

Edema macular bilateral por presunta etiología tuberculosa

S. Miranda¹
D. Calero¹
JJ. Ramos¹
FJ. Medina²
F. Francisco³

¹Licenciado
en Medicina
Servicio de
Oftalmología

²Doctor en Medicina
Servicio
de Oftalmología

³Licenciado
en Medicina
Servicio
de Reumatología
Hospital Universitario
de Gran Canaria
Doctor Negrín
Gran Canaria

Correspondencia:
Sara Miranda Fernández
Tomas Alba Edison 4, 2º f
35007 Las Palmas
de Gran Canaria
E-mail:
saramiranda100@gmail.com

Resumen

Paciente con antecedentes de tuberculosis amigdalae-pleuropulmonar y ganglionar tratada con triple terapia antituberculosa durante seis meses, que presenta cuadro de visión borrosa, observándose a la exploración clínica inflamación ocular bilateral; caracterizada por uveítis anterior, vitritis y edema macular quístico bilateral (EMQ). Se establece el diagnóstico de presunta uveítis de etiología tuberculosa. Ante la persistencia del cuadro inflamatorio ocular se asocia tratamiento corticoideo obteniéndose resolución parcial de la uveítis y se decide instaurar tratamiento adicional inmunosupresor (metotrexato). Una vez completado el ciclo de seis meses de tratamiento antituberculoso y tras nuevo estudio general se objetiva en la radiografía de tórax, nueva lesión compatible con tuberculosis pulmonar. Se reintroduce tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante un año, desapareciendo completamente el cuadro inflamatorio ocular.

Discusión: la tuberculosis debe ser considerada como una causa tratable de inflamación ocular y debe tenerse en cuenta ante la repetida falta de respuesta al tratamiento (a corticoides) incluso sin evidencia de infección sistémica actual, y una vez descartadas otras etiologías.

Resum

Pacient amb antecedents de tuberculosis amigdalae-pleuropulmonar i ganglionar tractada amb triple teràpia antituberculosa durant sis mesos, que presenta quadre de visió borrosa, observant-se a l'exploració clínica inflamació ocular bilateral; caracteritzada per uveítis anterior, vitritis i edema macular quístic bilateral (EMQ). S'estableix el diagnòstic de presumpta uveítis d'etiologia tuberculosa. Davant la persistència del quadre inflamatori ocular s'associa tractament corticoide obtenint-se resolució parcial de la uveítis i es decideix instaurar tractament adicional immunosupressor (metotrexat). Una vegada completat el cicle de sis mesos de tractament antituberculós i després d'un nou estudi general s'objectiva en la radiografia de tòrax, nova lesió compatible con tuberculosis pulmonar. Es reintrodueix tractament amb isoniazida, rifampicina i pirazinamida durant un any, desapareixent completament el quadre inflamatori ocular.

Discussió: la tuberculosis ha de ser considerada com una causa tractable d'inflamació ocular i ha de tenir-se en compte davant la repetida falta de resposta al tractament (a corticoides) fins i tot sense evidència d'infecció sistèmica actual, i una vegada descartades altres etiologies.

Summary

We present the case of a patient with history of amigdalae-pleuropulmonary-ganglionic tuberculosis treated with triple antituberculous therapy for six months, who suffers from unclear vision. Bilateral ocular inflammation is found on the clinical examination, characterized by anterior uveitis, vitritis and bilateral cystoid macular edema. It is established the diagnosis of likely tuberculous etiology uveitis. Because of the ocular inflammation persistence it is associated corticoid treatment with partial resolution of the uveitis. It is decided to begin additional immunosuppressor drugs (Methotrexate). Once the cycle of six months antituberculous treatment period finished, and after a new general examination, it is observed in a thoracic radiography a recent lesion compatible with lung tuberculosis, so it is newly indicated treatment with isoniazid, rifampicin and pirazinamide for a year, getting at the end a complete absence of the inflammatory ocular manifestations.

Discussion: Tuberculosis must be considered as a treatable cause of ocular inflammation and must be taken into account considering the lack of response to corticoids even without any evidence of current systemic infection, and once other etiologies are ruled out.

