



Esben Nielsen
Øjenafdeling J
Aarhus Universitets-
hospital



Jesper Hjortdal
Øjenafdeling J
Aarhus Universitets-
hospital



Anders Ivarsen
Øjenafdeling J
Aarhus Universitets-
hospital

Atypisk keratit: Nye muligheder for tidlig diagnostik kan føre til milde forløb

Indledning

Hermed følger et klinisk orienteret resumé over de vigtigste typer af atypisk keratit samt en orientering om forbedrede diagnostiske muligheder på området med udvikling af PCR analyse og konfokal mikroskopi.

Diagnosetidspunktet er afgørende ved disse tilstande. Ofte diagnosticeres disse tilstande sent, og behandlingsforløbet er kompliceret og langvarigt med tvivlsom prognose. En diagnose i tidlig fase kan imidlertid medføre anderledes milde forløb med bedre behandlingsrespons og prognose.

Akanthamøbe keratitis

Generelt

Acanthamoeba er en encellet organisme, der findes overalt. Akanth-

amøben eksisterer i en aktiv amøboid livsform, kaldet *trophozoit* og en dormant cystisk livsform, hvoraf den sidstnævnte sikrer organismen en ekstraordinær modstandsdygtighed mod ydre påvirkninger. Som billede på dette kan nævnes, at der i vores laboratorium er set *acanthamoebecyster*, der har overlevet i en 70 % methanol opløsning¹. Denne modstandsdygtighed gør behandling vanskelig.

Forekomst

Incidensen er 0,15-1,4 pr million. 85-88 % af tilfælde med *acanthamoebekeratitis* udgøres af kontaktlinse-brugere. De resterende 12-15% er oftest relateret til traume med organisk materiale.

Klinik og symptomer

Symptomer på *acanthamoebekeratitis* er i høj grad afhængig af infektionsstadiet. Klinisk kan man opdele infektionen i tidligt stadium og sen stadium.

Tidligt stadium: epiteliel infiltration

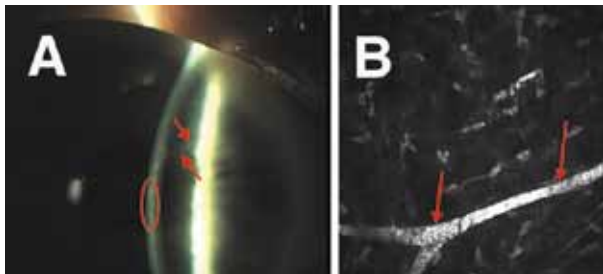
Tidsramme: ca. 0-4 uger.

Subjektivt:

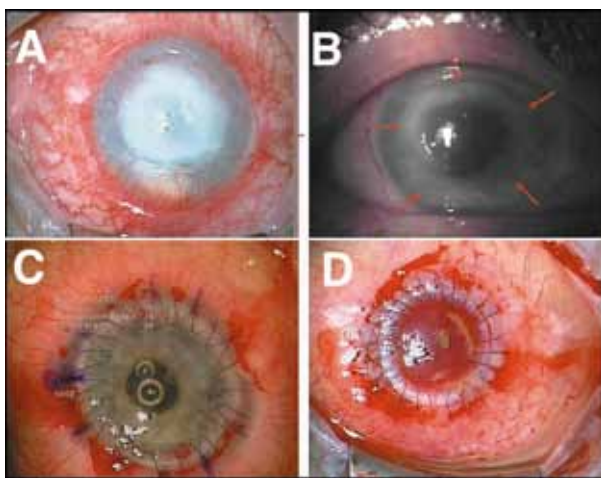
Der ses ikke nødvendigvis smerter på dette tidspunkt, og diskret irritationsfølelse kan være eneste klage.

