

INFECCIONES OCULARES POR EL GÉNERO *Alternaria*

María del Carmen Rubio Calvo¹, Antonio Rezusta² y Joaquina Gil¹

Servicio Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza¹ y Laboratorio de Microbiología, Hospital San Jorge de Huesca²

Las especies del género *Alternaria* son mohos ubicuos que se aíslan frecuentemente en el aire, vegetación en degradación y otros hábitats saprobios, pudiendo también aislarse como contaminantes en el laboratorio. El género comprende varias especies saprofitas y patógenas para las plantas. De las especies aisladas en la piel la que únicamente está bien documentada como patógena es *A. alternata* (sinónimo *A. tenuis*), aunque pudiera estarlo también en el origen de cuadros alérgicos, ya que las esporas son alergénicas para el hombre.

CARACTERÍSTICAS MICOLÓGICAS DEL GÉNERO *Alternaria*

Se caracterizan por presentar colonias de color gris a oliváceo y consistencia de pulverulenta a lanosa. Los conidióforos son erectos, marrones, con producción de conidias en orden simpodial, presentando septación muriforme única o catenulada. Las micosis producidas por el género *Alternaria* y otros hongos dematiáceos reciben el nombre de faeohifomicosis. Este término incluye las infecciones micóticas caracterizadas por la presencia en el tejido de hifas septadas pigmentadas y algunas veces levaduras, o una combinación de ambas. Las hifas pueden ser cortas o elongadas, distorsionadas o hinchadas (hifa toruloidea). Las levaduras, cuando están presentes, tienen un tamaño variado y la mayoría de las veces presentan gemaciones. Las levaduras no deben confundirse con los cuerpos escleróticos (células de Medler) que se ven en la cromoblastomicosis en el tejido subcutáneo. Las faeohifomicosis pueden clasificarse en cuatro formas clínicas: a) superficial, b) cutánea y corneal, c) subcutánea, y d) sistémica. En el huésped inmunocompetido pueden dividirse en tres síndromes clínicos distintos: subcutánea, sinusal y cerebral, y la diseminación puede ocurrir si la inmunodepresión persiste.

Las primeras menciones a la implicación de *Alternaria* en patología humana datan de la primera parte de este siglo. Motta (1935) aisló *A. alternata* a partir del conducto auditivo externo humano; Montpellier *et al.* (1929) lo aislaron de un nódulo granulomatoso subcutáneo en el pie de un niño argelino; Henrici *et al.* (1930) lo recuperaron de una lesión superficial y sugirieron que podría ser causa de lesiones supurativas benignas en el hombre. En 1933, Vilas-Boas y Martins comunicaron un caso de onicomicosis, a partir del cual cultivaron un hongo que denominaron *Epidermophyton nigricans* pudiendo ser considerado como *A. tenuis*.

El género *Alternaria* se encuentra entre los saprofitos más extendidos y su presencia sobre la piel no es rara. No es de hecho sorprendente obtenerlo en cultivos de muestra cutáneas, sobre todo cuando se utilizan paralelamente medios selectivos y agar sin cicloheximida y que son incubados a 27 °C o menos. Sólo cuando el hongo es observado en el examen microscópico de las lesiones y su cultivo es abundante y repetido puede considerarse su participación, primitiva o secundaria, en la patología cutánea. Se ha comprobado la existencia de lesiones cutáneas, frecuentemente ulceradas y algunas hemorrágicas, esencialmente en el curso de afecciones debilitantes, como el síndrome de Cushing, tras tratamientos con corticoides, en linfomas y en enfermedades renales. En las lesiones cutáneas pueden demostrarse traumatismos previos que podrían haber ocurrido incluso dos o más años antes del diagnóstico de la enfermedad.

La frecuente presencia de *Alternaria* ha sido constatada a menudo en perros y gatos aquejados de lesiones cutáneas en las que no se puede poner en evidencia otro agente reconocido como patógeno. *A. alternata* parece ser un agente oportunista que produce lesiones superficiales en la piel cuando se inoculan conejos y cobayas por escarificación, presentándose un eccema característico en los perros inoculados con *A. tenuis* (*A. alternata*). Sin embargo, las infecciones corneales en animales son relativamente difíciles de establecer experimentalmente, incluso tras la inoculación intraestromal.

