

Uso de riboflavina y radiación ultravioleta como adyuvante en el manejo de queratitis por *Acanthamoeba*. Caso clínico y revisión

Riboflavin and ultraviolet-A therapy as adjuvant in treatment of Acanthamoeba keratitis. Case report & review

RODRÍGUEZ-MARTÍN J¹, SÁNCHEZ-GIJÓN M¹, GARCÍA-HERNÁNDEZ S²,
ÁLVAREZ-ARGÜELLES H², SERRANO-GARCÍA M¹, ABREU-REYES JA¹

RESUMEN

Caso clínico: La queratitis por *acanthamoeba* se considera una de las patologías infecciosas más severas de la córnea. La refractariedad terapéutica que presenta, la severa inflamación asociada y el daño anatómico y funcional que ocasiona, conlleva una importante repercusión –en la mayoría de los casos- en la calidad de vida de los pacientes que la presentan.

La potente acción tisular oxidante del uso en córnea de la asociación riboflavina y radiación ultravioleta-A (B2/UVA), propuesta actual para el tratamiento del queratocono en estadios iniciales, ha demostrado ser de utilidad como tratamiento coadyuvante en queratitis bacterianas, y recientemente se ha propuesto su uso en las queratitis por *acanthamoeba*.

Presentamos el caso clínico de un paciente de 31 años con queratitis por *acanthamoeba* refractaria al tratamiento, en el que se ha utilizado B2/UVA como terapia adyuvante previa a la realización de un trasplante de córnea. Tras un seguimiento de 18 meses el trasplante conserva la transparencia inicial, sin recidiva infecciosa y/o presencia de fenómenos inflamatorios.

Discusión: Creemos que el uso adyuvante de la asociación B2/UVA ha contribuido al buen curso evolutivo del trasplante corneal realizado (18 meses de seguimiento). El uso de la microscopía confocal se muestra como una técnica útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de este tipo de patología. Los estudios histopatológicos son indispensables para la confirmación de la presencia de *acanthamoebas* en alguna de sus formas, así como para cuantificar la eficacia del tratamiento propuesto valorando la córnea extraída.

Palabras clave: Queratitis, *acanthamoeba*, cross-linking.

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.

¹ Servicio de Oftalmología.

² Servicio de Anatomía Patológica.

Este trabajo fue presentado parcialmente como Comunicación Libre en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Contactología (Madrid 2010).

Correspondencia:

Javier Rodríguez Martín. Dr.rodiguez@coqtenerife.com

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

Carretera general La Cuesta-Taco. 38320-La Laguna. Santa Cruz De Tenerife. España.

SUMMARY

Case report: Acanthamoeba keratitis is considered one of the most severe infectious diseases of the cornea. The frequent therapeutic refractoriness, the secondary chronic inflammatory activity and the functional visual impact causes in the majority of cases a significant alteration of the quality of life of the patient. The powerful action of the use of riboflavin and ultraviolet-A therapy (B2/UVA), the current available treatment for keratoconus, has been successfully proved in the treatment of bacterial keratitis, and it has been recently suggested for acanthamoeba keratitis.

We present the case of a 31-year-old patient with acanthamoeba keratitis which is refractory to conventional treatment. We decided to use B2/UVA as adjuvant therapy previous to cornea transplantation and we have observed no recurrence after one year and a half of follow-up, as well as the absence of inflammatory phenomena or complications.

Discussion: We believe that the adjunctive use of the B2UVA association has contributed to the good evolutionary course of the corneal transplant (18 months follow-up). Confocal microscopy is shown as a useful technique in the diagnosis and in the follow-up of this type of pathology. Histopathological studies are essential for the confirmation of the presence of acanthamoebae in any of its forms, as well as to quantify the effectiveness of the proposed treatment valuing the extracted cornea.

Keywords: Keratitis, acanthamoeba, cross-linking.

