parte dei batteri Gram+ ed alcuni Gram-. L'eritromicina può avere sia attività batteriostatica che battericida, ciò dipende dalla concentrazione del farmaco, dalla suscettibilità dell'organismo, dall'andamento della crescita e dal sito di inoculo. *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* sono entrambi molto suscettibili all'eritro-

micina con occasionali ceppi resistenti. L'eritromicina ha generalmente una buona attività contro la maggior parte degli *S. viridans* e anaerobi. Ha attività variabile contro gli Enterococchi, gli *Actinomyces*, i *Nocardia*, le *Chlamydia* ed alcuni micobatteri non tubercolari. Molti *S. aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi sono suscettibili all'eritromicina anche se stanno aumentando i casi di resistenza. Molti ceppi di *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis* sono suscettibili all'eritromicina. Molti ceppi di *H. influenzae* sono solo moderatamente suscettibili. L'eritromicina è raramente indicata nel caso di infezioni da batteri Gram-. Infatti, la maggior parte dei bacilli aerobi Gram- sono resistenti all'eritromicina. Le pareti cellulari della maggior parte dei bacilli Gram- prevengono la diffusione passiva dell'eritromicina all'interno della cellula. La pomata oftalmica a base di eritromicina è uno degli antibiotici più tollerati e meno tossici, usato comunemente nei quadri di blefarite. Tuttavia, la sua penetrazione a livello corneale non è ottimale a causa della perdita di solubilità e di biodisponibilità. I macrolidi di nuova generazione compresi l'azitromicina, la claritromicina e la roxitromicina raggiungono livelli tissutali più alti e sono più indicati per il trattamento dei patogeni intracellulari, come la *C. trachomatis* e i micobatteri non tubercolari. Le sospensioni topiche di claritromicina e azitromicina sono state utilizzate per il trattamento di infezioni causate da micobatteri non tubercolari. A causa della loro scarsa solubilità e della loro limitata penetrazione a livello corneale, le prepa-

razioni topiche dei macrolidi di ultima generazione possono avere un ruolo limitato nel trattamento delle cheratiti batteriche.

FLUOROCHINOLONI

L'azione battericida dei fluorochinoloni è dovuta all'inibizione della DNA girasi batterica e della topoisomerasi IV, che sono enzimi essenziali per la sintesi del DNA batterico. La seconda e la terza generazione di fluorochinoloni come la ciprofloxacina, l'ofloxacina e la levofloxacina sono disponibili sul commercio per uso oftalmico ed hanno spettri d'azione simili, inclusi la maggior parte dei Gram-aerobici e alcuni batteri Gram+. I primi due agenti (ciprofloxacina e ofloxacina) sono stati testati in studi clinici per comparare la loro efficacia con quella degli antibiotici convenzionali. Non è stata notata alcuna differenza tra l'efficacia degli altri antibiotici e quella dei fluorochinoloni nell'ambito delle patologie oculari. Tra gli agenti patogeni, si è notato che lo *S. pneumoniae* rispondeva meno ai fluorochinoloni che alle cefazoline. Altri organismi che hanno risposto meno favorevolmente alla monoterapia con fluorochinoloni sono lo *S. viridans*, lo Streptococco anaerobio nella cheratopatia infettiva del cristallino, lo *S. aureus* meticillina-resistente, lo *Pseudomonas non-aeruginosa* e gli anaerobi. Gli effetti collaterali legati all'uso dei fluorochinoloni sono limitati. Sono stati riportati casi di depositi cristallini corneali in seguito all'uso di ciprofloxacina o norfloxacina. Questi precipi-

tati corneali si ritrovano più frequentemente in occhi di pazienti trattati con ciprofloxacina, in quanto la ciprofloxacina è meno solubile a pH fisiologico. Tuttavia questi depositi non diminuiscono gli effetti antimicrobici. L'ampio uso dei fluorochinoloni, in monoterapia, ha posto il problema di ceppi di microorganismi resistenti. Infatti è stato riportato un aumento della resistenza nei confronti dei fluorochinoloni della *P. aeruginosa* e di organismi Gram+ come lo *S. aureus* e gli Streptococchi. Inoltre è stato riportato che le cheratiti batteriche trattate con fluorochinoloni hanno un rischio maggiore di complicarsi con una perforazione corneale rispetto alle cheratiti trattate con altri antibiotici. Sono state attribuite all'uso di fluorochinoloni anche alterazioni del collagene corneale e delle funzioni dei cheratociti.

E' stata creata una quarta generazione di fluorochinoloni, come la gatifloxacina e la moxifloxacina, con uno spettro d'azione ancora più ampio per combattere i ceppi resistenti. La gatifloxacina e la moxifloxacina hanno uno spettro di attività più ampio, una potenza maggiore e una maggiore capacità di contrastare i ceppi resistenti. I fluorochinoloni di terza generazione agiscono sulla DNA girasi nel caso dei Gram- e sulla topoisomerasi IV nel caso dei Gram+. Al contrario, nei fluorochinoloni di quarta generazione c'è un gruppo metossile (OCH₃), che sostituisce il C₈ della struttura di base dei fluorochinoloni di terza generazione, aumentando l'attività antibatterica dei fluorochinoloni di quarta generazione. Il

gruppo C₈-metossile può legare sia la DNA girasi che la topoisomerasi IV nei Gram+. E' più difficile che si abbia una resistenza nei confronti dei fluorochinoloni di quarta generazione in quanto si devono verificare due mutazioni simultanee invece di una. Il risultato di questo doppio meccanismo d'azione (azione sulla DNA-girasi e sulla topoisomerasi IV) è un'aumentata efficacia nei confronti dei Gram+ con una minore predisposizione dei batteri a sviluppare mutazioni e resistenza ai farmaci, rispetto a quanto succedeva con le precedenti generazioni di fluorochinoloni. Infatti i batteri, che hanno sviluppato resistenza nei confronti dei fluorochinoloni di terza generazione, spesso rispondono al trattamento con fluorochinoloni di quarta generazione. Oltre alla maggiore efficacia nei confronti degli organismi Gram+, in particolar modo nei confronti degli Stafilococchi e Streptococchi, i fluorochinoloni C₈-metossile sono efficaci anche nei confronti delle infezioni da micobatteri non tubercolari e da *Nocardia*.

SULFONAMIDI E TRIMETOPRIM

I sulfonamidi hanno una struttura simile a quella dell'acido paraaminobenzoico (PABA). Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione competitiva della sintesi batterica di acido folico. I sulfonamidi sono farmaci batteriostatici a concentrazioni terapeutiche; sono attivi contro Gram+ e Gram-. Tuttavia anche tra patogeni sensibili a questa classe di farmaci

la sensibilità può variare. E' consigliabile utilizzare antibiotici in monodose per eliminare gli effetti tossici dovuti al conservante presente nella formulazione multidose. Molti batteri possono diventare resistenti ai sulfonamidi a causa dell'instaurarsi di una resistenza cromosomica o plasmide-mediata. I sulfonamidi topici non rappresentano farmaci di prima scelta per la maggior parte delle cheratiti batteriche. Tuttavia i sulfonamidi sono utilizzati convenzionalmente per le cheratiti da *Nocardia*, anche se è stato dimostrato che in questo tipo di cheratite è di gran lunga più efficace la combinazione trimetoprim-sulfametossazolo. Il trimetoprim è una 2,4-diamino-pirimidina che inibisce la sintesi batterica dell'acido folico. Il trimetoprim è spesso utilizzato in combinazione con sulfonamidi per produrre un effetto sinergico antibatterico. Il trimetoprim può avere effetto batteriostatico o battericida, a seconda della situazione clinica. Il trimetoprim è attivo contro molti cocchi Gram+ in vitro, mentre è stata osservata un'aumentata resistenza tra gli Stafilococchi nei confronti di questo farmaco. Il trimetoprim ha solo una minima attività contro gli Enterococchi. *Pseudomonas aeruginosa* e la maggior parte degli anaerobi sono resistenti al trimetoprim.

SELEZIONE E DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

La scelta degli antibiotici deve essere basata sulle strategie iniziali di gestione. A

causa dell'emergenza di *S. aureus* meticillina-resistenti la vancomicina non deve essere utilizzata, di routine, per i Gram+ e deve essere riservata ad infezioni severe o refrattarie ad altre terapie. Allo stesso modo, l'uso della gentamicina o della ciprofloxacina per i bastoncelli Gram- non è raccomandato a causa dell'emergenza di *Pseudomonas* resistenti alla gentamicina o alla ciprofloxacina.

E' difficile standardizzare la frequenza e la durata della terapia con antibiotici topici per ottenere la completa risoluzione delle cheratiti batteriche. Nel caso di ulcere più severe le preparazioni topiche devono essere somministrate ogni 15-30 minuti e, preferibilmente, non meno di una volta all'ora per 6 ore per ottenere una dose di attacco adeguata. Dopo il regime di attacco sono necessarie somministrazioni frequenti e regolari per ottenere un livello terapeutico adeguato. Deve essere attentamente monitorata la *compliance* del paziente. La dose di antibiotici può essere gradualmente scalata per ridurre i rischi degli effetti collaterali legati all'uso di questi farmaci. Non esiste un protocollo preciso per scalare la terapia antibiotica dopo la completa sterilizzazione. La sterilizzazione delle ulcere corneali, di solito, precede la cicatrizzazione epiteliale e la risoluzione dell'infiammazione. E' probabile che una terapia prolungata induca tossicità epiteliale, ritardando, conseguentemente, la cicatrizzazione corneale. L'iniezione sottocongiuntivale di antibiotici si è dimostrata meno efficace in ulcere corneali

sperimentali rispetto agli antibiotici topici. L'uso concomitante di una pomata oculare può ridurre l'assorbimento delle gocce di collirio antibiotico. Pertanto si consiglia l'utilizzo del collirio per la somministrazione ripetuta diurna e la pomata oftalmica per una migliore copertura terapeutica durante la notte. La somministrazione sottocongiuntivale ed endovenosa di antibiotici deve essere considerata solo come terapia addizionale (oltre agli antibiotici topici) nei casi di imminente perforazione corneale o di infezione che si sta diffondendo alla sclera.

MODIFICAZIONE DELLA TERAPIA

La risposta clinica viene valutata al meglio dopo 48 ore di trattamento (*Fig. 7*). Una valutazione più precoce è di solito priva di significato e non è utile per stimare l'efficacia della terapia antibiotica. Nonostante una terapia antibiotica adeguata le cheratiti da *Pseudomonas* e da altri Gram- possono presentare un aumento dell'infiammazione e la distruzione tissutale durante le prime 24-48 ore. In generale, il regime terapeutico iniziale deve essere modificato quando le condizioni oculari non accennano a migliorare né a stabilizzarsi. I segni clinici indicativi di una risposta positiva alla terapia antibiotica comprendono la riduzione del dolore, la demarcazione più netta del contorno dell'infiltrato stromale, la diminuita densità dell'infiltrato stromale, la riduzione dell'edema stromale, dell'infiammazione endoteliale, dell'infiammazione

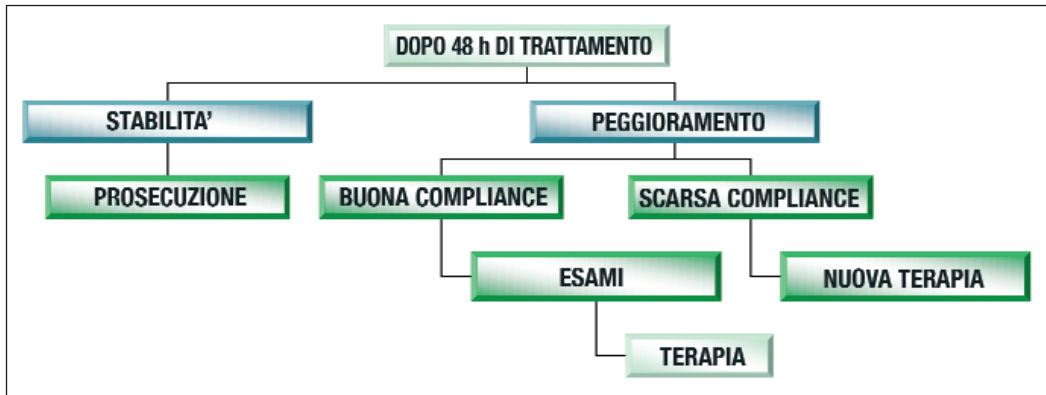


Fig. 7

Algoritmo della gestione di una cheratite batterica.

in camera anteriore e la riepitelizzazione. Il regime terapeutico può essere modificato in base ai risultati delle colture e in base alla sensibilità alla terapia antibiotica, specialmente se il paziente non risponde alla terapia iniziale. Se la risposta clinica è favorevole dopo il trattamento iniziale la terapia non deve essere necessariamente modificata. Il peggioramento del quadro clinico, dopo 48 ore di terapia, indica che i microorganismi non sono sensibili alla terapia in corso o che non vi è *compliance* da parte del paziente. Per casi che non rispondono positivamente alla terapia è necessario sospendere gli antibiotici per almeno 24 ore prima dello *scraping* corneale per aumentare i prodotti per le colture microbiologiche. Il trattamento deve essere quindi modificato in base al risultato della coltura.

Dopo 1 mese di trattamento specifico i segni clinici e la risposta agli antibiotici devono essere riesaminati. Se la risoluzione del quadro clinico è completa la te-

rapia può essere sospesa. Se invece l'ulcera sta ancora progredendo e il precedente esame colturale rimane negativo la terapia deve essere sospesa per almeno 24 ore e deve essere ripetuto l'esame microbiologico. Possono essere richiesti mezzi di coltura o biopsie corneali. Bisogna pensare che possa trattarsi di cause non infettive o che gli agenti eziologici siano rappresentati da micobatteri non tubercolari, *Nocardia* o *Acanthamoeba*.

In caso di un'ulcera che continua a progredire, nonostante una precedente coltura positiva e una terapia appropriata, deve essere sospettata la resistenza di quel ceppo. Devono essere considerate anche le infezioni polimicrobiche che sono state osservate in una percentuale variabile dal 6 al 56%. La sensibilità agli antibiotici deve essere rivalutata per modificare la terapia, se necessario. In caso di una cheratite che non risponde alla terapia appropriata dobbiamo pensare alla tossicità legata all'uso di farmaci o alla

coesistenza di sottostanti problemi di superficie. Ulcere indolenti e che non si chiudono talvolta possono essere migliorate con l'asportazione dello stroma corneale necrotico, con l'uso frequente di lubrificanti e/o con una tarsorrafia temporanea.

TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

Rimane controversa l'opportunità di combinare l'uso degli antibiotici topici e dei corticosteroidi nel trattamento delle cheratiti batteriche.

I corticosteroidi topici possono essere utili solo in alcuni casi di cheratiti batteriche. Il potenziale vantaggio è la soppressione dell'infiammazione e la riduzione della conseguente cicatrizzazione corneale. Tuttavia, i potenziali svantaggi legati all'uso dei corticosteroidi includono lo stimolo della crescita batterica da parte dell'immunosoppressione locale, l'indebolimento della fagocitosi, l'inibizione della sintesi di collagene. Fino ad oggi non esistono prove scientifiche che dimostrino che i corticosteroidi alterano i risultati clinici. I corticosteroidi topici, usati senza antibiotici, peggiorano casi sperimentali di cheratiti da *Pseudomonas* e possono promuovere la recidiva di cheratiti da *Pseudomonas* apparentemente risoltesi. Al contrario, nelle cheratiti da pneumococco la somministrazione di corticosteroidi topici senza l'uso di antibiotici, non peggiora la patologia. In studi prospettici non sono emerse differenze in termini di durata della terapia, acuità

visiva finale e complicanze tra pazienti con cheratiti microbiche trattati con o senza corticosteroidi. Altri studi hanno evidenziato che in pazienti trattati con corticosteroidi topici, prima che fosse loro diagnosticata una cheratite batterica, si è verificato più spesso il fallimento della terapia antibiotica e le complicanze correlate ad essa. Malgrado i rischi, molti studiosi ritengono che l'uso opportuno dei corticosteroidi nel trattamento delle cheratiti batteriche possa essere utile. Lo scopo della terapia con corticosteroidi topici è quello di usarne il minimo dosaggio per sopprimere l'infiammazione e la cicatrizzazione. Un trattamento che porti al successo deve essere iniziato al momento opportuno, dosandolo attentamente, con appropriata copertura antibiotica e monitorandolo attentamente. Se possibile, preferire prodotti formulati in soluzione anziché in sospensione e disponibili in monodose senza conservanti. La *compliance* del paziente e il frequente monitoraggio della pressione intraoculare sono essenziali. Il paziente deve essere esaminato entro 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia corticosteroidica topica. Nei casi in cui l'infiltrato corneale e l'associata cicatrizzazione compromettano l'asse visivo, la terapia corticosteroidica topica può essere aggiunta al regime terapeutico dopo almeno 2-3 giorni di progressivo miglioramento ottenuto con gli antibiotici topici.

Gli antibiotici topici, che sono solitamente usati più frequentemente rispetto ai corticosteroidi in caso di infezioni attive, vengono continuati a livelli elevati

e successivamente a scalare. I corticosteroidi non devono essere utilizzati in cornee con spessore sottile o con imminente pericolo di perforazione a causa dei loro effetti collaterali (attivano gli enzimi collagenolitici e sopprimono la sintesi di collagene).

TERAPIA AGGIUNTIVA

Una terapia aggiuntiva è necessaria nei casi di cheratite batterica in cui l'integrità dell'occhio è compromessa, come in caso di una cornea estremamente sottile, di perforazione imminente o franca, di cheratiti resistenti alla terapia o di endoftalmite. Tra i trattamenti aggiuntivi sono compresi l'applicazione di colla cianoacrilata, di lenti a contatto terapeutiche, la cheratectomia lamellare e la cheratoplastica perforante.

CIANOACRILATO

Il cianoacrilato è stato usato con risultati soddisfacenti per trattare progressivi assottigliamenti corneali, descemetocle e perforazioni corneali. In aggiunta al suo supporto tettonico e agli effetti batteriostatici la colla cianoacrilata può bloccare la cheratolisi, bloccando le proteasi leucocitarie liberate dalla cornea lesionata. Il cianoacrilato può essere utilizzato in caso di perforazioni fino ad un diametro di 2-3 mm. Il tessuto necrotico deve essere rimosso dal letto dell'ulcera prima di applicare la colla. A causa della poten-

ziale tossicità corneale, deve essere applicata la minima quantità di colla necessaria per ricoprire il difetto. A protezione viene poi messa una lente a contatto. Il cianoacrilato viene lasciato in sede fino a che si stacca spontaneamente o fino a quando non venga eseguita una cheratoplastica perforante.

LENTI A CONTATTO TERAPEUTICHE

Dopo l'eradicazione dell'agente eziologico, possono essere applicate delle lenti a contatto per facilitare la riepitelizzazione. La somministrazione di antibiotici deve continuare anche dopo l'applicazione delle lenti a contatto. La lente a contatto terapeutica può funzionare da supporto tettonico o per impedire microperforazioni corneali.

FLAP CONGIUNTIVALE

Si possono utilizzare lembi congiuntivali per curare infezioni che non riescono a migliorare con la terapia medica. Il tessuto congiuntivale vascolarizzato aiuta a far arrivare vasi sanguigni che favoriscono la cicatrizzazione e la guarigione. Il *flap* congiuntivale non può essere posizionato sopra un'area necrotica con infezione attiva perché il *flap* può diventare necrotico ed infetto. Il *flap* congiuntivale può risultare particolarmente utile in caso di ulcere corneali periferiche, in cui il *flap* può essere posizionato senza compromettere la visione.

