



## Queratitis micótica por *Aspergillus flavus* asociada a uso de lente de contacto. Informe de un caso

Beatriz Alvarado-Castillo,\* Leticia Vázquez-Maya,\*  
Guadalupe Tenorio,\* Alexandro Bonifaz,\*\* Abelardo A Rodríguez-Reyes\*\*\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 52 años con diagnóstico de queratitis micótica producida por un hongo filamentosos (*Aspergillus flavus*), con los factores predisponentes de vivir en clima tropical y uso de lente de contacto. Fue tratada con antifúngicos tópicos y orales e injerto de membrana amniótica. A pesar del manejo, evolucionó a perforación corneal que requirió queratoplastia penetrante. Se logró conservación de globo ocular y visión; actualmente se encuentra en espera de cirugía de catarata.

**Palabras clave:** Queratitis micótica, *Aspergillus flavus*, lente de contacto, queratoplastia penetrante, voriconazol.

### ABSTRACT

We present a case of a 52-year-old woman. She developed mycotic keratitis produced by a filamentous fungi (*Aspergillus flavus*), with the risk factors of living in a tropical climate and wear of contact lens. We administered topical and systemic antifungal and she needed amniotic membrane transplant. In spite of treatment, it evolved to corneal perforation, requiring penetrating keratoplasty. The vision and the eye globe were conserved. Nowadays she is awaiting cataract surgery

**Key words:** Mycotic keratitis, *Aspergillus flavus*, contact lens wear, penetrating keratoplasty, voriconazole.

### INTRODUCCIÓN

Los hongos son una causa poco frecuente de queratitis en países con clima templado y regiones industrializadas; sin embargo, constituyen un problema en las zonas rurales de los países con clima tropical y subtropical.<sup>1</sup> Las queratitis micóticas son un problema oftalmológico importante debido a su curso prolongado, dificultades especiales de diagnóstico y la necesidad de terapia específica.<sup>2</sup> Puede presentarse a cualquier

edad, pero el periodo de mayor incidencia coincide con el periodo de máxima actividad, generalmente en personas jóvenes y sanas que trabajan en ambiente rural.<sup>3</sup> La mayor parte de queratitis producidas por hongos filamentosos son debidas a *Fusarium spp* y *Aspergillus spp*.<sup>4</sup> En los últimos años se ha reportado un brote de queratitis fúngica asociada al uso de lente de contacto, específicamente por el género *Fusarium*,<sup>5-6</sup> siendo *F. solani* el que se aísla con mayor frecuencia, ya que al parecer tiene una especial afinidad por la córnea. La especie de *Aspergillus* que se aísla con mayor frecuencia en las queratitis fúngicas es *A. fumigatus*, otras especies importantes son *A. flavus* y *A. niger*.<sup>4</sup>

Los hongos no pueden penetrar el epitelio corneal y la capa de Bowman intactos, por lo que la invasión corneal es secundaria a una abrasión epitelial o a un defecto epitelial persistente;<sup>7,8</sup> tienen como factores de riesgo para

\* Servicio de Oftalmología, Hospital General de México (HGM).

\*\* Departamento de Micología, HGM.

\*\*\* Servicio de Patología Oftálmica, Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP. Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes".

su presentación el antecedente de algún traumatismo, generalmente con material vegetal<sup>9</sup> o enfermedad crónica de la superficie ocular. Otros factores de riesgo que se han visto relacionados son el uso crónico de esteroides tópicos y antibióticos de amplio espectro,<sup>7</sup> uso de lentes de contacto<sup>10</sup> y enfermedades sistémicas que cursen con algún tipo de inmunosupresión.

