

Total korneal erime ile seyreden mantar keratitli bir olgunun klinik izlemi

Üzeyir Erdem (*), Hasan Bağkesen (*), A.Hakan Durukan (*), M.Ali Saraçlı (**),
Volkan Hürmeriç (*), M.Zeki Bayraktar (*)

Özet

Bu yazıda, klinikte ender görülen bir fungal enfeksiyon etkeni olan *Scedosporium apiospermum* nedeniyle gelişmiş bir keratit olgusunun klinik bulguları ve tedavi sonuçları sunulmaktadır. Yirmiiki yaşında erkek hasta, sol gözde ağrı, fotofobi, sulanma, görme azalması şikayetleri ile ve iyileşmeyen korneal ülser tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Yayımda görülen hifal elementler nedeni ile başlanan Amfoterisin B tedavisi, etkenin *Scedosporium apiospermum* olduğunun belirlenmesi ile itraconazol tedavisi ile değiştirildi. Tedaviye rağmen kornea dokusunun tamamen erimesini takiben onuncu günde penetran keratoplasti ve lens ekstraksiyonu ve göz içi lens implantasyonu (üçlü prosedür) uygulandı. Postoperatif dönemde görme 0.6 seviyesine kadar yükselse de, daha sonra ön kamarada vaskülarize bir membran oluştu. Membran eksizyonu sonrası gelişen korneal yetmezlik nedeni ile rekeratoplasti yapılan hastada yeniden membran oluşumu, donör reddi ve retina dekolmanı gelişti ve göz prefitizik bir görünüm aldı. *Scedosporium apiospermum* çok nadir görülse de, tedaviye dirençli keratit olgularında ayırıcı tanıda yer almalıdır. Total korneal erimelere bağlı geniş (limbustan limbusta) keratoplasti yapılmasının gerekli olduğu olgularda, limbal yetmezliğe bağlı tekrarlayan fibrovasküler membranların oluşabileceği değerlendirilerek, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Fungal keratit, üçlü penetran keratoplasti, neovasküler membran, limbal yetmezlik, hiperbarik oksijen tedavisi

* GATA Göz Hastalıkları AD

**GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mikr. AD

Bu çalışma, 4-8 Ekim 2003 tarihindeki Türk Oftalmoloji Derneği XXXVII. ulusal kongresinde poster olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Üzeyir Erdem, GATA Göz Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara
E-mail: erdemuzeyir@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 05.12.2004

Kabul edilme tarihi: 21.02.2005

Summary

Clinical follow up of a keratomycosis case with total corneal melting

We herein discuss the clinical course of a keratomycosis case with the rarely encountered etiology of *Scedosporium apiospermum*. A 22-year-old male was referred with the diagnosis of unhealed corneal ulcer, foreign body sensation, pain, and photophobia and decreased vision in his left eye. After visualization of hyphal elements, antifungal therapy containing amphotericin B was given promptly both parenterally (1.5 mg/kg/day, intravenously) and topically (1% solution). Amphotericin B was discontinued and itraconazole (400 mg/day bid) was started because of preliminary identification of the isolate that it might be a *Scedoporium apiospermum*. Unfortunately, on the fifth day of itraconazole therapy, almost the entire cornea was totally melted and almost disappeared. The patient underwent penetrating keratoplasty, lens extraction and intraocular lens implantation surgery with triple procedure on the 10th day of itraconazole therapy. The donor cornea was clear and there was no inflammatory sign on the eye, and the patient was discharged with a vision of 0.6 according to snellen acuity chart. However a fibrovascular membrane developed later and filled anterior chamber of the patient's left eye. The patient underwent a second wide (limbus to limbus) penetrating keratoplasty after the excision of the fibrovascular membrane, and the development of corneal edema. Retinal detachment developed after the development of second fibrovascular membrane and donor corneal insufficiency, and the eye was left to phthisis. Although *Scedoporium apiospermum* is a rare reason for keratomycosis, it must be taken into account in the differential diagnosis. Surgeon must keep in mind that when wide penetrating keratoplasty is needed for total corneal melting, recurrent fibro-vascular membrane could develop due to limbal insufficiency. New treatment options are needed to prevent the development of fibrovascular membranes.

Key words: Fungal keratitis, triple penetrating keratoplasty, neovascular membrane, limbal insufficiency, hiperbaric oxygen therapy.

