

ARTÍCULO ORIGINAL

Microsporidiosis corneal. Reporte de casos y revisión de la literatura



Rosario Gulias Cañizo, Yvette Hernandez Ayuso, Dolores Rios y Valles, Valeria Sanchez Huerta y Abelardo Antonio Rodríguez Reyes*

Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, México DF, México

Recibido el 9 de septiembre de 2015; aceptado el 31 de octubre de 2015
Disponible en Internet el 2 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Microsporidiosis;
Córnea;
Queratitis
refractoria;
Queratitis estromal

KEYWORDS

Microsporidiosis;
Cornea;
Refractory keratitis;
Stromal keratitis

Resumen

Objetivo: Reportar los casos de queratitis estromal por microsporidios de nuestra institución, así como realizar una revisión de la literatura para actualizar el conocimiento sobre los tratamientos y métodos diagnósticos disponibles.

Métodos: Se recopiló un total de 4 casos de queratitis estromal por microsporidios con datos histológicos completos. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre el tema.

Resultados: El examen microscópico de los 4 casos reveló con hematoxilina y eosina cúmulos de numerosos organismos redondos a ovales en el estroma corneal, intensamente positivos con las tinciones de Ziehl-Neelsen y azul de toluidina.

Conclusión: Esta entidad continúa representando un problema oftalmológico serio debido a su curso indolente y a la mala respuesta a los tratamientos existentes, aunado a que aún no se cuenta con un estándar diagnóstico ampliamente aceptado que permita un diagnóstico certero sin realizar procedimientos invasivos.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Corneal microsporidiosis: Case reports and review of the literature

Abstract

Objective: To report the cases of stromal keratitis secondary to microsporidium in our institution, as well as performing a literature review to update the knowledge about the available treatments and diagnostic methods.

Methods: We compiled 4 cases of stromal keratitis secondary to microsporidium with complete histologic data. We performed an exhaustive literature review about this subject.

* Autor para correspondencia: Jefe del Servicio de Patología Oftálmica, Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. Vicente García Torres n.º 46, Col. Barrio San Lucas, CP 04030, Del. Coyoacán, México DF. Teléfono: +10841400; Ext. 1209, 1210.

Correo electrónico: arodri2@yahoo.com (A.A. Rodríguez Reyes).

Results: Microscopic examination of the 4 cases showed with hematoxylin and eosin, groups of numerous round to oval organisms in the corneal stroma, positive with Ziehl-Neelsen and toluidine blue staining.

Conclusion: We conclude that this entity still represents a major ophthalmologic problem due to its indolent course and the bad response to known treatments, together with the fact that there is not a widely accepted diagnostic tool that allows an accurate diagnosis without invasive procedures.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los microsporidios son parásitos intracelulares obligados formadores de esporas que infectan las células eucarióticas, y se han convertido en patógenos humanos oportunistas¹. Previamente eran considerados protozoarios, pero recientemente han sido reclasificados como hongos². Además de los tejidos oculares, los microsporidios pueden infectar distintos órganos como el intestino, el pulmón, el músculo y el riñón³. El primer caso de microsporidiosis corneal informado en la literatura fue en 1973 por Ashton y Wirasinha⁴. De los 4 géneros que se han reportado como causantes de enfermedad en humanos solo se ha documentado que los géneros *Nosema*, *Encephalitozoon* y *Septata* ocasionan infección ocular⁵, y dependiendo del estado inmunológico del paciente y de otros factores no identificados, el espectro clínico de este tipo de infecciones varía desde queratoconjuntivitis autolimitadas hasta queratitis estromal, escleritis e incluso invasión intraocular⁶ con endoftalmitis. Existen reportes que indican que las esporas de microsporidium pueden atravesar la membrana de Descemet intacta⁷.

Se conocen 2 tipos de trastornos corneales atribuidos a los microsporidios:

