

Queratitis Fúngica en un Spaniel Bretón

ALBERTO BARO LORENZO, CRISTINA MARTÍN DE SANTIAGO, EVA SANTOLAYA MECA, CARLOS MUÑOZ RUBIO, JAVIER ESTEBAN MARTÍN

Sociedad Española de Oftalmología Veterinaria (SEOVIST)

INTRODUCCIÓN

El primer caso de queratitis micótica conocido fue descrito por el oftalmólogo alemán Theodor Leber, en el año 1879. Se trataba de un granjero que acudió a su consulta con una úlcera corneal de cinco días de evolución, producida por un pequeño fragmento de cereal, mientras se encontraba trabajando en una trilladora. Leber observó en el raspado de la lesión una gran cantidad de hifas que consiguió aislar e identificar como colonias de *Aspergillus glaucus*, logrando posteriormente reproducir esta enfermedad de manera experimental en conejos.

Desde entonces han sido descritas una amplia variedad de especies fúngicas como causantes de queratitis, afectando a diversas especies animales. Son especial-

mente frecuentes en medicina equina, constituyendo en el resto una entidad muy poco habitual, tal y como sucede en nuestro caso, donde una queratitis ulcerativa aparentemente rutinaria en un perro resultó tener una implicación micótica.

CASO CLÍNICO

Se presenta en consulta un perro, macho, entero, de raza Spaniel Bretón, de 6 años de edad, vacunado, desparasitado y en buen estado de salud. Vive en un bloque de edificios en un ambiente urbano, aunque los fines de semana sale de caza con su propietario.

Acude a consulta por presentar una úlcera superficial en el ojo izquierdo, de dos semanas de evolución, refractaria al tratamiento con Oftalmowell® (polimixina B,

gramicidina y neomicina), Colircusi Tropicamida y sustitutivos lacrimales. Durante este tiempo se le ha realizado un reavivado de los bordes de la herida con hisopo, sin presentar mejoría.

A la exploración muestra un importante malestar ocular, con un intenso blefaroespasmio, pupila en miosis, secreción serosa abundante e inflamación conjuntival. Presenta una úlcera corneal epitelial en la región lateral, de bordes desprendidos, en cuyo lecho se puede observar un infiltrado blanquecino multifocal. La presión intraocular y el test de Schirmer se encuentran en valores normales (Fig 1 - 2).

A la vista de los infiltrados se sospecha de una contaminación bacteriana de la úlcera, por lo que se decide fortificar el tratamiento con tobramicina (Tobrex®), moxifloxacino (Vigamox®), suero homólogo,



Fig 1. Aspecto del ojo el primer día

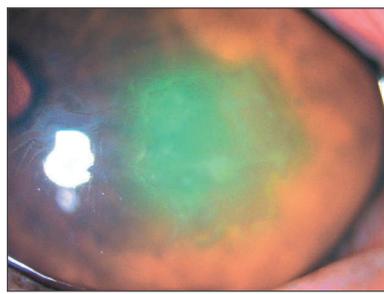


Fig 2. Detalle de la úlcera el primer día. Nótese los bordes de la lesión y los infiltrados blanquecinos

