

## CÓRNEA

### 10

## Queratitis protozoaria

Francisco Arnalich Montiel<sup>1</sup>, David Mingo Botín<sup>2</sup>

Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid

<sup>1</sup> Jefe de Sección de Unidad de Córnea.

<sup>2</sup> Adjunto Oftalmología.



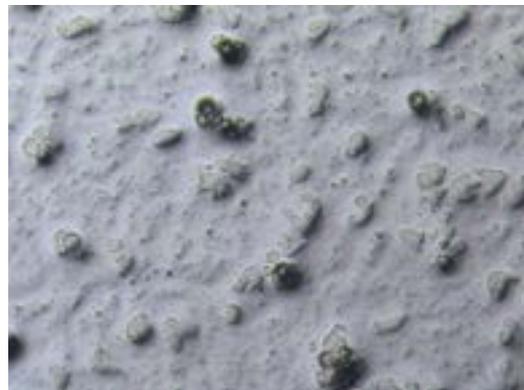
## INTRODUCCIÓN

Las amebas de vida libre del género *Acanthamoeba* son bien conocidos como agentes causantes de queratitis severa, que ocurren principalmente en usuarios de lentes de contacto inmunocompetentes. En estos pacientes, la queratitis por *Acanthamoeba* (QA) está fuertemente asociada con malas prácticas de higiene y contaminación de las lentes y estuches de almacenamiento con agua del grifo o agua de piscina (1). El uso nocturno, al igual que con las lentes de ortoqueratología, también se ha asociado con AK (2).

Aunque de forma más anecdótica, se ha visto que otros géneros de ameba, comúnmente presente junto con *Acanthamoeba* en agua doméstica y biopelículas, también pueden ocasionar queratitis infecciosa, entre ellas, las especies de *Hartmannella* y *Vahlkampfia* (3).

## PATOGÉNESIS

La *Acanthamoeba* presenta dos etapas en su ciclo de vida. Una etapa de trofozoíto móvil a cargo de la alimentación, y reproducción, y una etapa de quiste cuya formación se activa cuando las condiciones ambientales son duras para la supervivencia amebiana (4). Los trofozoítos de *Acanthamoeba* tienen un tamaño entre 20 y 40  $\mu\text{m}$ , y a diferencia de otras especies amebas de vida libre, no presentan formas flageladas. Los quistes tienen un tamaño entre 5 y 20  $\mu\text{m}$ , con una doble pared (fig. 1). La forma del quiste confiere resistencia a la desecación, temperaturas extremas, UV y una variedad de productos químicos (incluida la mayoría de los antisépticos de soluciones de mantenimiento de lentes de contacto, desinfectantes, y antimicrobianos) (5).



**Figura 1:** Imagen en microscopia de exudado donde se observan formas quísticas circulares, y trofozoitos con pseudópodos.

La patogenia de *Acanthamoeba* depende principalmente de tres factores: el huésped, la ameba, y las condiciones ambientales. Brevemente, se considera que el proceso de patogenia comienza con la adhesión de la ameba a la célula huésped, seguida de la secreción de proteasas extracelulares y, finalmente, fagocitosis y/o muerte directa de la célula huésped (4).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS TU

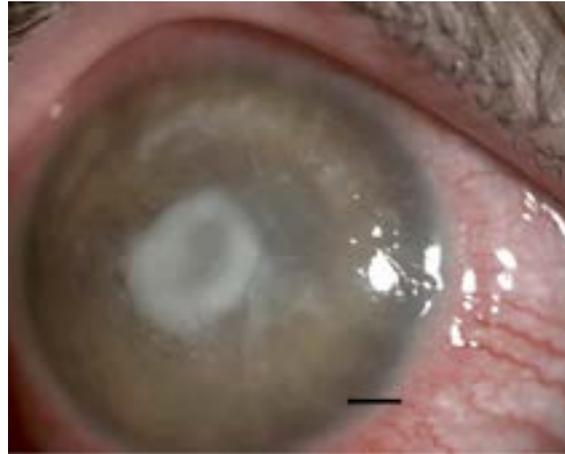
Dado que el retraso en el inicio del tratamiento empeora significativamente el pronóstico es fundamental tener presente este patógeno, especialmente en queratitis o

## 10. Queratitis protozoaria

Francisco Arnalich Montiel, David Mingo Botín



**Figura 2:** Presencia de limbitis extensa en paciente con infección de larga evolución.



**Figura 3:** Infiltrado estromal en anillo y perineuritis (flecha negra).

traumatismos contaminados con tierra o agua y en portadores de lentes de contacto, así como en queratitis atípicas o no respondedoras (6).

