

## EDITORIAL

## Nuevos desafíos y avances en tuberculosis intraocular

La tuberculosis (TB), afecta casi un tercio de la población mundial. Un 10% de los infectados se tornan sintomáticos y el 90% restante permanecen infectados en forma latente sin manifestar enfermedad. La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha incrementado la incidencia de TB en todo el mundo. También hay un notable aumento en casos de cepas multirresistentes y de localización extrapulmonar. Estos elementos hacen de la tuberculosis una preocupación mundial. A pesar de todos estos hechos la incidencia de TB intraocular en un servicio de uveítis ha sido y sigue siendo baja, entre 0,6% y 10,5% de todos los casos de uveítis.<sup>1</sup>

El diagnóstico definitivo de la TB intraocular siempre ha sido dificultoso. Actualmente es posible sólo visualizando directamente el *Mycobacterium tuberculosis* en extendidos, cultivándolo o por amplificación de su ADN (PCR), siempre a partir de tejido ocular. En los casos en que esto no es posible, la evidencia indirecta puede sugerir con mayor o menor fuerza, que la TB sea responsable del cuadro ocular.<sup>1</sup> El diagnóstico comienza con un examen clínico completo e incluye tests de laboratorio como la PPD, cultivo del esputo y radiografías de tórax. En años recientes se han desarrollado ensayos de interferon gamma basados en células T en sangre periférica que serían más sensibles y específicas que la PPD. Estas son pruebas in vitro indirectas para demostrar infección por *Mycobacterium tuberculosis*, midiendo Interferon-gamma (IFN-gamma) secretado de células T previamente expuestas a *Mycobacterium tuberculosis* para evaluar el estado de infección o no.<sup>1</sup>

La biología molecular se ha convertido en un recurso invaluable en el diagnóstico definitivo de cuadros atípicos de TB ocular y recientemente también ha sido utilizada para demostrar la localización preponderante del *Mycobacterium tuberculosis* a nivel del epitelio pigmentario de la retina y sugerir la latencia en ese tejido.<sup>2</sup> La

presencia de TB sistémica es fuertemente indicativa del origen de la enfermedad ocular pero no prueba que la lesión intraocular es tuberculosa. Esto es especialmente cierto en pacientes VIH donde son posibles múltiples patologías simultáneas infecciosas o no.

Las pruebas diagnósticas terapéuticas han sido otro recurso diagnóstico indirecto muy usado, sin embargo, pacientes con cepas resistentes o pacientes VIH pueden dar falsos negativos y al responder al tratamiento antirretroviral también pueden tener mejorías que no se deben al tratamiento antituberculoso o falsos positivos. Además existen formas de presentación de la TB ocular similar a cuadros inflamatorios idiopáticos intraoculares como la coroiditis serpigínosa, vitreítis, panuveítis, coroiditis multifocales, vasculitis retinales, escleritis y otras, que generan confusión y dificultad en el diagnóstico final.<sup>1-2</sup> Complicando aún más las posibilidades diagnósticas de las pruebas terapéuticas existen también las respuestas paradójales al tratamiento antituberculoso o de empeoramiento paradójal.

La **reacción paradójal** en el tratamiento de una tuberculosis consiste en el empeoramiento de lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones en un paciente bajo tratamiento antituberculoso adecuado, sin la presencia de cepas resistentes, ni fallas en la adherencia al tratamiento. La respuesta paradójal es un fenómeno bien conocido en la infectología general y se ve en el 6% al 30% de los pacientes que reciben terapia antituberculosa. Es más frecuente en los pacientes VIH pero también se ve en pacientes VIH negativos.<sup>3-4</sup> En pacientes VIH la respuesta paradójal a la terapia antituberculosa se produce en el contexto de los síndromes de recuperación inmune al recuperar la inmunidad como consecuencia de la terapia antirretroviral y coincide con una rápida recuperación del recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> disminución de la carga viral del VIH y una fuerte conversión de la PPD que pasa usualmente de

ser negativa a ser fuertemente positiva. En los pacientes no portadores del VIH también se ha constatado la conversión de la PPD, aumento del recuento de linfocitos, linfopenia, anemia e hipoalbuminemia previas e inclusive una insuficiencia adrenal relativa como factores predisponentes.