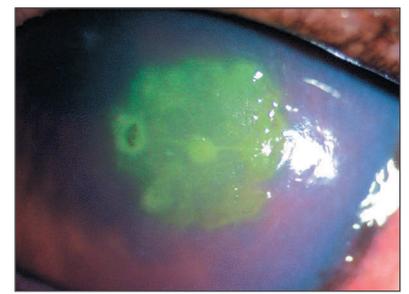


Fig 3. Aumento del edema y de los infiltrados corneales

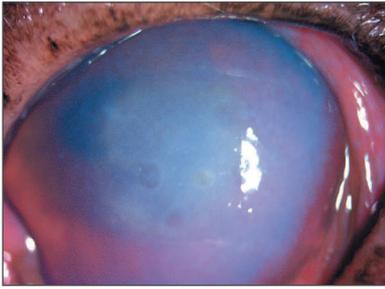


Fig 4. Aspecto de la lesión al 5º día

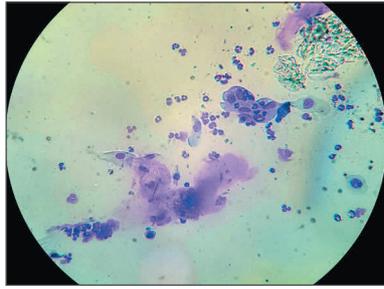


Fig 5. Citología corneal

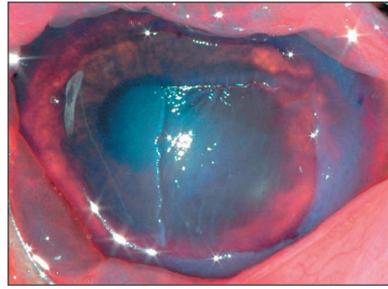


Fig 6. Queratectomía superficial

tropicamida (Colircusi Tropicamida®) y colirio de EDTA 0'2% en formulación magistral, administrados tópicamente 4 veces al día.

A las 48 horas el animal es revisado con un claro empeoramiento de la lesión. La córnea se encuentra más edematosa y los infiltrados han aumentado, haciéndose mucho más evidentes, así como una mayor sensación de dolor (Fig 3). Debido a esto se decide replantar el caso incluyendo en los diagnósticos diferenciales, la contaminación fúngica, la queratitis vírica, la lesión inmunomediada y la lesión tóxica, junto a la contaminación bacteriana.

Se vuelve a revisar al perro otros tres días más tarde sin encontrar mejoría. Al contrario; se puede apreciar un evidente aumento en la profundidad de la lesión (Fig .4), por lo que se decide realizar una citología corneal, en la que sólo se observa una moderada cantidad de neutrófilos y una escasa cantidad de células epiteliales (Fig 5).

Ante la mala evolución y a falta de un diagnóstico, se opta por realizar una queratectomía superficial e injerto de membrana amniótica (Fig. 6-7), enviando el material extraído para su cultivo microbiológico y su estudio anatomopatológico. Como tratamiento postoperatorio se mantiene el último tratamiento prescrito incor-

porando por vía oral robenacoxib (1mg/kg/día), amoxicilina-clavulánico (20mg/kg/12horas) y enrofloxacin (5mg/kg/día).

El resultado del cultivo aísla escasas colonias de *Pseudomonas fluorescens* y de *Burkholderia* spp, dos especies saprófitas sin significación clínica. Y en la biopsia se observa la presencia de numerosas hifas fúngicas compatibles con *Aspergillus* spp, invadiendo el estroma corneal (Fig. 8-9).

Ante este resultado se incorpora al tratamiento fluconazol por vía oral, a dosis de 5mg/kg dos veces al día y colirio de voriconazol 1% en formulación magistral, a dosis de 1 gota cada 2 horas durante los dos primeros días, reduciéndose posteriormente a una administración cada 4 horas.

A los 15 días de la cirugía se observa una buena integración del injerto, con una buena reacción vascular y ausencia de infil-

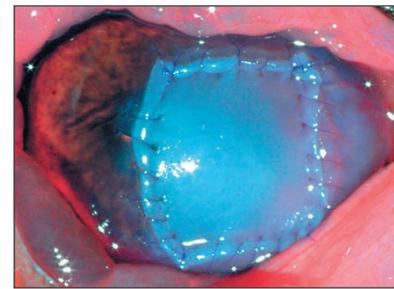


Fig 7. Injerto de membrana amniótica

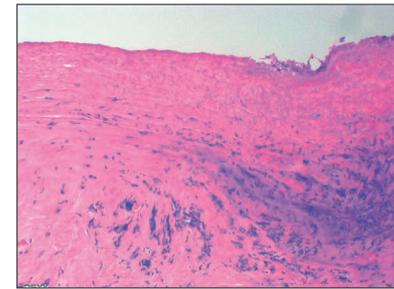


Fig 8. Corte histológico de la córnea. Cortesía de la Dra. Carolina Naranjo

trados fúngicos (Fig.10). Posteriormente la evolución continúa siendo favorable (Fig. 11) por lo que se procede a la reducción progresiva del tratamiento hasta la reti-



