

Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea – Relato de caso

Candida albicans endophthalmitis following penetrating corneal graft - Case report

Glauco de Godoy¹
Sâmia Ali Wahab²
Ana Luísa Höfling de Lima³
Hamilton Moreira⁴

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma paciente submetida a transplante penetrante de córnea por ceratocone que evoluiu com resposta inflamatória exacerbada durante o período pós-operatório, suspeitando-se, inicialmente, de rejeição atípica e intensa ao botão doador. Houve períodos de melhora, seguidos por períodos de piora a cada tentativa de se reduzir o corticóide tópico. Iniciou-se terapia imunossupressora com ciclosporina via oral e altas doses de corticóide tópico, porém, a paciente desenvolveu endoftalmite por *Candida albicans* com acometimento do segmento anterior do olho e do corpo vítreo, mas sem surgimento de lesões coriorretinianas. Evoluiu de forma satisfatória após três injeções de anfotericina B 5µg intravítrea, cetoconazol 400 mg/dia via oral e clotrimazol tópico de 4/4 horas. Os autores discutem também as principais possibilidades de contaminação da paciente, sendo o quadro infeccioso provavelmente relacionado ao procedimento cirúrgico.

Descritores: Endoftalmite/quimioterapia; Infecções oculares fúngicas; Córnea/microbiologia; *Candida albicans*; Ceratoplastia penetrante; Ciclosporina/uso terapêutico; Candidíase

INTRODUÇÃO

O acometimento intra-ocular pela *Candida albicans* pode ocorrer através de disseminação hematogênica do agente (contaminação endógena), ou por inoculação direta do fungo (contaminação exógena).

Alterações no segmento anterior podem ser observadas em 35% dos pacientes com endoftalmite endógena por fungo, principalmente naqueles com doença em estágios avançados⁽¹⁾. O acometimento é bilateral em dois terços dos casos e em mais da metade das vezes, são observados envolvimento vítreo e múltiplas lesões retinianas já no primeiro exame⁽¹⁻³⁾. O processo infeccioso inicia-se no interior da coróide, progride para a retina e finalmente atinge o vítreo, gerando resposta inflamatória proporcional ao estado imunológico do hospedeiro⁽²⁾.

Nos casos de contaminação exógena, a inoculação do agente pode ocorrer através de trauma perfurante ou através de cirurgia intra-ocular, e as manifestações clínicas são muito variáveis⁽⁴⁾. Infecções fúngicas pós-operatórias podem gerar conseqüências devastadoras para o olho afetado⁽⁵⁾. Casos de infecção por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea foram relatados e a maior parte deles está relacionada à contaminação do botão doador⁽⁶⁻¹¹⁾. Com base nestas evidências, alguns autores ressaltam a importância da cultura dos botões corneoesclerais do doador para a identificação dos pacientes de risco para o desenvolvimento de endoftalmite, possibilitando diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz⁽⁹⁾. Alguns destes

Hospital de Olhos do Paraná - Rua Coronel Dulcídio 199 - 5º andar - Batel - Curitiba (PR) CEP 80420-170.

¹ Médico do corpo clínico do Hospital de Olhos do Paraná.

² Mestre em cirurgia pelo Instituto de Pesquisas Médicas - IPEM.

³ Professora adjunta doutora e professora orientadora do curso de pós-graduação em Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

⁴ Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Professor adjunto da Universidade Federal do Paraná e professor assistente da Faculdade Evangélica do Paraná.

Endereço para correspondência: Glauco de Godoy - Rua Coronel Dulcídio, 199 - 5º andar - Curitiba (PR) CEP 80420-170
E-mail: glauciogodoy@hotmail.com

Recebida para publicação em 06.01.2003

Versão revisada recebida em 30.06.2003

Aprovação em 01.07.2003

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos ao Dr. Eduardo Marcelo Moron de Andrade.

estudos questionam a eficácia dos meios de conservação de córnea normalmente utilizados e sugerem a adição de antifúngicos à sua composição para a profilaxia de tal complicação⁽⁶⁻⁷⁾.

O uso de drogas imunossupressoras de forma cada vez mais freqüente e em diversas situações clínicas, fez com que, não apenas a incidência, mas também a morbidade das infecções fúngicas aumentassem nos últimos anos⁽¹²⁾.

O presente estudo relata o caso de uma paciente que desenvolveu endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea por ceratocone, provavelmente relacionada ao próprio ato cirúrgico, pela utilização de um botão previamente contaminado, ou por inoculação direta de microrganismos presentes na conjuntiva ou em materiais e medicamentos contaminados. As manifestações clínicas desta paciente afloraram após o uso de imunossupressores.

