

INFEZIONI E ANTIBIOTICI: DOMANDE E RISPOSTE

Sommario:

- 1** Infezioni oculari
- 2** Antibiotico terapia
- 3** Antibiotico resistenza

1 Infezioni oculari

Qual è la sede anatomica dove può più frequentemente instaurarsi una infezione oculare?

La sede anatomica più frequentemente coinvolta nel processo infettivo oculare è la congiuntiva. Nel 65-90% dei casi l'infezione è causata da adenovirus.¹ La cornea è la seconda sede di infezione oculare per frequenza, con eziologia soprattutto batterica (*S. aureus*, *coagulase-negative staphylococci*, *S. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*).^{2,3}

Meno frequenti, ma potenzialmente più gravi, sono invece le endoftalmi, ovvero le infezioni che interessano le tuniche intermedia (uvea) e interna (retina) del bulbo e il contenuto endobulbare. L'eziologia è più frequentemente batterica e la causa più comune nel mondo è l'intervento di cataratta (1 su 1000 interventi); inoltre, l'insorgenza tipicamente si verifica dopo 7 giorni. Risultano, invece, rare le scleriti di natura infettiva.¹

Epidemiologia delle infezioni oculari nella pratica clinica oftalmologica

Le congiuntiviti sono le infezioni oculari più comuni: le forme virali rappresentano la principale causa di congiuntivite infettiva, seguita da quelle batteriche.⁴ Solitamente, esse sono secondarie ad adenovirus,^{5,6} mentre altri patogeni virali sono meno frequenti (l'*Herpes Simplex Virus* [HSV], *Varicella Zoster Virus* [VZV], e gli Enterovirus).⁷ In età pediatrica, invece, le congiuntiviti batteriche tendono a verificarsi con più frequenza che negli adulti.⁸

Le congiuntiviti batteriche acute sono generalmente causate da *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, e batteri intestinali Gram negativi.⁹ A seconda della localizzazione geografica e degli studi clinici, l'incidenza delle cheratiti infettive è stata stimata tra i 2,5-799 casi per 100.000/anno, con una prevalenza maggiore nei paesi in via di sviluppo.^{10,11}

Le cheratiti infettive più frequentemente interessano soggetti tra 30 e 55 anni, prevalentemente a causa di sottostanti fattori di rischio, come l'utilizzo di lenti a contatto e traumi oculari associati all'attività lavorativa. La maggior parte degli studi non evidenzia una prevalenza di genere.¹²

Un ampio range di microrganismi, che includono batteri, funghi, protozoi (particolarmente *Acanthamoeba*) e virus, possono causare cheratiti infettive.¹³

Le endoftalmiti possono essere post-chirurgiche a esordio acuto (70% dei casi), post-chirurgiche a esordio cronico, post traumatiche ed endogene. L'incidenza delle endoftalmiti post-chirurgiche a esordio acuto si attesta tra lo 0,036% e lo 0,36%. A seconda del tipo di intervento, viene riportata un'incidenza dello 0,2% dopo l'impianto di lente intraoculare, dello 0,2% dopo chirurgia del glaucoma, dello 0,03% dopo vitrectomia *via pars plana*, mentre l'incidenza delle endoftalmiti dopo le iniezioni intravitreali si attesta intorno all'1%.¹⁴

Per quanto riguarda le uveiti, quelle a eziologia infettiva risultano avere un'incidenza maggiore nei paesi in via di sviluppo. Possono essere coinvolti nel processo infettivo virus, batteri o protozoi, tra cui i più frequenti sono: *Toxoplasma*, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Herpes virus*, *Treponema pallidum*, *Cytomegalovirus* e *Toxocara*.¹⁵

Le proprietà della sclera, avascolare, compatta, con bassa attività metabolica e coperta da episclera e congiuntiva, la rendono relativamente resistente alle infezioni. Le scleriti infettive hanno una prevalenza variabile a seconda della localizzazione geografica e dello stile di vita della popolazione.

Sono rare nei paesi occidentali, mentre nelle popolazioni in via di sviluppo l'elevata prevalenza è in parte dovuta a una più alta probabilità di trauma durante le attività lavorative agricole.¹⁶

La diffusione degli antibiotici ha modificato l'eziologia e l'incidenza delle infezioni oculari?

L'eziologia delle infezioni oculari non si è modificata significativamente negli ultimi dieci anni; infatti, essa risulta correlata alla presenza di fattori di rischio legati al paziente, alla suscettibilità oculare e a fattori geografici.

Si può modificare, invece, negli anni, la sensibilità dei patogeni alle molecole a nostra disposizione (ad es., si è riscontrata negli ultimi dieci anni una diminuita efficacia dei fluorochinoloni per la maggior parte dei patogeni oculari più comuni a causa dello sviluppo di resistenze batteriche).¹⁷

Chi è più a rischio di contrarre una infezione oculare? Quali sono i principali agenti eziologici coinvolti in infezioni oculari in pazienti immunocompromessi?