Los síntomas serán comunes a las queratitis infecciosas (fotofobia, dolor, lagrimeo). En fases iniciales, el dolor típicamente es desproporcionado a los signos clínicos, aunque en ocasiones puede faltar.

El cuadro progresa desde el epitelio al estroma, siendo el estadio al diagnóstico el principal factor pronóstico (7). Los signos tempranos son predominantemente epiteliales, incluyendo epitelitis, epiteliopatía punteada, infiltrados subepiteliales, y pseudodendritas. Los infiltrados perineurales aparecen hasta en 2/3 de los casos y pueden ser sutiles, pero son casi patognomónicos y representan enfermedad precoz (fig. 2). La limbitis aparece tanto en cuadros precoces como tardíos (fig. 2).

La enfermedad tardía (pasadas 4-6 semanas) se caracteriza por ulceración franca, afectación estromal con infiltrado anular (fig. 3), y uveítis reactiva que puede asociar hipopion (fig. 4). Además, los signos típicos pueden estar enmascarados por la presencia de una sobreinfección (8,9). La evolución puede llevar a escleritis, glaucoma, catarata, reblandecimiento corneal y perforación. Se cree que la escleritis, de difícil tratamiento, es reactiva a la infección corneal, ya que es excepcional la invasión amebiana extracorneal (6).



**Figura 4:** Presencia de hipopion en paciente con afectación estromal difusa.

## DIAGNÓSTICO TU

El diagnóstico inicial se basa en una alta sospecha clínica, que puede ser apoyada por la microscopía confocal, y debe confirmarse con otras pruebas que demuestren fehacientemente la presencia de amebas en la muestra.

En muchos casos existirá un tratamiento antimicrobiano en curso, que debe suspenderse antes de la toma de muestras. Esta incluirá frotis, cultivo y PCR. Habitualmente se recoge en un tubo Eppendorf con suero salino, a partir del cual se puede sembrar y realizar PCR. En usuarios de lentes de contacto también puede ser útil estudiar el estuche. Además, hasta un 15-23% de los casos presentan una infección polimicrobiana, por lo que se incluirán técnicas convencionales para descartarla(6).

- *Microscopía confocal*. Tiene la ventaja de su alta especificidad e inmediatez, cuando está disponible, aunque se ha descrito una sensibilidad reducida. Diferentes estudios dan cifras de sensibilidad (56-100%) y especificidad (77-100%) muy variables, indicando la dependencia del cuadro y el explorador. (10). Se consideran imágenes características los cuerpos redondos brillantes, imágenes en diana, agrupaciones de puntos hiperreflectivos (todos  $<30 \mu$ ) y las imágenes de posibles trofozoítos ( $>30 \mu$ ) (11). En todo caso, requiere de pruebas microbiológicas para confirmar el diagnóstico.
- *Tinciones*: pueden emplearse azul lactofenol, naranja de acridina y blanco calcoflúor. Si se obtiene material suficiente para estudio histopatológico (especialmente tras realizar una biopsia corneal en casos recalcitrantes) puede teñirse con hematoxilina-eosina o PAS.
- *Cultivo*: en agar no nutritivo sembrado con E. coli. Ya que el crecimiento puede ser lento, no debe desecharse hasta las tres semanas. Su sensibilidad varía entre centros, llegando a un 60% (6,12). Debe acompañarse de cultivos para aerobios convencionales dada la posibilidad de sobreinfección.
- *PCR*: actualmente es la prueba más sensible ( $>80\%$ ) y específica (100%), además de rápida. Existen diferentes primer y tecnologías, con sensibilidades similares entre ellas, pero que pueden alcanzar un 100% si se combinan. Cuando existen dudas, es muy útil añadir PCR para la familia de virus herpes (12).

## TRATAMIENTO

Hasta ahora, no existe ningún agente que pueda considerarse plenamente eficaz en el tratamiento de la queratitis por Acanthamoeba, y el inicio precoz del tratamiento va a condicionar que se obtenga una respuesta favorable, mientras que el retraso diagnóstico implica un peor pronóstico (13).

En forma de colirio, las biguanidas como la clorhexidina al 0,02% o el PHMB (polihexametil biguanida) al 0,02% son los fármacos más eficaces contra trofozoítos y quistes de Acanthamoeba(6). También suelen asociarse a diamidinas como la propamidina al 0,1% o la hexamidina al 0,1% en forma de colirio, aunque la actividad cisticida es más

limitada (14). La neomicina, y los azoles en colirio también han demostrado su actividad antiamebiana tanto en colirio como por vía oral, con evidencia clínica fundamentalmente en el uso de voriconazol tópico al 1% (15).

