

Queratopatía cristalina en EL-DSEK

Crystalline keratopathy in EL-DSEK

MSc. Taimí Cárdenas Díaz, MSc. Michel Guerra Almaguer, Dr. Iván Hernández López, Dra. Dunia Cruz Izquierdo, Dra. Iramis Miranda Hernández

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La queratopatía cristalina es una manifestación poco frecuente y característica, aunque no exclusiva, de queratitis infecciosa por *Streptococcus mitis*. Provoca un infiltrado intraestromal blanco, con aspecto de cristales de morfología arboriforme, con una mínima respuesta inflamatoria. Se ha relacionado con el uso prolongado de corticoides tópicos, tras queratoplastia penetrante, y presenta una mala respuesta al tratamiento con antibiótico. se presentan dos mujeres de más de 65 años, con antecedentes de endoqueratoplastia (EL-DSEK) por queratopatía bullosa pseudofáquica realizada por cirujanos diferentes, quienes desarrollan un infiltrado intraestromal blanco, con aspecto de cristales de morfología arboriforme, con mínima respuesta inflamatoria. Ante la sospecha de una infección cristalina se instaura tratamiento antibiótico tópico frecuente sin franca mejoría, que requiere queratoplastia penetrante.

Palabras clave: endoqueratoplastia, EL-DSEK, queratopatía cristalina.

ABSTRACT

Crystalline keratopathy is a rare and characteristic manifestation, although not unique in infectious keratitis for *Streptococcus mitis*. It causes white stromal infiltrate that resemble arboriform crystals, with minimal inflammatory response. It has been related with the prolonged use of topical corticoids after penetrating keratoplasty and poorly responds to the antibiotic treatment. Two women aged more than 65 years, with history of endokeratoplasty (EL-DSEK) for pseudophakic bullous keratopathy performed by several surgeons, who also developed a white intrastromal infiltrate,

similar to arboriform crystals and almost any inflammatory response. When suspecting crystalline infection, frequent topical antibiotic treatment is prescribed with no real improvement, thus requiring penetrating keratoplasty.

Key words: endokeratoplasty, EL-DSEK, crystalline keratopathy.

INTRODUCCIÓN

La queratopatía cristalina es una forma de queratitis infecciosa cuyos agentes causales más frecuentes son los *Streptococcus* del grupo *viridans*. el *Streptococcus mitis* es el que se ha aislado preferentemente. Otros microorganismos, como *Haemophilus aphrophilus*, *Peptosreptococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Alternaria* y *Candida tropicalis*,¹⁻⁵ aunque con menor frecuencia, pueden producir este tipo de queratopatía infecciosa.

Los *Streptococcus viridans* pertenecen al grupo de estreptococos a-hemolíticos y forman parte de la flora normal del tracto respiratorio superior. Poseen un bajo nivel de patogenicidad, por lo que normalmente es necesario un cierto grado de inmunosupresión local para que se desarrolle el cuadro.⁶

La mayoría de estas infecciones ocurren en córneas trasplantadas que están en tratamiento con corticoides tópicos, aunque también pueden tener lugar en córneas normales, sin ninguna patología⁷ ni antecedentes. Además, estas queratopatías han sido asociadas con maniobras posquirúrgicas de la sutura; con defectos epiteliales persistentes; con el uso crónico de esteroides tópicos, subtenonianos e intravítreos, con lentes de contacto y con el abuso de anestésicos tópicos.⁸⁻¹¹

Estudios experimentales en córneas de conejo revelan que los corticoides alteran el patrón clínico e histopatológico de expresión de las lesiones producidas por *S. mitis*.¹²⁻¹³ Asociado al uso prolongado de corticoides, la infección corneal por *S. mitis* produce unos infiltrados estromales característicos de apariencia cristalina, bien delimitados, sin signos inflamatorios y, en la mayoría de los casos, sin alteración del epitelio.¹⁴ Este cuadro clínico se ha denominado queratopatía cristalina. Diversos estudios histológicos revelan la presencia de infiltrados formados por agregados de cocos gram positivos localizados entre las lamelas del estroma y un escaso número de células inflamatorias en respuesta a la infección.⁶

