



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Comunicación corta

Queratitis micótica causada por *Scedosporium apiospermum* en paciente inmunocompetente



V. Galvis^{a,b,c}, R. Berrospi^{a,b}, A. Tello^{a,b,c,*}, D. Ramírez^{c,e} y D. Villarreal^d

^a Centro oftalmológico Virgilio Galvis, Floridablanca, Colombia

^b Fundación Oftalmológica de Santander, FOSCAL, Floridablanca, Colombia

^c Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

^d Laboratorio Clínico Higuera Escalante-Centro de Diagnóstico ocular (OCULAB), Floridablanca, Colombia

^e Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2018

Aceptado el 29 de mayo de 2018

On-line el 14 de julio de 2018

Palabras clave:

Úlcera corneal

Scedosporium apiospermum

Inmunocompetente

Cultivo

Antifúngicos

R E S U M E N

Caso clínico: Un hombre de 51 años inmunocompetente nos fue remitido por presentar una gran úlcera corneal con hipopion en el ojo derecho. Inicialmente se le indicó anfotericina B, fluconazol y moxifloxacina tópicos e itraconazol por vía oral. Ante el reporte de estructuras micóticas en la tinción se administró natamicina tópica. El cultivo fue reportado dos semanas después indicando: *Scedosporium apiospermum* (*S. apiospermum*). Se añadió entonces voriconazol tópico. La respuesta al tratamiento fue muy lenta y solo hasta cinco semanas después de estar recibiendo el manejo típico triconjugado (natamicina, voriconazol y fluconazol) y de una dosis intraestromal de voriconazol, desapareció el hipopion. El resultado final fue exitoso, lográndose la cicatrización de la úlcera. El paciente está en espera de trasplante de córnea.

Discusión: En pacientes en quienes se sospeche queratitis micótica es indispensable el estudio microbiológico. El manejo de elección ante *S. apiospermum* es el voriconazol, pero puede requerirse la combinación de diversos agentes antifúngicos.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mycotic keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient

A B S T R A C T

Clinical case: A 51 year-old immunocompetent male was referred due to presenting with a large corneal ulcer with hypopyon in the right eye. Topical amphotericin B, fluconazole and moxifloxacin, as well as oral itraconazole were initially indicated. Following the report of mycotic structures on staining, topical natamycin was started. The result of the culture was reported two weeks later as, *Scedosporium apiospermum* (*S. apiospermum*), and topical voriconazole was then added. The response to treatment was very slow, and took five weeks

Keywords:

Corneal ulcer

Scedosporium apiospermum

Immunocompetent

Culture

Antifungal medications

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandrotello@gmail.com (A. Tello).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.05.012>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

after receiving triple therapy (natamycin, voriconazole and fluconazole) and one dose of intrastromal voriconazole, for the hypopyon to disappear. The final outcome was successful, achieving healing of the ulcer. The patient is waiting for a corneal transplant.

Discussion: A microbiological study is essential in patients in whom fungal keratitis is suspected. The treatment of choice against *S. apiospermum* is with voriconazole, but the combination of various antifungal agents may be required.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las queratitis micóticas aún representan un desafío. Los patógenos más comunes son especies de *Fusarium* y de *Aspergillus*. Sin embargo, existen muchos otros agentes etiológicos menos comunes, tales como el *Scedosporium apiospermum* (*S. apiospermum*)¹⁻⁷.

El *S. apiospermum* (en el pasado conocido como *Monosporium apiospermum*) hasta el año 2005 se catalogaba como la forma asexual de la *Pseudoallescheria boydii* (*P. boydii*) (en el pasado conocida como *Petriellidium boydii* y *Allescheria boydii*), pero desde ese momento se consideran dos especies genéticamente diferentes aunque morfológicamente son muy parecidas⁸. Es un hongo filamentosos que se encuentra en suelos, aguas y plantas contaminadas o en descomposición. Es considerado un patógeno oportunista que afecta principalmente inmunosuprimidos pero ocasionalmente también a inmunocompetentes¹⁻⁹.

Reportamos el caso de un paciente con úlcera corneal micótica grave causada por *S. apiospermum* quien presentó buena respuesta al voriconazol tópico e intraestromal, adicionado al uso de natamicina y fluconazol tópicos.

