

Micosis ocular postraumática por *Penicillium oxalicum*

Norma Rodríguez de Kopp y Graciela Vidal¹

Cátedra de Parasitología y Micología, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral y ¹ Fundación de Investigaciones Histológicas, Micológicas y Dermatológicas, Argentina

Resumen

Se presenta un caso de infección micótica del ojo izquierdo en un paciente de 33 años que había sufrido una úlcera traumática de córnea, con posterior absceso y perforación. El tratamiento inicial fue realizado con antibióticos.

Ante el fracaso de dos recubrimientos conjuntivales sucesivos, se practicó trasplante de córnea; la evolución fue desfavorable, desarrollándose una endoftalmítis. En esta etapa se envían materiales de punciones vítreas y de biopsias de bordes de la úlcera al laboratorio de Micología, donde se aisló *Penicillium oxalicum* Currie & Thom.

El tratamiento antifúngico local y oral no logró controlar la micosis, por lo que se enucleó el globo ocular.

Palabras clave

Micosis ocular, *Penicillium oxalicum*, Peniciliosis ocular, Endoftalmítis fúngica

Post traumatic ocular mycosis due to *Penicillium oxalicum*

Summary

An ocular fungal infection in a 33 year-old man is reported. The patient had a traumatic corneal ulcer with subsequent abscess and perforation. Antibiotics were administered at the beginning of the treatment. Two successive conjunctival flaps were performed but were unsuccessful, followed by a corneal transplant with unfavorable outcome and the appearance of endophthalmitis.

Material from the vitreous and corneal ulcer margins was obtained and *Penicillium oxalicum* Currie & Thom was isolated in the Mycology laboratory.

Local and systemic antifungal therapy was unsuccessful and the eyeball was enucleated.

Key words

Ocular mycosis, *Penicillium oxalicum*, Ocular penicilliosis, Fungal endophthalmitis

Las queratitis micóticas constituyen un problema frecuente, especialmente entre los trabajadores rurales de zonas tropicales [1]. En diferentes publicaciones, las queratomicosis ulceradas varían entre 6 y 53% [2]. Así, sobre cinco mil nuevas consultas oftalmológicas mensuales registradas por Thomas en Tiruchirapalli, India, el 1,5 a 2% fueron de origen fúngico. En el área suburbana de Bangkok, Tailandia, en un período de cinco años se aislaron 145 especies de hongos de lesiones de córnea con historia previa de abrasión o herida [1].

Los agentes etiológicos más frecuentemente detectados fueron hongos filamentosos como *Fusarium*, *Aspergillus*, *Curvularia* y *Penicillium* [2,3] y levaduras del género *Candida* [2], encontrándose en general más de setenta especies pertenecientes a cuarenta géneros fúngicos como productores de enfermedad ocular [2].

La mayoría son organismos saprófitos que causan infección a través de un mecanismo traumático con materia vegetal o en enfermos inmunológicamente comprome-

tidos [3]. En algunas ocasiones los agentes fúngicos pueden ser otros micetos dematiáceos, además de *Curvularia* [4-6].

Otro factor a tener en cuenta es el lagoftalmos en pacientes con lepra lo cual incrementa la posibilidad de traumatismos con la introducción de hongos ambientales [3].

El compromiso ocular severo por *Candida* puede ocasionar desde una úlcera micótica candidiásica de córnea de origen exógeno: por ejemplo, gota de saliva o de Pflugge de otra persona que caiga en el ojo que luego enferma, hasta una endoftalmítis, habitualmente de causa endógena. Esto último se observa con frecuencia creciente en pacientes portadores de virus de la inmunodeficiencia humana, con antecedentes de drogadicción intravenosa (heroína marrón), sin trauma local previo, donde la fuente de infección sería la contaminación con *Candida* del jugo de limón usado como solubilizante de la heroína [7,8].

Este equipo de trabajo ha observado un número creciente de lesiones oculares producidas por hongos. Así, de un registro de 24 casos de infecciones bacterianas o micóticas, ocho fueron queratomicosis causadas por especies del género *Fusarium*, tres queratitis por *Candida*, dos úlceras corneales por hongos del género *Aspergillus* y unapor *Penicillium* (caso actual). La escasa frecuencia de publicaciones de enfermedades causadas por hongos del género *Penicillium* y el hecho de no haber encontrado en la literatura científica referencias de micosis oculares ocasionadas por *Penicillium oxalicum*, motiva la presente comunicación.