CHERATOPLASTICA PERFORANTE

I maggiori fattori, che possono portare ad eseguire una cheratoplastica perforante in pazienti con cheratite batterica, comprendono l'età avanzata del paziente, l'ampia dimensione dell'ulcera e la localizzazione centrale dell'ulcera. Eseguire una cheratoplastica perforante terapeutica nello stadio acuto della cheratite microbica è difficoltoso. Le indicazioni per una cheratoplastica perforante terapeutica di urgenza sono la progressione incontrollata degli infiltrati, il coinvolgimento limbare con pericolo imminente

di sclerite o la perforazione corneale. Devono essere somministrati antibiotici per 48 ore prima dell'intervento chirurgico per minimizzare il rischio di recidive di infezioni o lo sviluppo di endoftalmite. E' preferibile rimandare l'intervento ad uno stadio acuto della cheratite batterica per evitare potenzialmente l'escissione incompleta dei tessuti infetti o l'estensione intraoculare dell'infezione. Dopo la risoluzione completa dell'infezione corneale la cheratoplastica perforante ottica deve essere utilizzata per rimuovere la cicatrizzazione corneale e per migliorare la visione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Krachmer J, Mannis M, Holland E. Cornea. 2nd ed. Elsevier Mosby, 2005.
- Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis : predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003;87:834-838.
- Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis: Part I: Epidemiology. *Cornea* 1997;16:125-131.
- Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis: Part II: Pathophysiology. *Cornea* 1997;16: 65-273.
- Wilhelmus KR. Review of clinical experience with microbial keratitis associated with contact lenses. *CLAO J* 1987;13:211-214.
- Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, et al. Incidence of contact lens- associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet* 1999;354:181-185.
- Dart JKG, Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *Lancet* 1991;338:650-653.
- Martins EN, Farah ME, Alvarenga LS, et al. Infectious keratitis: correlation between corneal and contact lens cultures. *CLAO J* 2002;28:146-148.
- Schein OD, Ormerod LD, Barraquer E, et al. Microbiology of contact lens-related keratitis. *Cornea* 1989;8:281-285.
- Tseng SH, Ling KC. Late microbial keratitis after corneal transplantation. *Cornea* 1995;14:591-594.
- Akova YA, Onat M, Koc F, et al. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:449-455.
- Solomon A, Karp CL, Miller D et al. Mycobacterium interface keratitis after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001;108:2201-2208.
- Donnenfeld ED, O'Brien TP, Solomon R, et al. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2003;110:743-747.
- Jeng BH, McLeod SD. Microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:805-806.
- Meisler DM, Langston RH, Naab TJ, et al. Infectious crystalline keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1984;97:337-343.
- Lubniewski AJ, Houchin KW, Holland EJ, et al. Posterior infectious crystalline keratopathy with Staphylococcus epidermidis. *Ophthalmology* 1990;97:1454-1459.
- Allan BD, Morlet N, Dart JK. Microbiologic investigation of suspected microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1165-1166.
- Allan BDS, Dart JKC. Strategies for the management of microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:777-786.
- Groden LR, Rodnite J, Brinser JH, Genvert GI. Acridine orange and Gram stain in infectious keratitis. *Cornea* 1990;9:122.
- Forster RK. The management of infectious keratitis as we approach the 21st century. *CLAO J* 1998;24:175-180.
- Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon JY. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106:1311-1318.
- Tuft SJ, Matheson M. In vivo antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000;84:687-690.
- Allan BD, Morlet N, Dart JK. Microbiologic investigation of suspected microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1165-1166.
- Allan BDS, Dart JKC. Strategies of the management of microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:777-786.
- McDonnell PJ. Empirical or culture-guided therapy for microbial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:84-87.
- Bennett HG, Hay J, Kirkness CM, et al. Antimicrobial management of presumed microbial keratitis: guidelines for treatment of central and peripheral ulcers. *Br J Ophthalmol* 1998;82:137-145.
- Bonfiglio G, Scuderi AC, Russo G. Netilmicin: In vitro Activity, Time-Kill Evaluation and Postantibiotic Effect on Microorganisms Isolated from Ocular Infections. *Chemotherapy* 2001;47:117-122.

Le cheratiti micotiche

L. Conti, V. Sarnicola, C. Signori

Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Misericordia, Grosseto

Le cheratiti da funghi rappresentano attualmente la forma di cheratite più difficile da diagnosticare e da trattare. Le difficoltà sono rappresentate dalla diagnosi clinica e di laboratorio e dalla terapia, lunga e spesso inefficace. Le caratteristiche cliniche non sono distintive della cheratite micotica, alla cui diagnosi, spesso tardiva, si giunge nella maggior parte dei casi dopo gli esami microbiologici e istopatologici. Le preparazioni topiche antimicotiche, al pari della terapia sistemica, non sono efficaci. Il trattamento, spesso, richiede lungo tempo e i risultati possono essere deludenti. In questi casi, è necessario ricorrere ad una cheratoplastica terapeutica. In questi ultimi anni, si è verificato un aumento dell'incidenza delle cheratiti micotiche, molto probabilmente sia a causa dell'uso indiscriminato di antibiotici e corticosteroidi, che hanno favorito lo sviluppo dei funghi saprofiti per mancanza di competizione della flora batterica e per la soppressione della risposta immune dell'ospite, e sia per l'aumentata capacità diagnostica di laboratorio di isolare i miceti.

LA PATOGENESI

I funghi sono organismi eucarioti ed eterotrofi. Essi possiedono un nucleo che è circondato da una membrana, in cui il genoma della cellula è organizzato in cromosomi. Essi richiedono composti organici per crescere e riprodursi. Molti funghi sono in grado di riprodursi sia sessualmente che asessualmente. Alcuni miceti sono unicellulari, ma la maggior parte formano dei filamenti, chiamati *miceli*. Questi miceli sono di solito ramificati e sono tipicamente circondati da cellule contenenti chitina o cellulosa.

I miceti sono ubiquitari e possono essere suddivisi in specie saprofitiche e patogene. I miceti saprofiti si nutrono di materiali organici in decomposizione, mentre le specie patogene di cellule viventi.

Le infezioni oculari fungine sono causate sempre dalla flora saprofitica. I funghi sono classificati in 4 gruppi:

- I *lieviti*, che includono la specie *Candida*.
- Le *Moniliaceae* che sono miceti filamentosi con ife non pigmentate o ialine.

ne e che includono le specie *Fusarium* e *Aspergillus*.

- Le *Dematiaceae* che sono miceti filamentosi con ife pigmentate che includono le specie *Curvularia* e *Lasioidiplodia*.
- Gli altri funghi.

I miceti penetrano nello stroma corneale attraverso un difetto della barriera epiteliale. Tale difetto può essere dovuto a traumi esterni (da lenti a contatto, abrasioni corneali ecc.), ad alterazione della superficie oculare o a seguito della chirurgia bulbare.

Questi organismi possono penetrare nello stroma attraverso la membrana di Descemet integra. La diffusione degli organismi alla sclera, alla camera anteriore, all'iride e al cristallino rende estremamente difficile l'eradicazione dell'infezione. I miceti continuano spesso a proliferare, nonostante la terapia, a causa dell'incapacità dei meccanismi di difesa oculari di raggiungere il tessuto corneale avascolare. Ciò potrebbe spiegare come, in alcuni casi, il *flap* congiuntivale aiuti a controllare la crescita dei miceti.

EPIDEMIOLOGIA

I miceti sono organismi saprofiti della flora oculare normale. Essi sono stati isolati dal sacco congiuntivale di occhi sani in una percentuale variabile dal 3 al 28%. In occhi malati, il loro numero aumenta in percentuale dal 17 al 27%. Gli organismi più comunemente isolati da occhi sani sono gli *Aspergilli*, le *Rhodo-*

torulae, le *Candidae*, i *Penicilla*, i *Cladosporia* e le *Altermariae*. Tuttavia, l'incidenza della cheratite micotica è relativamente bassa (6-20%) se comparata con quella delle cheratiti batteriche. La cheratite fungina continua ad essere più comune nelle popolazioni rurali. L'*Aspergillus* è il più comune agente eziologico delle cheratiti fungine. Negli Stati Uniti la *Candida* e l'*Aspergillus* sono gli organismi più frequentemente isolati nelle cheratiti fungine, mentre il *Fusarium* è prevalente nella parte meridionale degli USA. In uno studio recente di Rosa et al. la specie maggiormente isolata è stata il *Fusarium oxysporum* (37%), seguito dal *Fusarium solani* (24%), dalla *Candida*, dalla *Curvularia* e dagli *Aspergilli*. La specie *Fusarium* è stata isolata in cheratiti fungine in molte regioni, inclusa l'Europa, l'America, l'Africa, l'India, la Cina ed il Giappone. Una corretta identificazione è importante per una futura prevenzione e per determinare le migliori modalità di trattamento.

FATTORI DI RISCHIO (Tab. 1)

Il più frequente fattore di rischio per le cheratiti fungine è rappresentato dal trauma, come è stato dimostrato da uno studio condotto a Miami, in cui è stato identificato come fattore di rischio nel 44% dei pazienti. Nella maggior parte dei casi i traumi si verificano all'aperto e sono causati da piante. Sono particolarmente predisposti a questo tipo di traumi i giardinieri, che usano taglia erba elettrici

TABELLA I

FATTORI DI RISCHIO

- Trauma (44%)
- Lenti a contatto morbide
- Steroidi topici
- Immunodeficienza
- Patologie oculari:
 - cheratopatia neurotrofica da *Herpes*
 - cheratocongiuntivite allergica
- Chirurgia bulbare:
 - cheratoplastica
 - chirurgia refrattiva incisionale

ci e forbici da siepe. Altro fattore di rischio è l'uso delle lenti a contatto. I funghi possono accrescersi nella matrice delle lenti a contatto morbide. Wilhemus et al. hanno riportato 4 casi su 90 (4%) di infezioni da miceti in portatori di lenti a contatto cosmetiche e 4 su 15 (27%) in portatori di lenti a contatto terapeutiche. I miceti filamentosi sono quelli più frequentemente associati alle infezioni in portatori di lenti a contatto cosmetiche, mentre i lieviti sono più frequenti nei portatori di lenti a contatto terapeutiche. L'uso dei corticosteroidi topici è stato associato allo sviluppo e al peggioramento delle cheratiti fungine. Infatti sembra che questi farmaci attivino e aumentino la virulenza dei miceti. L'uso sistemico dei corticosteroidi può predisporre il paziente a sviluppare una cheratite fungina, a causa dell'immunosoppressione. È stato dimostrato che anche l'abuso di anestetici topici rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di cheratiti micotiche. Al-

tri fattori di rischio minori per le cheratiti fungine comprendono la cheratocongiuntivite primaverile o allergica, la chirurgia refrattiva incisionale, le ulcere neurotrofiche causate da VZV e da HSV e la cheratoplastica. I fattori predisponenti per lo sviluppo di cheratiti micotiche in pazienti sottoposti a cheratoplastica includono problemi legati alla sutura, l'uso di corticosteroidi topici, l'uso di antibiotici, l'utilizzo di lenti a contatto, il rigetto ed i difetti epiteliali persistenti. La contaminazione delle cornee donate è di particolare interesse perché gli antimicotici non sono usati routinariamente nella preparazione delle cornee donate o in soluzione per preservare il tessuto prima del trapianto. La coltura di materiale proveniente dalle palpebre dei donatori e degli strumenti può essere utile nell'identificazione degli organismi e nell'inizio del trattamento antifungino. Alcune malattie sistemiche possono aumentare il rischio di sviluppo di cheratiti micotiche, in particolar modo le patologie associate ad uno stato di immunosoppressione. In uno studio è stata riportata un'incidenza del 12% di diabete mellito in un gruppo di pazienti con cheratite fungina. Pazienti con patologie croniche e ricoverati in unità intensiva possono essere predisposti a sviluppare cheratiti fungine, soprattutto da *Candida*. In una casistica di pazienti africani, quelli HIV-positivi sono stati maggiormente colpiti da cheratiti micotiche rispetto ai pazienti non HIV-positivi. In pazienti con la lebbra, le ulcere da miceti possono essere più comuni. Le cheratiti micotiche nell'infanzia

sono rare e si possono presentare in occasione di un trauma. Si è parlato recentemente della relazione tra cheratiti fungine e chirurgia refrattiva. Questa eventualità si può verificare o nell'immediato postoperatorio o più tardi. La forma precoce può essere associata con la contaminazione chirurgica diretta della cornea. La forma tardiva è di solito associata ad un trauma.

Non sempre è possibile identificare il trauma come fattore di rischio per lo sviluppo di una cheratite micotica: in questi casi, l'organismo ha la capacità di penetrare attraverso un epitelio patologico direttamente nello stroma, bypassando la membrana di Bowman.

CLINICA (Tab. II) E DIAGNOSI (Tab. III)

L'esordio clinico di una cheratite micotica può essere spesso subdolo. I pazienti possono riferire un'iniziale sensazione di corpo estraneo per diversi giorni con un lento inizio della sintomatologia do-

TABELLA II	
CLINICA	
<ul style="list-style-type: none"> • Esordio insidioso • Non segni patognomonic • Segni suggestivi dell'infiltrato: <ul style="list-style-type: none"> - margini irregolari, cotonosi - pigmentazione marrone/grigia - bordi elevati - rugosità - lesioni satelliti 	

lorosa. I segni più frequentemente presenti all'esame alla lampada a fessura, nelle cheratiti micotiche, sono comuni anche ad altre forme di cheratiti microbiche e comprendono suppurazione, iniezione congiuntivale, difetti epiteliali, infiltrazione stromale, reazione in camera anteriore o ipopion (Fig. 1). Alcuni segni come aree rilevate, ulcere con la presenza di ife, margini soffici, infiltrati sollevati grigi, secchi e lesioni satelliti possono essere utili per porre la diagnosi. L'aspetto di macroscopiche pigmen-

TABELLA III		
FARMACI, FUNGHI E TERAPIA MIRATA		
FARMACI	FUNGHI PIÙ SENSIBILI	FUNGHI MENO SENSIBILI
Polieni (anfotericina B, natamicina)	<i>Candida, Fusarium</i>	<i>Aspergillus</i>
Azoli (ketoconazolo, micoconazolo, fluconazolo, clotrimazolo, voriconazolo)	<i>Aspergillus, Candida</i>	<i>Fusarium</i>

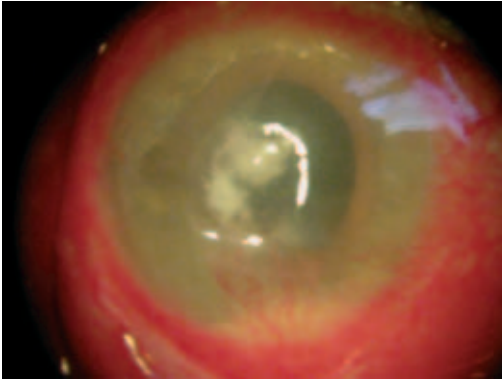


Fig. 1

Cheratite da Candida in paziente affetto da pemfigoide oculare, sottoposto a terapia steroidea locale con gravi alterazioni della superficie oculare. Evidente congestione bulbare ed ipopion. E' presente un difetto epiteliale. L'infiltrato stromale è profondo, a margini soffici e cotonosi. Presenti lesioni satelliti.

tazioni marroni, nelle cheratiti fungine, può essere dovuto alla presenza del fungo *Dematiaceous* (*Curvularia lunata*), a causa delle sue ife colorate. Un epitelio intatto con un infiltrato stromale profondo può essere presente in un quadro di cheratite fungina. Nonostante questi segni, molti studi hanno dimostrato che non è possibile fare una diagnosi differenziale basandosi sulla clinica tra una cheratite batterica ed una fungina. Il microscopio confocale potrebbe rappresentare un importante strumento utile per porre la diagnosi di cheratite fungina. Il suo uso attualmente è limitato per il suo costo elevato e per la scarsa dimestichezza nell'utilizzarlo.

Visto che la diagnosi clinica delle cheratiti micotiche è complessa e difficoltosa si è dimostrato di estrema importanza l'uso di coloranti e di colture (Fig. 2).

Le colorazioni Gram e Giemsa sono le più diffuse per la rapida identificazione dei miceti. Studi iniziali hanno dimostrato la presenza di frammenti di ife di miceti filamentosi, blastospore o pseudoife di lieviti nel 78% di campioni studiati per sospetta cheratite fungina. Altri metodi di colorazione sono l'inchiostro idrossido di potassio, la colorazione con acridina arancio, la colorazione d'argento alla metenammina di Grocott, le lectine e preparazioni bianche di calcofluoro.

I mezzi di coltura comprendono l'agar sangue, l'agar cioccolato, l'agar destrosio Sabouraud e il brodo tioglicolato. Le colture dovrebbero essere positive nel 90% dei casi. La crescita iniziale si verifica nelle prime 72 ore nell'83% delle colture e nel giro di una settimana nel 97% delle colture. Poiché sia i lieviti che le ife crescono senza difficoltà nell'agar sangue e nel terreno agar destroso Sabouraud a temperatura ambiente, altri mezzi di coltura come l'infusione cervello-cuore non vengono usati inizialmente, eccetto nel caso in cui il sospetto di cheratite fungina sia alto. Sono stati ottenuti

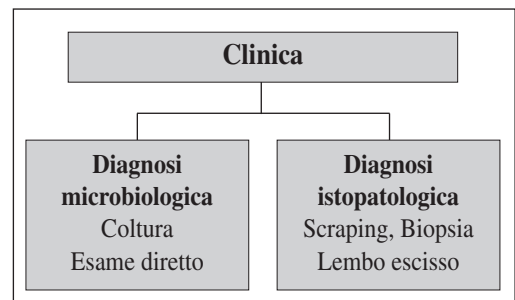


Fig. 2

Diagnosi di sospetta cheratite micotica.

risultati eccellenti utilizzando brodi di infusione cuore-cervello o mezzi solidi, specialmente quando viene usata un'agitazione costante del mezzo liquido. Il terreno di coltura maggiormente utilizzato è comunque l'agar destrosio Sabouraud.

Metodi più recenti per l'identificazione dei miceti, anche se non molto diffusi per il momento, comprendono l'immunofluorescenza, la microscopia elettronica e la PCR. Per le colture, il materiale patologico può essere prelevato mediante *scraping*, preferibilmente da effettuarsi con spatola o lama. Gli organismi possono essere più profondi nel tessuto e non essere facilmente accessibili ad un tampone. Se lo *scraping* per le colture risulta negativo possono essere necessarie una cheratectomia superficiale o una biopsia. La biopsia dovrebbe incorporare sia la cornea patologica che quella adiacente sana. Il campione bioptico corneale deve essere sottoposto a colture ed esami istopatologici. In alcuni casi di cheratiti profonde con un epitelio sovrastante sano e con uno stroma intatto, un ago da 27 gauge o un filo di sutura 6-0 possono essere introdotti all'interno dell'infiltrato per ottenere un campione da mettere in coltura. La biopsia corneale è superiore allo *scraping* per la ricerca dei miceti. In animali da esperimento sono stati riscontrati positivi per la *Candida albicans* 3 campioni su 10, 5 su 10 per il *Fusarium solari* e 6 su 10 per l'*Aspergillus fumigatus*; la biopsia corneale ha dimostrato invece la presenza di miceti in tutti gli occhi inoculati. Tuttavia, in uno studio

comparativo sul valore dell'esame diretto e della coltura di campioni bioptici, le colture trovate positive per la *Candida albicans* furono 7 su 10, quelle positive per il *Fusarium solari* e l'*Aspergillus fumigatus* furono 8 su 10; l'esame diretto ha dimostrato la presenza di miceti in tutti i campioni. In una serie di cheratiti fungine, Rosa et al. hanno riportato nel 78% dei casi la positività di biopsie corneali eseguite in casi iniziali di cheratite. Le colture di campioni bioptici in due pazienti con sospetta cheratite fungina recidivante risultarono negative, con conseguente sospensione della terapia antimicotica e risoluzione del quadro clinico. Un prelievo in camera anteriore può essere utile per isolare i funghi che possono essere penetrati attraverso una membrana di Descemet intatta. In condizioni di asepsi l'ipopion e/o la placca endoteliale possono essere aspirati ed utilizzati per essere esaminati in laboratorio. L'esame istopatologico di bottoni corneali può mettere in evidenza la presenza di funghi nel 75% dei pazienti. È noto che il 59% delle cornee infettate dai miceti sono ancora positive alla coltura per i miceti al momento della cheratoplastica. All'esame istopatologico risultano presenti le ife nel 90% dei casi. Le ife si trovano orientate parallelamente alla superficie e alle lamelle corneali. La disposizione verticale o perpendicolare delle ife nello stroma corneale è stata associata ad un'aumentata virulenza e alla terapia cortisonica topica. La membrana di Descemet può fungere da barriera nei confronti dell'invasione da parte di mi-

croorganismi. I funghi sono in grado di penetrare anche attraverso una membrana di Descemet sana.