En ausencia de tratamiento corticoideo, las manifestaciones clínicas de la infección corneal por *S. mitis* difieren del cuadro anterior. La inyección ciliar y conjuntival es mayor, y el infiltrado corneal presenta unos márgenes mal definidos con edema estromal y desepitelización, sin mostrar la morfología descrita anteriormente. Histológicamente, existe afectación del epitelio suprayacente al infiltrado y la presencia de agregados bacterianos con gran número de leucocitos polimorfonucleares.⁶

Desde el punto de vista morfológico, la queratopatía se caracteriza por la presencia de infiltrados estromales blancos, de aspecto cristalino y morfología arboriforme, que no afectan el epitelio suprayacente en la mayoría de los casos. Clínicamente evoluciona de forma lenta, con una mínima respuesta inflamatoria¹⁵ y responde mal al tratamiento antibiótico específico a pesar de su sensibilidad *in vitro* a estos.⁶

PRESENTACIÓN DE CASOS

CASO 1

Paciente femenina, de 69 años de edad, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial controlada. En su historia oftalmológica se recoge cirugía de catarata del ojo izquierdo (OI) en octubre de 2010, después de la cual desarrolló una queratopatía bullosa pseudofáquica, por lo que se le realizó una endoqueratoplastia asistida con excímer láser (EL-DSEK) en el mismo ojo en julio de 2011. Por fallo del injerto se retrasplantó en marzo de 2012, y evolucionó satisfactoriamente los primeros 9 meses poscirugía, cuando alcanzó 0,7 de agudeza visual no corregida.

En enero de 2013 en el examen oftalmológico se encontró hacia la periferia, temporal inferior, en hora cinco, a nivel del borde del injerto, un infiltrado de aspecto blanquecino, arboriforme, con epitelio intacto, sin actividad en cámara anterior (CA) (Fig. 1). La paciente negaba sintomatología y disminución de la visión. Se decidió indicar tobramicina en colirios cada una hora y mantener tratamiento con esteroides tópicos más espaciados, con lo cual hubo mejoría.



Fig. 1. Infiltrado de aspecto blanquecino, arboriforme, con epitelio intacto, en la periferia, temporal inferior, en hora cinco, a nivel del borde del injerto. No actividad en cámara anterior.

A los 21 días acudió a consulta con disminución de la visión y dolor en el ojo izquierdo. En el examen oftalmológico presentaba agudeza visual sin corrección (AVSC) de 0,8 en el OD y de 0,05 en el OI. En la biomicroscopia se observó edema palpebral moderado, inyección cilioconjuntival intensa, córnea con edema difuso e infiltrado denso, blanquecino húmedo en sector temporal inferior, de 4 mm de diámetro, con adelgazamiento periférico. En CA hipopión de 3 mm y membrana inflamatoria que ocupaba toda el área pupilar, lo que impedía visualizar otros detalles del segmento anterior y la realización de la oftalmoscopia del segmento posterior. Para evaluar el estado de este último se realizó ultrasonido ocular que no reveló alteración. La tensión ocular bidigital en ambos ojos era normal. Se tomó muestra corneal por raspado y ante la sospecha clínica de una infección cristalina se inició tratamiento consistente en dosis de impregnación con colirios fortificados de vancomicina y ceftriaxona, mantenidos posteriormente cada 30 minutos, así como midriático y antiinflamatorio no esteroideo. Ante los resultados microbiológicos negativos y la mejoría inicial del cuadro se mantuvo el tratamiento; sin embargo, posteriormente, en febrero de 2013, tras un rápido empeoramiento, se produjo una

perforación corneal, por lo que fue necesaria una queratoplastia penetrante tectónica-terapéutica, que resolvió el cuadro con una evolución favorable. Los estudios microbiológicos del tejido retirado continuaron negativos.

CASO 2

Paciente femenina, de 68 años de edad, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II, ambas controladas. En su historia oftalmológica refirió cirugía de catarata del ojo izquierdo (OI) en junio de 2012, y queratopatía bullosa pseudofáquica posterior a esta, por lo cual se le realizó endoqueratoplastia asistida con excímer láser (EL-DSEK) en febrero de 2013, con resultados visuales satisfactorios.