Introducción

La TBC es una enfermedad mundial que está aumentando en los últimos años, tanto en países desarrollados como subdesarrollados. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*^{1,2}. Los factores implicados en las crecientes tasas de tuberculosis son: la epidemia de SIDA, la inmigración procedente de lugares de elevada prevalencia tuberculosa asociada a problemas sociales (la pobreza, falta de vivienda y consumo de drogas). En consonancia con ello la tuberculosis tiende a aparecer en los ancianos, en adultos jóvenes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en inmigrantes y en la población con menos recursos^{3,4}.

La tuberculosis (TBC) es una infección necrotizante crónica causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado del equilibrio entre la respuesta inmune celular desarrollada por el huésped en contra del microorganismo, incluyendo la reacción de hipersensibilidad retardada en contra de antígenos de la micobacteria, y la virulencia de ésta. La participación de la inmunidad humoral en la protección contra la tuberculosis es mínima; por lo que los pacientes con defectos en la inmunidad celular, son más propensos a sufrir dicho padecimiento y la probabilidad de que ésta se manifieste en forma diseminada (tuberculosis miliar) es mayor⁴.

La prevalencia de manifestaciones oculares por tuberculosis ha presentado gran variabilidad con el tiempo. A principios del siglo pasado, la TBC era la causa de un 5-10% de los casos de uveítis. Esta cifra comenzó a declinar en las décadas siguientes, debido al descubrimiento de otras causas de uveítis granulomatosas como por ejemplo la sarcoidosis. En la actualidad la tuberculosis produce entre el 1% al 2% de los casos de inflamación ocular^{2,4}.

Cualquier tejido del ojo, con excepción del cristalino se puede afectar; ya sea por diseminación hemática, por extensión directa del bacilo, o como respuesta a una reacción celular o tipo IV de hipersensibilidad contra las tuberculoproteínas, como por ejemplo: queratitis intersticial, periflebitis y flictenulosis tuberculosa. La coroides, estructura muy vascularizada del ojo, es la más frecuentemente afectada. El tiempo que transcurre desde la diseminación hematogena de la micobacteria y su llegada a la circulación del ojo ya sea por inóculo directo o por reacción inmunológica no se conoce con exactitud^{1-3,5}.

La uveítis anterior es la forma más común, es bilateral y crónica en la mayoría de los casos, suele manifes-

tarse por la presencia de precipitados endoteliales retroqueráticos grandes, comúnmente conformados por macrófagos y células epiteloideas; la cámara anterior demuestra celularidad variable; puede haber nódulos o granulomas en el iris o en el ángulo de la cámara anterior. La forma de uveítis posterior más común es la coroiditis multifocal bilateral con o sin retinitis necrotizante y vitritis. Los tubérculos o tuberculomas coroides representan la manifestación clínica mejor conocida de la tuberculosis ocular⁴.

Caso clínico

Mujer de 46 años, que consulta por problemas de visión borrosa bilateral indolora. Como antecedente de interés destaca un viaje a República Dominicana con diversas actividades al aire libre, así como un ingreso en el servicio de Medicina Interna por presentar sintomatología clínica compatible con tuberculosis y en tratamiento antituberculostático. Durante su ingreso no fue posible la confirmación microbiológica del bacilo tuberculoso, dado que tanto los hemocultivos realizados, así como los cultivos del esputo, líquido pleural y broncoaspirado neumónico, resultaron negativos. También resultó negativa la prueba cutánea de la tuberculina. Pero la sintomatología, las radiografías de tórax altamente sugestivas, con infiltrados biapicales, adenopatías parahiliares, engrosamiento pleural y derrames pleurales bilaterales; así como una reacción de cadena de la polimerasa (PCR) para TBC de líquido pleural fuertemente positiva, que sugería una tuberculosis con diseminación hematogena condujo a la instauración de tratamiento con triple terapia antituberculostática durante seis meses.

A la exploración oftalmológica se observaba: una agudeza visual corregida de 0,2 en ambos ojos y presión intraocular de 16 mm de Hg bilateral. En la biomicroscopía anterior fenómeno de Tyndall acuoso de 2 cruces con la presencia de precipitados queráticos blanquecinos en ambos ojos. El segmento posterior presentaba Tyndall vítreo de 1 cruz e importante edema macular quístico bilateral. No se apreciaban signos de vasculitis ni focos de coriorretinitis central o periférica. Se realizó tomografía de coherencia óptica (OCT) que confirmó la existencia de EMQ bilateral de más de 700 micras de grosor. En sucesivas visitas la paciente es sometida a un campo visual, retinografía y angiografía fluoresceínica en la que se evidencia la persistencia de EMQ sin otros datos de inflamación. Se realiza además paracentesis de humor acuoso para estudio de tuberculosis ocular, cuyos resultados microbiológicos al igual que la PCR fueron negativos.