En el caso de una infección persistente con inflamación, se pueden prescribir corticosteroides tópicos, aunque su uso es controvertido porque provocan la supresión de la inmunología respuesta del paciente. Además, los corticosteroides producen inhibición de los procesos de enquistamiento y exquistación, que podría ser una causa de la aparición de problemas de resistencia. Por tanto, no se recomienda si el paciente no lleva un tratamiento amebiano durante unos días previamente (6).

En aquellos pacientes con resistencia al tratamiento médico, el trasplante de córnea estaría indicado con fines terapéuticos o en caso de perforación. Aun así, el tratamiento en caliente de la enfermedad expone al paciente a mayor riesgo de fracaso del injerto, o de recidiva en el lecho receptor (8). En algunos casos se ha propuesto realizar una DALK en lugar de una queratoplastia penetrante. El tratamiento mediante queratoplastia con fines ópticos, se recomienda tras 3 meses de inactividad de la enfermedad una vez suspendido el tratamiento antiamebiano (14).

## CASO CLÍNICO

Varón de 25 años usuario de lentes de contacto que acude al Servicio de Urgencias tras 5-6 días de molestias en ojo izquierdo. Refería un diagnóstico previo de «infiltrado bacteriano» y estaba en tratamiento con moxifloxacino 5 veces al día y lágrimas artificiales. Aseguraba buenos hábitos higiénicos en el uso de lentes de contacto y negaba contacto con el agua.

La visión con gafas era 1 en ambos ojos. La biomicroscopía mostraba epitelitis y queratitis punteada en un área periférica de unos 4 mm temporal inferior, sin defecto epitelial ni infiltración patente. Se mantuvo tratamiento antibiótico tópico con ciprofloxacino y lubricante.

En la revisión en consulta 5 días después se mantiene la queratitis punteada y epitelitis (fig. 5) y comienza a mostrar un aspecto dendritiforme. Se toman muestras para PCR



Figura 5: Queratitis punteada y epitelitis.



**Figura 6:** Empeoramiento de la epitelitis (izquierda), aparición de perineuritis (centro) y afectación de cuadrante nasal inferior semanas tras la curación de la lesión original (derecha).

de virus Herpes y Acanthamoeba y se inician antiamebianos (clorhexidina 0,02% + propamidina 0,1%) cada hora y valaciclovir oral 500 mg/8 h, manteniendo ciprofloxacino tópico.

Una semana después la PCR de virus herpes se informa como negativa. Las molestias se han convertido en dolor intenso y empieza a evidenciarse perineuritis (fig. 6). Ante la evolución agresiva se realiza curetaje del epitelio y se aumenta la concentración de clorhexidina al 0,08%. Cuatro días más tarde se informa la positividad de la PCR para Acanthamoeba.

Unas dos semanas después la perineuritis casi ha desaparecido, dejando pequeños infiltrados parcheados, y el dolor ha mejorado, con lo que se comienza a disminuir lentamente la dosis de antiamebianos. A pesar de ello, unos 2 meses después aparecen nuevos infiltrados en la región nasal inferior, por lo que se realiza nuevo curetaje de la zona y PCR, que nuevamente es positiva. De nuevo se incrementa concentración y dosis, con un descenso muy lento. Unos 5 meses tras el inicio, presenta infiltrados subepiteliales de aspecto inmunológico, que se resuelven con una pauta suave de esteroides tópicos. Las lesiones desaparecen casi completamente (dejando pequeños leucomas subepiteliales), permitiendo suspender el tratamiento 9 meses después del inicio, sin recaídas posteriores, y manteniendo una agudeza visual corregida de 1.

## RESUMEN

- La queratitis por Acanthamoeba debe ser descartada en todo paciente portador de lentes de contacto, especialmente si se trata de un cuadro subagudo, con dolor intenso.
- El cuadro se confunde en los primeros estadios con la queratitis herpética y puede acudir a consulta con tratamiento para esta entidad, la clave es el sospecharlo en caso de ser usuario de lentes de contacto.
- La microscopía confocal permite el diagnóstico in vivo, por la presencia de quistes de pared doble, mientras que la PCR del raspado corneal es la prueba más sensible y específica.
- No existe un tratamiento plenamente eficaz, especialmente para la forma quística y la enfermedad avanzada, y el diagnóstico y manejo precoz, a ser posible en las primeras dos semanas tras el inicio de síntomas, condiciona el pronóstico.

