

Escleritis infecciosa por *Aspergillus fumigatus*

Autores:

Dres. Leonardo D'Alessandro¹, Silvia Rossetti², Alejandro Coussio¹, Alejandra Navas¹

¹Centro de los Sentidos

²Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbrán



Resumen

Presentamos dos casos de escleritis infecciosa necrotizante por *Aspergillus fumigatus*. Un caso posterior a la extracción traumática de membranas conjuntivales por conjuntivitis adenoviral en paciente bajo quimioterapia por carcinoma de ovario diseminado. El otro, luego de la extracción quirúrgica de un carcinoma escamoso de superficie ocular, con crioterapia, mitomicina C intraoperatoria y colocación de membrana amniótica. Ambos casos fueron controlados y tratados exitosamente con voriconazol 1%, natamicina 5%, tópicos e itraconazol oral entre 3 y 4 meses, hasta su completa resolución alcanzando una visión remanente útil, a pesar del pronóstico habitualmente reservado de estos casos.

Introducción

Las escleritis infecciosas representan sólo el 5% de todos los casos de escleritis. Son patologías oculares infecciosas severas, poco frecuentes, de difícil diagnóstico y con un manejo terapéutico desafiante. Dentro de las escleritis infecciosas, la etiología fúngica suele ser más rara, de peor pronóstico, con un diagnóstico dificultoso y tardío¹.

En un 98% presentan antecedentes oculares quirúrgicos y/o traumáticos previos, y rara vez se

asocian a enfermedades sistémicas o inmunosupresión. El antecedente quirúrgico o traumático puede ser de días, meses o años antes de la presentación clínica de la escleritis. Las cirugías asociadas a escleritis infecciosa suelen ser cirugías de pterigion, cataratas, buckling esclerales, trabeculectomías, etc.¹⁻⁴.

La etiología infecciosa más frecuente es la *Pseudomonas* y los hongos son poco comunes, pero esto es variable según los diferentes reportes. Dentro de las escleritis fúngicas pueden verse casos de especies de los géneros *Fusarium*, *Aspergillus*, *Paecilomyces*, entre otros¹⁻⁴.

El pronóstico visual suele ser malo en aquellos casos que se presentan con baja agudeza visual. Aproximadamente el 50% de los casos, aun curando, no mejoran la agudeza visual y quedan con pérdida visual final, y casi el 30% de los casos pueden terminar en evisceración o enucleación¹⁻⁴.

Es necesario un manejo decidido y agresivo tanto en el diagnóstico microbiológico como en el tratamiento médico y quirúrgico. La mayoría de los autores recomiendan realizar un debridamiento esclero-conjuntival, y en caso de ser necesario colocar un parche escleral, además del tratamiento local y sistémico específicos, intensos y suficientemente prolongados.

Presentamos dos casos de escleritis micóticas por *Aspergillus fumigatus* con antecedentes quirúrgicos y traumáticos poco frecuentes, así como aso-

ciaciones sistémicas también poco comunes. Se discuten los diferentes diagnósticos diferenciales, métodos diagnósticos y tratamientos médico-quirúrgicos.

Caso 1

Mujer de 64 años, con antecedentes de carcinoma de ovario diseminado, cursando su sexto pulso de quimioterapia. Como antecedente oftálmico refiere haber padecido conjuntivitis adenoviral bilateral aproximadamente 20 días antes, con membranas conjuntivales sólo en ojo izquierdo. Como antecedente traumático ocular, refería extracción con pinzas en consultorio de membranas adherentes conjuntivales. También recibió tratamientos con antibióticos y corticoides tópicos, empeorando notablemente, motivo por el cual llega a la interconsulta.

En el momento del examen el ojo derecho no presentaba alteraciones, con agudeza visual de 20/30, mientras que el ojo izquierdo presentaba una agudeza visual de bultos, ojo rojo, doloroso, con edema palpebral, ulceración e infiltrado esclero-conjuntival superior, borramiento de vasos conjuntivales y necrosis de conjuntiva y esclera superiores (Foto 1).

También presentaba múltiples infiltrados corneales, blanquecinos superiores e inferiores de aspec-

to plumoso y un hipopion de 20% de la cámara anterior y cataratas (Foto 2). El fondo de ojo se visualizaba con dificultad, pero permitía apreciar la ausencia de focos coriorretinales.