Figura 1.
AGF que muestra EMQ de OI

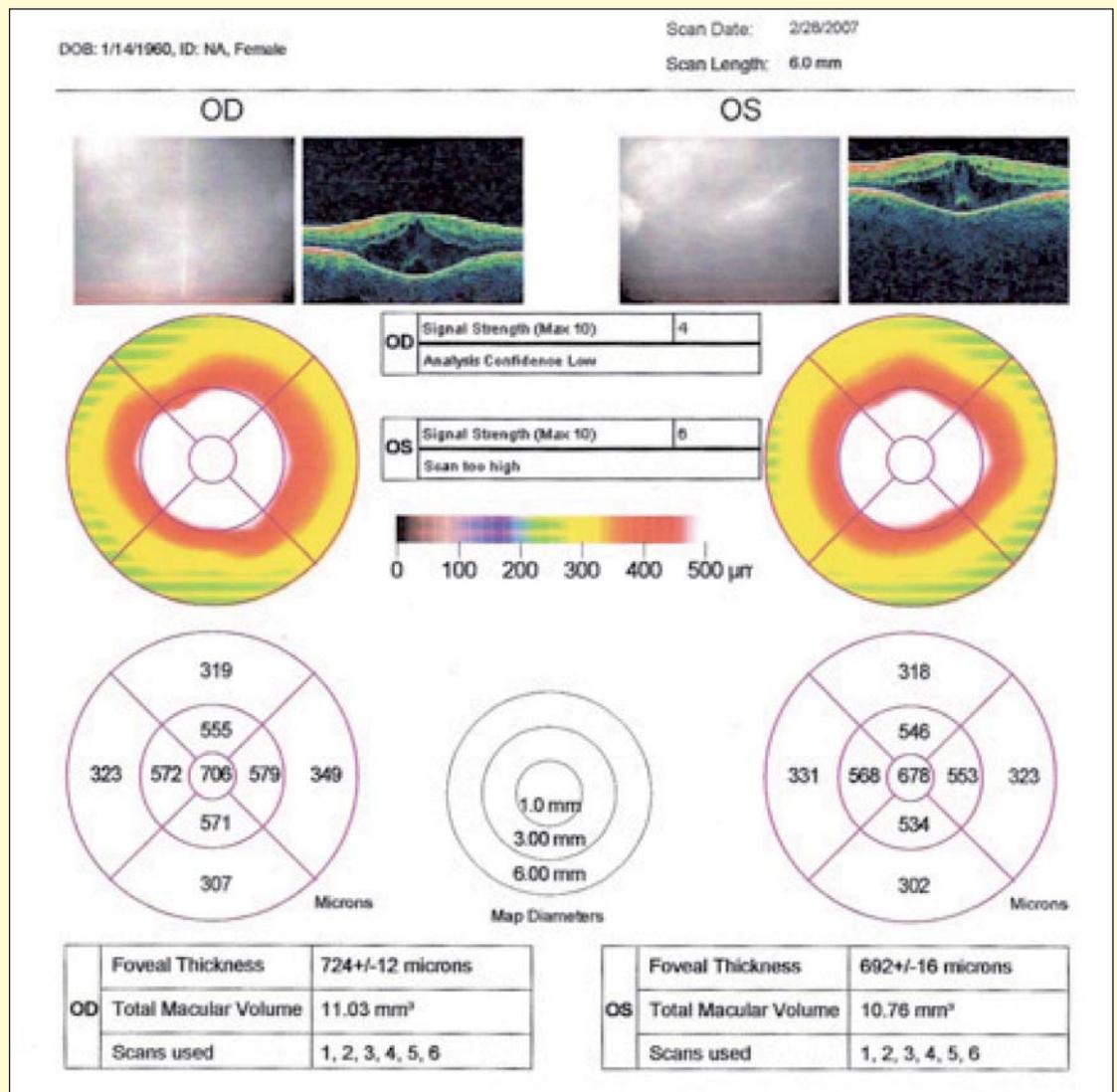


El cuadro oftalmológico de inflamación se etiqueta de panuveítis de etiología tuberculosa. Se insta tratamiento tópico con prednisolona al 1%, ciclopléjico e inyección subtenoniana de triamcinolona en el ojo derecho (OD) además de continuar con el tratamiento antituberculoso ya pautado por el servicio de Medicina Interna.