Dirección para correspondencia:

Dra. Norma Rodríguez de Kopp
Cátedra de Micología y Parasitología, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Vera 3854, Santa Fe 3000, República Argentina.
Tel.: +54-42-527193; Fax: +54-42-536028

Paciente de sexo masculino de 33 años de edad, residente en área suburbana de una localidad cercana a la ciudad de Santa Fe de la Vera Cruz, provincia de Santa Fe, Argentina. Se deja constancia que todos los datos del paciente que se exponen a continuación, son extractados de la historia clínica porque el enfermo sólo fue visto (y por única vez) al presentarse en el laboratorio de Micología para toma de muestra de superficie corneal. Obviamente no pudimos supervisar la conducta terapéutica en ningún momento de la evolución del caso.

Ingresa a la sala de guardia del hospital local por un accidente de tránsito: a consecuencia de ser embestido por un automóvil, cayó de la motocicleta que conducía, produciéndose un traumatismo ocular. El informe oftalmológico registró absceso corneal anular central del ojo izquierdo debido a lesión traumática contaminada. Se le indica internación, antibióticos locales y orales. A los cuatro días, ante la falta de respuesta positiva se agregó pimaricina oftálmica.

Como la evolución era desfavorable, a los dos días posteriores, y ante la posibilidad de perforación del globo ocular, se decidió realizar recubrimiento conjuntival previa extracción de material de cámaras anterior y vítrea para exámenes microbiológicos. Dicho estudio, no especializado, informó la presencia de algunos filamentos.

A la semana de comenzado el cuadro clínico el paciente acusaba una úlcera de córnea con absceso central, que incluía compromiso del parénquima corneal y reacción inflamatoria severa de todo el segmento anterior, con hipertensión ocular y ausencia del reflejo pupilar; el dolor era intenso. La evaluación oftalmológica concluyó con el diagnóstico de úlcera corneal infecciosa y endoftalmítis. Se procedió a realizar punción de cámaras anterior y posterior, ecografía ocular y administración peribulbar y tópica de antibióticos. La evolución fue desfavorable y a los quince días de dichos procedimientos se produjo una perforación del primer recubrimiento, por lo que se realizó otro y se propuso un trasplante de córnea el cual es realizado dos días después. El paciente continuaba con antibióticos de amplio espectro (dibekacina) y se comenzó ketoconazol oral 200 mgs diarios.

Al mes del trasplante se detectó que la nueva córnea presentaba signos de infección, la cual comprometía todo el globo ocular (Figura 1). En esa etapa se remitió material obtenido por biopsias de los bordes de la úlcera y por punciones de la cámara vítrea, al laboratorio de Micología, donde se realizó el aislamiento del agente etiológico.

A los sesenta y cuatro días del traumatismo inicial y debido a la evolución desfavorable (ya que la terapéutica empleada: sólo unos días de pimaricina y ketoconazol oral, no es adecuada) se enucleó el globo ocular afectado,



Figura 1. Endoftalmítis por *Penicillium oxalicum*.

continuando con la administración de antibióticos sistémicos, locales, pimaricina tópica y ketoconazol oral; veinte días después se colocó prótesis ocular de resina acrílica termocurable.

En el laboratorio de Micología se recibió material proveniente de: biopsia de bordes de úlcera corneal (dos muestras), punción de vítrea (dos muestras). Además se realizó escarificación de superficie corneal. Los materiales de punción fueron centrifugados y se empleó el sedimento y el sobrenadante en preparados y cultivos.

En los exámenes directos de todas las muestras con y sin lactofenol azul de algodón, se observaron hifas hialinas, ramificadas y tabicadas; la tinción con Gram Nicolle no evidenció la presencia de elementos bacterianos.