Giriş

Mikotik keratitler, genellikle korneanın travmaya maruz kalması sonrasında oluşmaktadır. *Scedosporium apiospermum*, etiolojide klinik ve mikolojik olarak nadir tespit edilebilen bir ajandır. Enfeksiyonlar, genellikle dış aktiviteler sırasında oluşan travmalar sonrasında gerçekleşmektedir. Bu travmalar, hastalar tarafından fark edilmeyecek seviyede olabilmektedir. Olguların çoğuna yaz döneminde rastlanmaktadır (1).

Olgu Sunumu

Bilinen sistemik bir hastalığı veya travma hikayesi bulunmayan 22 yaşındaki erkek hasta, bölge hastanesinden iki haftalık tedavi sonrası iyileşmeyen korneal ülser tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Hastanın sol gözünde yanma ve kaşıntı hissi nedeniyle başvurduğu bölge hekimi tarafından topikal antibiyotikli damla ve pomad tedavisi başlandığı ancak tedaviden yarar görmediği öğrenildi.

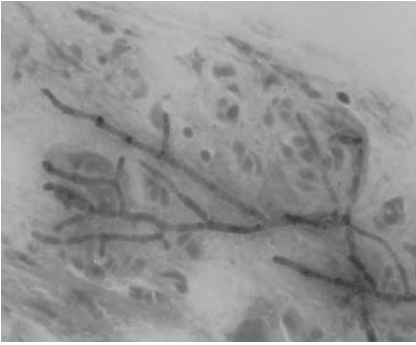
Hastanın yapılan ilk muayenesinde görme, sol gözde ışık hissi düzeyindeydi. Biyomikroskopide; sol gözde korneada santralde epitel açıklığı ve sıg bir ülser ve etrafında buzlu cam manzarası görülmüş (Şekil 1a), direkt yayma ve kültür için lezyondan örnek alınmasını takiben, hastaya vankomisin+sefuroksim ile 50 mg/gün sistemik steroid tedavisi ampirik olarak başlanmıştır.

Hastadan alınan korneal sürüntü kültür antibiyogram sonucunda, gram boyama ile hifler görülmesi üzerine, sistemik (1.5 mg/kg/gün) ve topikal (1%) amfoterisin-B (AMB) tedavisine geçilmiş, steroid hızla azaltılmıştır. Tedavinin

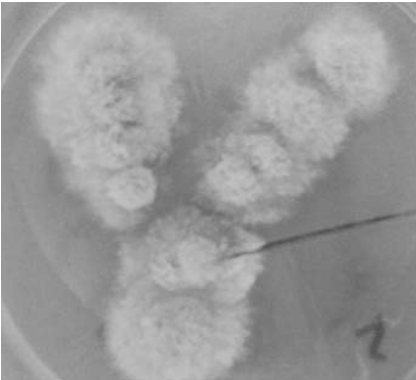


Şekil 1a, 1b, 1c. Hızlı gelişen korneal enfeksiyon ve total korneal erime

yedinci gününde etkenin *Scedosporium* grubuna ait olduğu tespit edilmesi ve duyarlılık testinde itrakonazol duyarlılığının yüksek çıkması üzerine sistemik AMB kesilmiş, topikal AMB tedavisine itrakonazol (ITC) tedavisi (2x200 mg/gün) eklenmiştir. ITC tedavisinin ikinci gününde, kornea perfore olmuş ve terapötik kontakt lens uygulanmıştır. Beşinci günde, kornea dokusu neredeyse tamamen erimştir (Şekil 1b). Bu dönemde tekrarlanan kültürlerinde aynı etken izole edilmiştir (Şekil 2a, 2b, 2c). Penetran keratoplasti yapılanaya kadar, hastanın glob bütünlüğü, terapötik kontakt lens ile sağlanmıştır (Şekil 1c).