- Las biguanidas en colirio son el tratamiento de primera línea, y suelen combinarse con diamidinas, voriconazol o neomicina.
- La queratoplastia terapéutica puede ser la única alternativa en caso de mala respuesta al tratamiento, aunque esta cirugía realizada en caliente tiene alto riesgo de fracaso y de recidiva de la infección desde el anillo corneal del receptor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Radford CF, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis in England and Wales: Incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol*. 2002.
2. Watt KG, Swarbrick HA. Trends in microbial keratitis associated with orthokeratology. *Eye and Contact Lens*. 2007.
3. Arnalich-Montiel F, Lorenzo-Morales J, Irigoyen C, Morcillo-Laiz R, López-Vélez R, Muñoz-Negrete F, et al. Co-isolation of Vahlkampfia and acanthamoeba in acanthamoeba-like keratitis in a Spanish population. *Cornea*. 2013; 32(5).
4. Lorenzo-Morales J, Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Arnalich-Montiel F, Piñero JE, Valladares B. Acanthamoeba keratitis: An emerging disease gathering importance worldwide? *Trends Parasitol*. 2013; 29(4).
5. Siddiqui R, Khan NA. Biology and pathogenesis of Acanthamoeba. *Parasites and Vectors*. 2012.
6. Dart JKG, Saw VPJ, Kilvington S. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(4).
7. Tu EY, Joslin CE, Sugar J, Shoff ME, Booton GC. Prognostic Factors Affecting Visual Outcome in Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*. 2008; 115(11): 1998-2003.
8. Maycock NJR, Jayaswal R. Update on Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Cornea*. 2016; 35(5): 713-20.
9. Raghavan A, Baidwal S, Venkatapathy N, Rammohan R. The Acanthamoeba–Fungal Keratitis Study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 201: 31-6.
10. Perez-Santonja J, Martínez-Rubio M, Sánchez-Cañizal B, Rodríguez-Piñero M, Wilkins MR. Infecciones corneales por acanthamoeba y otras amebas de vida libre. In: Pérez-Santonja JJ, Hervás Hernández JM, Celis Sanchez J, editors. *Actualización en infecciones de la córnea Métodos de diagnóstico y tratamiento*. SECOIR; 2018. p. 249-69.
11. De Craene S, Knoeri J, Georgeon C, Kestelyn P, Borderie VM. Assessment of Confocal Microscopy for the Diagnosis of Polymerase Chain Reaction–Positive Acanthamoeba Keratitis: A Case-Control Study. *Ophthalmology*. 2018; 125(2): 161-8.
12. Yera H, Ok V, Lee Koy Kuet F, Dahane N, Ariey F, Housseine L, et al. PCR and culture for diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2020;
13. Dart JKG, Saw VPJ, Kilvington S. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. *Am J Ophthalmol*. 2009;
14. Szentmáry N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Lepper S, Milioti G, et al. Acanthamoeba keratitis – Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *Journal of Current Ophthalmology*. 2019.
15. Lorenzo-Morales J, Reyes-Batlle M, Sifaoui I, Arnalich-Montiel F, López-Arencibia A, Wagner C, et al. Therapeutic targets and investigated treatment strategies in Acanthamoeba keratitis. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016; 4(10).

**PREGUNTA TIPO TEST**

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

**1. En relación con la queratitis por Acanthamoeba**

- a) Para el aislamiento del agente causal, el raspado corneal debe cultivarse en una placa de agar nutritivo.
- b) El agente causal, Acanthamoeba, es un helminto cuyo hábitat normal es el suelo.
- c) No se observa queratitis por Acanthamoeba en el huésped inmunodeprimido.
- d) Acanthamoeba no depende de un huésped humano para completar su ciclo de vida.
- e) Existen otros géneros distintos de la Acanthamoeba capaces de generar infección corneal.

**2. Para una queratitis amebiana recién diagnosticada, sin ningún tratamiento previo, señale que fármacos estarían indicados de entrada:**

- a) Clorhexidina al 1%.
- b) Polihexametileno (PHMB) de biguanida al 0,02%.
- c) Hexamidina 0,1%.
- d) Voriconazol 1%.
- e) Prednisolona al 0,1%.

**3. Señale que hallazgos esperaría encontrar en un paciente con sospecha de queratitis amebiana cuyos síntomas comenzaron 8 días antes:**

- a) Queratitis punteada.
- b) Infiltrados subepiteliales.
- c) Hipopion.
- d) Limbitis.
- e) Infiltrado en anillo.

**4. En relación con el diagnóstico de queratitis por Acanthamoeba:**

- a) La PCR es la prueba más sensible y específica.
- b) La tinción con blanco calcofluor no es más sensible que el Gram.
- c) La detección de formas redondas de más de 30 micras de diámetro indica presencia de quistes amebianos.
- d) Se recomienda combinar el cultivo en medios específicos para Acanthamoeba con los medios de cultivo habituales para bacterias por la frecuencia con la que se asocia con infección bacteriana.
- e) La tinción con hematoxilina eosina permite la detección de las formas quísticas en el estudio anatomopatológico.