

# Pełzakowe zapalenie rogówki oka – nowe zagrożenie epidemiologiczne

## Acanthamoeba keratitis – the new epidemiological threat

EDWARD HADAŚ, MONIKA DERDA

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pełzaki wolno żyjące z rodzaju *Acanthamoeba* są czynnikiem etiologicznym wielu schorzeń. Wywołują one między innymi zapalenie rogówki oka (AK – *Acanthamoeba keratitis*), ziarniniakowe zapalenia mózgu (GAE – granulomatous amoebic encephalitis) oraz inne stany zapalne tkanek. *Acanthamoeba keratitis* jest schorzeniem, które najczęściej występuje u osób noszących soczewki kontaktowe. Jakkolwiek odnotowuje się je również u osób, które nie noszą soczewek kontaktowych. Liczba zdiagnozowanych przypadków akantamebozy ocznej w USA w ciągu 8 lat wzrosła ponad 8-krotnie. Proporcjonalny wzrost liczby przypadków AK nastąpił również w Polsce. Przypadki te zazwyczaj są późno diagnozowane, a terapia ich jest trudna i rzadko skuteczna. W przypadku zapaleń rogówki wywołanych przez *Acanthamoeba* (AK) brak jest danych epidemiologicznych i jednocześnie brak jest jednolitych standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

**Słowa kluczowe:** *Acanthamoeba* spp., pełzaki wolno żyjące, pełzakowe zapalenie rogówki oka

Free-living amoebae belonging to the genera *Acanthamoeba* are the causative factor of many diseases. Among other things, they cause *Acanthamoeba keratitis* (AK), chronic granulomatous amoebic encephalitis (GAE) and other inflammation of tissues. *Acanthamoeba keratitis* is a condition that usually occurs in contact lens wearers, although it is also noted in people who do not wear contact lenses. The number of diagnosed cases of *Acanthamoeba keratitis* over eight years increased in the U.S. more than 8 fold. The proportional increase in the number of cases of AK is also occurred in Poland. These cases of AK are usually diagnosed late, and the therapy is difficult and rarely successful. In the case of *Acanthamoeba keratitis* there are no uniform standards for diagnostic and therapeutic procedures.

**Key words:** *Acanthamoeba* spp., free-living amoeba, *Acanthamoeba keratitis*

© *Probl Hig Epidemiol* 2013, 94(4): 730-733

www.phie.pl

Nadesłano: 04.11.2013

Zakwalifikowano do druku: 11.11.2013

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr Monika Derda

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Fredry 10, 61-701 Poznań

tel. 61 854 62 37, fax (61)8546231, e-mail: mderda@ump.edu.pl

### Wykaz skrótów

AK – pełzakowe zapalenie rogówki oka

GAE – ziarniniakowe zapalenie mózgu

PAM – pierwotne zapalenie mózgu i opon mózgowych

AP – pełzakowe zapalenie płuc

### Wstęp

Pełzaki należące do rodzajów *Acanthamoeba* są organizmami wolno żyjącymi, rozpowszechnionymi w środowisku oraz doskonale przystosowanymi do różnych warunków środowiskowych [1]. Występują one w postaci dwóch stadiów rozwojowych: trofozoitów oraz cyst odpornych na warunki środowiskowe [2]. Pełzaki te można znaleźć w próbkach gleby, wody, powietrza, a ponadto w urządzeniach klimatyzacyjnych, w wodzie wodociągowej, prysznicach, urządze-

niach sanitarnych, basenach kąpielowych, wykrywane są w osadach oceanicznych, w butelkowanej wodzie mineralnej oraz w płynach do płukania soczewek kontaktowych [3-6].

Formami inwazyjnymi dla człowieka są zarówno cysty, jak i trofozoity pełzaków. Zarażenie następuje najczęściej w ciepłych porach roku i wiąże się z kontaktem z wodą. Do zarażenia może dojść podczas pływania w różnych zbiornikach wodnych, w tym również basenach kąpielowych z chlorowaną wodą. W szczególnych przypadkach zarażenie może nastąpić także poprzez uszkodzoną skórę lub przypadkowo uszkodzoną rogówkę oka np. podczas pracy w ziemi lub zabawy w piasku i wodzie.