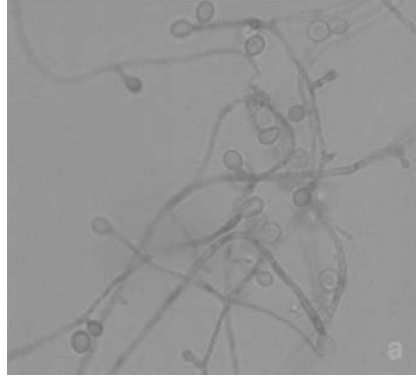


Şekil 2a. Korneal kazıntıda Gram boyama ile görülen hifler



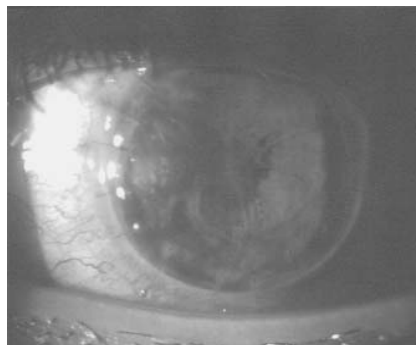
Şekil 2b. Dekstroz agarda yedinci günde Y şeklindeki inokülasyon

Genel anestezi altında operasyona alınan hastada, rezidüel korneal limbal doku



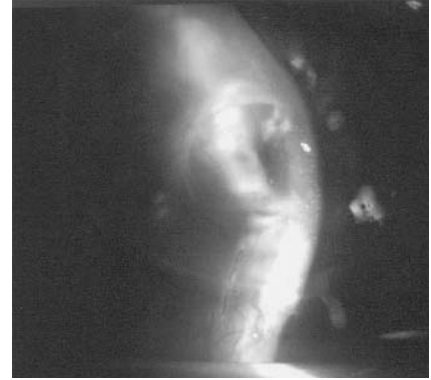
Şekil 2c. Laktofenol mavisi boyaması ile etkene ismini veren görünüm

korunacak şekilde donör yatağı oluşturulmuştur. Lens ön kapsülünün pupiller bir fibrin tabakası ile kaynaşmış olduğunun gözlenmesi nedeni ile aynı seansta lens aspire edilmiş, arka kapsül ve vitreusun sağlam olduğunun görülmesi üzerine, 11 mm çaplı donör kornea kullanılarak sol göz keratoplasti+göz içi lensi (GİL) implantasyonu (üçlü prosedür) ameliyatı uygulanmıştır (Şekil 3). Postoperatif dönemde oldukça iyi bir klinik seyir gösteren hastanın antifungal tedavisine üç hafta devam edilerek, sol gözde 0.6 görme, saydam bir donör kornea ve sakin bir ön kamara ile immünosupresif tedavisi verilerek (20 mg/gün oral prednizolon ve 4x1 florometolon damla) hasta iki haftada bir kontrole gelmek üzere taburcu edilmiştir.

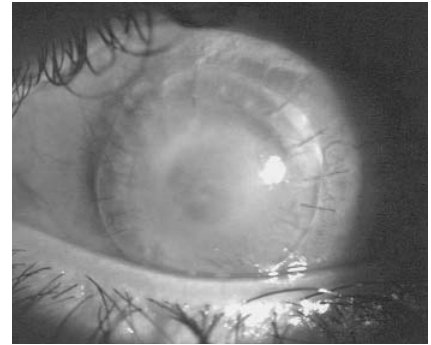


Şekil 3. İlk keratoplasti (postoperatif erken dönem)

Kontrollere gelmeyen ve tedavisini üçüncü haftada kendini iyi hissettiği için bıraktığı öğrenilen hastanın, postoperatif ikinci ayda yapılan muayenesinde; limbal bölgede konjuktivalizasyon geliştiği, donör korneanın santralde saydam olduğu görülmüştür. Ön kamarada donör kornea altında çepeçevre limbustan santrale doğru uzanan vaskülarize membran oluşumu izlenmiş, görme sol gözde ışık hissi düzeyinde belirlenmiştir (Şekil 4,5).

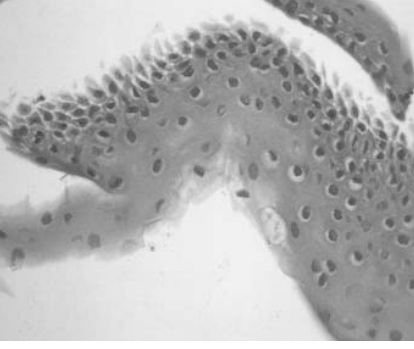


Şekil 4. İlk keratoplasti sonrası ön kamarada oluşan membran



Şekil 5. İlk keratoplasti sonrası ön kamarada oluşan membran

Bu dönemde yapılan göz içi basıncı ölçümleri, 20 mm civa dolaylarında seyretmiştir. Yapılan ultrasonografide arka kamara oluşumları, vitreus ve retina normal olarak görülmüştür. Hastanın ön kamarasındaki membrandan alınan örneğin mikrobiyolojik incelenmesinde, herhangi bir mikroorganizma üretilenmemiş, hif oluşumları görülenmemiş ve fungal kültürler negatif çıkmıştır. Membranın patolojik incelemesinde ise, perivasküler alanda minimal immün yanıt gösteren lenfosit infiltrasyonu ile karakterize, epitel invazyonu bulunmayan fibrovasküler bir granülasyon dokusu izlenmiştir (Şekil 6).



