

Queratitis fúngica de inicio tardío por *Candida glabrata* posterior a queratoplastia penetrante

Late-onset fungal keratitis from *Candida glabrata* after penetrating keratoplasty

Jorge L. Domene-Hickman^{1*}, Jaime Torres-Gómez¹, Jorge E. Valdez-García¹,
Julio C. Hernández-Camarena¹, Gustavo Ortiz-Morales¹ y Jorge L. Domene Hinojosa^{2,3}

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; ²Vision Maker, Centro Médico Hidalgo; ³Centro Médico Nacional Noreste. Monterrey, N.L., México

Resumen

Propósito: Reportar el caso de queratitis de inicio tardío de origen fúngico 2 meses después de una queratoplastia penetrante (QPP). **Caso:** A un paciente de sexo masculino, de 24 años, se le realizó una QPP en el ojo izquierdo por queratocorno avanzado, sin complicaciones. A los 2 meses presenta infiltrados corneales, y se inicia tratamiento empírico. El infiltrado progresó y se realizaron dos cultivos y una biopsia corneal, con resultados negativos. En una segunda biopsia corneal se evidenció *Candida glabrata*. Se logró un tratamiento exitoso con anfotericina B tópica, intracamerular e intraestromal. La neovascularización del injerto corneal se trató con anti factor de crecimiento endotelial vascular intraestromal y subconjuntival. Se realizó una segunda QPP en conjunto con cirugía de catarata secundaria. A los 2 años, el paciente tiene una agudeza visual corregida para distancia de 20/20 en el ojo tratado. **Conclusión:** La biopsia corneal y la terapia agresiva son claves en el tratamiento de casos de queratitis refractarias después de una QPP.

Palabras clave: Fúngica. Queratitis. *Candida. Glabrata.* Queratoplastia. Anfotericina.

Abstract

Purpose: To report the case of a late-onset fungal keratitis two months after a penetrating keratoplasty (PKP). **Case:** A 24-year-old male underwent a PKP on his left eye for advanced keratoconus, without complications. Two months later, corneal infiltrates were apparent and empiric treatment was initiated. As corneal infiltrates progressed, two corneal cultures and a corneal biopsy were performed, all negative. A second corneal biopsy was performed, reporting *Candida glabrata*. The keratitis was successfully treated with topical, intrastromal and intracameral injections of amphotericin B. Posterior neovascularization of the corneal graft was treated with intrastromal and subconjunctival injections of anti-vascular endothelial growth factor. A second PKP was performed and a secondary cataract developed and was removed. Two years later the patient still has a corrected distance visual acuity of 20/20 in his left eye. **Conclusion:** This case shows the importance of corneal biopsy and an aggressive therapy in cases of recalcitrant keratitis after a PKP.

Key words: Fungal. Keratitis. *Candida. Glabrata.* Keratoplasty. Amphotericin.

Correspondencia:

*Jorge Luis Domene-Hickman

Ave. Morones Prieto, 3000

C.P. 64710, Monterrey, N.L., México

Email: jorge_domene@hotmail.com

0187-4519/© 2019 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-03-2019

Fecha de aceptación: 05-09-2019

DOI: 10.24875/RMO.M19000097

Disponible en internet: 07-11-2019

Rev Mex Oftalmol. 2020;94(6):284-288

www.rmo.com.mx

Introducción

La córnea es el tejido trasplantado con mayor frecuencia en el mundo, con más de 185,000 trasplantes realizados mundialmente durante 2012-2013¹.

Las complicaciones subsecuentes a la queratoplastia penetrante (QPP) son de gran importancia, ya que pueden ser devastadoras para el pronóstico visual. Una complicación conocida es la queratitis infecciosa. La de origen fúngico por tejido donador contaminado ha ido incrementando².

Aquí presentamos un caso de queratitis fúngica de presentación atípica después de una QPP, refractaria a tratamiento antifúngico inicial, y su manejo.

Reporte del caso

Un paciente masculino de 24 años de edad, estudiante de medicina, con historia de queratocono avanzado en el ojo izquierdo acudió al Servicio de Córnea de Vision Maker, Monterrey, México. Sin otros antecedentes de importancia.

