

QUERATITIS POR *FUSARIUM OXYSPORUM*.

CASO 652

Mujer de 60 años que presenta como antecedentes una intervención de cataratas en ambos ojos en enero de 2014, desarrollando días después una úlcera corneal herpética en el ojo izquierdo, por la que recibió tratamiento antiviral, parches de membrana amniótica e injerto de esclera, de forma consecutiva.

En octubre de 2014 se presentó en urgencias del hospital con una úlcera corneal perforada en el ojo izquierdo. Se obtuvo material de biopsia de la úlcera que se envió al Servicio de Microbiología. En el examen directo con KOH se observaron micelios tabicados. La muestra se sembró en placas de agar sangre y agar Sabouraud cloranfenicol que se incubaron a 35°C y 28°C respectivamente. Se inició tratamiento tópico con natamicina 5% y voriconazol 1%, y oral con voriconazol 400 mg/día.

A los cinco días de incubación, en los medios de cultivo crecieron múltiples colonias de un hongo micelial hialino. En el examen microscópico de una colonia se observaron hifas tabicadas, microconidios sobre fiálides y macroconidios fusiformes multiseptados. El estudio de la sensibilidad a anfotericina B y voriconazol se realizó por Etest, en placas de agar RPMI. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) de ambos antifúngicos después de 48 horas de incubación a 35°C fueron ≥ 32 mg/L.

A pesar del tratamiento antifúngico y un posterior trasplante de córnea, el absceso corneal evolucionó a panoftalmitis y se requirió la evisceración del ojo afectado y colocación de una prótesis.

¿Cuáles son los agentes que con mayor frecuencia causan queratitis micótica y sus características diferenciales?

Según la presentación clínica y los factores de riesgo se distinguen dos tipos de queratitis micótica: la queratitis por hongos filamentosos y la producida por levaduras, más frecuentemente especies de *Candida*.

Las úlceras corneales por hongos filamentosos son más frecuentes en climas tropicales y subtropicales con elevada humedad ambiental relativa. Las especies de *Fusarium*, *Aspergillus*, *Curvularia*, *Scedosporium*, *Paecilomyces* y otros phaeohyphomycetes son los principales agentes causales, pero se han implicado múltiples especies fúngicas. El trauma por elementos telúricos, incluso polvo, y restos vegetales o de origen animal producen abrasión del epitelio corneal y permiten la implantación de los conidios fúngicos en el estroma corneal, con posterior invasión fúngica. Otros factores de riesgo incluyen cirugía ocular, enfermedad de la superficie ocular, uso previo de corticoides tópicos o sistémicos y el uso de lentes de contacto. Suelen presentarse como úlceras de bordes irregulares, levantados y firmes, con hifas que se extienden más allá de dichos bordes, con infiltrados estromales granulares multifocales de color blanco grisáceo.

Las queratitis por *Candida* spp. son más frecuentes en climas templados. Los factores predisponentes

son: deficiente secreción lagrimal, defectos de cierre palpebral, inmunosupresión y alteraciones del epitelio corneal por queratitis vírica o lentes de contacto. La presentación clínica es más similar a las queratitis bacterianas, con un defecto epitelial evidente, un infiltrado más discreto y una progresión más lenta.

¿Cómo se identifica el hongo que causó la queratitis micótica del caso?

Las características fenotípicas macroscópicas y microscópicas del hongo permitieron la identificación de la especie causal.

En el cultivo en placas de agar patata dextrosa, las colonias crecieron rápidamente, presentando un micelio aéreo blanco y algodonoso y color púrpura en el reverso (figura 1). Al microscopio se observaron abundantes microconidios elipsoidales a cilíndricos, rectos o curvados, dispuestos en masas sobre fiálides laterales cortas (<14 μm) y cilíndricas; macroconidios con 3-5 septos, ligeramente curvados, con el extremo apical en punta; y clamidosporas (figura 2). El hongo se identificó como *Fusarium oxysporum*, y la identificación se confirmó en la Unidad de Micología del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda.

