



Nota

Infecciones oculares por *Purpureocillium lilacinum*: presentación de un caso y revisión de la literatura



Ramiro López-Medrano^{a,*}, Alberto Pérez Madera^b y Carlos Fuster Foz^a

^a Sección de Microbiología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

^b Servicio de Oftalmología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2013

Aceptado el 11 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Infecciones oculares

Queratitis fúngicas

Paecilomyces lilacinus

R E S U M E N

Antecedentes: Las infecciones oculares por *Purpureocillium lilacinum* (previamente denominado *Paecilomyces lilacinus*) constituyen un porcentaje importante de los casos registrados de infecciones por este hongo, considerado como patógeno emergente.

Objetivos: Presentar un caso clínico de micosis ocular en una paciente de 70 años de edad con doble trasplante de córnea en el ojo derecho, que presentó una mala evolución a pesar del tratamiento antifúngico y quirúrgico.

Métodos: Se realizó cultivo del anillo corneal, así como del resto de la córnea eviscerada en medios micológicos habituales, y se identificó por métodos moleculares el hongo aislado.

Resultados: Se aislaron colonias de un hongo filamentosos que por su morfología macroscópica y aspecto microscópico se identificó como *P. lilacinum*, identificación que se confirmó por métodos moleculares en el laboratorio de referencia.

Conclusiones: Las infecciones oculares por *P. lilacinum* son procesos poco frecuentes pero graves que precisan de rápidas medidas diagnósticas y terapéuticas si se pretende la mayor recuperación de la funcionalidad visual.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Eye infections caused by *Purpureocillium lilacinum*: A case report and literature review

A B S T R A C T

Background: *Purpureocillium lilacinum* eye infections (previously called *Paecilomyces lilacinus*) make up a significant percentage of the recorded cases of infection by this fungus, and is considered as an emerging pathogen.

Aims: To report a case of ocular mycosis in a patient aged 70, with a double corneal transplantation in the right eye, and exhibiting a poor response to antifungal and surgical treatment.

Methods: Corneal ring and ocular tissues obtained by surgical procedures were cultured in common mycological media. Molecular identification of the isolated fungus was obtained.

Results: Colonies of a filamentous fungus were obtained, and according to the macroscopic and microscopic morphology it was identified as *P. lilacinum*. The identification was confirmed by molecular methods in a reference laboratory.

Conclusions: Eye infections due to *P. lilacinum* are rare but serious diseases that requires rapid diagnostic and therapeutic measures to enable visual function to recover.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Ocular infections

Fungal keratitis

Paecilomyces lilacinus

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ramirozlm@ono.com, ramirozlm@yahoo.es (R. López-Medrano).

La presencia de conidios de múltiples especies de hongos en la superficie corneal es un hecho común debido a su abundancia en el aire. El parpadeo y la secreción lacrimal actúan como mecanismos de aclaramiento natural de los conidios de los hongos. Las queratitis fúngicas (QF) fueron descritas por primera vez en 1879 por Leber. Sus causas más comunes obedecen a traumatismos accidentales con elementos vegetales como ramas, hojas de palma o cuerpos extraños que atraviesan total o parcialmente la córnea. Otras veces, aunque más raramente, son de origen endógeno o aparecen como consecuencia de pestañas desprendidas que quedan en la superficie de la córnea y se enquistan^{1,10}. Lo que inicialmente parece un traumatismo corneal acaba derivando en invasión intraocular y endoftalmitis. En Estados Unidos la incidencia estimada de queratitis en usuarios de lentes de contacto es de 4 a 21 casos por cada 10.000 usuarios, y aparece especialmente en aquellos que no se quitan las lentes de contacto durante la noche. Así, según Keay et al.⁵, el uso de lentes de contacto se asocia a un 37% de las QF; las alteraciones de la superficie ocular están implicadas en el 29% de los casos y los traumatismos oculares en el 25%. Los hongos filamentosos están implicados en el 78% de los casos por traumatismos oculares y en el 86% de los relacionados con el uso de lentes de contacto. En cambio, las levaduras parecen estar implicadas en el 53% de los casos debidos a alteraciones de la superficie ocular.