MÉTODOS

K.C.D., feminina, 33 anos, branca, procedente de Curitiba. Paciente em acompanhamento no Serviço desde 1994 por quadro de ceratocone. Foi submetida a transplante penetrante de córnea no olho esquerdo em maio de 1994, apresentando boa evolução. No pós-operatório, foi mantida com lente de contato no olho direito e sem correção óptica no olho esquerdo. Com o passar do tempo, porém, tornou-se intolerante ao uso das lentes e por este motivo foi submetida à implantação de anel intraestromal de Ferrara no olho direito em setembro de 2000. Evoluiu com ceratite infecciosa tardia e no cultivo do material obtido da córnea foi identificado crescimento positivo de *Streptococcus pneumoniae*. A paciente foi tratada com antibiótico tópico e retirada do anel 45 dias após a cirurgia, o que levou a evolução até completa remissão da infecção e formação de leucoma anular no local.

Negava história familiar de doenças oculares, história pregressa ou atual de doenças sistêmicas, ou uso de drogas endovenosas.

Ao exame ocular de fevereiro de 2002, apresentava acuidade visual com correção óptica de 20/100 no olho direito e 20/30 no olho esquerdo, pressão intra-ocular de 16 e 15 mmHg respectivamente, presença de leucoma anular no olho direito, botão do transplante cristalino no olho esquerdo, e fundoscopia normal nos dois olhos.

Foi submetida a ceratoplastia penetrante no olho direito em 14/02/02, sendo o transoperatório sem intercorrências. O botão doador utilizado havia sido conservado em meio Optisol-GS® por três dias e o anel córneo-escleral foi enviado para cultura que revelou, posteriormente, pesquisa negativa para fungos. No pós-operatório, foi adaptada lente de contato terapêutica, no auxílio à reepitelização do botão, e prescritos: acetazolamida 250 mg/dia, corticóide sistêmico 30 mg/dia, associação de corticóide e antibiótico tópicos (dexametasona + tobramicina de 4/4 hs) e pilocarpina, devido à midríase média presente no pós-operatório imediato. A paciente evoluiu de forma satisfatória, sendo suspensa a terapia com acetazolami-

da e com pilocarpina e sendo iniciada a diminuição progressiva do corticóide tópico e sistêmico. No dia 22/03/02, porém, a paciente se apresenta com dor e hiperemia local, grande quantidade de células em câmara anterior e presença de precipitados queráticos. A pressão intra-ocular apresentava-se estável (10 mmHg) e foi então aumentada a dose do corticóide tópico, mediante a suspeita de processo inflamatório devido rejeição ao botão doador. Após melhora inicial do quadro, foi diminuída a dose do colírio, porém, a paciente manteve-se com presença de precipitados queráticos e células em pequena quantidade durante toda a evolução.

Dois meses após o início do tratamento, foi iniciada nova tentativa de se diminuir a dose do corticóide tópico, porém, nova crise de dor e hiperemia se sucedeu, acompanhada de aumento do número de células na câmara anterior. Por este motivo, foi reintroduzido colírio de corticóide em altas doses (acetato de prednisolona 1% de 1/1 h). A reação inflamatória intra-ocular se manteve apesar da terapia instituída. Este fato favoreceu a decisão de se introduzir ciclosporina sistêmica na dose de 300 mg/dia, no dia 30/05/02, já que a hipótese diagnóstica para a inflamação era de origem imunológica. Houve boa resposta ao novo tratamento, com ausência de células três semanas após seu início. Com a evolução, entretanto, a reação inflamatória se intensificou novamente, sendo então reiniciado o uso de corticóide sistêmico. A paciente evoluiu com períodos de melhora e de piora a cada tentativa de se diminuir a dosagem das medicações e persistiam células na câmara anterior apesar do bom nível de imunossupressão (ciclosporinemia de 350 mg/ml).