INTRODUCCIÓN

La queratitis por acanthamoeba (acanthamoeba keratitis-AK) fue descrita por primera vez en 1974. Está catalogada como la más severa de las queratitis infecciosas (1), siendo mayor su incidencia en pacientes portadores de lentes de contacto (LC).

Actualmente existen diferentes propuestas de tratamiento médico cuya eficacia está sujeta a la precocidad del diagnóstico y al tipo de acanthamoeba, lo que hace que el pronóstico de esta patología sea incierto al cronificarse la actividad inflamatoria (2). La calidad de vida del paciente se ve afectada tanto por el daño funcional, como por el propio tratamiento, la frecuencia de controles, la necesidad de procedimientos quirúrgicos, y la posible repercusión estética. Dadas las peculiaridades de esta patología, y el no disponer actualmente de un tratamiento eficaz, hace prioritario la búsqueda de nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos que mejoren su evolución y pronóstico (3).

El uso de radiación ultravioleta-A (UVA) combinado con un activador tisular como la riboflavina (B2) se ha demostrado útil en el tratamiento del queratocono en estadios iniciales, al inducir en el tejido corneal la formación de puentes interfibrilares a nivel del colágeno estromal (4).

Recientemente ha sido propuesta la asociación B2-UVA en el tratamiento de las queratitis bacterianas dada su potente acción tisular oxidante, lo que representa una opción prometedora en casos de patología infecciosa de la córnea refractarios al tratamiento antibiótico (5).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 31 años de edad, con antecedentes oftalmológicos de retinopatía del prematuro subclínica, miopía moderada bilateral, y con historia de haber padecido un episodio de úlcera corneal en ojo derecho (OD) resuelto con tratamiento médico. En la anamnesis se recoge que habitualmente utiliza lentes de contacto (LC), con porte de las mismas durante el baño, ocasionalmente durante el sueño, incorrecto recambio, inadecuado uso de la solución de mantenimiento.

Acude de urgencia en noviembre de 2009 refiriendo disminución de agudeza visual mejor corregida (AVmc) en ojo OD de 0,4, y clínica de patología inflamatoria corneal (dolor acentuado, lagrimeo, fotofobia, blefarospasmo). La biomicroscopía muestra signos de queratitis que no tiñe con fluoresceína, y aparente perineuritis. El estudio mediante mi-

Section (30) #0, 26/10/2009, OD
74 µm, Olympus 60x, FOV 400 µm

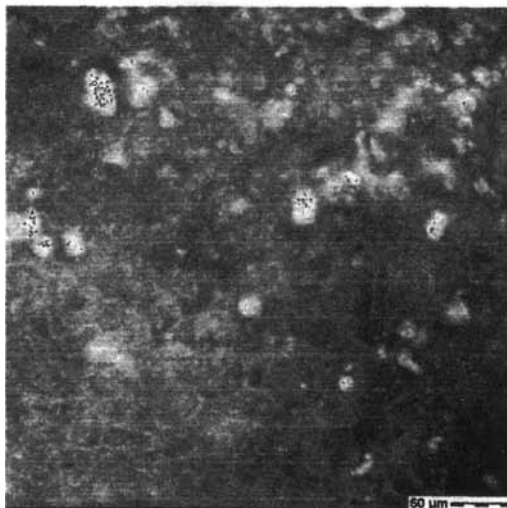


Fig. 1:
Microscopía
confocal (HRT-R)
que muestra la
presencia de
formas infectantes
compatibles con
trofozoitos de
Acanthamoeba.

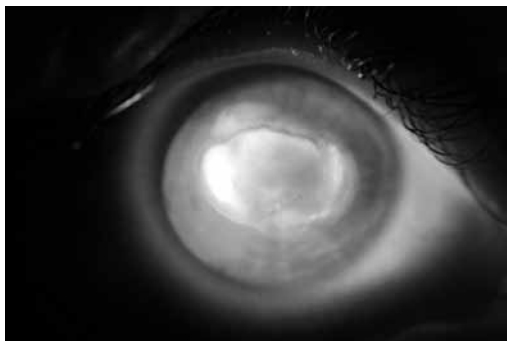


Fig. 2: Situación
a los 6 meses
de tratamiento
convencional:
queratopatía
de depósito e
inflamación
larvada crónica.

