

Cheratite bilaterale da *Acanthamoeba* trattata con collirio PoliEsaMetilene Biguanide (PHMB)

Bilateral keratitis from *Acanthamoeba* treated with polyhexamethylene biguanide drops

A. Vasco, V. Petitto, E. Ridola, G. Bona

Riassunto

Descriviamo un caso di grave cheratite bilaterale da *Acanthamoeba* in un paziente portatore di lenti a contatto. L'infezione corneale da *Acanthamoeba* può produrre gravi conseguenze quali il descemetocle o la perforazione. La diagnosi eziologica precoce con esame colturale e una tempestiva e appropriata terapia possono portare alla risoluzione dell'infezione senza gravi esiti permanenti. Il trattamento dell'infezione con PoliEsaMetilene Biguanide (PHMB) collirio è risultato estremamente efficace nella terapia di questa cheratite bilaterale da *Acanthamoeba*.

U.O. Oculistica, Azienda Ospedaliera
S. Elia, Caltanissetta

Parole chiave: cheratite, *Acanthamoeba*, PHMB, ulcera, descemetocle

Summary

We describe a case of bilateral keratitis caused by *Acanthamoeba* in a patient with contact lenses. Corneal infection from *Acanthamoeba* can have severe consequences including descemetocle and perforation. Prompt etiological diagnosis with microbiological cultures and appropriate therapy can clear the infection without permanent ocular damage. In our patient, treatment with polyhexamethylene biguanide (PHMB) drops was very efficacious in treatment of bilateral keratitis caused by *Acanthamoeba*.

Key words: keratitis, *Acanthamoeba*, PHMB, ulcer, descemetocle

Caso clinico

È giunto alla nostra attenzione un paziente di 45 anni, miope elevato e portatore abituale di lenti a contatto (LAC) morbide, che da tre giorni riferiva insorgenza di dolore molto intenso, fotofobia e calo del visus in entrambi gli occhi (OO). I sintomi erano insorti dopo aver dormito senza aver rimosso le LAC; il paziente inoltre riferiva di aver pulito, il giorno precedente l'inizio della sintomatologia, le suddette lenti con acqua di rubinetto e non con soluzioni saline sterili.

L'esame biomicroscopico evidenziava in OO: intensa iperemia e chemosi congiuntivale, abbondante materiale muco-purulento al fornice, vasta ulcera corneale fluoresceina + a margini irregolari con accumulo di materiale mucoso e necrotico al fondo dell'ulcera, infiltrazione stromale (con aspetto a doppio anello in OD), edema corneale diffuso, neovascolarizzazione limbare (Figg. 1, 2).

Procediamo all'ospedalizzazione urgente e, nonostante il paziente avesse già iniziato terapia topica con colliri antibiotici prescritti da un altro oculista,

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Vasco
U.O. Oculistica
Azienda Ospedaliera S. Elia
Via Luigi Russo 6
93100 Caltanissetta (CL)
Tel. 0934559305
Fax 0934559688
E-mail alevasco@alice.it

Gli autori non hanno alcun interesse economico nel pubblicare tale articolo.
The authors declare no economic interest in the publication of this manuscript.

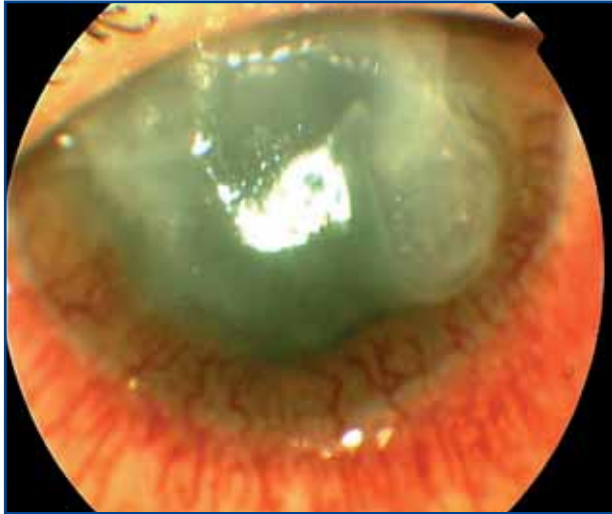


Fig. 1. Esame obiettivo al ricovero in OD – *Objective examination in OD at hospital admission.*



Fig. 2. Esame obiettivo al ricovero in OS – *Objective examination in OS at hospital admission.*

eseguimo un tampone congiuntivale e lo scraping corneale con spatola per striscio ed esame colturale. Veniva subito istituita terapia topica con colliri antibiotici rinforzati a base di vancomicina e ceftazidima, terapia antibiotica sistemica con ceftriaxone 2 g/die endovena. Veniva altresì richiesto l'esame colturale del liquido di conservazione e delle LAC stesse, fatte a noi pervenire dai familiari del paziente.

