
T. SEGATO, S. PIERMAROCCHI, E. MIDENA, F. BUOSO

Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Padova

Direttore: Prof. F. D'Ermo

« PRESUNTA ISTOPLASMOSI OCULARE » IN EUROPA.
VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI
E DESCRIZIONE DI UN CASO

Rivista sintetica

Estratto da:

BOLLETTINO DI OCULISTICA

Anno 61 - numero 1-2 - gennaio-febbraio 1982

Cappelli editore - Bologna

« PRESUNTA ISTOPLASMOSSI OCULARE » IN EUROPA.
VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI
E DESCRIZIONE DI UN CASO

Rivista sintetica

T. SEGATO, S. PIERMAROCCHI, E. MIDENA, F. BUOSO

Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Padova

Direttore: Prof. F. D'Ermo

La sindrome di Presunta Istoplasmosi Oculare (PIO) fu per la prima volta descritta nel 1959 da Woods e Wahlen (1) che osservarono lesioni maculari disciformi e cicatrici atrofici corioretiniche in pazienti positivi al test cutaneo con l'istoplasmina. Già nel 1942 Reid e coll. (2) descrissero alterazioni maculari essudativo-emorragiche in un paziente affetto da istoplasmosi sistemica. Day (3), Krause e Hopkins (4) e Schlaegel (5) affermarono che potesse esserci relazione tra infezione da *Histoplasma capsulatum* ed uveite.

La triade sintomatologica tipica della PIO è costituita da alterazioni essudativo-emorragiche maculari per la presenza di vasi neoformati sottoretinici, cicatrici atrofici corioretiniche ed aloni di atrofia peripapillare: nel 5% dei casi è presente un quarto segno consistente in strie lineari di atrofia corioretinica nella

regione equatoriale, parallele all'ora serrata.

In questo lavoro descriviamo un caso di PIO venuto alla nostra osservazione che ci ha indotto ad esaminare l'epidemiologia dell'istoplasmosi in Europa ove la malattia, nella sua manifestazione oculare, risulta raramente descritta.

Il presunto agente causale dell'infezione, l'*Histoplasma capsulatum*, raggiunge per inalazione i polmoni da dove, per via ematogena, viene portato alla milza, al fegato ed in genere nel sistema reticolo-endoteliale ove si localizza. È interessante notare che l'istoplasmosi polmonare si presenta spesso con un quadro obbiettivo sovrapponibile a quello di varie forme tubercolari.

Altri organi possono essere raggiunti dall'*Histoplasma* e tra questi la coroide, ove una reazione granulomatosa circoscritta porta ad una rapida

risoluzione dei focolai. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'iniezione intracarotidea nel coniglio di *Histoplasma capsulatum* provoca dopo 24-48 ore una corioretinite disseminata dal lato iniettato e dopo 7-10 giorni dall'altro; in circa due settimane si ha la cicatrizzazione delle lesioni con un quadro oftalmoscopico residuo del tutto simile a quello umano (6). È a distanza di tempo, spesso di anni, che può comparire la lesione maculare. Essa, responsabile della sintomatologia soggettiva, sarebbe dovuta secondo Schlaegel (6) ad una lesione della membrana di Bruch cui conseguirebbe la penetrazione di vasi neoformati nello spazio sottoretinico.

È stata a lungo dibattuta l'origine istoplasmica della sindrome oculare, non a caso definita «presunta». Alcune osservazioni proverebbero che essa è in rapporto con una precedente infezione da *Histoplasma c.*: secondo gli Autori americani infatti esiste correlazione statistica tra positività dello skin-test con l'istoplasmia ed incidenza della malattia (7) (ricordiamo che negli U.S.A. il 60-90% della popolazione è positiva alla prova cutanea); inoltre nel 7% dei pazienti affetti da PIO, in seguito all'iniezione di istoplasmia, si ha una riaccensione della sintomatologia maculare (8); vi sono infine alcuni studi istopatologici che hanno evidenziato nelle lesioni coroideali mi-

croorganismi identificati come *Histoplasma c.*

In Europa sono stati descritti numerosi casi di infezione da *Histoplasma c.* con localizzazione ad organi vari; inoltre ricerche microbiologiche hanno messo in evidenza la presenza di *Histoplasma c.* in campioni di terreno proveniente da diverse regioni d'Europa; esistono infine studi istopatologici ove si è dimostrata la presenza del fungo in diversi animali, compresi soggetti umani, riconosciuti affetti da istoplasmosi sistemica (10, 11).