A los 4 meses del procedimiento, en junio de 2013, en el examen oftalmológico del OI se observó una opacidad corneal paracentral, blanquecina, de bordes irregulares, arboriforme, de 2 mm de diámetro (Fig. 2). En el segmento anterior no se encontró otra alteración y la paciente negaba sintomatología. Se decidió indicar moxifloxacino en colirios cada una hora y mantener tratamiento con esteroides tópicos más espaciados. Durante el seguimiento hubo mejoría y regresión del cuadro; sin embargo, al mes acudió con disminución de la visión y dolor ocular. Al examen oftalmológico presentaba AVSC de 0,5 en el OD y de 0,05 en el OI.

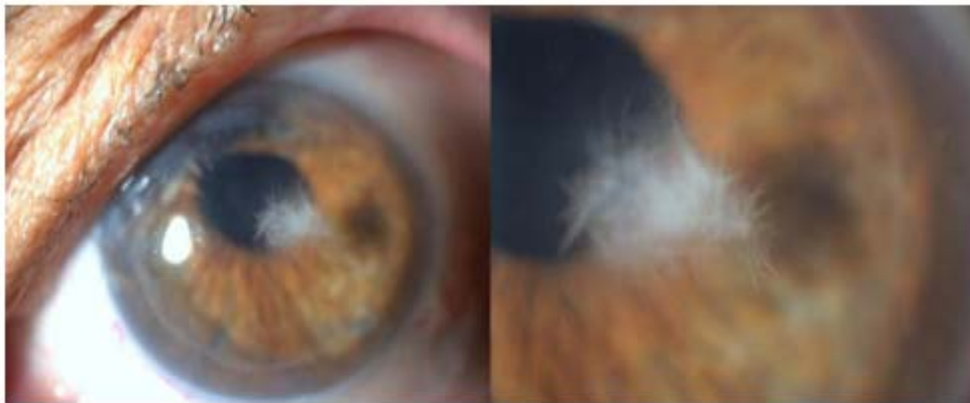


Fig. 2. Infiltrado corneal paracentral, blanquecino, de bordes irregulares, arboriforme, sin actividad en cámara anterior.

En la biomicroscopia se observó inyección cilioconjuntival intensa, lesión corneal infiltrada de 4 mm de diámetro, húmeda, de bordes poco definidos, adelgazada, paracentral superior e hipopión de 2 mm (Fig. 3).

Se realizó ultrasonido ocular que no mostró alteraciones del segmento posterior. La tensión ocular bidigital en ambos ojos era normal. Se realizó raspado corneal para estudios microbiológicos, y ante la sospecha de infección cristalina se inició tratamiento consistente en dosis de impregnación con colirios fortificados de vacomicina y ceftriaxona, cada 30 minutos, así como midriático y antiinflamatorio no esteroideo. Por la rápida progresión del cuadro se produjo perforación corneal, por lo que fue necesaria una queratoplastia penetrante tectónica-terapéutica (Fig. 4), con una evolución favorable. En cuanto a los estudios microbiológicos, se obtuvo crecimiento en el tioglicolato de *Estafilococo aureus*.



Fig. 3. Inyección cilioconjuntival intensa, lesión corneal infiltrada de 4 mm de diámetro, húmeda, de bordes poco definidos, paracentral superior.



Fig. 4. Queratoplastia penetrante tectónica-terapéutica.

DISCUSIÓN

La queratopatía cristalina es una infección bacteriana poco frecuente y potencialmente grave, que se ha descrito mayoritariamente en ojos intervenidos mediante queratoplastia penetrante y estrechamente asociada a un uso prolongado de corticoides tópicos.^{15,17}

La inoculación intraestromal producida en los trasplantes de córnea responde a la solución de continuidad con el ojo externo creada por la sutura, que permite el acceso de los microorganismos al estroma corneal. Al carecer de vasos sanguíneos y drenaje

linfático, este tejido es inmunológicamente privilegiado,^{10,18} y, de esta manera, se coloniza rápidamente. Por otro lado, y a diferencia de otras queratitis infecciosas que tienen una evolución más rápida y agresiva, los microorganismos responsables de la queratitis cristalina tienen la capacidad de producir *biofilm*,^{19,20} lo que les permite aislarse inmunológicamente del huésped.⁸ La producción de *biofilm* por estos microorganismos se produce en ciertas circunstancias, como carencia de nutrientes y determinada temperatura ambiental. Los microorganismos que están en esta situación se replican de 5 a 15 veces menos que los que proliferan en condiciones normales de nutrientes y temperatura.^{7,21} La pobre respuesta inmunológica producida por la deficiente inmunidad celular de la córnea y el aislamiento inmunológico por el *biofilm*, sumada a la baja replicación de los microorganismos, explicaría la patogenia de esta enfermedad, caracterizada por una pobre respuesta inflamatoria y una lenta evolución.^{22,23} Por otro lado, el crecimiento de las colonias en el estroma se produce en los espacios interlamelares, lo que otorga un aspecto biomicroscópico particular, característico de esta queratopatía.²⁴