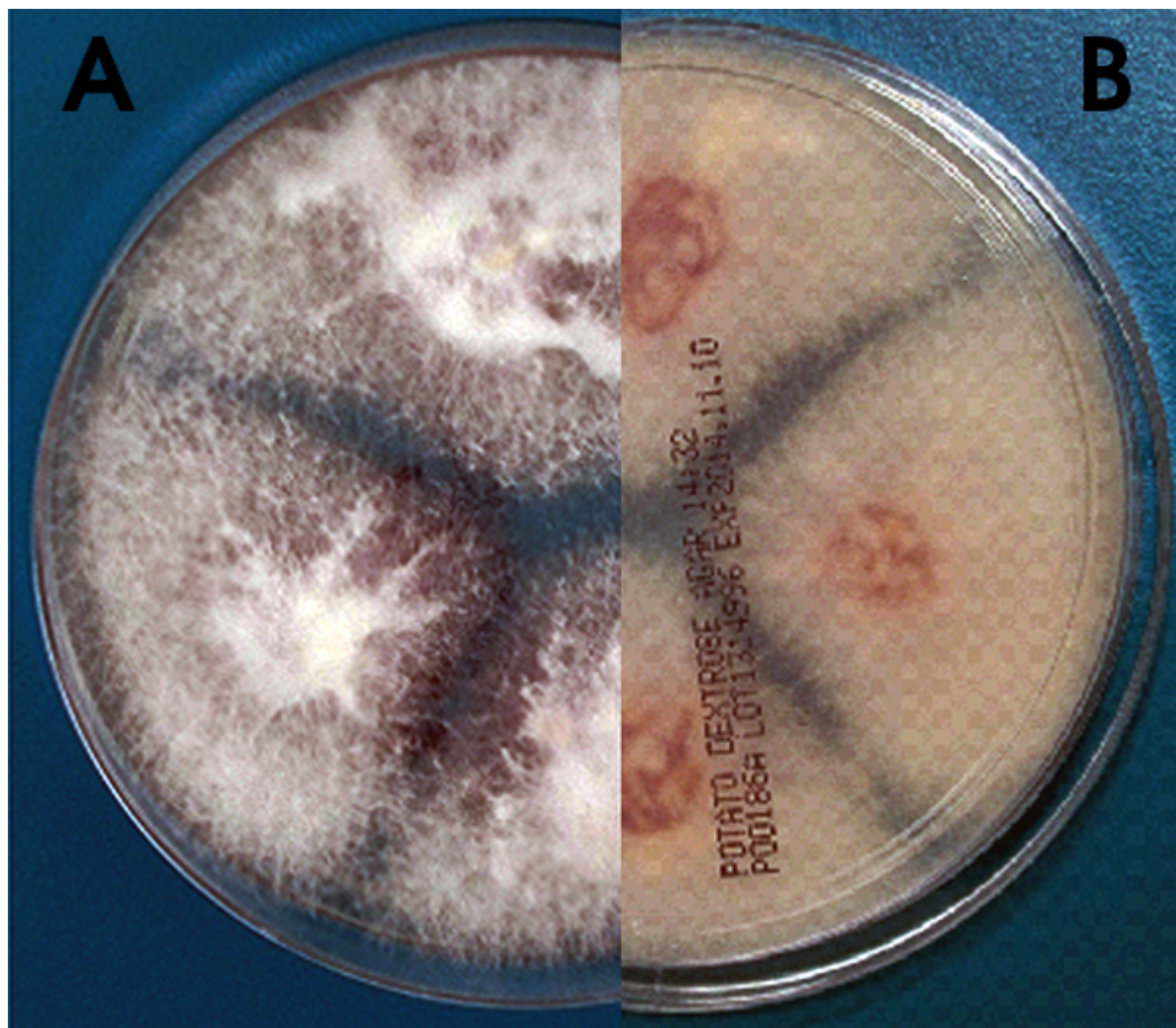


Figura 1. Morfología macroscópica de *Fusarium oxysporum*. A) anverso y B) reverso de las colonias en placa de agar patata dextrosa, después de 7 días de incubación a 28°C.