Pełzaki wolno żyjące są przedmiotem zainteresowań naukowych nie tylko biologów, lecz również genetyków, mikrobiologów i cytologów. Tak szeroki

krąg osób zajmujących się badaniami rodzaju *Acanthamoeba* wynika przede wszystkim z potencjalnych właściwości patogenicznych pełzaków i wywołanych przez nie chorób. Najistotniejszą i najczęstszą chorobą spowodowaną przez pełzaki jest zapalenie rogówki oka – *Acanthamoeba keratitis* (AK).

Pierwsze przypadki inwazji pełzaków do rogówki oka opisano w 1974 r. [7]. W następnych latach opisano zaledwie kilka przypadków AK. Po roku 1981 zaobserwowano szybki wzrost liczby przypadków zapalenia rogówki, który osiągnął maksimum w 1985 r. Większość przypadków opisano w USA.

W ciągu ostatnich dwóch dekad pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba* stały się znanym i znaczącym czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oka i nowym problemem epidemiologicznym. Przyczyniają się do tego: globalne ocieplenie klimatu i wzrost populacji pacjentów z niedoborami immunologicznymi. Liczba zdiagnozowanych przypadków akantamebozy ocznej w USA wzrosła z 22 w roku 1999 do 170 w roku 2007 [8]. Proporcjonalny wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków AK nastąpił również w Polsce, gdzie dotychczas opisano kilkanaście przypadków u pacjentów klinik okulistycznych [9].

Do tej pory, oprócz USA, przypadki AK opisano w Europie, Australii, Azji i Afryce. Przybliżona liczba zarażeń liczona jest w tysiącach. Większość, bo aż 85-88% przypadków AK związana jest z noszeniem soczewek kontaktowych [10]. Wśród tej grupy 88% przypadków związana jest z noszeniem hydrożelowych soczewek, a 12% z noszeniem sztywnych soczewek. Seal [11] podaje, że prawdopodobieństwo zachorowania na AK w ciągu każdego roku wynosi 1: 30 000 u osób noszących soczewki kontaktowe.

U osób nienoszących soczewek kontaktowych AK jest zazwyczaj późno diagnozowane i w tych przypadkach choroba u większości pacjentów jest w zaawansowanym stadium.

### Objawy *Acanthamoeba keratitis*

Pełzakowe zapalenie rogówki dotyczy zazwyczaj jednego oka. Pierwszymi objawami chorobowymi są: nieostre widzenie, światłowstręt oraz silny ból oka nieproporcjonalny do uszkodzenia rogówki. Pojawia się także obrzęk spojówek i powiek. Pacjenci mają zaczerwienione i zażawione oczy. W przednich warstwach zrębu rogówki występują dyfuzyjne, pierścieniowate lub półksiężycowe nacieki oraz mniej specyficzne nacieki satelitarne. Nacieki pierścieniowate są pojedyncze lub mnogie. Nabłonek pokrywający zrąb rogówki może być nieuszkodzony lub może posiadać punktowe ubytki. W późnej fazie choroby w gałce ocznej pojawia się ropa. Wraz z postępem choroby powiększa się obrzęk rogówki [9].

Główne objawy kliniczne rozpoznane we wczesnej i późnej fazie choroby przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Porównanie objawów klinicznych u pacjentów z *Acanthamoeba keratitis* we wczesnym i późnym stadium choroby. Częstość objawów wyrażona w procentach [9, 12-13]

Table I. Comparison of clinical symptoms in *Acanthamoeba keratitis* patients in early and late course of disease. Frequency of symptoms expressed in % [9, 12-13]

Objawy kliniczne	Wczesne rozpoznanie %	Późne rozpoznanie %
Punktowe zapalenie rogówki	46	21
Wrzód pełzający rogówki	14	4
Utrata nabłonka	38	75
Nacieki okołonnerwowe	57	9
Zapalenie rąbka rogówki	95	96
Nacieki pierścieniowe	19	83
Zapalenie błony naczyniowej oka	5	79

### Diagnostyka

Rozpoznanie inwazji pełzaków z rodzaju *Acanthamoeba* w gałce ocznej następuje z trudnością. Liczne infekcje rogówki spowodowane przez wirusy, grzyby czy bakterie wywołują objawy podobne do zarażenia pełzakami. Bardzo często infekcja oka jest błędnie rozpoznana jako infekcja wywołana przez wirusy *Herpes simplex*.