La malattia oculare è stata invece raramente descritta: Braunstein e coll. (12) nel 1974 pubblicarono una rassegna di 15 casi di PIO senza alcuna positività però del test cutaneo e dei test sierologici specifici. Nel 1977 Flage e coll. (13) eseguirono uno studio retrospettivo su 9 casi di pazienti norvegesi con alterazioni maculari e reperti fluorangiografici simili alla PIO, ma con negatività dello skin-test (gli Autori affermano però che solo 3 pazienti su 9 presentavano cicatrici atrofiche corioretiniche e che solo in un caso erano presenti segni di atrofia peripapillare). Già Rieger (14) nel 1939 descrisse una malattia caratterizzata da edema maculare ed emorragie sottoretiniche recidivanti cui diede il nome di «retinitis exudativa centralis». Analoghe lesioni maculari furono descritte da Pau (15) e da Francois (16).

« Presunta istoplasmosi oculare » in Europa

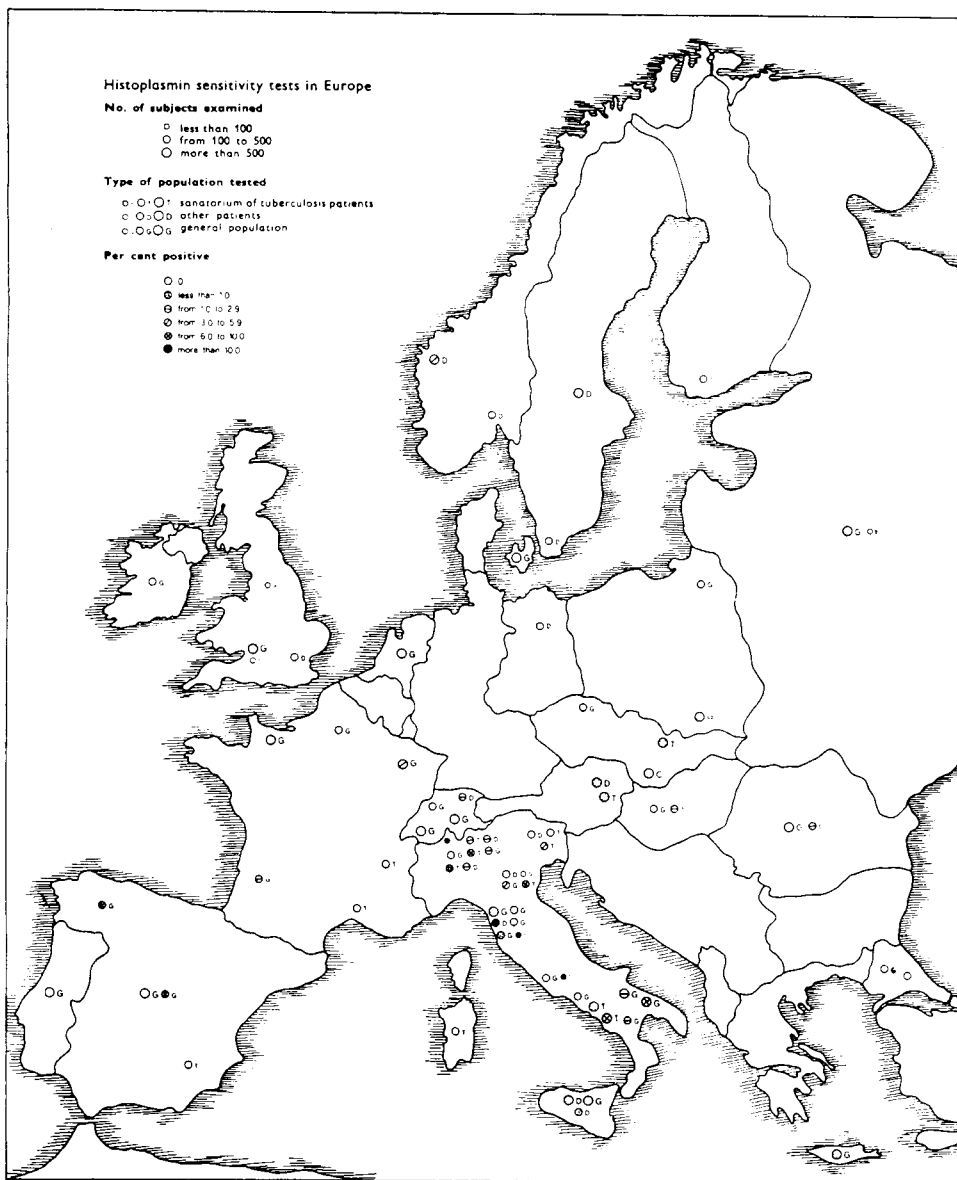


Fig. 1 - Distribuzione geografica della sensibilità del test cutaneo con l'istoplasmina in Europa. (Da « Histoplasmosis in Europe » di G. Sotgiu, A. Mantovani e A. Mazzoni).

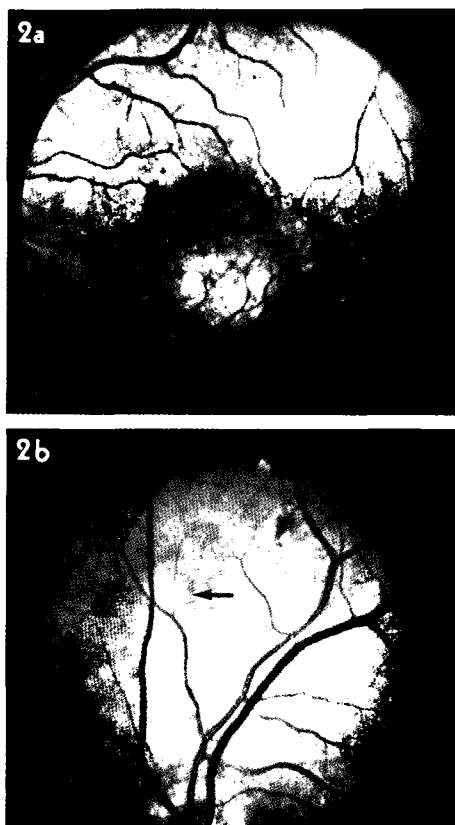


