

Le endoftalmiti

Guido Lesnoni, Livio Colecchia

Introduzione

L'endoftealmite infettiva è un grave processo infiammatorio intraoculare determinato da una risposta ad un'invasione batterica, fungina, parassitaria o virale del bulbo oculare, che può avere effetti devastanti sulle strutture oculari, sia perché determina gravi danni anatomici (fino alla tisi bulbare), sia per la drammatica compromissione funzionale che può causare: alcuni casi possono mantenere un visus utile, ma nella maggior parte dei casi si verifica una grave perdita di capacità visiva fino alla cecità totale. La ragione di questa variabilità è da ascrivere principalmente al microrganismo causale, sia per ciò che concerne l'esito visivo che anatomico, ma altri fattori, come la tempestività e l'appropriatezza terapeutica giocano un ruolo determinante per l'esito finale.

Esistono anche forme di endoftealmite con eziopatogenesi non infettiva:

- uveiti sterili
- uveiti tossiche
- uveiti facoanafilattiche
- uveiti autoimmuni.

Queste forme di endoftealmite, pur avendo evoluzione e trattamento differente dalle forme settiche, possono a volte determinare problemi di diagnosi differenziale.

In questo capitolo vengono esaminati la patogenesi e gli organismi che determinano le endoftealmiti settiche endogene, traumatiche e postoperatorie e vengono descritti gli attuali orientamenti diagnostici e terapeutici, con particolare attenzione e profondità in merito alle forme post-chirurgiche.

Classificazione, epidemiologia e patogenesi

- Endoftealmite endogena
- Endoftealmite esogena

Le endoftealmiti infettive possono essere classificate in base alla modalità di contaminazione in forme **endogene** (o metastatiche) ed **esogene** (post-operatoria e post-traumatica), mentre dal punto di vista clinico si suddividono in **acute**, **subacute** e **croniche** in base alle modalità e alla tempistica di insorgenza e in **localizzate** o **diffuse** in base alla estensione del processo infiammatorio. Le forme endogene, molto rare, sono dovute alla disseminazione ematica del germe causale e costituiscono circa il 5-10% dei casi; le forme esogene (90-95% dei casi) sono determinate dalla penetrazione endoculare del patogeno causale attraverso una soluzione di continuo della parete oculare di natura traumatica, chirurgica o evolutiva (perforazione di ulcera corneale o sclerale)^{1,2}. Le endoftealmiti post-traumatiche, conseguenti a ferite penetranti o perforanti, con o senza ritenzione di corpo estraneo, rappresentano il 10-30% dei casi, con un aumento relativo del rischio di infezione nelle ferite lacere in cui il cristallino è danneggiato, mentre le endoftealmiti post-chirurgiche costituiscono la forma più frequente di endoftealmite settica (65-90% dei casi), pur presentando un'incidenza relativa molto bassa (0,02%-0,77% nelle diverse casistiche presenti in Letteratura)^{2,3} in rapporto all'elevato numero di interventi di chirurgia oculare eseguiti ogni anno nel

mondo. In particolare, data l'enorme diffusione, l'intervento maggiormente rappresentato è quello di cataratta, con percentuali (0,02%-0,49%)⁴ comunque di molto inferiori rispetto al passato grazie al miglioramento delle strumentazione e delle tecniche e alla maggiore attenzione alla prevenzione e profilassi.

▪ Endoftalmite endogena

L'endoftalmite endogena si verifica in pazienti con quadri di infezione sistemica e/o immunosoppressi ad alto rischio. Tra i principali fattori di rischio troviamo la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), i trapianti d'organo^{5,6}, le neoplasie, le terapie immunosoppressive, la chirurgia maggiore intratoracica o intra-addominale recente^{7,8}, i traumi massivi recenti, la setticemia⁹, la presenza di un catetere per accesso cronico endovenoso^{10,11} e l'abuso di droghe per via endovenosa. Anche l'indebolimento delle difese immunitarie, presente in diverse condizioni cliniche, quali anomalie cardiache¹², diabete, alcolismo cronico, asplenia¹³, può favorire l'insorgenza di una endoftalmite.

Molteplici altre forme di infezione, in grado di determinare l'introduzione di patogeni in circolo, sono state associate ad endoftalmite (meningiti, osteomieliti, otiti, flebiti/trombosi delle vene profonde, endocarditi, diverticoli perforati, litotripsie renali, ustioni, prostatiti)¹⁴.

▪ Endoftalmite esogena

Le due forme principali (post-traumatica e post-chirurgica) presentano molte analogie cliniche, ma notevoli differenze epidemiologiche e microbiologiche. Inoltre, la forma post-chirurgica presenta delle peculiarità specifiche in termini di profilassi, terapia ed implicazioni medico-legali, tali da richiedere una trattazione separata.

Endoftalmite traumatica

In generale, nelle endoftalmiti traumatiche, i gram-positivi sono i germi più comunemente riscontrati singolarmente o in infezioni miste; tuttavia l'incidenza di infezioni da gram-negativi è più elevata dopo traumi rispetto ai casi postoperatori ed è più frequente il riscontro di microrganismi rari, in particolare a seguito di traumi penetranti con corpi

estranei intraoculari metallici o morsi di animale¹⁴. Uno studio su una serie di 36 casi con endoftalmite traumatica riportava, fra i microrganismi più frequentemente isolati, stafilococchi (26,5%), streptococchi (20,6%) e *Bacillus* spp. (14,7%)¹⁴.

Un fattore significativo di virulenza era la presenza di tossine elaborate dai microrganismi¹⁴: migliore prognosi visiva, infatti, era riportata nei casi con agenti con minore virulenza, come gli stafilococchi coagulasi-negativi¹⁴.

Nelle endoftalmiti traumatiche in età pediatrica i microrganismi infettanti più comuni sono gli streptococchi¹⁴.

Per approfondimenti vedi anche il cap. 4.2 "Traumi oculari e flogosi".

Endoftalmite postoperatoria

Come sopra detto, rappresenta, a seconda delle statistiche, il 65-90%¹⁵ di tutte le forme di endoftalmite, con una incidenza variabile a seconda del tipo di intervento e delle diverse casistiche prese in considerazione: chirurgia della cataratta 0,04-0,7%^{16,17}, impianto secondario di IOL (Intra Ocular Lens, lente intraoculare) 0,27% (soprattutto con fissazione sclerale)¹⁸, vitrectomia via pars plana 0,2-0,7%.

In base alla modalità di insorgenza, si distinguono in acute (80%), subacute e croniche.

Le forme acute insorgono entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, anche se il tempo medio dopo estrazione di cataratta è di 6 giorni¹⁹.

L'Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS), studio multicentrico randomizzato promosso dal National Eye Institute, rappresenta la più importante ricerca effettuata fino ad oggi su questa patologia. Erano stati considerati 420 casi di endoftalmite post-chirurgica acuta successiva ad interventi di estrazione di cataratta o impianto secondario di IOL e valutati diversi parametri. In questo studio, le forme con coltura positiva rappresentavano il 69,3% dei casi, mentre nel 17,9% le colture erano negative e nel 12,8% la crescita batterica era dubbia²⁰.

Il 94% dei casi era sostenuto da germi Gram+ (*Staphylococcus epidermidis* e *aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*), mentre le forme da Gram- rappresentavano il 6% dei casi.

Le infezioni da germi Gram+ coagulasi positivi

presentano la prognosi clinica e funzionale peggiore.

Un altro importante studio presentato nel 1995, il Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group (PESG)²¹, aveva lo scopo di valutare l'incidenza e il decorso clinico delle endoftalmiti infettive post-vitrectomia. Riportava una incidenza dello 0,07% (complicanza rara) con una prevalenza eziologia dello stafilococco coagulasi negativo (71%) e la conferma di una peggiore prognosi per le forme sostenute da germi Gram+ coagulasi positivi.

