

AKANTAMEBINIO KERATITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODAI

Ugnė Kėvalaitė¹, Jonas Normantas¹, Austėja Judickaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Akių ligų klinika

Raktažodžiai: akantamebinis keratitas, *Acanthamoeba*, ragena, kontaktiniai lęšiai, akių infekcija.

Santrauka

Akantamebinis keratitas (AK) yra retas ir sunkus ragenos uždegimas, kurio atvejų skaičius pastaraisiais metais didėja, tolygiai daugėjant kontaktinius lęšius nešiojančių asmenų skaičiui. Sukėlėjai yra laisvai gamtoje gyvenantys pirmuonys akantamebos, aptinkamos ore, dirvožemyje, gėlo vandens šaltiniuose ir jūros vandenyje. Vystymosi metu amebos gali sudaryti cistas ir trofozoitus. Trofozoitai yra aplinkai neatspari, užkrečiama amebos forma. Esant nepalankioms aplinkos sąlygoms, pirmuonis sudaro cistas. Ankstyvuojų periodu liga dažnai klaidingai diagnozuojama ir gydoma kaip kitų sukėlėjų sukeltas keratitas. Diagnostika remiasi klinikiu ištyrimu, laboratoriniais ir instrumentiniais metodais. Gydomo kursas dažnai būna ilgas ir sudėtingas dėl didelio akantamebų cistų atsparumo vaistams. Infekcija dažniausiai gydoma biguanidų ir aromatinių diamidinių vaistų deriniu. Vėlesnėse stadijose liga gali komplikotis į visišką regėjimo praradimą ir ragenos transplantacijos būtinybę. Rizikos veiksnių vengimas ir ankstyvas ligos diagnozavimas yra veiksmingiausi kovos su akantamebinio keratitu metodai.

Išvadas

Akantamebinis keratitas (AK) – tai reta ir sunki pirmuonio *Acanthamoeba spp.* sukelta akių infekcija. Akantamebos yra visame pasaulyje paplitusios ir laisvai aplinkoje gyvenančios amebos. Gamtoje pirmuonių galima aptikti dirvožemyje, ore, gėlo vandens šaltiniuose ir jūros vandenyje [1]. Kasdienėje aplinkoje amebų galima aptikti plaukimo baseinuose, geriamojo vandens vamzdynuose, oro kondicionavimo sistemose [2,3]. Pirmuonys gali sudaryti dvi morfologiškai skirtingas formas: cistas ir trofozoitus. Trofozoitai yra vegetacinė amebų forma, sukelianti organizmo pažeidimus.

Esant nepalankioms aplinkos sąlygoms, pirmuonis sudaro cistas, taip apsisaugodamas nuo ekstremalių temperatūros pokyčių, sausros ir antiamebinių vaistų [3]. Žmogus užsikrečia maudydamasis, sukėlėjų patekus į nosiaryklę arba į akis, retai – oro lašelių būdu. Didžiausią AK riziką kelia kontaktinių lęšių nešiojimas [3,6,7,17]. Nors akantamebinis keratitas nėra toks dažnas, kaip kitų patogenų sukeltos ragenos infekcijos, pavyzdžiui, virusinis ar bakterinis keratitas, tačiau šios infekcijos gydymas turi savitų sunkumų. Ypač didelis dėmesys turėtų būti skiriamas ankstyvajai šios infekcijos diagnostikai, kadangi apie 75–90 proc. pacientų ankstyvuojų periodu liga būna klaidingai diagnozuojama [5]. Norint sėkmingai valdyti šią ligą, būtina išmanyti naujus ir patobulintus jos gydymo bei diagnostikos metodus.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti 2015–2022 metais skelbtą mokslinę literatūrą apie akantamebinio keratito etiologiją ir rizikos veiksnius, klinikinę išraišką, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikytas mokslinės literatūros ir dokumentų apžvalgos bei analizės metodas. Literatūros šaltinių medžiaga buvo atrinkta naudojant PubMed, UpToDate, Cochrane mokslinių duomenų bazes. Atrinkti, apžvelgti ir naudoti atitinkantys tyrimo temą 2015–2022 metais spausdinti straipsniai anglų kalba. Vartoti nurodyti raktažodžiai.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija ir rizikos veiksniai. Akantamebinis keratitas yra retas ragenos uždegimas. Ligos pasireiškimo dažnis yra 1–9 atvejai 100 tūkst. gyventojų. Vakarų šalyse pastebėtas tolygiai didėjantis AK atvejų skaičius, daugėjant kontaktinius lęšius nešiojančių asmenų skaičiui, tai yra pagrindinis šios akių infekcijos rizikos veiksnys [3,6,7,17]. Apie 93 proc. ligos atvejų pasireiškia asmenims, nešiojančiams kontaktinius lęšius [7]. Prasta kontaktinių lęšių priežiūra, jų dėvėjimas naktimis, baseine ar dušinėje yra žinomi