En general cualquier queratitis infecciosa de origen desconocido debería ser tratada como si tuviera un origen bacteriano hasta que se demuestre lo contrario



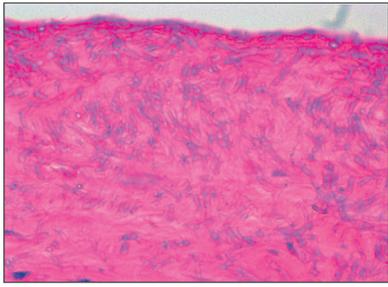


Fig 9. Detalle de las hifas en el estroma superficial. Cortesía de la Dra. Carolina Naranjo

rada del fluconazol a las 6 semanas (Fig.12) y del voriconazol a los 3 meses, momento en el que recibe el alta (Fig.13-16).

Como complicación durante este tiempo sólo cabe destacar la presencia de un ligero déficit lacrimal en el ojo intervenido (Test Schirmer OD:18mm minuto / OS:12mm minuto), algo atribuido a la reducción de la sensibilidad corneal causada por el injerto, y que se trató con sustitutivos lacrimales, resolviéndose sin problemas a los dos meses de la cirugía.

DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, las queratomycosis han sido descritas en la mayoría de las especies domésticas. Son muy poco habituales en el perro y es en el caballo donde se presentan con mayor frecuencia. Están causadas

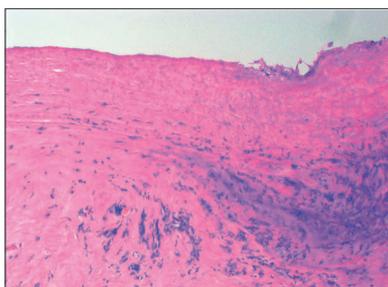


Fig 12. Imagen a los 48 días



Fig 10. Qimagen a los 15 días de la cirugía

por una gran cantidad de hongos, todos saprófitos, frecuentes en la materia orgánica en descomposición y en la flora habitual de la superficie ocular. Para su desarrollo parece haber una clara relación entre el clima y la región geográfica en la que se habite, predominando en los ambientes cálidos y húmedos, principalmente en el medio rural y en regiones poco desarrolladas. A día de hoy los microorganismos del género *Aspergillus* son los que se aíslan con mayor frecuencia.

Los hongos tienen una mala adherencia al epitelio corneal y en condiciones normales no pueden penetrarlo. Pero si lo consiguen, las hifas son capaces de invadir rápidamente el estroma hasta alcanzar sus capas más profundas. Por lo tanto el daño epitelial es el principal motivo para el padecimiento de las queratitis fúngicas,



Fig 13. Imagen a los 90 días en el momento del alta

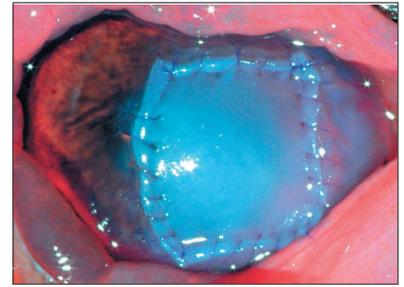


Fig 11. Imagen a los 34 días de la intervención

entre el 45 y el 65% de los casos. El resto se asocia a alteraciones corneales crónicas como la inmunosupresión local causada por el uso continuado de corticoides tópicos, la eliminación de la competencia bacteriana originada por la antibioterapia local, la proliferación de microorganismos resultante del uso de lentes de contacto a largo plazo, o cualquier condición que aumente el riesgo de aparición de úlceras corneales. En este último supuesto destacamos las producidas por enfermedades sistémicas, tales como la diabetes o las atopias cutáneas; ya sea por alteración en la cicatrización corneal, en la sensibilidad o en la producción lacrimal.