Ante la no mejoría del cuadro clínico se decide inyección intravítrea de triamcinolona en ambos ojos, recibiendo tres dosis de 0,1ml en el OD y una en el OI (Figuras 1 y 2).

Tras el tratamiento intravítreo se constata una mejoría de la agudeza visual: el ojo derecho alcanza una

Figura 2.
EMQ bilateral de 700 micras aproximadamente



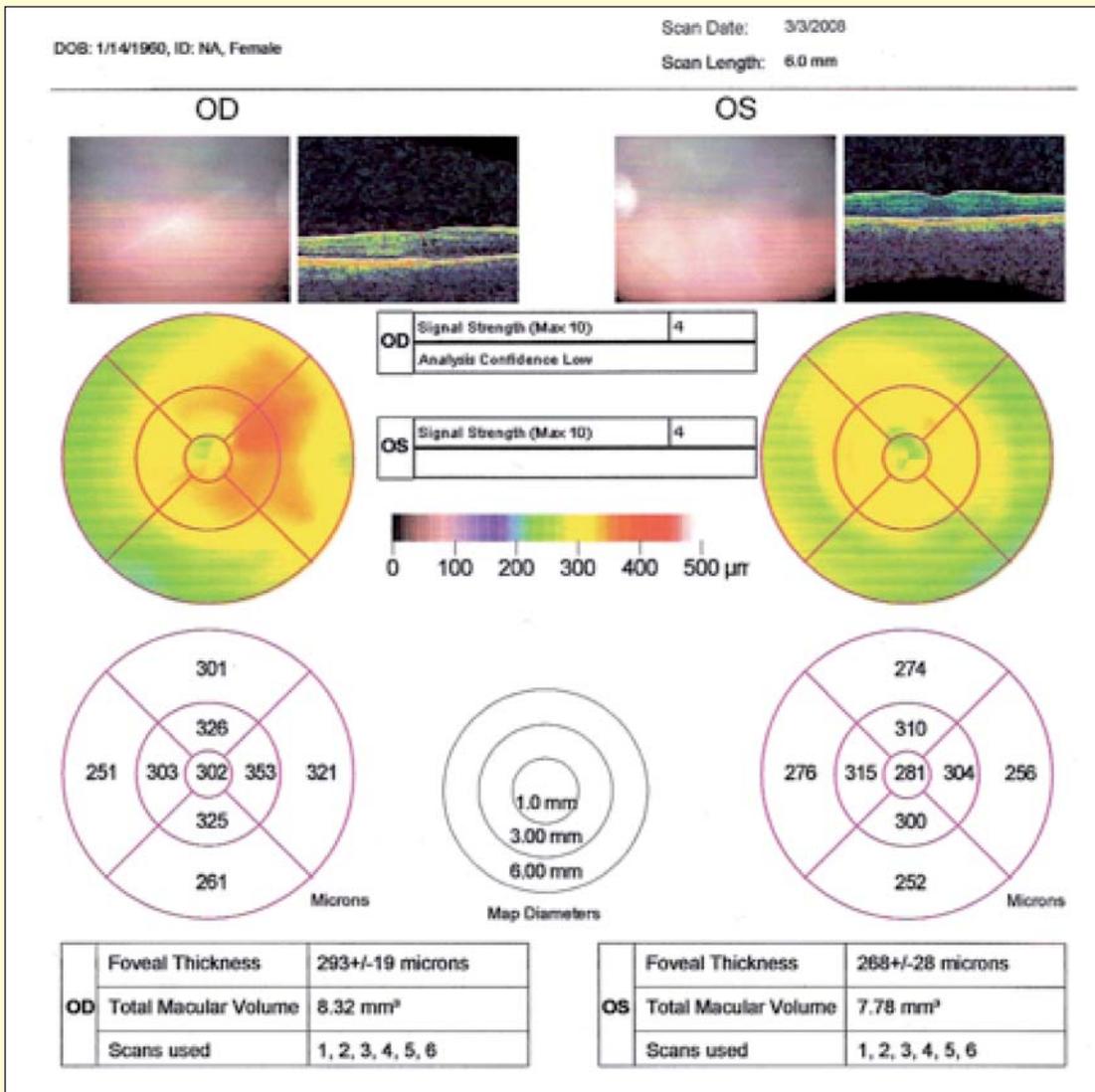


Figura 3.
Ausencia de EMQ en AO

agudeza visual corregida de 0,6 y el ojo izquierdo de 0,8. En la biomicroscopía anterior de ambos ojos no se observan signos inflamatorios y al realizar estudio fundoscópico se objetiva la persistencia de EMQ bilateral sin signos de vitritis. Las OCT de control demuestran persistencia de EMQ bilateral de 500 micras aproximadamente. Se pauta tratamiento sistémico: Prednisona 60mg/día, Metotrexato 10mg/semana y Ácido Fólico 5mg/semana. Como dato anamnésico la paciente afirma haber terminado el tratamiento antituberculostático tras una pauta de 6 meses. El servicio de Medicina Interna considera que la paciente está completamente recuperada de su proceso sistémico.

Se realiza nuevo estudio completo de uveítis (hemograma, bioquímica, VSG, PCR, urianálisis, ECA y serologías) cuyos resultados son negativos o no significativos. Salvo en la radiografía de tórax en la que se aprecia la existencia de algunos nódulos milimétricos en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. Como plan de actuación se decide interconsulta al Servicio de Neumología que indica reiniciar tratamiento antituberculostático durante un año (Rifater® combinación de rifampicina, pirazinamida e isoniazida) ante la sospecha de reactivación de la infección tuberculosa, causada farmacológicamente por la inmunosupresión a la que ha sido sometida la paciente y por haber recibido un ciclo inusualmente

corto de antituberculostáticos para el tratamiento de una presunta TBC hematogena.

