

**ATENEO CLÍNICO INTERDISCIPLINARIO**  
**Tuberculosis como posible causa de uveítis**

Dra. Domínguez  
Dra. Herrera  
Asist. Dra. Cabeza

JUNIO 2023

# Análisis de casos clínicos

Sexo	Edad	AP	A. Epidemiológico	Ex. ocular	PPD	RxTx	TcTx	Imagen ocular	Tratamiento	Dx etiológico	Evolución
F	58	HTA	No	Iris sinequias posteriores, pigmento en cápsula anterior.	25 mm	SP	SP	No	-Difluprednato c/6 hs -ciclopentolato c/8 hs -Isoniacida 300mg/d -Prednisona 40 mg/d (en descenso)	Uveítis anterior sin dg etiológico	Sinequias posteriores incambiadas retina acolada mácula impresiona brillo alterado
F	43	Tabaquista	Contacto pareja PPL	Iris: Sinequias 360 <sup>a</sup> posteriores. Rubeosis.	16 mm	SP	SP	Ecografía vitritis	-Prednisonola c/6 hs -Dexametasona+ tobramicina c/12 hs -TMP-SMX c/ 12 hs -Prednisona 40 mg/día (en descenso) -Vitamina D y calcio	Panuveítis toxoplasmosis	Sinequias posterior, iridotomía permeable.  Eco: mejoría de vitritis
F	50	Tabaquista	No	Edema papila. foco coriorretinitis con vitritis perilesional, Elementos vasculitis arterial y venoso.	13 mm	SP	Lesiones apicales bilaterales de aspecto secuelar.  FBC c/LBA estudios microbiológicos negativos	-OCT mácula OD: edema macular, DR seroso. -Ecografía: vitris, foco retinocoroideo	-Difluprednato c/4 hs -Lagrmas c/6 hs -TMP-SMX 80/400mg c/8 hs -Prednisona 40 mg/d (en descenso) -Isoniacida 300 mg/d	Panuveítis toxoplasmosis	Papila algo pálida, foco de coriorretinitis yuxtapapilar en sector macular de aprox 2DD, bordes difusos. Pérdida de depresión foveolar. resto de retina acolada sin lesiones.



## Preguntas a responder:

¿Cuán frecuente es la uveítis TB en un país con una incidencia media-alta para TB?

¿Qué rol cumple el PPD en la búsqueda etiológica de la uveítis?

¿Cuál es el momento más apropiado para solicitarlo?

¿Cómo se continúa el estudio diagnóstico en un paciente con uveítis y PPD reactivo?

## Preguntas a responder:

**¿Cuán frecuente es la uveítis TB en un país con una incidencia media-alta para TB?**

¿Qué rol cumple el PPD en la búsqueda etiológica de la uveítis?

¿Cuál es el momento más apropiado para solicitarlo?

¿Cómo se continúa el estudio diagnóstico en un paciente con uveítis y PPD reactivo?

# Introducción

- La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* que puede afectar a muchos órganos, incluido el ojo.
- Anualmente se presentan 7 millones de nuevos casos de TB, el 15 % corresponden a tuberculosis extrapulmonar.
- De las formas extrapulmonares, la TB ocular es frecuente, aumentando en pacientes VIH +.
- Existen 2 mecanismos fisiopatológicos: por infección micobacteriana activa (hematógena a partir de foco primario o por contigüidad) o por respuesta inmunológica (no asociada con la replicación local del agente infeccioso).
- Puede afectar a cualquier parte del ojo, la uveítis es la manifestación más frecuente.
- Puede ser unilateral o bilateral, con o sin enfermedad pulmonar.
- Puede provocar morbilidad ocular (discapacidad visual, hipotonía crónica y ceguera).

# Epidemiología

- La incidencia de la tuberculosis ocular (TBO) es incierta debido a las dificultades en el muestreo ocular para microbiología y a la falta de criterios de diagnóstico definitivos.
- Su prevalencia es variable aproximadamente de un 0,2% en los países desarrollados y hasta el 32% en los países subdesarrollados.
- En Uruguay, 3 pacientes recibieron tratamiento anti TB empírico con planteo de probable TB ocular (2018 - 2022).

