

Cheratite da Acanthamoeba: segni, sintomi e complicanze

La cheratite da Acanthamoeba è un'infezione corneale severa e seriamente debilitante che può portare a deterioramento del visus e, se non efficacemente trattata, a cecità. Le modalità di infezione sono ignote, ma la maggior parte dei casi si verifica nei portatori di lenti a contatto a causa di un loro uso improprio delle stesse (contaminazione da acqua di rubinetto, soluzioni saline non sterili, uso delle lenti in piscina o al mare)

Francesca Carella - Medico in Formazione Specifica, Foggia

Leonida Iannantuoni - Medico di medicina generale, docente Corso di Formazione Specifica, Foggia

► Storia clinica della paziente

Nel febbraio 2015 una donna di 22 anni in assenza di patologie e portatrice di lenti a contatto mensili per miopia, giungeva all'osservazione del medico di famiglia per iperemia congiuntivale bilaterale e dolore urente. Negava secrezione muco-purulenta e riferiva che nei giorni precedenti la comparsa di tale sintomatologia, erano stati eseguiti lavori di ristrutturazione nella propria abitazione.

L'esame obiettivo evidenziava una leggera iperemia sclero-congiuntivale e, pertanto, veniva instaurata terapia con collirio antistaminico per sette giorni.

Dopo una settimana la paziente ritornava a controllo lamentando la persistenza di "pulviscolo negli occhi". Il medico curante consigliava terapia con collirio a base di acido ialuronico.

► Consulenze specialistiche

A un successivo controllo, persistendo la sintomatologia, la paziente era inviata a consulenza specialistica presso il proprio oculista di

fiducia il quale non evidenziando alcuna patologia e sospettando un'allergia a lenti a contatto, riteneva utile una terapia con collirio cortisonico per una settimana.

Nonostante ripetuti consulti eseguiti nell'arco di due anni e relative terapie, persisteva un'importante sintomatologia algica.

Per tale motivo il medico curante, nell'aprile 2017, inviava la paziente a un centro oculistico in Campobasso ove, stante la storia clinica della paziente, era posta diagnosi di sospetta "parassitosi corneale".

► Indagini diagnostiche

La paziente era inviata quindi, per conferma del sospetto diagnostico e identificazione dell'elemento patogeno, presso un centro oculistico in Napoli ove veniva sottoposta a esame confocale, esame citologico dei microvilli ed esame al microscopio della lacrima (test della felcizzazione) che evidenziava: "cellule epiteliali con alcune cellule senza nucleo, neutrofili, linfociti, cisti protozoarie da Acanthamoeba, espressione di una congiuntivite da sofferenza epiteliale con in-

fiammazione superficiale di tipo immunoreattiva e infettiva di probabile natura batterica e protozoaria, maggiore in OS con espressione di sofferenza epiteliale in ambo gli occhi".

► Terapia e diagnosi definitiva

In attesa dell'esame citologico dei microvilli ma in presenza del risultato del test della felcizzazione, veniva instaurata terapia con pomata antibiotica, lacrime artificiali e polixamide collirio.

All'ultimo controllo (giugno 2017) la paziente riferiva una regressione della sintomatologia e al test della felcizzazione si evidenziava una minor concentrazione di cisti da Acanthamoeba, pertanto si consigliava di continuare la terapia instaurata per ulteriori due mesi. Sulla scorta del citologico, si poneva diagnosi definitiva di: "infiammazione superficiale di tipo batterico e immunoallergica come reazione alle lenti a contatto morbide con infezione sovrapposta di natura protozoaria pregressa con espressione di sofferenza epiteliale in ambo gli occhi."

Approfondimento

► Agente eziologico

L'Acanthamoeba appartiene alla classe delle amebe, parassita ubiquitario presente nel suolo, aria e acqua (tabella 1, figura 1).

Il ciclo di vita include, in condizioni ambientali sfavorevoli, uno stadio di cisti dormiente e, in condizioni favorevoli, uno stadio infettivo di trofozoite mobile attivo. Sono le cisti del protozoo le responsabili del processo infettivo.

Può provocare:

- encefalite amebica granulomatosa
- cheratite
- sinusite granulomatosa
- infezione ossea.

Tabella 1

Classificazione scientifica

Dominio	Eukaryota
Regno	Protista
Sottoregno	Sarcomastigota
Phylum	Amoebozoa
Classe	Lobosea
Ordine	Schizopyrenida
Famiglia	Hartmannellidae
Genere	Acanthamoeba

Figura 1

Acanthamoeba



► Segni, sintomi e complicanze della cheratite da Acanthamoeba

La cheratite da Acanthamoeba (CA) è una grave infezione corneale rara, severa e seriamente debilitante che può portare a deterioramento del visus e, se non efficacemente trattata, cecità. È stata diagnosticata per la prima volta nel 1973 negli USA.