La queratitis micótica es una condición potencial de ceguera, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno son un reto. El propósito de este reporte es dar a conocer el caso de una paciente con diagnóstico de queratitis micótica por *Aspergillus flavus*, informar sus características clínicas, factores predisponentes, hallazgos histopatológicos y el reto que enfrentamos en su manejo al presentar una evolución insidiosa a pesar del tratamiento con diferentes antimicóticos.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

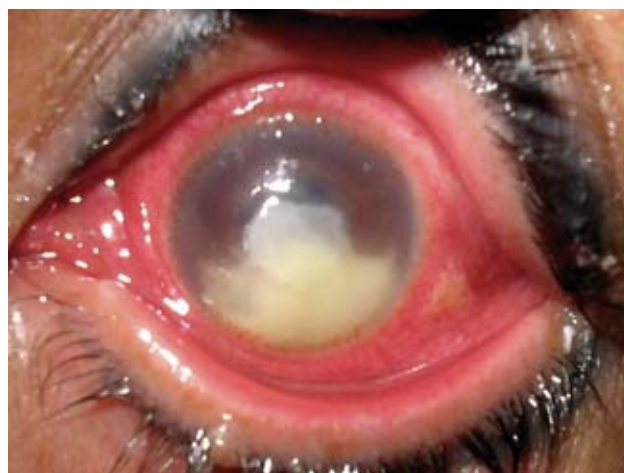
Paciente femenina de 52 años de edad, residente de Cancún Quintana Roo (selva), sin antecedentes sistémicos de importancia. Uso de lentes de contacto por ametropía 12 horas al día durante aproximadamente 20 años. Inició tres semanas previo a valoración por el Servicio de Oftalmología de nuestro hospital, con enrojecimiento y dolor ocular izquierdo, fue valorada de primera instancia por médico general quien inició manejo con cloramfenicol tópico; dos días después fue valorada por oftalmólogo local quien diagnosticó úlcera corneal y solicita realizar frotis y cultivo de fondos de saco conjuntival. El microorganismo aislado fue *Staphylococcus albus* con reporte para hongos negativo. Se inició manejo con moxifloxacino 0.05%, natamicina 5% y ciclopentolato; al no presentar mejoría clínica se inició manejo con aciclovir sistémico y tópico. Del cultivo de solución (aparentemente del estuche) y lente de contacto se obtuvo un primer reporte con desarrollo de *Enterobacter aerogenes*.

Tres semanas después del inicio de la sintomatología, debido a la gravedad del cuadro clínico, la paciente se trasladó a la Ciudad de México en donde fue valorada por el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México.

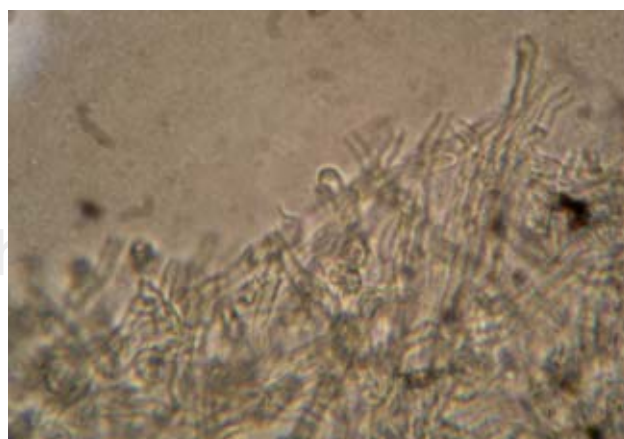
En la exploración oftalmológica se encontró: agudeza visual en el ojo derecho de 20/200 (.) 20/30 y en ojo izquierdo movimiento de manos. En el segmento anterior de ojo izquierdo había una intensa hiperemia ciliar, úlcera corneal central de color grisáceo, con infiltración del estroma. Reacción inflamatoria importante en cámara anterior con hipopión de la mitad de la cámara anterior, presión intraocular digital aumentada (Figura 1). La exploración del ojo derecho fue normal. Al inte-

rogatorio dirigido la paciente recordó que las dos semanas previas al inicio de sintomatología había estado trabajando con semillas, además de que las condiciones climáticas de la ciudad de residencia habían sido de humedad y vientos (por huracán).

Se procedió a realizar toma de muestra mediante la técnica de raspado corneal y se remitió al Servicio de Micología de nuestro hospital para su identificación. En el examen directo se reportó la presencia de hifas delgadas, tabicadas y hialinas (Figura 2). Se inició manejo tópico con ketoconazol fortificado cada hora, ketoconazol 200 mg vía oral cada 12 horas, timolol cada 12 horas y homatropina cada ocho horas, previa debridación corneal.



