

Queratitis por *Mycobacterium abscessus*. Comunicación del primer caso en Paraguay

Keratitis due to *Mycobacterium abscessus*. First case report in Paraguay

Sonia Abente¹, Norma Fariña¹, Margarita Samudio¹, Carolina Duré¹, Marco Bordón² y Laura Franco¹

¹Universidad Nacional de Asunción. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Sin fuente de financiamiento externa.

Recibido: 23 de agosto de 2021 / Aceptado: 9 de febrero de 2022

Resumen

Se presenta un caso clínico de queratitis por *Mycobacterium abscessus* en una mujer de 76 años, residente en la ciudad de Asunción, sin traumatismo ni cirugía ocular previa y con antecedente de una queratouveítis herpética. Por tratarse de una queratitis causada por un agente etiológico poco frecuente y por la importancia de un diagnóstico correcto y oportuno para la instauración del tratamiento adecuado, se comunica el primer caso de queratitis por micobacterias en Paraguay.

Palabras claves: micobacterias no tuberculosas; *Mycobacterium abscessus*; queratitis infecciosa.

Abstract

We present a clinical case of keratitis caused by *M. abscessus* in a 76-year-old female patient, resident in the city of Asunción, without trauma or previous ocular surgery and with a history of herpetic keratouveitis. Because it is a keratitis caused by a rare etiological agent and because of the importance of a correct and timely diagnosis for the establishment of appropriate treatment, the present case is reported, the first of *Mycobacteria* keratitis in Paraguay.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria; *Mycobacterium abscessus*; infectious keratitis.

Introducción

La queratitis infecciosa es una causa importante de morbilidad ocular en todo el mundo, con un potencial riesgo de pérdida de la visión e incluso de la integridad ocular. La gravedad de la afección corneal depende tanto de las condiciones subyacentes del paciente, como de la patogenicidad del agente infeccioso. Existe un amplio espectro de microorganismos implicados como agentes causales de queratitis infecciosa, siendo la mayoría de origen bacteriano (70-90%)¹.

La incidencia de infecciones oculares (queratitis, endoftalmitis, escleritis y otras infecciones de tejidos del área ocular) por micobacterias no tuberculosas (MNT) ha aumentado en los últimos tiempos, principalmente atribuido al grupo *Mycobacterium chelonae/abscessus*². Se han reportado casos de queratitis causada por MNT después del uso de lentes de contacto, queratoplastia penetrante (PK), procedimientos

refractivos que incluyen queratomileusis in situ con láser (LASIK) y queratectomía subepitelial asistida por láser. También se han asociado MNT con infecciones de la hebilla escleral, canaliculitis, endoftalmitis, conjuntivitis, escleritis, infecciones externas anexas y dacriocistitis^{3,4}.

Mycobacterium abscessus ha sufrido varios cambios en la clasificación taxonómica. Originalmente *M. abscessus* y *M. chelonae* fueron considerados pertenecientes a la misma especie ("*M. chelonae*" o "*M. chelonae*"); sin embargo, en 1992 *M. abscessus* fue reclasificado como una especie individual. Estudios recientes demostraron claramente estudiando el genoma, que se diferencia en tres subspecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, y *M. abscessus* subsp. *bolletii*, este último rara vez aislado².

Se comunica el presente caso, el primero de una queratitis por *M. abscessus* subsp. *abscessus* en Paraguay, agente etiológico poco frecuente. Se destaca la importancia del correcto y oportuno diagnóstico

Correspondencia a:

Norma Fariña González
normafarina@gmail.com

para el tratamiento adecuado y evolución favorable de esta patología.

Caso clínico

Mujer de 76 años, residente en la ciudad de Asunción, Paraguay, sin traumatismo ni cirugía ocular previa. Tenía el antecedente de una queratouveítis herpética en el ojo izquierdo, tratada con valaciclovir, 1 g cada 8 h, por vía oral durante 15 días, asociado con prednisolona tópica 1% cada 6 h. Luego de resolver el cuadro infeccioso, la paciente permaneció con terapia tópica con prednisolona para el control de la inflamación secundaria a la infección herpética. Dos meses después, la paciente acudió nuevamente a una consulta oftalmológica donde relató enrojecimiento e incomodidad con leve dolor en el ojo afectado. Al examen ocular se constató una lesión en la córnea de aspecto infeccioso (Figura 1), hiperemia conjuntival moderada, infiltrado espiculado en la región central de la córnea de aproximadamente 1 mm de diámetro, con defecto epitelial suprayacente y pliegues en Descemet. La exploración del fondo de ojos