Sivakumar R Rathinam. La tuberculosis y el ojo. 29 de junio de 2021. UpToDate

Hassan D. Alli, Naseer Ally, Ismail Mayet, Ziyaad Dangor y Shabir A Madhi. Global prevalence and clinical outcomes of tubercular uveitis: a systematic review and meta-analysis. Survey of Ophthalmology, 2022-05-01, Volumen 67, Número 3, Páginas 770-792

# Clínica

- La TB del ojo puede ser intraocular o puede involucrar a las estructuras externas.
- La tuberculosis intraocular afecta con mayor frecuencia al tracto uveal, que incluye el iris y el cuerpo ciliar (anteriormente) y la coroides (posteriormente).
- La uveítis es la presentación más frecuente.

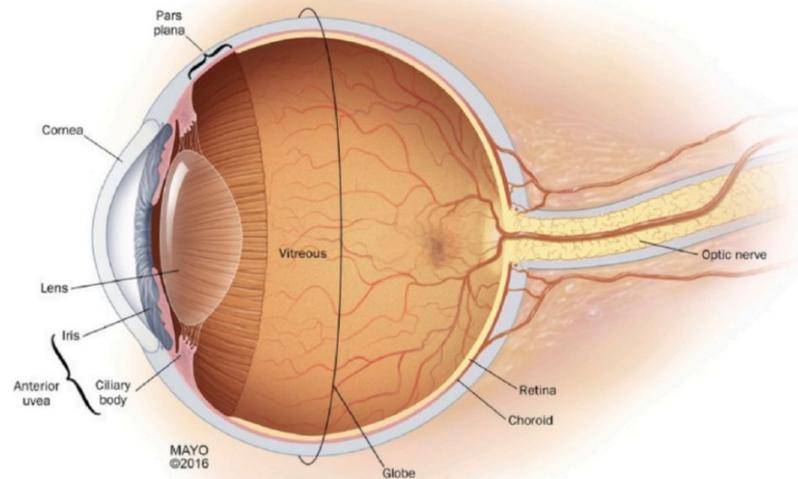
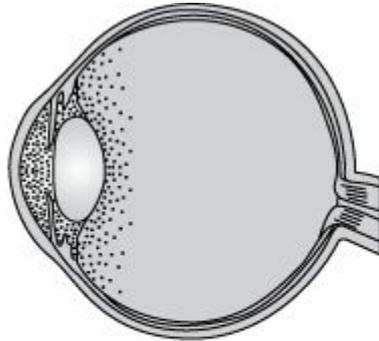


Fig. 1. The different anatomical structures of the eye that can be influenced by tuberculosis [50].

Sivakumar R Rathinam. La tuberculosis y el ojo. 29 de junio de 2021. UpToDate

Akmaljon Abdisamadov, Obid Tursunov. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. Tuberculosis 124 (2020) 101963. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101963>



Anterior uveitis  
(Iritis, iridocyclitis)

Source: Riordan-Eva P, Cunningham E: *Ophthalmology*, 18th Edition: <http://www>

Copyright © The McGraw-Hill Companies

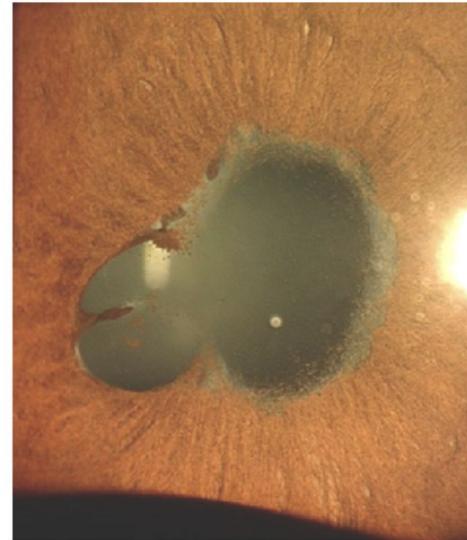
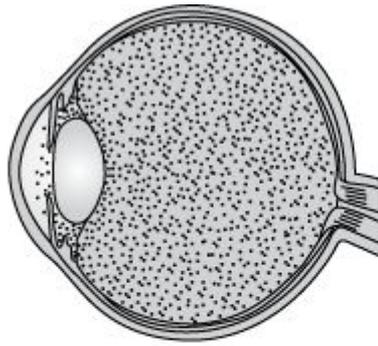