Utilissimo può risultare lo studio colturale di lenti a contatto in pazienti con cheratiti fungine.

TERAPIA MEDICA (Tab. III)

E' spesso difficoltoso per l'oculista decidere quale farmaco antifungino somministrare e le modalità di somministrazione in un paziente con sospetta cheratite micotica. O'Day ha sottolineato che attualmente la scelta dei farmaci antifungini è basata su esperimenti effettuati su animali, sull'esperienza clinica e sulla letteratura. Comunque i dati ottenuti sono difficili da interpretare. Il quadro clinico della cheratite determinerà se sarà sufficiente la terapia medica o se si dovrà ricorrere alla chirurgia. Sono stati provati molti farmaci per il trattamento delle cheratiti fungine (dagli antisettici agli antibiotici). Molto recentemente sono stati individuati tre gruppi di farmaci. Questi sono i polieni, gli azoli (imidazoli, triazoli) e le pirimidine. Tra i polieni i farmaci più usati sono l'anfotericina B e la natamicina. Il solo farmaco, appartenente a questa classe, disponibile negli Stati Uniti è la natamicina 5%. La natamicina 5% è diventato il farmaco di scelta per la cheratite fungina. In un recente studio che si è svolto nella Florida del Sud la natamicina è stato l'agente antifungino topico più usato (91% dei pazienti). Jones et al. riportano la loro

esperienza di 18 casi di cheratiti da *F. solani* trattate con successo con natamicina. Nel caso di cheratiti da *Candida* l'anfotericina B può rappresentare il farmaco di scelta. L'anfotericina B ad una concentrazione di 0,15% è di solito sufficiente per trattare le cheratiti fungine, senza problemi di tossicità. Per le cheratiti da *Paecilomyces* il miconazolo rappresenta il farmaco di scelta. In uno studio, 15 pazienti trattati con clotrimazolo e poliene hanno mostrato una buona risposta al trattamento. Il povidone-iodine, il polixametilene biguanide e altri farmaci sono stati utilizzati a livello sperimentale su animali. Anche la clorexidina è stata studiata come agente antifungino. L'epitelio corneale rappresenta una barriera alla penetrazione della maggior parte degli agenti antimicotici topici. L'asportazione dell'epitelio corneale rappresenta una fase essenziale della terapia medica delle cheratiti fungine. O'Day et al. hanno dimostrato sperimentalmente che la disepitelizzazione corneale aumenta in maniera significativa l'effetto degli antifungini topici.

Gli azoli (imidazoli e triazoli) sono stati usati sperimentalmente e clinicamente nel trattamento delle cheratiti fungine. Molti farmaci antifungini possono agire sinergicamente contro particolari miceti. L'anfotericina B 0,15% e la rifampicina sottocongiuntivale si sono mostrate più efficaci della sola anfotericina. L'anfotericina B e la flucitosina hanno effetti sinergici. La natamicina e il chetoconazolo sono stati usati sperimentalmente su una cheratite da *Aspergillus*. Allo stesso mo-

do modelli sperimentali hanno dimostrato il potenziale antagonismo tra antifungini come l'anfotericina B e gli imidazoli. In generale è stato dimostrato, *in vitro* e in modelli animali, che gli azoli sono efficaci contro la *Candida* e gli *Aspergilli*, non contro i *Fusaria*. L'uso di natamicina al 5% è raccomandato come terapia iniziale per le cheratiti micotiche. Nel caso in cui venga notato un peggioramento della cheratite dopo il trattamento con natamicina viene aggiunto un secondo farmaco, ossia l'anfotericina B allo 0,15% con o senza flucitosina 1% in caso di cheratite da *Candida* o un azolo (fluconazolo 2% o miconazolo 1%) nelle cheratiti da *Aspergillus*. Gli azoli possono essere utilizzati al posto della flucitosina, insieme ad altri farmaci in caso di cheratite da *Candida*. Alcuni degli antimicotici più recenti utilizzabili per uso sistemico sono stati sperimentati topicamente. L'instaurarsi di resistenze nei confronti dei farmaci antimicotici è raro, eccetto nel caso in cui la flucitosina venga usata per micosi sistemiche o per il trattamento topico di cheratiti da lieviti. E' stato descritto antagonismo tra anfotericina B e gli imidazoli quando vengono utilizzati per via sistemica. Non è stato stabilito con certezza, né clinicamente né sperimentalmente, quanto si deve protrarre il trattamento antimicotico. Le linee guida sono state derivate da studi clinici retrospettivi. Jones et al. hanno riportato una durata media di terapia con natamicina di 30 giorni, in caso di cheratiti da *Fusarium*. In una *review* più recente la durata media del trattamento, ri-

portata con farmaci topici, è stata di 39 giorni. In generale, la durata del trattamento è più prolungata nel caso di cheratiti micotiche rispetto alle cheratiti batteriche. L'oculista deve determinare la durata del trattamento caso per caso, in base alla risposta clinica. I problemi che possono derivare da un trattamento prolungato sono quelli dovuti alla tossicità. La risposta infiammatoria dovuta alla tossicità dei farmaci può essere confusa con una persistente infezione. Se si sospetta una reazione di tossicità e se la terapia adeguata è stata protratta per almeno 4-6 settimane, il trattamento deve essere sospeso e il paziente deve essere controllato attentamente per eludere eventuali recidive. L'iniezione sottocongiuntivale di farmaci antifungini non viene usata di routine a causa della loro tossicità e dell'intenso dolore causato da questo tipo di somministrazione. Il miconazolo è probabilmente il farmaco antifungino meno tossico e più tollerato (da 5 a 10 mg per 10 mg di sospensione). Le iniezioni sottocongiuntivali devono essere riservate a casi di cheratiti severe, scleriti ed endoftalmiti. L'uso di agenti antifungini per via sistemica non è generalmente indicato nella terapia delle cheratiti fungine soprattutto per gli agenti tossici come l'anfotericina B. Tuttavia, molti studi clinici e sperimentali riportano risultati favorevoli nel trattamento delle cheratiti fungine con chetonazolo, miconazolo e fluconazolo sistemici. Il farmaco antifungino maggiormente utilizzato per *os* è il chetoconazolo. Recentemente è stato dimostrato, sperimentale-

mente, che il fluconazolo è in grado di penetrare in misura maggiore nella cornea dopo somministrazione sistemica rispetto agli altri azoli.

TERAPIA CHIRURGICA

La cheratite fungina, nella maggior parte dei casi, necessita di terapia chirurgica a causa del ritardo nell'instaurare la terapia medica adeguata o per la difficoltà di ottenere le medicazioni antifungine. Il tipo più semplice di terapia chirurgica è l'asportazione dell'epitelio corneale con spatola, che è solitamente eseguita alla lampada a fessura previa anestesia topica. La disepitelizzazione viene eseguita ogni 24-48 ore e agisce asportando gli organismi e il materiale necrotico. In tal modo si aumenta la capacità di penetrazione degli antifungini topici. Una biopsia corneale può essere usata non solo per la diagnosi ma anche come intervento terapeutico. Approssimativamente in un terzo delle infezioni fungine si verifica il fallimento della terapia medica o la perforazione corneale. La maggior parte delle procedure chirurgiche riportate sono terapeutiche: la cheratoplastica perforante e, in una piccola percentuale dei casi, il *flap* congiuntivale. Recentemente, sono stati riportati buoni risultati anche con l'impiego della cheratoplastica lamellare. I principali successi, raggiunti tramite la chirurgia, sono il controllo dell'infezione e il mantenimento dell'integrità del bulbo. Una cheratoplastica ottica può essere eseguita in un secondo mo-

mento. Il *timing* della cheratoplastica è fondamentale. La maggior parte degli studi retrospettivi indica che la cheratoplastica è stata eseguita entro 4 settimane dalla presentazione del quadro clinico, principalmente a causa del fallimento della terapia medica; in alcuni casi può essere necessaria una cheratoplastica in caso di recidive. Quando viene notata una progressione della cheratite deve essere eseguita una cheratoplastica (Figg. 3, 4). Se il processo infettivo progredisce, fino ad interessare il limbus o la sclera, si verificano complicanze secondarie come sclerite ed endoftalmite e le recidive sono più frequenti. La crioterapia può essere utilizzata con antifungini topici e/o un *graft* corneo-sclerale in caso di sclerite e cheratosclerite. E' necessario, di solito, un'anestesia retrobulbare e viene eseguita una recessione congiuntivale per esporre la sclera infetta. Una

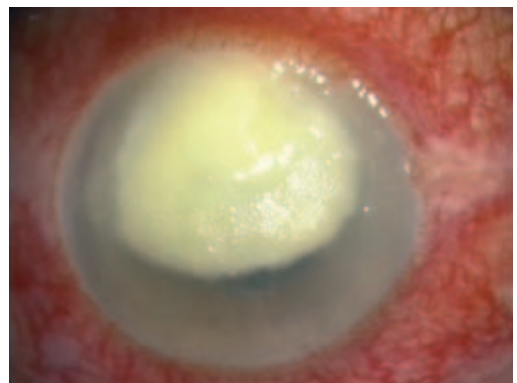


Fig. 3

Infiltrazione corneale profonda con margini soffici. La mancata risposta alla terapia farmacologica topica e generale, la progressione dell'infiltrazione sono state l'indicazione alla cheratoplastica perforante terapeutica.

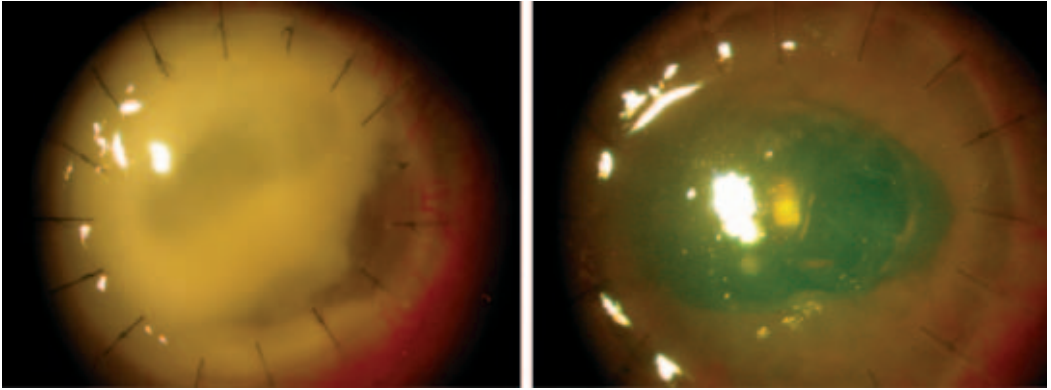


Fig. 4

Cheratitis fungina da Aspergillus in paziente operato di cheratoplastica perforante per cheratite da Acanthamoeba (pre- e postPKP).

criosonda viene applicata per diversi secondi primariamente ai bordi dell'infezione dove gli organismi sono in fase di replicazione e di invasione. L'area viene lasciata esposta e vengono iniettati antifungini sottocongiuntivali. Questi pazienti sono di solito sottoposti a terapia antifungina topica e sistemica. La tecnica chirurgica è simile a quella eseguita per altre forme di cheratiti microbiche. La zona di trapanazione deve lasciare una zona chiara di cornea non coinvolta di 1-1,5 mm per diminuire la possibilità che siano presenti organismi fungini periferici alla zona di trapanazione. E' raccomandabile l'uso di punti di sutura singoli. Deve essere eseguita un'irrigazione del segmento anteriore per eliminare eventuali microorganismi. Le strutture intraoculari coinvolte (iride, cristallino, vitreo) devono essere escisse. I frammenti rimossi devono essere sottoposti ad esami microbiologici e anatomopatologici. Se si sospetta il coinvolgimento di

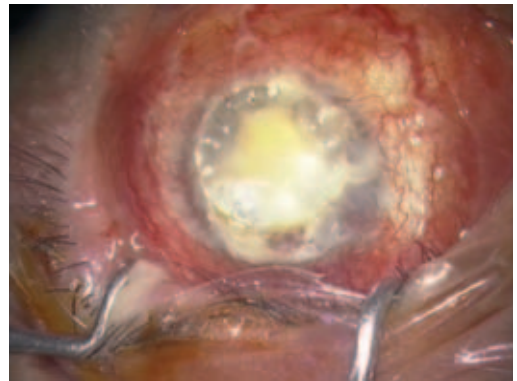


Fig. 5

Endoftalmite fungina postcheratoplastica perforante per deiscenza della ferita chirurgica.

strutture intraoculari o un'endoftalmite (Fig. 5) un agente antifungino deve essere iniettato intraocularmente al momento in cui si esegue la cheratoplastica. L'antifungino da iniettare all'interno dell'occhio è l'anfotericina B. Dopo la cheratoplastica perforante gli agenti antifungini topici devono essere continuati per prevenire eventuali recidive. Postoperatoria-

mente possono essere somministrati, oltre agli agenti antifungini topici, anche chetoconazolo, fluconazolo o variconazolo per via sistemica. Se agli esami di laboratorio risulta che nessun organismo è presente ai margini del campione corneale, la terapia può essere interrotta dopo 2 settimane ed il paziente deve essere controllato attentamente per l'insorgenza di eventuali recidive. Al contrario, in caso di crescita di microorganismi nella cornea e nei tessuti intraoculari, dimostrata in laboratorio, la terapia antifungina si deve protrarre per almeno 6-8 settimane (Fig. 6). L'uso dei corticosteroidi nel postoperatorio è controverso. Al mo-

mento della cheratoplastica, se l'infezione è controllata clinicamente, possono essere utilizzati corticosteroidi topici. Se non è certo che l'infezione è sotto controllo i corticosteroidi devono essere evitati durante il primo periodo postoperatorio. La cheratoplastica perforante, nella cheratite fungina, ha come scopo quello di eliminare gli organismi e di mantenere la trasparenza del lembo trapiantato. Nel caso in cui si verifichi un rigetto il paziente può essere sottoposto ad una seconda cheratoplastica ottica. In questi pazienti può essere utile anche una terapia immunosoppressiva (ciclosporina A). La ciclosporina A è un antifungino che

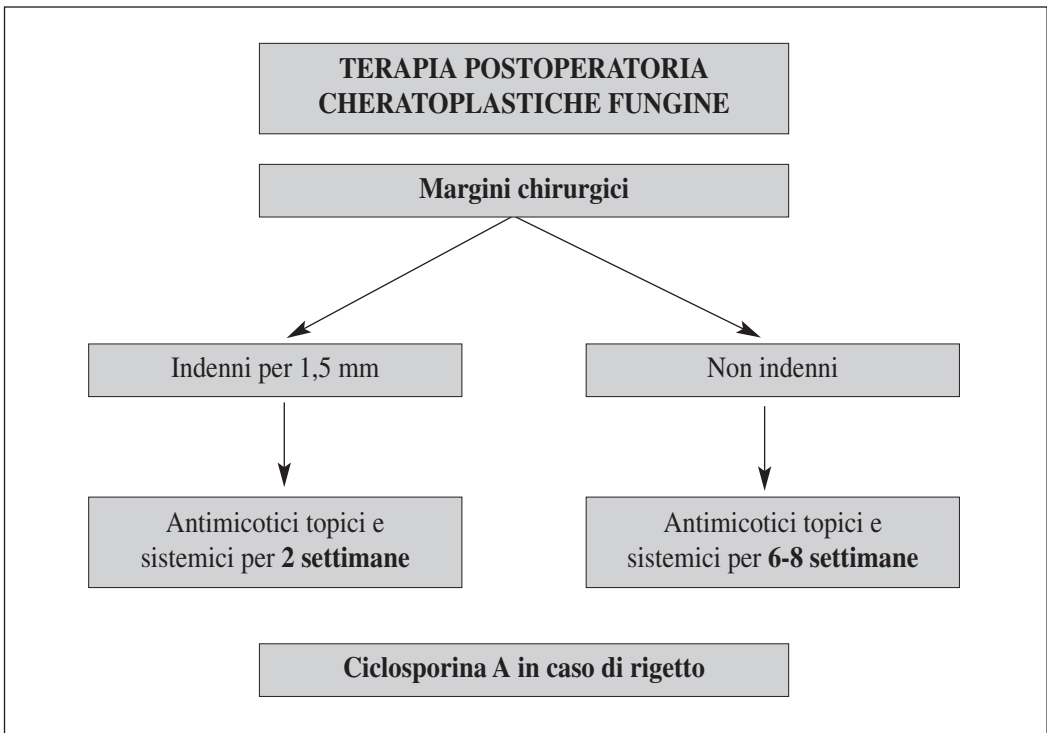


Fig. 6

può aiutare a prevenire la risposta immunitaria. Questo duplice meccanismo d'azione (immunosoppressore e antifungino) rende l'uso di questo farmaco ideale in caso di cheratite fungina. Il successo della cheratoplastica perforante è stato riportato da molti autori. Altre possibili procedure chirurgiche comprendono il *flap* congiuntivale, il *flap* più la cheratectomia, il *flap* più la cheratoplastica penetrante o lamellare. Molti autori hanno raccomandato la cheratectomia e il *flap* congiuntivale come procedure di scelta nella cheratite fungina specialmente in caso di ulcere periferiche refrattarie alla terapia medica. Questa procedura e le altre procedure, descritte precedentemente,

possono essere particolarmente utili in situazioni in cui è limitata la disponibilità degli agenti antifungini e della cornea. La cheratoplastica lamellare è in genere controindicata nel trattamento della chirurgia fungina attiva. I funghi possono essere intrappolati nello spazio intralamellare, trattenuti dalla terapia e dalla risposta immunitaria dell'ospite, potendo portare a persistenza o recidive dell'infezione. In conclusione le informazioni derivate dagli esami di laboratorio sono necessarie per porre una diagnosi corretta. Una terapia medica prolungata ed un *timing* corretto della chirurgia sono indispensabili per aumentare le possibilità di guarigione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Krachmer J, Mannis M, Holland E. *Cornea*. 2nd ed. Elsevier Mosby, 2005.
- Jones DB. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: Tasman W, Jaeger EA, Eds. *Duane's clinical ophthalmology*, rev ed., vol. 4, Philadelphia, 1993, JB Lippincott.
- Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-1113.
- McGinnis MR. *Laboratory handbook of medical mycology*, New York, 1980, Academic Press.
- Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, et al. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002;Aug,21(6):555-559.
- Rishi K, Font RL. Keratitis caused by an unusual fungus, *Phoma* species. *Cornea* 2003;Mar,22(2):166-168.
- Wilhelmus KR. Review of clinical experience with microbial keratitis associated with contact lenses. *CLAO J* 1987;13:211-214.
- Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DT. Risk factors and clinical outcomes between fungal and bacterial keratitis: a comparative study. *CLAO J* 1997; Oct,23(4):275-281.
- Sevel D, Kassab B. Suppurative keratitis and fungal keratitis. *Trans Ophthalmol Soc NZ* 1973;25: 228-232.
- Avunduk AM, Beuerman RW, Varnell ED, Kaufman HE. Confocal microscopy of *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;Apr;87(4): 409-410.
- Vemuganti GK, Naidu C, Gopinathan U. Rapid detection of fungal filaments in corneal scrapings by microwave heating-assisted Grocott's methenamine silver staining. *Indian J Ophthalmol* 2002;Dec, 50(4):326-328.
- Garcia ML, Herrerias JM, Dios E, et al. Evaluation of lectine staining in the diagnosis of fungal keratitis in an experimental rabbit model. *Mol Vis Jan* 2002;25;8:10-16.
- Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, et al. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea* 2002;21(7):643-647.
- Gaudio PA, Gopinathan U, Sangwan V, Hughes TE. Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. *Br J Ophthalmol* 2002;Jul,86(7):755-760.
- Ferrer C, Colom F, Frases S, et al. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. *J Clin Microbiol* 2001;Aug,39(8):2873-2879.
- Sridhar MS, Sharma S, Gopinathan U, Rao GN. Anterior chamber tap:diagnostic and therapeutic indications in the management of ocular infections. *Cornea* 2002;Oct,21(7):718-722.
- Forster RK. The role of excisional keratoplasty in microbial keratitis. In: Cavanagh HD, Ed. *The cornea: transactions of the World Congress of the Cornea III*, New York, 1988, Raven Press.
- Martins EN, Farah ME, Alvarenga LS, et al. Infectious keratitis: correlation between corneal and contact lens cultures. *CLAO J* 2002;Jul,28(3):146-148.
- Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: a histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology* 2002;Aug,109(8):1538-1546.
- Mselle J. Use of topical clotrimazole in human keratomycosis. *Ophthalmologica* 2001;Sep-Oct;215(5):357-360.
- Panda A, Ahuja R, Biswas NR, et al. Role of 0.02% polyhexamethylene biguanide and 1% povidone iodine in experimental *Aspergillus* keratitis. *Cornea* 2003;Mar,22(2):138-141.
- O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Res* 1986;5:877-882.
- O'Day DM, Ray WA, Head WS, Robinson R. Influence of the corneal epithelium on the efficacy of topical antifungal agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:855-859.
- Fitzsimons R, Peters AL. Miconazole and Ketocanazole as a satisfactory first-line treatment for keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:605-608.
- Wang MX, Shen DJ, Liu JC, et al. Fungal keratitis and endophthalmitis. *Cornea* 2000;Jul, 19(4):558-560.
- Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, Ray M. Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature. *CLAO J* 2002;Jul,28(3):111-118.
- Avunduk AM, Beurman RW, Warenl ED, et al. Comparison of efficacy of topical and oral fluconazole treatment in experimental *Aspergillus* keratitis. *Curr Eye Res* 2003;Feb,26(2):113-117.
- Cristol SM, Alfonso EC, Guildford JH, et al. Results of large penetrating keratoplasty in microbial

keratitis. *Cornea* 1996;Nov,15(6):571-576.

- Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, Bai GS. Topical cyclosporine A in the management of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis. *Cornea* 2003;Jan,22(1):92-93.
- Killingsworth DW, et al. Results of therapeutic pe-

netratingf keratoplasty. *Ophthalmology* 1993; 100:534-541.

- Sanitato JJ, Kelley CG, Kaufman HE. Surgical management of peripheral fungal keratitis (keratomycosis). *Arch Ophthalmol* 1984;102:1506-1509.

La cheratite da *Acanthamoeba*

V. Sarnicola, L. Conti, C. Signori

Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Misericordia, Grosseto

Dal 1973 è stato riconosciuto che l'*Acanthamoeba* causa una grave cheratite che può portare a cecità. I sintomi caratteristici comprendono dolore oculare severo, infiltrati stromali paracentrali anulari, ulcere epiteliali e resistenza alla maggior parte degli antibiotici.

Il numero di casi riconosciuti di cheratite da *Acanthamoeba* è aumentato costantemente per tutti gli anni '80 per vari motivi:

- Aumentata consapevolezza degli oculisti.
- Aumento del numero dei portatori di lenti a contatto.
- Scarsa cura nell'igiene delle lenti a contatto.
- Disponibilità di rapidi test diagnostici che permettono di confermare la presenza dell'*Acanthamoeba*.

L'*Acanthamoeba* è un microorganismo ubiquitario che può essere isolato da un'ampia varietà di ambienti, soprattutto dalla terra e dall'acqua di stagni, piscine, serbatoi, mare, vasche calde, acqua salata, acqua imbottigliata, soluzioni saline per lenti a contatto. Come agente patogeno, l'*Acanthamoeba* può causare una forma di encefalite cronica granulomato-

sa e amebiasi cutanea in soggetti immunocompromessi e una forma di cheratite cronica severa nella popolazione sana.

L'infezione corneale è spesso associata con l'uso di lenti a contatto, che in effetti rappresenta il fattore di rischio più importante. Alcuni studi hanno dimostrato che più dell'80% dei casi di cheratite da *Acanthamoeba* si verificano nei portatori di lenti a contatto.

Le *Acanthamoebae* esistono in due forme, *cistico quiescente* e *trofozoita attivo* (Fig. 1). Il trofozoita è mobile e possiede un nucleolo e grandi vacuoli citoplasmatici. In condizioni sfavorevoli i trofozoiti si incistano. La cisti possiede una doppia parete contenente cellulosa con un diametro di 10-25 μm (Fig. 2); è estremamente resistente alle condizioni estreme, come alterazioni dell'osmolarità, del pH, all'essiccazione, al congelamento o ad agenti chimici antimicrobici.

Anche se i sintomi clinici della cheratite da *Acanthamoeba* possono essere controllati da vari agenti chemioterapici, i parassiti possono incistarsi nello stroma corneale e rimanervi in forma quiescen-

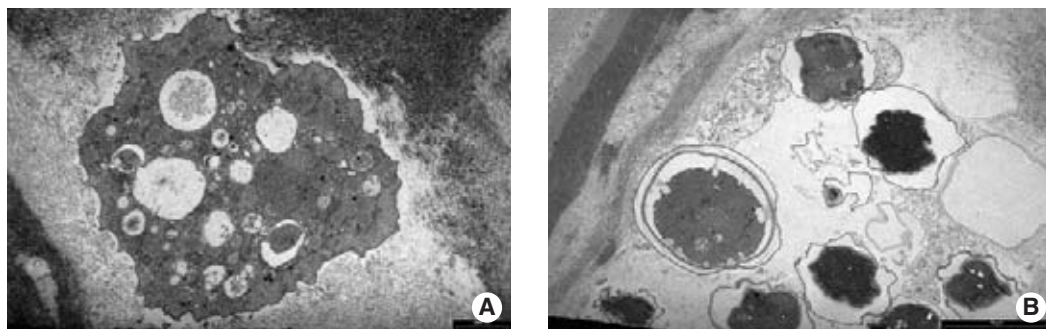


Fig. 1

Immagini al microscopio elettronico di trofozoiti (A) e di cisti (B).

te. Un trapianto corneale può così attivare le cisti quiescenti nel limbus e causare una recrudescenza della cheratite.

Sono state riportate almeno otto specie di *Acanthamoebae* in grado di causare infezioni corneali: *A. castellanii*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. culbertsoni*, *A. rhyodes*, *A. lugdunensis*, *A. quina* e *A. griffini*. Il primo caso di cheratite da *Acanthamoeba* è stato descritto da Jones nel 1975. Tra il 1975 e il 1981 sono stati riportati solo 10 casi di cheratite da *Acanthamoeba*. A partire dal 1981 il numero dei casi è aumentato gradualmente e più di 100 casi sono stati riportati negli ultimi anni '80 negli Stati Uniti. In Gran Bretagna sono stati riportati circa 400 casi di cheratite da *Acanthamoeba* a partire dal 1977.

La reale incidenza della cheratite da *Acanthamoeba* è, però, sconosciuta. Sono stati diagnosticati più di 750 casi in tutto il mondo. Da quando questa patologia è stata correlata strettamente all'uso delle lenti a contatto è stato stimato che dal 1985 al 1987 si sono verificati da 1.65 a

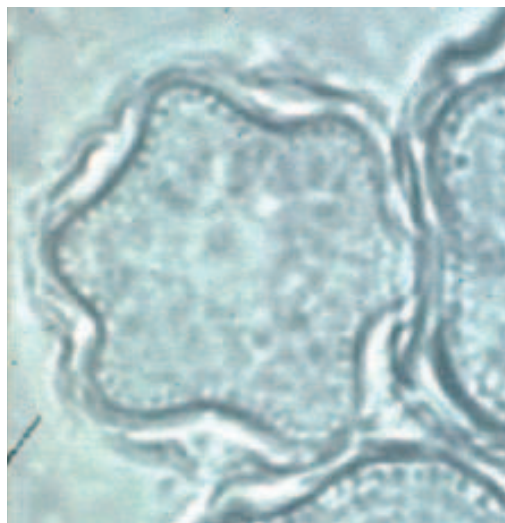


Fig. 2

La cisti è caratterizzata da una doppia parete.

2.01 casi/milione di portatori di lenti a contatto. Tuttavia Mathers et al. suggeriscono che l'incidenza della cheratite da *Acanthamoeba* può essere di 1 per 10.000 portatori di lenti a contatto per anno. Considerato che in Italia i portatori di lenti a contatto sono 1.800.000, le infezioni teoriche da *Acanthamoeba* sono 180 l'anno.

FATTORI DI RISCHIO

La cheratite da *Acanthamoeba* si verifica in soggetti giovani, immunocompetenti, la maggior parte dei quali sono portatori di lenti a contatto. Gli uomini e le donne sono ugualmente colpiti. La patologia è più frequentemente unilaterale, ma sono stati osservati anche casi bilaterali. I principali fattori di rischio associati con la cheratite da *Acanthamoeba* sono un pregresso trauma corneale, l'esposizione ad acqua o soluzione per lenti a contatto contaminate e l'uso delle lenti a contatto.

SEGNI CLINICI

Uno dei sintomi più importanti, in caso di cheratite da *Acanthamoeba*, è il dolore severo molto sproporzionato rispetto all'aspetto clinico, soprattutto nella fase precoce del processo infettivo, legato all'infiltrazione perineuronale (Fig. 3).

L'infezione agli inizi può essere confinata all'epitelio, che mostra irregolarità. Altra caratteristica importante è rappresentata dall'aspetto dendriforme delle lesioni corneali (Fig. 4).

Le manifestazioni tardive, indicative di infezione stromale, comprendono infiltrati stromali (Fig. 5) ed un caratteristico infiltrato ad anello (Fig. 6). Spesso si sviluppano erosioni corneali ricorrenti, infiltrati ad anello e ascessi corneali che portano ad una errata diagnosi di cheratite erpetica.

Possono svilupparsi lesioni satelliti.

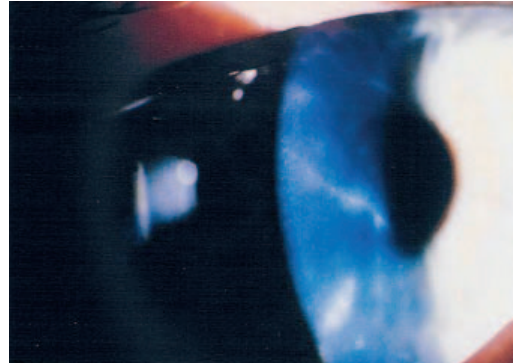


Fig. 3

Cheratoneurite da Acanthamoeba responsabile dell'intenso dolore tipico.

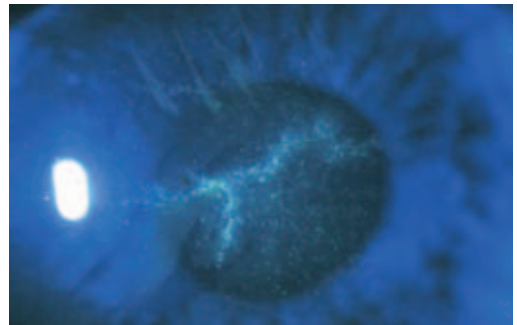


Fig. 4

Pseudodendrite.



Fig. 5

Infiltrato stromale con doppio anello.

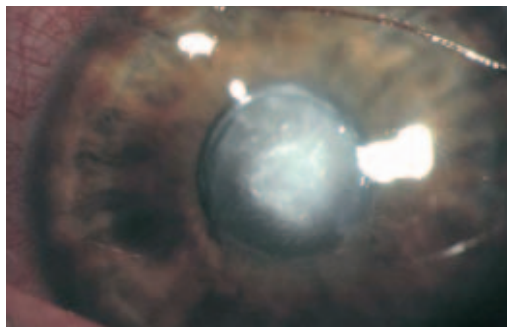


Fig. 6

Interessamento stromale con singolo infiltrato.

Nei casi più gravi possono svilupparsi ipopion e la sclerite anteriore nodulare o diffusa o la sclerite posteriore.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

E' fondamentale ottenere, prima possibile, la diagnosi di laboratorio poiché una terapia instaurata in ritardo può alterare negativamente l'esito visivo e perché il paziente deve essere sottoposto a terapie protratte.

Devono essere effettuate raschiature corneali per colorazioni e colture di lesioni epiteliali o subepiteliali.

Se invece la malattia epiteliale è di piccola entità e l'infezione stromale è predominante allora dovrebbe essere presa in considerazione una biopsia.

Se si è ottenuta una biopsia si dovrebbero eseguire colorazioni con argento di metilenamina, ematossilina eosina, acido periodico di Schiff.

I tessuti provenienti da raschiatura o biopsia dovrebbero essere trasportati in laboratorio in soluzione salina di Page in-

sieme a campioni prelevati dalla scatola delle lenti a contatto e dalle soluzioni di pulizia, qualora naturalmente siano disponibili. Queste sono inoculate su un prato di *Escherichia coli* su agar non nutriente; le amebe consumano l'*E. coli* e così formano tracce identificabili.

Anche la microscopia elettronica può essere utilizzata per identificare i parassiti nei tessuti corneali.

Una microscopia a contrasto di fase può essere impiegata per identificare i trofozoiti mobili, che possiedono un grande cariosoma ed un vacuolo contrattile.

Si possono identificare cisti acantamebiche su colorazioni Gram (Fig. 7) e Giemsa (Fig. 8).

La colorazione bianca del calcofluoro e l'acridine arancio mostrano efficacemente le pareti delle cisti ma richiedono un microscopio a fluorescenza.

Anche la microscopia confocale rappresenta un metodo efficace per diagnosticare la cheratite da *Acanthamoeba* (Fig. 9).

TERAPIA

Gli antimicrobici suggeriti includono:

- Antisettici di membrana (clorexidina e poliesametilene biguanide, PHMB) che inibiscono la funzione di membrana.
- Diamidi aromatici (esamidine, pentamidine isotionato, propamidine isothionato) che inibiscono la sintesi del DNA.
- Aminoglicosidi (neomicina e paromomicina) che inibiscono la sintesi di proteine.
- Imidazoli (clotrimazolo, fluconazolo,

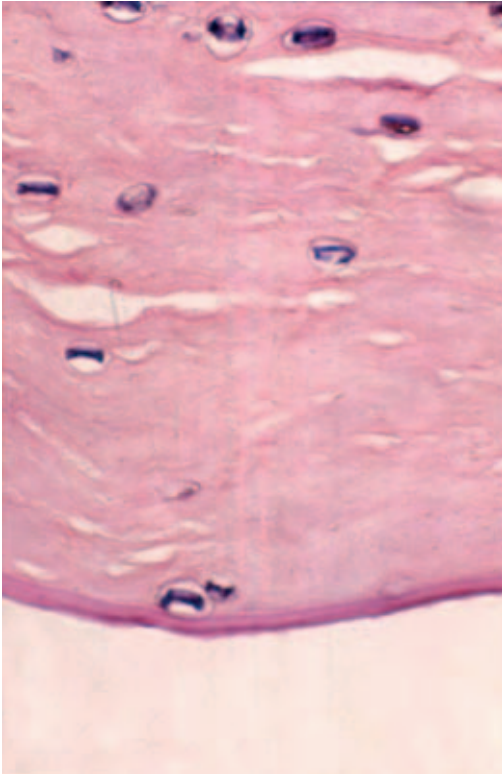


Fig. 7

Cisti di Acanthamoeba.

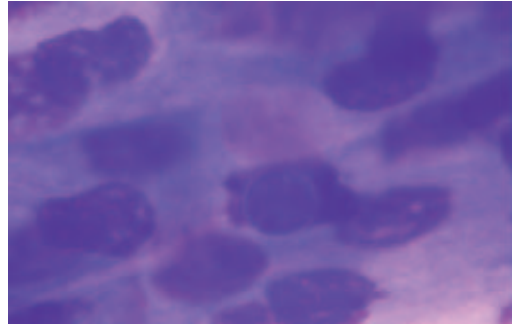


Fig. 8

Colorazione Giemsa di un trofozoite.

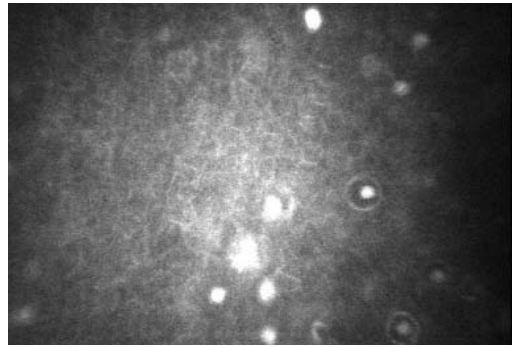


Fig. 9

Immagine confocale di cisti e trofozoiti.

ketoconazolo, miconazolo) che destabilizzano le pareti cellulari.

I farmaci più comunemente usati sono la propamidina isotionato (brolene), non disponibile in Italia ma presso la farmacia della Città del Vaticano, la clorexidina gluconata (visiodose collirio), reperibile in Francia e nella Repubblica di San Marino. La terapia combina agenti antimicrobici che hanno meccanismi diversi e additivi o sinergici. Gli antisettici cationici hanno una buona attività generale antiamebica, così, come approccio iniziale, si raccomanda la clorexidina o PHMB in combi-

nazione con neomicina e/o propamidine isotionato. Se necessario, si può aggiungere un imidazolo come terzo agente.

Una volta fatta la diagnosi si somministrano le gocce ogni ora per 48 ore, poi si riduce gradualmente la frequenza della somministrazione durante la notte mentre si mantiene la somministrazione ogni ora durante il giorno. Nel momento in cui diminuiscono infiammazione e infezione, la frequenza può essere ridotta nel giro di alcune settimane a 4 volte al giorno, dosaggio che poi viene mantenuto per molti mesi.

Il ruolo dei corticosteroidi nella cura dell'infezione acantamebica è tuttora controverso. I corticosteroidi sopprimono le risposte immunitarie e infiammatorie dell'ospite e riducono la severità dell'infiammazione. Sebbene la terapia topica con corticosteroidi migliori il quadro clinico della cheratite da *Acanthamoeba*, si possono verificare sia peggioramenti che effetti collaterali durante l'esecuzione di questa terapia.

Nella fase precoce dell'infezione la disepitelizzazione è efficace, se utilizzata in combinazione con una terapia antiamebica. Sembra che questa procedura aumenti la penetrazione dei farmaci nella cornea e faciliti la rimozione dei microorganismi patogeni dalla lesione.

La crioterapia della cornea è stata utilizzata sia come procedura unica che in combinazione con la cheratoplastica. La crioterapia viene eseguita al momento della cheratoplastica perforante per distruggere e confinare i parassiti al di fuori del lembo trapiantato. Il razionale di

questa procedura è di eliminare le recidive nei riceventi.

In vitro, è stato dimostrato che i trofozoiti sono uccisi quando sono esposti a temperature comprese tra $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$; invece le cisti sopravvivono. Tuttavia è importante sottolineare che la crioterapia può causare un danno esteso della cornea. La crioterapia rappresenta quindi una procedura terapeutica non efficace nel trattamento della cheratite da *Acanthamoeba*.

La cheratoplastica lamellare o perforante è raccomandata in caso di progressione della patologia, nonostante il regime terapeutico, in caso di pericolo imminente di perforazione corneale o per ottenere un miglioramento del visus, qualora l'infezione e l'infiammazione siano completamente risolte.

Il *timing* della chirurgia è ancora oggetto di controversie. La maggior parte dei lavori pubblicati evidenziano che si ricorre alla cheratoplastica in uno stadio avanzato della patologia, quando possono esse-

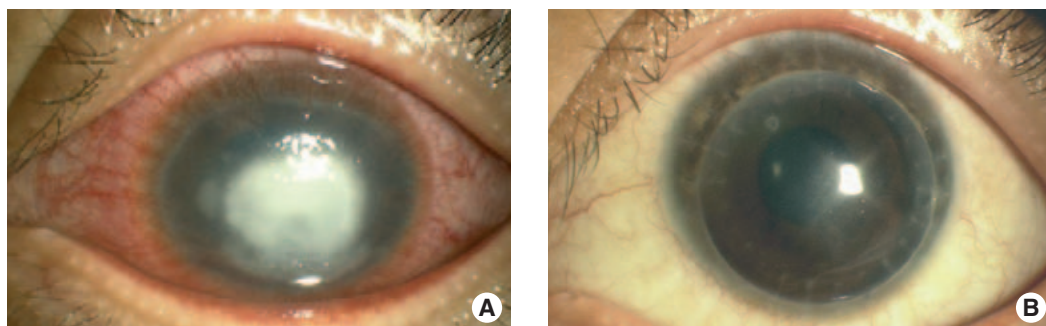


Fig. 10

Cheratite da Acanthamoeba rapidamente progressiva nonostante la terapia medica. In questo caso la paziente è stata sottoposta a cheratoplastica lamellare profonda ottenuta mediante «Big Bubble». La terapia medica antiprotozoaria è stata progressivamente ridotta.

re già coinvolti il limbus e la sclera o quando si ha perforazione corneale. I risultati sono deludenti. Il maggiore problema è rappresentato dalla recidiva dell'infezione e dell'infiammazione con cataratta ed ipertono secondario, infiammazione intraoculare, deficit limbare secondario e rigetto. Per tale motivo, alcuni Autori suggeriscono la cheratoplastica precoce in modo da essere sicuri di eradicare la malattia. Altro oggetto di discussione è la scelta del tipo di cheratoplastica, perforante o lamellare.