AK rizikos veiksniai [1–3]. Ortokeratologija yra didelis rizikos veiksnys AK išsivystyti būtent dėl naktį dėvimų kontaktinių lęšių trumparegystei koreguoti [8]. Ragenos uždegimas gali išsivystyti ir asmenims, neseniai patyrusiems akių traumą, arba į akis patekus pirmuonimis užteršto vandens [5].

Diagnostika. Kliniškai liga dažniausiai yra vienpusė ir pažeidžia tik vieną akį, nors iki 7,5 proc. atvejų liga gali pasireikšti ir abiejose akyse [6]. Pacientai dažniausiai skundžiasi diskomforto, svetimkūnio pojūčiu akyje, stipriu akies skausmu, ašarojimu, fotofobija ir sutrikusiu regėjimu [1–5]. Ankstyvo oftalmologinio ištyrimo metu aptinkama ragenos epitelio erozijų, junginės hiperemija, skleritas, limbitas, perineurinė ragenos infiltracija. Ligai pažengus, progresuoja ragenos epitelio pažeidimas, išryškėja žiedinė ragenos infiltracija, ragenos padrumstėjimas ir randai [3–5,10]. Vėlyvesnėse ligos stadijose būdingas abscesų formavimasis, negrįžtamai išsiplėtęs vyzdys, kataraktos ir antrinės glaukomos išsivystymas, aklumas [11]. Ligos pradžioje simptomai ir klinikinės pasireiškimas būna nespecifiniai ir dėl šios priežasties AK dažnai painiojamas su *Herpes simplex* sukeltu keratitu [9] arba kitų virusų ar bakterijų sukeltais keratitais [2]. Anks tyvas ligos diagnozavimas ir gydymas yra kritiškai svarbūs regėjimui išsaugoti, kadangi vėlyvas diagnozės nustatymas gali lemti prastą regos baigtį ir sukelti visišką aklumą ar ragenos transplantacijos būtinybę [9].

Ligos įtarimas yra labai svarbus norint anksti nustatyti teisingą diagnozę ir taip išvengti vėlesnių ligos padarinių. Nustatyta, kad kontaktinius lęšius nešiojantiems pacientams AK diagnozė yra nustatoma dvigubai greičiau, nei jų nenešiojantiems [2]. Diagnozuoti ligą remiantis vien klinikiniais simptomais yra sunku, todėl norint tiksliai diagnozuoti taikomi tokie diagnostiniai metodai kaip ragenos epitelio nuograndų dažymas ir mikroskopavimas, nuograndų sėjimas ir išauginimas agarose terpėje, polimerazinė grandininė reakcija (PGR), in vivo konfokalinė mikroskopija (IVKM) ir ragenos biopsijos histologinis ištyrimas [3–5].