Ante la sospecha de esclero queratitis micótica, se realizaron tomas de muestras esclerales y corneales para laboratorio. El examen directo con coloración Gram, Giemsa y calcofluor-white fue positivo mostrando hifas tabicadas. La PCR para hongos universales fue positiva y en los cultivos desarrolló y se aisló *Aspergillus fumigatus*. Ambas muestras de esclera y córnea fueron positivas. Los estudios de susceptibilidad mostraron una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0,5µg/ml para anfotericina B; 1µg/ml para voriconazol; 4µg/ml para itraconazol y 64µg/ml para natamicina.

Se inició tratamiento tópico con natamicina 5%, voriconazol 1% cada hora, moxifloxacina 0,5% cada 2 horas y voriconazol 400mg/día vía oral por siete días, que luego se rotó a itraconazol 100mg/12 horas por razones económicas del paciente.

La evolución fue buena en esclera, resolviendo en dos meses, pero se cronificó en córnea, donde precisó dos inyecciones intraestromales de 10µg de anfotericina B y dos meses más de tratamiento tópico y oral.

Al resolver el cuadro infeccioso, se comprobó la complicación de un glaucoma secundario, debido a sinequias inflamatorias y una deficiencia de célu-

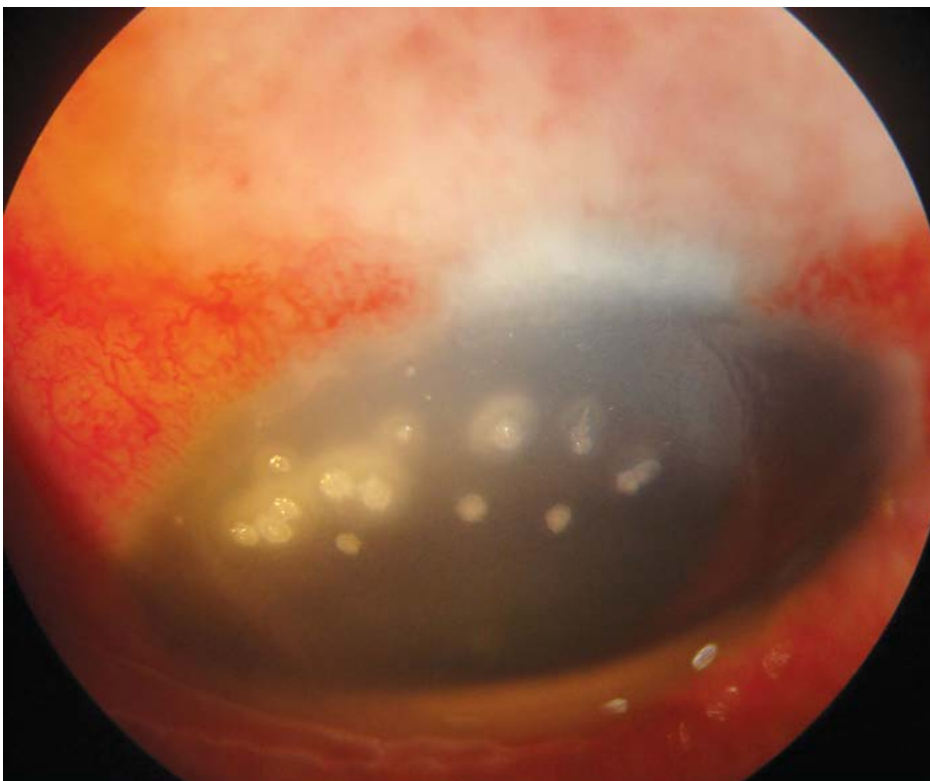


Foto 1

las madre limbares con neovascularización corneal. El glaucoma llegó a 40 mmHg bajo tratamiento médico y obligó a la colocación de una válvula de Ahmed en áreas inferiores para evitar la conjuntiva superior ya cicatrizada (Foto 3).

La agudeza visual pasó de bultos a cuenta dedos por la opacidad corneal y la catarata. La presión ocular se estabilizó en 20 mmHg con medicación, completando un año de seguimiento.

La paciente continuó en todo momento con su tratamiento de quimioterapia sistémica que sólo se pospuso por dos meses y nunca presentó signos o síntomas de infección en otros órganos o diseminación hemática.