No dia 9/07/02, a paciente se apresenta com formação de hipópio, fibrina na câmara anterior e depositada sobre a margem da íris, e grande quantidade de células. O exame ecográfico revelou presença de ecos puntiformes e membranáceos vítreos, móveis e de média a baixa refletividade, sugerindo processo inflamatório e/ou hemorrágico. Desta forma, a paciente foi então submetida à punção do corpo vítreo para análise laboratorial. O esfregaço do exame direto indicou presença de leveduras e a cultura para fungos mostrou crescimento de *Candida albicans*. Realizou-se então, injeção intravítrea de anfotericina B (5 µg) e foi iniciado tratamento antifúngico tópico (clotrimazol 4/4 hs) e sistêmico (cetoconazol 400 mg/dia). Foi iniciada a retirada gradual dos corticóides tópico e sistêmico e da ciclosporina. A paciente apresentou excelente evolução, com diminuição da celularidade vítrea e de câmara anterior e com desaparecimento da fibrina. Intercalar-se períodos de melhora e de piora do quadro, sendo então repetida mais duas vezes a injeção intravítrea de anfotericina B. Após 45 dias de tratamento, a paciente apresentava acuidade visual sem correção de 20/60 no olho direito e presença de catarata em estágio inicial. Apresentava apenas alguns precipitados ceráticos pigmentados inferiores, mas nenhum sinal de reação inflamatória intra-ocular. Foi iniciada a retirada das medicações tópicas e sistêmicas com sucesso, sem reativação do processo infeccioso. Com a evolução da opacificação cristalina, a visão passou a ser de movimentos de mão. Foi

submetida, com êxito, à facoemulsificação com implante de lente intra-ocular no olho direito no dia 5/12/2002, apresentando, com 30 dias de pós-operatório, acuidade visual de 20/40 neste olho.

DISCUSSÃO

No caso descrito, a paciente desenvolveu reação inflamatória exacerbada apenas no olho operado. A unilateralidade, o envolvimento vítreo tardio sem acometimento coriorretiniano, a ausência aparente de comprometimento sistêmico ou de outros fatores de risco e a associação com cirurgia intra-ocular, levam à hipótese de contaminação exógena daquele olho. O exame laboratorial do anel córneo-escleral do botão doador, entretanto, não revelou presença de fungos. Alguns estudos avaliaram a utilidade deste exame como procedimento de rotina nos transplantes de córnea⁽¹³⁻¹⁵⁾. Foram relatados casos de cultivo positivo nos quais o receptor não desenvolveu endoftalmite e, por outro lado, casos de endoftalmite com cultivo do anel córneo-escleral negativo. Portanto, um resultado falso-biológico-negativo não pode ser descartado neste caso, principalmente quando os dados clínicos apontam para uma possível contaminação cirúrgica. A possibilidade de contaminação durante o ato operatório por fungos da própria conjuntiva da paciente também não deve ser descartada. A *Candida albicans* pode ser encontrada como parte da microbiota normal da conjuntiva, tanto em indivíduos normais, quanto em imunodeprimidos⁽¹⁶⁾. A prevalência de fungos na flora conjuntival varia de 3 a 28%, segundo alguns estudos⁽⁶⁾. Apesar de todos os cuidados de assepsia e anti-sepsia utilizados rotineiramente durante as cirurgias, a possibilidade de contaminação através de materiais ou medicamentos contaminados, embora pouco provável, deve ser considerada como outra possível causa de infecção.

O quadro inflamatório prolongado e pouco característico desta paciente fez com que se suspeitasse, a princípio, de rejeição intensa ao botão doador. Níveis cada vez maiores de imunossupressão foram necessários para se manter a paciente em um estado satisfatório, e a cada tentativa de retirada da medicação em uso, nova recidiva do quadro inflamatório se sucedia. O uso de imunossupressor sistêmico foi indicado para

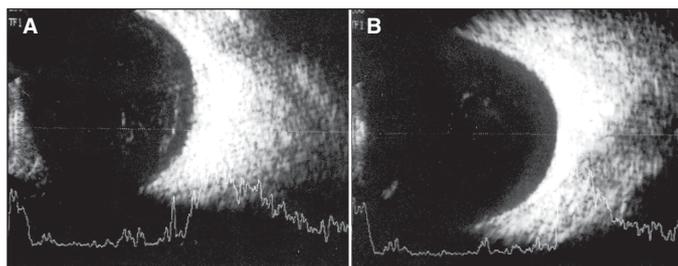


Figura A: Ecografia da paciente acima, antes do tratamento, apresentando ecos membranáceos e puntiformes vítreos, sugerindo processo inflamatório e/ou hemorrágico; **B:** Ecografia realizada após 45 dias de tratamento, mostrando melhora do quadro

controle da reação inflamatória, com o intuito de se preservar a integridade do botão. Foi após o uso desta substância, porém, que o quadro infeccioso se manifestou de forma exuberante. Sabe-se que medicações imunossupressoras como a ciclosporina, por exemplo, inibem, em grau variável, a imunidade celular do indivíduo, principal responsável pela defesa do hospedeiro contra fungos⁽¹²⁾. Da mesma forma, estes agentes facilitam a proliferação e a penetração dos fungos na parede intestinal, levam à depressão da imunidade humoral e diminuem a resposta inflamatória do hospedeiro frente ao organismo invasor⁽¹²⁾. Foi provavelmente a ação local (ocular) ou sistêmica da ciclosporina, que exacerbou o processo infeccioso.