Fig. 2 - Occhio sinistro, fotografia del fundus. a) In regione maculare è presente un'area di colorito grigiastro corrispondente ad un sollevamento sieroso del neuroepitelio; b) al di sopra della papilla è visibile un histo-spot (freccia).

Sotgiu, Mantovani e Mazzoni (17) hanno effettuato interessanti studi sull'incidenza di positività del test dell'istoplasmina in Europa: essa nel totale del campione esaminato sarebbe dell'1,12%, tenendo però conto

che le percentuali più elevate sono state riscontrate tra pazienti sanatoriali (2,51%), mentre tra la popolazione generale sarebbe dello 0,68% (fig. 1). È doveroso però precisare che le varie casistiche europee sono state ottenute utilizzando antigeni provenienti da laboratori diversi e spesso in diverse diluizioni. Gli studi di Ellis e Schlaegel (18) nel 1973 hanno messo in evidenza una bassa ma significativa positività del test con l'istoplasmina nella fascia mediterranea. Pivetti-Pezzi e coll. (19) nel 1978 hanno effettuato il test di sensibilità cutanea su 200 pazienti ricoverati in reparto oculistico, scoprendo un solo caso di risposta dubbia, essendo i restanti casi negativi. Contemporaneamente gli Autori hanno esaminato retrospettivamente 277 casi di uveite posteriore di cui 19 (6,8%) con quadro oftalmoscopico riconducibile alla PIO.