Un importante studio retrospettivo effettuato valutando i dati di 215 studi su PubMed (3.140.650 estrazioni di cataratta) in un periodo di 40 anni (1963-2003) ha posto in evidenza alcuni dati interessanti: l'incidenza di questa complicanza nel tempo, dopo una diminuzione (anni '70: 0,32%; anni '90: 0,08%) mostrava un nuovo incremento nel periodo 2000-2003 (0,26%). Gli autori concludevano che l'incidenza è aumentata nell'ultima decade e che il trend ascendente coincide temporalmente con lo sviluppo e l'espansione delle incisioni in cornea chiara "sutureless" e con l'utilizzo dell'incisione temporale²².

In generale, fra i patogeni più comunemente isolati in corso di endoftalmite post-chirurgia della cataratta, i Gram+ coagulasi negativi quale lo *Stafilococco Epidermidis*, isolabile in elevata percentuale (fino al 90% dei casi microbiologicamente positivi) dalla congiuntiva di soggetti sani, rappresentano la maggior fonte di infezione. Questo, come altri germi, in particolare alcuni Gram-, ha la caratteristica di formare un biofilm batterico che aderisce alla IOL, ostacola l'azione degli antibiotici e protrae il rilascio endoculare di germi nel tempo, determinando quadri di endoftalmite cronica e/o a sviluppo tardivo, ad andamento spesso torpido. Anche lo *Stafilococco Aureus*, coagulasi positivo che può determinare forme molto gravi di endoftalmite, è presente con una certa frequenza (1-10%) sulla congiuntiva in condizioni normali. Fra gli altri batteri normalmente presenti nella congiuntiva, il *Propionibacterium acnes* (20-35% dei soggetti sani) può determinare quadri torpidi e/o ricorrenti a sviluppo tardivo (fino a 4 mesi dopo la chirurgia), caratterizzati da una diffusione limitata al segmento anteriore con capsula posteriore integra e invasione della camera vi-

trea dopo capsulotomia YAG laser. Al contrario, il riscontro sulla congiuntiva sana di patogeni quali il *Bacillus cereus* ed i Gram- (*Pseudomonas Aeruginosa*, *Serratia*, etc), ad elevata virulenza e responsabili di quadri clinici spesso fulminanti, è solo occasionale²³.

Le endoftalmiti micotiche (*Candida Albicans*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Voluella*, *Neurospora*), di riscontro relativamente infrequente dopo chirurgia (16%-21% dei casi)^{24,25}, in particolare in forma epidemica dopo facoemulsificazione o per trasmissione dell'infezione dal lembo trapiantato dopo cheratoplastica, sono più frequenti dopo trauma e su base endogena.

L'incidenza di endoftalmite dopo cheratoplastica perforante varia fra lo 0,11% e lo 0,77% e può essere determinata anche da cornee dei donatori contaminate^{26,27}.

Il fortissimo incremento negli ultimi anni dell'uso dell'iniezione intravitreale di farmaci ha determinato un incremento numerico dei casi di endoftalmite post-iniezione ma, dopo un picco riportato nei primi studi sul Pegaptanib (1,3%)²⁸, grazie all'emendamento dei protocolli operatori, inizialmente a basso standard di sicurezza, l'incidenza si è notevolmente ridotta²⁹.

Nella chirurgia filtrante del glaucoma, l'incidenza di endoftalmite postoperatoria è molto variabile (0,02-1,8%)²¹, con una maggiore frequenza legata all'uso di antimetaboliti come la mitomicina^{30,31}. Lo *Stafilococco epidermidis* viene isolato nel 67% dei casi delle infezioni di bozza precoci, mentre nelle forme tardive, vengono più frequentemente isolati streptococchi ed *Haemophilus spp*³². Anche l'uso delle valvole (Ahmed, Molteno) è associato allo sviluppo di endoftalmite, in particolare nei bambini³³.

Anche la chirurgia oculare di superficie (strabismo, pterigio o chirurgia refrattiva), pur se eccezionalmente, può essere complicata da una endoftalmite.

L'endoftalmite post-vitrectomia è un evento molto raro (0,03-0,05%) con la tecnica standard 20G grazie anche alla profilassi preoperatoria con iodopovidone³⁴, mentre per la chirurgia a piccolo calibro (23-25G) i primi dati epidemiologici sembrano evidenziare una incidenza molto più elevata di endoftalmite postoperatoria³⁵. Un recente

studio multicentrico retrospettivo su oltre 70.000 vitrectomie ha evidenziato l'assenza di differenze statisticamente significative in termini di incidenza di endoftalmite fra la tecnica standard 20G e le tecniche microincisionali (MIVS). In ogni caso, la prognosi di queste forme è spesso molto negativa, specialmente nei pazienti diabetici^{36,37}.

Fattori di rischio

Gli studi epidemiologici sulle endoftalmiti post-chirurgiche sono caratterizzati da una certa disomogeneità, presentando piccole, ma determinanti differenze in merito alla profilassi (pre, intra e postoperatoria), alle tecniche e ai materiali adottati e ai criteri di campionamento dei pazienti e di diagnosi, con, ad esempio, alcuni studi che considerano solo i casi con coltura positiva ed altri che prendono in considerazione tutti i casi di endoftalmite²³. Tutti, comunque, sono caratterizzati da una bassa incidenza e mettono in evidenza molteplici variabili che possono direttamente od indirettamente avere ruolo causale, rendendo, di fatto, difficile una disamina strutturata e conclusiva sui fattori di rischio, i meccanismi patogenetici e i possibili metodi di prevenzione.

In generale, esistono fattori di rischio comuni e altri peculiari delle diverse tipologie di intervento chirurgico: nel paragrafo si fa comunemente riferimento agli studi sulla chirurgia della cataratta, con riferimenti specifici, ove necessario, ad altre tecniche operatorie.

Fattori predisponenti e preoperatorii

La principale sorgente di batteri nell'endoftalmite postoperatoria è costituita dalla flora che abitualmente colonizza le palpebre, le ciglia e le vie lacrimali. Condizioni quali blefariti, congiuntiviti, canaliculiti, dacriocistiti devono consigliare di rinviare l'intervento a dopo la risoluzione del quadro infettivo, mentre le alterazioni del film lacrimale, l'uso di lenti a contatto e la presenza di una protesi nell'occhio controlaterale devono essere valutati con attenzione. Uno studio evidenziava che fino al 76-97% dei pazienti sottoposti ad intervento di cataratta può presentare colture congiuntivali preoperatorie positive³⁸, con frequente isolamento

dalle palpebre di pazienti normali di stafilococchi aurei e streptococchi, responsabili della maggior parte dei casi di endoftalmite postoperatoria³⁹.

A livello generale, le vie respiratorie superiori possono essere una fonte di contaminazione e devono essere attentamente valutate tutte quelle condizioni che possono indebolire le difese immunitarie del paziente.

Tra i principali fattori di rischio ambientali, si identificano quelli legati alla contaminazione della sala operatoria⁴⁰ e alla non corretta sterilizzazione dei materiali chirurgici, oltre che le variabili legate agli operatori (lavaggio non corretto, mancato uso dei dispositivi di protezione, etc). Anche l'uso della lidocaina in gel prima della disinfezione con iodopovidone può favorire l'infezione⁴¹.

Fattori intra e postoperatori

La contaminazione endoculare durante la chirurgia è stata dimostrata in diversi lavori, con percentuali di contaminazione della camera anteriore a fine intervento variabili tra il 5% ed il 43%, senza successivo sviluppo di endoftalmite, probabilmente perché le difese immunitarie dell'ospite, in associazione all'uso di antibiotici, sono in grado di eliminare germi scarsamente virulenti o con ridotta carica batterica²³. Senza entrare nel merito delle differenze, ormai di esclusivo interesse storico fra le tecniche intracapsulari e quelle extracapsulari e fra queste e la facoemulsificazione, comunque non marcatamente evidenti^{42,43}, le variabili di rischio proprie di quest'ultima, attuale gold standard della chirurgia della cataratta, sono molteplici: durata dell'intervento, sede e dimensioni del taglio e del tunnel, tenuta del tunnel, apposizione o meno di suture, tipo di IOL, eventuali complicanze intraoperatorie.