Tras la reintroducción de los antituberculostáticos y manteniendo el tratamiento inmunosupresor, se evidencia una mejoría progresiva de la agudeza visual, así como se mantiene la ausencia de signos inflamatorios en segmento anterior o polo posterior y disminución progresiva del edema macular quístico bilateral hasta su completa desaparición en el plazo de un mes. EL estudio de OCT confirma la normalización de la depresión foveolar (Figura 3).

En la actualidad la paciente se encuentra asintomática, con una agudeza visual corregida de 1,2 en el ojo derecho y de 0,8 en el ojo izquierdo (se ha desarrollado opacidad subcapsular posterior del cristalino debido a la administración de las tres inyecciones de triamcinolona intravítreas) y ausencia de EMQ bilateral. Mantiene tratamiento sistémico con disminución progresiva de los corticoides y combinación fija de rifampicina e isoniazida (Rimactazid®), hasta completar un año de tratamiento antituberculostático.

Discusión

Las enfermedades infecciosas junto a las autoinmunes son un grupo importante de la etiología responsable de inflamación ocular, sobre todo uveal.

El diagnóstico de la tuberculosis ocular continúa siendo un reto para el oftalmólogo ya que precisa de la demostración del bacilo o su antígeno en los tejidos o fluidos oculares⁴. Esto rara vez se consigue debido a que la cantidad de muestra obtenida suele ser insuficiente y a la dificultad para realizar biopsia de los tejidos oculares, reservándose para los muy dañados; por lo tanto dicho diagnóstico suele ser fundamentalmente clínico⁶. Generalmente el diagnóstico de TBC ocular viene avalado por una radiografía torácica sugestiva caracterizada por infiltraciones multinodulares de los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y adenopatías parahiliares o por una prueba cutánea de tuberculina (PPD) positiva (negativa en este caso, hecho frecuente en pacientes con diagnóstico de TBC diseminada, dada la inmunosupresión a la que se encuentran sometidos); aunque en nuestro caso la PCR de líquido pleural fuertemente positiva y la respuesta positiva a los fármacos antituberculostáticos avalan el diagnóstico^{4,5,7-9}.