- 1) Queratitis estromal, que presenta un curso clínico que puede ser lentamente progresivo, caracterizado por infiltrados estromales profundos con edema estromal circundante y precipitados queráticos (causada por la espora oval binucleada *Vitaforma corneae*).
- 2) Queratoconjuntivitis, que ocurre en individuos positivos para el VIH y tiene un carácter estacionario, presentándose con mayor frecuencia en épocas de lluvia (espora con un solo núcleo, miembro del género *Encephalitozoon*)⁸, aunque recientemente se ha demostrado que la queratoconjuntivitis también se presenta en individuos inmunocompetentes⁹, en la mayoría de las ocasiones por contacto con el suelo, identificando incluso brotes de esta entidad en jugadores de rugby^{10,11}, y también se han reportado casos en usuarios de lentes de contacto¹². Para el caso de las queratoconjuntivitis se ha sugerido el uso de polihexametileno biguanida al 0.02%, sin encontrar diferencias en relación con el tratamiento con placebo¹³; otros autores recomiendan los hisopados corneales repetidos como un método para erradicar de forma eficaz las lesiones epiteliales por

microsporidios¹⁴; se han recomendado también diversos tratamientos farmacológicos^{9,13,15}, pero en lo que coinciden la mayoría de los autores es que, a diferencia de la queratitis estromal, la queratoconjuntivitis tiene un carácter autolimitado².

Debido a su importancia clínica y pronóstica, en este artículo nos enfocaremos en las queratitis estromales, ya que son las que potencialmente pueden presentar complicaciones severas a nivel ocular. El objetivo de este artículo es presentar 4 casos y realizar una revisión del tema, ya que debido a su baja incidencia es importante llamar la atención sobre su presentación para tener la sospecha clínica en pacientes con queratitis estromales de difícil manejo.

Presentación de casos

Caso 1

Mujer de 65 años de edad originaria de Michoacán, México, con antecedente de artritis reumatoide de 20 años de evolución controlada con inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos y esteroides. Ingresó en el hospital refiriendo visión borrosa en el ojo derecho (OD) de 18 meses de evolución. A la exploración oftalmológica se encontró agudeza visual (AV) en el OD de 2/10 que no mejoraba, y en el ojo izquierdo (OI) de 10/10. La presión intraocular fue de 22 mmHg en el OD y de 12 mmHg en el OI. Mediante biomicroscopia la córnea mostró una lesión blanquecina paracentral intraestromal de 1.6 mm de diámetro a 3.5 mm del limbo y depósitos retroqueráticos (DRQ) medianos (fig. 1). No se observaron defectos epiteliales. El resto de la exploración oftalmológica se encontró sin alteraciones. El diagnóstico clínico fue de absceso intraestromal corneal versus distrofia cristalina. La paciente se mantuvo en observación por 6 meses. La lesión aumentó de tamaño y permaneció limitada al estroma. Se obtuvo una muestra de la lesión corneal estromal con resultados negativos para bacterias y hongos. Se administraron hipotensores oculares, esteroides, antibióticos y lubricantes. Presentó disminución de la AV y cuadros repetitivos de queratouveítis anterior refractaria al tratamiento con esteroides. Se sometió a QPP 7 meses después de su ingreso y el botón corneal se envió para estudio histopatológico.

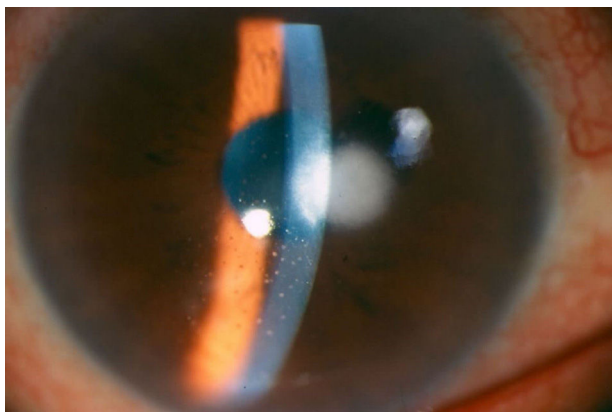


Figura 1 Fotografía clínica que muestra una lesión blanquecina paracentral intraestromal de 1.6 mm de diámetro y depósitos retroqueratósicos medianos.

Caso 2

Hombre de 73 años con antecedente de diabetes mellitus de 23 años de evolución, controlada con insulina. Ingresó en el hospital referido de otra institución con diagnóstico de queratouveítis herpética en el OI de 2 años de evolución, tratada con antivirales e hipotensores oculares. A la exploración oftalmológica se encontró capacidad visual OD de 5/10 y en OI CD 50 cm. La presión intraocular fue de 12 mm Hg en el OD y de 13 mm Hg en el OI. La córnea del OI mostró un leucoma central poco denso con múltiples DRQ medianos. La córnea del OD presentó DRQ finos, estelares

y escaso pigmento. En el segmento posterior de AO no se encontraron datos de retinopatía diabética. El diagnóstico clínico fue de secuelas de queratouveítis herpética por virus herpes zoster en el OI. Se administraron antivirales, esteroides y lubricantes con aparente mejoría. Presentó cuadros recurrentes de queratouveítis herpética de difícil manejo, formación de úlcera paracentral inferior izquierda e hipopion. Se le practicó QPP 9 meses después de su ingreso y el botón corneal se envió para estudio histopatológico.