In generale, si ritiene che l'allungamento dei tempi di intervento, frequentemente determinato da complicanze intraoperatorie, possa aumentare il rischio di endoftalmite post-chirurgica, anche se non esistono a conferma dati epidemiologici e statistici realmente significativi.

In relazione alla sede e alle caratteristiche dell'accesso alla camera anteriore, non esistono in letteratura dati conclusivi e anche il più volte riportato maggior rischio associato al taglio temporale in cornea chiara^{44,45} rispetto al tunnel sclero-cor-

neale, viene confutato da altri lavori⁴⁶. Allo stesso modo, l'introduzione del taglio in cornea chiara e della chirurgia senza suture, oggi gold standard a livello mondiale, apparentemente inizialmente gravata da una maggior incidenza di endoftalmite⁴⁷, vede attualmente ridimensionato il proprio ruolo eziologico, mentre c'è maggior concordanza nell'attribuire maggior significato ai difetti della ferita in quanto la piena aderenza dei lembi della ferita chirurgica e la tenuta del tunnel sono fattori determinanti per ostacolare l'ingresso nel bulbo dei germi²³.

Attualmente, l'utilizzo di lenti pieghevoli, inserite con iniettori, consente di effettuare tagli di 2,7 mm, a perfetta tenuta, che non richiedono l'uso di suture.

Anche sull'utilizzo delle suture vi è ampia discussione, con alcuni autori che riportano un maggior rischio di penetrazione microbica attraverso il tunnel per un meccanismo a valvola o un effetto risucchio² ed altri che identificano nella sutura stessa un fattore di rischio, in quanto potrebbe favorire la penetrazione dei germi al momento del passaggio del filo o dell'infossamento del nodo, grazie anche alla dimostrata crescita di un biofilm batterico sul materiale di sutura⁴⁸ o a distanza di tempo dall'intervento, al momento della rimozione della sutura¹. Gli attuali orientamenti prevedono l'utilizzo della sutura solo in caso di dubbi sulla tenuta del tunnel, eventualmente visualizzabili con il test di Seidel intraoperatorio (con iodopovidone 5%) o postoperatorio (con fluoresceina). Riguardo le IOL, alcuni materiali sembrano avere una maggiore adesività batterica rispetto ad altri. In particolare, le anse aptiche in polipropilene delle lenti in PMMA e le lenti in silicone con anse in polipropilene⁴⁹ favoriscono l'adesione batterica e studi in vitro hanno dimostrato che i batteri sono incapsulati in uno strato viscoso che consente la replicazione batterica e la moltiplicazione delle colonie, mentre i materiali idrofili e acrilici-idrofili, meno adesivi, sono più difficilmente colonizzabili dai batteri^{50,51}; lavori più recenti hanno messo in evidenza che le lenti idrofiliche e idrofobiche acriliche sembrano essere meno adesive per i batteri di quelle in silicone o PMMA, anche se gli Autori concludono che sono necessarie prove cliniche più approfondite⁵².

A conferma del ruolo dell'adesione batterica alla IOL, vi sono evidenze sulla minore contaminazione delle lenti pieghevoli iniettabili che, inserite direttamente nel bulbo con un iniettore, non vengono in contatto con la superficie congiuntivale^{53,54}, anche se, in realtà, questo contatto avviene con l'iniettore stesso.

Le complicanze intraoperatorie più frequentemente associate ad endoftalmite sono la rottura della capsula posteriore, per la perdita del ruolo di barriera al passaggio dei germi in camera posteriore, e la perdita di vitreo, situazioni che determinano quasi sempre un maggior traumatismo chirurgico e l'impiego di ulteriori strumentazioni, in particolare nei casi in cui si renda necessaria una vitrectomia anteriore. Di contro, sono riportate in letteratura statistiche che non identificano la perdita di vitreo come fattore di rischio⁵⁵. Nella chirurgia del glaucoma un importante fattore predisponente è la presenza di una bozza filtrante che può costituire per i germi una porta di ingresso precoce o anche dopo lungo tempo⁵⁶, come anche, negli impianti valvolari, una deiscenza o una perforazione della congiuntiva al di sopra della valvola di drenaggio può essere un fattore di rischio sia negli adulti che nei bambini⁵⁷. Nella vitrectomia standard 20G la patogenesi potrebbe essere riconducibile sia al trauma chirurgico, indotto da interventi eccessivamente lunghi o traumatici che, soprattutto nelle forme persistenti o ad insorgenza tardiva, a meccanismi di tipo tossico o immunomediati, come reazione ai diversi materiali con cui le strutture intraoculari vengono a contatto durante l'intervento chirurgico. Nella chirurgia microincisionale 23-25G è ampia la discussione sul ruolo della mancanza di suture e del passaggio transcongiuntivale dei trocar³⁵, ma importanti studi recenti sembrano ridimensionare i rischi legati a queste tecniche, riconducendoli ad incidenze simili a quelle della vitrectomia standard 20G⁵⁸. Studi in vitro, infine, hanno dimostrato che l'olio di silicone può presentare un'attività antimicrobica contro la maggior parte degli agenti che possono determinare endoftalmite postoperatorie e che i perfluorocarbonati liquidi non promuovono la crescita microbica e per questo non aumentano il rischio di endoftalmite.

Sintomatologia e diagnosi

L'endoftalmite endogena ha un esordio spesso subdolo con iperemia congiuntivale e moderato calo visivo, anche se possono verificarsi forme a rapido esordio ed evoluzione fulminante. Inizialmente sono interessate le strutture più riccamente vascolarizzate come l'iride e la coroide e, successivamente, il processo si estende alla cavità vitreale e alla retina. Per il trattamento, abitualmente effettuato in collaborazione con l'infettivologo, è di fondamentale importanza l'identificazione della sorgente di infezione per cui si rendono necessarie emocoltura e urinocoltura, coltura di materiale da eventuali ferite e, in alcuni casi, di liquido cefalorachidiano, mentre a livello oculare possono essere necessarie colture di acqueo e vitreo e, talvolta, di una biopsia corioretinica per identificare il microrganismo patogeno. La presenza di un quadro infiammatorio intraoculare granulomatoso, associato ai fattori di rischio precedentemente elencati deve fare sospettare una potenziale eziologia micotica dell'endoftalmite. La diagnosi differenziale delle endoftalmiti endogene include varie forme di retinite (citomegalovirus, herpes simplex o zoster, toxoplasmosi, *Toxocara*) e alcune forme neoplastiche come il sarcoma reticolare.

Nella maggioranza dei casi di infezione postoperatoria (e in molti casi di post-traumatica), la sintomatologia si manifesta entro le prime 48-72 ore, ma si possono avere anche esordi entro le prime 24 ore dall'intervento. I principali sintomi riferiti dal paziente sono il dolore oculare, a volte molto intenso e associato a nausea e vomito, il calo visivo e la cefalea, anche se nell'Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) circa il 25% dei pazienti non riferiva dolore⁵⁹. I principali segni clinici a carico del segmento anteriore sono l'edema della palpebra superiore, la marcata iperemia e chemosi congiuntivale, spesso associate a secrezione purulenta, l'iniezione percheratica, l'edema corneale e i precipitati endoteliali, il marcato Tyndall in camera anteriore spesso, ma non necessariamente, associato ad ipopion. A carico del segmento posteriore si evidenzia una opacizzazione del vitreo associata ad un riflesso del fondo giallastro o assente, mentre la retina è osservabile solo ra-

ramente nelle forme iniziali e può evidenziare emorragie, ascessi ed aree di necrosi. Può essere presente ipo o ipertono oculare. A livello generale, possono essere presenti febbre, leucocitosi e malessere generale, soprattutto nei casi più gravi. A livello strumentale, può essere utile l'ecografia B-scan, che conferma la presenza di materiale purulento in camera vitrea.