Caso 2

Mujer de 55 años de edad con antecedente de carcinoma in situ nasal en ojo izquierdo, tratado con Interferon alfa 2 b tópico y posterior extracción quirúrgica completa con bordes libres, alcohol, crioterapia, mitomicina C intraoperatoria e injerto de membrana amniótica. Dos meses después refiere desarrolla melting y necrosis escleral

postquirúrgicas, que fue manejado y tratado en dos centros oftalmológicos, antes de ser derivada. Allí la estudiaron y realizaron tomas de muestra esclerales con cultivos y estudios de PCR negativos. También le realizaron una resección y limpieza quirúrgica esclero-conjuntival con injerto escleral y recubrimiento conjuntival, sin resultado diagnóstico ni terapéutico, que evolucionó con necrosis del injerto y recurrencia de la úlcera esclero-corneal. Le iniciaron tratamiento con voriconazol 1%, junto con colirios fortificados de ceftazidima y vancomicina, sin resultados. Por lo que se supuso un cuadro de “escleritis necrotizante post quirúrgica estéril” o alguna causa autoinmune oculta y decidieron derivarla para nueva evaluación y posible inmunosupresión terapéutica.

Al examen presentaba en ojo izquierdo una agudeza visual de 20/150, ojo rojo doloroso y edema palpebral, adelgazamiento y necrosis esclero-corneal en el área quirúrgica previa con área avascular conjuntival (Foto 4). El ojo derecho no presentaba alteraciones.

Se replantea el diagnóstico, los pedidos terapéuticos previos y el laboratorio utilizado. Se realiza nueva toma de muestra escleral. El examen directo

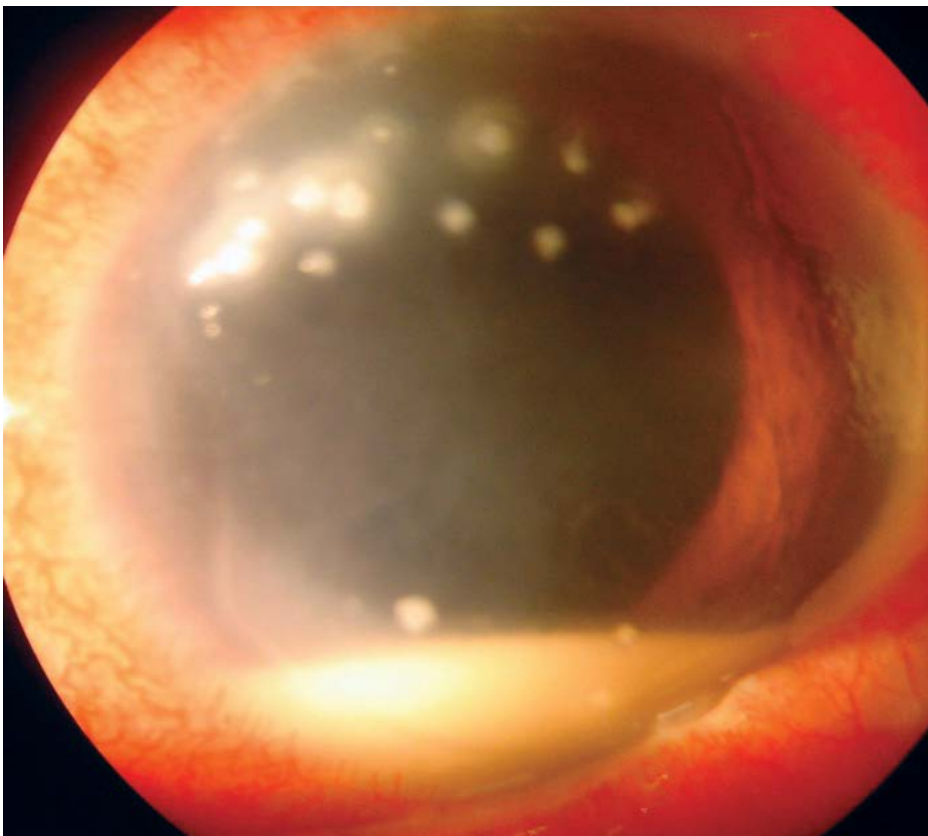


Foto 2

con las coloraciones de Giemsa, Gram y calco-fluor-white fue negativo. La PCR para hongos universales fue positiva y la PCR para virus *Herpes simplex* negativa. En el cultivo se aisló *Aspergillus fumigatus*. Los estudios de susceptibilidad arrojaron los siguientes resultados: CIM para anfotericina

B $1\mu\text{g/ml}$, voriconazol $2\mu\text{g/ml}$, itraconazol $4\mu\text{g/ml}$, natamicina $16\mu\text{g/ml}$.
 Confirmado el diagnóstico de escleritis micótica se inicia tratamiento tópico específico con natamicina 5%, voriconazol 1% cada hora, moxifloxacina 0,5% cada 2 horas y con itraconazol oral 100 mg cada 12 horas.