W przypadku zapaleń rogówki wywołanych przez *Acanthamoeba* brak jest jednolitych standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Najczęstszą metodą diagnostyczną jest posiew wymazu lub zeszkrobin rogówki na podłoże agarowe NN (*non nutrient agar*) pokryte bakteriami [14]. Stosowane są również metody wizualizacji pełzaków w rogówce oka przy zastosowaniu mikroskopu konfokalnego oraz metody immunofluorescencyjne [15-16]. Oprócz ww. metod stosuje się również do wykrywania pełzaków metody molekularne analizy DNA jądrowego i mitochondrialnego oraz metody badania polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych po trawieniu DNA [11].

### Leczenie

Tabela II przedstawia przykładowe sposoby i skuteczność leczenia AK u ludzi na podstawie danych literaturowych [12, 17-20].

Najbardziej skutecznymi preparatami przeciwko pełzakom są chlorheksydyna, dibrompropamidyna, pentamidyna oraz biguanid poliheksametylowy (PHMB). W badaniach *in vitro* wykazano, że PHMB niszczy trofozoity, natomiast chlorheksydyna cysty [21]. Leczenie pełzakowego zapalenia rogówki jest niezwykle trudne i długotrwałe [22]. Seal i wsp. [11, 18] stosując chlorheksydynę (0,02%) i propamidynę (0,1%) zakraplając oko pacjentom co godzinę, przez kilka miesięcy, zakończyli terapię skutecznym

Tabela II. Sposoby i skuteczność leczenia AK u ludzi – na podstawie danych literaturowych  
Table II. Effectiveness of different treatment in humans – based on subject literature

Autor	Liczba pacjentów	Leczenie	Liczba wyleczonych	Przeszczep rogówki	Nawrót choroby
Bacon i wsp. 1993	72	PHMB (biguanid poliheksametylowy) propamidyna	79% 12%	32%	11%
Seal i wsp. 1996	12	Chloroheksydyna + propamidyna	100%	brak danych	brak danych
Hargrave i wsp. 1999	60	Propamidyna + neomycyna-polimyksyna-gramicydyna	83% 12% utrata oka	28%	brak danych
Lim i wsp. 2008	28 23	Chloroheksydyna 0,02% PHMB 0,02%	86% 78%	7% 13%	brak danych

wyleczeniem AK. Niestety w niektórych przypadkach mimo podobnego leczenia obserwowano nawroty choroby [23].

Obecnie nigdzie na świecie nie ma dopuszczonych do obrotu leków skutecznych i bezpiecznych w leczeniu AK. Trofozoity *Acanthamoeba* są wrażliwe na większość chemoterapeutyków takich jak antybiotyki, antyseptyki, leki przeciwgrzybicze, przeciwprwotniacze, przeciwwirusowe i inne. Przewlekłość zarażenia *Acanthamoeba* wiąże się przede wszystkim z obecnością cyst, na które leki te nie mają wpływu [9-11].

### Profilaktyka i nowe trendy w terapii

Z uwagi na powszechność występowania pełzaków wolno żyjących z rodzaju *Acanthamoeba* w środowisku, człowiek jest narażony na częsty kontakt z nimi. Jedynym obecnie skutecznym sposobem uniknięcia zarażenia pełzakami jest zachowanie szczególnej higieny, czystości i sterylności używanych soczewek kontaktowych. Ponadto nie zalecane jest używanie soczewek podczas kąpieli nie tylko w zbiornikach i basenach

kąpielowych, ale również pod prysznicem. Wydaje się również, że zakładanie soczewek bezpośrednio po kąpieli jest również niewskazane, ponieważ nawet w wodzie wodociągowej mogą się znajdować postacie inwazyjne *Acanthamoeba*. Łzy nawilżające gałkę oczną są natomiast doskonałym czynnikiem odkażającym i zabezpieczającym przed zarażeniem.

Leczenie pełzakowego ziarniniakowego zapalenia rogówki oka jest bardzo trudne i nie zawsze skuteczne. Większość leków wykazuje wysoką toksyczność dla człowieka, wywołując reakcje niepożądane. Z tego powodu poszukuje się alternatywnych propozycji nadających się do zastosowania w przypadku AK. Od kilku lat wzrosło zainteresowanie roślinami, których metabolity wtórne mogą wykazywać potencjalne właściwości pełzakobójcze lub pełzakostatyczne. Substancje o takich właściwościach izolowano z roślin takich jak: *Rubus chamaemorus*, *Pueraria lobata*, *Solidago virgaurea*, *Solidago graminifolia*, *Arachis hypogaea* L., *Curcuma longa* L. czy też *Pancreatum maritimum* L., które w przyszłości mogłyby zastąpić obecnie stosowane terapie [24-27]