Auksiniu standartu kliniškai diagnozuoti AK įprastai laikomas sukėlėjo išauginimas mikrobiologinėje terpėje iš paimtų ragenos nuograndų. Mikrobiologinis tyrimas yra lengvai atliekamas ir pigus, lyginant su kitais tyrimo metodais, tačiau turi ir trūkumų. Ragenos nuograndų sėjimas ir išauginimas agarose terpėje pasižymi dideliu specifiskumu (100 proc.), bet jo mažas jautrumas (7–66 proc.), kadangi AK metu dažnai būna koinfekcija su kitais patogenais [3, 16]. Tyrimai nurodo, kad koinfekcijos dažnis su kitais patogenais AK metu gali siekti net iki 55 proc. [15], todėl amebas retai pavyksta išauginti iš pirmo karto. Vieni iš dažniausių patogenų, aptinkamų koinfekcijos metu, yra *Staphylococcus aureus spp*, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*. ir *Streptococcus viridans spp* [3]. Reikėtų atsižvelgti

į laiką, reikalingą sukėlėjui išauginti mikrobiologinėje terpėje. Amebinių kultūrų išauginimas terpėje trunka apie 10 dienų [16]. Dėl šių priežasčių testas yra laikomas statistiškai silpnu, norint greitai ir kokybiškai nustatyti AK sukėlėją. Kaip mikrobiologinio tyrimo alternatyva gali būti dažomos ragenos nuograndos ir atliekamas citologinis ištyrimas arba ragenos stromos biopsija ir histologinis ištyrimas [2,6,14].

Konfokalinė mikroskopija yra naujas tyrimo metodas, kuris pasižymi didesniu nei 90 proc. jautrumu ir specifiskumu ir yra neįkainojama šios ligos ankstyvosios diagnostikos priemonė [12]. IVKM greitai parodo išsamius ragenos epitelio, stromos ir endotelio vaizdus bei leidžia neinvaziniu būdu *in vivo* identifikuoti ir stebėti mikroorganizmus [12]. IVKM metu matomos amebų cistos yra ovalios formos, stipriai šviesą atspindinčios struktūros. Joms būdingas vadinamasis „žvaigždėto dangaus“ simptomas [7]. Trofozoitai IVKM metu atrodo kaip S formos struktūros, esančios ragenos stromoje. Savo išvaizda trofozoitai gali būti panašūs į normalius ragenos keratocitus, todėl juos sunkiau nustatyti, nei amebų cistas [13].

Vis labiau populiarėjantis PGR tyrimas pasižymi 84–100 proc. jautrumu ir 100 proc. specifiskumu. PGR taip pat parodo greitesnius rezultatus – tyrimo rezultato tenka laukti vidutiniškai 5 dienas [16]. Nepaisant privalumų, PGR tyrimas yra labai brangus, todėl klinikinėje praktikoje AK diagnozuoti naudojamas retai [14].

Gydymas. AK gydymo kursas dažnai ilgas ir sudėtingas, kadangi akantamebų trofozoitai jautrūs daugeliui vaistų, o pirmuonių cistos labai atsparios vaistams ir gali mėnesius išlikti gyvos [11].

Biguanidai yra naudingi antimikrobiniai vaistai, nes gali sunaikinti abi pirmuonių formas – trofozoitus ir cistas. Teigiama krūvio molekulės prisijungia ir prisiskverbia į amebų vidų, didindamos plazminės membranos pralaidumą, dėl kurio patogenas žūva [4]. 0,02 proc. koncentracijos chlorheksidino tirpalas yra vienas iš dažniausiai naudojamų biguanidų. Galimas gydymo biguanidais šalutinis poveikis yra padidėjęs intraokulinis spaudimas ir toksinė keratopatija [4]. Dėl šios priežasties svarbu stebėti biguanidais gydomų pacientų akispūdį ir, jei reikia, kartu skirti gydymą antiglaukominiais preparatais.