Se realizaron siembras de úlcera corneal y de sedimento y sobrenadante de las punciones vítreas en medios de cultivo agar Sabouraud glucosado y agar Sabouraud-glucosa-cloranfenicol, las cuales se incubaron a 28°C y a 37°C. Además se cultivó en medio de agar cerebro corazón adicionado de sangre incubado a 37°C en condiciones de aerobiosis y anaerobiosis.

A los 5 días de incubación se observó en todos los tubos sembrados el crecimiento de un hongo filamentososo, hialino. Las colonias eran aterciopeladas con algunos surcos radiales, de color verde azulado, con áreas blancas.

Se practicaron siembras en placas con agar Czapek y agar extracto de malta, para obtener la colonia gigante que desarrolló a 25°C alcanzando un diámetro de 5 cm a los 7 días (Figura 2) y cultivos de adhesión en Czapek para el estudio de la micromorfología.



Figura 2. Colonia de *Penicillium oxalicum* en agar Czapek de 7 días de incubación a 28°C.

En el examen microscópico de los microcultivos se observaron hifas hialinas de 2 a 3 µm de diámetro y conidióforos ramificados con característicos "pinces" biverdizados y asimétricos en cuyas fialides terminales se formaban largas cadenas de conidios de 4,5-6,5 x 3,0-4,0 µm con forma elipsoidal (Figura 3).

Estas características macro y micromorfológicas permitieron comprobar que se trataba de un hyphomycete del género *Penicillium*. Se procedió a la determinación de su especie siguiendo las claves taxonómicas [13,14] y se enviaron las cepas al Profesor Dr. Eduardo Piontelli (Cátedra de Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile) quien las clasificó como: *P. oxalicum* Currie & Thom.

La incidencia de infecciones humanas por *Penicillium* es baja, a pesar de que existen numerosas especies de este género fúngico.

El primer caso de Peniciliosis fue registrado por

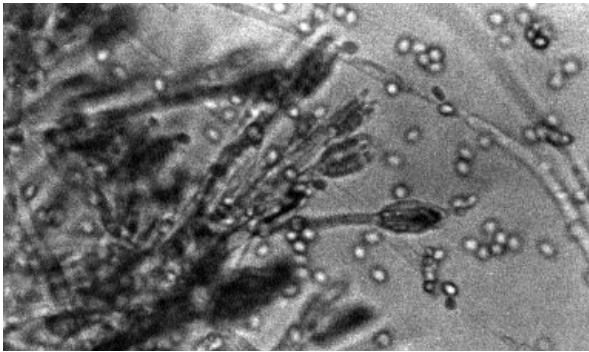


Figura 3. Exámen microscópico del cultivo de *Penicillium oxalicum* (400x).

Chute en 1905, quien recuperó *Penicillium glaucum* de la orina de un paciente con infección vesical [9]. Posteriormente se reportó un caso de micetoma de grano negro (Mantrelli y Negri 1915) por *Penicillium mycetogenum* [9].

La infección broncopulmonar es la diagnosticada con mayor frecuencia, aunque también se aísla con relativa frecuencia *Penicillium* sp. de infecciones de oído externo [9].

Penicillium marneffei es la única especie del género que se considera patógena primaria con comportamiento oportunista (principalmente en pacientes con sida); la zona endémica abarca el sudeste asiático. Es un hongo dimórfico: en las lesiones y en los cultivos a 37°C presenta elementos de forma ovalada, con tabique transversal, intracelulares, similares a levaduras (pueden semejar histoplasmas). En los cultivos a 25°C se observan hifas hialinas [10].

Otras especies de *Penicillium* como *Penicillium chrysogenum* y *Penicillium decumbens* fueron aislados como agentes causales de infecciones graves en pacientes con SIDA [10].

Penicillium sp. se aísla de conjuntiva sana como saprófito común, pero en algunos casos de traumatismo de córnea penetra el tejido originando queratitis y endoftalmitis micótica [11,12]; especies de *Penicillium* como *Penicillium spinulosum* y *Penicillium citrinum* se han publicado como causantes de enfermedad ocular [2].

El hongo aislado en este caso clínico, *P. oxalicum* Currie & Thom es común en suelos, vegetales y materiales orgánicos en descomposición; presenta amplia distribución mundial, particularmente en climas cálidos, siendo una de las especies más ubicuas del género [13-15].