FIGURE 1. Broad-based posterior synechiae in a patient with chronic tubercular anterior uveitis.

**Uveítis anterior:** Inflamación granulomatosa con precipitados queráticos en grasa de carnero, sinequias posteriores, nódulos iridianos de Koeppe en el borde pupilar y el iris o granulomas en el ángulo. Son raras las uveítis anteriores no granulomatosas.

Soumyava Basu, Narsing A. Rao. Parte 7 Uveítis y otras inflamaciones intraoculares. Sección 3 Causas infecciosas de la uveítis bacteriana. 7.7 Tuberculosis, lepra y brucelosis. 2020. Elsevier España.



Intermediate uveitis  
(Pars planitis, cyclitis)

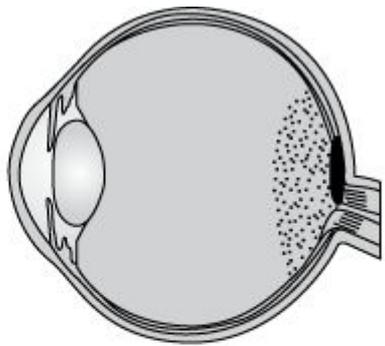
ughan & Asbury's General  
.acesmedicine.com

Inc. All rights reserved.

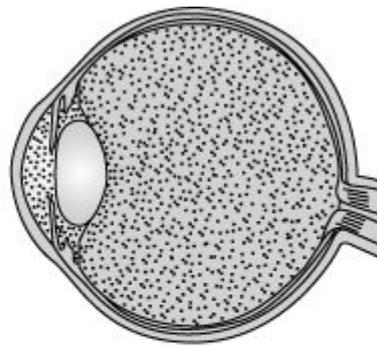


**Figura 3.** "Bolas de nieve" o "huevos de hormiga" en un paciente que presenta uveítis intermedia unilateral, PPD (+), que mostró posteriormente buena respuesta al tratamiento con tuberculostáticos. Cortesía del Prof. Bahram Bodaghi, Hospital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Francia.

**Uveítis intermedia:** Se presenta como una vitritis crónica poco intensa con opacidades en bola de nieve, envainamiento vascular periférico, lesiones de coriorretinitis periférica curadas o activas y edema macular cistoide.



Posterior uveitis  
(Retinitis, choroiditis, papillitis)



Panuveitis  
(Diffuse uveitis)

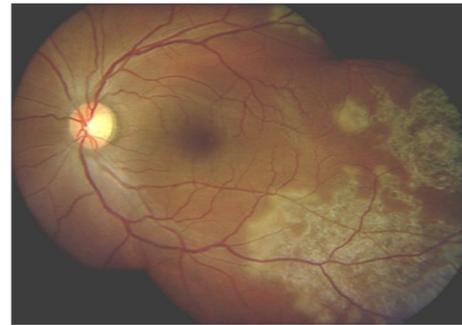


FIGURE 3. Left eye of a patient with presumed tubercular uveitis showing multiple serpiginous-like choroiditis lesions temporal to the foveal center, which show central, pigmented, healed lesions with grayish white active nasal edges.



FIGURE 4. Case of healed tubercular retinal vasculitis with multiple discrete choroiditis scars underlying the retinal vessels. Some sheathed vessels can be seen temporally and inferiorly.