Caso clínico

A un paciente varón de 51 años le ingresaron cuerpos extraños de origen vegetal (serrín) en el ojo derecho. Dos días después al notar molestias y ojo rojo, consultó a un médico general quien realizó un lavado ocular y le indicó un colirio de antibiótico. Casi un mes después, al empeorar su estado, consultó a un oftalmólogo en otra institución, donde consideraron que se trataba de una úlcera corneal posiblemente micótica, e iniciaron tratamiento con fluconazol por vía oral, moxifloxacina tópica y nos fue remitido. En el examen inicial la agudeza visual sin corrección del ojo derecho era movimiento de manos. Había marcada inyección conjuntival difusa, presencia de una gran úlcera corneal de bordes irregulares, de aproximadamente 7,5 x 5,5 mm, con un anillo de mayor densidad del infiltrado en la zona periférica de la lesión y mayor adelgazamiento en el eje visual, que fue confirmado con la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior que mostró una paquimetría central de 475 micras. Había secreción mucopurulenta adherida a la córnea y signos de colagenólisis sobre todo en el área central. Se observaba además hipopion de

aproximadamente 0,5 mm (fig. 1A). La exploración del ojo izquierdo fue normal.

Se tomaron muestras para estudios microbiológicos. Por la naturaleza vegetal de los cuerpos extraños que habían originalmente entrado en el ojo y por el tiempo de evolución se sospechó que la úlcera era de etiología micótica y se continuó el tratamiento con moxifloxacina 0,5% cada hora, anfotericina B 0,2% cada 2 h y fluconazol 0,2% cada 2 h, como terapias tópicas y además con itraconazol por vía oral.

Tres días después se recibió el resultado preliminar del cultivo que describía: estructuras micóticas con numerosos segmentos de hifas septadas y baja densidad de estructuras bacterianas. Debido a la no presencia de levaduras, y a la identificación de un hongo filamentosos, se inició tratamiento con natamicina al 5% tópica (una gota cada hora) y se suspendió la anfotericina B tópica. La evolución en los siguientes 10 días fue estacionaria. Se añadió hipotensor ocular (dorzolamida 2%/timolol 0,5%) por hallazgo de tonometría digital elevada.

Dos semanas después de la primera evaluación en nuestra clínica el cultivo evidenció crecimiento de un hongo identificado como: *S. apiospermum* (fig. 1B), por lo que se decidió continuar el manejo con voriconazol 1% tópico, una gota cada 3 h en ojo derecho y mantener la natamicina 5% tópica. Se observó lenta mejoría con disminución del área y la densidad del infiltrado y del tamaño del hipopion (fig. 1C y D). Dos semanas después se decidió realizar desbridamiento e inyección intraestromal de voriconazol (0,5 mg/ml). Se solicitó ELISA para el virus de la inmunodeficiencia humana, cuyo resultado fue negativo.

Durante las siguientes tres semanas hubo una evolución lenta hacia la mejoría y finalmente 5 semanas después de haber iniciado el tratamiento tópico triconjugado de natamicina/voriconazol/fluconazol desapareció el hipopion. Además el tamaño de la úlcera corneal se redujo de manera significativa. Dos semanas más tarde el ojo estaba mucho más tranquilo y se evidenciaba un leucoma denso, central de bordes irregulares, y sin tinción con fluoresceína (fig. 2). Se suspendieron los antifúngicos a excepción de la natamicina, se continuó con hialuronato de sodio y se indicó un ciclo de corticoide durante un mes (fluorometolona 0,1%). Actualmente el paciente se encuentra en lista de espera para queratoplastia penetrante. El paciente notó una importante pérdida de peso durante su enfermedad ocular, por lo que fue valorado por medicina general quienes diagnosticaron diabetes mellitus tipo 2.