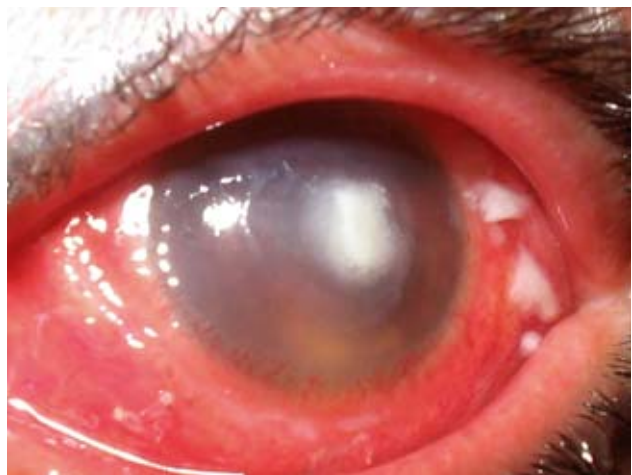
**Figura 1.** Fotografía clínica de la primera valoración. Se observa gran hiperemia ciliar, úlcera corneal central de color grisáceo e infiltración del estroma. Hipopión de la mitad de la cámara anterior.



**Figura 2.** Examen directo del raspado corneal con KOH (10%). Se observa la presencia de hifas tabicadas (40X).



**Figura 3.** Fotografía clínica una semana posterior a instituir tratamiento con ketoconazol. Disminución del tamaño de la úlcera, así como del hipopión.



**Figura 4.** Doce días después del injerto de membrana amniótica se observa disminución del infiltrado y casi desaparición del hipopión, pero con persistencia del defecto epitelial.

Se recabó el segundo reporte del laboratorio local (Cancún) del cultivo de la solución del estuche y lente de contacto, en donde se determinó la presencia de *Aspergillus flavus*. El cultivo del raspado corneal hecho por el Servicio de Micología de nuestro hospital corroboró la presencia del mismo agente causal.

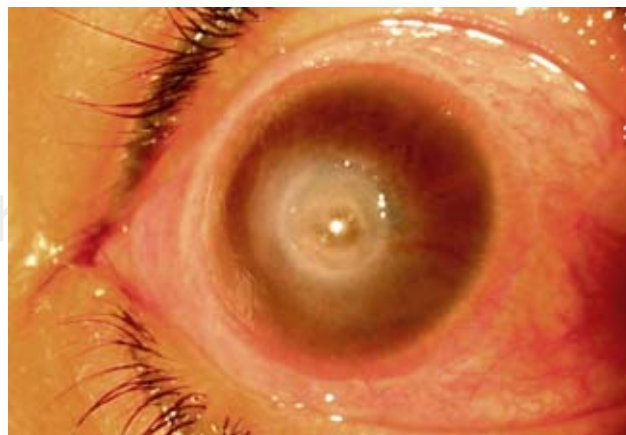
Una semana después de la primera valoración se observó discreta mejoría con una úlcera más superficial, bordes limpios, lecho central blanco y disminución de hipopión a un tercio de la cámara, se agregó al tratamiento inicial anfotericina B al 0.25% cada dos horas sin suspender el ketoconazol fortificado (Figura 3).

Durante dos semanas, la evolución fue satisfactoria, pero con persistencia del defecto epitelial, por lo que se realizó injerto de membrana amniótica (IMA), durante el mismo fueron tomadas nuevas muestras para examen. Después del injerto de membrana, las primeras dos semanas se mantuvo estable; recibió tratamiento con esteroides de baja potencia a dosis mínimas (rimexolona cada 12 horas), pero persistió el defecto epitelial (Figura 4). Micología reportó el cultivo positivo persistente para *Aspergillus flavus* por lo que se cambió antimicótico sistémico a itraconazol 200 mg/día por vía oral y continuó el mismo manejo tópico.