FACTORES DESENCADENANTES DE LAS MICOSIS OCULARES HUMANAS

Todos los autores están de acuerdo en que los hongos no pueden penetrar en el epitelio corneal intacto por lo que, obviamente, es necesario un traumatismo o microlesión previos para que inicien su patogenia. En diversos estudios, el traumatismo es el factor predisponente más frecuente (55,3%), seguido por la enfermedad sistémica (11,2%) y la cirugía previa (9,8%). Los traumatismos con materia vegetal son responsables del 60,5% de los casos traumáticos. Las queratitis debidas a hongos filamentosos ocurren con más frecuencia en hombres jóvenes sanos, especialmente agricultores y trabajadores del campo, como consecuencia de traumatismos con materia vegetal o animal. El agente traumatizante origina abrasiones en la córnea y, al estar contaminado con esporas fúngicas, éstas se implantan en el tejido corneal. Ciertos factores ambientales como la humedad, pluviometría elevada, altas temperaturas y viento intenso, explican las variaciones en el aislamiento de los diversos hongos fitopatógenos ambientales, así como la aparición estacional de las queratomicosis.

Los hongos filamentosos producen queratitis en portadores de lentes de contacto, cosméticas o correctoras. La queratitis fúngica tras la queratoplastia es secundaria a numerosos factores predisponentes, incluyendo el uso de lentes de contacto oclusivas, lisis de sutura, uso de antibióticos, esteroides y defectos epiteliales, habiendo sido descrita incluso la queratitis fúngica tras queratotomía radical. La administración de esteroides tópicos se asocia con el desarrollo o el emperoramiento de estos cuadros, así como el uso de lentes de contacto supone un riesgo para el desarrollo de este tipo de micosis. En los últimos tiempos se ha comprobado un aumento de su incidencia, tal vez como consecuencia del amplio uso que se hace de los antimicrobianos y de los corticoides.

La virulencia de un hongo puede ser debida a su capacidad para resistir las defensas del huésped, penetrar la membrana de Descemet intacta y provocar necrosis tisular a través de la producción de enzimas, contribuyendo la reacción inflamatoria del huésped al daño tisular. A menudo, el secuestro del hongo bajo el epitelio intacto no permite la penetración de los antifúngicos tópicos. Las hifas fúngicas invaden el estroma corneal desde la parte profunda de la úlcera, los neutrófilos infiltran la matriz compuesta por hifas y material necrótico, con pérdida de queratinocitos, pudiendo aparecer lesiones satélites alrededor de la lesión principal.

ETIOLOGÍA DE LAS QUERATOMICOSIS

La variedad de hongos aislados en los enfermos con queratitis es extensa. Esencialmente, son hongos saprofitos de suelo y plantas que no suelen asociarse con la producción de infecciones en el hombre. En realidad cualquier hongo saprofito puede producir infección corneal como consecuencia de su inoculación tras un traumatismo. De hecho, el paciente suele recordar el traumatismo corneal aunque no la materia exacta con que fue realizado. La importancia de *Alternaria* respecto de otros géneros o especies en las queratOMICOSIS figura en la tabla 1, observándose que aquél no figura entre los hongos más frecuentes.

Tabla 1. Hongos productores de queratOMICOSIS^a.