La cheratoplastica lamellare profonda viene indicata nei casi in cui la cornea non è perforata. I vantaggi di tale tecnica sono il minor rischio di rigetto in questi occhi infiammati e un ridotto rischio di endoftalmite, trattandosi di una procedura chirurgica bulbo chiuso. Gli svantaggi sono rappresentati dalla possibilità

che nello stroma residuo rimangano fibre infette, rischio che si riduce con l'utilizzo di tecniche di cheratoplastica profonda descemetica («Big Bubble», viscodissezione), in cui la totalità dello stroma viene rimossa; in caso di infiammazione si può verificare neovascolarizzazione ed *haze* dell'interfaccia e dello stroma. In ogni caso se una cheratoplastica lamellare fallisce si può sempre ricorrere ad una cheratoplastica perforante. Nel caso in cui esista pericolo imminente di perforazione corneale è necessario ricorrere alla cheratoplastica lamellare. In questa procedura è fondamentale che la regione infetta della cornea sia interamente inclusa nel lembo del donatore; in caso contrario l'infezione può ricomparire spesso a livello dell'interfaccia trapianto-ospite con conseguenze drammatiche.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Krachmer J, Mannis M, Holland E. *Cornea*. 2nd ed. Elsevier Mosby, 2005.
- McCulley JP, et al. Acanthamoeba keratitis. *CLAO J* 1995;21(1):73-76.
- Stehr-Green JK, et al. The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):331-336.
- Niederkorn JY, et al. The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. *Microbes Infect* 1999;1(6):437-443.
- Auran JD, et al. Acanthamoeba keratitis. A review of the literature. *Cornea* 1987;6(1):2-26.
- Moore MB, et al. Acanthamoeba keratitis associated with soft contact lens. *Am J Ophthalmol* 1985;100(3):396-403.
- Kumar R, Lloyd D. Recent advances in the treatment of Acanthamoeba keratitis. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):434-441.
- Berger ST, et al. Successful medical management of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1990;110(4):395-403.
- Cavanagh HD, et al. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology* 1993;100(10):1444-1454.
- Winchester K, et al. Diagnosis of Acanthamoeba keratitis in vivo with confocal microscopy. *Cornea* 1995;14(1):10-17.
- 10. • keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 1992;99(2):185-191.
- Walker CW. Acanthamoeba: ecology, pathogenicity and laboratory detection. *Br J Biomed Sci* 1996;53(2):146-151.
- Morlet N, et al. Incidence of Acanthamoeba keratitis associated with contact lens wear. *Lancet* 1997;350(9075):414.
- Moore MB, McCulley JP. Acanthamoeba keratitis associated with contact lenses: six consecutive cases of successful management. *Br J Ophthalmol* 1989;73(4):271-275.
- McClellan K, et al. Effect of steroids on Acanthamoeba cysts and trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(12):2885-2893.
- Ficker LA, Kirkness C, Wright P. Prognosis for Keratoplasty in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 1993;100(1):105-110.
- Illingworth CD, Cook SD. Acanthamoeba Keratitis. Major Review. *Surv Ophthalmology* 1998; 42(6):493-508.
- Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, Matheson M, Ficker LA, Wright P. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. *Eye* 1993;7:719-725.

Dalla diagnosi alla terapia medica

Strategie diagnostico-terapeutiche per il trattamento delle cheratiti microbiche

L. Fontana, G. Parente, G. Tassinari

Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Maggiore, Bologna

Le cheratiti microbiche sono dovute alla penetrazione e proliferazione di microrganismi (batteri, funghi e parassiti) nella cornea con conseguente reazione infiammatoria distruttiva all'interno del tessuto corneale.

Le infezioni microbiche si verificano raramente in assenza di fattori predisponenti^(1,2). Il principale di questi è rappresentato dall'uso di lenti a contatto⁽³⁾ (Fig. 1), soprattutto l'uso prolungato notturno⁽⁴⁾, ma possono essere causate anche da traumi, o manifestarsi come complicanza di patologie che compromettano l'integrità della superficie oculare (per esempio nelle cheratopatie da *Herpes*, da esposizione, nelle cheratopatie tossiche da abuso di anestetici locali, nella cheratopatia bollosa ecc.). In presenza di un'infezione suppurativa corneale non esistono segni clinici distintivi che consentano di determinare con certezza l'agente causale. Ne risulta che la diagnosi debba essere completata dal rilievo anamnestico dei principali fattori di rischio e dai risultati delle proce-

dure diagnostiche atte ad individuare l'agente microbico causale. Possono fare eccezione, a questa regola, infiltrati corneali multipli o infiltrati marginali in assenza di un difetto epiteliale sovrastante, causati, di solito, da una reazione immunologica sterile determinata dalla presenza di antigeni batterici. Tali reazioni si verificano solitamente nei portatori di lenti a contatto o in caso di colonizzazione batterica dei margini palpebrali (blefariti marginali)^(5,6) (Fig. 2).

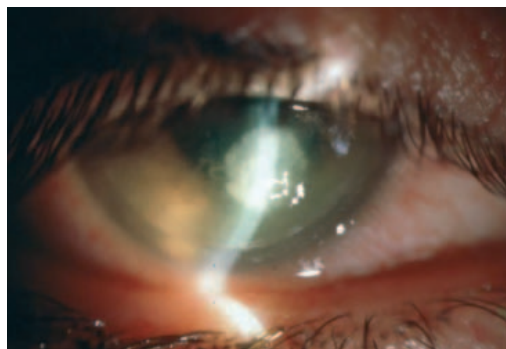


Fig. 1

Cheratitis batterica in portatore di lenti a contatto. Agente microbico causale Pseudomonas aeruginosa.

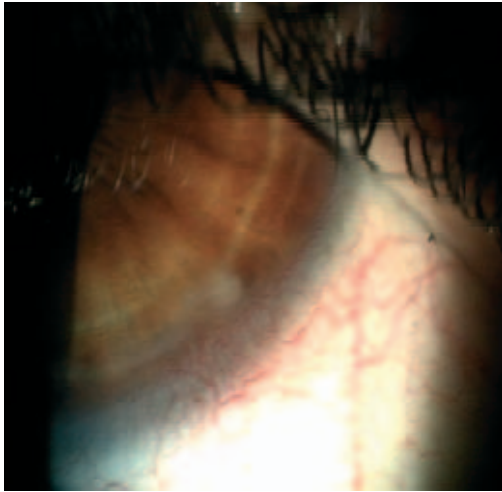


Fig. 2

Infiltrato stromale paralimbare sterile in portatore di lenti a contatto. E' evidente la dilatazione dei vasi limbari.

In tutti i casi in cui vi è un sospetto di cheratite microbica, l'approccio più corretto da seguire consiste nell'eseguire un esame diagnostico colturale e quindi iniziare una terapia antibiotica topica ad ampio spettro⁽⁷⁾.

Questo capitolo descrive un algoritmo diagnostico-terapeutico di facile applicazione che riassume le attuali strategie diagnostico-terapeutiche utili a consentire un efficace trattamento della maggior parte dei casi di cheratite microbica.

ESAMI PRELIMINARI

- Registrazione dell'aspetto clinico.
- *Scraping* (prelievo) corneale.

E' molto utile, sin dall'inizio, registrare nella cartella del paziente i seguenti parametri che descrivono la gravità del pro-

cesso patologico (Figg. 3, 4):

- *Dimensioni della lesione*: si misura sia l'estensione del difetto epiteliale che dell'infiltrato stromale. Solitamente vengono registrati in mm la massima lunghezza e larghezza su due assi ortogonali, con l'indicazione del loro orientamento.
- *Massimo assottigliamento corneale*: può essere espresso come percentuale rispetto allo spessore corneale normale, insieme all'indicazione della localizzazione del punto di massimo assottigliamento della lesione.
- *Altezza dell'ipopion in mm*.
- *Estensione del deposito di fibrina e presenza di cellule in camera anteriore*.

Ogni volta che vi sia il sospetto di una cheratite microbica, uno *scraping* corneale, oltre a servire allo scopo diagnostico, incoraggia la guarigione dell'ulcera rimuovendo il materiale necrotico presente, favorendo la penetrazione degli antibiotici e riducendo la carica batterica per asportazione meccanica. Gli indici di severità della malattia andrebbero registrati preferibilmente dopo l'esecuzione dello *scraping* per non correre rischi di ingenerare confusione nei susseguenti rilievi della progressione della malattia.

Nelle cheratiti batteriche non sono riportati casi di endoftalmite in assenza di perforazione corneale; l'ipopion associato alle ulcere batteriche con membrana di Descemet integra è generalmente sterile e pertanto prelievi di acqueo e di vitreo non sono indicati per il rischio di introdurre dei germi all'interno dell'occhio.

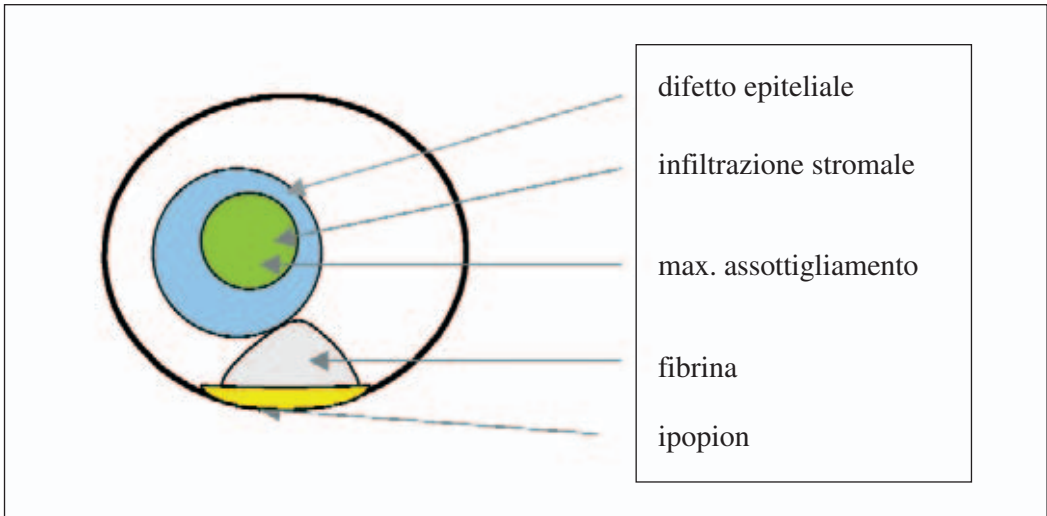


Fig. 3

Rappresentazione schematica della registrazione dei principali indici di severità nelle cheratiti microbiche.

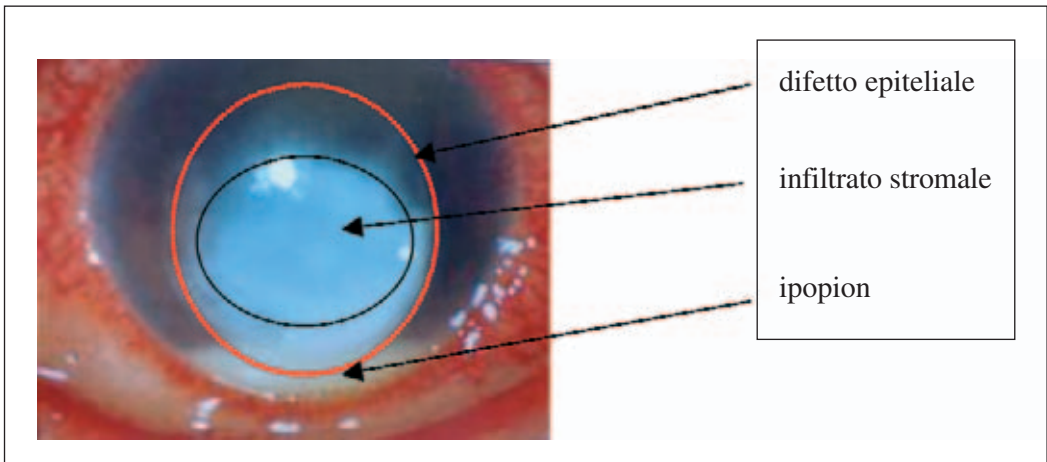


Fig. 4

Esempio di rappresentazione schematica della registrazione dei principali indici di severità nelle cheratiti microbiche.

L'esame obiettivo dovrebbe anche includere una valutazione completa della superficie oculare con particolare attenzione a fattori quali la funzione palpebrale, il film lacrimale e la sensibilità corneale.

ESECUZIONE DEL PRELIEVO

Il prelievo va eseguito dall'oculista alla lampada a fessura, consentendo di visualizzare, ad elevato ingrandimento, i di-

versi elementi che caratterizzano il processo patologico (difetto epiteliale, infiltrato stromale, area ulcerativa) e di prelevare dall'ulcera sufficienti quantità di materiale per la coltura. Le indagini microbiologiche oculari sono spesso limitate dal fatto che la quantità di materiale ottenibile è quantitativamente scarsa; per questa ragione è molto importante inoculare i campioni prelevati direttamente nel terreno di coltura prescelto per evitare dispersioni e contaminazioni.

Nell'esecuzione del prelievo microbiologico occorre essere meticolosi e attenti in ogni passo della procedura ed obbedire a tutte le norme di sterilità per evitare che microorganismi estranei contaminino il reperto (lavarsi le mani, usare guanti sterili e lavare e sterilizzare l'attrezzatura impiegata). E' opportuno ricordare che il materiale prelevato può essere infettivo e perfino pericoloso, per cui è necessario osservare le comuni norme di precauzione per evitare dispersioni microbiche nell'ambiente e trasmissioni ad altri pazienti (pulizia della lampada a fessura e corretto smaltimento dei materiali contaminati).

I colliri antibiotici limitano il numero di microorganismi disponibili per la coltura, per cui, qualora la terapia antibiotica si già stata intrapresa, è bene, se possibile, sospendere l'antibiotico almeno uno o due giorni prima del prelievo. Anche gli anestetici locali hanno azione batteriostatica e riducono il numero di microorganismi reperibili, per tale ragione si consiglia l'uso di poche gocce di ossibuprocaina cloridrato 0,4% per il suo mini-

mo effetto inibente sulla proliferazione batterica.

Tamponcini sterili di cotone (cotton-fioc) sono impiegati per raccogliere materiale (secrezioni) accumulato ai fornici congiuntivali o sui bordi palpebrali. Per la raccolta di materiale, proveniente dall'ulcera corneale, è consigliato utilizzare invece una spatola sottile sterile (p.es. spatola di platino di Kimura) o, in alternativa, un ago 22G sterile con la punta ripiegata ad uncino.

CONGIUNTIVA

La congiuntiva palpebrale inferiore è il sito usuale per il prelievo di campioni congiuntivali. Si rovescia la palpebra inferiore tirandola in basso e lontana dal bulbo. Si fa rotolare delicatamente il cotton-fioc sterile inumidito con soluzione fisiologica sterile lungo l'intera congiuntiva della palpebra inferiore; è opportuno farlo passare più volte per assorbire più materiale possibile, evitando di lesionare la congiuntiva e toccare ciglia e margini palpebrali del paziente. Si inocula subito il materiale su un terreno di coltura liquido o solido, generalmente su piastra agar. Il materiale viene strisciato nella metà superiore della piastra; se viene effettuato un prelievo da entrambi gli occhi, il materiale proveniente dalla congiuntiva destra è indicato da un disegno a zigzag o elicoidale verticale, il prelievo dalla congiuntiva sinistra è simboleggiato da un disegno a zigzag orizzontale.

CORNEA

Per un prelievo corneale si instilla una goccia di anestetico in entrambi gli occhi, e si spiega al paziente in cosa consiste la procedura. Alla lampada a fessura, dopo aver fornito al paziente un adeguato punto da fissare, si focalizza sull'ulcera e si pone la spatola (o ago) temporalmente e tangenzialmente alla lesione. Si utilizza il margine della spatola per asportare tutti i tessuti necrotici e i detriti che ricoprono il margine e la base dell'ulcera. Questo materiale, lassamente adeso, formato da polimorfocoleati e tessuto in degradazione (Fig. 5), generalmente contiene una scarsa quantità di batteri, ma per la sua abbondanza può venire disteso su un vetrino porta-oggetti per l'esame batterioscopico con colorazione di Gram e Giemsa. È importante, prima di eseguire il prelievo vero e proprio per l'esame colturale, eliminare il materiale necrotico e purulento che ricopre l'ulcera e cercare di individuare la transizione tra il tessuto visibilmente interessato e lo stroma normale che più probabilmente conterrà germi attivi.

Per il prelievo da inoculare nel terreno di coltura si raschia delicatamente prima il bordo sporgente dell'ulcera e quindi il fondo (Fig. 6). Dal margine e dal fondo devono provenire più campioni, ciascuno da inoculare separatamente nel mezzo di coltura, sterilizzando la spatola dopo ogni prelievo. Esistono diversi *pattern* di inoculazione. La modalità standard di inoculazione consiste nel seminare il prelievo in forma di colonne di 5-6 linee curvilinee, dove ciascuna colonna rap-

presenta un diverso campione (Fig. 7). Durante il prelievo la spatola va sempre manovrata dall'alto in basso e allontanandola dall'occhio, al fine di evitare traumatismi o perforazioni nel caso che il paziente si muovesse. Bisogna cercare di provocare il minor trauma possibile,

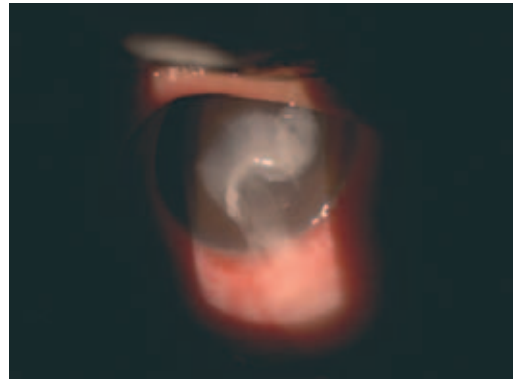


Fig. 5

Cheratitis microbica batterica. Accumulo di muco materiale necrotico sul fondo dell'ulcera. Agente microbico Streptococcus pneumoniae.

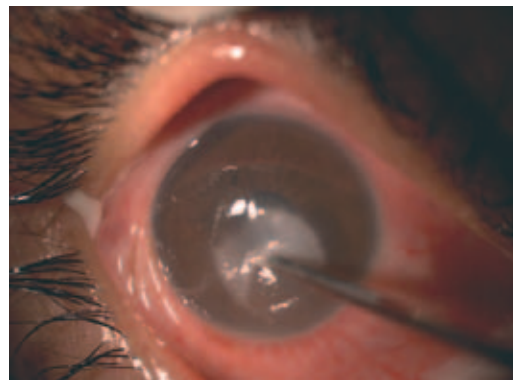


Fig. 6

Cheratitis microbica batterica. Agente microbico Streptococcus pneumoniae. Dopo aver asportato il materiale necrotico si esegue uno scraping del fondo dell'ulcera con spatola per prelevare materiale in corrispondenza dell'area di infiltrazione stromale.