Embora a hipótese de disseminação hematogênica a partir de um foco sistêmico, precipitada pela imunossupressão, fosse pouco provável, a paciente foi submetida a um rigoroso exame clínico. Nenhum foco infeccioso foi encontrado e os exames de urocultura e hemocultura, da mesma forma, foram negativos. Estudos indicam que a prevalência de endoftalmite por *Candida* em pacientes com candidemia varia de 28% a 45%⁽¹⁾ e que, destes pacientes com manifestação ocular, 85% terão acometimento de outros órgãos⁽²⁾. A disseminação sangüínea do fungo, inclusive para o olho, depende da presença de fatores de risco, dentre eles: doenças debilitantes (diabetes mellitus, neoplasias, AIDS, dentre outras), drogadição, cateterização de demora, implantação de próteses cardíacas, antibioticoterapia prolongada, cirurgia gastrointestinal e vaginite por *Candida*^(2,17-18). A paciente em questão não apresentava nenhum destes fatores. Não se sabe, porém, até que ponto a imunossupressão por si só, pode ser responsável pelo aparecimento de candidemia nestes pacientes, mesmo na ausência de foco infeccioso evidente, uma vez que a *Candida albicans* habita naturalmente algumas superfícies mucosas em 35% da população normal⁽¹²⁾. Edwards em seu estudo observou que 54% dos pacientes com septicemia por *Candida* com manifestações oculares faziam uso de corticoterapia e que seis pacientes usavam outras drogas imunossupressoras⁽²⁾. Nos pacientes com envolvimento ocular após candidemia, o aspecto fundoscópico clássico é a presença de múltiplas lesões de coriorretinite estendendo-se para o vítreo. Lesões atípicas como uveíte anterior com ou sem hipópio, entretanto, já foram descritas⁽²⁾. Além disso, embora o agente infeccioso não tivesse sido isolado no sangue da paciente, nem todo o indivíduo com candidemia apresenta hemocultura positiva^(2,19). Desta forma, embora a hipótese de disseminação hematogênica para o olho seja pouco provável, ela não pode ser inteiramente descartada.

O diagnóstico nos casos menos evidentes clinicamente depende essencialmente da utilização de métodos complementares de laboratório para o isolamento do agente. Diversos espécimens clínicos podem ser utilizados para exame de microscopia direta ou de cultura. No caso das endoftalmites, as punções de câmara anterior são de pouco auxílio diagnóstico, sendo o exame então limitado à análise do vítreo⁽³⁾. Esta é indicada nos casos de comprometimento vítreo e pode ser feita através de punções locais ou de vitrectomia⁽³⁾. Na pacien-

te acima, o diagnóstico foi estabelecido após punção vítrea e análise do material obtido para identificação do agente através dos exames de microscopia e de cultura. Estes exames, porém, são limitados pelas altas taxas de resultados falso-biológico-positivo e falso-biológico-negativo⁽²⁰⁾. O estudo histopatológico, por outro lado, quando disponível, é de inestimável valor diagnóstico. Reações intradérmicas e sorológicas não são utilizadas de rotina no nosso meio e apresentam baixa especificidade⁽²⁾. Alguns estudos apontam para a possibilidade de utilização da reação da cadeia polimerase (PCR) em amostras vítreas como uma alternativa útil no diagnóstico⁽⁴⁾.

A droga de escolha para o tratamento da candidíase é a anfotericina B. A administração intravítrea da droga geralmente é utilizada nos casos de endofalmitite e o uso endovenoso concomitante deve ser realizado nos casos de envolvimento sistêmico⁽²⁾. Devido à alta incidência de efeitos colaterais, especialmente nefrotoxicidade, a anfotericina B endovenosa pode ser associada, de forma eficaz, a outras drogas como a 5-flucitosina^(2,20) ou o fluconazol^(18,20). No caso acima, optouse por injeções intravítreas de anfotericina B, uso de cetocozazol via oral, associado a clotrimazol tópica, tendo a paciente respondido de forma satisfatória a este tratamento. A vitrectomia está indicada nos casos de evolução desfavorável, como meio de obtenção de amostras vítreas, para remoção do material inflamatório, para injeção intravítrea e para o tratamento das complicações⁽³⁾.