Objektivt:

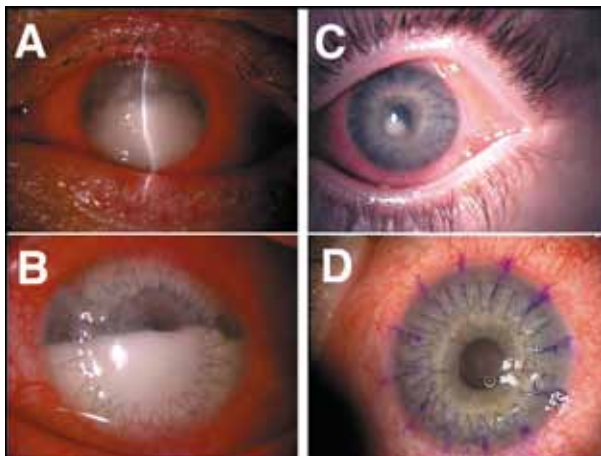
Kornea ses med subepitelielle infiltrater, der kan samle sig i et dendritisk mønster. Der kan lejlighedsvist ses stromale strengformede elementer omgivet af diskret reaktion – et fænomen kaldet *radierende neuritis* eller *perineural inflammation*.



Billede 1:
A: Spaltelampefoto. Pile angiver radierende perineurit. Cirkel angiver område med subepitelielle infiltrater. B: Konfokal mikroskopi af samme element, der ses at være en fortykket stromal nerve.



Billede 2:
Spaltelampefotos. A: Tæt hvidt ringinfiltrat. B: Røde pile angiver mindre tæt ringinfiltrat. C og D viser to eksempler på nødtransplantation á chaud.



Billede 3:
Spaltelampefotos fra 2 cases med *fusarium solani* keratitis. A og B (samme patient): Der ses stort hvidt infiltrat, og recidiv af *fusarium* infiltration efter transplantation. C og D (samme patient): infiltrat og forhold efter penetrerende transplantation.

Dette er et patognomisk tegn på akanthamøbe keratitis. Disse strenge er nerver med omgivende inflammation (Billede 1).

Forløb:

Lykkes det at stille diagnosen tidligt, kan man se et benigt for-

løb med normalisering af visus og symptom frihed efter få måneders behandling. Såfremt akanthamøbecysterne ikke er penetreret under epitel niveau, kan debridement være kurativt.

Sen-stadie: Stromal infiltration

Tidsramme: ca. > 1 mdr. efter symptomdebut.

Subjektivt:

Der er på dette tidspunkt oftest tilkommet svære smerter og udtalt lysfølsomhed. Patienterne kan fremtræde udtrættede, og enkelte plæderer for at få øjet fjernet.

Objektivt:

Øjet fremtræder svært inflammatorisk. Der dannes et infiltrat i kornea, der oftest antager en ringlignende form – et ringinfiltrat. Ringinfiltratet kan variere i tæthed fra at være ganske hvidligt til mere diffust og klart. (Billede 2, a og b)

Forløb:

Her er forløbet ganske alvorligt og særdeles langvarigt. Behandlingen strækker sig fra adskillige måneder til flere år. I dette tidsrum er patienter ofte betydeligt generet. Flere forløb ender ultimativt med nødtransplantation af kornea á chaud. (Billede 2, c og d)

Behandling

Der anvendes propamidin dråber (Brolene, sanofi-aventis, UK) x 4 dagligt og polyhexamethylen biguanid (PHMB, 0,2% formulering, magistrel fremstilling, Aarhus Universitetshospital) dråber x 1 i timen.

Svampekeratitis

Generelt

Keratitis som følge af svamp skyldes ofte skimmelsvamp, hvoraf de fleste tilfælde udgøres af *fusarium solani*, efterfulgt af *aspergillus fumigatus*. Keratitis som følge af gærsvamp (*candida albicans*) er mindre hyppig².

Forekomst

Svampe er en sjælden årsag til mikrobiel keratitis i vort skandinaviske tempererede klima, mens det er almindeligt forekommende i tropiske egne, hvor svamp udgør 30-62 % af

alle tilfælde med mikrobiel keratit. Infektionen er oftest relateret til kontaktlinse-brug og traumer med organisk materiale.

Klinik og symptomer

Subjektivt:

Symptombilledet adskiller sig ikke afgørende fra mere almindelige former for keratit.