**Uveítis posterior y panuveítis:** Pueden cursar con gran variedad de manifestaciones, como **vasculitis retiniana**, **coroiditis serpiginosa multifocal** en países con alta incidencia, coroiditis multifocal, **tubérculos coroideos**, tuberculomas coroideos o de la cabeza del nervio óptico y absceso subretiniano.

Soumyava Basu, Narsing A. Rao. Parte 7 Uveítis y otras inflamaciones intraoculares. Sección 3 Causas infecciosas de la uveítis bacteriana. 7.7 Tuberculosis, lepra y brucelosis.2020. Elsevier España.

## Preguntas a responder:

¿Cuán frecuente es la uveítis TB en un país con una incidencia media-alta para TB?

**¿Qué rol cumple el PPD en la búsqueda etiológica de la uveítis?**

**¿Cuál es el momento más apropiado para solicitarlo?**

¿Cómo se continúa el estudio diagnóstico en un paciente con uveítis y PPD reactivo?

# Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico para la uveítis tuberculosa abarcan:

- La **exclusión** de otras etiologías conocidas de la uveítis.
- La historia clínica y los signos sugestivos.
- Las investigaciones sistémicas de apoyo (pruebas inmunológicas + Rx de tórax).
- La respuesta positiva al tratamiento antituberculoso empírico.
- Diagnóstico microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis* o amplificación de su ADN en fluidos/tejidos oculares.

# Pruebas inmunológicas

- La prueba cutánea de Mantoux (PPD)
- Interferon gamma release assay (IGRA):
  - QuantiFERON-TB Gold
  - Prueba T-SPOT

# Prueba cutánea de Mantoux (PPD)

En pacientes inmunocomprometidos se indica booster o IGRA.

En Uruguay, co-infección con VIH con recuento < 250 CD4/mm<sup>3</sup> tratamiento ITBL descartando TB activa.  
En pacientes con >250 CD4/mm<sup>3</sup> se plantea realizar PPD o IGRA.

Induración	Interpretación
≥ 5mm	Se considera positiva en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personas que han tenido contacto cercano y reciente con personas con tuberculosis activa.</li> <li>- Personas con VIH positivas</li> <li>- Pacientes transplantados y otros inmunosuprimidos</li> <li>- Cambios fibróticos en la radiografía del tórax, compatibles con TB</li> <li>- Exposición ocupacional con tuberculosis activa sin las precauciones necesarias (Precauciones Estándar)</li> </ul>
≥ 10mm	Se consideran positivas aquellas personas que no cumplan con los criterios anteriores, pero que posean uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmigrantes recientes (últimos 5 años) de países con alta prevalencia de tuberculosis</li> <li>- Usuarios de drogas parenterales</li> <li>- Personas con patologías como silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, leucemia y otras leucosis, carcinomas de cabeza, cuello y pulmón</li> <li>- Residentes y empleados de instituciones con alto riesgo (geriátricos, prisiones, orfanatos y otros centros de reclusión)</li> <li>- Personas ocupadas en Laboratorios de Micobacterias</li> <li>- Personas con pérdida de peso ≥10% del peso ideal</li> <li>- Personas con gastrectomía y derivación yeyuno-ileal</li> <li>- Niños menores de 4 años</li> <li>- Población pediátrica y adolescente relacionada con adultos de alto riesgo</li> <li>- Poblaciones desposeídas y sin acceso a la atención médica</li> </ul>
≥ 15mm	Personas sin factor de riesgo para tuberculosis

¿Qué dificultades existen en la solicitud de los estudios de imágenes oftalmológicas? ¿ Existe acceso real a los mismos en nuestro medio?

# Técnicas de imagen en la TBO

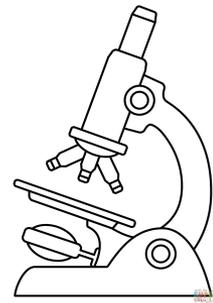
- Ecografía ocular: es útil para aquellos casos que presentan tubérculos que imitan la neoplasia maligna intraocular.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT). Área activas/ inactivas, hallazgos característicos (granulomas coroideos, infiltración coroidea).
- Angiografía con Fluoresceína (AGF): detecta la presencia de vasculitis, cuadros oclusivos y/o un edema macular quístico.
- Angiografía con verde de indocianina (AVI): detecta lesiones coroideas subclínicas.

