

Estudio clínico-microbiológico de tres casos de queratitis por *Acanthamoeba* spp

Marta Cruz¹
Jesús V. Ortiz²
Concepción Ladrón
de Guevara¹

¹Servicio
de Microbiología
²Servicio
de Oftalmología
H.U. La Paz
Madrid

Resumen

Fundamentos: La incidencia de queratitis producida por *Acanthamoeba* spp. ha aumentado en los últimos años. Estas infecciones están relacionadas con el uso de lentes de contacto y su mala conservación. El diagnóstico precoz y la instauración rápida del tratamiento son importantes para una adecuada evolución.

Material y Métodos: Ante una queratitis se realiza estudio microbiológico para determinar el agente causal de la infección. Para la búsqueda de *Acanthamoeba* spp. se realiza cultivo de raspado corneal en solución de Page inoculada con *E. coli* y posterior siembra en agar con solución de Page. Se incuban a 37°C una semana. Mediante microscopía óptica se observa la presencia de trofozoitos y/o quistes en medio líquido y medio sólido.

Resultados: Se han recuperado tres *Acanthamoeba* spp. en los dos últimos años. Los tres pacientes eran portadores de lentillas. Los síntomas que presentaban en los primeros estadios de evolución eran dolor moderado-intenso, fotofobia, prurito y lagrimeo. El tratamiento fue polimixina/neomicina/gramicidina, isetionato de propamida, itraconazol, polihexametilen biguanida, y otros fármacos adyuvantes para el control inflamatorio y sintomático.

Discusión: Ante cualquier enfermo con úlcera corneal que sea portador de lentes de contacto, es obligado descartar queratitis causada por *Acanthamoeba* spp.

Palabras clave: *Acanthamoeba*. Queratitis. Lentes de contacto. Diagnóstico. Tratamiento.

Summary

Purpose: The incidence of keratitis due to *Acanthamoeba* spp. has increased in recent years. These infections are related to the use of contact lenses and their incorrect maintenance. Early diagnosis and rapid treatment are important in achieving an appropriate evolution.

Material and Methods: In the face of a keratitis, a microbiological study is carried out to determine the agent that causes the infection. In searching for *Acanthamoeba* spp., the corneal scrapings are cultured in Page's solution, inoculated with *E. coli*, and later sowed in Page's solution with agar. It is incubated at 37° for one week. Using an optical microscope, the presence of trophozoites and/or cysts is observed in both liquid and solid cultures.

Results: In the last two years, three *Acanthamoeba* spp. have been recovered. The three patients used contact lenses. Their symptoms during the initial states of evolution were moderate to intense pain, photophobia, pruritis, and tearfulness. The treatment consisted of polymyxin/neomycin/gramicidin, propamidine isethionate, itraconazole, polyhexamethylen biguanide and other medicines beneficial in controlling swelling and symptoms.

Discussion: In the case of any contact lenses user with corneal ulcers, a keratitis caused by *Acanthamoeba* species must be ruled out.

Key words: *Acanthamoeba*. *Keratitis*. Contact lenses. Diagnosis. Treatment.

Introducción

La queratitis infecciosa es una patología producida por hongos, bacterias, virus y amebas. Puede tratarse de una queratitis amebiana provocada por *Acanthamoeba* spp. Esta patología está estrechamente relacionada con el uso de lentes de contacto, por lo que el incremento de usuarios de este tipo de lentes en los años 80 condujo a un aumento en el número de casos. La utilización de soluciones salinas casearas para las lentillas, el uso de agua del grifo para su lavado, y la mala desinfección de las mismas, junto con las abrasiones que pueden producir, son factores de riesgo para la aparición de queratitis amebiana¹.

Acanthamoeba spp. es una ameba de vida libre que se encuentra en la tierra, el aire y en entornos acuáticos. Es un patógeno oportunista que puede causar encefalitis granulomatosa amebiana y queratitis amebiana. También ha sido asociada con lesiones cutáneas y sinusitis en pacientes con VIH y en otros individuos inmunocomprometidos^{1,2}.