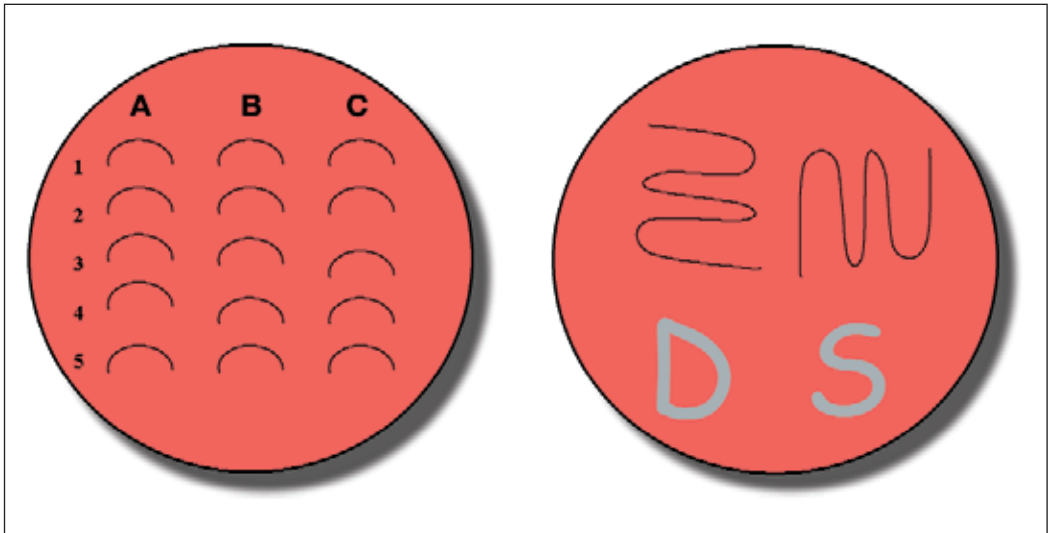


Fig. 7

Schematizzazione di un pattern di inoculazione di un terreno solido. Le colonne da A a C rappresentano campioni successivi prelevati da un'ulcera corneale. Le righe da 1 a 5 rappresentano successive applicazioni dello stesso materiale. Il materiale va depositato sulla superficie della piastra, evitando che l'applicatore scavi nel mezzo di coltura e ne rompa la superficie.

specie nell'eseguire dei raschiamenti corneali perché una cornea infetta è indebolita e può essere incline a perforarsi con pressioni eccessive. E' consigliabile ridurre il numero di campioni da ulcere corneali gravi estesamente assottigliate con pericolo di perforazione.

A causa del ridotto quantitativo di prelievo, è preferibile non utilizzare mezzi di trasporto, ma inoculare il prelievo direttamente nel mezzo di coltura. Dopo il prelievo le piastre agar e gli eventuali terreni liquidi, vanno posti in incubatore a 35-37 °C o a temperatura ambiente (mai in frigorifero) fino all'arrivo in laboratorio.

Nelle infezioni da lenti a contatto, se disponibili, si devono inviare al laboratorio di microbiologia le lenti a contatto assieme al contenitore ed al flacone di solu-

zione per la pulizia delle lenti. Le lenti a contatto possono essere appoggiate su una piastra agar per favorire la crescita microbica.

PALPEBRE

Nei casi in cui si sospetti che l'infezione corneale origini dal margine palpebrale è utile eseguire un prelievo anche dai margini palpebrali. Prima di effettuare una coltura bisogna pulire i margini palpebrali asportando tutte le croste e i detriti eventualmente presenti, con un cottonfioc sterile inumidito con soluzione salina. Si allontana la palpebra dal bulbo e si passa con l'applicatore lungo il margine palpebrale. Il tampone viene rotolato sul

marginale palpebrale 2-3 volte in modo che assorba più materiale possibile e quindi strisciato immediatamente su di una piastra di agar. Per convenzione il prelievo dalla palpebra viene posto nella parte inferiore della piastra, quello di origine congiuntivale in quella superiore. Si può disegnare una «R» per identificare il materiale proveniente dal margine palpebrale destro ed una «L» per indicare il materiale proveniente dalla palpebra sinistra. Anche campioni provenienti dal sacco lacrimale o dalle ghiandole di Meibomio possono venire posti sulle piastre di coltura come descritto per i prelievi effettuati dalle palpebre.

SEMINA E TRASPORTO DEL PRELIEVO

Dopo aver eseguito il prelievo è bene inoculare subito il materiale in un mezzo solido. Inoculare d'abitudine sia in agar sangue che in agar cioccolato così come in ogni altro mezzo di coltura indicato. Si rotola l'applicatore (spatola o cotton-fioc) sulla superficie della piastra, evitando di rompere la superficie del terreno ed inoculare profondamente. Per evitare l'affollamento delle proliferazioni e quindi le difficoltà interpretative, è bene usare una piastra di agar per ogni occhio in caso di infezioni bilaterali. Quando le piastre non sono disponibili, si può usare un terreno di trasporto. Il mezzo di trasporto più comunemente utilizzato è una provetta di vetro con tappo a vite contenente un brodo di coltura (tioglicolato, triptosio). In questo caso si toglie il tappo, si

pone la punta dell'applicatore nella provetta di brodo fino ad immergerla nel terreno, quindi si richiude il tappo strettamente. Esistono contenitori, per il trasporto di prelievi per colture, preparati commercialmente. Sono facilmente disponibili e consistono di un cotton-fioc sterile, confezionato in un contenitore cilindrico contenente il mezzo di Stuard modificato. Si usa il cotton-fioc per il prelievo che viene poi fatto scivolare indietro nel contenitore in modo che la sua estremità arrivi a livello del terreno contenuto sul fondo della provetta. Si sprema la fiala sul fondo della provetta rompendo il sigillo e permettendo al mezzo liquido di circondare la punta dell'applicatore. Si richiude il contenitore e si invia al laboratorio.

Qualsiasi terreno utilizzato (piastre o terreni liquidi) deve essere conservato a temperatura ambiente fino all'invio in laboratorio ed in nessun caso refrigerato.

E' bene etichettare il campione con il nome del paziente e del medico che ha effettuato il prelievo, data ed ora del prelievo, occhio destro o sinistro, farmaci antibiotici usati e se sono stati interrotti⁽⁸⁾.

INTERPRETAZIONE DEGLI ESAMI MICROBIOLOGICI

Gli studi di laboratorio fanno perno su due esami principali: esame batterioscopico ed esame microbiologico.

Mentre gli studi batterioscopici consentono l'identificazione di batteri, funghi e protozoi per visualizzazione diretta me-

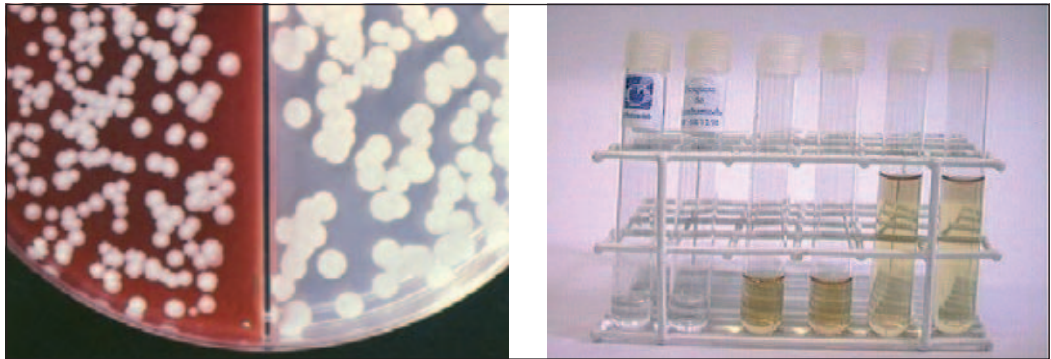


Fig. 8

Terreni di coltura solidi piastre agar e agar sangue (a sinistra) e terreni di coltura liquidi tioglicolato (a destra).

dianche colorazioni specifiche (*Fig. 8*) con una sensibilità del 55-79%⁽⁸⁾, le tecniche di coltura microbiologica sono utilizzate per la crescita e l'isolamento di batteri e funghi. Gli studi colturali sono quelli più comunemente eseguiti e consistono nella semina su terreni di coltura di materiale proveniente dall'occhio interessato dall'infezione. Dopo il prelievo, prima della semina in un terreno solido, il materiale può essere posto, per alcuni giorni, in un terreno liquido di trasporto liquido (brodo) per favorire la proliferazione microbica. Una piccola quantità di liquido viene stesa su piastre che vengono riposte in incubatori a 35-37 °C. Dopo alcuni giorni le piastre vengono controllate per verificare la proliferazione batterica. La formazione di colonie multiple o confluenti lungo le linee di inoculazione su una piastra di agar indicano con molta probabilità l'isolamento di un agente patogeno, soprattutto se i microorganismi isolati presentano le stesse caratteristiche dei germi osservati in batterioscopia. Qualsiasi sviluppo al

di fuori delle striature è considerato una contaminazione. Le caratteristiche di sviluppo sono specifiche per ciascun microorganismo. Quando vengono utilizzati dei mezzi liquidi, le contaminazioni non possono essere distinte dai patogeni. Per questo la crescita di batteri in un brodo, in assenza di una conferma di crescita su un mezzo solido o di una microscopia positiva, deve essere interpretato con cautela. Dopo lo sviluppo e l'isolamento di ciascun microorganismo, vengono descritte le caratteristiche di ciascun patogeno e studiata la sensibilità dei microorganismi a specifici antibiotici per ricercare eventuali antibiotico-resistenze (antibiogramma). È importante considerare che i dischi di diffusione, per testare la sensibilità all'antibiotico, contengono l'antibiotico in una concentrazione simile alla concentrazione plasmatica considerata terapeutica per l'antibiotico in esame, che risulta spesso molto inferiore alla concentrazione che l'antibiotico raggiunge durante un trattamento topico intensivo⁽⁹⁾.

Occorrono da 48 a 72 ore prima che i risultati della coltura siano pronti, tuttavia i risultati preliminari possono essere disponibili entro 24 ore o prima se è stato eseguito un vetrino per la batterioscopia.

TERRENI DI COLTURA

Il kit per lo *scraping* corneale, a disposizione nell'ambulatorio di pronto soccorso, dovrebbe prevedere al minimo un vetrino per la batterioscopia ed una piastra di agar sangue o un brodo per la coltura. Questi strumenti sono generalmente sufficienti, essendo la maggior parte dei microorganismi, isolati nelle cheratiti microbiche che si sviluppano nei paesi a clima temperato, di tipo aerobio. La

maggior parte di questi germi e la gran parte dei funghi possono essere coltivati con successo su piastre di agar sangue⁽⁹⁾. Tuttavia esistono una varietà di terreni solidi e liquidi o di vetrini idonei ad identificare altri patogeni meno comuni⁽¹⁰⁾, ma il loro utilizzo di routine, in assenza di un sospetto clinico (anamnesi e aspetto clinico) specifico di infezione da funghi⁽¹¹⁾ o da *Acanthamoeba*⁽¹²⁾, è probabilmente inutile, specie se il materiale prelevabile per l'inoculazione è limitato come nelle ulcere piccole o in quelle con imminente perforazione (*Tab. I*).

Le piastre di agar sono il mezzo solido più usato per la coltura, l'isolamento e l'identificazione dei microorganismi. La piastra più comunemente usata è quella di agar sangue, che è un mezzo polivalen-

TABELLA I

ORGANISMO	TECNICHE ISTOLOGICHE	MEZZI DI COLTURA
<i>Acanthamoeba</i>	Bianco Calcofluor Immunofluorescenza	Agar con <i>E. coli</i>
Funghi	Bianco Calcofluor Gram Giemsa PAS	Agar Sabouraud Brodo cuore cervello
<i>Herpes simplex</i>	Microscopia elettronica Immunoistochimica	Culture cellulari
Micobatteri	Ziel-Neelsen	Lowenstein Jensen
Batteri anaerobi	Gram	Tioglicolato

Nella tabella sono indicati alcuni dei microorganismi coinvolti nei casi di cheratiti microbiche indolenti o progressive. Di fianco sono indicate le tecniche istologiche di scelta ed i mezzi di coltura più idonei.

te che permette la crescita di moltissimi microorganismi. Batteri quali *Neisseria* ed *Haemophilus* non crescono bene su agar sangue, per cui si utilizza una piastra agar cioccolato (un agar polipeptone arricchito con emoglobina). Altri mezzi di coltura come l'agar Sabouraud (isolamento di funghi) e l'agar Thayer Martin (identificazione di Gonococco e *Neisseria*) dovrebbero venire richiesti a seconda della presentazione del caso.

Fino al momento dell'utilizzo le piastre vanno conservate in frigorifero e portate a temperatura ambiente solo prima dell'inoculazione. Il brodo tioglicolato, un mezzo liquido, è utile come mezzo di trasporto, oltre a consentire lo sviluppo di anaerobi facoltativi. Altri mezzi di trasporto quali quello di Amies, Stuart, Cary-Blair, Transgrow, sono usati per mantenere vitali i batteri finché il campione non viene inseminato su piastra in laboratorio. Il laboratorio di riferimento fornirà le proprie preferenze sui mezzi di trasporto e di crescita con indicazioni specifiche.

TERAPIA INIZIALE

Ci possono essere due diversi approcci al trattamento iniziale delle cheratiti microbiche: una terapia di attacco in cui viene utilizzata una combinazione di antibiotici fortificati per una terapia iniziale basata sulle informazioni epidemiologiche locali riguardanti le infezioni oculari più comuni⁽¹³⁾; oppure una terapia specifica⁽¹⁴⁾, in cui si utilizza un trattamento intensivo

con un unico antibiotico suggerito dal risultato dell'esame microbiologico. Entrambi gli approcci presentano degli svantaggi. Nel primo caso una copertura antibiotica completa non è ipotizzabile e la tossicità del trattamento è elevata; nel secondo, una terapia specifica mirata rischia il peggioramento del quadro clinico se l'esame microbiologico è incompleto o errato o nella frequente condizione di infezioni polimicrobiche.

Il trattamento antibiotico, nelle infezioni microbiche, ha un duplice scopo: sterilizzare la cornea (terapia intensiva) e prevenire sovrainfezioni (profilassi). Quindi la terapia iniziale, nelle cheratiti microbiche, deve essere distinta in due fasi: un breve periodo di trattamento antibiotico intensivo designato a sterilizzare la cornea (Fase 1 - sterilizzazione) ed un secondo periodo in cui la terapia è finalizzata a limitare gli ulteriori danni dell'infiammazione, prevenire le sovrainfezioni e promuovere il processo di riepitelizzazione (Fase 2 - guarigione). Solitamente la sterilizzazione precede quasi sempre la riepitelizzazione e la risoluzione dell'infiammazione.

SCelta DELL'ANTIBIOTICO

Anche nella scelta dell'antibiotico possiamo avere due scelte principali: una terapia di combinazione con aminoglicosidi fortificati (p.es. gentamicina) e cefalosporine di seconda generazione (p.es. cefurossima) che devono essere preparati a partire dalle soluzioni iniettabili, oppure

con un fluorochinolone di nuova generazione (p.es. ofloxacina, ciprofloxacina e levofloxacina) che sono già disponibili in preparazioni topiche per il trattamento delle cheratiti microbiche. La monoterapia con fluorochinoloni può risultare la scelta più appropriata nei paesi sviluppati, in cui la diffusione delle lenti a contatto ha reso predominanti le cheratiti da *Pseudomonas*⁽³⁾ anche se il problema di *Pseudomonas* resistenti è diventato oggi sempre più rilevante. Al contrario nei paesi in via di sviluppo, dove sono prevalenti le cheratiti microbiche da Streptococco in associazione a traumi oculari⁽¹⁵⁾, una terapia di combinazione (p.es. penicillina fortificata con ofloxacina) può essere preferibile in quanto i fluorochinoloni da soli, sebbene clinicamente attivi, presentano un'efficacia limitata contro le varietà di specie di Streptococchi⁽¹⁶⁾.

La monoterapia facilita la *compliance* ed elimina l'effetto diluizione quando più colliri vengono instillati contemporaneamente o a distanza ravvicinata. Visto che vari studi retrospettivi riportano una parità di efficacia tra una monoterapia con fluorochinoloni standard ed una terapia di combinazione con antibiotici fortificati, dal punto di vista pratico può essere ragionevole preferire la monoterapia.

I fluorochinoloni, disponibili per uso topico oftalmico, attualmente in commercio sono: norfloxacina 0,3%, ofloxacina 0,3%, ciprofloxacina 0,3% e levofloxacina 0,5% (fluorochinolone di terza generazione). Alcuni studi sulla sensibilità antimicrobica *in vitro* hanno dimostrato che

la norfloxacina⁽²⁰⁾ è meno attiva contro i ceppi Gram+ rispetto alla ofloxacina e ciprofloxacina, per questa ragione la norfloxacina è il fluorochinolone meno appropriato come monoterapia ad ampio spettro per le cheratiti microbiche. Sia l'ofloxacina che la ciprofloxacina mostrano un ampio spettro di azione *in vitro*⁽¹⁹⁾, tuttavia ambedue presentano il problema della resistenza contro batteri Gram+ come lo *Staphylococcus aureus* e lo Streptococco e Gram- come lo *Pseudomonas aeruginosa*.

La levofloxacina è composta dal solo L-isomero attivo, del racemo ofloxacina. Confrontata con gli altri fluorochinoloni in commercio sembra avere una migliore attività *in vitro* e una migliore solubilità in acqua a pH neutro, questo consente di ottenere una formulazione in collirio con una concentrazione più alta (0,5% contro 0,3% degli altri fluorochinoloni). Studi *in vitro* dimostrano che la levofloxacina raggiunge in camera anteriore concentrazioni 3,5-4 volte più elevate del suo racemo, ma questa differenza sembra essere dovuta alla sua maggiore concentrazione, piuttosto che ad una sua maggiore capacità di penetrazione nella cornea⁽²¹⁾. Un altro studio *in vitro* ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa della levofloxacina contro i batteri Gram+ ed in particolare lo *Streptococcus species* rispetto agli altri fluorochinoloni disponibili commercialmente⁽²²⁾. L'ofloxacina e la levofloxacina, a differenza della ciprofloxacina, non inducono la formazione di precipitati corneali^(23,24). La quarta generazione di fluorochi-

noloni (gatifloxacina e moxifloxacina), non ancora disponibile in Italia, dovrebbe mostrare efficacia nei confronti dei ceppi resistenti ai fluorochinoloni di terza generazione.

FASE 1 - STERILIZZAZIONE

Sebbene sia impossibile stabilire con precisione la frequenza e la durata di una terapia antibiotica intensiva che garantisca la sterilizzazione della cornea, solitamente una somministrazione ogni ora per cinque giorni lascia un ampio margine di sicurezza. Si consiglia per i primi due giorni una somministrazione continua giorno e notte e nei tre giorni successivi una somministrazione ogni ora solo di giorno, quindi la posologia può essere passata a quattro volte al dì finché l'epitelio non sia completamente rimarginato. Il trattamento notturno è indicato sempre nelle infezioni severe (lesione con diametro >6 mm, con assottigliamento >50%), tuttavia il valore complessivo di questo trattamento può essere discusso, dato che le concentrazioni dei fluorochinoloni nel film lacrimale si mantengono a lungo. La maggior parte dei pazienti con cheratite microbica possono essere gestiti ambulatorialmente⁽²⁵⁾, con un controllo ogni 48 ore. Un ricovero può essere necessario in caso di presunta scarsa *compliance* (p.es. pazienti anziani o debilitati senza supporto sociale) o in caso di perforazione imminente o già avvenuta. Gli antibiotici sistemici (p.es. ciprofloxacina 500 mg due volte al dì) sono

indicati sempre in caso di avvenuta perforazione, con ricovero del paziente in ambiente ospedaliero e nelle ulcere prossime al limbus. In questi casi il trattamento sistemico riduce il rischio di diffusione dell'ulcera alla sclera ed aumenta la disponibilità dell'antibiotico a livello della lesione periferica. Come terapia di supporto per il dolore possono essere indicati in questa fase farmaci analgesici e midriatici/cicloplegici. La somministrazione di antibiotici per via sottocongiuntivale può risultare spiacevole per il paziente (forte dolore), senza aggiungere nulla all'efficacia terapeutica di un trattamento antibiotico topico intensivo, comportando inoltre un rischio di perforazione oculare e necrosi congiuntivale.