Género / especie	Nº	%
Género <i>Aspergillus</i>	25	40,1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	9	14,8
<i>Aspergillus flavus</i>	9	14,8
<i>Aspergillus glaucus</i>	3	4,9
<i>Aspergillus niger</i>	1	1,6
Otros <i>Aspergillus</i>	3	4,9
Género <i>Fusarium</i>	10	16,4
Género <i>Curvularia</i>	5	8,2
<i>Candida albicans</i>	5	8,2
Género <i>Acremonium</i>	4	6,6
Género <i>Paecilomyces</i>	3	4,9
Género <i>Penicillium</i>	2	3,3
Género <i>Alternaria</i> spp	2	3,3
<i>Fonseca pedrosoi</i> var <i>cladosporium</i>	2	3,3
<i>Pseudoallescheria boydii</i>	1	1,6
Género <i>Dreschlera</i>	1	1,6
<i>Aureobasidium pullulans</i>	1	1,6

^aTomado de Chander y Sharma, en la India. La incidencia en otros países, como Paraguay respecto a *Alternaria* es también parecida; de 26 casos: 11 fueron por *Fusarium*, cinco por *Aspergillus*, tres por *Cladosporium* y dos por *Alternaria*.

Las infecciones micóticas oculares podemos clasificarlas en infecciones primarias y secundarias. A su vez, las primarias pueden agruparse en función del mecanismo patogénico en a) las que se originan por la reducción de defensas locales y b) las que se producen debido a las agresiones del epitelio ocular provocadas por un traumatismo. En este último caso, suele existir el antecedente de una ramita, plantas u otros materiales del suelo que contenga una suficiente cantidad de esporas. En la mujer, el uso de cosméticos oculares como máscaras parecen promover el crecimiento de flora fúngica en la parte externa del ojo.

Por lo que respecta a la infección ocular secundaria, se pueden distinguir dos formas de adquirirla. La primera es por la diseminación hematogena de una micosis sistémica, como ocurre en la endoftalmitis candidiásica. Esta vía se observa con frecuencia en los adictos a la heroína. Otra posibilidad es por la extensión de micosis adyacentes como, por ejemplo, la mucormicosis rinocerebral en los pacientes diabéticos o la criptococosis del sistema nervioso central. Además de la lesión principal puede haber abundantes micelios radiantes desde la parte posterior de la cornea hacia la cámara anterior.

MANIFESTACIONES Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la queratOMICOSIS por *Alternaria* deben contemplarse en un contexto más amplio, ya que la

mayoría de las publicaciones recogen patología producida por diferentes hongos, y *Alternaria* es uno de ellos pero, como se ha mencionado, de los menos frecuentes. Las úlceras corneales presentan una evolución de uno a dos meses; la mayoría de ellas tienen origen rural y suelen haber recibido antibióticos y corticoides antes de llegar al oftalmólogo. A lo largo de los días, el dolor se vuelve más intenso y se sigue de fotofobia. El ojo se vuelve rojo y la visión borrosa. Los pacientes, además, aquejan sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. La aparición de iritis suele ser tardía. En algunos casos, las úlceras corneales por hongos dematiáceos presentan una evolución más tórpida, lenta y solapada, con mínima inflamación y alteración del estroma corneal. En el transcurso de una queratomycosis puede producirse la extensión intraocular, encontrándose hifas radiantes desde la parte posterior de la córnea. A diferencia de éstas, las queratitis causadas por hongos levaduriformes tienen una configuración "en botón", con un área limitada de ulceración epitelial y una discreta infiltración del estroma, siendo temprana la aparición de hipopión.

Cualquiera de las siguientes características clínicas debe alertar al clínico ante la sospecha de una queratomycosis: curso lento y tórpido; superficie seca, irregular, con ulceración blanca o amarillenta; bordes herrados, bordes radiados con hifas (aspecto digitiforme); lesiones satélites, hipopión recurrente. Pero hay que recordar que incluso todos los signos típicos pueden estar ausentes y que pueden presentarse con todos los signos típicos de una queratitis bacteriana.

DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

La rapidez del diagnóstico es esencial en los casos de queratomycosis. Para ello es necesario una correcta elección de la técnica de observación microscópica y de cultivo. El alto grado de sospecha por parte de los oftalmólogos es fundamental. El diagnóstico clínico de presunción debe apoyarse en el examen microscópico directo y en el cultivo del material corneal tomado de la úlcera; ambos procedimientos permiten establecer el diagnóstico etiológico y una terapéutica específica racional.