Tutte le infezioni della superficie oculare (congiuntiviti e cheratiti) sono più frequenti in soggetti con fattori predisponenti. Tali fattori possono essere sistemici (ad es., diabete e immunosoppressione) o locali (ad es., l'utilizzo di lenti a contatto, alterazioni degli annessi oculari, come malposizioni palpebrali, e alterato drenaggio lacrimale), possono essere legati a pregresse lesioni congiuntivali o corneali (come abrasioni, ustioni, traumi e infezioni), o collegati a pregressi interventi chirurgici (ad es., chirurgia refrattiva) e all'utilizzo cronico di steroidi topici.^{1,3}

I fattori di rischio delle infezioni endobulbari (endoftalmiti) riguardano, invece: interventi chirurgici di cataratta (solitamente, la causa più frequente di endoftalmitite al mondo con incidenza di 1 su 1000),¹⁸ iniezioni intravitreali, traumi penetranti, presenza di una bozza filtrante congiuntivale, preesistente infezione corneale, batteriemia, fungemia e uso di droghe endovena.¹ Nei pazienti immunocompromessi anche le infezioni oculari risultano più frequenti e severe; si possono, infatti, verificare infezioni opportunistiche, per lo più di origine sistemica, che interessano, quindi, l'occhio solo in forma secondaria. Come conseguenza, la terapia deve essere sempre sia di natura sistemica che oculare. I patogeni coinvolti sono: *Cytomegalovirus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacteria*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum* e *Candida albicans*. Tra questi, l'infezione più comune è la retinite da *Cytomegalovirus* che coinvolge il 20% dei pazienti affetti da AIDS. Riguardo alle endoftalmiti endogene e sempre in questo gruppo di pazienti, i principali agenti eziologici sono le infezioni fungine, in particolare da candida.^{19,20}

Quali sono i microrganismi principalmente coinvolti nelle infezioni oculari in base all'età?

I patogeni coinvolti nelle infezioni oculari differiscono per tipologia di infezione ed età. Se prendiamo in considerazione la congiuntivite, che rappresenta la più frequente infezione oculare, questa è sostenuta prevalentemente da adenovirus nei soggetti adulti, mentre nella popolazione pediatrica prevale l'eziologia batterica (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*).^{1,21}

Per quanto riguarda la cheratite infettiva (meno frequente, ma potenzialmente causa di riduzione permanente della visione), identifichiamo differenti *noxae* patogene. Negli adulti riconosciamo differenti agenti patogeni a seconda delle aree geografiche del pianeta. In Nord America, Europa e Oceania prevale l'eziologia batterica, mentre in Asia degli studi condotti in alcuni paesi (Cina e India) hanno rilevato un'alta incidenza di infezioni fungine che superano quelle batteriche. Tra i batteri riconosciamo ai primi posti gli stafilococchi CoNS, *S. aureus*, specie del genere *Streptococcus* e *P. aeruginosa*, che nei paesi sviluppati è il più isolato nei pazienti con cheratite associata a lenti a contatto.¹³ Nei climi temperati i funghi più frequentemente isolati sono i lieviti (ed es., *Candida*), mentre nelle zone tropicali quelli più comuni sono i funghi filamentosi (ed es., *Aspergillus* e *Fusarium*).²² Inoltre, è importante ricordare l'eziologia virale e in particolare l'infezione da *Herpes simplex*, che, interessa globalmente circa 1,5 milioni di persone e che, nei paesi sviluppati, rappresenta la più comune causa infettiva di cecità monolaterale. Inoltre, la cheratite virale, a differenza delle forme batteriche e fungine, può cronicizzare o ripresentarsi frequentemente per molti anni nello stesso paziente.²³

Nei piccoli pazienti, invece, non è facile stabilire un patogeno preponderante e, ancor più che nell'adulto, i fattori di rischio (come lenti a contatto, traumi oculari, parto, immunodepressione, ecc.) condizionano l'eziologia. Lo *P. aeruginosa*, gli stafilococchi CoNS e *S. aureus* sono tra gli agenti patogeni più frequenti (specialmente tra i portatori di lenti a contatto). Studi recenti, tuttavia, hanno dimostrato un'alta incidenza anche di patogeni atipici come *Acanthamoeba*, *Stenotrophomonas maltophilia* e specie del genere *Fusarium*.²⁴⁻²⁶ Infine, per quanto concerne la cellulite orbitaria, questa è prevalentemente sostenuta da multipli patogeni negli adulti, mentre nei bambini prevale un singolo microrganismo. In entrambi i gruppi di popolazione, le specie maggiormente coinvolte sono *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *S. piogenes*; tuttavia, negli adulti non è infrequente ritrovare anche cocchi Gram-positivi e anaerobi.²⁷

Quali infezioni oculari vanno trattate come urgenze?