Aromatiniai diamidiniai propamidinas ir heksamidas dažnai naudojami AK gydyti. Siekiant išvengti amebų cistų atsparumo diamidinams, kartu skiriama biguanidų. Aromatinių biguanidų veikimo mechanizmas paremtas DNR molekulės inhibicija ir parazitų augimo slopinimu. Propamidinas buvo vienas iš pirmųjų vaistų gydyti AK. Jis sėkmingai taikomas kartu su antigrybeliniais vaistais, tokiais kaip geriamasis itraconazolas [4, 11]. Propamidinas laikomas efektyviausiu iš aromatinių diamidinių, tačiau, tyrimų duomenimis, didėja

parazitų atsparumas jiems, todėl optimalus gydymas turėtų būti derinamas su biguanidais [3,5,10].

Aminoglikozidų grupei priklausantis antibiotikas neomicinas gali sunaikinti amebų trofozoitus, tačiau pasižymi mažesniu poveikiu amebų cistoms, nei anksčiau minėti vaistai. Tyrimų duomenimis, labai veiksminga yra triguba AK gydymo terapija, kai skiriamas vaistų derinys – neomicinas su dviem aromatiniais diamidiniais [14]. Neomicinas neigiamai veikia amebas, mažindamas trofozoitų maistą – bakterijas ir užkerta kelią bakterinei superinfekcijai [5].

Vietinių kortikosteroidų vartojimas AK metu vertinamas priešaringai. Paprastai jie nevertinami tais atvejais, kai liga yra diagnozuojama anksti ir teigiamai reaguoja į gydymą antiamebiniais vaistais. Esant dideliame priekinio segmento uždegimui, simptomus greitai gali palengvinti steroidai. Siekiant visiškai išnaikinti ligą, labai svarbu, kad antiamebinis gydymas būtų tęsiamas keletą savaičių po to, kai buvo nutrauktas steroidų vartojimas [4, 10].

Jei rekomenduojamas gydymas biguanidais ir aromatiniais diamidiniais nesėkmingas, o infekcinė liga progresuoja iki pažengusios stadijos, paskutinis gydymo metodas yra chirurginis ir gali būti atliekama ragenos transplantacija [3, 5].

Išvados

1. Akantamebinis keratitas – tai sunki ir reta pirmuonio *Acanthamoeba spp.* sukelta akių infekcija.
2. Didžiausią riziką susirgti šia infekcine liga kelia kon-taktinių lęšių nešiojimas.
3. Diagnostika dažnai būna sunki dėl nespecifinių šios ligos kliniki-nių požymių ir panašumo į kitų patogenų sukeltas ragenos infekcijas.
4. Biguanidų ir aromatinių diamidinų derinys yra pirma-sis pasirinkimas gydyti šią infekciją. Esant pažengusiai ligos formai ir negrįžtamų komplikacijų, gali prireikti chirurginio gydymo ir ragenos transplantacijos.