Microscopía confocal (HRT-R. Haag-Streit AG, Switzerland) muestra formas infectantes (trofozoitos) en las capas superficiales de la córnea (fig. 1). Con la sospecha de AK se inicia tratamiento que incluye antibioterapia tópica de amplio espectro y colirio de clorhexidina 0,02%. El cultivo resulta ser positivo solo de la muestra del estuche portales para *Enterobacter cloacae*, sensible a la medicación pautada, a pesar de lo cual empeora el cuadro clínico. Se añade colirio de propamidina 0,1% (uso compasivo). Tras seis meses de tratamiento con las terapias mencionadas y a pesar de la adición de suero antológico tópico y colirio de voriconazol al 1%, el paciente sigue experimentando empeoramiento progresivo, con una AVmc de percepción de bultos, aumento de los infiltrados perineurales, aparición de anillo inmune (Wessely) y queratopatía de depósito (fig. 2).

Dada la refractariedad del tratamiento indicado, al paciente se le propone la realiza-

ción de una queratoplastia penetrante (QPP), con terapia adyuvante previa mediante el uso combinado de B₂ y UVA, con el objeto de minimizar la presencia de Acanthamoeba en la córnea residual tras el trasplante, origen de las recidivas.

Al paciente se le realiza el tratamiento con B₂ y UVA en mayo 2010 según el protocolo habitual para el queratocono (fig. 3); a las 24 horas del mismo se observa hipopión de aspecto estéril que cede con tratamiento médico. A los 15 días se le realiza la QPP sin complicaciones intraoperatorias o postquirúrgicas. El estudio histopatológico (A-P) de la córnea extraída muestra en profundidad la ausencia de formas activas, y superficialmente la presencia de quistes «vacíos» (fig. 4).

En la revisión actual tras 18 meses de la cirugía, el paciente presenta una AVmc por el OD de 0,63, sin clínica inflamatoria (fig. 5), y sin tratamiento inmunosupresor ni profiláctico frente a la acanthamoeba.

DISCUSIÓN

La AK está estrechamente asociada al uso de LC en nuestro medio (93% de los casos), especialmente a las blandas (84%), aunque también ha sido descrita en personas no usuarias de LC expuestas a traumatismos corneales y a aguas no potables (6). Esta complicación tiene mayor incidencia en usuarios que no respetan los protocolos de higiene y desinfección o de uso, como en el caso de nuestro paciente.

La acanthamoeba en los tejidos presenta una forma activa infectante (trofozoito) y una forma quiescente de alta resistencia a los mecanismos defensivos humorales y celulares (quiste). El mecanismo fisiopatológico por el que ejerce su patogenia se ha denominado «efecto citopático potenciado», y depende de una serie de proteínas que posee, como la proteína fijadora de manosa que favorece la adhesividad a la superficie ocular, y una serie de enzimas como las metaloproteinasas y proteinasas séricas que favorecen la penetración y la cascada de daño tisular que genera (2).

La AK debe sospecharse cuando un portador de LC (o no) presenta una queratitis atípica asociada a dolor acentuado, debiendo hacer el diagnóstico diferencial con las quera-

titis de etiología herpética, bacteriana o micótica. En cuanto a los signos clínicos, de forma precoz pueden aparecer defectos epiteliales en cualquiera de sus formas (lineales, dendríticas, infiltrados...), siendo especialmente característica la presencia de infiltrados perineurales. En su evolución da lugar a infiltrado del estroma corneal en forma de anillo (anillo inmune de Wessely), vascularización corneal, limbitis, y queratopatía de depósito. Su progresión puede asociarse a glaucoma, uveítis, endoftalmitis, perforación y pérdida del globo ocular (1).