La gravità dei quadri clinici e della prognosi dell'endoftalmite post-chirurgica rende indispensabile una diagnosi clinica estremamente precoce che consenta di instaurare una terapia immediata ed efficace in grado di permettere il miglior recupero anatomico-funzionale possibile.

La valutazione delle modalità e tempi di insorgenza e la ricerca dei segni e sintomi propri della patologia attraverso l'esame obiettivo e strumentale devono possibilmente essere sempre associati alla diagnosi eziologica che consente una terapia antibiotica mirata; il prelievo di materiale oculare dovrebbe teoricamente essere eseguito prima di iniziare la terapia e prevede un tampone palpebrale e congiuntivale e il prelievo di umor acqueo e vitreo con tecniche appropriate (paracentesi, biopsia vitreale e/o vitrectomia). L'EVS ha dimostrato che nell'80% dei casi il microrganismo causale è presente anche a livello congiuntivale. Il materiale raccolto deve essere esaminato al microscopio (con appropriate colorazioni) e deve essere posto in colture idonee per i diversi batteri più frequentemente responsabili e deve sempre essere eseguito l'antibiogramma.

Un aiuto contro l'elevata incidenza di falsi negativi proviene dall'uso della PCR (Polymerase Chain Reaction) che consente di individuare rapidamente patogeni batterici, virali e fungini⁶⁰. Con appropriati primer e la tecnologia della nested PCR aumenta la sensibilità: in particolare, la PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ha una sensibilità di un microrganismo⁶¹.

Il prelievo di acqueo dalla camera anteriore (circa 0,2 ml) è simile a una paracentesi e si esegue dopo aver effettuato il tampone della superficie oculare. Il vitreo rappresenta la fonte migliore di microrganismi, probabilmente, in quanto ottimo terreno di coltura e prelevabile in maggiore quantità rispetto all'acqueo⁶². La biopsia vitreale viene eseguita con un ago 25G su siringa da insulina,

a 3,5-4 mm dal limbus, in relazione allo stato del cristallino. Si aspirano circa 0,2 ml di vitreo e, in caso di difficoltà si crea una piccola sclerotomia e si utilizza un ago da 23G. Se si esegue una vitrectomia, il campione, all'inizio dell'intervento, viene aspirato in una siringa inserita sulla porta di aspirazione del vitrectomo.

La diagnosi differenziale della forma postoperatoria va effettuata con la *Toxic anterior ischemic Syndrome* (T.A.S.S.), una infiammazione postchirurgica acuta sterile su base tossica^{63,64} causata da qualunque sostanza che raggiunga il segmento anteriore durante la chirurgia, in grado di causare un danno tossico dei tessuti intraoculari con esiti anatomici anche importanti (Fig. 1). È frequente soprattutto dopo chirurgia della cataratta⁶⁵, cheratoplastica perforante⁶⁶ e iniezione intravitreale di Bevacizumab⁶⁷. Il quadro clinico è caratterizzato da rapida comparsa (12-48 h post-op), con riduzione dell'AV, con dolore scarso o assente e una coorte di segni e sintomi tipici dell'infiammazione del Segmento anteriore, fra cui l'ipopion. Generalmente, l'endoftealmite infettiva post-chirurgica, ha una insorgenza più tardiva rispetto alla TASS con sintomi più marcati e dolore presente in oltre il 75% dei casi. Fra i segni, può essere utile per la diagnosi la presenza di vitreite, costante nell'endoftealmite, mentre nei casi di marcata infiammazione del Segmento Anteriore con ipopion, la diagnosi differenziale è estremamente difficile, in mancanza dei dati colturali e di



Fig. 1. Esiti di TASS.

laboratorio (PCR)^{68,69}. In caso di dubbio diagnostico il paziente deve essere considerato come affetto da endoftealmite^{68,70}.

Le forme subacute insorgono a distanza di giorni o settimane dall'intervento e presentano un quadro d'esordio più sfumato che si aggrava progressivamente in assenza di trattamento, mentre le forme croniche possono manifestarsi anche a distanza di mesi o anni dall'intervento con quadri che pongono problemi di diagnosi differenziale con l'uveite cronica, anche perché spesso sembrano rispondere momentaneamente alla terapia steroidea. Ad esempio, *P. acnes*, microrganismo proveniente dalla flora perioculare che, grazie al metabolismo anaerobico, può sopravvivere all'interno del sacco capsulare protetto da antibiotici topici e intraoculari, causa una reazione granulomatosa con precipitati cheratici, precipitati sulla IOL, placche biancastre sull'impianto ed il sacco capsulare, tipicamente alla giunzione tra l'ottica e le apte ed una modesta reazione infiammatoria in camera anteriore⁷¹.

Le endoftealmiti da infezione di bozza filtrante hanno modalità di presentazione simili a quelle di un'infezione postoperatoria acuta, ma possono verificarsi in qualsiasi momento dopo la chirurgia filtrante.

Prevenzione e profilassi

Fatte salve le obbligatorie norme di asepsi della sala operatoria, dello strumentario e dei materiali chirurgici e del rispetto dei protocolli di disinfezione del chirurgo e di tutta l'équipe chirurgica, bisogna ricordare che la principale fonte di infezione nell'endoftealmite postoperatoria è rappresentata dalla flora batterica saprofitica palpebrale e congiuntivale, che in condizioni normali partecipa ai meccanismi difensivi oculari impedendo l'attecchimento di batteri più virulenti con meccanismi di inibizione competitiva, per cui il principale strumento di profilassi è costituito dalla riduzione o eliminazione della penetrazione intraoculare di questi microrganismi. Pertanto, uno dei momenti fondamentali secondo i criteri dell'*Evidence Based Medicine*⁷² è costituito dalla disinfezione pre-operatoria della su-

perficie oculare, degli annessi e del tessuto cutaneo circostante. Fino a qualche anno fa i protocolli internazionali, ancora oggi in parte utilizzati, prevedevano l'uso di iodopovidone al 10% sulla cute e sugli annessi e l'instillazione di iodopovidone al 5% sulla congiuntiva e nel fornice. Attualmente, in base ai rassicuranti dati in letteratura⁷³ e alla disponibilità di iodopovidone sterile al 5% in monodose, in molti paesi, fra questi anche l'Italia, le linee guida prevedono l'utilizzo di iodopovidone al 5% anche per la cute perioculare (vedi anche linee guida SOI sulla preparazione del campo operatorio). Questo anche in virtù della dimostrata possibilità di contaminazione batterica (anche *Pseudomonas*) dello iodopovidone conservato in flacone a lungo dopo apertura⁷⁴.

La preparazione del campo operatorio prevede una prima disinfezione della cute e istillazione nel fornice congiuntivale e sulla superficie oculare prima dell'apposizione del telino sterile, ripetuta dopo questa operazione, mantenendo lo iodopovidone 5% sulla superficie oculare per 2 minuti. La rimozione dello iodopovidone deve preferibilmente avvenire con un asciughino sterile piuttosto che con un lavaggio con BSS, per evitare una eventuale mobilitazione batterica dai fornici. In alternativa, nei pazienti allergici allo iodopovidone, può essere utilizzata la clorexidina. Nel posizionare il telino sterile, particolare attenzione deve essere posta alla cattura delle ciglia e del margine palpebrale, in modo da isolare completamente il campo operatorio dalle zone anatomiche immediatamente circostanti, evitando anche il taglio delle ciglia. Attenzione deve essere posta anche all'applicazione del blefarostato, cercando di limitare la contrazione delle palpebre da parte del paziente e ogni azione meccanica sulle stesse, al fine di ridurre il rischio di spremitura delle ghiandole di Meibomio con fuoriuscita di secrezione potenzialmente infetta (Fig. 2). L'efficacia della profilassi antibiotica è, ancora oggi, molto discussa, nonostante l'ampio utilizzo in tutto il mondo, sia in relazione ai principi attivi che alle vie di somministrazione²³.