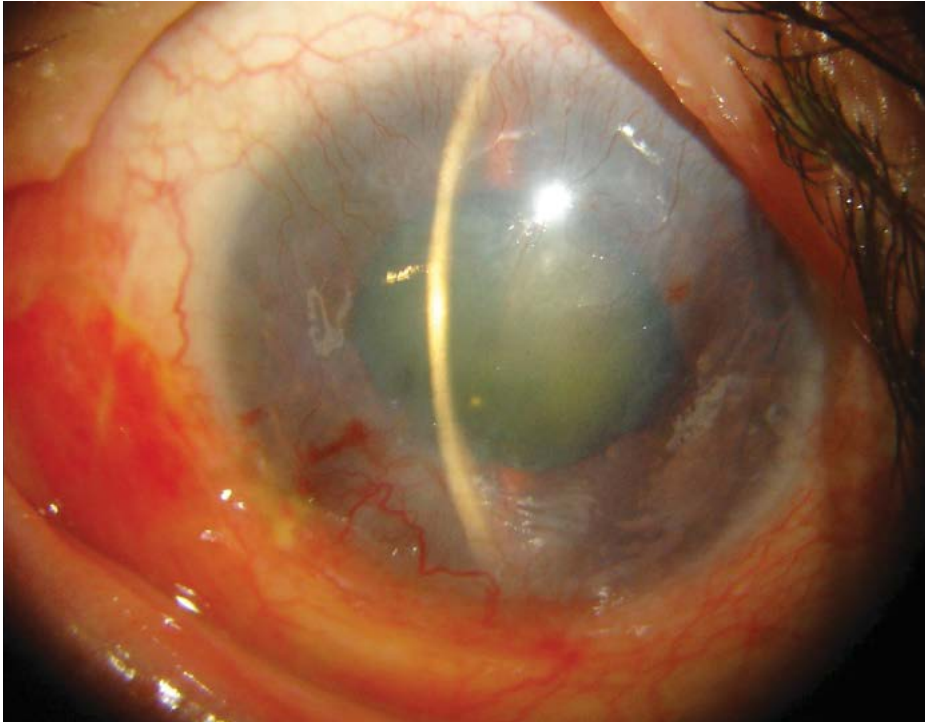


Foto 3



Foto 4

El cuadro fue mejorando, cerrando la úlcera esclero-corneal y vascularizando lentamente la conjuntiva hasta su curación en 3 meses de tratamiento. La AV no mejoró inicialmente debido a la presencia de edema macular cistoideo, visible en la OCT, que con algo más de evolución cedió espontáneamente alcanzando una AV de 20/40 con corrección (Foto 5). No se utilizaron corticoides sistémicos, ni locales, ni inmunosupresión en toda la evolución del cuadro.

Discusión

Las escleritis infecciosas pueden ser bacterianas, micóticas, parasitarias o virales. Las escleritis bacterianas y fúngicas en su mayoría son de origen exógeno con antecedentes oculares quirúrgicos o traumáticos previos, y excepcionalmente pueden ser de origen endógeno.

Típicamente se presentan con úlceras e inflamación esclero-conjuntivales, melting y necrosis escleral y en algunas ocasiones nódulos infecciosos. Se pueden asociar a queratitis y endoftalmitis.

El diagnóstico etiológico diferencial con la escleritis necrotizante autoinmune, si bien puede ser confuso, en general no ofrece dificultad y se hace considerando los antecedentes traumáticos o quirúrgicos habitualmente presentes en las escleritis infecciosas y las asociaciones con enfermedades sistémicas como artritis reumatoidea, granuloma-

tosis de Wegener u otras enfermedades del colágeno, en las escleritis necrotizantes autoinmunes. Como signos locales el edema palpebral, los bordes esclerales sobreelevados, infiltrados y purulentos, con una conjuntiva más congestiva, suelen sugerir la etiología infecciosa.

Ocasionalmente el cuadro de presentación de una escleritis infecciosa puede no diferir mucho con el de una escleritis autoinmune o presentarse sin los antecedentes esperados ⁴⁻⁵.