Casos como este devem servir de alerta aos oftalmologistas quanto à possibilidade de infecção fúngica naqueles pacientes submetidos a transplante penetrante de córnea e que apresentam inflamação atípica de difícil controle. A identificação precoce do agente nestes casos propicia tratamento mais eficaz com recuperação mais rápida do paciente.

ABSTRACT

The authors report a case of a patient submitted to penetrating corneal graft for keratoconus with an exaggerated inflammatory response during the postoperative period. The patient was suspected of having an atypical rejection to the donor button. There were periods of improvement, followed by periods of worsening of the inflammation at each attempt of reducing the topical corticosteroid. After initiating immunosuppressive therapy with cyclosporin and high doses of topical corticosteroid, the patient developed *Candida albicans* endophthalmitis affecting the anterior segment of the eye and the vitreous body, but sparing the chorioretina. The patient improved after three injections of 5 µg intravitreal amphotericin B, 400 mg oral ketoconazole daily and topical clotrimazole every four hours. The authors also discuss the main possibilities of contamination of the patient, the infectious picture probably being related to the surgical procedure.

Keywords: Endophthalmitis/drug therapy; Eye infections, fungal; *Candida albicans*; Keratoplasty, penetrating; Cyclosporine/therapeutic use; Candidiasis

REFERÊNCIAS

1. Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H, Kiyokawa M, Qiu H. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis: a retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients [commented on Retina 2001;21:572-4]. *Retina* 2001;21:203-9.
2. Edwards JE, Foos RY, Montgomerie JZ, Guze LB. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:47-75.
3. Farah ME, Bonomo PPO, Kruger E. Coriorretinites infecciosas fúngicas. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JOR, Lavinski J, et al. *Retina e vítreo: clínica e cirurgia*. São Paulo: Roca; 2000. p.669-73.
4. Hidalgo JA, Alangaden GJ, Elliott D, Akins RA, Puklin J, Abrams G et al. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of *Candida albicans* DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 2000;181:1198-201.
5. Höfling-Lima AL, Freitas D, Fischman O, Yu CZ, Roizenblatt R, Belfort R. *Exophiala jeikei* causing late endophthalmitis after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1999;128:512-4.
6. Merchant A, Zacks CM, Wilhelmus K, Durand M, Dohlman CH. Candidal endophthalmitis after keratoplasty. *Cornea* 2001;20:226-9.
7. Stuart JC, Linn JG. *Candida albicans* transmission by penetrating keratoplasty. *Cornea* 1984-85;3:285-7.
8. Inslar MS, Urso LF. *Candida albicans* endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1987;104:57-60.
9. Cameron JA, Antonios SR, Cotter JB, Habash NR. Endophthalmitis from contaminated donor corneas following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1991;109:54-9.
10. Kloess PM, Stulting RD, Waring GO, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty [published erratum in *Am J Ophthalmol* 1993;115:548]. *Am J Ophthalmol* 1993;115:309-16.
11. Sutphin JE, Pfaller MA, Hollis RJ, Wagoner MD. Donor-to-host transmission of *Candida albicans* after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2002;134:120-1.
12. Folb PI, Trounce JR. Immunological aspects of *Candida* infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. *Lancet* 1970;2:1112-4.
13. Everts RJ, Fowler WC, Chang DH, Reller LB. Corneoscleral rim cultures: lack of utility and implications for clinical decision-making and infection prevention in the care of patients undergoing corneal transplantation. *Cornea* 2001;20:586-9.
14. Gomes JA, Dana MR, Dua HS, Goren MB, Laibson PR, Cohen EJ. Positive corneal rim culture in penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995;14:457-62.
15. Wiffen SJ, Weston BC, Maguire LJ, Bourne WM. The value of routine donor corneal rim cultures in penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1997;115:719-24.
16. Cha SB, Fischman O, Barros PSM, Mikoves R. Microbiota fúngica conjuntival de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Arq Bras Oftalmol* 1990;53:80-90.
17. Ko YC, Liu CJ, Chung YM, Tsai WC. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis as the presenting manifestation of diabetes mellitus. *Eye* 2001;15(Pt 2):238-40.
18. Mialhes P, Labetoulle M, Naas T, Guibert M, Bouree P, Frau E et al. Unusual etiology of visual loss in a HIV-infected patient due to endogenous endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:641-5.
19. Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:185-94.
20. Hamdan J, Guimarães IS, Oréfice F. Uveítes fúngicas. In: Oréfice F. *Uveíte clínica e cirúrgica: texto & atlas*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p.585-9.