Gli stessi Autori americani, principali sostenitori dell'importanza dello skin-test con l'istoplasmina a scopo diagnostico, appaiono oggi orientati ad abbandonare la prova cutanea perché, oltre al rischio di una possibile riaccensione della maculopatia ed al fatto che un'elevata percentuale della popolazione è skin-test positiva, nell'11% dei casi di PIO la prova è negativa, ma soprattutto perché si è oramai concordi nel ritenere che la malattia oculare potrebbe non essere in esclusivo rapporto con l'infezione

« Presunta istoplasmosi oculare » in Europa

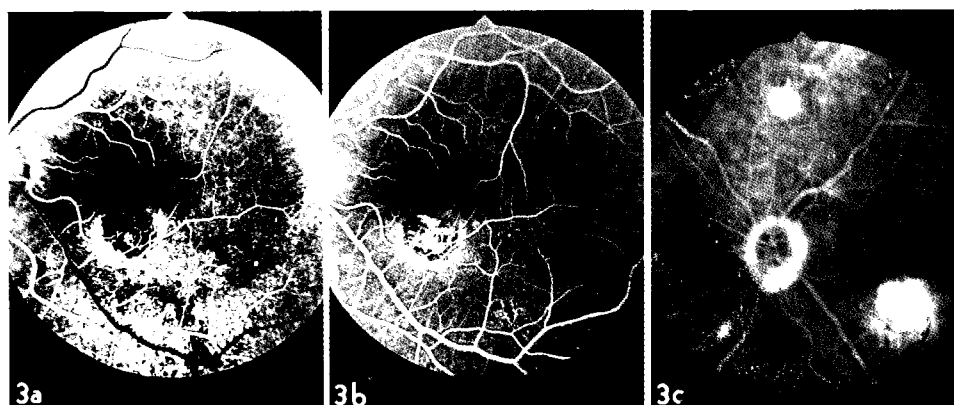


Fig. 3 - Occhio sinistro, fluorangiografia. *a*) in fase artero-venosa precoce è visibile iperfluorescenza « a nastro » corrispondente al sollevamento sieroso di neuroretina maculare; *b*) nelle fasi successive vi è incremento della fluorescenza della membrana neovascolare sottoretinica; *c*) nelle fasi tardive si osserva cospicuo spandimento del colorante nello spazio sottoretinico, sono inoltre visibili un alone di iperfluorescenza peripapillare ed histo-spots.

istoplasmica, ma rappresentare una complicanza tardiva aspecifica di corioretiniti a varia eziologia (8).

CASO CLINICO

L. G. un uomo di 45 anni, da 25 in terapia per diabete mellito insulino-dipendente, si presentò per la prima volta nel nostro ambulatorio oculistico nel Novembre 1980 per un esame oculistico. Le notizie anamnestiche riguardanti i familiari non fornivano dati di rilievo clinico. La diagnosi di diabete insulino-dipendente fu posta all'età di 20 anni. Nel 1968 in seguito ad un episodio emoftico fu ricoverato in reparto pneumologico ove si riscontrò un infiltrato polmonare interpretato di natura tubercolare; l'esame dell'escreato non evidenziava la presenza di bacillo di Koch, fu comunque iniziata terapia con farmaci antitubercolari cui segui

una graduale remissione della sintomatologia.