Como consenso se acepta que no existen signos patognomónicos en queratitis infecciosas, por lo tanto en esta patología es aún más vital el diagnóstico precoz.

Para su detección clásicamente se utiliza más frecuentemente la citología y tinción con PAS-Giemsa y blanco calcoflúor (específica), así como el cultivo en agar sin nutrientes con *E. Coli*. El raspado-biopsia y su estudio histopatológico mostraran sus formas infectantes. La tinción con inmunoperoxidasa y el uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también han demostrado ser de utilidad.

En estudios recientes se baraja la posibilidad de realización de microscopía confocal «in vivo» de forma precoz, habiendo demostrado su capacidad para detectar sus formas infectantes, sin necesidad de confirmación por tinción o cultivo con técnicas cruentas (3).

Para su tratamiento se pueden emplear antisépticos como las *diaminas* (propamidina, hexamidina) que poseen características quis-



Fig. 3: Irradiación UVA tras instilación previa de B2 según técnica habitual utilizada para el queratocono.

tidas aunque se relacionan con mayor toxicidad epitelial, y las *biguanidas* (clorhexidina, polihexametilenbiguanida) que también son quisticidas y además poseen actividad contra los trofozoitos, teniendo éstas escasa toxicidad epitelial. El tratamiento se complementa con antibióticos, sobre todo combinaciones antibacterianas tópicas de polimixina-neomicina-gramicidina (Oftalmowell®) y los antifúngicos, ya sea tópicos (7) (voriconazol al 1%) u orales (8). El uso complementario de

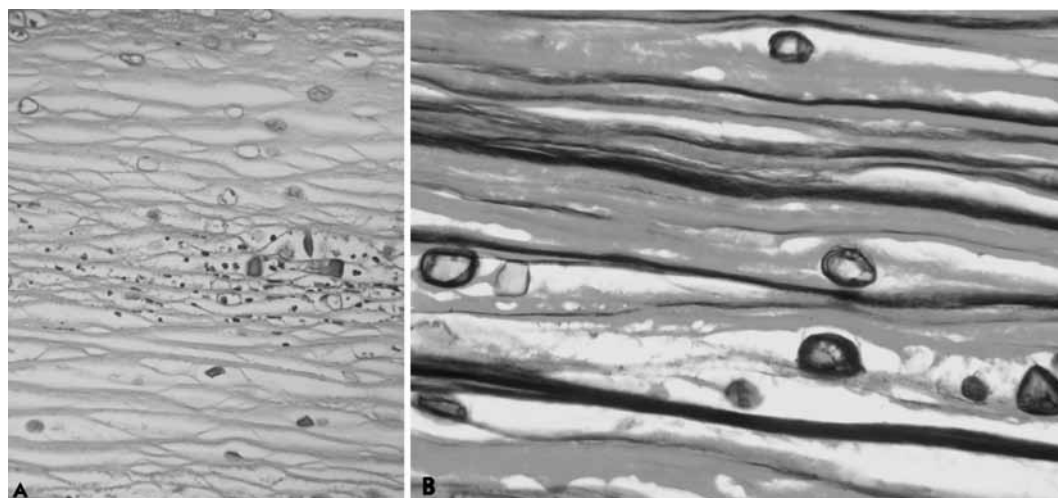


Fig. 4: A: (H-E x200) Quistes desvitalizados y algunos trofozoitos hasta profundidad de unas 200 micras. Reclutamiento de queratocitos en límite de acción de B2/UVA. B: Preparación mediante plata metenamina (x400) en la que se observa quistes desvitalizados.