no fue posible por opacidad de medios. Se suspendió la prednisolona 1% y se instauró moxifloxacina tópica 0,5% cada 1 h. A las 48 h se produjo un empeoramiento del cuadro con la formación de un absceso en la córnea, por lo que se decidió extraer una muestra de la lesión para estudio microbiológico y adicionar anfotericina B tópica 0,15% cada 1 h, por sospecha de una infección fúngica debido al aspecto del infiltrado. El cultivo tuvo desarrollo bacteriano de *M. abscessus*, identificación realizada por la técnica de MALDI-TOF. A las 72 h, ante la evolución desfavorable del cuadro, se indicó recubrimiento conjuntival (Figura 2) y nueva toma de material para estudio microbiológico, iniciándose ciprofloxacina vía oral, 500 mg cada 12 h. El cultivo microbiológico convencional y molecular fue positivo para *M. abscessus*, por lo que según recomendación de infectología se cambió tratamiento a claritromicina vía oral 500 mg cada 12 h y ciprofloxacina tópica 0,3%, suspendiendo la terapia anterior. A pesar del tratamiento médico no se obtuvo mejoría clínica, por lo que se indicó trasplante terapéutico de córnea con el fin de erradicar la infección, siendo finalmente este procedimiento el que logró la curación del cuadro.

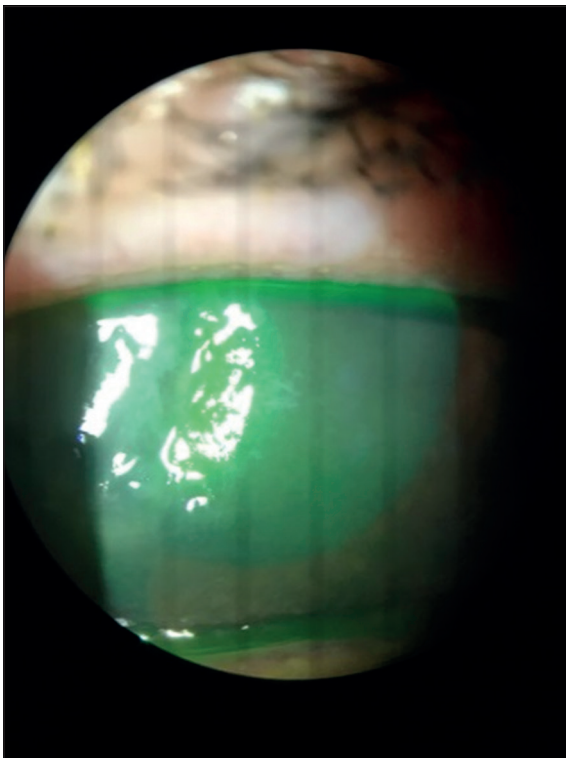


Figura 1. Tinción con fluoresceína - Lesión inicial. Se evidencia un infiltrado en el estroma corneal con ulceración suprayacente. El aspecto blanquecino y espiculado de la lesión puede confundirse con infecciones producidas por hongos.



Figura 2. Recubrimiento conjuntival. Colgajo conjuntival pediculado vascularizado el cual recubre el infiltrado infeccioso del estroma de la córnea. El colgajo tiene como finalidad proveer de factores celulares, humorales y la llegada de medicación sistémica que promuevan la resolución del cuadro infeccioso.

Estudio microbiológico

La muestra de raspado corneal se sembró en placas de agar sangre y chocolate, incubadas a 35 °C en atmósfera de CO₂ al 5%, además, en caldo tioglicolato incubado a 35°C y en agar Sabouraud a 28 °C. Transcurridas 48 h, en los medios de agar sangre y chocolate hubo desarrollo de colonias apenas visibles, de color blanquecino y sin hemólisis, que coloreadas al Gram revelaron la presencia de bacilos grampositivos de tinción irregular. En las siguientes 48 h de incubación, las colonias adoptaron una coloración beige oscura y en la tinción de Ziehl Neelsen se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes. Se realizaron pruebas de catalasa, urea y reducción de nitrato, resultando positivas las dos primeras y negativa la reducción de nitrato, por lo que fue identificado presuntivamente como correspondiente al grupo *M. chelonae/abscessus*. Se realizó un antibiograma por método de difusión de disco que reveló buen halo de inhibición frente a amikacina, y pequeños halos de inhibición frente a tobramicina, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina, moxifloxacina y resistencia total a ceftazidima, meropenem y cotrimoxazol.