Alla prima visita il paziente mostrava la seguente obbiettività oculare: in OD visus naturale 10/10, nulla a carico del segmento anteriore, l'esame del fundus evidenziava numerosi microaneurismi e la presenza di chiazze biancastre di circa 1/2 diametro papillare sparse sull'ambito retinico, alcune con tenue pigmentazione; in OS visus naturale 8/10, segmento anteriore normale, l'esame oftalmoscopico mostrava la presenza di un alone di atrofia peripapillare, aneurismi, chiazze biancastre come in OD e qualche piccola emorragia retinica, parte della regione maculare si presentava di colorito grigiastro con evidente sollevamento sieroso del neuroepitelio (fig. 2*a*, 2*b*). Il paziente fu ospedalizzato per accertamenti: il test con la tubercolina (1:10.000) dava una media positività dopo 24 ore; la radiografia del torace evidenziava una opacità di circa un centimetro di diametro nella metà inferiore del campo polmonare sinistro ed alcune strie opache in regione

intercleidoilare sinistra, la pleura apicale appariva ispessita.

La fluorangiografia di OS, oltre alle comuni lesioni di una retinopatia diabetica non proliferante, mostrava nelle fasi precoci un discreto numero di piccole aree iperfluorescenti, corrispondenti alle chiazze chiare osservate oftalmoscopicamente; nei tempi tardivi non vi era incremento della fluorescenza; in regione maculare in fase artero-venosa iniziale si osservava una iperfluorescenza « a nastro » caratteristica della neovascolarizzazione sottoretinica, tale fluorescenza aumentava nei tempi tardivi; si metteva infine in evidenza un alone di iperfluorescenza peripapillare (fig. 3a, 3b, 3c). La fluorangiografia di OD all'infuori del reperto maculare si poteva considerare sovrapponibile.

Il test di fissazione del complemento per la ricerca di anticorpi specifici per l'Histoplasma c. ed il test cutaneo con l'istoplasmina (1:100) sono risultati negativi.

CONCLUSIONI

Dai dati esposti possiamo trarre alcune conclusioni: 1) l'Histoplasma c. è stato isolato da campioni di terreno provenienti da diverse regioni europee ed asiatiche, l'istoplasmosi pertanto non è esclusiva dell'America Nord-Orientale, come un tempo si riteneva, ma può interessare tutte le regioni comprese tra il 45° parallelo Nord ed il 45° parallelo Sud; 2) studi epidemiologici effettuati in Europa hanno evidenziato una bassa ma significativa risposta al test con

l'istoplasmina; 3) studi retrospettivi su casistiche europee di uveiti posteriori classificate ad eziologia ignota hanno permesso di individuare in una buona percentuale di casi quadri oftalmoscopici riconducibili alla PIO, essa resterebbe perciò il più delle volte non diagnosticata; 4) esistono prove che la PIO sia sostenuta dall'Histoplasma c. ma è ammissibile pensare che altre cause possano determinare analoghe manifestazioni oculari.

Il nostro caso presenta le caratteristiche oftalmoscopiche e fluorangiografiche della PIO; tuttavia i test atti ad evidenziare una precedente infezione da Histoplasma c. sono risultati negativi; va comunque considerato che la maggior parte degli Autori è concorde nel ritenere tali tests poco significativi a distanza di tanti anni dall'infezione. Sulla base dei dati in nostro possesso infine non è possibile escludere che la sintomatologia polmonare che il paziente lamentò 13 anni fa potesse avere un'origine istoplasmica.

Riteniamo perciò che ulteriori studi, soprattutto di tipo epidemiologico, siano necessari per poter stabilire la reale incidenza delle infezioni da Histoplasma c. in Europa e particolarmente del quadro oftalmoscopico di PIO.

« Presunta istoplasmosi oculare » in Europa

RIASSUNTO

Gli Autori descrivono un caso di « Presunta Istoplasmosi Oculare » osservato in un paziente diabetico. È stato fatto uno studio fluorangiografico delle lesioni oculari. Il test cutaneo con l'istoplasmina ed il test specifico di fissazione del complemento sono risultati negativi. Sono stati considerati gli aspetti epidemiologici dell'istoplasmosi in Europa.