El espectro de especies fúngicas varía según el área geográfica considerada. Así, en los estados norteros de los Estados Unidos predominan *Candida* y *Aspergillus*, mientras que en los sureños lo hace *Fusarium*¹⁶. Rosa et al.¹⁴ puntualizan que en el sur de Florida la especie predominante es *Fusarium oxysporum* (37%), seguida por *Fusarium solani* (24%), *Candida*, *Curvularia* y *Aspergillus*. En un reciente estudio de Vanzini et al.¹⁹ en la ciudad de México, la especie más frecuente documentada fue *Fusarium solani* (37,2%), seguida de *Aspergillus* (26%), que fue la que se asoció a una mayor frecuencia de evisceraciones. En este estudio, la incidencia de *Paecilomyces* (considerado como un grupo) fue del 1,5%.

En otros lugares como China²¹, donde las QF son muy frecuentes en granjeros, los géneros más frecuentes son *Fusarium* (63%), seguido de *Aspergillus* (14%), *Candida* (9%) y *Penicillium* (4%). También en China, en otro estudio⁴, se confirma que la especie más frecuente es *Fusarium solani*, seguida por *Alternaria alternata* y especies de los géneros *Acremonium*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Paecilomyces*.

Purpureocillium es un género de reciente reubicación taxonómica, inicialmente incluido dentro de *Paecilomyces*, muy próximo al género *Penicillium* y, como él, de gran ubicuidad en la naturaleza. *Purpureocillium lilacinum* es un hongo filamentoso que se encuentra en el suelo, desde donde accede a sus huéspedes, que van desde insectos y nemátodos hasta los vertebrados, incluido el hombre. Este género se describió por vez primera hace ya más de un siglo, y en las últimas décadas se ha observado el aumento del número de aislamientos en muestras clínicas. Está relacionado con infecciones oculares y especialmente con QF, con frecuencia graves, que conducen a la pérdida del ojo. También se asocia a infecciones más leves que afectan al saco lacrimal o adquieren la forma de un granuloma orbitario. El factor predisponente principal en este tipo de infecciones oculares es la implantación de lentes intraoculares. La reducción de la inmunidad como consecuencia de diversas situaciones clínicas o de tratamientos inmunosupresores puede predisponer a las QF, pero a veces se da en individuos aparentemente inmunocompetentes. La cirugía del trasplante corneal conlleva, además de la agresión quirúrgica, el empleo de inmunosupresores como la ciclosporina, o de esteroides tópicos, así como de antifúngicos tópicos y sistémicos. La resistencia natural de este hongo a varios antifúngicos, como la anfotericina B, puede provocar la selección del mismo. El tratamiento de este tipo de infecciones varía según el momento en el que se plantee la sospecha clínica, ya que la mala evolución parece ir asociada al grado de invasión. Para

combatirla, las opciones terapéuticas son tan diversas como casos clínicos hay, y combinan el uso de antifúngicos por distintas vías con el empleo de diversas cirugías más o menos conservadoras. Los tratamientos antifúngicos iniciales, con frecuencia dirigidos a hongos más prevalentes, suelen fracasar, bien sea por una vía de administración inadecuada, bien por la resistencia natural del hongo a algunos azoles y equinocandinas.

La reciente aparición de un caso de queratitis por *P. lilacinum* en nuestro hospital nos ha servido para replantearnos los métodos diagnósticos así como las estrategias terapéuticas médicas y quirúrgicas destinadas a mejorar la evolución de estas micosis, habitualmente de mala evolución.

Caso clínico

La paciente es una mujer de 70 años con historial de dos trasplantes de córnea en el ojo derecho en un intervalo de 6 años, además de una cirugía de catarata en el mismo ojo. Entre los antecedentes destacan varios episodios de inflamación corneal secundarios a herpes oftálmico en el ojo derecho, dejando como secuela un leucoma que precisó trasplante corneal. Tras varios años de control se observa la opacificación del injerto, por lo que se realiza un nuevo trasplante en julio de 2012. A las 6 semanas de la cirugía del último trasplante la paciente acudió a Urgencias por un cuadro de inflamación ocular con opacidad estromal y presencia de pliegues en el endotelio del injerto. Se comenzó un tratamiento antibiótico (ofloxacino) y antiinflamatorio (acetato de prednisolona) por vía tópica, y antivírico (aciclovir) y antiinflamatorio (deflazacort) por vía oral. Pasados unos días, y ante la evolución tórpida del proceso y de la ulceración de los bordes del injerto, se decide el ingreso hospitalario, se toman muestras corneales para observación y cultivo de microorganismos y se añaden antifúngicos por vía tópica (voriconazol colirio al 1%) y sistémica (itraconazol). A la espera del resultado del análisis microbiológico se prescriben también antibióticos tópicos (colirios reforzados de ceftazidima y vancomicina).