Existen otras especies de *Penicillium* semejantes a *P. oxalicum*; *Penicillium atramentosum* presenta algunas características comunes pero su aparición es rara y *Penicillium simplicissimum* produce conidios elípticos muy similares [13, 14].

Los enfermos que acusan queratitis micóticas tienen, como factor predisponente, el antecedente de traumatismo ocular, aún mínimo contaminado con sustancias vegetales o tierra, constituyendo ésto un factor importante en el desarrollo de la micosis, más aún teniendo en cuenta que muchos de los hongos infectantes son fitopatógenos.

Se observan con más frecuencia en varones jóvenes que trabajan en ambientes externos o rurales. Los síntomas son: dolor, lagrimeo, fotofobia y sensación de cuerpo extraño, de cinco a diez días de evolución.

Al examen ocular existen ciertos signos que hacen sospechar la etiología fúngica. Así en la revisión realizada en 1994 por Philip A. Thomas [2] se consignan elementos importantes para el diagnóstico:

1) los hongos filamentosos (los más frecuentes son

especies de *Fusarium* y en segundo lugar de *Aspergillus*) producen un aspecto de costra seca, firme y elevada, con imagen lineal que se extiende más allá del borde de la úlcera, con presencia de gránulos satélites blanco-grisáceos, multifocales y mínima infiltración del estroma corneal cercano a la úlcera. La iritis es de intensidad media y si se desarrolla hipopión, es de evolución lenta (raro en la primera semana) y esto hace sospechar la etiología micótica.

2) los hongos levaduriformes (*Candida albicans* y relacionados) producen una demarcación neta entre úlcera y tejido corneal circundante, discreta infiltración perilesional e hipopión de desarrollo temprano. En las formas graves es difícil de distinguir de las queratitis polimicrobianas.

La evolución también es diferente: las fusariosis oculares son graves, tienden a progresar rápidamente, profundizan las lesiones causando perforación o glaucoma maligno; en los casos de aspergilosis, la infección es moderada, no progresa tan rápidamente y el tratamiento suele ser más efectivo que en las fusariosis.

Thomas no hace referencia a los caracteres físicos ni evolutivos de las lesiones por *Penicillium*, tal vez por la escasa frecuencia de casos, como ocurre en otros trabajos (de 145 queratitis micóticas en Tailandia, sólo tres fueron por especies de *Penicillium* [1]).

No existen criterios unificados con respecto al tratamiento farmacológico de las infecciones fúngicas oculares. Tal terapéutica es aún difícil dado que los compuestos antimicóticos disponibles tienen variadas limitaciones: anfotericina B iv produce toxicidad sistémica e irritación local si se formula en soluciones tópicas; ketoconazol oral tiene potencial hepatotoxicidad (1/15.000 pacientes); fluorcitosina oral revela un escaso espectro de acción y pimaricina tópica presenta escasa penetración en los tejidos oculares [16].

Así, según algunos investigadores, pimaricina local al 5% es considerada como droga de primera línea para tratamiento de queratitis por *Fusarium*, pero su penetración es limitada y en infección subconjuntival no es útil. En queratitis por hongos filamentosos no *Fusarium*, su eficacia es controvertida [2]. Para queratitis debida a *Candida* es útil el empleo de nistatina local [2]. Droga de segunda línea (en casos que no responden a pimaricina) sería miconazol 1% en solución oftálmica [2].

Anfotericina B 0,05 % a 1 % tópica (administrada cada hora) o subconjuntival, tiene efecto fungicida pero los resultados de su empleo clínico son variables (desde 56% de éxitos en casos de queratitis por *Fusarium*, a 27% en casos ocasionados por *Aspergillus*).

Ketoconazol oral (200 a 400 mg diarios) fue ineficaz en queratitis por *Aspergillus fumigatus* con invasión intraocular y su utilidad general varía según diferentes estadísticas (en algunas de ellas llega al 50% [2]).

Itraconazol tiene un amplio espectro antifúngico, es particularmente eficaz frente a especies de *Aspergillus* a dosis de 200 mg diarios (73 % de casos con respuesta favorable); en el 52% de queratitis por *Fusarium* fue efectivo a igual dosis y en general en el 67 % de 40 casos de queratitis fúngicas tratados con esta droga se logró su control [16].