Estudio molecular

Para la identificación molecular se empleó el método de reacción en cadena de la polimerasa asociada a restricción enzimática (PRA). Se realizó la extracción de ADN, según el protocolo descrito por van Soolingen y cols., 1991⁵ y se amplificó el gen que codifica la proteína

heat shock (proteína de choque térmico) de 65-kDa, según Telenti y cols., 1993⁶. La corrida electroforética se realizó en gel de poliacrilamida con marcador de peso molecular de 50 pb (New England BioLabs, UK) (Figura 3). Las identidades de las cepas se obtuvieron introduciendo los tamaños de las bandas 235/210 BstEII y 145/70/60 HaeIII en la página web PRA-SITE⁷, teniendo en cuenta además las características de velocidad de crecimiento y pigmentación. La micobacteria fue identificada como *M. abscessus* tipo 1 (*M. abscessus* sub especie *abscessus*).

Discusión

M. abscessus, junto con *M. chelonae* y *M. fortuitum*, son los agentes etiológicos más frecuentes de infecciones oculares producidas por MNT^{4,8}. *Mycobacterium abscessus* es una micobacteria de crecimiento rápido, no cromógena que se encuentra en el suelo y agua y se caracteriza por la multi-resistencia a los antimicrobianos y un mayor potencial patogénico. Es incluso resistente a los desinfectantes, por lo que puede causar infecciones posteriores a cirugías y procedimientos⁹. En una revisión de infecciones oculares por MNT, el agente responsable con mayor frecuencia fue *M. chelonae* (42,7%), seguido de *M. fortuitum* (14,7%) y *M. abscessus* (11,1%), siendo la queratitis la afección más frecuente, 69%⁸.

En Paraguay no existen casos reportados de queratitis por *M. abscessus*, tampoco por otra especie de micobacteria, si bien hemos encontrado publicaciones sobre etiología, características clínicas, epidemiológicas y tratamientos de las queratitis¹⁰⁻¹⁴, además de dos casos clínicos, uno de parotiditis y otro de osteomielitis asociado a *M. abscessus*^{15,16}.

La gran mayoría de las queratitis por MNT están precedidas por una intervención (69,3%), más comúnmente LASIK (47,6%). Otros posibles factores de riesgo constituyen los traumatismos y la presencia de algún cuerpo extraño. Como antecedentes frecuentes para las queratitis por MNT se reporta el uso de corticoesteroides tópicos en más de la mitad de los casos, lentes de contacto, tanto duras o blandas e implantes⁸. Nuestra paciente, de 76 años, no refirió traumatismo, cirugía ocular previa, ni uso de lentes de contacto; sin embargo, tenía como antecedente una queratouveítis herpética, por lo que había recibido tratamiento con corticoesteroides tópicos por un periodo prolongado. La infección herpética causa un defecto epitelial, que habitualmente comienza como una úlcera herpética con un daño estructural al epitelio y estroma anterior (subepitelial), lo que pudo actuar como puerta de entrada a la infección. Asimismo, es frecuente la presencia de alteraciones neurotróficas en una córnea con secuelas herpéticas.