La via sistemica, pur consentendo di raggiungere gli annessi e le regioni perioculari, non sempre permette una adeguata penetrazione intraoculare del principio attivo in quanto diversi farmaci



Fig. 2. Preparazione del campo operatorio.

non riescono a superare la barriera emato-oftalmica. Inoltre, l'uso estensivo di antibiotici sistemici tende ad accentuare lo sviluppo di fenomeni di resistenza.

I fluorochinoloni, in particolare quelli di IV generazione (gatifloxacina; moxifloxacina), sembrano essere in grado di raggiungere concentrazioni endoculari adeguate, superiori alla MIC 90 dei più comuni germi causali, anche se diversi microrganismi Gram+ responsabili di endoftalmite acuta mostrano resistenza a questi farmaci, con insorgenza di endoftalmite anche in pazienti sottoposti a profilassi con questi farmaci⁷⁵.

L'uso della via topica, molto diffuso, è molto dibattuto, soprattutto in termini di tempistica: il razionale sarebbe la riduzione della carica batterica della superficie oculare, diminuendo il rischio di penetrazione intra e postoperatoria, tuttavia alcuni studi sembrerebbero suggerire che la somministrazione preoperatoria topica per il giorno precedente l'intervento chirurgico di antibiotico non sarebbe superiore, in termini di abbattimento di conta batterica, all'uso preoperatorio immediato di iodopovidone, e gli stessi risultati si otterrebbero con la somministrazione effettuata alcune ore prima della chirurgia, rimanendo in piedi tutti i dubbi sull'efficacia della profilassi postoperatoria e sulla possibile induzione di resistenze, che ridurrebbero l'efficacia della terapia topica in caso di endoftalmite⁷⁶. Anche in questo caso, sembrano avere una certa efficacia i fluorochinoloni di IV generazione, grazie all'elevata capacità di penetrazione in camera anteriore, che con-

sente di raggiungere adeguate concentrazioni di principio attivo nell'acqueo.

Mentre l'iniezione sottocongiuntivale a fine intervento, molto diffusa in tempi passati, e l'uso di antibiotici nelle soluzioni irriganti, tecnica oltretutto gravata da rischio di tossicità maculare specie in caso di rottura della capsula posteriore²³, sembrerebbero non influire in modo significativo, uno studio multicentrico europeo relativamente recente, ha posto in evidenza l'importanza e l'efficacia dell'utilizzo, al termine dell'intervento, di cefuroxime 1 mg/0,1 ml intracamerulare, in quanto è in grado di ridurre di 5 volte l'incidenza di endoftalmite post-cataratta⁷⁷. Anche in questo caso è stato evidenziato il potenziale rischio di aumento di casi determinati da germi resistenti⁷⁸ e, comunque, questa misura profilattica, largamente adottata in Europa, non ha ricevuto lo stesso riscontro in altri paesi⁷⁹. Nel 2013 è stata posta in commercio in Italia una formulazione di cefuroxime registrata per l'utilizzo intracamerulare, che ha consentito di superare i problemi legati all'utilizzo off-label del farmaco.

Nella realtà quotidiana, in mancanza di particolari controindicazioni, l'impiego degli antibiotici non è obbligatorio, ma appare opportuno anche per motivi medico-legali, mentre l'indicazione all'uso intra e postoperatorio diventa pressoché obbligata in caso di complicanze intraoperatorie, quali la rottura della capsula o la perdita di vitreo²³.

Terapia delle endoftalmiti

- Endoftalmite postoperatoria acuta
- Endoftalmite postoperatoria cronica
- Endoftalmite post-traumatica
- Endoftalmiti endogene
- Endoftalmite postoperatoria acuta

La terapia medica delle endoftalmiti si avvale essenzialmente dell'uso di antibiotici, somministrati per via intravitreale, sistemica e topica. La principale via di somministrazione è quella intravitreale, al fine di superare la barriera emato-oftalmica che impedisce la penetrazione endocula-

re di adeguate concentrazioni del farmaco (superiori alla MIC per il germe causale), avendo cura di utilizzare il minor volume di liquido possibile. La terapia deve essere iniziata il più rapidamente possibile, alla prima insorgenza dei sintomi poiché la riproduzione di colonie batteriche si verifica ogni 15-20 minuti e, in attesa dei dati di laboratorio, devono essere utilizzati antibiotici ad ampio spettro, in considerazione dei summenzionati dati eziologici. Se possibile, le colture dovrebbero sempre venire ottenute prima di qualsiasi trattamento antimicrobico.

Il protocollo EVS prevedeva l'uso di vancomicina e amikacina, alla quale oggi si preferisce la ceftazidima, a causa degli effetti collaterali degli aminoglicosidi.

La vancomicina, per l'elevatissima efficacia contro i Gram+, è considerato l'antibiotico di scelta nelle endoftalmiti, alla dose di 1 mg/0,1 ml di NaCl. La ceftazidima, attiva contro i Gram-, viene utilizzata alla dose di 2,25 mg/0,1 ml. Si raccomanda di ridurre le concentrazioni di un quarto negli occhi vitrectomizzati⁸⁰ per ridurre al massimo la tossicità retinica degli antibiotici poiché questa è stata valutata più frequentemente in occhi non vitrectomizzati dove il vitreo impedisce una rapida diffusione degli antibiotici verso la retina.

L'effetto della terapia antibiotica viene valutato dopo 24-48 ore e, in base al risultato degli esami di laboratorio e della risposta clinica, possono essere sostituiti gli antibiotici utilizzati in prima istanza. Se non vi è miglioramento, se c'è una ulteriore riduzione del visus o un peggioramento del quadro clinico si procede con una vitrectomia associata alla somministrazione di antibiotici.

L'EVS aveva valutato l'efficacia della terapia sistemica evidenziando che non c'è differenza statisticamente significativa in termini di trasparenza dei mezzi diottrici e acuità visiva finale con o senza l'uso di antibiotici sistemici, portando molti autori a sconsigliarne l'uso. In realtà il protocollo EVS prevedeva l'uso di due antibiotici sistemici attivi contro i Gram- (ceftazidima e amikacina), mentre è noto che gli agenti patogeni più frequenti sono i Gram+. È importante, inoltre, ricordare che le raccomandazioni dell'EVS non si applicano alle endoftalmiti endogene, traumatiche e associate a bozza, in cui gli antibiotici sistemici risultano essere utili.

Attualmente viene raccomandato l'uso degli stessi antibiotici da utilizzare per via intravitreale, sistemica e topica, per prolungare gli effetti della terapia e mantenere concentrazioni intraoculari elevate più a lungo mentre non è considerato necessario l'uso di antibiotici sottocongiuntivali in quanto non sembra influenzare ulteriormente l'evoluzione clinica⁸¹, salvo nei casi di infezione di bozza filtrante. La terapia steroidea (desametasone 400 µg/0,1 ml) ha lo scopo di ridurre la risposta infiammatoria ed ha le stesse vie di somministrazione di quella antibiotica, alla quale può essere associata. Il desametasone non deve essere usato nella stessa siringa con la vancomicina in quanto tende a formare precipitati.

La terapia antimicotica è riservata ai rarissimi casi di endoftalmiti post-chirurgica fungina e prevede l'uso, in particolare, di amfotericina b 5-10 mg/0,1 ml, fluconazolo 2 mg/ml, miconazolo 25 mg/ml.