En el cultivo bacteriológico se aisló *Comamonas acidovorans*, muy sensible a los antibióticos empleados. En el cultivo micológico creció un hongo filamentoso que quedó pendiente de identificación. Se decidió cambiar el itraconazol por el voriconazol oral. A pesar del tratamiento, la mala progresión de la enfermedad llevó a una invasión intraocular. Se realizó una TAC orbitaria en la que no se apreció extensión extraocular de la lesión. Dada la mala evolución se decidió realizar finalmente la evisceración y se envió de nuevo una muestra de córnea al Laboratorio de Microbiología. Al cabo de una semana de incubación creció el mismo hongo que se aisló en la muestra anterior. Los caracteres morfológicos macroscópicos y microscópicos determinaron que se trataba de *P. lilacinum*. La confirmación por pruebas de biología molecular basadas en la amplificación genómica por PCR de la región ITS-2 y su secuenciación en un centro de referencia confirmaron la identificación de la especie. Para ello se emplearon los *primers* que corresponden a las posiciones 303 a 324 (iniciador de cadena directa) y 597 a 576 (iniciador de la cadena complementaria), según el protocolo de Turenne et al.¹⁸. La numeración corresponde a la secuencia con referencia en el GenBank KC524426.1. El fragmento amplificado obtenido se analizó en la base de datos del NCBI mediante el algoritmo blast-n con un 99% de homología.

Discusión

Las queratitis por hongos filamentosos constituyen un serio problema para los usuarios de lentes de contacto y para la implantación de lentes intraoculares. Complican la evolución de los pacientes

Tabla 1Infecciones oculares por *Purpureocillium lilacinum*: tratamiento antifúngico, tratamiento quirúrgico y evolución

Autor/año	Número de casos	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento antifúngico	Evolución	Comentarios
Pintor et al. ¹³ , 2001	1	VT	AMB, AMBivi, ITRo	Mala	Enucleación
Anderson et al. ¹ , 2004	1	No	VZs con TBNF	Buena	Recuperación parcial
Malecha et al. ⁷ , 2006	1	PQ	AMBivi, MZt subconjuntival, con FLC	Buena	Recuperación
Ford et al. ³ , 2008	1	No	VZt y TBNFo	Buena	Recuperación
Yuan et al. ²² , 2008	42	PQ	NM o AMB, PQ	Variable	31% curación
Deng et al. ² , 2009	2	No	VZt, PQ, VZivi	Buena	Recuperación completa
Wu et al. ²⁰ , 2010	1	No	AMB, NMt y VZt un mes	Buena	Desarrollo progresivo de cataratas
Monden et al. ⁹ , 2012	2	No	VZ largo tiempo	Buena	Diabetes y tratamientos corticoideos
McIntock et al. ⁸ , 2013	1	PQ	VZo, VZt, VZivi 10 meses	Buena	Recuperación parcial

AMB: anfotericina B; FLC: fluconazol; ITR: itraconazol; ivi: intravítreo; MZ: miconazol; NM: natamicina; o: oral; PQ: queratoplastia penetrante; t: tópico; TBNF: terbinafina; VT: vitrectomía; VZ: voriconazol.

sometidos a trasplante corneal y, por su agresividad, los enfermos pueden verse necesitados de un nuevo trasplante.

Epidemiológicamente resulta complicado en el momento actual evaluar la incidencia de las QF, las endoftalmitis y otras infecciones oculares por *P. lilacinum*: a su baja incidencia en comparación con otros géneros más frecuentes, como *Fusarium* o *Aspergillus*, hay que sumar el hecho de que se contabilizaban como pertenecientes al género *Paecilomyces*. Además, parece ser que dentro del espectro de las infecciones producidas por *P. lilacinum*, las infecciones oculares ocupan los primeros lugares, a diferencia del género *Paecilomyces* actual, cuyo espectro de infecciones es más amplio y variado. *P. lilacinum* se está empleando en altas concentraciones como agente de control biológico en las plagas de nematodos, lo que podría tener consecuencias epidemiológicas al entrar en contacto con todo tipo de pacientes inmunodeprimidos¹².