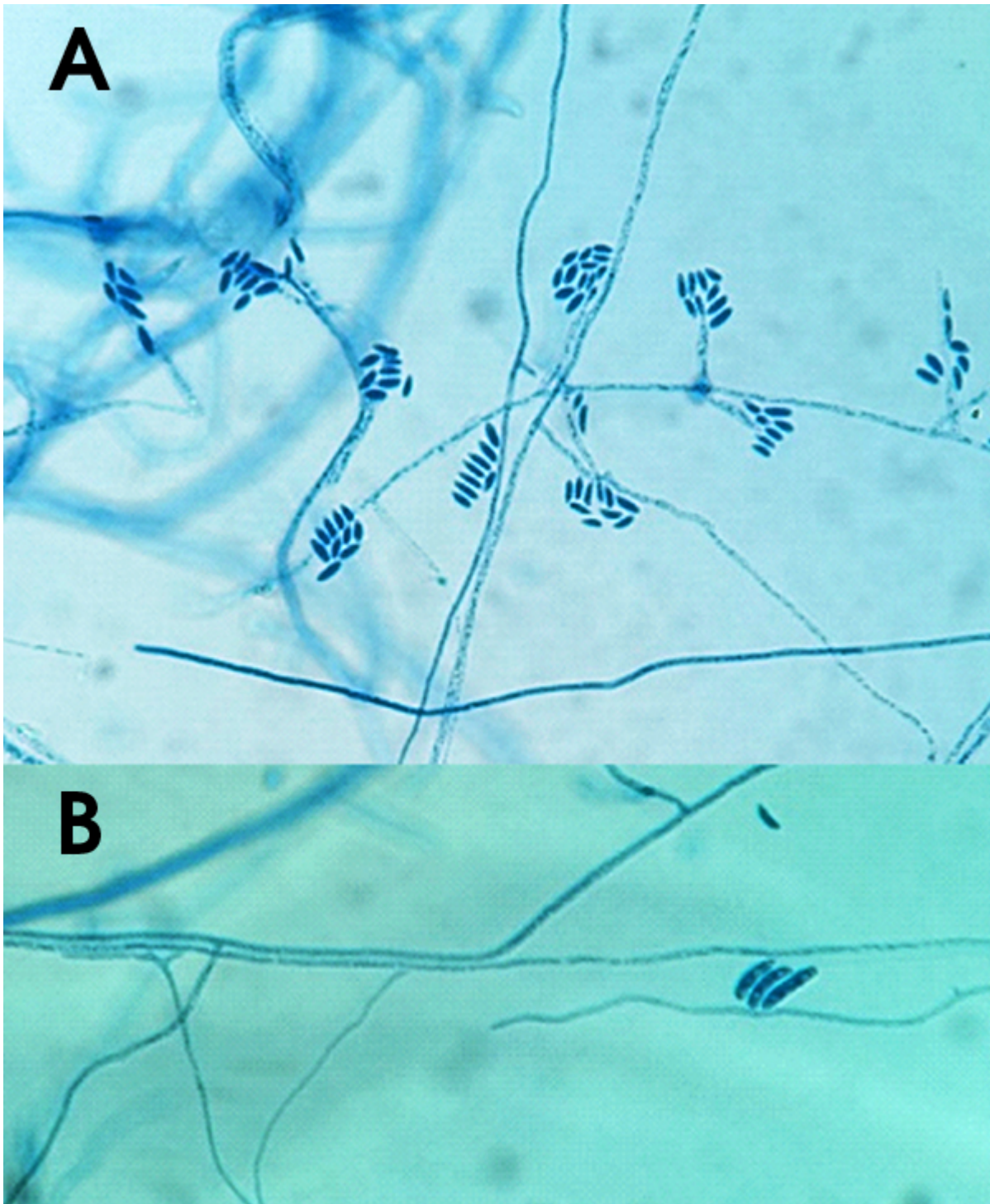


Figura 2. Morfología microscópica de *Fusarium oxysporum* en preparación con azul de lactofenol de un cultivo en agar patata dextrosa, después de 7 días de incubación a 28°C. A) Microconidios sobre monofiálides. B) Macroconidios (200x).