Las pequeñas abrasiones de la córnea facilitan la entrada de *Acanthamoeba* spp. Una vez en la córnea es crucial la adhesión de la ameba a las células epiteliales corneales, éste es un primer paso crítico

Correspondencia:
Concepción Ladrón
de Guevara
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail:
cladron.hulp@salud.madrid.org

en la patogénesis. La adhesión que se produce es especie específica³. En una etapa inicial del proceso los síntomas son rojez, irritación, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. A medida que el parásito va penetrando en la córnea el daño aumenta y los síntomas son más severos. Se observa hiperemia, edema y queratoneuritis. Esta ameba tiene predilección por el tejido nervioso y ésta es la causa de que se produzca un intenso dolor. En estados avanzados puede detectarse un infiltrado con forma de anillo que es patognomónico de este tipo de queratitis⁴.

Ante cualquier lesión corneal con estas características y con antecedentes de uso de lentes de contacto, es imprescindible la búsqueda de *Acanthamoeba* spp. El diagnóstico temprano y la instauración rápida del tratamiento son muy importantes para una evolución favorable.

Entre los años 2002 y 2003 se han diagnosticado tres casos de queratitis amebiana en tres pacientes que eran portadores de lentes de contacto. Los tres presentaban unos síntomas comunes y compatibles con una afectación corneal por *Acanthamoeba* spp.

Caso 1

Corresponde a una mujer de 32 años de edad, portadora de lentes de contacto de años de evolución, con afectación del ojo izquierdo (Figura 1). Sin antecedentes clínicos de interés. Inicialmente acude con infiltrados abundantes puntiformes corneales y una úlcera arbiforme periférica inferior. Quemosis asociada, folículos y papilas en mucosa tarsal. No reacción en cámara anterior.

Se le tomó una muestra por raspado corneal con un asa de siembra microbiológica. Esta muestra fue procesada en el Servicio de Microbiología. Tras cultivo se observaron quistes de *Acanthamoeba* spp. El diagnóstico fue de queratitis por amebas.

El tratamiento que se le pautó fue el que generalmente se sigue en el Servicio de Oftalmología en estos casos, consta de una combinación de fármacos administrados vía oral y tópica (en colirio), efectiva frente a *Acanthamoeba* spp. Se utilizaron los siguientes principios: polimixina/neomicina/gramicidina, vía tópica; isetionato de propamidina, vía tópica; itraconazol, vía oral; y polihexametilen biguanida, vía tópica.

A los dos meses de evolución la córnea aparece edematosa, y se forma un anillo corneal que crece hacia sectores paracentrales. Durante el tercer y cuar-

to mes se aprecia un adelgazamiento del botón corneal secundario a las numerosas bullas rotas subepiteliales. En el seguimiento no se observan alteraciones significativas de la presión intraocular. La agudeza visual de la paciente empeoró paulatinamente hasta llegar a 1/3 de visión lejana, desde la unidad de agudeza visual que tenía en los momentos iniciales. Al séptimo mes de evolución, sin mejoría clínica aparente, se decide realizar un trasplante corneal en el ojo afecto. Se cultiva la córnea y se aislaron de nuevo quistes de *Acanthamoeba* spp. Una vez realizado el trasplante la paciente solicita el alta hospitalaria voluntaria y se pierde el seguimiento de la misma.

Caso 2

Pertenece a una mujer de 15 años de edad sin enfermedades asociadas de interés y portadora de lentes de contacto. La paciente llega al Servicio de Oftalmología tras un mes de afección ocular izquierda, tratada con colirios antibióticos sin resultados aparentes. Se observan unas imágenes corneales compatibles con infiltrados perineurales y queratitis punteada superficial coexistente. Reacción ciliar moderada, no reacción en cámara anterior.

La toma de muestra se realiza con un bisturí, y además se dispuso de la solución de limpieza de las lentes de contacto. La solución de limpieza se cultivó de la misma manera que la muestra tomada por raspado de la lesión corneal. En este caso el diagnóstico también fue de queratitis por amebas tras la observación de las mismas en el cultivo. El tratamiento consistió en los mismos fármacos que en el caso anterior.

Al tercer mes de tratamiento antiamebiano se inicia reacción en cámara anterior, que se creyó secunda-



Figura 1. Mujer de 32 años de edad, portadora de lentes de contacto de años de evolución, con afectación del ojo izquierdo

Figura 2.
Quistes de *Acanthamoeba*
spp



Figura 3.
Trofozoito de
Acanthamoeba spp



rio al tratamiento con polihexametilen biguanida. Se suspende la misma del tratamiento con desaparición de la reacción uveal anterior. Los infiltrados perineurales desaparecieron al mes y medio de tratamiento, rebrotando de nuevo a las escasas semanas. Para paliarlo se añadió medroxiprogesterona, con lo que en dos semanas desaparecieron. No se observaron alteraciones de la presión intraocular ni de la agudeza visual durante la evolución.