Para aquellos casos con duda diagnóstica clínica, es mandatorio realizar un diagnóstico microbiológico exhaustivo de la lesión escleral, con examen directo, coloraciones de Gram, Giemsa, calcofluor-white, cultivo y si es posible estudios de biología molecular. Estos estudios pueden ser negativos inicialmente y aun así no se debe descartar la etiología infecciosa. Para estos casos la biopsia escleral puede ser necesaria, así como repetir en ella los estudios microbiológicos, además del estudio histopatológico.

Uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles para estas situaciones es el cuadro de “necrosis escleral post quirúrgica”, que es un cuadro de necrosis y melting escleral o esclero-corneal “estéril” asociado a una cirugía ocular reciente o lejana en el tiempo ^{3,6}. Estos casos se definen con estudios microbiológicos que son claves para dar el tratamiento adecuado.

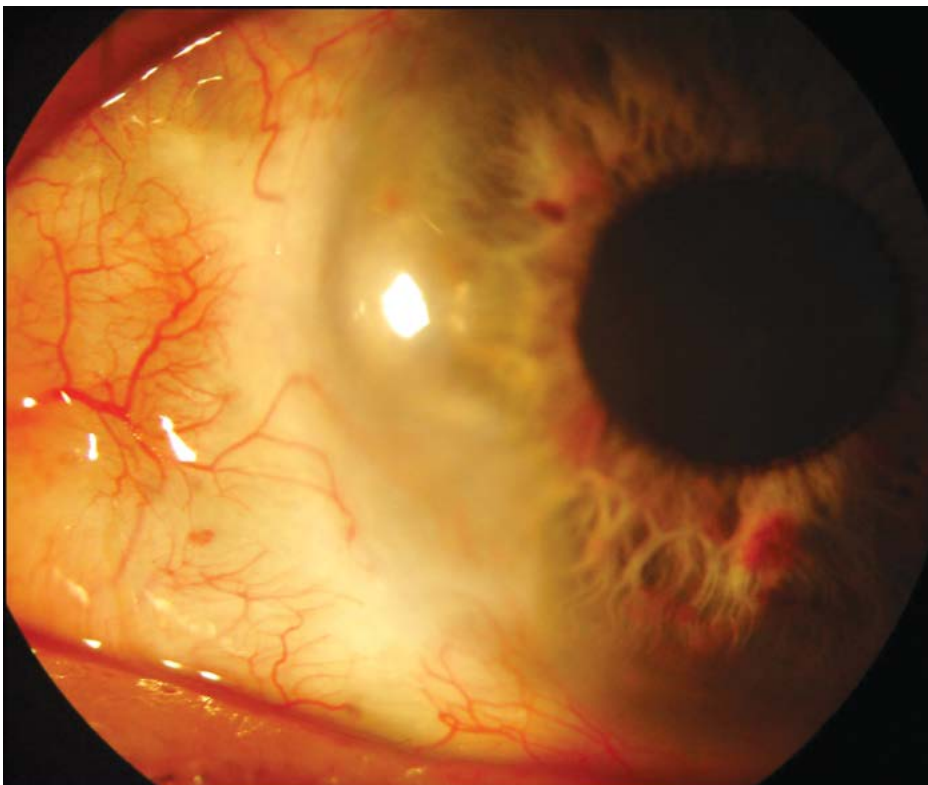


Foto 5

Las escleritis infecciosas son patologías severas de difícil diagnóstico y tratamiento con un pronóstico muchas veces reservado, que pueden conducir a la pérdida visual e incluso a la evisceración o enucleación. Como factores de riesgo de mal pronóstico se han identificado, la etiología fúngica, la asociación con queratitis o con endoftalmítis y la presentación con baja visión. Nuestros casos cumplen con varios de estos factores de mal pronóstico, a pesar de esto, el diagnóstico precoz y el tratamiento médico intensivo permitieron una evolución a la curación, con mejor agudeza visual que al inicio de la consulta.

En el caso 1 el cuadro clínico era muy florido y de rápida evolución para un *Aspergillus*, seguramente por la quimioterapia del paciente. Los oncólogos sólo retrasaron la quimioterapia por un ciclo y luego continuaron con el tratamiento que estaban realizando, ya que consideraron que no había impacto sistémico. El caso quedó con una deficiencia de células madre limbares por la infección corneal agravada con la quimioterapia y un glaucoma secundario que se resolvió con una válvula de Ahmed inferior para evitar la conjuntiva superior cicatrizada.