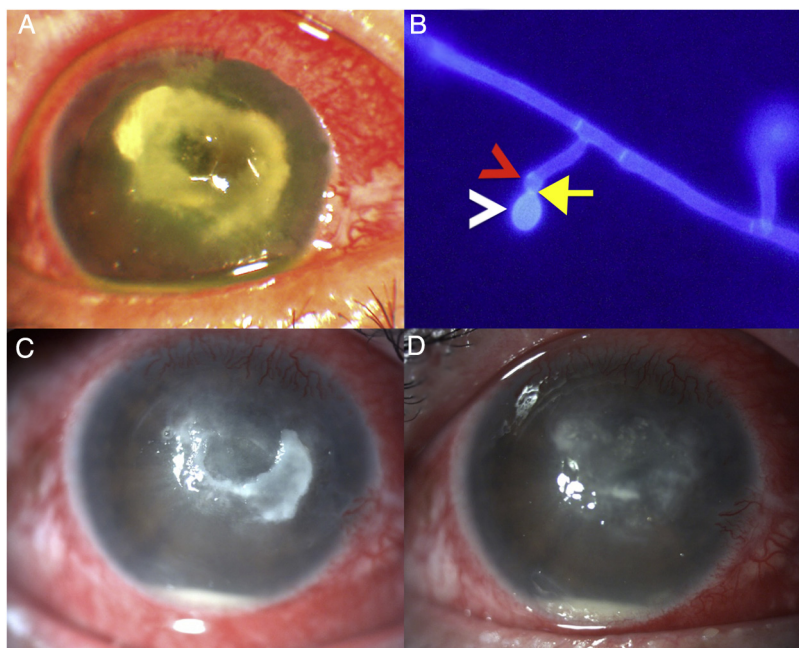


Fig. 1 – A) Aspecto biomicroscópico de la úlcera corneal en ojo derecho en el momento de la primera evaluación en nuestra institución. **B)** Microfotografía que muestra la conidiogénesis con gemación enteroblástica anelídica en la que un pequeño brote en la célula conidiogénica da lugar al conidio (cabeza de flecha blanca), dejando un anillo cicatricial (cabeza de flecha roja). Además, la base del conidio está truncada y recta (flecha amarilla), lo que es característico de la especie. **C)** Dos semanas después de recibir tratamiento triconjugado con natamicina, voriconazol y fluconazol tópicos, se observó algo de disminución del hipopion. **D)** Cuatro semanas después de iniciado el tratamiento triconjugado la densidad del infiltrado corneal disminuyó significativamente.

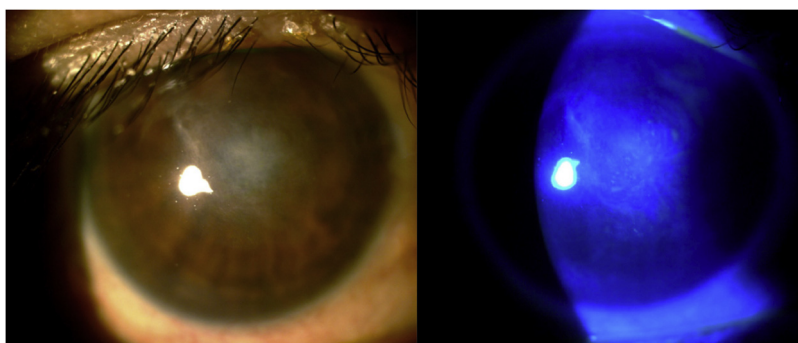


Figura 2 – Siete semanas después del inicio del tratamiento triconjugado se aprecia el ojo tranquilo con un leucoma residual, sin tinción con fluoresceína.

Discusión

Aunque desde la descripción inicial de un paciente con queratitis por *S. apiospermum* (que terminó en enucleación) hecha por Pautler et al. en los Estados Unidos en 1955, se han reportado muchos casos en diversas áreas del mundo, sigue siendo un agente etiológico muy infrecuente de esta condición infecciosa ocular, especialmente en algunos países (tabla 1)¹⁻⁹. Por ejemplo, en un estudio de más de dos mil casos de queratitis micótica en China, no se identificó ninguno causado por este hongo⁴. Por el contrario, llama mucho la atención que en

un estudio en España se reportó que dos de veinte casos (10%), diagnosticados por el método de reacción en cadena de la polimerasa, tuvieron como agente etiológico el *S. apiospermum*⁵. Aunque encontramos reportes en el continente americano (de Estados Unidos, Brasil, México y Paraguay) no pudimos ubicar ningún caso identificado en el área andina de Sudamérica (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia o Chile)^{1,6,7,9}. De acuerdo a nuestro conocimiento el caso reportado aquí es entonces el primero publicado procedente de esta región del subcontinente.