En nuestra experiencia, en dos casos de queratitis por *Candida*, uno por *Aspergillus* y uno por *Fusarium*, se utilizó itraconazol 200 mg/día, asociado a miconazol 1% tópico, lográndose el control de las micosis [17]. En un paciente con *Fusarium solani* no fue efectivo y se produjo endoftalmitis.

Se considera que en pacientes con infección ocular similar a la relatada en esta comunicación, se debe sospe-

char queratomicosis y realizar raspado corneal para estudios microbiológicos especializados. La rapidez en la identificación del agente etiológico y su tratamiento más adecuado, podría haber evitado la diseminación de la infección a todos los tejidos oculares, con el desarrollo de endoftalmitis, la cual llevó a la enucleación.

Se concluye que el manejo de la infección fúngica ocular debe ser realizado por un equipo de profesionales, donde el rol del laboratorio micológico y la indicación terapéutica antifúngica adecuada y oportuna pueden lograr evitar o atenuar consecuencias irreparables.

Al profesor Dr. Eduardo Piontelli L., de la Universidad de Valparaíso, Chile, por su colaboración en la clasificación de la especie del hongo aislado.

Bibliografía

1. Imwidthaya P. Mycotic keratitis in Thailand. J Med Vet Mycol 1994; 33:81-82.
2. Thomas PA. Mycotic keratitis-an underestimated mycosis. J Med Vet Mycol 1994; 32:235-256.
3. Thomas PA, Kuriakose T. Keratitis due to *Arthrobotrys oligospora* Fres.1850. J Med Vet Mycol 1990; 28:47-50.
4. Anandi V, Suryawanshi NB, Koshi G, Padhye AA, Ajello L. Corneal ulcer caused by *Bipolaris hawaiiensis*. J Med Vet Mycol 1988; 26:301-306.
5. Mathews MS, Kuriakose T. Keratitis due to *Cephalophora irregularis* Thaxter. J Med Vet Mycol 1995; 33:359-360.
6. Zapater RC. Consideraciones sobre las micosis oculares. Rev Arg Micol 1983; 6: 31-32.
7. Del Palacio Hernanz A, Cuétara García MS, Sánchez Rivas JL, et al. Ulcera corneal por *Candida tropicalis* en un paciente VIH seropositivo. Rev Iberoam Micol 1992; 9:85-87.
8. Shankland GS, Richardson MD. Epidemiology of an outbreak of *Candida* endophthalmitis in heroin addicts: identification of possible source of infection by biotyping. J Med Vet Mycol 1988; 26:199-202.
9. Rippon JW Hialohifomicosis. En: Rippon JW (Ed) Tratado de Micología Médica (3 Ed). México DF, Interamericana.-Mac Graw Hill. 1990:787-805.
10. Torres-Rodríguez JM. Nuevos hongos patógenos oportunistas emergentes. Rev Iberoam Micol 1996; 13(Supl. 1):S30-S38.
11. Brunzini MA, Zapater RC. La infección ocular. Buenos Aires, Celcius, 1985.
12. Swatek FE, Halde C, Rinaldi MJ, Shadomy HJ. Especies de *Aspergillus* y otros hifomicetos hialinos saprófitos oportunistas. Lennette DA, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ (Eds) Manual de Microbiología clínica.(4 Ed). Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 1987: 733-745
13. Pitt JI. Subgenus *Furcatum* Pitt, in The genus *Penicillium*. Academic Press, London, 1979; 9: 272- 275.
14. Raper KB, Thom C. A manual of the Penicillia. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1949:376-381.
15. Piontelli E, Toro MA. Deuteromycetes. Piontelli E, Toro MA (Eds) Introducción al estudio de los microhongos. Cátedra de Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile, 1989: 92-103.
16. Thomas PA, Abraham DJ, Kalavathy CM, Rajasekaran J. Oral itraconazol therapy for mycotic keratitis. Mycoses 1988; 31: 271-279.
17. Vidal G, Kopp NR. Micosis oculares. Libro de resúmenes: I Congreso Interamericano de Infectología. Córdoba, Argentina, 1994: 251.