Vishali Gupta, Amod Gupta, and Narsing A. Rao. Intraocular Tuberculosis—An Update. Survey of ophthalmology. Volume 52, Number 6. November–December 2007.

José María Ruiz Moreno y Luis Arias Barquet. Patología inflamatoria de la coroides y la retina. Manual de retina SERV,

Capítulo 5, 137-178

# Muestras oculares para estudio microbiológico



- Diagnóstico confirmatorio TBO con el aislamiento de *M. tuberculosis*.
- Muestras posibles: aspiración vítrea (o vitrectomía), humor acuoso (150-200  $\mu$ l) o biopsia retiniana.
- **Estudio microbiológico:** baciloscopías, cultivos y técnicas de amplificación de ADN (Xpert RIF-TB).
- La **anatomía patológica:** se puede observar típicos **granulomas** tuberculosos con necrosis caseosa central rodeada por células epitelioides, células gigantes de Langerhans, linfocitos y células plasmáticas.
  - En inmunodeprimidos puede haber ausencia de granulomas, observándose neutrófilos necróticos mezclados con macrófagos.  
Estas lesiones contienen numerosos bacilos.

L. Figueira, S. Fonseca, I. Ladeira, R. Duarte. Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. Rev Port Pneumol. 2017;23(1):31-38

Soumyava Basu, Narsing A. Rao. Parte 7 Uveítis y otras inflamaciones intraoculares. Sección 3 Causas infecciosas de la uveítis bacteriana. 7.7 Tuberculosis, lepra y brucelosis.2020. Elsevier España.

# Estudio microbiológico de fluidos oculares

- Ziehl-Neelsen de fluidos oculares o secciones de tejido es muy variable.
- La identificación directa de *Mtb* por cultivo se considera el estándar de oro en el diagnóstico, aunque solo se pueden obtener muy pocos bacilos del humor acuoso o vítreo, y los resultados del cultivo pueden demorar de 6 a 8 semanas.
- Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NATT):
  - PCR dirigida a un gen sensibilidad de baja a moderada.
  - Xpert sensibilidad del 10,5 al 17,2 %.
  - Ultra Xpert hasta 50%.
  - PCR dirigida a múltiples genes (multidirigida) mostró una sensibilidad mayor alrededor del 70-80%. No disponible en Uruguay.

\*Cantidad necesaria muestra de líquido vítreo sin diluir: Xpert y Ultra 0.5 mL (500 uL) / PCR multidirigida 0.4 mL (400 uL).

## Preguntas a responder:

¿Cuán frecuente es la uveítis TB en un país con una incidencia media-alta para TB?

¿Qué rol cumple el PPD en la búsqueda etiológica de la uveítis?

¿Cuál es el momento más apropiado para solicitarlo?

**¿Cómo se continúa el estudio diagnóstico en un paciente con uveítis y PPD reactivo?**

# Clasificación diagnóstica de la TBO propuesta por Gupta:

Grupo diagnóstico	Criterios de definición
<i>Confirmado (ambos 1 y 2)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A menos un signo clínico sugestivo de TB ocular</li> <li>2. Confirmación microbiológica de MTB en fluidos/tejidos oculares</li> </ol>
<i>Probable (1, 2 y 3 juntos)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A menos un signo clínico sugestivo de TB ocular (y otras etiologías excluidas)</li> <li>2. Radiografía de tórax compatible con infección tuberculosa o evidencia clínica de TB extraocular o confirmación microbiológica en esputo o en otros lugares extraoculares.</li> <li>3. A menos una: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exposición documentada a TB</li> <li>– Evidencia inmunológica de infección por TB</li> </ul> </li> </ol>
<i>Posible (1, 2 y 3 juntos) (o 1 y 4)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A menos un signo clínico sugestivo de TB ocular (y otras etiologías excluidas)</li> <li>2. Radiografía de tórax no compatible con infección tuberculosa y no evidencia clínica de TB extraocular</li> <li>3. A menos una: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exposición documentada a TB</li> <li>– Evidencia inmunológica de infección por TB</li> </ul> </li> <li>4. Radiografía de tórax compatible con infección tuberculosa o evidencia clínica de tuberculosis extraocular pero sin las características dadas en el punto 3.</li> </ol>