Parole chiave: *Presunta istoplasmosi oculare, neovascolarizzazione sottoretinica.*

SUMMARY

Segato T., Piermarocchi S., Midena E., Buoso F.: *Presumed ocular histoplasmosis in Europe. Epidemiological aspects and report of a case.*

The authors report a case of Presumed Ocular Histoplasmosis diagnosed in a diabetic patient. An angiographic study of the ocular lesions was carried out. The Histoplasmin skin test and the specific complement fixation test were negative. The epidemiological aspects of Histoplasmosis in Europe are considered.

Key words: *Presumed ocular histoplasmosis, subretinal neovascularization.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) Woods A.C., Wahlen H.E.: *The probable role of benign histoplasmosis in the etiology of granulomatous uveitis*, « Trans. Am. Ophthal. Soc. », 57, 318, 1959.
- 2) Reid J.D., Scherer J.H., Herbut P.A., Irving H.: *Systemic histoplasmosis diagnosed before death and produced experimentally in guinea pigs*, « J. Lab. Clin. Med. », 27, 419, 1942.
- 3) Day R.: *Experimental ocular histoplasmosis*, « Am. J. Ophthal. », 32, 1317, 1949.
- 4) Krause A.C., Hopkins W.G.: *Ocular manifestation of histoplasmosis*, « Am. J. Ophthal. », 34, 564, 1951.
- 5) Schlaegel T.F. Jr.: *Granulomatous uveitis: An etiologic survey of 100 cases*, « Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. », 62, 813, 1958.
- 6) Schlaegel T.F. Jr.: *Proceedings of the ocular histoplasmosis symposium*, « Int. Ophthalmol. Clin. », 15, 1, 1975.
- 7) Smith R.E., Ganley J.P.: *An epidemiological study of Presumed Ocular Histoplasmosis*, « Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. », 75, 994, 1971.
- 8) Schlaegel T.F. Jr.: *Presumed Ocular Histoplasmosis*. In: *Clinical Ophthalmology* di T.D. Duane, vol. 4^o, cap. 48, Harper & Row Publishers, ed. 1980.
- 9) Klintworth G.K., Hollingsworth A.S., Lusman P.A., Bradford W.D.: *Granulomatous choroiditis in a case of disseminated histoplasmosis: Histologic demonstration of Histoplasma capsulatum in choroidal lesions*, « Arch. Ophthal. », 90, 45, 1973.
- 10) Mantovani A.: *Histoplasmosis in Europe*, « Ann. Soc. Belge Med. Trop. », 52, 421, 1972.
- 11) Mantovani A., Morganti L.: *Aspetti epidemiologici dell'istoplasmosi in Europa*, « Giornale di Mal. Inf. e Par. », 24, 393, 1972.

T. Segato - S. Piermarocchi - E. Midena - F. Buoso

- 12) Braunstein R.A., Rosen D.A., Bird A.C.: *Ocular histoplasmosis syndrome in the United Kingdom*. « Br. J. Ophthalmol. », 58, 893, 1974.
- 13) Flage T., Sand A.B., Syrdalen P.: *Haemorrhagic maculopathy in young adults*. « Acta Ophthalmol. », 55, 489, 1977.
- 14) Rieger H.: *Über eine eigenartige Erkrankung der Maculagegend*. « Graefes Arch. Ophthal. », 140, 467, 1939.
- 15) Pau H.: *Chorioretinitis exudativa centralis (haemorrhagica)*. « Klin. Mbl. Augenheilk. », 152, 348, 1968.
- 16) Francois J., De Laey J.J., Dakir M.: *Choroidopathie maculaire hémorragique chez les sujets jeunes*. « Ophthalmologica », 170, 477, 1975.
- 17) Sotgiu G., Mantovani A., Mazzoni A.: *Histoplasmosis in Europe*. « Mycopathol. Mycol. Appl. », 41, 53, 1970.
- 18) Ellis F.D., Schlægel T.F. Jr.: *The geographic localization of presumed histoplasmic choroiditis*. « Am. J. Ophthal. », 75, 953, 1973.
- 19) Pivetti-Pezzi P., Gasparri V., Zardi O.: *Istoplasmosi oculare: studio clinico ed epidemiologico*. « Boll. Ocul. », 57, 413, 1978.