El tratamiento contra *S. apiospermum* se basa en anti-fúngicos tipo azoles, donde el voriconazol ha presentado

Tabla 1 – Agentes etiológicos de úlceras micóticas con cultivo positivo o PCR positivo

Autor/año	País	n	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Scedosporium apiospermum</i> / <i>Pseudallescheria boydii</i>	Otros
Rathi/2016 ^a (referencia ²)	India	1792	N/D	N/D	0,6%	
Ferrer/ 2011 ^b (referencia ⁵)	España	20	20%	15%	10%	Candida sp.: 35%
Vanzzini Zago/ 2010 ^a (referencia ⁷)	México	205	11,2%	37,1%	1,5%	Acremonium sp.: 14,6%
Laspina/2004 ^a (referencia ⁶)	Paraguay	209	17,7%	19,6%	1,4%	Acremonium sp.: 37,8%
Wang/2009 ^a (referencia ⁴)	China	2064	15,3%	56,9%	0%*	
Cariello/2011 ^a (referencia ¹)	Brasil	364	9,1%	51,9%	3,6%	Candida sp.: 10,7%
Jastaneiah/2011 ^a (referencia ³)	Arabia Saudita	189	19,6%	6,9%	1,6%	Trichophyton sp.:10,6%

N/D: información no disponible en el artículo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

^a Agentes etiológicos de úlceras micóticas con cultivo positivo.

^b Agentes etiológicos de úlceras micóticas con PCR positivo.

* 0,68% de los hongos no pudieron ser identificados.

aparentemente mayor eficacia¹⁻⁷. Sin embargo, debido a la gran resistencia que presenta a los antifúngicos, es usual que se den múltiples estrategias con combinaciones empíricas. Por ejemplo, añadir al voriconazol la natamicina al 5% es usual. Nosotros en este caso complejo y de muy lenta respuesta, usamos una triple combinación de manejo farmacológico tópico: fluconazol, natamicina y voriconazol, asociada a la inyección intraestromal de voriconazol. Finalmente el resultado fue exitoso. Algunos investigadores han sugerido que puede haber sinergia entre la natamicina y el voriconazol, y de hecho en instituciones que manejan un gran número de casos de queratitis micóticas los están usando de forma combinada¹⁰.

En conclusión ante la sospecha de queratitis micótica es de vital importancia realizar estudios microbiológicos para confirmar el diagnóstico y guiar el manejo (en caso de identificarse *S. apiospermum* o *P. boydii* se recomienda añadir al tratamiento el voriconazol tópico). Adicionalmente es necesario estudiar el estado inmunológico del paciente que presente queratitis por alguno de estos agentes etiológicos. Pueden existir efectos sinérgicos entre diferentes antifúngicos, lo cual sería útil en estos difíciles casos, pero esto requiere mayores estudios¹⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Cariello AJ, Passos RM, Yu MCZ, Hofling-Lima AL. Microbial keratitis at a referral center in Brazil. *Int Ophthalmol*. 2011;31:197-204.
- Rathi HS, Venugopal A, Rengappa R, Ravindran M. *Scedosporium keratitis: An experience from a tertiary eye hospital in South India*. *Cornea*. 2016;35: 1575-7.
- Jastaneiah SS, Al-Rajhi AA, Abbott D. Ocular mycosis at a referral center in Saudi Arabia: A 20-year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25:231-8.
- Wang L, Sun S, Jing Y, Han L, Zhang H, Yue J. Spectrum of fungal keratitis in central China. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:763-71.
- Ferrer C, Alió JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis, Ten years of experience. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2011;1:15-22.
- Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Fariña N, Sanabria R, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:204-9.
- Vanzzini Zago V, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Gómez-Leal A, López Martínez R. Mycotic keratitis in an eye care hospital in Mexico City. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:57-61.
- Guarro J. Taxonomy and biology of fungi causing human infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:33-9.
- Pautler E, Roberts RW, Beamer PR. Mycotic infection of the eye: *Monosporium apiospermum* associated with corneal ulcer. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;53:385-9.
- Galvis V, Tello A, Gomez AJ, Castillo CA, Carreño NI. Comment on: Fungal keratitis: The Aravind Experience. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:345-6.