Primo controllo

Il primo controllo a 48 ore di distanza, permette di individuare quei casi rapidamente progressivi, che richiedono un ricovero urgente in ambiente ospedaliero. Nei primi due giorni di trattamento la reazione infiammatoria può essere aumentata dalla lisi batterica e dal rilascio di endotossine con conseguente apparente peggioramento del quadro clinico. Un controllo ravvicinato dopo 24 ore può quindi trarre in inganno in merito alla risposta al trattamento e, in questo periodo, le informazioni di laboratorio (esame colturale e antibiogramma), su cui basare un'eventuale modifica razionale del trattamento, non sono ancora disponibili. Il dolore e la fotofobia sono importanti indici soggettivi che possono fornirci indicazioni utili sul decorso del-

la malattia, già dopo pochi giorni il miglioramento della sintomatologia dolorosa prelude al miglioramento del quadro clinico obiettivo.

Un peggioramento in questa fase, rappresentato da incremento dell'assottigliamento corneale e chiara espansione dell'ulcera, è insolito ed indica che il paziente non è sensibile alla terapia antibiotica o non è stata effettuata correttamente la terapia. In questi casi il paziente andrebbe ricoverato per essere certi della *compliance* alla terapia e andrebbero controllati i risultati microbiologici iniziali, con particolare riguardo ai test di sensibilità. A meno che i risultati iniziali non indichino una possibile resistenza alla terapia antibiotica, bisognerebbe continuare il trattamento ad ampio spettro ogni ora, giorno e notte per 48 ore e poi solo nelle ore diurne per altri 3 giorni. In questi casi è necessario uno stretto monitoraggio giornaliero.

Controllo ad una settimana

Se non si sono manifestati segni clinici di risoluzione in una settimana dalla presentazione, è importante stabilire se si tratta di un ritardo di guarigione (quadro clinico invariato rispetto alla diagnosi) o se ci sono segni di progressione per cui si renda necessario il ricovero in ospedale. In caso di evidenza di scarsa *compliance* o in caso di esame colturale positivo e resistenza alla terapia iniziale, c'è l'indicazione a ripetere la fase di sterilizzazione, usando una terapia specifica appropriata. In presenza di una scarsa risposta e di un esame colturale negativo, è indicato il ri-

covero in ospedale e l'interruzione di ogni terapia per 24 ore per l'esecuzione di un nuovo *scraping* corneale.

Se il germe isolato è sensibile alla terapia iniziale ma non c'è miglioramento clinico significativo, bisogna sospettare un'infezione polimicrobica.

FASE 2 - GUARIGIONE

La fase di guarigione è comunemente ritardata nelle cheratiti microbiche in via di risoluzione dalla tossicità del trattamento, da alterazioni della superficie oculare non trattate o da una persistente attività infiammatoria dovuta al rilascio di enzimi o di antigeni residui di origine batterica. In questa fase è perciò raccomandata una riduzione del trattamento antibiotico a regimi di profilassi, l'uso di colliri antibiotici privi di conservanti, quando possibile, e un'attenzione specifica alla presenza di ipolacrimia, esposizione corneale, ipoestesia, alterazioni della posizione delle palpebre (entropion o ectropion) o di altre alterazioni della superficie oculare.

L'uso di steroidi può accelerare la risoluzione nelle cheratiti microbiche ed è indicato nella fase di guarigione in presenza di segni clinici di risoluzione dell'infiltrato corneale e riepitelizzazione. Gli steroidi, tuttavia, possono anche favorire un'infezione fungina o erpetica, in assenza di una specifica terapia microbicida⁽²⁷⁾, e vanno somministrati quinti con cautela e a bassi dosaggi. Solitamente nelle cheratiti microbiche si ha una com-

pleta regressione dei segni infiammatori corneali ed in camera anteriore, anche senza un trattamento steroideo.

Nelle cheratiti microbiche su lembo trapiantato, a meno che non ci sia evidenza di un'infezione fungina, gli steroidi andrebbero utilizzati dall'inizio per proteggere il trapianto dal rischio di rigetto o per trattare un concomitante rigetto.

I pazienti nella fase di guarigione vanno controllati settimanalmente, finché il processo non è completo.

La presenza di un'ulcera indolente, nonostante una terapia istituita per promuovere la riparazione epiteliale, è un'indicazione ad un trattamento chirurgico di blefarorrafia o impianto di membrana amniotica (Fig. 9).

CHERATITI BATTERICHE PROGRESSIVE

Una progressione dopo 5 giorni di terapia antibiotica intensa ad ampio spettro (cheratiti microbiche progressive) ed una guarigione inadeguata dopo una settimana di terapia volta a promuovere la riparazione epiteliale (cheratite microbica indolente), sono indicazioni ad un trattamento specifico.

La priorità, in entrambi questi gruppi, deve essere rivolta in prima istanza ad identificare l'agente infettivo attraverso una nuova coltura, istituire un appropriato trattamento antimicrobico specifico e procrastinare, al più tardi possibile, la necessità di un trapianto di cornea, almeno finché l'occhio non sia in quiete.

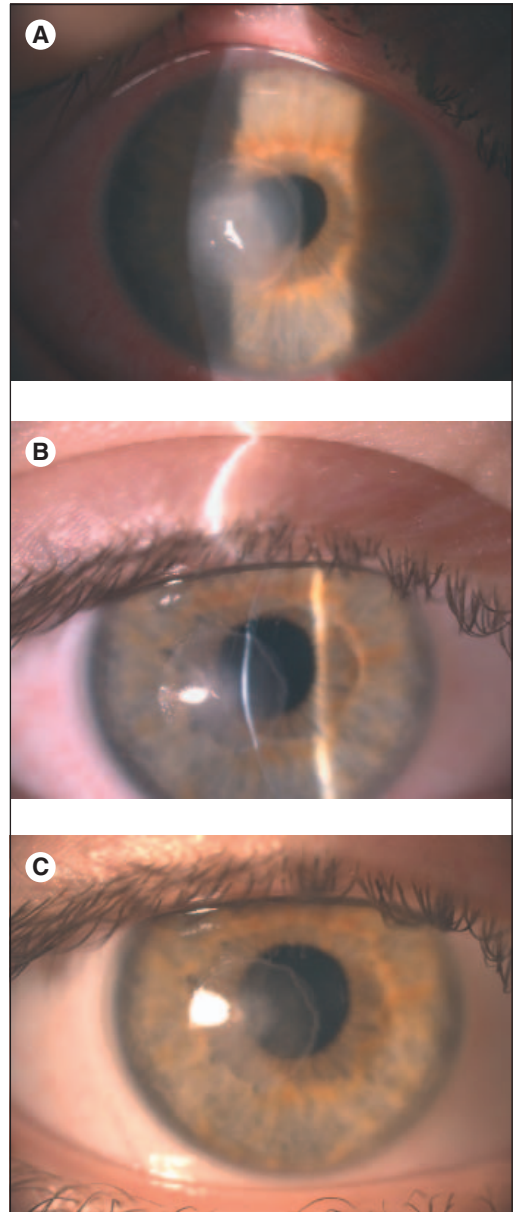


Fig. 9

*Cheratite batterica da *Pseudomonas aeruginosa*.*

A. All'esordio.

B. Controllo dopo 1 settimana. Si apprezza una significativa riduzione dell'infiltrato stromale.

C. Fase della guarigione. L'ulcera appare riepitelizzata e l'infiltrato stromale è quasi completamente risolto.

Per migliorare i risultati della coltura che verrà ripetuta, tutti gli antibiotici ed altri eventuali farmaci con conservanti, andrebbero interrotti almeno 24 ore prima. Mentre per le cheratiti microbiche indolenti è ragionevole ripetere in prima istanza lo *scraping* corneale, nelle cheratiti microbiche progressive, è indicata in questa fase una biopsia corneale.

RIPETIZIONE DELLO SCRAPING CORNEALE

Nella ripetizione dello *scraping* corneale devono essere presi in considerazione altri tipi di terreni liquidi e solidi allo scopo di allargare lo spettro dei microorganismi ricercati. Per la microscopia possono essere richieste da un minimo di due a quattro vetrini per differenti colorazioni. L'ordine con cui i terreni solidi o liquidi saranno inoculati dipenderà dal sospetto clinico.

Un caso particolare è rappresentato dalla cheratite da *Acanthamoeba*. L'*Acanthamoeba* cresce bene nell'epitelio corneale, e quando sono presenti elementi suggestivi per un'infezione da *Acanthamoeba* (storia di portatore di lenti a contatto, pregressa epiteliopatia, infiltrati perineurali, limbite, marcato dolore) la biopsia epiteliale corneale è l'indagine di scelta. La biopsia epiteliale viene effettuata alla lampada a fessura, usando un anestetico topico senza conservanti. Nelle cheratiti da *Acanthamoeba*⁽¹²⁾, l'epitelio corneale è solitamente scarsamente aderente allo stroma sottostante e può essere facilmen-

te staccato come un foglietto intero. Il campione viene diviso in due parti: una parte viene fissata in formalina per l'esame istologico, l'altra metà viene messa in una soluzione salina normale per la coltura. Il sottostante infiltrato corneale può successivamente essere prelevato ed inoculato allo stesso modo su un vetrino e in mezzi di coltura.

In attesa della risposta del nuovo *scraping* corneale, sulla base dei dati clinici ed epidemiologici, nelle cheratiti microbiche indolenti può essere ragionevole fare un breve ciclo di terapia specifica diretta contro gli agenti microbici più probabili.

Una risposta clinica positiva ad una terapia antifungina o antivirale si dovrebbe vedere nel giro di una settimana e può evitare la necessità di una biopsia corneale qualora il risultato dello *scraping* corneale ripetuto fosse negativo. La risposta ad una terapia specifica, in caso di cheratite da *Acanthamoeba*, è invece relativamente lenta, per cui una terapia specifica alla cieca *ex-adiuvantibus*, nel caso in cui l'agente infettante sospettato sia un'*Acanthamoeba*, è meno efficace. Non è utile, in questa fase, iniziare una terapia antimicrobica specifica diretta contro più di un agente infettivo, in quanto ciò può portare ad un aumento della tossicità del trattamento e ad ulteriore confusione diagnostica.

BIOPSIA CORNEALE

Si è visto che anche nelle migliori statistiche, circa il 20-30% delle colture per

sospetta cheratite microbica risultano negative⁽¹⁴⁾. Dove la tecnica dello *scraping* corneale non è riuscita a determinare l'agente microbico, altre tecniche più raffinate, come l'esame istologico al microscopio e le tecniche di immunistochemical sul campione istologico, possono venire in aiuto. La metodica consiste nell'eseguire colorazioni specifiche di sezioni seriate ottenute da un campione bioptico; batteri, funghi e protozoi possono essere visualizzati utilizzando un convenzionale microscopio e l'immunistochemical risulta utile per escludere una infezione da *Herpes*. I risultati della biopsia sono normalmente disponibili nel giro di 48 ore, mentre le colture di alcuni microorganismi (p.es. funghi) richiedono diverse settimane⁽²⁸⁾. In uno studio sperimentale di confronto tra biopsia corneale ed esame colturale condotto su animali, si è visto che le biopsie corneali ottenute dai conigli con cheratite da funghi fornivano un'identificazione dell'agente infettante nel 100% dei casi, mentre le colture erano positive solo nel 70-80% dei casi a seconda dell'agente infettante⁽³⁰⁾. E' comunque utile eseguire, contestualmente, una coltura per la possibilità di avere a disposizione una quantità di materiale sufficiente per inoculare un'ampia varietà di mezzi di coltura e perché fornisce utili informazioni aggiuntive come la possibilità di testare la sensibilità agli antibiotici. Le biopsie corneali andrebbero programmate insieme all'anatomopatologo per assicurare una fissazione e processazione ottimale del campione. Un'anestesia topica con colliri privi di

conservanti è solitamente sufficiente per l'esecuzione di una biopsia, mentre l'irrigazione del fornice a scopo antisettico non andrebbe effettuata, per ottimizzare i risultati della coltura. Un importante ruolo secondario della biopsia è quello di eliminare il tessuto necrotico⁽²⁹⁾.

La biopsia può avere lo scopo di eliminare la lesione per intero (biopsia escissionale) quando la lesione è piccola e non interessa l'asse visivo, in questo caso l'escissione dovrebbe includere anche la base dell'ulcera; se invece la lesione è più estesa, ma l'asse visivo non è stato del tutto interessato, si preleva solo una parte della lesione risparmiando l'asse visivo (biopsia incisionale). Il margine attivo della lesione andrebbe sempre incluso nel prelievo prelevando 1 mm di tessuto microscopicamente non interessato. Si può eseguire più di una biopsia incisionale in più punti della lesione che abbiano il diametro di almeno 3 mm, per includere una quantità sufficiente di materiale. Se invece la lesione interessa estesamente l'asse visivo, si può eseguire una cheratectomia lamellare, risparmiando il tessuto stromale periferico, per facilitare l'esecuzione di una successiva cheratoplastica lamellare o perforante a scopo ottico. In realtà una vera dissezione lamellare è difficile da eseguire in quanto il tessuto si presenta molto friabile (*Fig. 10*).

Per minimizzare il rischio di perforazione, nelle lesioni molto profonde, può essere cauto cominciare la dissezione dall'aria più sottile, procedendo in senso centrifugo, al contrario delle lesioni più superficiali in cui è preferibile eseguire

una delaminazione in senso centripeto per includere nel frammento tutta la base dell'ulcera (Fig. 11).

La biopsia corneale, per quanto possa es-

sere considerata un approccio aggressivo, che lascia spesso come sequela un astigmatismo irregolare (nelle biopsie di lesioni centrali o periferiche estese), rimane tuttavia l'esame diagnostico definitivo nelle cheratiti microbiche progressive. Una biopsia negativa escluderà nella maggior parte dei casi una cheratite microbica.

A questo punto la diagnosi differenziale si pone tra un'inflammazione non risolta dopo una efficace sterilizzazione corneale; tra una cheratite autoimmune (come nelle malattie reumatiche o nell'ulcera di Mooren) o con altre cause di cheratiti sterili (patologie della superficie corneale, anestesia corneale, esposizione) o con una biopsia falsa positiva. In assenza di altre

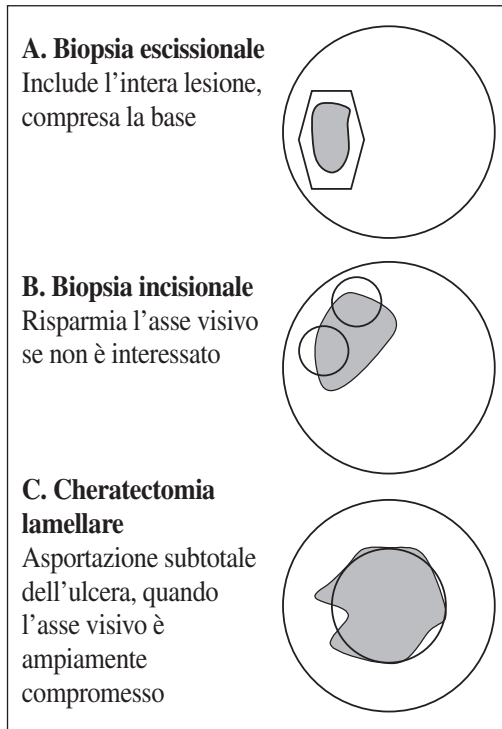


Fig. 10

Schematizzazione di diverse strategie di biopsia corneale. (A) Piccole lesioni periferiche possono essere asportate in toto usando un bisturi o un trapano circolare. Per ottimizzare la quantità del tessuto prelevato, la biopsia dovrebbe idealmente includere la base dell'ulcera. (B) Per delimitare una biopsia incisionale si usano solitamente trapani con diametro non inferiore ai tre millimetri per essere sicuri di prelevare una quantità di tessuto adeguata. Si può eseguire più di una biopsia incisionale su di una lesione ampia che non interessa l'asse visivo. Nelle lesioni che coinvolgono ampiamente l'asse visivo (C), una scarnificazione subtotale dell'ulcera permette di ottenere una adeguata quantità di materiale ed includere gran parte dei margini dell'ulcera, risparmiando il tessuto periferico per un futuro trapianto.

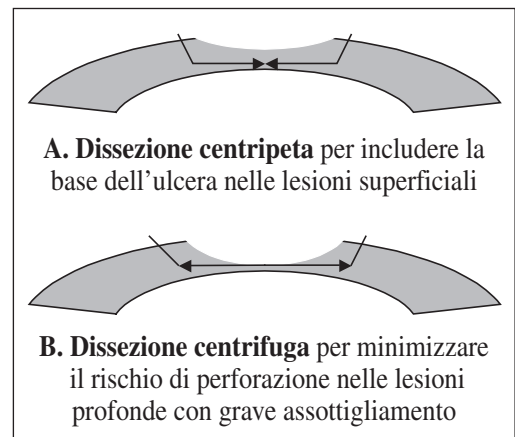


Fig. 11

Tecniche di dissezione lamellare per le ulcere corneali. Se l'ulcera è superficiale (A) si cerca di effettuare una dissezione dalla base, cominciando dalla periferia e procedendo in senso centripeto, fino a lambire la base dell'ulcera nella zona di minore spessore. Per lesioni più profonde (B), cominciare la dissezione dal centro e procedere centrifugamente può esser più sicuro, per evitare il rischio di perforazione.

cause evidenti (p.es. malattia autoimmune), una biopsia negativa deve essere attribuita ad un'infezione non risolta. A questo punto, se l'esame istologico ha escluso con un certo grado di sicurezza un'infezione da funghi, si dovrebbe con un certo grado di sicurezza aggiungere degli steroidi alla terapia topica. Una progressione, dopo una settimana di terapia diretta a promuovere la risoluzione dell'infezione e la riparazione epiteliale, suggerisce sia la possibilità di una biopsia falsa negativa, sia una nuova superin-

fezione nonostante la profilassi, o una cheratite autoimmune. Il paziente dovrebbe essere ricoverato per ripetere la biopsia e se anche questa risulta negativa, potrebbe essere appropriato un trattamento sistemico intensivo immunosoppressivo.

Il trattamento immunosoppressivo dovrebbe non solo produrre una risposta positiva nelle cheratiti autoimmuni, ma anche migliorare la prognosi per una cheratoplastica di emergenza nelle cheratiti infettive, qualora questa dovesse rendersi necessaria.

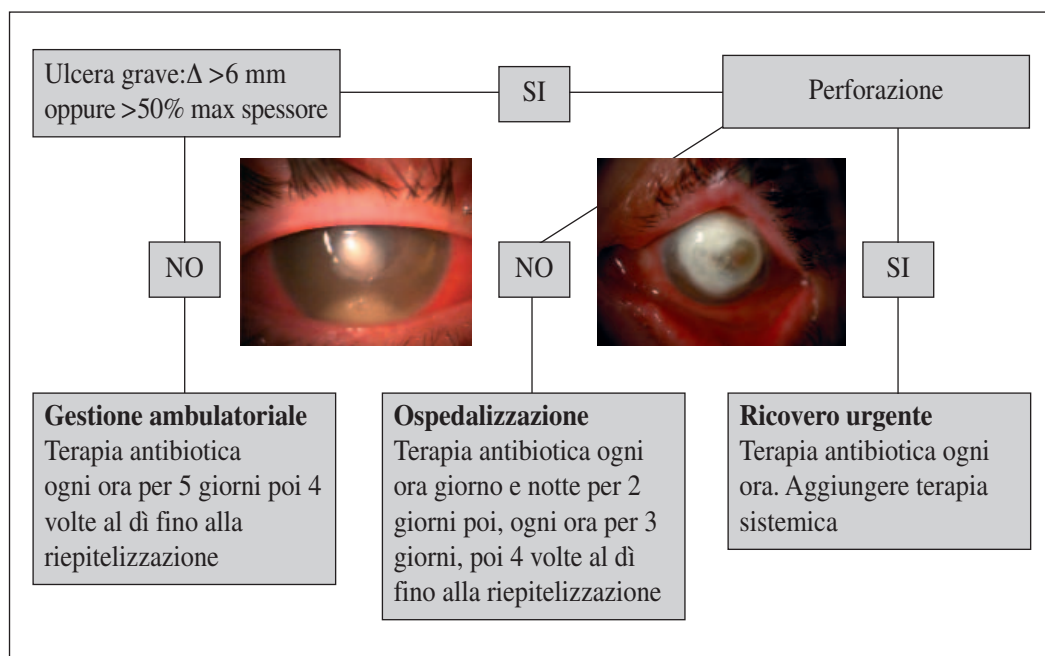


Tavola 1

Terapia iniziale - Fase I: sterilizzazione.