Il paziente dopo 3 giorni non rispondeva alla terapia, piuttosto era evidente, al 5° giorno, un aggravamento del quadro clinico che prospettava l'insorgenza di un imminente descemetocle e perforazione corneale. Dopo 6 giorni riceviamo l'esito dell'esame colturale: infezione da *Acanthamoeba*. Allora iniziamo terapia topica con PoliEsaMetilene Biguanide (PHMB) collirio, in formulazione galenica, una goccia ogni 2 ore associata a terapia topica con netilmicina e norfloxacina monodose 4/die.

Il quadro clinico iniziava sensibilmente a migliorare dopo il 2° giorno di terapia e, alla lampada a fessura, era visibile: riduzione del diametro dell'ulcera

corneale, riduzione dell'iperemia e della chemosi congiuntivale, riduzione della secrezione muco-purulenta ai fornici in OO. Soggettivamente il paziente riferiva una progressiva riduzione dell'intensità del dolore in OO e della fotofobia.

Dopo 4 giorni modificammo la posologia istillando il PHMB topico una goccia ogni 4 ore, associato sempre a netilmicina e norfloxacina monodose 4/die. Dopo 18 giorni di terapia il paziente presentava una completa risoluzione dell'ulcera corneale e dell'infiltrazione stromale, una retrazione dei neovasi limbari e la totale scomparsa della secrezione muco-purulenta ai fornici, per cui sospendiamo progressivamente la terapia con PHMB e antibiotici topici; in sede paracentrale cominciavano ad evidenziarsi dei leucomi, esiti dell'infezione (Figg. 3-5).

Dopo circa 3 mesi dall'episodio infettivo, il paziente ha un visus corretto di 2/10 in OO ed ha ripreso l'attività lavorativa; l'esame biomicroscopico evidenzia



Fig. 3. Risoluzione dell'ulcera in OD dopo 18 giorni di terapia – *Resolution of the corneal ulcer in OD after 18 days.*



Fig. 4. Risoluzione dell'ulcera in OS dopo 18 giorni di terapia – *Resolution of the corneal ulcer in OS after 18 days.*



Fig. 5. Lenta regressione della neovascolarizzazione (18° giorno) – *Slow regression of neovascularisation (18th day).*

dei leucomi centro-paracentrali in sede corneale in OO (Fig. 6).

Discussione

L'*Acanthamoeba* è un protozoo unicellulare che può essere isolato in vari ambienti quali: la maggior parte dei terreni e ambienti acquatici (stagni, piscine, serbatoi, mare, vasche calde, acqua salata, acqua imbottigliata, soluzioni saline per lenti a contatto). L'infezione corneale è spesso associata all'uso delle lenti a contatto, che rappresenta il fattore di rischio più importante: alcuni studi hanno dimostrato che più dell'80% dei casi di cheratite da *Acanthamoeba* si verificano nei portatori di lenti a contatto¹.

I sintomi classici della cheratite sono: dolore severo sproporzionato rispetto all'esame obiettivo, soprattutto nella fase precoce dell'infezione che si suppo-

ne essere secondario all'infiltrazione perineuronale; altro segno critico è dato alla presenza di infiltrati epiteliali e sottoepiteliali con aspetto dendriforme. La manifestazione tardiva, segno di infezione stromale, è rappresentata da un caratteristico infiltrato stromale ad anello. Spesso si sviluppano erosioni corneali recidivanti, infiltrati ad anello e ascessi corneali che possono portare ad una errata diagnosi di cheratite erpetica. Nei casi più gravi possono svilupparsi ipopion, una sclerite anteriore nodulare o diffusa o una sclerite posteriore. Altri segni sono l'edema palpebrale, l'iniezione congiuntivale, la presenza di Tyndall, secrezione ai fornici e vascolarizzazione corneale.

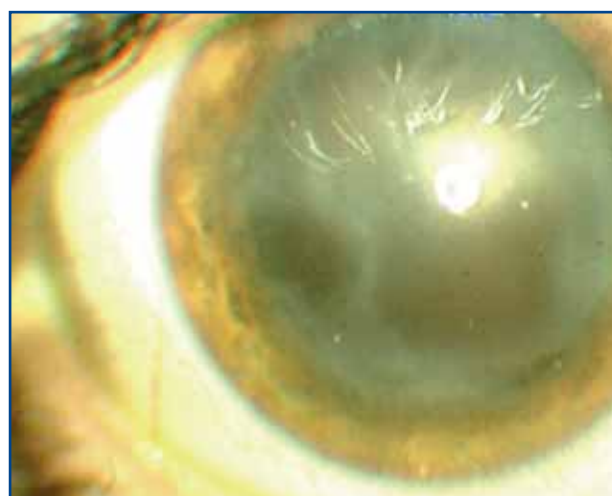
In questi casi è fondamentale ottenere prima possibile una diagnosi di laboratorio²; la terapia precoce aumenta la probabilità di guarigione senza esiti permanenti.