Caso 3

Se trata de un varón de 29 años de edad sin antecedentes personales de interés. Portador de lentes de contacto blandas, que cuenta sólo limpiar con suero fisiológico, sin soluciones desinfectantes para lentes adyuvantes. Inicia el cuadro con infiltrado corneal central de tamaño moderado, limitado a epitelio. Inyección mixta moderada, no Tyndall.

En principio se trata con colirios antibióticos y pomadas antivirales. Antes del mes de seguimiento cierra el infiltrado quedando una queratitis punctata que en dos semanas evoluciona a edema corneal difuso. Ante la falta de mejoría se toman muestras de raspado corneal y se envían al Servicio de Microbiología para su estudio, aislándose *Acanthamoeba* spp. Entonces se cambia el tratamiento a uno antiamebiano. Al mes de la nueva terapia la córnea evolucionó a una opacificación generalizada con anillo bien definido. Asocia una desepitelización corneal difusa circunscrita a la localización del anillo. No valorable reacción en cámara anterior. A los dos meses se suma la aparición de precipitados subendoteliales difusos, entonces se vuelven a tomar muestras por la sospecha de una coinfección asociada. Los estudios microbiológicos fueron negativos excepto para amebas. Al quinto mes el cristalino se vuelve intumesciente y opaco. No se observa alteración significativa de la presión intraocular. La agudeza visual se ve muy mermada, llegando sólo a percibir y proyectar luz en fases finales, desde los 2/3 de visión lejana iniciales.

En los tres casos descritos durante los primeros 15 días se administraron dosis de choque, que progresivamente se fueron reduciendo. Dependiendo del estado corneal, a las 9 semanas se realizó una disminución de la dosis, continuando con una dosis de mantenimiento.

También se utilizaron otros fármacos adyuvantes en el tratamiento que fueron: ciclopentolato en colirio, atropina en colirio, ketorolaco en colirio, AINEs a demanda por vía oral. Que se administraron básicamente para el control inflamatorio y sintomático durante el progreso de los cuadros.

Durante los estadios iniciales, como tratamiento empírico y hasta que se corroboró con pruebas diagnósticas microbiológicas, se administró a los pacientes colirios antibióticos de tobramicina y ofloxacino, y pomada de aciclovir.

El colirio de polihexametilen biguanida produjo efectos adversos locales en dos de los casos; con una reacción uveal anterior como signo más predominante, lo que obligó a descender e incluso suspender el mismo.

Diagnóstico microbiológico

Se obtuvieron muestras de los tres pacientes por raspado corneal tras la aplicación de un anestésico local. El raspado se realizó con un asa de siembra

microbiológica o con un bisturí. En el segundo caso además se dispuso de la solución de limpieza de las lentes de contacto. Las muestras fueron remitidas al Servicio de Microbiología donde se procesaron para el estudio de bacterias, micobacterias, virus, hongos y amebas. Se examinó al microscopio óptico la solución de limpieza de las lentes de contacto y se procesó de igual manera que el resto de muestras.

Para la búsqueda de *Acanthamoeba* spp. se inocularon inmediatamente en solución de Page previamente inoculada con *E. coli*. Este cultivo líquido se mantuvo una semana a 37°C y al cabo de este tiempo se realizó un estudio microscópico del mismo, y se sembraron unas gotas en agar con solución de Page, sobre el que se depositó un inóculo de *E. coli*. Éste se incubó una semana más a 37°C. Transcurrido este tiempo se observó el medio sólido al microscopio óptico buscando quistes y/o trofozoítos de *Acanthamoeba* spp.

Pudieron verse al microscopio óptico quistes de *Acanthamoeba* spp. en los cultivos de los tres pacientes (Figura 2). Además se observaron trofozoítos de esta ameba en el líquido de limpieza de las lentes de contacto de la segunda paciente (Figura 3).

De este modo pudo realizarse un diagnóstico definitivo de queratitis por *Acanthamoeba* spp.

Discusión

Aunque se desconoce la verdadera incidencia de queratitis por *Acanthamoeba* spp. se calcula que el porcentaje de aislamientos de este microorganismo supone el 5% de las queratitis microbianas entre portadores de lentes de contacto. Lo que sí ha podido observarse es que ha aumentado en los últimos años asociada a un aumento en el uso de lentes de contacto⁵.