Caso 3

Paciente varón de 30 años de edad con queratitis refractaria al tratamiento de un año de evolución. No contamos con otros datos clínicos sobre este paciente, ya que fue referido de la práctica privada. Se recibió un botón corneal discretamente opaco de aspecto edematoso.

Caso 4

Paciente mujer, de edad desconocida, con queratitis estromal multitratada de 8 meses de evolución. Botón corneal referido de la práctica privada para estudio histopatológico, con una opacidad paracentral de 3 mm de eje mayor.

Hallazgos histopatológicos

El examen microscópico de los 4 casos reveló con hematoxilina y eosina (H-E) cúmulos de numerosos organismos redondos a ovales (esporoblastos) afectando los tercios

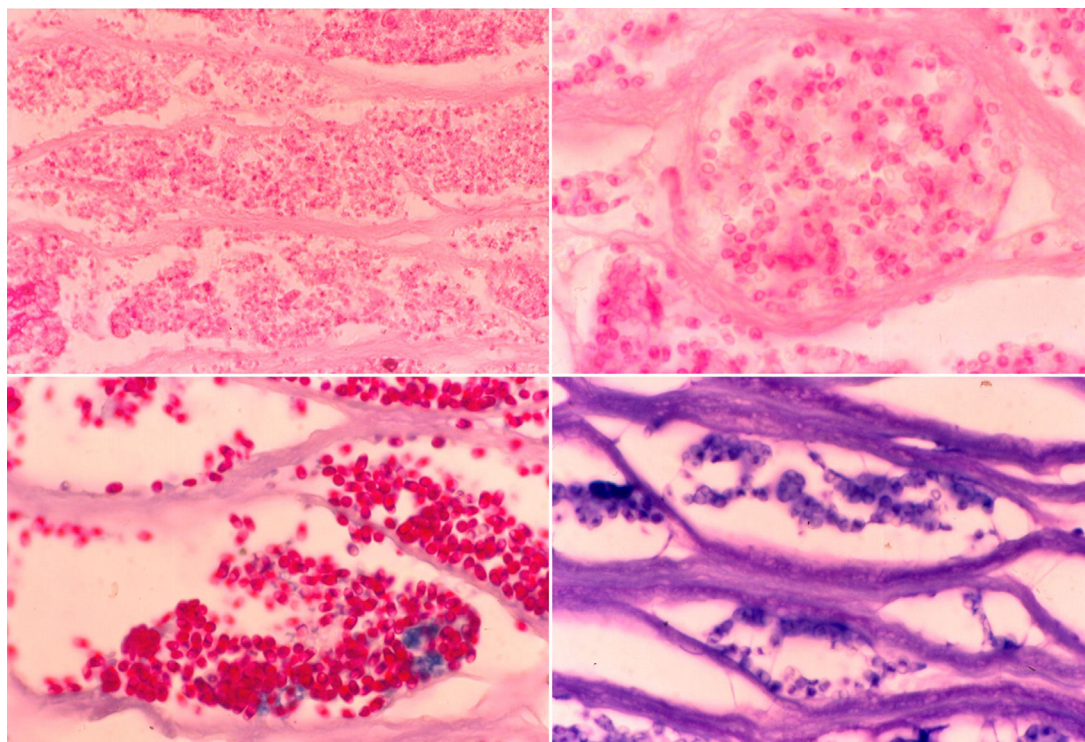


Figura 2 Fotomicrografías representativas que muestran cúmulos de esporoblastos en los tercios medio y profundo del estroma corneal (H-E, panel superior izquierdo 10 ×, panel superior derecho 40 ×), positivos con Ziehl-Neelsen (Z-N, panel inferior izquierdo, 40 ×) y azul de toluidina (A-T, panel inferior derecho, 40 ×).

Tabla 1 Características clínicas

	Sexo/edad	Enfermedad subyacente	AV	Diagnóstico
Caso 1	F/65	AR	2/10	Queratouveítis
Caso 2	M/73	DM	CD 50 cm	Queratouveítis
Caso 3	M/30	-	-	Queratitis estromal
Caso 4	F/-	-	-	Queratitis estromal

AR: artritis reumatoide; DM: diabetes mellitus.

medio y profundo del estroma corneal, los cuales resultaron intensamente positivos con las tinciones de Ziehl-Neelsen (Z-N) y azul de toluidina (A-T) (fig. 2). Los microorganismos demostraron birrefringencia positiva bajo luz polarizada. El caso 2 mostró además una úlcera en anillo e inflamación aguda importante en el tercio superficial.