I tessuti prelevati con la biopsia devono essere inviati al laboratorio assieme ai campioni prelevati dal contenitore delle lenti a contatto e dalle soluzioni conservanti, se disponibili. Tutto il materiale deve essere coltivato su un piatto di *Escherichia coli* in agar non nutriente; l'*Acanthamoeba* consuma l'*Escherichia coli* e quindi può essere identificato. La microscopia elettronica è utile per riconoscere le cisti acantamebiche utilizzando la colorazione Gram e Giesma; è possibile, inoltre, diagnosticare l'infezione dei tessuti corneali anche con la microscopia confocale.

Attualmente non esiste una terapia codificata per la cheratite da *Acanthamoeba* ed i farmaci topici^{3,4} utilizzati sono: clorexidina e PHMB che inibiscono la funzione di membrana; diamidi aromatici (esamidine, pentamidine isotionato, propamidine isotionato o Brolene) che inibiscono la sintesi del DNA; antibiotici aminoglicosidi (neomicina e paromomicina) che inibiscono la sintesi di proteine; gli antifungini



Fig 6. Dopo tre mesi (OO) – *After 3 months (OO).*



imidazolici (clotrimazolo, fluconazolo, ketoconazolo, miconazolo).

Per quanto riguarda il nostro caso, avendo avuto certezza dell'infezione da *Acanthamoeba*, abbiamo richiesto ed ottenuto da una casa farmaceutica un collirio a formulazione galenica a base di PHMB al 0,02%⁵. Il PHMB è un composto che viene utilizzato per il trattamento disinfettante dell'acqua e dei materiali per piscine ed è un potente battericida.

Una volta iniziato a somministrare il collirio le condizioni cliniche del paziente sono migliorate considerevolmente e dopo qualche settimana abbiamo ottenuto la completa risoluzione dell'infezione. Durante il trattamento non si sono verificate gravi

manifestazioni di intolleranza al collirio, se non una sensazione di lieve bruciore e irritazione riferita dal paziente dopo l'istillazione.

L'infezione corneale da *Acanthamoeba* dovrebbe essere considerata in ogni soggetto con anamnesi di LAC morbide indossate, scarsa igiene delle LAC e utilizzo eccessivo delle stesse. È molto difficile fare una diagnosi differenziale con la cheratite da herpes simplex o con l'ulcera corneale fungina o batterica, basandosi soltanto sui segni clinici biomicroscopici, per cui la diagnosi eziologica precoce con esame colturale e un trattamento immediato con PHMB, possono portare alla risoluzione dell'infezione corneale da *Acanthamoeba* con esiti non eccessivamente invalidanti.

Case report

A 45-year-old patient came under our observation who was extremely nearsighted and normally wore contact lenses (CL) referring intense pain in both eyes (OO), photophobia and impaired vision for 3 days. The symptoms appeared after having slept without removing the CL, and the patient referred having cleaned the lenses with tap water instead of sterile saline solution the day before the onset of symptoms.

Biomicroscopic examination showed intense bilateral hyperaemia and conjunctival chemosis, abundant muco-purulent material from the fornix, large corneal ulcer by fluorescein staining in addition to irregular margins with accumulation of mucous, necrotic mater at the base of the ulcer, stromal infiltration (with a double ring in OD), diffuse corneal oedema and limbal neovascularization (Figs. 1, 2).

The patient was admitted, and even if topical therapy with antibiotic drops had already been prescribed by another ophthalmologist, we collected a conjunctival swab and corneal scraping for microbial examination. Therapy with antibiotic drops containing vancomycin and ceftazidime was begun immediately, in addition to systemic IV ceftriaxone 2 g/day. Cultural analysis of the storage liquid and the CL themselves was requested.

*After 3 days, the patient was not responding to therapy, and worsening of the clinical profile was evident on day 5; descemetocoele and corneal perforation appeared imminent. On the 6th day after admission, the cultural exams revealed infection with *Acanthamoeba*. Topical therapy with polyhexamethylene biguanide (PHMB) drops in a galenic formulation was administered one drop every 2 hours associated with topical therapy consisting of monodose netilmicin and norfloxacin monodose 4 times/day. Two days after this therapy was started, the clinical situation improved, and by slit lamp a reduction in corneal diameter was observed. In addition, there was reduc-*

tion in the diameter of the corneal ulcer, hyperaemia and conjunctival chemosis, and bilateral reduction of the muco-purulent secretions from the fornix. Subjectively, the patient referred progressive reduction in pain and photophobia in OO.