Clínicamente el patrón de infección ocular por *P. lilacinum* comienza de forma similar a aquel de otros hongos filamentosos, complicando o impidiendo la correcta progresión del injerto corneal. Comienza entonces un periodo en el que se siguen dos tipos de pautas: las destinadas a evitar el rechazo del injerto (corticoides, ciclosporina A) y los tratamientos antifúngicos o antibacterianos. *P. lilacinum* aprovecha el efecto inmunosupresor de los primeros y la frecuente resistencia a los segundos para crecer de forma progresiva en estas primeras etapas y generar las opacidades corneales que corresponden a masas de hifas. En esta etapa es cuando suelen hacerse los intentos de llegar a un diagnóstico etiológico mediante raspados corneales e, incluso, la retirada del injerto. Por desgracia, el diagnóstico micológico convencional suele ser demasiado lento. Así, en las extensiones de los raspados corneales tratados con KOH o calcoflúor se observan hifas ramificadas que a lo sumo delatan la presencia de un hongo filamentosos. *P. lilacinum* es un hongo que crece de forma moderadamente rápida y además tiene el problema de que puede confundirse en etapas tempranas con otros hongos filamentosos de aspecto similar, como *Verticillium*, *Acremonium*, *Penicillium*⁷, *Paecilomyces variotii* y *Paecilomyces marquandii*. Este hecho retrasa el diagnóstico micológico y hace necesaria la confirmación de la especie por técnicas moleculares en un laboratorio de referencia experimentado. Mediante la secuenciación de los espacios intergénicos del rRNA 18S y de las secuencias del factor parcial de traducción 1- α ⁶ se ha diferenciado *P. lilacinum* del género *Paecilomyces*, dejando en este género como patógeno más frecuente a *P. variotii*. El nuevo género se ha denominado *Purpureocillium*, y estaría integrado por un claro dominante con baja variabilidad intraespecífica, según se desprende de recientes estudios filogenéticos. *Purpureocillium* incluiría inicialmente dos especies: *P. lilacinum* y *P. lavendulum*. Este último produce típicamente un pigmento amarillo difusible característico y conidios en forma de limón.

Las opciones terapéuticas en las etapas iniciales contemplan casi exclusivamente el tratamiento antifúngico. En los primeros trabajos se describe el empleo de anfotericina B tópica o de natamicina

5%, tópica o sistémica, en función de la epidemiología, más enfocada a *Fusarium* y a *Aspergillus*. Con el advenimiento del voriconazol, este se ha empleado de forma tópica o sistémica. Su eficacia se ha podido demostrar en modelos animales, puesto que su aplicación tópica continuada conseguía la reducción de las masas hifales y, por tanto, de las opacidades corneales¹⁷. Sin embargo, la eficacia del voriconazol empleado de forma exclusivamente tópica es, cuando menos, controvertida. Quizá la clave esté en el momento de iniciar la pauta tópica sola o combinada con la sistémica. En nuestro caso, como en el de muchos otros, la pauta se inició de forma tardía, cuando ya eran evidentes las opacidades corneales y, probablemente, las hifas ya habían penetrado en estructuras más profundas del ojo, donde el tratamiento tópico no llega. Ante el fracaso de los tratamientos iniciales se ensayan nuevas opciones tópicos y sistémicos en combinación con las quirúrgicas. Algunas de las pautas empleadas se resumen en la [tabla 1](#). Actualmente el antifúngico más recomendado es el voriconazol, solo o asociado a una equinocandina o a terbinafina. Hay que tener en cuenta que *P. lilacinum* es resistente a caspofungina, a diferencia de *P. variotii*. A ello hay que sumar que suele ser resistente a anfotericina B, 5-fluorocitosina y fluconazol. Parece que hay buenas expectativas con los nuevos azoles, como el posaconazol y el ravuconazol, que se postulan como alternativas eficaces al voriconazol¹¹.