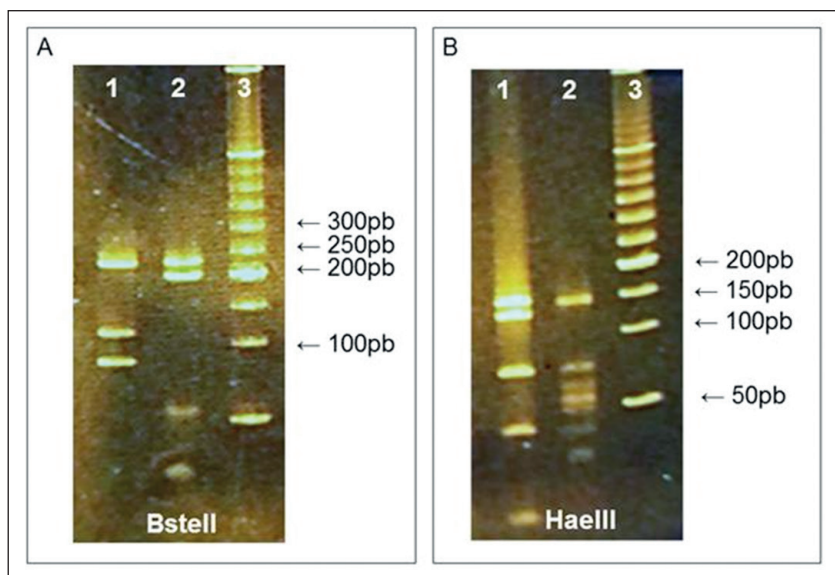


Figura 3. Digestión del producto de amplificación del gen hsp65. (A) Digestión con BstEII. Carril 1: *M. tuberculosis* 14323, carril 2: *M. abscessus* tipo 1 y carril 3: marcador de peso molecular de 50 pb. (B) Digestión con HaeIII. Carril 1: *M. tuberculosis* 14323, carril 2: *M. abscessus* tipo 1 y carril 3: marcador de peso molecular de 50 pb.

En cuanto a la característica de las queratitis por MNT, se describe en forma frecuente un aspecto de la córnea de parabrías agrietado, alrededor del borde de la zona central del infiltrado. Otras veces, se presentan infiltrados de márgenes irregulares o lesiones satelitales, imitando la queratitis fúngica^{8,17,18}, o bien se observan defectos epiteliales dendríticos con infiltración estromal mínima, lo que puede llevar a diagnosticar erróneamente una queratitis herpética¹⁹. En nuestro caso, se constató un infiltrado espiculado en la región central de la córnea de aproximadamente 1 mm de diámetro de aspecto infeccioso con un defecto epitelial suprayacente y pliegues en Descemet.

Las infecciones oculares causadas por MNT representan un reto tanto para el laboratorio como para el médico. Para el laboratorio, por la tardía recuperación e identificación de estas bacterias, que aunque pueden cultivarse en medios comunes como agar sangre, agar chocolate o medios selectivos para bacilos gramnegativos, necesitan de una incubación prolongada, de 3 a 5 días. Al obtener el desarrollo de colonias secas con morfología sospechosa de MNT o *Nocardia*, se debería realizar inmediatamente una coloración de Ziehl Neelsen o Kinyoun, a fin de no demorar en el diagnóstico. Es fundamental la incubación prolongada de las placas provenientes de úlceras corneales u otras muestras, de manera de no perder el diagnóstico en placa primaria, pues en los medios de enriquecimiento pueden quedar enmascaradas, por sobrecrecimiento de otros comensales y/o contaminantes de rápido desarrollo. Para el médico también constituye un desafío diagnóstico, ya que la mayoría de las veces no hay sospecha clínica y, por lo tanto, no se solicita su búsqueda, y terapéutico, por la mala penetración del fármaco en la córnea, la necesidad de tratamientos prolongados con combinaciones de antibacterianos, y la necesidad de defocación quirúrgica en casos refractarios.

En el presente reporte, la micobacteria se desarrolló en agar sangre y agar chocolate luego de 48 h de incubación, y también en el medio de enriquecimiento. En el estudio de Girgis y cols., las MNT se recuperaron con mayor frecuencia en el agar chocolate que en el agar sangre (90 vs 80%), y solo en 66,9% se pudo recuperar del caldo tioglicolato⁴. Para la identificación de especie se utilizaron dos métodos muy confiables, las técnicas PRA y MALDI-TOF. En Paraguay se realiza la identificación molecular de micobacterias por el método PRA que ha ido reemplazando a los métodos bioquímicos convencionales, permitiendo el diagnóstico etiológico en menor tiempo. De esta manera, se logra diferenciar *M. abscessus* de *M. chelonae*, que anteriormente eran incluidos dentro del grupo *M. chelonae-abscessus*²⁰.