En su visita inicial tenía una agudeza visual corregida para distancia (AVCD) de 20/20 en el ojo derecho y de 20/200 en el ojo izquierdo. A la exploración del ojo izquierdo con lámpara de hendidura, se evidenciaron signos de hidropesía corneal previa, un leucoma central profundo y neblina (*haze*) corneal generalizada.

Se decidió realizar una QPP. La córnea provino de un donador de 21 años de edad con una densidad celular endotelial normal (3,170 cel/mm²), del Lions Eye Bank en Tampa, Florida. El tiempo de fallecimiento a procuración fue de 6 horas y 3 minutos, y el tiempo de procuración a cirugía fue de 6 días. El donador no tenía ningún antecedente relevante. La cirugía se realizó sin complicaciones y se le recetó doxiciclina 100 mg v.o. por 15 días, moxifloxacino al 0.5% tópico y fosfato sódico de dexametasona al 0.1% cada 4 horas por 30 días. Al segundo mes se inició tratamiento tópico únicamente con loteprednol al 0.2% cada 8 horas.

A los 67 días de la QPP, el paciente regresó a la consulta por presentar el ojo izquierdo rojo y con dolor. En la evaluación, su agudeza visual no corregida a distancia (AVNCD) en el ojo izquierdo fue de 20/50. En la exploración con lámpara de hendidura del ojo izquierdo se evidenció una conjuntiva hiperémica y un infiltrado estromal de 1 x 1 mm y aspecto plumoso, ubicado cerca de la sutura de las 9:00 de las manecillas del reloj (Fig. 1). No se observó defecto epitelial. Se retiró la sutura y se suspendió el loteprednol al 0.2%. Se recetó gatifloxacino al 0.5% y netilmicina al 0.3% cada hora.

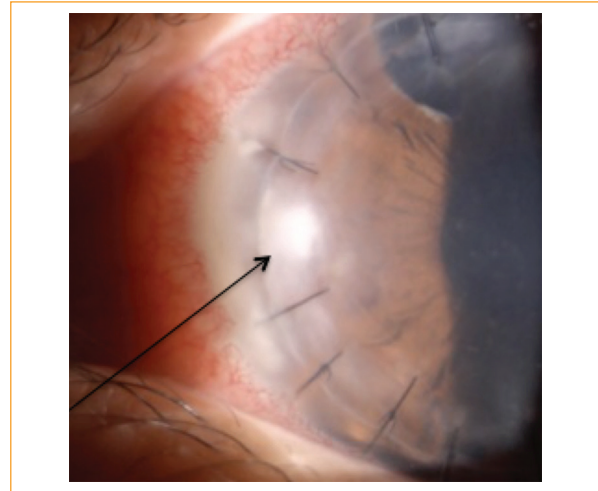


Figura 1. La flecha señala el infiltrado corneal inicial.

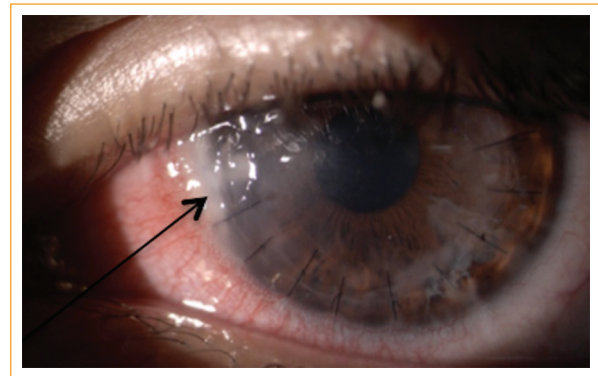


Figura 2. La flecha señala la zona infiltrada. Se observa un pequeño defecto epitelial.

Al no ver mejoría a las 72 horas, se cambió el régimen de tratamiento tópico a natamicina al 5%, vancomicina fortificada al 5%, ceftazidima fortificada al 5% y voriconazol al 1%. Se realizó, además, raspado corneal para muestra de cultivo y tinción Gram.

Al 4.º día, el infiltrado había aumentado de tamaño (Fig. 2), por lo que se añadió al esquema voriconazol 200 mg v.o. cada 12 horas.

Al 16.º día, el paciente no mostraba signos de mejoría con el manejo prescrito y el cultivo fue reportado negativo. Se realizó biopsia corneal e injerto conjuntival, en los cuales no surgieron complicaciones.