Literatūra

1. Nasef MH, El Emam SY, ElShorbagy MS, Allam WA. Acanthamoeba keratitis in Egypt: Characteristics and treatment outcomes. Clin Ophthalmol 2021;15:1339-1347. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S301903>
2. de Lacerda AG, Lira M. Acanthamoeba keratitis: A review of biology, pathophysiology and epidemiology. Ophthalmic Physiol Opt. 2021; 41: 116-135. <https://doi.org/10.1111/opo.12752>
3. Varacalli G, Di Zazzo A, Mori T, Dohlman TH, Spelta S, Coassin M, Bonini S. Challenges in acanthamoeba keratitis: A review. J Clin Med 2021;10(5):942. <https://doi.org/10.3390/jcm10050942>
4. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite 2015;22:10. <https://doi.org/10.1051/parasite/2015010>
5. Szentmáry N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Lepper S, Milioti G, Seitz B. Acanthamoeba keratitis - clinical signs, differential diagnosis and treatment. J Curr Ophthalmol 2018;31(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.09.008>
6. Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S. Medical interventions for acanthamoeba keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(2):CD010792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010792.pub2>
7. Padhi TR, Das S, Sharma S, Rath S, Rath S, Tripathy D, Panda KG, Basu S, Besirli CG. Ocular parasitoses: A comprehensive review. Surv Ophthalmol 2017;62(2):161-189. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.09.005>
8. Kam KW, Yung W, Li GKH, Chen LJ, Young AL. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. Infection 2017;45(6):727-735. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1023-2>
9. Brown AC, Ross J, Jones DB, Collier SA, Ayers TL, Hoekstra RM, Backensen B, Roy SL, Beach MJ, Yoder JS. Risk factors for acanthamoeba keratitis-a multistate case-control study, 2008-2011. Eye Contact Lens 2018;44 Suppl 1:S173-S178. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000365>
10. McKelvie J, Alshiakhi M, Ziaei M, Patel DV, McGhee CN. The rising tide of acanthamoeba keratitis in Auckland, New Zealand: a 7-year review of presentation, diagnosis and outcomes (2009-2016). Clin Exp Ophthalmol 2018;46(6):600-607. <https://doi.org/10.1111/ceo.13166>
11. Maycock NJ, Jayaswal R. Update on acanthamoeba keratitis: Diagnosis, treatment, and outcomes. Cornea 2016;35(5):713-20. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000804>
12. Füst Á, Tóth J, Simon G, Imre L, Nagy ZZ. Specificity of in vivo confocal cornea microscopy in acanthamoeba keratitis. Eur J Ophthalmol 2017;27(1):10-15. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000817>
13. Garg P, Kalra P, Joseph J. Non-contact lens related acanthamoeba keratitis. Indian J Ophthalmol 2017;65(11):1079-1086. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_826_17
14. Fanselow N, Sirajuddin N, Yin XT, Huang AJW, Stuart PM. Acanthamoeba keratitis, pathology, diagnosis and treatment. Pathogens 2021;10(3):323. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030323>
15. Raghavan A, Baidwal S, Venkatapathy N, Rammohan R. The acanthamoeba-fungal keratitis study. Am J Ophthalmol 2019;201:31-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.024>
16. Yera H, Ok V, Lee Koy Kuet F, Dahane N, Aricy F, Hasseine L, Delaunay P, Martiano D, Marty P, Bourges JL. PCR and culture for diagnosis of Acanthamoeba keratitis. Br J Ophthalmol 2021;105(9):1302-1306. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316730>

17. Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis risk factors for daily wear contact lens users: A case-control study. *Ophthalmology* 2022;S0161-6420(22)00594-2.

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
ACANTHAMOEBA KERATITIS**

U. Kévalaitė, J. Normantas, A. Judickaitė

Keywords: Acanthamoeba keratitis, acanthamoeba, cornea, contact lenses, eye infection.

Summary

Acanthamoebic keratitis (AK) is a rare and severe inflammation of the cornea, the incidence of which has increased in recent years due to the continuous increase in contact lens wearers. The causative agents are free-living protozoa Acanthamoeba, found in air, soil, freshwater sources and seawater. Acanthamoeba can be present in two forms: cysts and trophozoites. Trophozoites are an environmentally resistless, infectious form of amoeba. In case of

adverse environmental conditions, trophozoites can form cysts. In the early period, the disease is often misdiagnosed and treated as keratitis caused by other agents. Diagnostics is based on clinical examination, laboratory and instrumental methods. The course of treatment is often long and complicated due to the high drug resistance of acanthamoeba cysts. The infection is usually treated with a combination of biguanides and aromatic diamidine drugs. In the later stages, the disease can be complicated by the complete loss of vision and the need for a corneal transplant. Avoiding risk factors and early diagnosis of the disease are the most effective methods of combating acanthamoebic keratitis.

Correspondence to: ugne.kevalaite@gmail.com

Gauta 2023-01-03