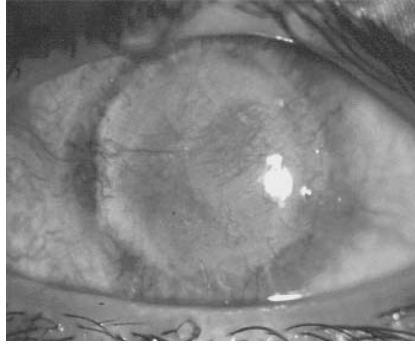
Şekil 6. Membranın patolojik kesiti

Membran eksizyonu sonrası korneal yetmezlik başlaması üzerine, keratoplasti yine 11 mm donör kornea ile tekrarlanmıştır. Bu operasyon sırasında tüm membran artıkları temizlenmiş, ön kamara açısına yerleşmiş fibrovasküler yapı artıkları, visko disseksiyonla ve makasla temizlenmiştir. Postoperatif dönemde, görme 0.3 seviyesine kadar yükselmiş ve ilk iki hafta göz bulguları son derece sakin seyreden hastada ön kamarada tekrar vaskülarize bir membran oluşmaya başlamıştır. Bu dönemde göz içi basınç ölçümleri, 10 mm Hg düzeyinde seyreden hastada sistemik 1.5 mg/kg prednizolon, topikal 8x1 damla prednizolon asetat tedavisi uygulanmıştır.

Vaskülerize limbal damarlara, intraoperatuv olarak, kanamayı kontrol altına almak için koter uyguladığımız bir alanda, postoperatif dönemde küçük bir skleral nekroz odağı belirmiştir. Limbal yetmezliğe ve skleral nekroza katkı sağlayabileceği düşüncesi ile, hiperbarik oksijen tedavisi, iki hafta boyunca uygulanmıştır (iki saat/gün). Nekroz, hiperbarik oksijen tedavisine başlanmasını takiben beş gün içinde hızla düzelmiştir. Ancak, fibrovasküler dokuda bir gerileme olmamıştır. Hastada bir ay içinde durdurulamayan donör reddi, iki ay sonra da retina dekolmanı gelişmiştir. Pars plana vitrektomi+endolazer fotokoagülasyon sonrasında retina yatıştırılmış olsa da, görme ışık hissi düzeyinde kalmış, GİB beş mm düzeyine düşmüş ve göz prefitizik bir görünüm almıştır (Şekil 7).

Tartışma

Korneal mantar enfeksiyonları, ülseratif keratitlerin %6-53'ünü oluşturmaktadır. Mantar keratitleri, genellikle mantar ile kontamine olan bitkiler ya da metaller nedeniyle oluşmuş travmalarla ilişkilidir ve genellikle filamentöz mantarlar aracı-



Şekil 7. İkinci keratoplasti ve PPV sonrası prefitizis bulbi

lığıyla oluşmaktadır. Travma, hastanın hatırlamayacağı kadar hafif olabilmektedir (2). Filamentöz mantarlar, travmatik enfeksiyöz keratit vakalarının 1/3-2/3'ünü oluşturmaktadır (1,3). Olgumuzda da, hastanın hatırladığı herhangi bir travma yoktur.

Scedosporium apiospermum, nadir görülen bir mikotik keratit etkenidir. İnsanlarda nadir görüldüğü bildirilmektedir ve bugüne kadar, klinik ve mikolojik olarak bildirilmiş çok az keratit olgusu vardır (4-9).

Duyarlılık testinde Scedosporium apiospermum'un özellikle itraconazole duyarlı olduğu belirlenmiş ve topikal AMB'ye ek olarak, oral itraconazol, 400 mg/gün, başlanmıştır. İtraconazolün hifal mantar enfeksiyonlarda diğer antifungallerden daha etkili bulunduğu (10), akut gelişen fungal keratitlerin tedavisinde, özellikle oral itraconazolün diğer antifungallerden daha etkili olduğu bildirilmektedir (11). Hastamızda postoperatif dönemde herhangi bir enfeksiyon etkeninin üretilmemiş olması, tedavinin etkili olduğunu göstermiştir.