Normalmente las infecciones producidas por hongos filamentosos como el *Aspergillus* spp, se asocian a traumatismos por cuerpos extraños vegetales, mientras que las infecciones producidas



Fig 14. Imagen a los 120 días

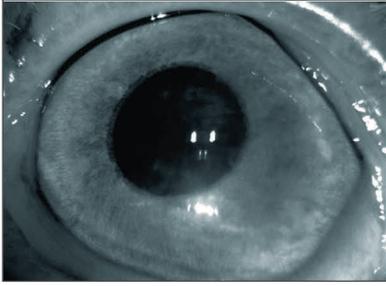


Fig 15. Imagen anterior a los 120 días vista con luz infrarroja

por levaduras como la *Candida* spp, se asocian a lesiones corneales crónicas o a tratamientos médicos prolongados.

Por regla general el aspecto de las queratitis fúngicas es indistinguible del de las queratitis bacterianas y en no pocas ocasiones pueden coexistir ambas. Aún así algunos signos característicos son la presencia de infiltrados blanquecinos de aspecto algodonoso o de placas elevadas de superficie rugosa, la pigmentación amarillo-marrón característica de los hongos dematiáceos (*Curvularia* y *Alternaria* spp), o la aparición de lesiones "satélite".

En nuestro caso, el primer día encontramos una úlcera de bordes desprendidos con unos leves infiltrados blanquecinos que en poco tiempo se fueron haciendo más evidentes, aumentando en extensión y en profundidad a pesar del tratamiento administrado (Fig. 2-4). Consideramos que el tiempo de tratamiento con antibióticos no había sido excesivo, y que en la historia clínica no existían referencias a la presencia de traumatismos ni cuerpos extraños, aunque esto no se puede descartar ya que se trataba de un perro que suele frecuentar ambientes rurales. Además Madrid tampoco es un lugar propicio para el padecimiento de una queratitis



Fig 16. Paciente a los 120 días

fúngica. Por todo esto nos inclinamos por pensar que el problema ha sido debido a una contaminación de una úlcera previa por microorganismos fúngicos saprófitos, favorecida por la antibioterapia prescrita.

El diagnóstico de las queratitis fúngicas es difícil y normalmente requiere de pruebas complementarias. La citología es el método diagnóstico más rápido y barato,

permite la observación directa de las hifas y se suele acompañar de una gran cantidad de neutrófilos. Desgraciadamente no siempre es diagnóstica, como sucedió en nuestro caso. Son frecuentes los falsos negativos generalmente debido a que la muestra recogida es escasa y alejada de los bordes de la lesión, que es donde se localiza el crecimiento fúngico. Según la bibliografía consultada la tasa de éxi-



En el caso de que la respuesta al tratamiento médico no sea la adecuada se deberá descartar la presencia de hongos lo antes posible, debido al devastador efecto que estas infecciones pueden tener para el ojo



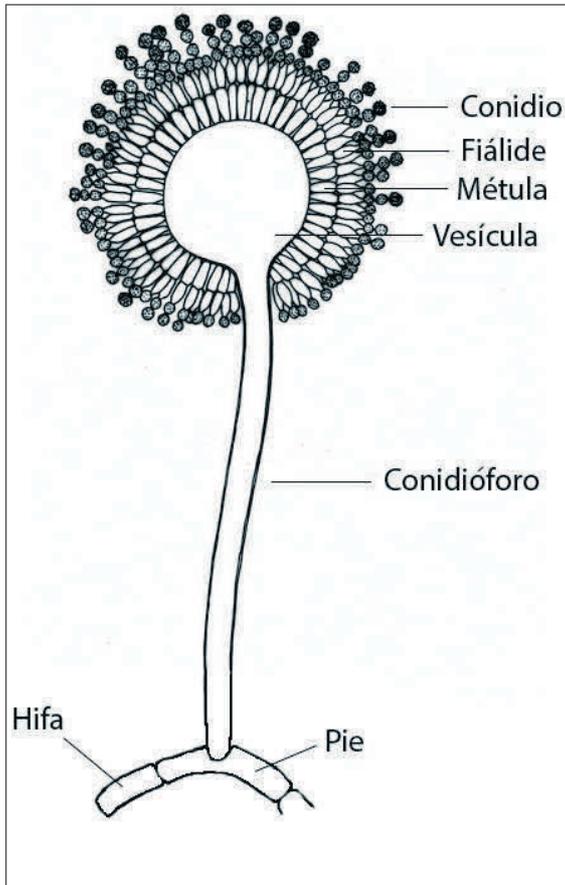


Fig 17. *Aspergillus niger*

to es variable oscilando entre un 80 y un 20% de los casos.