¿En este caso, cuál pudo ser la puerta de entrada del hongo causal?

F. oxysporum es un hifomiceto hialino patógeno habitual de plantas y que puede encontrarse también en el suelo.

Los hongos filamentosos no penetran el epitelio corneal intacto y por tanto el trauma es el principal factor predisponente y está presente en el 40-60% de los pacientes.

La paciente se dedicaba ocasionalmente a la jardinería, por lo que la exposición a restos vegetales pudo ser la puerta de entrada del hongo, facilitada por una lesión herpética residual posterior a la cirugía de cataratas.

¿Cuál es el actualmente el tratamiento antifúngico recomendado de la queratitis micótica?

El tratamiento antifúngico de una queratitis micótica se basa inicialmente en los hallazgos del examen microscópico directo, si son inequívocos y consistentes con la evaluación clínica.

Si se observan hifas, la natamicina tópica (5%) es el fármaco de elección y la anfotericina B (0,15%) o el voriconazol (1%) tópicos, son alternativas. Si se observan levaduras, se prefiere terapia tópica con anfotericina B (0,15%), fluconazol (1%) o voriconazol (1%). Si se desconoce el agente causal se puede iniciar el tratamiento con voriconazol y natamicina tópicos o voriconazol y anfotericina B tópicos.

Se recomienda la administración antifúngica sistémica coadyuvante al tratamiento tópico en casos de compromiso de la cámara anterior, úlceras grandes y profundas, y fracaso del tratamiento tópico inicial cuando el germen ya ha sido identificado.

Se ha observado que los casos por *Fusarium* responden mejor a natamicina que a voriconazol, mientras que los casos de queratitis micótica por hongos distintos de *Fusarium* responden de forma similar a natamicina que a voriconazol.

La respuesta clínica se produce lentamente, en un periodo de semanas de terapia antifúngica. Los raspados negativos durante el tratamiento no siempre indican que el hongo se ha erradicado, por tanto la terapia debería mantenerse al menos 6 semanas.

¿Son útiles las pruebas de sensibilidad a antifúngicos para guiar el tratamiento de una queratitis micótica por *Fusarium*?

Cuando se estudió la actividad *in vitro* de natamicina y voriconazol frente a aislados de hongos

filamentosos productores de queratitis micótica, los aislados de *Fusarium* presentaron las CMI de voriconazol más altas en relación a otros hongos filamentosos productores de queratitis. Cuando se evaluó la relación entre la CMI y la respuesta clínica, la sensibilidad disminuida a natamicina se asoció con un aumento del tamaño del infiltrado o úlcera y una mayor probabilidad de perforación.

Aunque actualmente no existen puntos de corte clínicos para considerar un aislado de *Fusarium* como sensible o resistente, los ensayos de sensibilidad a los antifúngicos pueden ayudar a guiar la terapia de la queratitis micótica por *Fusarium*, siempre que se realicen en un corto espacio de tiempo.

Nuestro aislado presentó una CMI ≥ 32 mg/L de anfotericina B y de voriconazol por Etest. La sensibilidad del aislado por el método de microdilución en caldo para hongos formadores de conidios (EUCAST, 2008), realizada en la Unidad de Micología del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, resultó en una CMI de anfotericina B de 2 mg/L y de voriconazol de 8 mg/L. Estos datos confirman una mayor sensibilidad del aislado a anfotericina B que a voriconazol. Aunque no se estudió la sensibilidad a natamicina, podemos suponer que fue similar a la de anfotericina B, ya que ambos antifúngicos pertenecen a la familia de los polienos.

Bibliografía

De Hoog GS, Guarro J, Gené J, et al. Atlas of Clinical Fungi. (2nd). ASM Press. Washington, DC. 2001.

Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 210-20.

Caso descrito y discutido por:

María Teresa Durán Valle y Mario David Ruíz Bastián

Servicio de Microbiología

Hospital Universitario de Móstoles

Móstoles, Madrid.

mteresa.duran@salud.madrid.org

Palabras Clave: Queratitis, *Fusarium*