En cuanto a la evolución, parece dependiente del momento y del tipo de pauta antifúngica, así como de la adición de inmunosupresores y corticoides. La identificación molecular rápida podría ayudar mucho en este sentido. La evolución de estas infecciones oculares es muy variable ([tabla 1](#)): en unos pocos casos se consigue la recuperación parcial de la agudeza visual y de la funcionalidad ocular. Otras veces se precisa la retirada del injerto y se logra la recuperación con ayuda del tratamiento antifúngico. Si la infección alcanza la cámara posterior y penetra en el humor vítreo, entonces se genera una endoftalmitis masiva que culmina con la pérdida definitiva de la visión y supone la enucleación. Las principales causas de recidiva de las QF después de un trasplante corneal que se han descrito son el hipopion, la perforación corneal, la afectación del limbo esclerocorneal y la infección de las lentes de contacto¹⁵. En este mismo estudio la tasa de recaída es del 6,34%, y en más del 85% se produce en la primera semana postrasplante. De todo lo expuesto parece deducirse que la clave del éxito en el tratamiento de estas micosis radica en un diagnóstico lo más precoz posible. En este sentido, ante cualquier indicio de opacidad corneal, especialmente en los injertos o trasplantes corneales, sería razonable proponer un rápido raspado corneal para cultivar cuanto antes y poder obtener las primeras pistas morfológicas del hongo, la identificación molecular y realizar un antifungigrama en un centro de referencia especializado.

A modo de conclusión se podría decir que las micosis oculares por *P. lilacinum* son procesos poco frecuentes pero emergentes, cuya evolución depende de la rápida adopción de medidas diagnósticas y de una pauta terapéutica eficaz, adaptada al agente etiológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Anderson KL, Mitra S, Salouti R, Pham TA, Taylor HR. Fungal keratitis caused by *Paecilomyces lilacinus* associated with a retained intracorneal hair. *Cornea*. 2004;23:516–21.
- Deng S, Kamal KM, Hollander DA. The use of voriconazole in the management of post-penetrating keratoplasty *Paecilomyces* keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:175–7.
- Ford JG, Agee S, Greenhaw T. Successful medical treatment of a case of *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Cornea*. 2008;27:1077–9.
- Houang E, Lam D, Fan D, Seal D. Microbial keratitis in Hong Kong: Relationship to climate, environment and contact-lens disinfection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:361–7.
- Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, Oechsler RA, Alfonso EC, Matoba A, et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: A multicenter study. *Ophthalmology*. 2011;118:920–6.
- Luangsa-Ard J, Houbraken J, van Doorn T, Hong SB, Borman AM, Hywel-Jones NL, et al. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiol Lett*. 2011;321:141–9.
- Malecha MA, Tarigopula S, Malecha MJ. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis in a patient with a history of herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. 2006;25:1240–2.
- McLintock CA, Lee GA, Atkinson G. Management of recurrent *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Clin Exp Optom*. 2013;96:343–5.
- Monden Y, Sugita M, Yamakawa R, Nishimura K. Clinical experience treating *Paecilomyces lilacinus* keratitis in four patients. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:949–53.
- Okhravi N, Dart JK, Towler HM, Lightman S. *Paecilomyces lilacinus* endophthalmitis with secondary keratitis: A case report and literature review. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1320–4.
- Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:948–60.
- Perdomo H, Cano J, Gené J, García D, Hernández M, Guarro J. Polyphasic analysis of *Purpureocillium lilacinum* isolates from different origins and proposal of the new species *Purpureocillium lavendulum*. *Mycologia*. 2013;105:151–61.
- Pintor E, Martín M, García P, González M. Endoftalmitis por *Paecilomyces lilacinus* después de un traumatismo penetrante no quirúrgico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:347–8.
- Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology*. 1994;101:1005–13.
- Shi W, Wang T, Xie L, Li X, Gao H, Liu J, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2010;117:890–6.
- Singh D. Fungal keratitis. Medscape reference [electronic journal]. 2011 [consultado 27 Oct 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1194167-overview>
- Sponsel W, Chen N, Dang D, Paris G, Graybill J, Najvar LK, et al. Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:262–8.
- Turenne CY, Sanche SE, Hoban DJ, Karlowsky JA, Kabani AM. Rapid identification of fungi using the ITS2 genetic region and an automated fluorescent capillary electrophoresis system. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1846–51.
- Vanzini Z, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Gómez-Leal A, López R. Queratomycosis en un centro de atención oftalmológica en la Ciudad de México. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:57–61.
- Wu PC, Lai CH, Tan HY, Ma DH, Hsiao CH. The successful medical treatment of a case of *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Cornea*. 2010;29:357–8.
- Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1070–4.
- Yuan X, Wilhelmus KR, Matoba AY, Alexandrakis G, Miller D, Huang AJ. Pathogenesis and outcome of *Paecilomyces* keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2008;147:691–6.