El cultivo microbiológico permite la identificación del hongo.

Sin embargo, el crecimiento fúngico puede llegar a tardar hasta 6 semanas; por lo que es un método lento, que retrasa el tratamiento, e incluso en el 40% de los casos puede que ni siquiera exista, resultando no diagnóstico.

La biopsia es una prueba fiable que permite la observación directa de las hifas o de la levadura. Aunque no sustituye al cultivo, el uso de tinciones especiales como la tinción de PAS y la tinción de plata, junto con el buen hacer de los anatomopatólogos, suele conseguir un correcto diagnóstico e incluso la identificación del género del hongo. Su tasa de éxito ronda el 85%. Concretamente en nuestro caso, el género *Aspergillus* posee unas cabezas muy distintivas que facilitan su identificación (Fig. 17), y aunque rara vez se observan en los tejidos, sus hifas también son muy características, bastante uniformes, con contornos paralelos de entre 3 a 6 μm de espesor y tabicaciones regulares, con un patrón de crecimiento arboriforme en ramificaciones dicotómicas, normal-

mente en ángulos agudos de unos 45° (Fig. 18).

Otros métodos diagnósticos utilizados son la microscopía confocal, que se ha revelado como un método rápido y efectivo, pero con el inconveniente de la necesidad de disponer del dispositivo. Y la PCR que es una prueba rápida, sensible y que necesita muy poca muestra. Sin embargo es cara, no se encuentra disponible para el diagnóstico ocular en veterinaria, y además puede dar falsos positivos por la facilidad con la que la muestra puede contaminarse con flora conjuntival normal.

A la hora de elegir el tratamiento más adecuado es importante la determinación del género o de la especie del microorganismo, ya que no todos los antifúngicos funcionan igual. En nuestro caso se optó por el voriconazol, un azol de amplio espectro al que el *Aspergillus* es sensible, con una muy buena penetración corneal y con pocos efectos secundarios. Generalmente para las queratitis leves suele ser suficiente con un tratamiento tópico administrado cada hora o cada 2 horas durante los primeros días, para luego ir reduciendo la frecuencia según la evolución, hasta completar de 6 a 12 semanas. Suelen ser tratamientos largos en los que las mejorías son muy lentas, por lo que se debe realizar un estrecho seguimiento de cualquier cambio en la lesión.

En el caso de los abscesos corneales profundos es necesario también el uso de antifúngicos sistémicos. Nosotros elegimos el Fluconazol, ya que presenta una lenta difusión pasiva a través de las mucosas, permaneciendo en la córnea y en la conjuntiva durante largos periodos de tiempo.