En los casos presentados existe el antecedente de trasplante corneal asociado al uso prolongado de corticoides, aunque no de queratoplastia penetrante (QP), si de endoqueratoplastia. Se encontraron diferentes reportes de infección cristalina en pacientes con QP,^{3,6,24,25} pero no sobre su asociación con lamelares posteriores, hecho que pudiera estar dado por ser esta última una técnica más joven y menos difundida en comparación con la penetrante. Además, en estos pacientes se manifiesta el patrón típico de la queratopatía cristalina, por lo que se instauró tratamiento con colirios reforzados de vancomicina, ya que constituye el tratamiento clásico indicado ante la sospecha clínica de infiltrado corneal de probable etiología cristalina,²⁵ en función de los gérmenes más frecuentemente involucrados (grampositivos) y, si bien mostró una aceptable respuesta al tratamiento tópico inicial, evolucionó finalmente a una infección general, por lo que fue necesaria una QP. Resultados similares fueron presentados por otros autores.^{3,24} Vallcanera y otros⁶ reportan en su presentación de caso, la necesidad de la evisceración.

Es importante señalar que los estudios microbiológicos no apoyaron el diagnóstico en los casos presentados, ya que en el primero no se aisló ningún agente y en el segundo creció en el tioglicolato un *estafilococo aureus*. La queratopatía cristalina representa una infección corneal de difícil manejo, por la dificultad de llegar al diagnóstico etiológico. Dentro de las opciones para la toma de muestra en infecciones corneales existe el hisopado, pero este no sería un método adecuado en esta patología, ya que al tratarse de infecciones profundas en el estroma corneal sería improbable el rescate de gérmenes por hisopado corneal.

Otra estrategia diagnóstica es la realización de una biopsia corneal, pero este es un procedimiento reservado como última alternativa, por requerir resección corneal de importante magnitud. Galperín y otros²⁵ describen una metodología alternativa de toma de muestra, que consiste en enhebrar el trayecto intraestromal de la sutura retirada con sutura de vicryl 7-0, para luego realizar el examen bacteriológico de la muestra tomada. Por otro lado, resalta la utilidad terapéutica del recubrimiento conjuntival, ya que los gérmenes en estado de *biofilm* presentan mayor resistencia a los antibióticos,^{23,26} y la córnea presenta una inmunidad celular deficiente, por lo que se dificulta la resolución del cuadro. El recubrimiento conjuntival permite mejorar la inmunidad celular²⁷ al aumentar la vascularización en el sitio de la infección corneal.²⁸ Una vez resuelto el proceso infeccioso, si no se retrae espontáneamente el recubrimiento conjuntival, surge seccionar los pedículos y luego retirar el recubrimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groden LR, Pascucci SE, Brinser JH. *Haemophilus aphrophilus* as a cause of crystalline keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(1):89-90.
2. Wilhelmus KR, Robinson NM. Infectious crystalline keratopathy caused by *Candida albicans*. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(3):322-5.
3. Touzeau O, Bourcier T, Borderie VM, Laroche L. Recurrent infectious crystalline keratopathy caused by different organisms in two successive corneal grafts in the same patient. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(8):1053.
4. Rhem MN, Wilhelmus KR, Font RL. Infectious crystalline keratopathy caused by *Candida parapsilosis*. *Cornea.* 1996;15(5):543-5.
5. Khater TT, Jones DB, Wilhelmus KR. Infectious crystalline keratopathy caused by gram-negative bacteria. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):19-23.
6. Vallcanera S, Campos E, Pérez F, Monts NE, Belmonte J. Queratopatía cristalina por *Streptococcus mitis* tras queratoplastia penetrante. A propósito de un caso. Hospital General Universitario de Alicante. Seminario de casos clínicos. 2005 [citado 4 de diciembre de 2014]. Disponible en:
<http://www.oftalmo.com/studium/studium2005/stud05-3/05c-05.htm>
7. Ormerod LD, Ruoff KL, Meisler DM, Wasson PJ, Kintner JC, Dunn SP, Lass JH, van de Rijn I. Infectious crystalline keratopathy. Role of nutritionally variant streptococci and other bacterial factors. *Ophthalmology.* 1991;98(29):159-69.
8. Hollander DA, Clay EL, Sidikaro Y. Infectious crystalline keratopathy associated with intravitreal and posterior sub-Tenon triamcinolone acetate injections. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(5):656.
9. Kintner JC, Grossniklaus HE, Lass JH, Jacobs G. Infectious crystalline keratopathy associated with topical anesthetic abuse. *Cornea.* 1990;9(1):77-80.
10. Lubniewski AJ, Houchin KW, Holland EJ, Weeks DA, Wessels IF, McNeill JI, Cameron JD. Posterior infectious crystalline keratopathy with *Staphylococcus epidermidis*. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1454-9.
11. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25(1):33-5.
12. McDonnell PJ, Kwitko S, McDonnell JM, Gritz D, Trousdale MD. Characterization of infectious crystalline keratitis caused by a human isolate of *Streptococcus mitis*. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1147-51.
13. McDonnell JM, Gritz DC, Hwang D, McDonnell PJ. Infectious crystalline keratopathy with ring opacity. *Cornea.* 1992;11(5):479-83.
14. Sharma N, Vajpayee RB, Pushker N. Infectious crystalline keratopathy. *CLAO J.* 2000;26(1):40-3.
15. Gorovoy MS, Stern GA, Hood CI. Intrastromal noninflammatory bacterial colonization of a corneal graft. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(11):1749-52.
16. Reiss GR, Campbell RJ, Bourne WN. Infectious crystalline keratopathy. *Surv Ophthalmol.* 1986;31(1):69-72.