Tres semanas después del recubrimiento con membrana amniótica, la paciente presentó recaída con aumento del tamaño de la úlcera y nuevamente formación de hipopión (Figura 5). Se realizó nue-



**Figura 5.** Recaída. Aumento en el tamaño de la úlcera y formación de hipopión.



**Figura 6.** Úlcera corneal perforada.

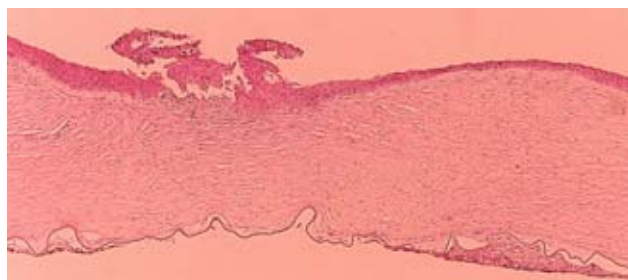


vo frotis corneal en el que todavía encontró presencia de filamentos. Decidimos nuevamente cambiar tratamiento sistémico a voriconazol 100 mg cada 12 horas y continuó con ketoconazol y anfotericina B tópica en concentraciones menores para disminuir el riesgo de toxicidad. La evolución fue tórpida hacia la perforación corneal (*Figura 6*); se realizó nuevo recubrimiento con membrana amniótica y se colocó lente de contacto con fines de conservación ocular en espera de tejido donador para trasplante de córnea.

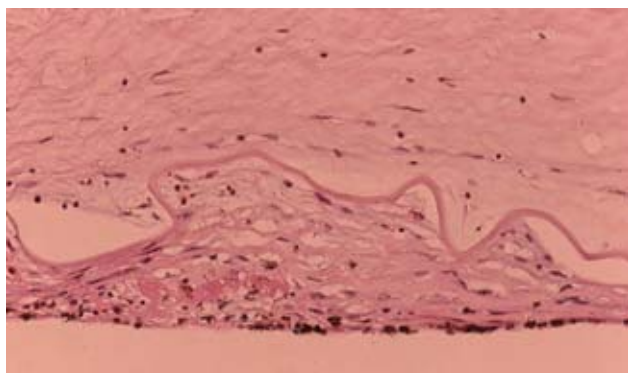
Diez días después de la perforación se realizó trasplante de córnea, y se continuó el manejo con voriconazol 100 mg vía oral cada 12 horas, fluconazol tópico 0.2% cada 12 horas, hipotensores oculares y ciclosporina tópica.

La mitad del botón corneal fue enviado para estudio histopatológico.

El medio botón corneal midió 8 x 4 x 1.5 mm, en la superficie externa de su cara anterior presentaba un área despulida y opaca central de bordes mal definidos.



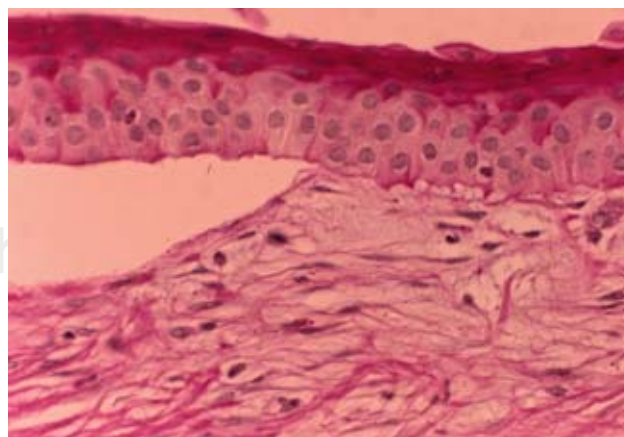
**Figura 7.** Fotomicrografía que muestra adelgazamiento estromal central, pérdida de Bowman y defecto superficial reemplazado por epitelio hiperplásico (HE, 4X).