Le modalità di infezione sono ignote, ma circa l'85% dei casi di CA si verificano nei portatori di lenti a contatto a causa di un uso improprio delle stesse (contaminazione da acqua di rubinetto, soluzioni saline non sterili, uso delle lenti in piscina o al mare). La patologia può insorgere, specie in contesti rurali, dopo un trauma corneale.

La fase di esordio può durare diverse settimane, con sintomatologia aspecifica caratterizzata da sensazione di corpo estraneo e/o modesta irritazione oculare. Può essere presente iperemia congiuntivale, in assenza di dolore. In questa fase è stata descritta una riduzione della sensibilità corneale (Moore et al, 1986; Auran et al, 1987) che può erroneamente indirizzare verso la diagnosi di cheratite erpetica.

La cornea può presentare microcisti subepiteliali che, rompendosi, daranno origine a lesioni simili a quelle erpetiche (pseudodendrite). In seguito compare limbite, iperemia congiuntivale pericheratica localizzata in prossimità del limbus. Lo stadio intermedio è caratterizzato da intensa fotofobia, lacrimazione e dolore; tale sintomatologia appare sproporzionata all'entità del quadro clinico.

Nello stadio più avanzato si osserva un ulteriore peggioramento della sintomatologia, accompagnata da dolore intenso tale da richiedere l'uso di antidolorifici maggiori, può realizzar-

si necrosi colliquativa con perforazione del bulbo oculare. In questa fase possono comparire anche segni di compromissione del segmento anteriore con midriasi areagente e atrofia iridea, cataratta, ipertono e/o coinvolgimento sclerale.

► Diagnosi

La diagnosi di cheratite da Acanthamoeba si basa sull'identificazione microscopica diretta e/o colturale delle cisti e dei trofozoiti previo prelievo, mediante spatola, di epitelio o di tessuto in disfacimento sui bordi dell'ulcera. In alcuni casi il focolaio infettivo può essere così profondo da richiedere un prelievo bioptico stromale. Gli esami microbiologici comprendono la ricerca di batteri, miceti ed herpes virus per la possibilità di co-infezioni.

- **Microscopia diretta:** il microscopio a fluorescenza evidenzia le cisti e i trofozoiti dopo colorazione con *calcofluor white*.

- **Esame colturale:** il terreno di coltura di elezione è un agar non nutriente (NN-agar) al 3%, batterizzato con GRAM-negativi che fungono da supporto nutritivo per le amebe. Dopo alcuni giorni di incubazione a 32°-35°C possono evidenziarsi le forme vegetative in attiva moltiplicazione.

- **Microscopia confocale:** metodica non invasiva che consente di mettere in evidenza, nel tessuto corneale, le cisti e i trofozoiti che appaiono come strutture iper-riflettenti. L'esame richiede però una buona collaborazione del paziente e, spesso, l'intensa fotofobia e il dolore ne rendono problematica l'esecuzione.

- **Tecniche di Polymerase chain reaction (PCR):** molto sensibili e specifiche, consentono di dimostrare la presenza di Acanthamoeba anche in quantità minimali di tessuto corneale.

• **Test della felcizzazione:** l'equilibrio tra mucoproteine e sali disciolti nelle lacrime fa sì che, in seguito a essiccazione del secreto lacrimale si ottengano formazioni simili a felci. Secondo il tipo di felcizzazione, il campione di lacrime è classificato in quattro diversi gradi. Il primo e il secondo grado sono presenti nella maggior parte dei soggetti sani, il terzo e il quarto grado, con scarsa e/o nulla felcizzazione, si riscontrano nei soggetti affetti da cheratocongiuntivite secca.

Figura 2

Citologia microvilli occhio



► Terapia

Nelle fasi iniziali dell'infezione il parassita infila solo l'epitelio corneale, il processo patologico può essere facilmente risolto con la rimozione meccanica della zona interessata con spatola e/o con somministrazione di antiseptici o di antibiotici aminoglicosidici. Nelle fasi avanzate, quando il parassita ha raggiunto lo stroma corneale, l'approccio terapeutico diventa arduo anche in relazione alla capacità del protozoo di incistarsi. Le cisti sono, infatti, molto più resistenti al trattamento farmacologico rispetto ai trofozoiti e impongono cicli di terapia più prolungati e dall'esito a volte incerto. Diversi farmaci si sono dimostrati efficaci nell'eliminazione di cisti e di trofozoiti di *Acanthamoeba*.