A los 30 días del inicio del cuadro, el resultado de la biopsia fue negativo y la exploración con lámpara de hendidura mostró edema corneal intenso y aumento del infiltrado corneal, que involucraba al injerto corneal y la córnea huésped del paciente desde las 6:00 a las

9:00 en las manecillas del reloj. La agudeza visual en ese momento era cuenta dedos a 1 metro. Se tomó una nueva biopsia corneal y se envió a un laboratorio distinto. Se realizó un entrecruzamiento de colágeno (*crosslinking*) corneal esa misma tarde. Se utilizó una lámpara de luz ultravioleta (VEGA CBM-X-Linker, CSO, Firenze, Italy), la riboflavina utilizada fue Ricrolin plus (Sooft, Italia) y se impregnó por 15 minutos, seguido de 9 minutos de radiación ultravioleta (10 mW/cm²).

A los 6 días, el resultado de la biopsia fue positivo para *Candida glabrata*. Se optó por cambiar a un régimen de fluconazol 100 mg v.o. cada 12 horas, fluconazol tópico al 2%, anfotericina B tópica al 0.5% y natamicina tópica al 2% cada hora. Este tratamiento se mantuvo cada hora por una semana, cada 2 horas durante la segunda semana y posteriormente cada 4 horas durante los siguientes 2 meses. También se administró una dosis de anfotericina B intracamerular (50 µg/ml) e intraestromal (25 µg/ml) y una dosis de fluconazol subconjuntival (2 mg/ml).

Una semana después, el paciente acudió a la sala de emergencias por presentar dolor intenso en el ojo izquierdo. En la exploración se encontró una perforación corneal central de 1 x 1 mm ya sellada (Fig. 3) y se diagnosticó glaucoma de ángulo-cerrado. Se administró manitol IV al 20% a una dosis de 1.5 mg/kg en 45 minutos y una combinación tópica de timolol al 0.5%, brimonidina al 0.2% y dorzolamida al 2% cada 2 horas, con lo que mejoró la sintomatología en horas.

Durante los siguientes 3 meses, se observó una mejoría en los síntomas (dolor) y signos (infiltrado estromal y defecto epitelial). Durante este periodo, se administraron inyecciones intraestromales y subconjuntivales cada mes de anti factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (bevacizumab, Roche Pharma Inc.) debido a la intensa vascularización observada en dosis de 0.6 cc a 100 mg/4 ml. El ojo izquierdo desarrolló un leucoma corneal completo, con vascularización en los 360°. La exploración con lámpara de hendidura mostraba una cámara anterior plana y una perforación corneal de 1 x 1 mm sellada y estable. La presión intraocular se mantuvo dentro de los límites normales y estable durante este periodo.

En este momento se decidió realizar una segunda QPP (8 meses después del primer trasplante). Durante el procedimiento se aplicaron anti-VEGF intraestromales y subconjuntivales.

A los 6 meses después de la segunda QPP, el injerto corneal se mantuvo transparente (Fig. 4). Durante este periodo se aplicaron dos inyecciones subconjuntivales e intraestromales de anti-VEGF. La AVNCD fue de

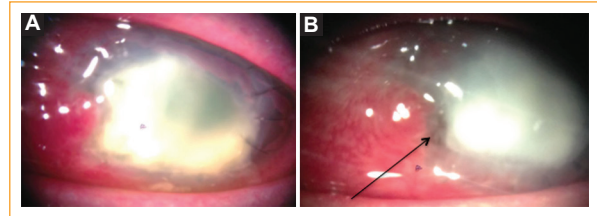


Figura 3. Se observa edema corneal intenso, vascularización y datos de infección. **A:** El injerto conjuntival se observa en su sitio. **B:** La flecha señala la perforación corneal ya sellada.

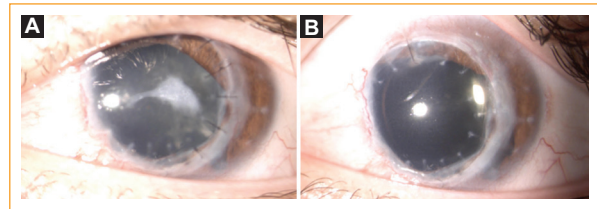


Figura 4. Segundo injerto corneal transparente y sin datos de infección. **A:** Se observa una catarata. **B:** El injerto corneal se mantiene transparente, posterior a la cirugía de catarata.