Objektivt:

Klassisk er svampeinfiltratet beskrevet som hvidt med irregulære, fjeragtige kanter og satellit elementer. I praksis varierer det kliniske billede dog betragteligt, og det er vanskeligt at adskille svampeinfiltrater fra infiltrater af anden mikrobiel genese (Billede 3).

Forløb

Typisk kan ses et mildt indledende forløb, der strækker sig over flere uger, indtil symptomer og objektive fund tager til. Infektionen udvikler sig relativt langsomt i starten.

Infektion med *Fusarium solani* er særlig alvorlig. De seneste fire

tilfælde af *fusarium* keratit i vores afdeling krævede alle penetrerende keratoplastik á chaud. I et tilfælde var det nødvendigt at foretage transplantation to gange for at få ro i øjet, og i et andet tilfælde blev enukleation nødvendig.

Infektion med *aspergillus fumigatus* og *candida albicans* har oftest et mere benignt forløb og responderer bedre på behandlingen.

Behandling

Der behandles med amphotericin B dråber, og i udvalgte tilfælde anvendes tillige tbl. voriconazol (Vfend). Disse midler anvendes til både skimmel (uanset subtype) og gærsvamp.

Diagnostik

Podninger

Akanthamøben kan diagnosticeres ved hjælp af dyrkninger. Her skal dog anvendes specielle substrater og laboratorieprotokoller. Denne metode anvendes ikke i vores klinik. Sensitiviteten af dyrkninger er rapporteret til 50-57 %³.

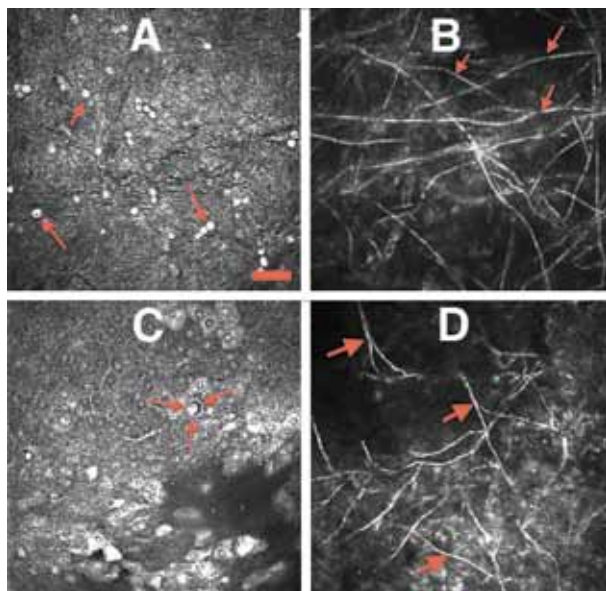
Skimmelsvampe diagnosticeres ud fra dyrkning af svampe på specielle vækstmedier. Svampene vokser langsomt, og sensitiviteten af prøverne er lav. I vores seneste opgørelser af verificerede tilfælde med skimmelkeratitis var 6/17 (35 %) podninger positive, heraf 5/8 (62.5 %) podninger fra vores laboratorium alene. Gennemsnitlig tid fra symptomdebut til diagnose var 41 dage. Disse tal stemmer overens med litteraturen på området⁴⁻⁶.

Konfokal mikroskopi

Konfokal mikroskopi er en non-invasiv, billeddannende undersøgelse, der genererer histologi-lignende billeder af et område på 400x400 μm med en opløsning på 1 μm . (Billede 4). Dette muliggør direkte visualisering af strukturer, der er større end



Billede 4:
Eksempel på hvordan konfokal mikroskopi udføres. Patientens kornea kommer i kontakt med en plastikhætte via en viskøs væske som koblingsmateriale. Der anvendes dråbe anæstesi med oxybuprocain 0.4 %. Mikroskopet er en HRTIII-RCM enhed med tilhørende joystick (prototype).