La terapia chirurgica si avvale della vitrectomia via pars plana. L'EVS aveva valutato l'efficacia della vitrectomia immediata rispetto alla paracentesi e biopsia/prelievo vitreale evidenziando che non c'è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento se l'acuità visiva iniziale è superiore a motu manu (m.m.), mentre vi era un vantaggio per i pazienti con acuità visiva pari a percezione della luce (p.l.), nei quali la vitrectomia immediata permette di raggiungere migliori risultati visivi finali. In base a tali evidenze, la vitrectomia precoce era indicata nei casi con acuità visiva pari a p.l. o m.m. e, sulla base di altri studi, nei pazienti diabetici⁸².

In realtà, attualmente la maggior parte dei chirurghi non si attiene a queste indicazioni, considerate eccessivamente vincolanti, tanto che un'indagine condotta in Canada nel 2002, già all'epoca evidenziava che la maggior parte dei chirurghi canadesi non seguiva le raccomandazioni dell'EVS⁸³.

La rapida insorgenza e/o progressione della sintomatologia, che non permettono di attendere gli esami microbiologici, la grave compromissione dell'acuità visiva e della trasparenza dei mezzi diottrici con assenza del riflesso rosso e impossibilità di esplorare il fondo dell'occhio, le condizioni generali del paziente (età avanzata, immunodeficienze, ecc.) costituiscono, attualmente, indicazione alla vitrectomia precoce.

La tecnica chirurgica prevede una vitrectomia via pars plana standard 20G a 3 vie, con eventuale supporto del triamcinolone come evidenziatore vitreale per consentire una completa rimozione della corticale vitreale e della ialoide posteriore (Fig. 3), in quanto è più frequente lo sviluppo di membrane epiretinali dopo endoftalmiti a causa di una loro incompleta rimozione, con eventuale asportazione della IOL e del sacco capsulare nei casi in cui esista il forte sospetto di una localizzazione a questo livello dell'agente etiologico, in particolare in caso di endoftalmiti post-cataratta, evitando manovre troppo ravvicinate al piano retinico per l'estrema fragilità della retina infiammata e necrotica con tamponamento finale con olio di silicone, poiché si ritiene che una tecnica completa abbia migliori risultati chirurgici e prognostici.

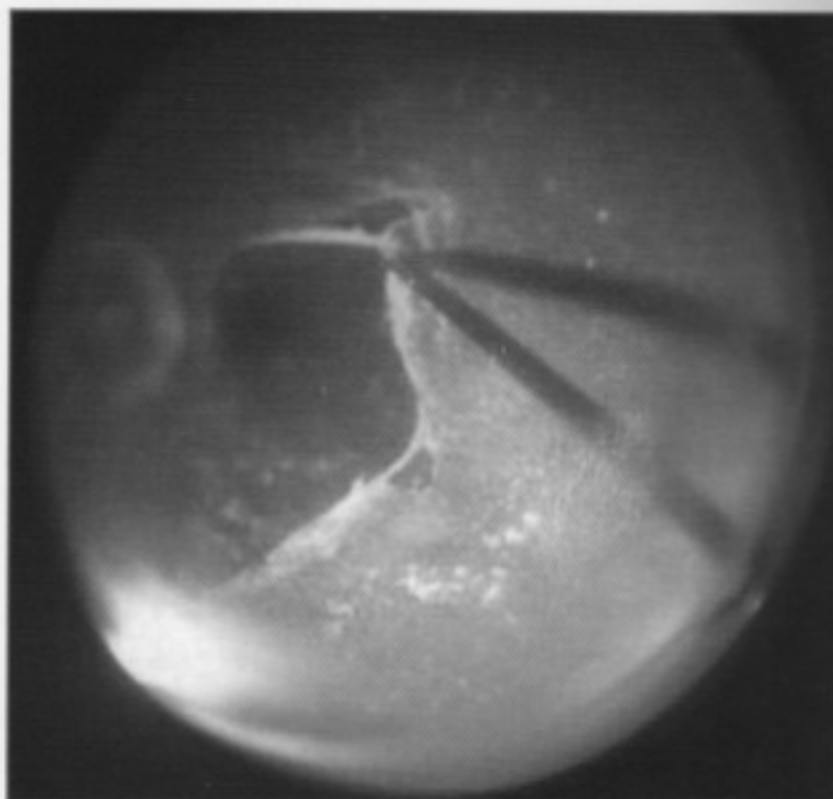


Fig. 3. Utilizzo del Triamcinolone durante vitrectomia per endoftalmiti.

In occhi vitrectomizzati e tamponati con olio di silicone con endoftalmiti sospetta, dopo prelievo dalla camera anteriore e dalla camera vitrea per esame colturale, va somministrata un'iniezione intravitreale di antibiotici (un quarto della dose raccomandata per gli occhi non vitrectomizzati) e desametasone⁸⁴. La rimozione dell'olio di silicone deve essere effettuata in presenza di un essudato purulento in camera vitrea e l'olio di silicone può essere reiniettato al termine dell'intervento o successivamente alla risoluzione dell'infiammazione.

Nonostante una terapia pronta ed appropriata, la prognosi funzionale di una endoftalmite postoperatoria acuta è, nella maggior parte dei casi, infausta, con visus che può ridursi fino a m.m. o p.l. in oltre il 30% dei casi. Nel 18% dei casi circa la malattia esita in cecità completa.

• **Endoftalmite postoperatoria cronica**

La forma cronica, caratterizzata spesso dalla presenza di placche biancastre sulla capsula posteriore e precipitati biancastri o marroni sulla IOL può, inizialmente, essere trattata con antibiotici e steroidi con le stesse modalità della forma acuta anche se, in molti casi, dopo una iniziale risposta, la sintomatologia si ripresenta alla sospensione del trattamento. Oltre alla via intravitreale, gli antibiotici possono essere iniettati anche nel sacco capsulare, per permettere la pulizia della capsula e aumentare le possibilità di eliminazione dell'infezione⁸⁵.

Qualora la terapia medica non abbia successo, deve essere effettuata una vitrectomia con totale rimozione della capsula e della IOL⁸⁶.

• **Endoftalmite post-traumatica**

In queste forme, per la prognosi funzionale, sono essenziali la diagnosi immediata ed il trattamento precoce con antibiotici sistemici ed intravitreali⁸⁷. Un importante studio multicentrico riportava una riduzione dell'incidenza di endoftalmite acuta post-traumatica dal 2,3% allo 0,3% dopo l'iniezione intracamerulare e/o intravitreale di antibiotici eseguita come profilassi⁸⁸. In casi selezionati con danno retinico limitato, la vitrectomia via pars plana può migliorare la prognosi⁸⁹.

Nei traumi con corpo estraneo ritenuto, la chirurgia ha uno scopo preventivo dell'endoftalmite. Le endoftalmiti traumatiche acute vengono trattate con somministrazione di antibiotici intravitreali (vancomicina e ceftazidima) in associazione con PPV e rimozione del corpo estraneo, associate a terapia antibiotica sistemica, sottocongiuntivale e topica di supporto.

• **Endoftalmiti endogene**

Nelle forme endogene, sempre associate a quadri di infezione sistemica e/o immunosoppressione, è di fondamentale importanza l'individuazione e l'eradicazione della sorgente d'infezione.

Nei casi in cui è presente solo una corioretinite, può essere sufficiente il solo trattamento sistemico mirato, mentre, in presenza di infiltrati vitreali, può essere necessaria una vitrectomia associata a terapia antibiotica o antimicotica e desametasone a basso dosaggio.

In ogni caso, data la frequente criticità delle condizioni generali di questi pazienti, il quadro clinico dell'endoftalmite è spesso rapidamente progressivo e, nonostante le terapie, può verificarsi la perdita dell'occhio, soprattutto in quei pazienti troppo defedati per sopportare un intervento chirurgico.