- Obtención de la muestra. En todos los casos de alternariosis es fundamental una adecuada recogida de la muestra, y, en el caso de la infección corneal, esta exigencia es mayor aún. La única muestra válida es el material obtenido por raspado corneal. La obtención de ésta se debe realizar con biomicroscopio y, preferentemente, con una espátula estéril de platino, raspando la base y los bordes de la ulceración. Aunque algunos autores desaconsejan el uso de colirio anestésico (tratando de evitar un posible efecto inhibitorio sobre el crecimiento del hongo), en general se recurre al clorhidrato de proparacaína, dejando que transcurran varios minutos antes de efectuar el raspado. Se debe evitar tocar las pestañas o la piel y raspar enérgicamente toda la superficie de la úlcera, así como sus bordes. El material conseguido es, en general, escaso, por lo que debe ser sembrado directamente en los medios de cultivo, en la propia cabecera del enfermo, depositando parte en el portaobjetos para la visión directa. Hay que tener presente que en la queratomycosis los hongos se encuentran situados profundamente en el parénquima corneal y no aparecen en la superficie. En nuestra experiencia, la obtención de la muestra con una torunda no es adecuada para demostrar la presencia del agente etiológico, aunque autores como O'Brien no lo desaconsejan.

Para la realización de la preparación se utiliza una espátula y un portaobjetos limpio y estéril. Un portaobjetos sucio puede contener hifas. La cantidad de muestra es muy escasa, por ello es conveniente señalar la zona del porta. En el caso de que el raspado fuera negativo y existiera un alto índice de sospecha, debería realizarse una biopsia.

- Observación microscópica. La observación microscópica para detectar hongos en las infecciones del ojo mediante Gram, Giemsa o impregnación argéntica (plata-metenamina) proporciona aproximadamente un 75% de sensibilidad cuando se realiza sobre una muestra obtenida por raspado corneal. En algunos casos, el método de KOH proporciona poco contraste del hongo sobre el material proteináceo. Los Centers for Disease Control recomiendan que, en los casos en los que el KOH ha dado resultados negativos, se utilice el método de PAS. La utilización del blanco calcoflúor diagnostica un 95% de los casos de queratitis, mostrándose más sensible que el cultivo, que diagnostica sólo el 71%. Con el azul algodón de lactofenol, Thomas encontró un 78% de los positivos en un estudio que incluía 179 pacientes. En todos los casos es necesario realizar a la vez observación microscópica y cultivo, ya que de otra manera pueden quedar casos sin diagnosticar (tabla 2).

Tabla 2. Posibilidades de diagnóstico micológico de las úlceras corneales^a.

	Número	%	%
Total pacientes con úlcera corneal	143	100,0	
Total hongos positivos	21	14,7	100,0
Observación con KOH ^b	15	10,5	71,4
Tinción con blanco calcoflúor ^b	20	14,0	95,2
Cultivo fúngico	15	10,5	71,4

^aTomado de Chander *et al.*

^bDiferencias significativas del método KOH respecto al de calcoflúor ($p < 0.05$).

- Forma de siembra. Varios autores recomiendan realizar la siembra con estría en forma de C directamente sobre la

placa. Sólo tienen valor las colonias que crecen emergiendo directamente de la estría marcada, siendo contaminantes el resto de colonias que eventualmente pudiesen crecer.

Los hongos dematiáceos se aíslan fácilmente en casi todos los medios de uso común. Algunos son sensibles a la cicloheximida, por lo que siempre debe usarse agar dextrosa de Sabouraud (2% de glucosa) sin cicloheximida. Casi todos los hongos dematiáceos crecen poco, o no crecen, a 37 °C. La mayoría de ellos son visibles en el medio de cultivo en 1 o 2 semanas. La temperatura de incubación suele ser de 30 °C y el tiempo de incubación varía de 2 a 4 semanas.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de feohifomicosis pueden ser tratados mediante excisión quirúrgica o con anfotericina B, 5-fluorocitosina o itraconazol. El tratamiento antifúngico ocular no debe iniciarse sin evidencia diagnóstica de laboratorio y debe ser prolongado en el tiempo. El manejo terapéutico de la queratitis incluiría la administración de antifúngicos específicos, probablemente el tratamiento con antiinflamatorios y las queratoplastias o injertos corneales. El tratamiento tópico ha sido fundamental. Éste debe ser aplicado cada hora durante las primeras 48-72 h, pasando luego a la administración cada dos horas hasta observar la mejoría del cuadro, y seguido luego de la administración cada cuatro horas durante un periodo prolongado. Mabon recomienda concentraciones de anfotericina B para uso tópico de 0,05-0,15% y reconoce que la penetración se ve favorecida por el desbridamiento. Kwon Chung (20) recomienda la anfotericina B a concentraciones de 0,1 a 0,5% en agua destilada, pues considera que puede resultar tóxica a una concentración más elevada.