Billede 5:
Konfokal mikroskopi.
Billeder er 400 x 400 μm . Rød barre angiver 50 μm . A og B: Acanthamøbecyster angivet med røde pile. C og D: Svampehyfer angivet med røde pile.

et par μm såsom akanthamøber og svampehyfer (billede 5). Konfokal mikroskopi har været positiv i 80 % af tilfælde med akanthamøbe keratit og 88 % af tilfældene med skimmelkeratit.

Selvom det konfokale mikroskop kan give en umiddelbar diagnose

FAKTA

Tidlig stadie akanthamøbe-keratit

- ikke nødvendigvis smerter
- dendritika tegning
- radierende perineurit / perineural inflammation

Sen-stadie akanthamøbe-keratit

- Ringinfiltrat
- Stærke, kroniske smerter

Dendritika tegning ved kontaktlinse-associeret keratitis = akanthamøbekeratit til andet er bevist

uden forsinkelse, er der omstændigheder, der gør teknologien mindre udbredt. For det første er apparaturet dyrt – prisen er i omegnen af 500.000 DKR. For det andet mangler man en konsensus omkring tolkningen af billeder, hvilket betyder at resultaterne i høj grad bliver afhængige af operatørens erfaring. En konsensus omkring billedtolkning er imidlertid ved at blive udarbejdet, hvilket forventes at lette indføringen i teknikken betragteligt fremover.

Polymerase-chain-reaction

Polymerase-chain-reaction (PCR) analyse har siden 2010 været tilgængelig som undersøgelse på Statens Serum Institut. Der undersøges for tilstedeværelsen af akanthamøbe specifikt DNA. Sensitivitet og specificitet rapporteres til hhv. 84-94% og 99% (3). Falsk negative prøver er set i flere nylige tilfælde, og en negativ prøve udelukker ikke tilstedeværelsen af akanthamøber.

PCR undersøgelse for svampespecifikt DNA kan også foretages, og der er rapporteret om sensitivitet på

FAKTA

Svampekeratit

- mildt/ "sløvt" indledende forløb
- kan ikke skelnes klinisk fra almindelige former for keratit
- meget lav sensitivitet på dyrkninger

Svampekeratit er vanskelig at diagnosticere uden konfokal mikroskopi

70-93 % og specificitet på 43-57% (7-8). Den lave specificitet skyldes høj forekomst af falsk positive svar. Metoden anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark.

Histologi

Diagnostisk kan udføres histologisk vævsanalyse på korneale biopsier. Dette udføres kun yderst sjældent af hensyn til den risiko, der er forbundet med indgrebet.

Konklusion

Atypisk keratitis er ofte forårsaget af akanthamøber og skimmelsvampe. Begge former for keratit er synstruende, og forbundet med komplicerede og langvarige behandlingsforløb. Prognosen er dårlig.

Forbedret diagnostik i senere år giver nu mulighed for at opnå diagnose i tidlig fase af disse tilstande, hvilket kan føre til milde forløb med god prognose.

For at øge chancen for tidlig diagnostik anbefales henvisning til højt specialiseret øjenafdeling inden for to uger efter symptomdebut hos patienter med behandlingssvigt og negative podninger.

Referencer: www.ofthalmolog.com

Referencer

1. Laboratorieforskning udført af Mattias Kiel Nielsen, læge, Øjenafdeling J, Aarhus Universitetshospital.
2. Keay et al. Clinical and microbial characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001-2007: A multicenter study. *Ophthalmology* 2011;118:920-926.
3. Dart JKG, Saw VPJ, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009;148:487-99.
4. Chang P HY, Chodosh J. Diagnostic and therapeutic considerations in fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2011;51(4):33-42
5. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:321-327
6. Keay L, Edwards K, Naduvilath T et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006;113:109-116
7. Vengayil S, Panda A, Satpathy Get al. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: A prospective evaluation of its efficacy and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:152-156
8. Tananuvat N, Salakthuantee K, Vanittanakom N et al. Prospective comparison between conventional microbial work-up vs PCR in the diagnosis of fungal keratitis. *Eye (Lond).* 2012 Oct;26(10):1337-43