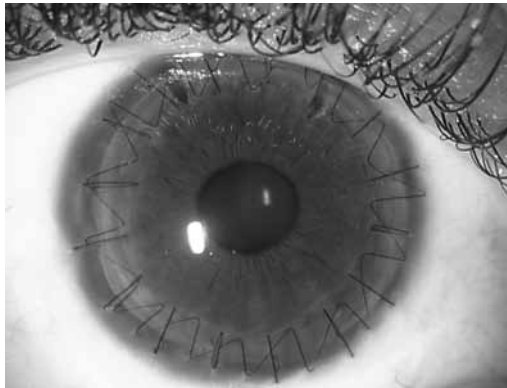


Fig. 5: Situación tras 18 meses de seguimiento.

cicloplégicos, corticoides tópicos y antiinflamatorios orales puede mejorar su evolución.

Cuando la infección es refractaria puede valorarse la opción quirúrgica, siendo la QPP la que ha mostrado mayor efectividad, reservándose su uso para pacientes con agudeza visual menor a 0,5 y que haya completado al menos 6 meses de tratamiento (1). A pesar de la QPP es frecuente la recidiva del cuadro por la presencia de quistes en la córnea receptora residual. Otras opciones quirúrgicas pueden ser necesarias ante la presencia de complicaciones (glaucoma, perforación, endoftalmitis...).

Previa a la realización del tratamiento a nuestro paciente (mayo de 2010) no conocíamos de alguna publicación en la que se propusiese el uso de B₂ y UVA para el tratamiento de AK. Posteriormente (febrero de 2011) hemos encontrado una publicación que propone el uso de esta terapia (9).

También se ha publicado recientemente la baja eficacia de esta terapia frente a la acanthamoeba tanto *in vitro* (10) como *in vivo* en modelo animal (11), en cepas seleccionadas.

En nuestro caso hemos podido estudiar imágenes -no encontradas en la literatura-, de una córnea infectada por acanthamoeba que ha sido sometida 2 semanas antes de su extirpación a tratamiento con B₂ y UVA, observándose quistes desvitalizados.

Concluimos que el tratamiento con B₂ y UVA puede ser útil para lograr la esterilidad de la córnea periférica como un adyuvante más al tratamiento combinado convencional

y previo al trasplante, lo que mejorará el pronóstico clínico como ha sucedido en nuestro caso. Aunque se precisan más estudios al respecto, consideramos que confirmado el diagnóstico, y tras el inicio del tratamiento médico, la aplicación de B₂ y UVA puede ser una indicación «per se».

BIBLIOGRAFÍA

1. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009 Oct; 148(4): 487-499.
2. Panjwani N. Pathogenesis of acanthamoeba keratitis. *Ocul Surf* 2010 Apr; 8(2): 70-9.
3. Hau SC, et al. Diagnostic accuracy of microbial keratitis with in vivo scanning laser confocal microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010 Jun 94: 982-987.
4. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug; 17(4): 356-60.
5. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008 Jun; 27(5): 590-4.
6. Abreu JA, Aguilar JJ, Rodriguez FJ, Diaz VT, Abreu R. Queratitis por acanthamoeba en paciente no portador de lentes de contacto. *Arch Soc Can Oftal* 2003; 14: 77-80.
7. Bang S, Edell E, Eghrari AO, Gottsch JD. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jan; 149(1): 66-9. Epub 2009 Oct 28.
8. Tu EY, Joslin CE, Shoff ME. Successful treatment of chronic stromal acanthamoeba keratitis with oral voriconazole monotherapy. *Cornea*. 2010 Sep; 29(9): 1066-8.
9. Khan YA, et al. Riboflavin and Ultraviolet Light A Therapy as an Adjuvant Treatment for Medically Refractive Acanthamoeba Keratitis: Report of 3 Cases. *Ophthalmology* 2011 Feb; 118(2): 324-331.
10. Del Buey MA, et al Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet a for acanthamoeba isolates. *Am J Ophthalmol*. 2012 Mar; 153(3): 399-404.
11. Kashiwabuchi RT, et al. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of Acanthamoeba trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Dec 9; 52(13): 9333-8.