20/100 debido a una catarata subcapsular anterior y posterior observadas en la exploración. Al año de la segunda QPP, se removió la última sutura corneal y se realizó facoemulsificación + implante de lente intraocular tórico. Una semana después, el paciente se mostraba asintomático y con una AVCD de 20/20 (Fig. 4).

A los 2 años después de su visita inicial, el paciente continuaba asintomático, con una AVCD en el ojo izquierdo de 20/20, refracción de -0.25DS/-2.00DC x 160°, un injerto corneal transparente y presión intraocular de 14 mm Hg.

Discusión

Este caso presenta una complicación poco común pero grave después de una QPP. Las infecciones fúngicas después de la QPP suelen ser agresivas y potencialmente terminar en endoftalmitis. En un centro de referencia en México, se reporta que solo el 44.83% de los cultivos de queratitis infecciosa reportaban un patógeno, y que la incidencia disminuye si se han utilizado antibióticos o antifúngicos³. Por lo tanto, una causa posible de cultivos negativos es el uso previo de estos fármacos, como fue descrito en este caso.

En este escenario, la biopsia corneal se convierte en una herramienta invaluable para el diagnóstico. En

nuestro caso, *C. glabrata* fue reportada en una segunda biopsia, después de dos cultivos negativos, lo que retrasó la instauración de un régimen terapéutico efectivo.

C. glabrata fue considerada una especie no patógena de la flora normal, pero reportes recientes muestran que posee una mortalidad y virulencia más alta que otras especies de *Candida* no *albicans*, además de tener una menor susceptibilidad al fluconazol y otros azoles. Afortunadamente, este patógeno no muestra la misma resistencia a la anfotericina B tópica. Además, la administración intraestromal e intracamerular de anfotericina B se ha demostrado segura y efectiva en el tratamiento de queratitis fúngicas graves refractarias a los antifúngicos tópicos^{4,5}.

El riesgo de una queratitis infecciosa después de una QPP está reportado entre el 1.76 y el 11.9%. En un estudio realizado en México, el 88.4% de los casos de queratitis infecciosa eran de origen bacteriano, siendo *Staphylococcus epidermidis* el patógeno más frecuente, con el 27.9% de los casos. Los casos aislados de hongos fueron responsables del 10.91%, donde *C. glabrata* no fue aislado en ningún caso^{3,6}.

Reportes recientes muestran un aumento de las queratitis fúngicas post-QPP. Países desarrollados han reportado una etiología fúngica en el 45.5% de sus queratitis infecciosas post-QPP. Esto podría deberse a la mayor proporción de queratoplastias lamelares, en donde parecen predominar las queratitis fúngicas².

Factores de riesgo para una infección del botón corneal incluyen defectos epiteliales, queratitis herpética recurrente, enfermedades de la superficie ocular, problemas relacionados con la sutura, fracaso del trasplante, uso de lente de contacto, hipostesia del botón corneal y anormalidades palpebrales. En nuestro paciente, no había antecedentes de trauma ocular, enfermedad sistémica u oftalmológica (aparte del queratocono), el injerto estaba en buenas condiciones, así como y la sutura infectada. Debido a que el paciente era estudiante de medicina realizando una rotación clínica en un hospital universitario, una infección nosocomial no puede descartarse, incluso cuando el paciente negó trauma ocular y exposición a fluidos o sangre.

Otro posible mecanismo de infección es la transmisión donador-receptor de inicio tardío por *C. glabrata* después del trasplante corneal. *C. glabrata* se ha reportado mundialmente como causa de queratitis infecciosa posterior a una QPP o trasplante lamelar, inclusive cuando nuestro paciente reportó síntomas 67 días

posterior a la cirugía, hay reportes de queratitis por *C. glabrata* hasta 146 días después de la cirugía⁷.