# Otras etiologías infecciosas

Uveítis anterior o iridociclitis	Uveítis intermedia	Uveítis posterior o coriorretinitis	Panuveítis
VHS, VVZ.	<i>Leptospira</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <b><i>M. Tuberculosis</i></b> .	<b><i>Toxoplasma gondii</i></b> , <i>Toxocara spp</i> , <b><i>Treponema pallidum</i></b> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Candida spp</i> , <b>CMV</b> .	<b><i>Treponema pallidum</i></b> .
<b><i>Treponema pallidum</i></b> .	Virus del dengue, virus Ébola.	Necrosis retiniana aguda: <b>VVZ, VHS y CMV</b> .	<i>Candida spp</i> .
Otros microorganismos ( <b><i>M. tuberculosis</i></b> , <i>M leprae</i> , <i>Brucella</i> , <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Leptospira</i> , <b><i>Toxoplasma gondii</i></b> , parvovirus B19, virus Chikunguya, Virus del dengue, virus Ébola Virus del oeste del Nilo).		Necrosis retiniana externa progresiva: <b>VVZ</b> .	<b><i>M. tuberculosis</i></b> .

# Tratamiento

- La **pauta farmacológica anti-TB** consiste en isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante los 2 primeros meses, seguido por isoniacida y rifampicina durante 4-7 meses.
- Un problema particular en el tratamiento de la TBO es la gran incidencia de empeoramiento paradójico tras empezar la terapia anti-TB. Esto ocurre normalmente en las fases iniciales de tratamiento y debe diferenciarse de errores diagnósticos y TB resistente.
- Los **corticosteroides** sistémicos junto con el tratamiento anti-TB pueden reducir la lesión de los tejidos oculares.
  - En conjunto con la terapia anti-TB en el compromiso de la mácula y/o el nervio óptico.
  - Empeoramiento paradójico.

# Tratamiento

- Pacientes con terapia inmunosupresora / VIH + presentan mayor riesgo de fracaso, por lo que se recomienda realizar 9 meses de tratamiento.
- No existe beneficio de la profilaxis de la ITBL en el control de la uveítis en pacientes inmunocompetentes y que no se encuentran sometidos a inmunosupresores.
- **Fracaso del tratamiento:** recurrencia de la inflamación dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento.
  - Incapacidad de reducir los corticoides orales a menos de 10 mg al día o esteroides tópicos a menos de 2 veces por día.

## Efectos adversos de tratamiento anti-TB:

- Los fármacos tuberculostáticos se asocian a importantes efectos secundarios, se recomienda fuertemente su uso prudente.
- La neuropatía óptica relacionada con el **etambutol**, causa toxicidad ocular a dosis estándar (>15 mg/kg/día), lo que hace que el reconocimiento temprano de los síntomas oculares sea una prioridad para evitar retrasos innecesarios en el diagnóstico y la pérdida visual irreversible.

Por lo cual NO se recomienda el uso de Etambutol en el tratamiento de la uveítis tuberculosa

# Aprendizaje

- Existe amplia variedad de etiologías infecciosas y no infecciosas de la uveítis.
- Se deben tener en cuenta otras etiologías de uveítis (más frecuentes) previo al estudio de la etiología tuberculosa.
- El manejo debe ser multidisciplinario en conjunto con oftalmología, infectología, medicina interna y CHLA.
- Realizar un algoritmo diagnóstico en conjunto para optimizar los recursos y orientar la etiología para el beneficio del paciente.



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.