Se presenta un resumen de las características clínicas de los pacientes en la tabla 1.

Discusión

Es muy importante considerar las infecciones por microsporidiosis como diagnóstico diferencial de queratitis estromales refractarias a tratamiento con cultivos negativos¹⁶. Se han citado diversos factores predisponentes para la queratitis estromal por microsporidiosis en individuos inmunocompetentes, tales como ciertas enfermedades severas de la superficie ocular como síndrome de Sjogren¹⁷, baños en estanques rurales¹⁸, en aguas termales¹⁹ y traumatismo leve²⁰, aunque también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo²¹. También existe la controversia de si un botón corneal trasplantado puede transmitir microsporidiosis, y en la literatura se encuentran autores que lo descartan²² y otros que lo demuestran²³. En nuestros pacientes solo en 2 casos podemos afirmar la presencia de inmunocompromiso, en un caso por diabetes mellitus y en otro por artritis reumatoide, lo cual aunado al uso de esteroides tópicos favoreció el desarrollo de la infección y la mala respuesta al tratamiento.

Como sucedió en nuestros casos, el diagnóstico se establece al realizar el examen histopatológico y ultraestructural del tejido corneal, al encontrar esporas en los tejidos afectados con microscopia de luz o electrónica²⁴, pero esto solo puede realizarse después de la queratoplastia penetrante, y lo idóneo sería evitar la cirugía en estos pacientes con un diagnóstico preciso que permitiera aplicar un tratamiento dirigido. Una de las dificultades para realizar el diagnóstico se debe a que no se cuenta con una técnica estandarizada y confiable, ya que las técnicas de cultivo microbiológico no han demostrado ser exitosas²⁵. Han sido varios los esfuerzos para lograr el desarrollo de técnicas diagnósticas. Se ha descrito una técnica para cultivar en mono capas de fibroblastos los aislados de microsporidios a partir de una biopsia corneal²⁶, así como el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)²⁷; incluso se ha reportado una técnica de PCR doble identificando de forma simultánea el género y la especie de aislados de microsporidios a partir de raspados corneales, logrando el diagnóstico en 9 de 12 casos en comparación con el diagnóstico en 6 de 12 casos mediante frotis¹; sin embargo, su uso no se ha extendido.

También se ha hecho referencia al uso de microscopia confocal como adyuvante diagnóstico, la cual permite observar una apariencia similar a las características histológicas. Sin embargo, los autores afirman que el diagnóstico definitivo requiere una biopsia corneal²⁸. A este respecto, se ha descrito el uso de biopsias corneales diagnósticas asistidas por láser de femtosegundos para obtener muestras adecuadas²⁹.

En relación con el tratamiento, hasta la fecha no existe un tratamiento médico eficaz para la afección estromal. Esto puede deberse a la localización estromal profunda de los microorganismos, que dificulta la penetración de los fármacos. Se ha descrito que la queratoplastia lamelar anterior profunda es una opción para tratar casos de queratitis severa por microsporidios³⁰, pero otros autores recomiendan el uso de queratoplastia penetrante debido a que no han encontrado que la queratoplastia lamelar evite la recurrencia de la enfermedad³¹. También se ha reportado que el uso de fumagilina tópica con albendazol oral²⁸ o de albendazol sistémico y clorhexidina tópica³² detiene la progresión de la queratitis estromal. Sin embargo, hasta la fecha, no existe algún tratamiento de uso extendido, debido a que ninguno ha demostrado una eficacia probada.

Basándonos en lo anterior, podemos concluir que existe una necesidad médica no satisfecha para el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad, la cual solo es diagnosticable y tratable mediante cirugía, específicamente, queratoplastia penetrante, lo cual aunado a su difícil diagnóstico, la convierte en una de las entidades oftalmológicas que representan un reto clínico importante, que debe tenerse presente siempre en caso de queratitis estromales profundas refractarias al tratamiento.