**Figura 8.** Membrana de tejido uveal adherida a cara posterior de la córnea (HE, 20X).

En el microscopio de luz, el botón corneal presentaba variación en el espesor del epitelio de revestimiento, alternaban zonas periféricas de grosor normal con zonas central y paracentral hiperplásicas. Focalmente por debajo del epitelio se encontró una célula gigante multinucleada. Entre el epitelio y la capa de Bowman había pequeñas ampollas subepiteliales. La capa de Bowman presentaba grandes zonas de pérdida de su continuidad, predominantemente en las zonas central y paracentral. El estroma central estaba adelgazado y se observaba irregularidad en la disposición de las laminillas entre las cuales había vasos sanguíneos de neoformación en alternancia con cúmulos variables de infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y algunos queratoblastos reactivos. La membrana de Descemet estaba presente en gran parte de su extensión sin irregularidad en su trayecto. La cara posterior de la córnea presentaba adherencias de una membrana de tejido fibroconectivo mezclado con algunos eosinófilos y células con pigmento melánico intracitoplasmático. La tinción de PAS resultó negativa para microorganismos (*Figuras 7 a 9*). Los diagnósticos histopatológicos finales fueron: Úlcera perforada, queratitis intersticial crónica, queratopatía ampollosa y leucoma adherente.

El tratamiento antimicótico se mantuvo durante dos meses después del trasplante para evitar el riesgo de recidiva. Durante los siete meses posteriores a la cirugía, la paciente ha presentado una evolución adecuada, ha conservado una agudeza visual de 20/400, el botón corneal transparente y la presión intraocular bajo control. Como secuela presenta catarata



**Figura 9.** Ampolla subepitelial y pérdida de capa de Bowman (PAS, 40X).



**Figura 10.** Paciente posterior a trasplante de córnea. Se observa botón corneal transparente, sinequias posteriores y opacidad de cristalino.

patológica, está en espera de cumplir un año del trasplante y completar el retiro de puntos para su manejo quirúrgico (Figura 10).

## DISCUSIÓN

La importancia de las queratitis micóticas en la práctica oftalmológica radica en su dificultad diagnóstica y terapéutica. La falla en el reconocimiento temprano del hongo y la instauración tardía del tratamiento adecuado incrementa la infiltración y ulceración del estroma corneal,<sup>4</sup> lo que puede llegar a tener consecuencias graves en la integridad del globo ocular.

Uno de los principales problemas para el diagnóstico de la úlcera corneal micótica es que el aspecto inicial puede ser indistinguible de una bacteriana, viral o por protozoarios,<sup>7</sup> por lo que es muy importante realizar un interrogatorio dirigido, que nos dé la pauta para conocer factores de riesgo y nos oriente hacia un diagnóstico correcto. La historia clínica y el aspecto pueden sugerir la presencia de queratitis fúngica; sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere de la confirmación por el laboratorio. Debe tenerse cuidado en que la muestra sea tomada de forma adecuada; debe ser de la úlcera y no de los fondos de saco, ya que en estas lesiones los microorganismos se encuentran en bajo inóculo, con distribución heterogénea, localizados preferentemente en los bordes y hacia la profundidad. De no ser tomada adecuadamente, podemos obtener un resultado falso negativo, como sucedió en el presente caso. Otro factor a considerar es que aunque la mayoría de los

agentes patógenos causantes de queratitis, *Candida*, *Fusarium* y *Aspergillus* son hongos de crecimiento rápido y aparecerán en el medio de cultivo antes de tres a cinco días, algunos pueden tardar hasta tres semanas,<sup>8</sup> por lo que es importante realizar un frotis de adecuada calidad, ya que en ocasiones podemos identificar la presencia de hongos, aun cuando no se obtenga ningún crecimiento en el cultivo.<sup>11-13</sup>

En este caso la paciente presentó factores de riesgo que podían orientar hacia la sospecha clínica de una úlcera micótica: (condiciones ambientales, antecedente de manipulación de semillas, uso de lente de contacto) y suponemos que las manifestaciones clínicas iniciales también orientaban hacia el diagnóstico de queratitis micótica, ya que al ser valorado por oftalmólogo local se indicó tratamiento tanto con un antibiótico como con un antifúngico. Esta sospecha clínica quizá fue oscurecida por el reporte del cultivo, por lo que al no tener una respuesta clínica adecuada y no haber sido corroborada la infección por hongos, se instituyó el tratamiento con antivirales.