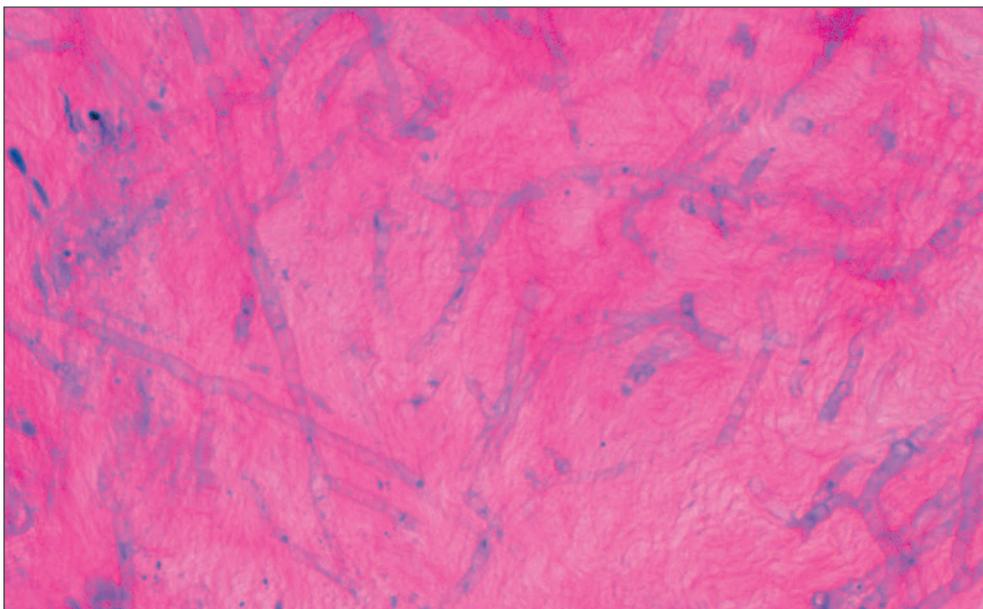


Fig 18. Detalle de las hifas de *Aspergillus* spp en la córnea de nuestro paciente. Cortesía de la Dra. Carolina Naranjo

Además, como ya se ha comentado, la presencia de infecciones bacterianas concomitantes hace necesario el uso de una antibioterapia asociada. Si aún así la infección no puede ser controlada, será necesario recurrir a una cirugía corneal. En nuestro caso, la falta de un diagnóstico inicial permitió la progresión de la infección justificando la necesidad de una cirugía, que a su vez fue precisa para alcanzar el diagnóstico definitivo, jugando un papel determinante en la resolución del caso.

CONCLUSIONES

En general cualquier queratitis infecciosa de origen desconocido debería ser tratada como si tuviera un origen bacteriano hasta que se demuestre lo contrario.

En el caso de que la respuesta al tratamiento médico no sea la adecuada se deberá descartar la presencia de hongos lo antes posible, debido al devastador efecto que estas infecciones pueden tener para el ojo. En estos casos lo

más rápido y barato es la citología corneal, y aunque presenta un porcentaje relativamente elevado de falsos negativos, es altamente recomendable realizarla de una manera rutinaria. Cualquier lesión que presente infiltrados blanquecinos, placas o pigmentación oscura también debería ser chequeada frente a hongos.

En aquellos casos en los que nos encontremos con lesiones producidas por cuerpos extraños, pacientes con patologías

crónicas, tratamientos oculares habituales, o enfermedades sistémicas que cursen con inmunosupresión o sequedad ocular, habría que permanecer especialmente atentos a la posibilidad de que puedan aparecer complicaciones micóticas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Dra. Carolina Naranjo su inestimable ayuda. 🌿

“

A la hora de elegir el tratamiento más adecuado es importante la determinación del género o de la especie del microorganismo, ya que no todos los antifúngicos funcionan igual.

En nuestro caso se optó por el voriconazol, un azol de amplio espectro al que el *Aspergillus* es sensible, con una muy buena penetración corneal y con pocos efectos secundarios

”

BIBLIOGRAFÍA

- Scott, E. M., & Carter, R. T. Canine keratomycosis in 11 dogs: a case series (2000–2011). *Journal of the American Animal Hospital Association* 2014; 50: 112-118.
- Ben-Shlomo, G., Plummer, C., Barrie, K., & Brooks, D. *Curvularia* keratomycosis in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13: 126-130
- Rampazzo, A., Kuhnert, P., Howard, J., & Bornand, V. *Hormoglyphiella aspergillata* keratomycosis in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12: 43-47.
- Bourguet, A., et al. Keratomycosis in a pet rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) treated with topical 1% terbinafine ointment. *Veterinary Ophthalmology* 2015; 19: 504-509.
- Andrew, S. E. Corneal fungal disease in small animals. *Clinical techniques in small animal practice* 2003; 18: 186-192.
- VHope, W. W., T. J. Walsh, D. W. Denning. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *The Lancet infectious diseases* 2005; 5.10: 609-622.
- Pérez-Santonja, Juan J., Hervás-Hernandis, José M. *Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento*. Ergon: Madrid, 2006; 109-130.
- Charles, L. Martin, *Ophthalmic disease in veterinary medicine*. Saunders: London, 2007; 254-256.