Complicanze

La complicanza oculare più grave dell'endoftalmite è la perdita funzionale e/o anatomica del bulbo, che si verifica tanto più frequentemente quanto maggiore è la virulenza del germe causale o il ritardo nell'iniziare il trattamento. La persistenza di un quadro infiammatorio marcato nonostante il controllo dell'infezione può portare alla tisi bulbare e alla perdita dell'occhio.

A questa, vanno aggiunte le complicanze proprie della vitrectomia come i fori retinici iatrogeni, il distacco di retina postoperatorio con o senza PVR, la cataratta post-vitrectomia nei pazienti fuchici e l'ipotonia cronica con eventuale tisi del bulbo.

In rari casi, soprattutto nelle forme endogene a causa della compromissione delle condizioni generali del paziente, può verificarsi una estensione extraoculare del processo infettivo.

Conclusioni

L'endoftalmite è una patologia potenzialmente devastante per il bulbo oculare ed è tanto più grave quanto maggiore è la virulenza dell'agente infettante e quanto più sono ritardate la diagnosi e la terapia. In particolare nelle forme post-chirurgiche, è fondamentale l'attenta osservazione postoperatoria dei pazienti, anche perché spesso le modalità di presentazione possono indirizzare la diagnosi eziologica (ad es. stafilococchi e *Pseudomonas Aeruginosa* hanno una evoluzione fulminante).

Le cause di infezione postoperatoria possono essere molteplici e non sempre facilmente individuabili, soprattutto nei casi sporadici, mentre un attento esame dell'algoritmo operatorio e dei materiali utilizzati può rendere più semplice l'individuazione della causa nelle forme in *outbreak* nella stessa seduta operatoria. Nei casi in cui si verificano complicanze intraoperatorie (rottura della capsula, perdita di vitreo, etc) il potenziamento della profilassi antibiotica e dei controlli postoperatori riduce il rischio di accusa di negligenza in caso di contenzioso medico-legale.

Frequenti controlli postoperatori limitano anche il rischio di forme tardive, non legate direttamente all'intervento chirurgico, ma secondarie a contaminazione successiva. In questo senso è di estrema importanza l'informazione del paziente che deve essere edotto ad una corretta preparazione profilattica all'intervento e a riconoscere quadri infiammatori e dolorosi anomali rispetto al normale decorso postoperatorio, caso in cui deve immediatamente mettersi in contatto con un membro dell'equipe chirurgica, ad una corretta condotta postoperatoria nella gestione e nell'utilizzo dei colliri, al fine di evitarne la contaminazione, e al rispetto delle regole di sicurezza per evitare manipolazioni errate del bulbo oculare.

Per quanto riguarda il follow-up, è necessario un controllo nelle prime 24 ore, ripetuto entro la quinta giornata postoperatoria, frequenza che, in caso di flogosi endoculare marcata e persistente, deve essere giornaliera. Successivamente, nel pri-

mo mese postoperatorio la frequenza può divenire bisettimanale in caso di assoluta quiete clinica, sollecitando il paziente a sottoporsi a controllo immediato in casi di comparsa improvvisa di segni o sintomi di infiammazione che, nelle forme croniche, può manifestarsi anche a distanza di diversi mesi dall'intervento chirurgico.

Il chirurgo che sospetti una endoftalmite deve immediatamente intraprendere il percorso terapeutico con le modalità proprie del quadro clinico, procedendo al trattamento antibiotico, inizialmente empirico in attesa dei dati microbiologici, e, se necessario, alla vitrectomia.

Nei casi più gravi e persistenti, qualora non vi sia possibilità di recupero funzionale dell'occhio in presenza di gravissimi segni di flogosi, forte dolore e grave prostrazione del paziente, può essere necessario ricorrere all'*evisceratio bulbi* o all'enucleazione, a seconda dei casi, anche per ridurre la possibilità di estensione extraoculare del processo o di oftalmia simpatica⁹⁰.

Le forme ad esordio ritardato e quelle traumatiche vengono trattate con le modalità delle forme postoperatorie acute. In queste ultime il ricorso alla vitrectomia è riservato ai casi di marcato interessamento vitreale non controllato con la terapia intravitreale e sistemica.

Nelle forme croniche la vitrectomia con rimozione della IOL e del sacco capsulare va effettuata nei casi di mancata o parziale risposta alla terapia antibiotica intravitreale, mentre le forme endogene richiedono la collaborazione con l'internista per il controllo della patologia sistemica.

Bibliografia

1. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis Surv Ophthalmol 1998;43(3):193-224.
2. Arpa P, Borgioli M, Martini R, et al. Le endoftalmiti post-chirurgiche. Quaderni di Oftalmologia SOI novembre 2005.
3. Cao XR, Gong LL, Yang Y, et al. Endophthalmitis after phacoemulsification surgery. Zhonghua Yan Ze Za Zhi 2005;41(6) Abstract medline.
4. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. Arch Ophthalmol 2005;123:613-20.
5. Conway M, Frye C, Kaplan H, et al. Metastatic Pseudomonas chorioiditis in cystic fibrosis patients after pulmonary transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;41(Suppl):685.
6. Vagefi MR, Kim ET, Alvarado RG, et al. Bilateral endogenous *Scedosporium prolificans* endophthalmitis after lung transplantation. Am J Ophthalmol 2005;139:370-3.
7. Christensen SR, Hansen AB, La Cour M, et al. Bilateral endogenous bacterial endophthalmitis: a report of four cases. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:306-10.
8. Lauer AK, Rile K, Wentzien J, et al. Acute painful vision loss and acute abdomen: a case of endogenous *Clostridium perfringens* endophthalmitis. Can J Ophthalmol 2005;40:208-10.
9. Chacko E, Filtcroft I, Condon PI. Meningococcal septicemia presenting as bilateral endophthalmitis. J Cataract Refract Surg 2005;31:432-4.
10. Smith KG, Ihle BU, Heriot WI, et al. Metastatic endophthalmitis in dialysis patients. Am J Nephrol 1995;15:78-81.