La natamicina a concentración del 5% es bien tolerada generalmente, aunque origina una ligera queratopatía después de un uso prolongado y frecuente. El miconazol, además de utilizarse de forma tópica, puede inyectarse subconjuntivalmente a una concentración de 5 a 10 mg/ml especialmente para *Pseudoallescheria*, pero puede causar *queratitis punctata* si la administración cada hora se prolonga más de una semana o dos. El uso de la 5-fluorocitosina debe acompañarse de la anfotericina B, ya que ambas se potencian y se inhibe la aparición de resistencias durante el tratamiento prolongado; asimismo, deberá ser utilizada cuando la queratitis sea secundaria a una criptococosis.

La respuesta al tratamiento es, en general, extraordinariamente lenta, y sólo se pone de manifiesto al cabo de varias semanas. Se suele observar disminución de la infiltración corneal central y desaparición de las lesiones satélites. Los corticoides no deben administrarse hasta que se aprecie la eficacia del tratamiento antifúngico y, en el caso de que el paciente ya estuviera en tratamiento con corticoides, éste debe disminuirse progresivamente para evitar una reacción inflamatoria excesiva.

BIBLIOGRAFÍA

Azar P, Aquavella JV, Smith RS. Keratomycosis due to an *Alternaria* species. Am J Ophthalmol 1975; 79:881-882.

Chander J, Chakrabarti A, Sharma A, Saini JS, Panigarhi D. Evaluation of calcofluor staining in the diagnosis of fungal corneal ulcer. Mycoses 1993; 36:243-245.

Chander J, Sharma A. Prevalence of fungal corneal ulcers in northern India. Infection 1994; 22:207-209.

Chang SW, Tsai MW, Hu FR. Deep *Alternaria* keratomycosis with intraocular extension. Am J Ophthalmol 1994; 117:544-545.

Del Palacio-Herranz A. Queratomycosis. En Torres-Rodríguez JM, Del Palacio A, Guarro J, Negroni R, Pereiro M (eds). Micología médica. Masson. Barcelona, 1993.

Gianni C, Cerri A, Crosti C. Ungual phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata*. Mycoses 1997; 40:219-221.

Jones DB: Diagnosis and management of fungal keratitis. Capítulo 21. Volumen 4. Duane's clinical ophthalmology, vol 4. Lippincott Williams & Williams, 1998.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1992, pp 162-169.

Mabon M. Fungal keratitis. Int Ophthalmol Clin 1998; 38:115-123.

Miño De Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME, Alborn R, Medina D, Centurion De Morinigo, Ortiz De Fresco M, Agüero F. Mycotic keratitis in Paraguay. Mycoses 1991; 34:251-254.

Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. Cornea 1997; 16:295-299.

O'Brien TP, Green WR. Keratitis. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases (4ª ed). Churchill Livingstone, New York, 1995. pp: 116-119.

Rubio MC, Martín J, Jordan J, Lázaro J, Larraz L. Granuloma dérmico por *Alternaria tenuissima* en un paciente inmunodeprimido. Rev Laboratorio 1982; 74:245-251.

Thomas PA, Kuriakose T, Kirupashanker MP, Maharajan VS. Use of lactophenol cotton blue mounts of corneal scrapings as an aid to the diagnosis of mycotic keratitis. Diagn Microbiol Infect Dis 1991; 14:219-224.