Algoritmo di trattamento del paziente con ulcera microbica, alla presentazione. L'80% dei pazienti si presentano, alla prima osservazione, con un'infezione non grave diametro < 6 mm.

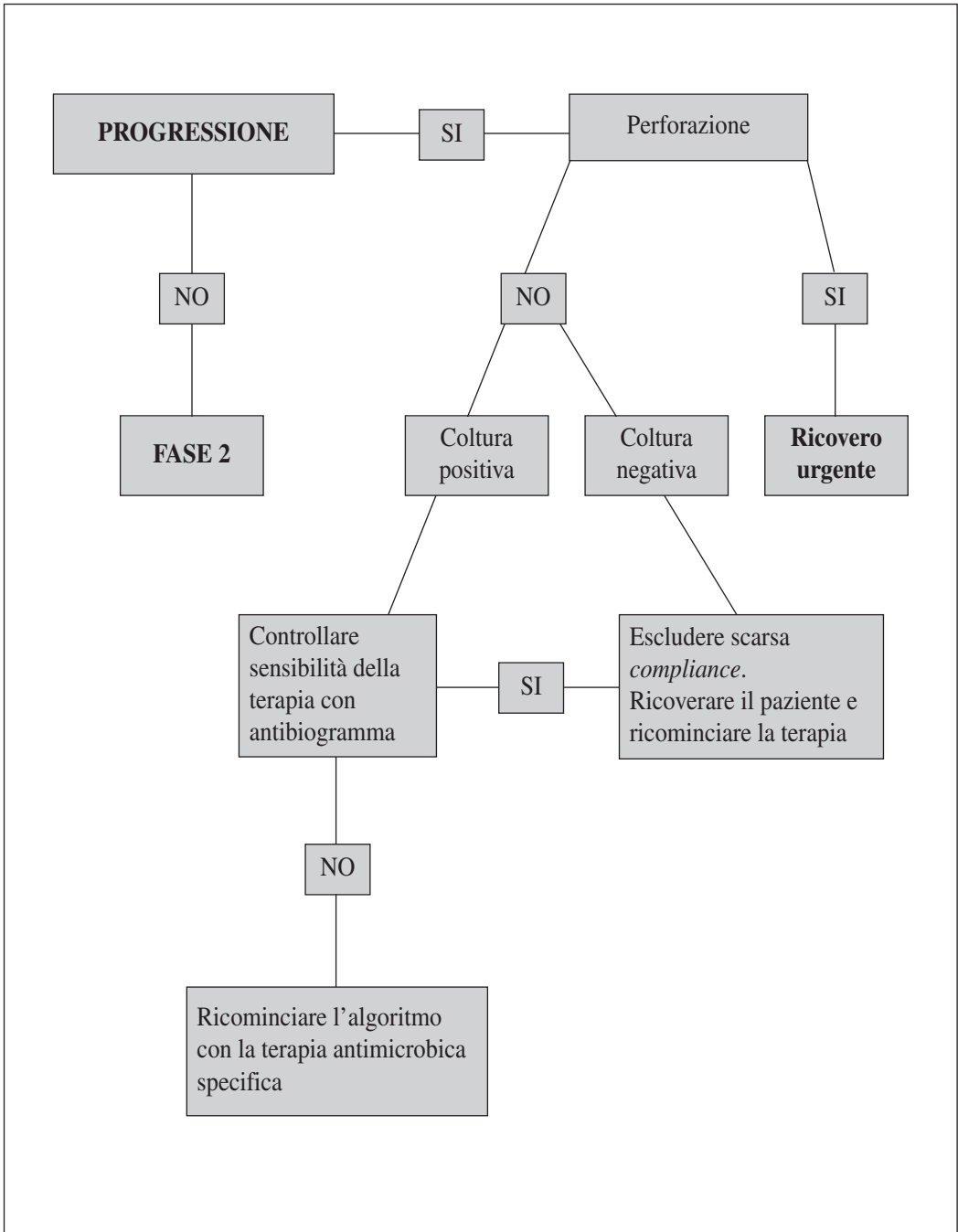


Tavola 2

Terapia iniziale.

Algoritmo di trattamento del paziente con ulcera microbica, al successivo controllo dopo 48 ore.

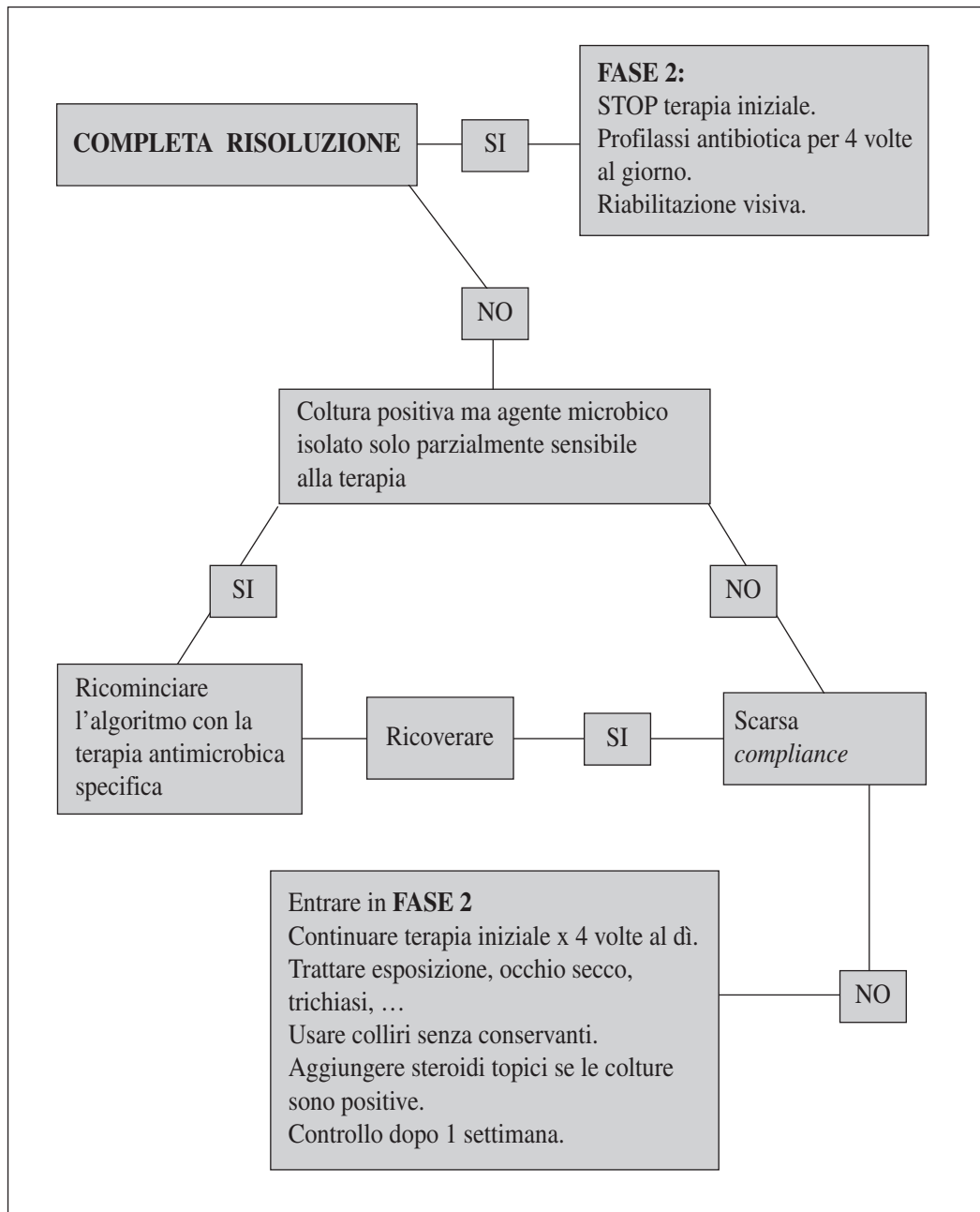


Tavola 3

Terapia iniziale - Fase 2: guarigione.

Algoritmo di trattamento del paziente con ulcera microbica dopo circa una settimana dalla presentazione. Usando una terapia antibiotica intensiva, circa i due terzi dei pazienti mostrano segni di guarigione ad una settimana ed oltre il 90% dei pazienti hanno una guarigione completa ad un mese.

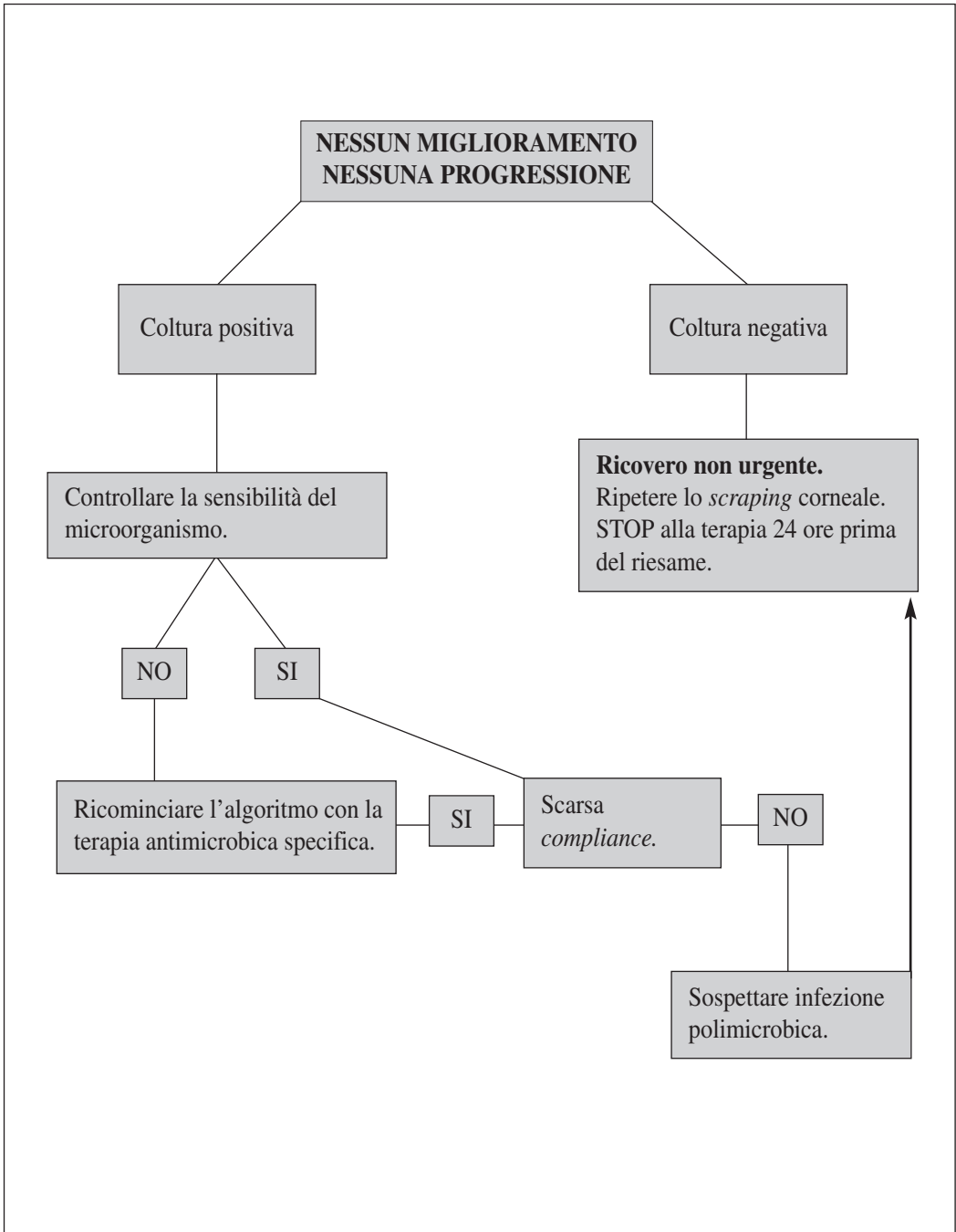


Tavola 4

Algorithmo di trattamento del paziente con ulcera microbica in assenza di miglioramento o peggioramento dopo circa una settimana dalla presentazione, nonostante una terapia antibiotica intensiva.

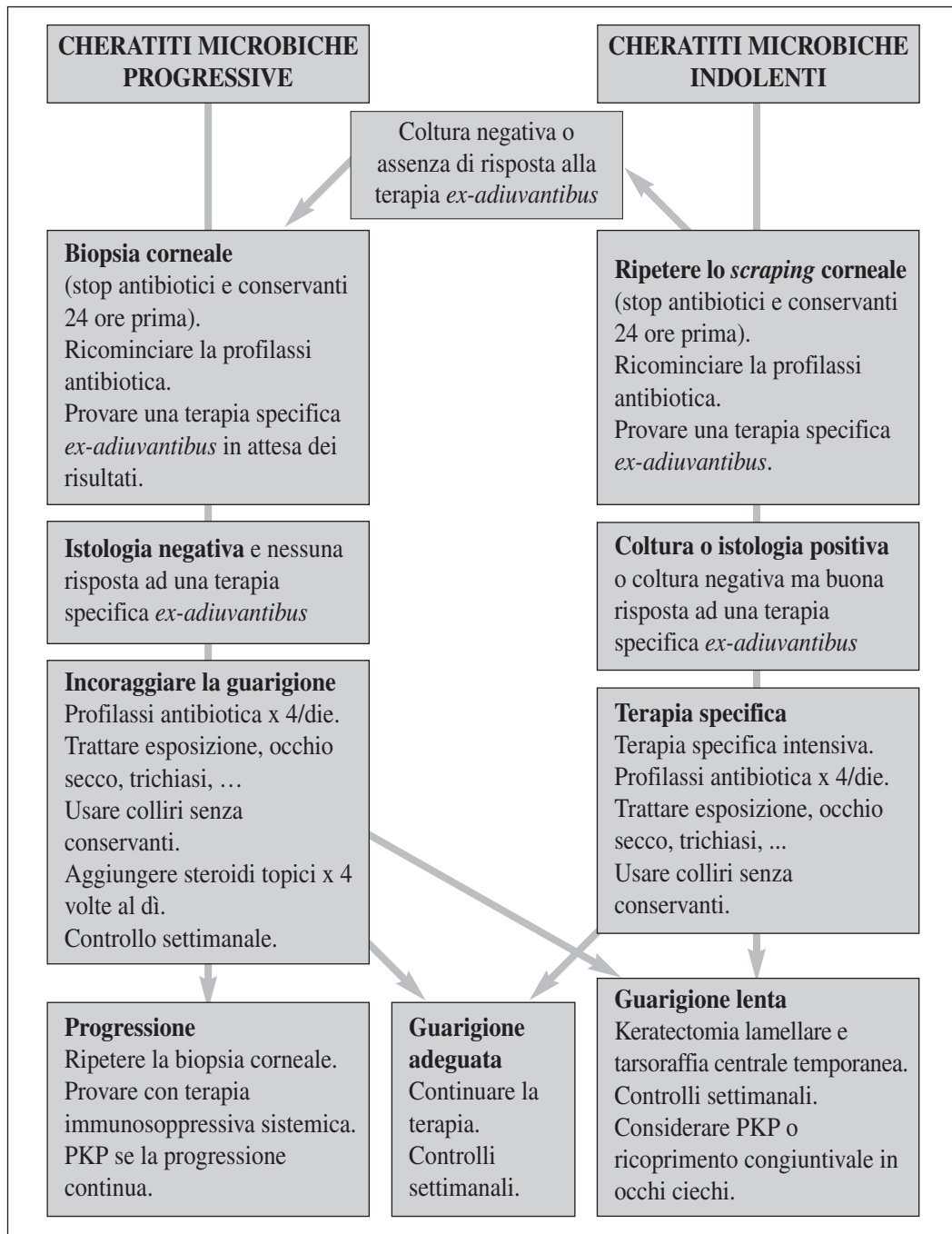


Tavola 5

Alcune strategie di trattamento di ulcere microbiche progressive e indolenti. La priorità in questi casi, che vanno inviati presso centri di riferimento, è istituire, quando possibile, un'appropriata terapia specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Coster DJ, Badenoch PR. Host, microbial, and pharmacological factor affecting the outcome of suppurative keratitis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:96-101.
2. Gudmundsson OS, Ormerod LD. Factor influencing predilection and outcome in bacterial keratitis. *Cornea* 1989;115-121.
3. Dart JKG, Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *Lancet* 1991;338:650-653.
4. Schein OD, Buehler PO. The impact of overnight wear on the risk of contact lens associated ulcerative keratitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:186-190.
5. Bates AK, Morris RJ. Sterile corneal infiltrates in contact lens wearers. *Eye* 1989;3:803-810.
6. Stein RM, Clinch TE. Infected versus sterile corneal infiltrates in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1988;105:632-636.
7. Jones DB. Decision making in the management of microbial Keratitis. *Ophthalmology* 1981;88:814-820.
8. Fingeret M, Casser L, Woodcome T. Atlante di tecniche fondamentali di diagnosi e di terapia oculare. Medical Books.
9. Brinser JH, Burd EM. Principles of diagnostic ocular microbiology. In: Tabbara KF, Hyndiuk RA, Eds. Infections of the eye. Boston/Toronto: Little Brown, 1986:73-92.
10. Fliker LA Kirkness CM. Microbial keratitis- the false negative. *Eye* 1991;5:549-559.
11. Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of funga keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-13.
12. Bacon AS, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis: the value of early diagnosis. *Ophthalmology* 1993;100:1238-1243.
13. Baum JL. Initial therapy of suspected microbial ulcers. Broad spectrum therapy based on prevalence of organism. *Surv Ophthalmol* 1979;24:97-105.
14. Jones DB. Initial therapy of suspected microbial keratitis II: specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol* 1979;24:105-116.
15. Upadhyay MP, Karmacharya PCD. Epidemiologic characteristics predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. *Br J of Ophthalmol* 1991;111:92-99.
16. Borrmann LR, Leopold IH. The potential use of quinolones in future ocular antimicrobial therapy. *Am J Ophthalmol* 1988;227-229.
17. Lass JH, Mack RJ. An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 1989;8:299-304.
18. Davinson CR, Tuft SJ, Dart JKG. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycoside. *Am J Ophthalmol* 1991;111:690-693.
19. Regis P, Kowalski MS. An in vitro resistance study of levofloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin using keratitis isolates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa. *Ophthalmology* 2001;108:1826-1829.
20. Neu HC. Microbiologic aspects of fluoroquinolones. *Am J Ophthalmol* 1991;112(suppl):15-24.
21. Koch HKulu SC. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentration after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1377-1385.
22. Graves A, Henry M. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones. *Cornea* 2001;20:301-305.
23. Osato MS, Jensen HG. The comparative in vitro activity of ofloxacin and selected ophthalmic antimicrobial agent against ocular microbial isolates. *Am J Ophthalmol* 1989;108:380-386.
24. Kanellopoulos AJ, Miller F. Deposition of topical ciprofloxacin to prevent re-epithelisation of a corneal defect. *Am J Ophthalmol* 1994;117:258-259.
25. Groden LR, Brinser JH. Outpatient treatment of microbial corneal ulcers. *Arch Ophthalmol* 1986;104:84-86.
26. Kirkness CM, Ficker LA. The role of penetrating Keratoplasty in the management of microbial keratitis. *Eye* 1991;5:425-431.
27. Stern GA, Buttross M. Use of corticosteroid in combination with antimicrobial drugs in the treatment of infectious corneal disease. *Ophthalmology* 1991;98:847-853.
28. Newton C, Moore MB, Kaufman HE. Corneal biopsy in chronic keratitis. *Arch Ophthalmol* 1987;105:577-578.
29. Lee P, Green WR. Corneal biopsy. Indication, techniques, and a report of a series of 87 cases. *Ophthalmology* 1990;97:718-721.
30. Ishibashi Y, Hommura S, Matsumoto Y. Direct examination vs culture of biopsyspecimens for the diagnosis of keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:636-640.
31. Hwang DG. Lamellar flap corneal biopsy. *Ophthalmic Surg* 1993;24:512-515.
32. Killngsworth DW, Stern GA. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1993;100:534-541.