Al llegar a nuestro servicio, las manifestaciones clínicas y la evolución posterior al manejo inicial nos orientaron hacia el diagnóstico de una úlcera micótica, lo cual fue corroborado al realizar el frotis corneal y cultivos.

Aunque las queratitis por hongos filamentosos se encuentran relacionadas generalmente con el antecedente de un trauma vegetal, hay que considerar que el mismo uso de lentes de contacto genera microzonas de hipoxia e hipercapnia del epitelio corneal, puede producirse también microtraumatismo por roce,<sup>14</sup> y el uso prolongado de las mismas predispone a la infección. Esto aunado a las condiciones ambientales y el antecedente de manejo de semillas nos orientaron a pensar en el origen micótico de la infección.

En la fisiopatología de las queratomycosis se han descrito varios factores, tales como cambio morfológico del hongo, adhesividad, toxigenicidad, secreción de proteasas e invasividad, que contribuyen a su más importante característica: la capacidad de los hongos de avanzar hacia los planos más profundos de la córnea, pueden incluso llegar a perforarla y producir endoftalmitis.<sup>14</sup> Es por esto que el éxito terapéutico con colirios es mayor cuando el diagnóstico se realiza de forma temprana. La demora en el diagnóstico y el retraso del tratamiento apropiado se traduce en la necesidad de técnicas quirúrgicas para lograr la resolución de la infección, tales como re-

cubrimiento conjuntival, injerto de membrana amniótica e incluso trasplante de córnea.<sup>15,16</sup>

El tratamiento de las úlceras corneales es difícil por la limitada disponibilidad de agentes antifúngicos de preparación ocular, su baja penetración, la biodisponibilidad y la toxicidad de los medicamentos. Los agentes disponibles hoy en día son primordialmente fungistáticos, y requieren de un tiempo prolongado de administración.<sup>17</sup>

El no tener una respuesta adecuada al tratamiento con diferentes antimicóticos nos llevó al uso del voriconazol, el cual es un nuevo agente antimicótico que ha demostrado tener un amplio espectro de actividad *in vitro* y su administración oral alcanza niveles terapéuticos en humor acuoso y vítreo.<sup>18-20</sup> Sin embargo, a pesar de la modificación en el esquema terapéutico y secundario a la importante necrosis estromal, la paciente evolucionó hacia la perforación corneal.

Dentro de los tratamientos quirúrgicos para el manejo de las queratitis micóticas severas tenemos el injerto de membrana amniótica, la cual posee un efecto inhibitorio en la inflamación, proteólisis, angiogénesis y fibrosis, además de promover la reepitelización.<sup>21,22</sup> En casos de perforación corneal, proporciona un tiempo de espera para obtener el tejido corneal donador.

La queratoplastia penetrante puede ser necesaria en 25 a 31% de los casos de queratitis micótica. La integridad estructural y la erradicación de la sepsis se logra en 80 a 90% de los ojos.<sup>4</sup> La paciente se sometió a múltiples tratamientos tópicos y sistémicos dos meses previos al trasplante corneal, lo cual explica la ausencia de microorganismos en el estudio histopatológico. Se mantuvo con medicación antimicótica aproximadamente dos meses después del mismo, con el fin de evitar una recidiva a nivel del botón corneal trasplantado.

En conclusión, las queratitis micóticas representan un reto tanto diagnóstico como terapéutico. Los antecedentes y las manifestaciones clínicas nos deben orientar hacia la posibilidad de estar ante una infección por hongos, pero el diagnóstico de laboratorio para corroborar el agente etiológico es indispensable, siendo importante no sólo la toma de frotis y cultivo, sino la verificación de que las muestras sean tomadas de manera adecuada. Debido a la dificultad en la obtención de los antimicóticos y la variabilidad de respuesta que pueden presentar los pacientes de acuerdo a la gravedad del cuadro y al agente etiológico específico, el seguimiento estrecho y la modificación del régimen

terapéutico de acuerdo a evolución es de gran importancia para el control de la infección y evitar así la pérdida de la integridad del globo ocular.