Se recomienda realizar un cultivo para hongos del borde de la cornea del donador en casos donde se sospecha queratitis por infección transmitida del tejido donador. En nuestra práctica, el borde del donador se retiene por 15 días y si el paciente no muestra datos de infección, se desecha. Ya que nuestro paciente mostró síntomas 2 meses después de la QPP, no se realizó un cultivo del borde de la córnea donada. Según nuestro conocimiento, ningún centro mexicano de atención terciaria en oftalmología realiza cultivos del borde corneal del donador como rutina, pero este caso demuestra su potencial valor.

Nuestro paciente recibió un total de 6 inyecciones de anti-VEGF. La neovascularización de la córnea puede generar inflamación, edema, cicatrización y fibrosis, así como aumentar el riesgo de rechazo del trasplante⁸.

Se ha reportado que el uso de anticuerpos anti-VEGF, como bevacizumab, en queratitis fúngicas puede inhibir la neovascularización sin efectos desfavorables en la carga fúngica o en la inmunidad innata, a contraposición de los esteroides y otros antiinflamatorios, los cuales pueden potenciar la replicación fúngica en las queratomiosis⁹.

Con el reciente aumento de infecciones fúngicas, debemos considerar reabrir el debate acerca del costo-beneficio de agregar agentes antifúngicos a los medios de preservación. La suplementación de voriconazol o anfotericina B en los viales de Optisol GS ha demostrado disminuir la contaminación de *Candida* spp. sin provocar toxicidad endotelial significativa cuando se utiliza la dosis adecuada¹⁰.

Conclusión

Microorganismos fúngicos como *Candida* spp. suelen ser responsables de queratitis post-QPP de inicio tardío, inclusive meses después del procedimiento. Recientemente, con el aumento de las queratoplastias lamelares anteriores y posteriores, se ha visto un incremento similar en queratitis fúngicas posterior al procedimiento. Por lo tanto, en estos casos, se debe realizar una biopsia corneal temprana si los cultivos son negativos y el curso clínico es desfavorable. En el caso de queratitis por *C. glabrata*, las inyecciones intracamerulares e intraestromales de anfotericina B son altamente efectivas, ya que este patógeno ha demostrado alta susceptibilidad en estudios

anteriores. En casos de queratomycosis, el uso de anti-VEGF subconjuntival e intraestromal es efectivo para reducir la neovascularización del injerto sin los problemas de los corticoesteroides (inhibición de la inmunidad innata y aumento de la carga fúngica). Nuestra experiencia muestra la importancia de la terapia médica agresiva en conjunto con el manejo quirúrgico, los cuales pueden mejorar el pronóstico visual. Este caso muestra el beneficio potencial de añadir agentes antifúngicos a los medios actuales de preservación corneal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(2):167-73.
2. Davila JR, Mian SI. Infectious keratitis after keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(4):358-66.
3. Hernández-Camarena JC, Bautista-de Lucio VM, Chirinos-Saldaña P, Navas A, Ramírez-Miranda A, Graue-Hernández, EO. Queratitis infecciosas: tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos. Segundo Reporte Anual del Grupo de Estudio de Microbiología Ocular del Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana». *Rev Mex Oftalmol*. 2013;87(2):100-9.
4. Le Q, Wu D, Li Y, Ji J, Cai R, Xu J. Early-onset Candida glabrata interface keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty. *Optom Vis Sci*. 2015;92(5):e93-6.
5. Hu J, Zhang J, Li Y, Han X, Zheng W, Yang J, et al. A combination of intrastromal and intracameral injections of amphotericin B in the treatment of severe fungal keratitis. *J Ophthalmol*. 2016; 3436415.
6. Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, Agarwal T, Singhvi A. Infectious keratitis following keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):1-12.
7. Al-Assiri A, Al-Jastaneiah S, Al-Khalaf A, Al-Fraikh H, Wagoner MD. Late-onset donor-to-host transmission of Candida glabrata following corneal transplantation. *Cornea*. 2006;25(1):123-5.
8. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57(5):415-29.
9. Yuan X, Wilhelmus KR. Corneal neovascularization during experimental fungal keratitis. *Mol Vis*. 2009;15:988-96.
10. Layer N, Cevallos V, Maxwell AJ, Hoover C, Keenan JD, Jeng BH. Efficacy and safety of antifungal additives in Optisol-GS corneal storage medium. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(7):832-7.