Con respecto a la sensibilidad a los antibacterianos, en un estudio donde 83% de los aislados correspondió al complejo *M. abscessus/chelonae*, se encontró una

susceptibilidad de 81,3% a amikacina, 93,2% a claritromicina, 30,9% a gatifloxacina, 2,4% a moxifloxacina, 10,3% a ciprofloxacina y 36,4% a linezolid⁴. En general, *M. chelonae* y *M. abscessus* son más resistentes a las fluoroquinolonas que *M. fortuitum*. Hasta el momento, el único método validado para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos es la determinación de la concentración inhibitoria por el método de microdilución en caldo⁹. Si bien, la prueba de sensibilidad realizada en nuestro caso fue el método de difusión de disco para el cual no se dispone de puntos de corte, se obtuvo un muy buen halo de inhibición frente a amikacina, al cual podríamos considerar sensible, y no presentó halo de inhibición a meropenem y ceftazidima, por lo que se interpreta como resistente. En cambio, presentó halos pequeños y no bien nítidos frente a ciprofloxacina, moxifloxacina, eritromicina, gentamicina, haciendo necesaria la utilización del método de referencia.

Otra característica importante de la resistencia del complejo *M. abscessus* (a excepción de *M. massiliense*) es la presencia, en una buena proporción de los aislados, de genes inductores de resistencia a los macrólidos (gen *erm*), que puede conducir a una respuesta deficiente al tratamiento con este grupo de antimicrobianos^{8,21}. En especies con gen inducible existe poco o nulo efecto sinérgico para la mayoría de las asociaciones de antibacterianos que incluye macrólidos, especialmente claritromicina²².

La correlación de la respuesta clínica con los resultados de susceptibilidad *in vitro* son pobres y, a menudo, se requiere una intervención quirúrgica para erradicar las infecciones crónicas y reincidentes causadas por estas micobacterias⁴. En el presente caso, fue necesario un trasplante terapéutico de córnea para eliminar la infección. Silva y cols.²³ reportaron una queratitis por *M. abscessus* *subsp. bolletii* que tuvo una evolución favorable después de un tratamiento prolongado con ciprofloxacina tópica cada 6 h y claritromicina oral durante 18 meses, más gotas oftálmicas de vancomicina fortificada (2,5%) y gentamicina fortificada (1,2%) durante cuatro y cinco meses; respectivamente. Nuestra paciente fue tratada finalmente con ciprofloxacina tópica más claritromicina, sin colirios fortificados.

El objetivo de la terapia médica de las infecciones oculares por MNT es una resolución sin pérdida grave de la visión (agudeza visual final mejor que 20/200). Actualmente, el tratamiento de infecciones corneales, perioculares, orbitarias e intraoculares causadas por MNT generalmente incluye terapia combinada con amikacina y claritromicina o amikacina y fluoroquinolonas. El tratamiento inicial de las infecciones oculares complejas por *M. abscessus* implica la interrupción de los corticosteroides tópicos. Además de la terapia médica, el desbridamiento quirúrgico es muchas veces necesario para la erradicación de la infección⁸.

La comunicación de este caso es de utilidad para tener presente que el fracaso del diagnóstico inicial es frecuente en las queratitis por MNT. Se destaca la importancia de considerar las características clínicas de la lesión y los probables factores predisponentes para

la sospecha inicial, de modo a solicitar la búsqueda de todos los agentes etiológicos probables y así evitar en lo posible la demora en el correcto diagnóstico del agente etiológico y en consecuencia retrasar el tratamiento oportuno y adecuado.