El diagnóstico de este tipo de queratitis se realiza mediante la identificación de este parásito en el tejido afectado. Las dos técnicas indicadas para esta detección son el examen directo y el cultivo de la muestra. Para el correcto procesamiento debe haber transcurrido, entre la toma y el mismo, como máximo 72 horas. La muestra se obtiene por raspado corneal y debe inocularse en un medio adecuado para el crecimiento de la ameba. La muestra tomada puede ser observada al microscopio óptico tras una tinción (Giemsa, calcofluor) o en examen en fresco para ver trofozoítos y/o quistes de la ameba. *Acanthamoeba* spp. crece bien en solución de Page inoculada con una bacteria como *E. coli*, *Klebsiella*

u otras, también pueden utilizarse otros medios como agar tripticasa soja o BCYE, e incluso un cultivo de células de mamíferos⁶⁻⁸. Conviene cultivar además las lentes de contacto y el líquido utilizado para la conservación de las mismas. La presencia de *Acanthamoeba* spp. en las lentes o la solución de conservación no implica necesariamente la existencia de infección por esta ameba, ya que se conoce la existencia de portadores asintomáticos⁵. Tras incubación a 30-37°C, durante una a tres semanas, pueden detectarse por microscopía óptica quistes y/o trofozoítos en el medio de cultivo.

Nosotros hemos obtenido bajo rendimiento con la observación directa o tras tinción de la muestra para la visualización de trofozoítos o quistes. Realizamos un cultivo líquido, solución de Page, y le damos un pase a uno sólido, agar con solución de Page, ambos inoculados previamente con *E. coli*. Cada uno de estos medios se incubó una semana a 37°C. La eficacia del cultivo es buena, pudiendo observar gran cantidad de quistes a las dos semanas de incubación.

Ha de realizarse un diagnóstico temprano y una instauración rápida del tratamiento para conseguir una buena evolución. El tratamiento consiste en una terapia combinada, debido a que no hay un único fármaco con óptima actividad amebicida y a que los quistes presentan gran resistencia, además ha de mantenerse entre 16 y 18 meses, por la gravedad y alto porcentaje de recurrencia. El fracaso del tratamiento es frecuente debido a la pobre penetración de los fármacos, a una duración insuficiente de éste, a la adquisición de resistencia frente al mismo, y a los efectos adversos que pueda producir⁹.

Se sabe que la infección ocular por *Acanthamoeba* spp. no induce inmunidad protectora, de modo que la reinfección puede producirse. Se han realizado experimentos en los que se ha comprobado que una activación del sistema inmune mucoso puede proteger de la infección. En estos experimentos se lleva a cabo una inmunización oral con antígenos del parásito en ratones y se observa la producción de anticuerpos del tipo IgA frente a la ameba, que aparecen en las secreciones mucosas, incluidas las lágrimas, y evitan la adhesión de los trofozoítos a las células epiteliales de la córnea. Estos estudios sugieren la posibilidad de elaborar una vacuna contra *Acanthamoeba* spp³.

Ante cualquier enfermo con una úlcera corneal que presente lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor de moderado a intenso, y además sea portador de lentes de contacto, es obligado descartar *Acanthamoeba* spp. como agente causal.

Bibliografía

1. Illingworth CD, Cook SD. Acanthamoeba keratitis. *Surv Ophthalmol* 1998;42(6).
2. Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev Apr* 2003;273-307.
3. Leher H, Zaragoza F, Taherzadeh S, Alizadeh H, Niederkorn JY. Monoclonal IgA antibodies protect against *Acanthamoeba* keratitis. *Exp Eye Res* 1999;69:75-84.
4. Ishibasi Y. *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmologica* 1997;211(suppl 1):39-44.
5. López L, De Fernando S, Gaztelurrutia L, Begoña Vilar, Julio Pérez-Irezábal, Jorge Barrón. Queratitis por *Acanthamoeba* spp.: presentación de diez casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:229-33.
6. Anderson D, Soo SS, Towler H. *Acanthamoeba* keratitis: experience in a non specialist microbiology laboratory. *J Clin Pathol* 1991;44:699.
7. McCulley JP, Alizadeh H, Niederkorn JY. The diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *The CLAO Journal* 2000;26(1).
8. Winiiecka-Krusnell J, Linder E. *Acanthamoeba* keratitis: increased sensitivity of the detection of parasites by modified cultivation procedure. *Scand J Infect Dis* 1998;30:639-641.
9. Kumar R, Lloyd D. Recent advances in treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *CID* 2002;35:434-41.