### Piśmiennictwo / References

- Stockman LJ, Wright CJ, et al. Prevalence of *Acanthamoeba* spp. and other free-living amoebae in household water, Ohio, USA 1990-1992. *Parasitol Res* 2011, 108(3): 621-627.
- Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16(2): 273-307.
- De Jonckheere JF. Ecology of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991, 13(Suppl 5): S385-387.
- Mergeryan H. The prevalence of *Acanthamoeba* in the human environment. *Revi Infecti Dis* 1991, 13(Suppl.5): 390-391.
- Szenasi Z, Endo T, et al. Isolation, identification and increasing importance of "free-living" amoebae causing human disease. *J Medi Microbiol* 1998, 47(1): 5-16.
- Visvesvara GS, Stehr-Green J. Epidemiology of free-living ameba infections. *J Protozool* 1990, 37(4): 25S-33S.
- Naginton J, Watson PG, et al. Amoebic infection of the eye. *Lancet* 1974, 2(7896): 1537-1540.
- Yoder JS, Verani J, et al. *Acanthamoeba* keratitis: the persistence of cases following a multistate outbreak. *Ophthalmic Epidemiol* 2012, 19(4): 221-225.
- Kosik-Bogacka D, Czepita D, Łanocha N. Pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba* jako czynnik etiologiczny zapalenia rogówki oka. *Klin Oczna* 2010, 112(4-6): 161-164.
- Dart JK, Saw VP, Kilvington S. *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009, 148(4): 487-499.
- Seal DV. *Acanthamoeba* keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye* 2003, 17(8): 893-905.
- Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, et al. A review of 72 consecutive cases of *Acanthamoeba* keratitis, 1984-1992. *Eye* 1993, 7: 719-725.
- Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related *Acanthamoeba* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2000, 84(10): 1103-1108.

14. Borin S, Feldman I, et al. Rapid diagnosis of Acanthamoeba keratitis using non-nutrient agar with a lawn of *E. coli*. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013, 3(1): 40.
15. Aniśko-Słomińska J, Słomiński M, Lipowski P. Mikroskopia konfokalna rogówki. *Mag Lek Okul* 2011, 5(6): 309-313.
16. Kokot J, Dobrowolski D i wsp. Nowe podejście do diagnostyki i leczenia zapaleń rogówki wywołanych przez *Acanthamoeba* sp. *Klin Oczna* 2012, 114(4): 311.
17. Seal D, Hay J, et al. Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamide. *Eye* 1996, 10(4): 413-421.
18. Seal DV, Hay J, Kirkness CM. Chlorhexidine or polyhexamethylene biguanide for Acanthamoeba keratitis. *Lancet* 1995, 345(8942): 136.
19. Hargrave SL, McCulley JP, Hussein Z. Results of a trial of combined propamide isethionate and neomycin therapy for Acanthamoeba keratitis. *Brolene Study Group. Ophthalmol* 1999, 106(5): 952-957.
20. Lim N, Goh D, Bunce C. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 2008, 145(1): 130-135.
21. Hammersmith KM. Diagnosis and management of Acanthamoeba keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006, 17(4): 327-331.
22. Kaiserman I, Bahar I, et al. Prognostic factors in Acanthamoeba keratitis. *Can J Ophthalmol* 2012, 47(3): 312-317.
23. Butler TK, Males LP, et al. Six-year review of Acanthamoeba keratitis in New South Wales, Australia: 1997-2002. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, 33(1): 41-46.
24. Derda M, Hadaś E, Thiem B. Plant extracts as natural amoebicidal agents. *Parasitol Res* 2009, 104(3): 705-708.
25. Derda M, Hadaś E, et al. *Tanacetum vulgare* L. as a plant with potential medicinal properties for Acanthamoeba keratitis. *Now Lek* 2012, 81(6): 620-625.
26. El-Sayed NM, Ismail KA, et al. In vitro amoebicidal activity of ethanol extracts of *Arachis hypogaea* L., *Curcuma longa* L. and *Pancreaticum maritimum* L. on Acanthamoeba castellanii cysts. *Parasitol Res* 2012, 110(5): 1985-1992.
27. Tepe B, Malatyali E, Degerli S, et al. In vitro amoebicidal activities of *Teucrium polium* and *T. chamaedrys* on Acanthamoeba castellanii trophozoites and cysts. *Parasitol Res* 2012, 110(5): 1773-1778.