Referencias bibliográficas

- 1.- Carmona-Hernández J, Ruiz-Quintero N. Queratitis secundaria a *Mycobacterium chelonae* posterior a queratoplastia penetrante. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Oftalmol 2013; 87: 171-8.
- 2.- Lee M R, Sheng W H, Hung C C, Yu C J, Lee L N, Hsueh P R, et al. *Mycobacterium abscessus* complex infections in humans. Emerg Infect Dis 2015; 21: 1638-46. <https://doi.org/10.3201/2109.141634>.
- 3.- Chu H S, Chang S C, Shen E P, Hu F-R. Nontuberculous mycobacterial ocular infections comparing the clinical and microbiological characteristics between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. PLoS ONE 2015; 10: e0116236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116236>.
- 4.- Girgis D O, Karp C L, Miller D. Ocular infections caused by non-tuberculous mycobacteria: update on epidemiology and management. Clin Experiment Ophthalmol 2012; 40: 467-75. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02679.x>
- 5.- van Soolingen D, Hermans P W, de Haas P E, Soll D R, van Embden J D. Occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. J Clin Microbiol 1991; 29: 2578-86. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.11.2578-2586.1991>.
- 6.- Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger E C, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. J Clin Microbiol 1993; 31: 175-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.2.175-178.1993>.
- 7.- PRASITE. Identification of mycobacteria. PRASITE. (Fecha de acceso: 3 de septiembre de 2019). Disponible en: <http://app.chuv.ch/prasite/index.html>.
- 8.- Kheir W J, Sheheitli H, Abdul Fattah M, Hamam R N. Nontuberculous mycobacterial ocular infections: A systematic review of the literature. BioMed Research International. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/164989>.
- 9.- Moorthy R S, Valluri S, Rao N A. Nontuberculous mycobacterial ocular and adnexal infections. Surv Ophthalmol 2012; 57: 202-35. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.10.006>.
- 10.- Arrúa M, Laspina F, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R, et al. Queratitis infecciosas. Características clínicas y microbiológicas. Período 2003-2006. Mem Inst Investig Cienc Salud 2008; 6: 5-14.
- 11.- Laspina F, Samudio M, Arrúa M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R, et al. Úlcera de córnea bacteriana: agentes etiológicos, sensibilidad antimicrobiana y tratamiento instituido. Mem Inst Investig Cienc Salud 2009; 7: 13-19.
- 12.- Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta C N, Fariña N, Sanabria R, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242: 204-9. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0808-4>.
- 13.- Sanabria R, Fariña N, Núñez F, Ramírez L, Ayala R, Cibils D, et al. *Clostridium perfringens*: agente etiológico de queratitis infecciosa. Mem Inst Investig Cienc Salud 2005; 3(1): 74-5.
- 14.- Sanabria R, Escurra E, Fariña N, Laspina F, Samudio M, Cibils D, et al. Primer reporte de queratitis por *Nocardia brasiliensis* en Paraguay. Mem Inst Investig Cienc Salud 2012; 10: 85-8.
- 15.- Fariña N, Franco L, Tenace O, Figueredo L, Vega M, Báez E. Infección de región parotídica por *Mycobacterium abscessus*. Mem Inst Investig Salud 2009; 7: 50-4.
- 16.- Araya S, Acuña J, Troche A, Sanabria G, Arbo A, et al. Clinical case of *Mycobacterium abscessus* osteomyelitis. Rev Inst Med Trop 2017; 12: 27-31. <https://doi.org/10.18004/imt/201712127-31>
- 17.- Hu F-R, Huang W-J, Huang S-F. Clinicopathologic study of satellite lesions in nontuberculous mycobacterial keratitis. Jpn J Ophthalmol 1998; 42: 115-8. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(97\)00117-2](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(97)00117-2).
- 18.- Liu X, Zhao Y, Yang Y, Xu Y, Jiang Y, Dong F, et al. *Mycobacterium massiliense* keratitis. Optom Vis Sci 2012; 89: e944-7. doi: 10.1097/OPX.0b013e318249d5f2.
- 19.- Knickelein J E, Hendricks R L, Charukamnoetkanok P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. Surv Ophthalmol 2009; 54: 226-34. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.12.004>.
- 20.- Brown-Elliott B A, Wallace R J. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 716-46. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.4.716-746.2002>.
- 21.- Rubio M, March F, Garrigó M, Moreno C, Español M, Coll P. Inducible and acquired clarithromycin resistance in the *Mycobacterium abscessus* complex. PLoS One 2015; 10: e0140166.
- 22.- Zhang Z, Lu J, Liu M, Wang Y, Zhao Y, Pang Y. In vitro activity of clarithromycin in combination with other antimicrobial agents against *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. Int J Antimicrob Agents 2017; 49: 383-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.003.
- 23.- Cavaglieri Silva S, Neves de Almeida I, Campos Ribeiro W, Spíndola Miranda S, Higino Rocha A C. *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* keratitis: rare case reported in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2020; 62: e6. doi:10.1590/S1678-9946202062006.