Afortunadamente en este caso, a pesar de la gravedad de la infección y la resistencia al tratamiento antimicótico, la infección pudo ser erradicada con conservación del globo ocular e incluso con una agudeza visual aceptable, la cual tiene altas posibilidades de mejoría, posterior a la extracción de catarata.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Alemán VT, Perera-Sanz D, Rodríguez-Martín J, Abreu-Reyes JA, Aguilar-Estévez JJ, González de la Rosa MA. Queratitis micótica. Caso clínico. Arch Soc Canar Oftal 2006; 17: 1-6.
2. Saha R, Das S. Mycological profile of infectious keratitis from Delhi. Indian J Med Res 2006; 123: 159-164.
3. Srinivasan M, González CA, Georghe C, Cevallos V, Maserenhas JM, Asokan B et al. Epidemiology and etiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. Br J Ophthalmol 1997; 81: 965-971.
4. Sedo S, Iribarne Y, Fossas M, Vendrell C, Ortiz F. Queratitis fúngica. Annals d'Oftalmología 2003; 11: 168-175.
5. Khor WB, Aung T, Saw SM, Wong TY, Tambyah PA, Tan AL et al. An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA 2006; 295: 2867-2873.
6. Bernal MD, Acharya NR, Lietman TM, Strauss EC, McLeod SD, Hwang DG. Outbreak of Fusarium keratitis in soft contact lens wearers in San Francisco. Arch Ophthalmol 2006; 124: 1051-1053.
7. Zloty P. Diagnosis and management of fungal keratitis. American Academy of Ophthalmology. Focal Points 2002; 20: 1-13.
8. O'day DM. Fungal keratitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. Ocular infection and immunity. St Louis: Mosby 1996; 1048-1061.
9. Leck AK, Thomas PA, Hagan M et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India and epidemiology of fungal keratitis. Br J Ophthalmol 2002; 86: 1211-1215.
10. Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamell MB, Jones DB. Fungal Keratitis in contact lens wearers. Am J Ophthalmol 1988; 106: 708-714.
11. Wu TG, Wilhelmus KR, Mitchell BM. Experimental keratomycosis in a mouse model. Invest Ophthalmol Visc Sci 2003; 44: 210-216.
12. Ishibashi Y, Hommura S, Matsumoto Y. Direct examination vs culture of biopsy specimens for the diagnosis of keratomycosis. Am J Ophthalmol 1987; 103-136.
13. Vajpayee RB. Laboratory diagnosis of keratomycosis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. Ann Ophthalmol 1993; 25: 68.
14. Nicola F. Queratitis infecciosa no viral: factores predisponentes, agentes etiológicos y diagnóstico de laboratorio. Rev Arg Microbiol 2005; 37: 229-239.

15. Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, Naduvilath TJ, John RK, Buddi R et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: A histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology* 2002; 109: 1538-1546.
16. Srinivasan. Fungal keratitis. *Current Opin Ophthalmol* 2004; 15: 321-327.
17. Jones DB. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: *Duane's Clinical Ophthalmology* 1997; 21: 1-19.
18. Freda R. Use of voriconazole as adjunctive treatment of severe cornea fungal infection: Case report. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 43-44.
19. Granados JM, Puerto N, Carrilero MJ. Eficacia del voriconazol en queratitis fúngica por *Candida albicans*. *Arch Soc Esp de Oftalmol* 2004; 79: 565-568.
20. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, Prince RA. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 42-47.
21. Kim JS, Kim JC, Hahn Tw et al. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea* 2001; 20: 720-726.
22. Chin HC, Tan HY, Hsiao CH, Huang SC, Lin KK, Ma DH. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers and perforations in acute fungal keratitis. *Cornea* 2006; 25: 564-572.

*Correspondencia:*

**Dra. Beatriz Alvarado-Castillo**  
Hospital General de México  
Servicio de Oftalmología  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
07726 México, D.F.  
Tel: 27 89 2000 ext. 1481  
E-mail: betty\_10779@yahoo.com

medigraphic.com