El caso 2 también es especial por ser un carcinoma in situ previamente tratado y luego operado con mitomicina C y un injerto de membrana amniótica. Existen apenas un par de referencias bibliográficas de este antecedente quirúrgico previo en infecciones esclerales. Pero la cirugía es parecida a la del pterigion, que es una de las cirugías más asociadas a infecciones esclerales y también se usa radioterapia o mitomicina C. Por tanto, aunque raro y poco reportado, no sorprende encontrar este antecedente quirúrgico ^{7,8}.

En este paciente los médicos anteriores, como es habitual, ya habían realizado múltiples terapias con antibióticos, corticoides, antifúngicos e incluso un debridamiento quirúrgico con parche escleral, nuevos estudios microbiológicos y PCR. Como todo fue negativo y el caso seguía empeorando, sospecharon de una necrosis escleral post-quirúrgica estéril y la derivaron para evaluación, sugiriendo la posibilidad de realizar terapia inmunosupresora. Reevaluar el paciente, repetir las muestras esclerales, cambiar de laboratorio y utilizar la PCR para hongos universales que fue positiva, permitieron tener un diagnóstico inicial, que luego el cultivo confirmaría con el desarrollo de *Aspergillus fumigatus*. Un tratamiento antifúngico combinado y completo, tanto tópico como oral, a tiempo y suficientemente prolongado, hizo innecesaria una intervención quirúrgica. El paciente evolucionó a la curación, y la agudeza visual que inicialmente no

mejoraba por un edema macular cistoideo visible en la OCT, luego mejoró resolviendo espontáneamente y alcanzando una AV final de 20/40. La mayoría de los autores sugieren realizar un debridamiento escleral, pero este caso nos muestra que la limpieza y el debridamiento quirúrgico previos con parche escleral, no fueron útiles al no alcanzar un diagnóstico etiológico y por lo tanto no tener además un tratamiento específico antimicótico adecuado, a tiempo. Esto se repite una y otra vez en múltiples referencias de casos parecidos con diagnóstico tardío y mal pronóstico final. La sospecha clínica, una buena toma de muestra y un laboratorio de excelencia en el área, son la base para tener el diagnóstico y poder avanzar en un tratamiento que también va a ser intenso, prolongado y utilizando todas las herramientas disponibles tanto médicas como quirúrgicas. Con respecto a la etiología de nuestros casos, también hay pocos reportes de escleritis por *Aspergillus*, y con pobre agudeza visual final o mala evolución, lo que remarca la dificultad terapéutica habitual de estos casos ^{9,10}.

Referencias

1. Hodson KL, Galor A, Karp CL, et al. Epidemiology and visual outcomes in patients with infectious scleritis. *Cornea* 2013; 32: 466-72.
2. Reynolds MG, Alfonso E. Treatment of infectious scleritis and keratoescleritis. *Am J Ophthalmol.* 1991; 112:543-7.
3. Lin CP, Su CY. Infectious scleritis and surgical induced necrotizing scleritis. *Eye (Lond).* 2010; 24:740.
4. Sahu SK, Das S, Sharma S, and Sahu K. Clinico-microbiological profile and treatment outcome of infectious scleritis: experience from a tertiary eye care center of India. *Int J Inflamm* 2012; 2012: 753560. doi: 10.1155/2012/753560.
5. Jeang LJ, Davis A, Madow B, et al. Occult fungal scleritis. *OculOncolPathol.* 2017; 3:41-4.
6. Doshi RR, Harocopos GJ, Schwab IR, and Cunningham ET Jr. Clinical pathologic review. The spectrum of postoperative scleral necrosis. *SurvOphthalmol* 2013; 58:620-33.
7. Cunningham MA, Alexander JK, Matoba AY, et al. Management and outcome of microbial anterior scleritis. *Cornea.* 2011; 30:1020-3.
8. Ramenaden ER, and Rajji VR. Clinical characteristics and visual outcomes in infectious scleritis: a review. *ClinOphthalmol.* 2013; 7:2113-22.
9. Jo DH, Oh JY, Kim MK, et al. *Aspergillus fumigatus* scleritis associated with monoclonal gammopathy of indetermined significance. *Korean J Ophthalmol.* 2010; 24:175-8.
10. Gruener AM, Allen F, Stanford MR, and Graham EM. *Aspergillus fumigatus* endophthalmitis with necrotizing scleritis following pars plana vitrectomy.
11. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2016; 2016: 9289532. doi:10.1155/2016/9289532.