L'uso delle biguanidi ha rivoluzionato il decorso della CA, soprattutto se instaurato nelle fasi precoci, con rapido sollievo dal dolore ed eradicazione dell'infezione in 4 settimane. La poliesametilenebiguanide (PHMB) e la clorexidina sono i soli principi attivi efficaci nella fase cistica del protozoo.

Il trattamento attualmente utilizzato prevede la somministrazione di una biguanide (PHMB 0,02% o clorexidina 0,02%) e di una diamidina, anche se non sono disponibili dati clinici che dimostrino che l'associazione sia più efficace della monoterapia con PHMB.

Questa terapia ha dato buoni risultati nella maggior parte dei pazienti (90%) e, se avviata precocemente, consente un pieno recupero visivo. Tuttavia, la posologia non è stata standardizzata e manca una significativa valutazione della sicurezza ed efficacia.

La terapia si avvale anche di derivati azolici come il miconazolo 1%, clotrimazolo 1%, ketoconazolo e itraconazolo e aminoglicosidi come la neomicina.

► Prevenzione

La prevenzione si basa sull'evitare il contatto della lente con acqua contaminata. Poiché l'*Acanthamoeba* ha una diffusione ubiquitaria, si consiglia di evitare l'uso di LAC in piscina o sotto la doccia, di non lavarle con acqua di rubinetto e di sostituire frequentemente il contenitore porta lenti.

Bibliografia

- Auran JD, Stan MB, Jakobiec FA. *Acanthamoeba* keratitis. A review of the literature. *Cornea* 1987; 6: 2-26.
- Bang S, Edell E, Eghrari AO et al. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 66-9.
- Dart JK, Saw VP, Kilvington S. *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4): 487-99.
- D'Aversa G, Stern GA, Driebe WT. Diagnosis and successful medical treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1120-23.
- De Freitas D. Newer antifungal agents (Relazione). World Cornea Congress, Boston, 7-9 Aprile 2010.
- Duguid IG, Dart JK, Morlet N et al. Outcome of *Acanthamoeba* keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. *Ophthalmology* 1997; 104: 1587-92.
- Elder MJ, Kilvington S, Dart JKG. A clinicopathologic study of *in vitro* sensitivity testing and *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1059-64.
- Elder MJ, Dart JKG. Chemotherapy for *Acanthamoeba* keratitis. *Lancet* 1995; 345: 791-2.
- Gatti S, Cevini C, Bruno A et al. *In vitro* effectiveness of povidone-iodine on *Acanthamoeba* isolates from human cornea. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2232-4.
- Hay J, Kirkness CM, Seal DV et al. Drug resistance and *Acanthamoeba* keratitis: the quest for alternative protozoal chemotherapy. *Eye* 1994; 8: 555-63.
- Illingworth CD, Cook SD. - *Acanthamoeba* keratitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 493-508.
- Lim N, Goh D, Bunce C et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and clorexidina as monotherapy agents in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 130-5.
- Moore MB, Mc Cullley JP, Kaufmann HE et al. Radial keratoneuritis as a presenting sign in *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93: 1310-15.
- Narasimhan S, Madhavan HN, Lily T. Development and application of an *in vitro* susceptibility test for *Acanthamoeba* species isolated from keratitis to polyhexamethylene biguanide and clorexidina. *Cornea* 2002; 21: 201-5.
- Niederkorn JY. The role of the innate and adaptive immune responses in *Acanthamoeba* keratitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2002; 50: 53-9.
- Seal D. Treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1(2): 205-8.
- Seal DV, Hay J, Kirkness CM. Clorexidina or polyhexamethylene biguanide for *Acanthamoeba* keratitis. *Lancet* 1995; 345: 136.
- Seal DV, Hay J, Kirkness C et al. Successful medical therapy of *Acanthamoeba* keratitis with topical clorexidina and propamidine. *Eye* 1996; 10: 413-21.
- Schuster FL, Visvesvara GS. Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. *Drug Resist Updat* 2004; 7(1): 41-51.
- Schuster FL, Guglielmi BJ, Visvesvara GS. *In vitro* activity of miltefosina and voriconazole on clinical isolates of free-living amoebae: *Balamuthia mandrillaris*, *Acanthamoeba* spp., and *Naegleria fowleri*. *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53: 1212-26.
- SIUMO (Società Italiana Uveiti e Malattie Infiammatorie Oculari). Cheratite da *Acanthamoeba*, a cura di P Rama e S. Matuskahttp://www.uveiti.info.
- Tirado-Angel J, Gabriel MM, Wilson LA et al. Effects of polyhexamethylene biguanide and clorexidina on four species of *Acanthamoeba in vitro*. *Curr Eye Res* 1996; 15: 225-8.
- Wysenbeek YS, Blank-Porat D, Harizman N et al. The reculture technique: individualizing the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Cornea* 2000; 19: 464-7.