11. Vose M, Beatty S, Chades SJ. Candida endophthalmitis - an unusual complication of prolonged intravenous access. *Postgrad Med J* 2001;77:119-20.
12. Swerdloff JN, Filler SG, Edwards JE Jr. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):S457-67.
13. Fuller JR, Casswell AG. Endophthalmitis after routine intra-ocular surgery in an asplenic patient. *J Roy Soc Med* 1995;88:475P-6P.
14. Conway MD, Peyman GA. Gestione delle endoftalmiti. In: *Tecniche di chirurgia vitreoretinica*. SGI E. 2008:534-557.
15. Cohen SM et al, The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1995; 102(5):705-11.
16. Mamalis N, Kearsley L, Brinton E. Postoperative endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002 Feb;13(1):14-19.
17. Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. *Ophthalmology* 1998;105:1004-1010.
18. Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF, et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* Jul 2000;107(7):1274-82.
19. D'Amico DJ. Endoftalmiti postoperatorie: diagnosi, profilassi e trattamento. *Rivista trimestrale di Oftalmologia*. Excerpta Medica 2003 Mar; 12:5-10.
20. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravitreal antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113(12):1479-96.
21. Cohen SM, Flynn HW Jr, Murray TG, et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. *Ophthalmology* 1995;102(5):705-12.
22. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* May 2005;123(5):613-20.
23. Cerulli L, Palma S. Endoftalmiti. In: *Oftalmologia legale* Ed. SOI 2007; (13): 350-64.
24. Kunimoto DJ, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Post-operative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group - *Am J Ophthalmol* 1999; 128(2): 240-244.
25. Gupta A, Gupta V, Gupta A, et al. Spectrum and clinical profile of post-cataract surgery endophthalmitis in north India. *India J Ophthalmology* 2003;51(2):139-145.
26. Leveille AS, McMullan FD, Cavanagh HD. Endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1983;90:38-9.
27. Guss RB, Koenig S, De La Pena W, et al. Endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1983;95:651-8.
28. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
29. Gragoudas ES. Presented at Subspecialty Day/Retina Update, American Academy of Ophthalmology, 2005.
30. Parrish RK II, Schiffman JC, Feuer WJ. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. In: Kertes PJ, Conway MD (eds). *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide* (Williams & Wilkins: Baltimore, 1998):321-34.
31. Collignon-Brach J. Surgery for glaucoma and endophthalmitis. *Bull Soc Beige Ophthalmol* 1996;260:73-7.
32. Ciulla TA, Beck AD, Topping TM, et al. Blebitis, early endophthalmitis and late endophthalmitis after glaucoma-filtering surgery. *Ophthalmology* 1997;104:986-95.
33. Hollander DA, Dodds EM, Rossetti SB, et al. Propionibacterium acnes endophthalmitis with bacterial sequestration in a Molteno's implant after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 2004;138:878-9.
34. Oshima Y, Kadonosono K, Yamaji H, et al. Multicenter Survey with a Systematic Overview of Acute-Onset Endophthalmitis after Transconjunctival Microincision Vitrectomy Surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;150:716-725.
35. Lewis H. Sutureless microincision vitrectomy surgery: unclear benefit, uncertain safety. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4):613-615.
36. Eifrig CW, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: incidence, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2004;138:99-802.
37. Joondeph BC, Blanc JP, Polkinghorne PJ. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: a New Zealand experience. *Retina* 2005;25:587-9.
38. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, et al. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989;96:289-92.
39. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639-49.
40. Outbreaks of postoperative bacterial endophthalmitis caused by intrinsically contaminated ophthalmic solutions - Thailand, 1992, and Canada, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:491-4.
41. Holz ER. Reducing endophthalmitis risk factors: where we stand. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1097-8.
42. Morlet N, Li J, Semmens J, et al. The endophthalmitis population study of Western Australia (EPSWA): First report. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 574-76.
43. Semmens JB, Li J, Morlet N, et al. Trends in cataract surgery and postoperative endophthalmitis in Western Australia (1980-1998): The Endophthalmitis population study of Western Australia (EPSWA). *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:213-9.
44. Cooper BA, Holeykamp NM, Bohigian G, et al. Case control study of endophthalmitis after cataract surgery comparing scleral tunnel and clear corneal wound. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):300-5.
45. Schmitz S, Dick BB, Krummenauer F, et al. Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* 1999;106(10):1869-77.
46. Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2000;35(7):373-8.
47. Taban M, Behrens A, Newcomb R, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery - a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005;23:613-620.
48. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular infection e immunity* Mosby ed, St. Louis 1996.
49. Patwardhan A, Prasad Rao G, Saha K, et al. Incidence and outcome evaluation of endophthalmitis management after phacoemulsification and 3-piece silicone intraocular lens implantation over 6 years in a single-eye unit. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1018-1021.
50. Kodjikian L, Burillon C, Roques C, et al. Intraocular lenses, bacterial adhesion and endophthalmitis prevention: a review. *Biomed Mater Eng* 2004;14:395-409.

51. Tyagi S, Ram J, Ray P, et al. Bacterial adherence to polymethylmethacrylate posterior chamber intraocular lenses. *Ind J Ophthalmol* 2001;49:15-8.
52. Kodjikian L, Roques C, Pellon G, et al. Bacterial adhesion to intraocular lenses and endophthalmitis. Review of the literature. *J Fr Ophthalmol* 2006;29(1):74-81.
53. Mayer E, Cadman D, Ewings P, et al. A 10 year retrospective survey of cataract surgery and endophthalmitis in a single eye unit: injectable lenses lower the incidence of endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:867-869.
54. Wejde G, Montan P, Lundstrom M, et al. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey. 1999-2001 *Acta Ophthalmologica Scandinava* 2005;83:7-10.
55. Sandvig KU, Dannevig L. Postoperative endophthalmitis: Establishment and results of a national registry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1273-1280.
56. Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, et al. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. *Ophthalmology* 1985;92:964-72.
57. Bayraktar Z, Kapran Z, Bayraktar S, et al. Delayed-onset *Streptococcus pyogenes* endophthalmitis following Ahmed glaucoma valve implantation. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:315-17.
58. Wu L, Berrocal MH, Arevalo JF, et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. Results of the Pan American Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2011;31:673-678.
59. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1479-96.
60. Anand A, Madhavan H, Neelam V, et al. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:326-30.
61. Peyman GA, Lee PJ, Seals D (eds). *Endophthalmitis: Diagnosis and Management* (Taylor & Francis: London, 2005): 25-66.
62. Barza M, Pavan PR, Doft BH, et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1142-50.
63. Cutler Peck CM, Brubaker J, Clouser S, et al. Toxic anterior segment syndrome: common causes. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1073-80.
64. Holland SP, Morck DW, Lee TL. Update on toxic anterior segment syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:4-8.
65. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:324-33.
66. Maier P, Birnbaum F, Böhlinger D, et al. Toxic anterior segment syndrome following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2008;126(12):1677-81.
67. Sato T, Emi K, Ikeda T, et al. Severe intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmology* 2010;117(3):512-6.
68. Holland SP, Morck DW, Lee TL. Update on toxic anterior segment syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:4-8.
69. Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45:248-58.
70. Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina* 2007;27:662-80.
71. Sawusch MR, Michels RG, Stark WJ, et al. Endophthalmitis due to *Propionibacterium acnes* sequestered between IOL optic and posterior capsule. *Ophthalmic Surg* 1989;20:90-2.
72. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis Prophylaxis for cataract surgery - an evidence based update. *Ophthalmology* 2002;109(1):13-26.
73. Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, et al. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
74. Pinna A, Usai D, Sechi LA, et al. An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116(12):2321-6.
75. Deramo VA, Lal JC, Fastenberg DM, et al. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):721-5.
76. Halachimi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, et al. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:2109-2114.
77. Barry P, Seal DV, Gettinby G, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(3):407-10.
78. Wejde G, Montan P, Lundstrom M, et al. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey. 1999-2001 *Acta Ophthalmologica Scandinava* 2005;83:7-10.
79. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114(5):866-870.
80. Peyman GA. *Endophthalmitis diagnosis and management*. Ed. Taylor and Francis, 2004.
81. Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005;25(6):751-8.
82. Doft BH, Barza M. Optimal management of postoperative endophthalmitis and results of the EVSG. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7(3):84-94.
83. Siddiqui F, Crippen C, Hutnik CM. Do we heed the endophthalmitis vitrectomy study in Canada? *Can J Ophthalmol* Dec 2002; 37(7):395-8.
84. Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA, et al. Evaluation of toxicity of intravitreal cefazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina* 1999;19:553-7.
85. Owens SL, Larn S, Tessler HH, et al. Preliminary study of a new intraocular method in the diagnosis and treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis following cataract extraction. *Ophthalmic Surg* 1993;24:268-72.
86. Peyman CA, Bassili S. A practical guideline for management of endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 1995;26:294-303.
87. Dressler S, Berghian S, Frantescu V, et al. The treatment of post-traumatic endophthalmitis. *Ophthalmologia* 1990;34:51-7.
88. Soheilian M, Rafati N, Mohebbi N, et al. Prophylaxis of acute post-traumatic bacterial endophthalmitis. A multicenter, randomized clinical trial of intraocular antibiotic injection. *Traumatic Endophthalmitis Trial (TET) Report No. 2*, Nov 2005.
89. Alfarc DV, Roth D, Liggett PE. Post-traumatic endophthalmitis: causative organisms, treatment, and prevention. *Retina* 1994;14:206-11.
90. Rathinam SR, Rao NA. Sympathetic ophthalmia following postoperative bacterial endophthalmitis: a clinicopathologic study *Am J Ophthalmol* 2006;141 (3):498-507.