Akut korneal erime nedeni ile yaptığımız geniş penetran keratoplastinin, benzeri birçok olguda tek tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (12). Ayrıca ön kamaradaki fibrovasküler membranların, olası bir limbal yetmezlik veya iskemiyeye sekonder gelişebileceği de düşünülmüştür. Daha önce kliniğimizde skleral nekrozların tedavisinde yararlı bulunması nedeniyle (13), bu olguda da, 20 seanslık, iki saat/gün hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmış ve skleral nekroz alanı iki hafta içinde hızla düzelmiştir.

Limbal yetmezliklerin korneal konjunktivalizasyona neden olabileceği bilinmektedir (14,15). Anatomik olarak son derece başarılı olan ve limbal dokuyu da içeren iki keratoplasti uygulamasına rağmen,

limbal bölgenin konjunktivalizasyonu ve ön kamarayı hızlı gelişen bir fibrovasküler bir yapının doldurmasına, bir limbal yetmezlik ve/veya doku iskemisinin yol açtığı düşünülmüştür. Limbal yetmezliklerin oluşum mekanizmaları halen araştırılmakta, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır (16).

Sonuç olarak Scedosporium apiospermum, doğada yaygın olarak bulunmasına ve fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmesine rağmen, keratomikoz etkeni olarak çok nadir görülmektedir. Ancak bu mikroorganizma, tedaviye dirençli keratit olgularının ayırıcı tanısında yer almalıdır. Özellikle hızlı seyreden ülseratif keratit olgularında, klinik görünümüne bir fungal enfeksiyonu düşündürmese de, fungal etkenlerin de göz önüne alınarak direkt boyama ile etkenin araştırılması ve kültür antibiyogram yapılması gerekir. Tekrarlanan keratoplastiler sonrası geç dönem komplikasyonlarından olan, limbal konjunktivalizasyon ve fibrovasküler proliferasyonlar için, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Teşekkür

Deanna A. Sutton'a (Fungus Testing Laboratory, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio), fungal izolasyon basamaklarının dijital görüntülemesindeki yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1992: 1-25.
2. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 662-685.
3. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomycosis: clinical and microbiological experience with dematiaceous fungi. Ophthalmology 2000; 107: 574-580.
4. Del Palacio A, Perez-Blazquez E, Cuetara MS, et al. Keratomycosis due to Scedosporium apiospermum. Mycoses 1991; 34: 483-487.
5. Rumelt S, Cohen I, Lefler E, Rehany U. Corneal co-infection with Scedosporium apiospermum and Acanthamoeba after sewage-contaminated ocular injury. Cornea 2001; 20: 112-116.
6. D'Hondt K, Parys-Van Ginderdeuren R, Foets B. Fungal keratitis caused by Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum). Bull Soc Belge Ophtalmol 2000; 277: 53-56.
7. Firdova M, Tkacova E, Jesenska Z, Minova M. Mycotic keratitis with uveitis caused by Scedosporium apiospermum. Cesk Slov Oftalmol 1997; 53: 248-251.

8. Levitt JM, Goldenstein J. Keratomycosis due to *Allescheria boydii*. *Am J Ophthalmol* 1971; 71: 1190-1191.
9. Ksiazek SM, Morris DA, Mandelbaum S, Rosenbaum PS. Fungal panophthalmitis secondary to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) keratitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 531-533.
10. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 263-272.
11. Thomas PA, Abraham DJ, Kalavathy CM, Rajasekaran J. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses* 1988; 31: 271-279.
12. Forster RK: The role of excisional keratoplasty in microbial keratitis. In: Cavanagh HD (ed). *The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York: Raven Press, 1988: 529-531.
13. Erdem Ü, Bayer A, Hürmeriç V, Durukan H, Uysal Y. Skleral nekrozlu olgularda hiperbarik oksijen tedavisi. *TOD XXXVI. Ulusal Kongresi*, 2002, Ankara. *Bildiri Özet Kitabı*, 171.
14. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye* 1994; 8: 170-183.
15. Reinhard T, Sundmacher R, Spelsberg H, Althaus C. Homologous penetrating central limbo-keratoplasty (HPCLK) in bilateral limbal stem cell insufficiency. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 663-667.
16. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. VEGF-dependent conjunctivalization of the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 117-123.