Four days later the posology was changed to instill topical PHMB (one drop every 4 hours) associated with monodose netilmicin and norfloxacin 4 times/day. After 18 days, the patient had complete resolution of the corneal ulcer and stromal infiltration, retraction of limbar neovascularization and the total disappearance of muco-purulent secretions from the fornix. Based on this, PHMB and antibiotic therapy was suspended. In a paracentral location, leucoma from the infection was apparent (Figs. 3-5).

Three months after the infection, the patient had normal, corrected vision of 2/10 (OO), and resumed employment; biomicroscopy showed the presence of bilateral central-paracentral leucoma in the cornea (Fig. 6).

Discussion

*Acanthamoeba is a unicellular protozoan that can be isolated from a variety of areas, most frequently in dirt and aqueous environments (swamps, swimming pools, large containers or reservoirs, sea water, hot springs, salt water, bottled water, saline solutions for CL). Corneal infection is often associated with the use of CL, and indeed is one of the most important risk factors for the use of CL: some studies have reported that up to 80% of cases of keratitis from *Acanthamoeba* occur in CL wearers¹.*

*One of the classic symptoms of *Acanthamoeba* infection is severe and disproportionate pain upon objective examination, especially during the early stages of infection, which is presumably due to perineuronal infiltration; another critical sign is epithelial and subepithelial infiltration with a dendriform aspect. Successive symptoms, which are a sign of stromal infection, include a characteristic*

ring-shaped stromal infiltrate. Recurrent corneal lesions often occur in addition to ring-shaped infiltrates and corneal abscess that can lead to an erroneous diagnosis of herpetic keratitis. In more severe cases, hypopyon can develop as well as nodular or diffuse anterior/posterior scleritis. Other signs may be palpebral oedema, conjunctival injections, the presence of Tyndall, secretions from the fornix and corneal vascularization.

In such cases it is important to obtain a laboratory diagnosis as soon as possible² since early therapy increases the possibility of recovery without permanent consequences. The biopsies should be sent to the lab together with samples taken from the CL container and the soaking solution, if available. All materials should be cultivated on non-nutrient agar with an overlayer of *Escherichia coli*, as *Acanthamoeba* consumes *Escherichia coli* and allows for its identification. Electron microscopy is also useful to identify *Acanthamoeba* cysts using Gram and Giemsa staining; it is also possible to diagnose infection of corneal tissues with confocal microscopy.

At present there is no consensus therapy for keratitis from *Acanthamoeba*, and the most commonly used topical agents are^{3,4} chlorhexidine and PHMB, which inhibits membrane function; diamide agents (hexamidine, pentamidine isothionate, propamidine isothionate or brolene) that inhibit DNA synthesis; aminoglycoside antibiotics

(neomycin and paromomycin) that inhibit protein synthesis and the imidazolic antifungals (clotrimazole, fluconazole, ketoconazole, miconazole).

In our case, as we had confirmed diagnosis of infection with *Acanthamoeba*, we asked a local pharmaceutical company to prepare a galenic formulation of antibiotic eye drops containing 0.02% PHMB⁵. PHMB is a compound that is used for disinfection of water and materials for swimming pools, and is a potent bactericide. Once administration of these drops was initiated, the clinical conditions of the patient improved considerably, and after a few weeks we obtained complete clearance of the infection. During instillation, no obvious manifestations of intolerance to the drops was noted, and only a slight, transient burning sensation/irritation was referred by the patient.

Corneal infection by *Acanthamoeba* should be considered in all subjects with a history of either wearing and/or excessive use of soft CL, or who refer poor hygiene of the CL. It is difficult to make a differential diagnosis with keratitis, herpes simplex virus or corneal ulcer from bacteria or fungus based solely on biomicroscopic signs. For this reason, prompt etiological diagnosis with microbiological cultures and immediate treatment with PHMB can lead to clearance of corneal infection with *Acanthamoeba* and good clinical outcome.

Bibliografía

- ¹ Khan AO. *Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmol* 2007;114:395.
- ² Kaur H, Maguire LJ, Salomao DR, Cameron JD. *Rapid progression of amebic keratitis 1 week after corneal trauma and 1 year after LASIK*. *Cornea* 2007;26:212-4.
- ³ Lin HC, Hsiao CH, Ma DH, Yeh LK, Tan HY, Lin MY, Huang SC. *Medical treatment for combined Fusarium and Acanthamoeba keratitis*. *Acta Ophthalmol* 2009;87:199-203.
- ⁴ Sansanayudh W, Cevallos V, Porco TC, Margolis TP, Lietman TM, Acharya NR. *Fusarium and Acanthamoeba keratitis: can a single centre detect outbreaks?* *Br J Ophthalmol* 2008;92:720-1.
- ⁵ Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, Ficker L. *Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis*. *Am J Ophthalmol* 2008;145:130-5.