El examen microscópico de los tejidos o fluidos teñidos es el procedimiento más rápido que se puede realizar para detectar la presencia de los bacilos, pero es menos sensible que el cultivo. El cultivo de la micro-

bacteria de los humores vítreos y acuosos, requiere de un laboratorio experimentado. Desafortunadamente, la dificultad asociada a la obtención de biopsias del tracto uveal y/o retina para la tinción y visualización microscópica y el pobre resultado del cultivo y aislamiento del bacilo de los fluidos oculares, limitan la confirmación del diagnóstico²⁻⁵. En la actualidad, la PCR es una prueba diagnóstica útil y rápida en casos sospechosos de tuberculosis. Sin embargo, es preciso determinar con mayor exactitud su especificidad y sensibilidad en muestras clínicas distintas a las respiratorias, ya que la eficacia es mucho menor que para muestras respiratorias, siendo el resultado de la PCR positiva en un porcentaje entre el 35 y 38% de los casos según la bibliografía consultada¹⁰⁻¹². Por tanto, no consideramos imprescindible repetir la PCR en este caso, ya que la clínica y pruebas de imagen resultaban determinantes de etiología tuberculosa.

Pensamos que en este caso la patogenia es debida a una *reacción de hipersensibilidad retardada*, en la que se ha producido una *inflamación ocular "estéril"* secundaria a una sensibilización inmunológica previa contra antígenos tuberculosos como consecuencia de una infección extraocular previa, generando una panuveítis por tuberculosis. La aparente no resolución total del cuadro infeccioso general, a pesar de completar un primer ciclo de tratamiento antituberculoso inusualmente corto y su reactivación debido a la inmunosupresión inducida farmacológicamente, mantuvo el cuadro inflamatorio ocular activo; la posterior introducción del nuevo ciclo de un año de tratamiento antituberculoso ha permitido la completa resolución del cuadro^{3,13}.

Conclusión

La tuberculosis debe ser considerada como una causa tratable de inflamación ocular y debe tenerse en cuenta ante la repetida falta de respuesta a corticoides incluso sin evidencia de infección sistémica actual, y una vez descartadas otras etiologías.

Así mismo, todo paciente con tuberculosis ocular, independientemente de si se encuentra o no un foco primario de infección, debe ser tratado con un régimen terapéutico múltiple de eficacia probada.

Bibliografía

1. Romero Aroca, P, Castro Salomo, A, Martínez Salcedo, I, et al. Retinitis por tuberculosis asociada a periflebitis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79:81-4.

2. Guadalupe Tenorio, *et al.* Manifestaciones oculares de la tuberculosis miliar. Consideraciones sobre cinco casos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2002;15:166-71.
3. Pérez Álvarez MJ, González Guijarro J, Santos Gil I. Coroiditis multifocal periférica tuberculosa. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003;78:169-72.
4. M Martínez, K Márquez, E Stangogiannis, B Romero y R Padilla. Uveítis por tuberculosis en el hospital Universitario de Caracas durante el periodo 2003-2004. *RFM.* 2004;27:157-62.
5. Asensio Sánchez VM, Torreblanca Agüera B, Martínez Calvo S, *et al.* Papilitis Tuberculosa. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:37-9.
6. Merino Sanz P. Manifestaciones Oculares de la Tuberculosis. Madrid Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2005;164 Tesis doctoral.
7. Rodrigo M. Torres, Margarita Calonge. Macular Edema as the Only Ocular Finding of Tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:1048-9.
8. Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Clinical and optical coherent tomographic findings and outcome of treatment in patients with presumed tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol.* 2008; 28:413-23.
9. Varma D, Anand S, Reddy AR, Das A, *et al.* Tuberculosis: an under-diagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye.* 2006;20:1068-1073.
10. Therese KL, Jayanthi U, Madhavan HN. Application of nested polymerase chain reaction (nPCR) using MPB 64 gene primers to detect Mycobacterium tuberculosis DNA in clinical specimens from extrapulmonary tuberculosis patients. *Indian J Med Res.* 2005;122:165-70.
11. Arora SK, Gupta V, Gupta A, Bambery P, Kapoor GS, Sehgal S. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tuber Lung Dis.* 1999; 79:229-33.
12. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:85-9.
13. Leyva-Cobián Álvarez F. Lesiones por reacción de hipersensibilidad retardada. En: Farreras, Rozman. Medicina Interna. Madrid: Harcourt, 2000;11:3172-4.