17. Sánchez A, Bueno J, Brito C, Fernández FJ, Melcón B, Pueyo M, Pérez S. Estudio de la queratitis infecciosa en el injerto corneal. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2000;75(10):659-63.
18. Hazlett LD, Hendricks RL. Reviews for immune privilege in the year 2010: immune privilege and infection. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(4):237-43.
19. Georgiou T, Qureshi SH, Chakrabarty A, Noble BA. Biofilm formation and coccal organisms in infectious crystalline keratopathy. Eye. 2002;16(1):89-92.
20. Hunts JH, Matoba AY, Osato MS, Font RL. Infectious crystalline keratopathy. The role of bacterial exopolysaccharide. Arch Ophthalmol. 1993;111(4):528-30.
21. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. Eye. 1995;9:102-9.
22. Fulcher TP, Dart JK, McLaughlin-Borlace L, Howes R, Matheson M, Cree I. Demostration of biofim in infectious crystalline keratophaty using ruthenium red and electron microscopy. Ophthalmology. 2001;108(6):1088-92.
23. Daneshvar H, MacInnis B, Hodge WG. YAG laser corneal disruption as adjuvant treatment for infectious crystalline keratopathy. Am J Ophthalmol. 2000;129(6):800-1.
24. Sánchez AV, López A, Muñoz L. Queratopatía cristalina en el tratamiento del pterigión: a propósito de un caso. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2012;87(6):179 -81.
25. Galperín GJ, Boscaro G, Tau J, Berra M. Queratopatía cristalina: diagnóstico clínico y microbiológico de una infección corneal infrecuente causada por el grupo *Streptococcus mitis*. Rev Argent Microbiol. 2011;43(3):195-7 .
26. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. Trends Microbiol. 2005;13(1):34-40.
27. Buxton JN, Fox ML. Conjunctival flaps in the treatment of refractory pseudomonas corneal abscess. Ann Ophthalmol. 1986;18(11):315-8.
28. Mauger TF, Craig E. Combined *Acanthamoeba* and *Stenotrophomonas maltophilia* keratitis treated with a conjunctival flap followed by penetrating keratoplasty. Cornea. 2006;25(5):631-3.

Recibido: 28 de mayo de 2014.

Aprobado: 3 de enero de 2015.

Dra. *Taimí Cárdenas Díaz*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".
Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba.
Correo electrónico: taimicar@infomed.sld.cu