Le infezioni oculari da considerare come urgenze comprendono:

- la cellulite orbitaria, ossia un'infezione dei tessuti molli localizzati posteriormente al setto orbitario, più comune nei bambini e spesso causata

dall'estensione di infezioni dei seni paranasali (soprattutto quello etmoidale).²⁸ Le complicanze includono, perdita della vista per retinopatia ischemica e neuropatia ottica, oftalmoplegia, trombosi del seno cavernoso, meningite e ascesso cerebrale. In molti casi è necessario il ricovero e il rapido instaurarsi di una terapia antibiotica endovena;

- la mucormicosi rino-orbitaria, che è una condizione molto più rara, ma ancora più aggressiva e spesso fatale. Si tratta di un'infezione opportunistica fungina pressoché esclusiva dei soggetti immunocompromessi;
- l'endoftalmite, ovvero un'inflammazione coinvolgente le strutture interne dell'occhio. L'eziologia è quasi sempre riconducibile alla penetrazione all'interno dell'occhio dell'agente infettivo a seguito di chirurgia oculare o di traumi perforanti (ad es., endoftalmite esogena). Il trattamento richiede una immediata terapia antibiotica (topica, intravitreale e sistemica endovenosa) e la vitrectomia via *pars plana* (diagnostica e terapeutica), che ad oggi rappresenta il *gold standard* nel trattamento delle endoftalmiti.²⁹

In caso di infezione oculare: terapia empirica o *target therapy*?

Il trattamento di prima linea per la maggior parte delle infezioni oculari è solitamente di tipo empirico. Gli antibiotici scelti sono quelli ad ampio spettro d'azione, ovvero efficaci contro i più comuni germi sia Gram-positivi che Gram-negativi responsabili delle infezioni oculari.

Nelle infezioni oculari più comuni, quali congiuntiviti acute e cheratiti, non vengono effettuate abitualmente indagini diagnostiche aggiuntive, ma possono essere indicate in casi selezionati. In particolare le “*Preferred Practice Pattern*” dell'American Academy of Ophthalmology per le cheratiti batteriche suggeriscono di effettuare striscio e/o coltura di materiale corneale nelle seguenti situazioni:

1. infiltrato corneale >2 mm e/o associato a coinvolgimento stromale o *melting*;
2. infezione persistente o refrattaria al trattamento con antibiotici ad ampio spettro;
3. storia pregressa di chirurgia corneale;
4. presenza di caratteristiche cliniche atipiche e suggestive di eziologia fungina, amebica o da micobatteri;
5. presenza di infiltrati multipli.³⁰

È stato anche proposto un algoritmo basato su 3 parametri clinici, ovvero la “regola 1, 2, 3” (rilevare la presenza di cellularità in camera anteriore, il diametro degli infiltrati e la localizzazione rispetto alla zona ottica), per orientare il clinico nell’effettuare o meno la coltura di materiale corneale, in modo da determinare il patogeno, l’antibiogramma e la successiva impostazione di una terapia antimicrobica mirata.³¹

Le infezioni oculari successive a interventi chirurgici o parachirurgici sono più frequentemente causate da batteri acquisiti in comunità, nosocomiali o facenti parte della flora batterica oculare?

Le endoftalmiti acute post-chirurgiche sono nella maggior parte dei casi causate da microrganismi facenti parte della flora batterica oculare, che colonizzano la congiuntiva e il margine palpebrale. I patogeni più frequentemente isolati sono infatti gli stafilococchi coagulasi negativi (in particolar modo lo *Staphylococcus epidermidis*, responsabile del 70% dei casi), lo *Staphylococcus aureus* (10%), gli Streptococchi (9%) e altri cocchi Gram-positivi.^{21, 32} Più rari sono, invece, i casi di endoftalmiti conseguenti a patogeni nosocomiali. La fonte di contaminazione è spesso rappresentata dalle soluzioni di irrigazione, dai farmaci e dai macchinari utilizzati durante la chirurgia, e lo spettro di microrganismi coinvolti in questi casi varia significativamente, con una maggiore ricorrenza di batteri Gram negativi, tra i quali il più frequentemente riscontrato è lo *Pseudomonas aeruginosa*.³³

I pazienti che fanno terapie oculari croniche (dalle lacrime artificiali alla terapia farmacologica) hanno un rischio differente di contrarre infezioni oculari acquisite in comunità successive a chirurgia/parachirurgia?

Un’aumentata suscettibilità a infezioni oculari con l’utilizzo cronico di corticosteroidi topici è stata descritta in letteratura. Gli steroidi topici riducono la competenza immunitaria dell’occhio e lo rendono più vulnerabile a infezioni opportunistiche da parte di batteri, virus e funghi. I corticosteroidi sono, infatti, noti per la loro capacità di favorire la replicazione di svariati virus e funghi, potenzialmente patogeni per le strutture oculari.