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.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bharathi MJ, Murugan N, Kumar GR, et al. Vittaforma corneae keratitis in southern India: role of a novel duplex PCR. *J Med Microbiol.* 2013;62 Pt 4:553–9.
2. Garg P. Microsporidia infection of the cornea—a unique and challenging disease. *Cornea.* 2013;32 Suppl 1:S33–8.
3. Weber R, Bryan RT. Microsporidial infections in immunodeficient and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 1994;19:517–21.
4. Ashton N, Wirasinha PA. Encephalitozoonosis (Nosematosis) of the cornea. *Br J Ophthalmol.* 1973;57:669–74.
5. Bommala ML, Nalamada S, Sharma S, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis in an immunocompetent patient with a past history of laser in situ keratomileusis surgery. *Indian J Med Microbiol.* 2011;29:428–30.
6. Das S, Sharma S, Sahu SK, et al. Intraocular invasion by microsporidial spores in a case of stromal keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:513–5.
7. Murthy SI. Microsporidial spores can cross the intact Descemet membrane in deep stromal infection. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20:80–2.
8. Cali A, Meisler DM, Lowder CY, et al. Corneal microsporidiosis: Characterization and identification. *J Protozool.* 1991;38:215S–7S.
9. Chan CM, Theng JT, Li L, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis in healthy individuals: A case series. *Ophthalmology.* 2003;110:1420–5.
10. Tan J, Lee P, Lai Y, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis after rugby tournament, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1484–6.
11. Kwok AK. Outbreak of microsporidial keratoconjunctivitis with rugby sport due to soil exposure. *Eye (Lond).* 2013;27:747–54.
12. Theng J, Chan C, Lin ML, et al. Microsporidial keratoconjunctivitis in a healthy contact lens wearer without human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology.* 2001;108:976–8.
13. Das S, Sahu SK, Sharma S, et al. Clinical trial of 0.02% polyhexamethylene biguanide versus placebo in the treatment of microsporidial keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:110–5, e112.
14. Fan NW, Lin PY, Chen TL, et al. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with repeated corneal swabbing. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:927–33.
15. Khandelwal SS. Treatment of microsporidia keratitis with topical voriconazole monotherapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:509–10.
16. Font RL. Microsporidial stromal keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1045–7.
17. Fernandes M, Sharma S. Polymicrobial and microsporidial keratitis in a patient using Boston scleral contact lens for Sjogren's syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36:95–7.
18. Curry A, Mudhar HS, Dewan S, et al. A case of bilateral microsporidial keratitis from Bangladesh—infection by an insect parasite from the genus *Nosema*. *J Med Microbiol.* 2007;56 Pt 9:1250–2.
19. Fan NW, Wu CC, Chen TL, et al. Microsporidial keratitis in patients with hot springs exposure. *J Clin Microbiol.* 2012;50:414–8.
20. Sharma S. Microsporidial keratitis: Need for increased awareness. *Surv Ophthalmol.* 2011;56:1–22.
21. Davis RM, Font RL, Keisler MS, et al. Corneal microsporidiosis. A case report including ultrastructural observations. *Ophthalmology.* 1990;97:953–7.
22. Kakrania R. Microsporidia keratoconjunctivitis in a corneal graft. *Eye (Lond).* 2006;20:1314–5.
23. Joseph J. Can donor cornea transmit microsporidial infection? *Indian J Med Microbiol.* 2006;24:305–6.
24. Atias A. Update on microsporidiosis in humans. *Rev Med Chil.* 1995;123:762–72.
25. Rauz S, Tuft S, Kart JKG, et al. Ultrastructural examination of two cases of stromal microsporidial keratitis. *J Med Microbiol.* 2004;53 Pt 8:775–81.
26. Juarez SI. In vitro cultivation and electron microscopy characterization of *Trachipleistophora anthrophthora* isolated from the cornea of an AIDS patient. *J Eukaryot Microbiol.* 2005;52:179–90.
27. Chan KS, Koh TH. Extraction of microsporidial DNA from modified trichrome-stained clinical slides and subsequent species identification using PCR sequencing. *Parasitology.* 2008;135:701–3.
28. Sagoo MS. Microsporidium stromal keratitis: In vivo confocal findings. *Cornea.* 2007;26:870–3.
29. Yoo SH. Femtosecond-assisted diagnostic corneal biopsy (FAB) in keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:759–62.
30. Ang M, Mehta JS, Mantoo S, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty to treat microsporidial stromal keratitis. *Cornea.* 2009;28:832–5.
31. Font RL. Corneal microsporidiosis. Report of case, including electron microscopic observations. *Ophthalmology.* 2000;107:1769–75.
32. Sangit VA. Microsporidial stromal keratitis successfully treated with medical therapy: A case report. *Cornea.* 2011;30:1264–6.