La intensidad de la reacción inflamatoria y empeoramiento es muy variable, desde casos leves hasta casos que comprometen la vida del paciente. El momento de aparición también es muy variable, desde pocos días hasta varios meses. La mayoría de los casos de reacción paradójica corresponden a TB extrapulmonares (82%), siendo las localizaciones más frecuentes el SNC, luego pleura, ganglios linfáticos, pulmón, abdomen, piel y tejidos blandos, huesos y tendones. Hasta el momento sólo existe un solo caso descrito de reacción paradójica de localización ocular y corresponde a un paciente VIH con TB pulmonar e intraocular confirmadas, que realizó un tratamiento antituberculoso adecuado junto con su terapia antiretroviral y desarrolló una reacción paradójica en pulmón y también a nivel ocular que lo llevó a la perforación ocular y la ceguera del ojo afectado.<sup>5</sup>

El tratamiento de la reacción paradójica tanto en pacientes VIH positivos como negativos usualmente involucra el uso de corticoides sistémicos junto con el mantenimiento de la terapia antituberculosa. Por lo tanto también implica replantear el diagnóstico, considerar todos los posibles diagnósticos diferenciales y descartarlos. Evaluar si el paciente está realizando correctamente y adecuadamente el tratamiento antituberculoso y descartar resistencias. Todos los reportes de reacción paradójica establecen como prioridad "confirmar" el diagnóstico del órgano afectado.

En el presente número de la revista se exponen dos casos diferentes de reacción paradójica a la terapia antituberculosa. Un caso de presunto granuloma tuberculoso intraocular en un paciente VIH con TB pulmonar demostrada, que presentó una disminución de la visión a pesar del tratamiento antituberculoso con mejoría pulmonar (inicialmente 4 drogas) y terapia de mantenimiento (2 drogas), y sin terapia retroviral. Se mantuvo la terapia antituberculosa y se observó la evolución de la lesión ocular, que luego de varios meses finalmente se resolvió sin confirmación etiológica. Lo destacable e inusual

en este caso es la resolución tardía del granuloma probablemente tuberculoso con respecto a la resolución clínica relativamente rápida de la TB pulmonar. El otro caso se trató de un paciente no VIH, con antecedentes pulmonares de TB no tratada que desarrolló un cuadro de coroiditis símil serpiginosa y escleritis. Fue interpretado como de origen tuberculoso y al ser tratado con terapia antituberculosa completa empeoró tanto en el tamaño como en el número de las lesiones coroidales, con gran inflamación intraocular, y disminución de la agudeza visual. Se realizó una biopsia vítrea y se confirmó la etiología tuberculosa por medio de la PCR para *M. tuberculosis*, descartándose otros diagnósticos diferenciales. Esto permitió agregar dosis antiinflamatorias de corticoides orales y mantener el tratamiento antituberculoso, resolviendo el cuadro con excelente agudeza visual final.

Estos dos casos nos muestran una nueva forma de presentación de la tuberculosis ocular que hasta el momento había pasado casi desapercibida en la especialidad. Confirmar el diagnóstico presuntivo de la tuberculosis intraocular por biología molecular u otros métodos nos permite realizar el tratamiento específico de una respuesta paradójica que consiste en el uso de los corticoides sistémicos como adyuvante de la terapia específica antituberculosa y obtener el mejor resultado visual posible.

Dr. Leonardo P. D'Alessandro  
lpdalessandro@gmail.com

#### Bibliografía

- 1- Thompson MJ, Albert DM. Ocular Tuberculosis. Arch Ophthalmol. 2005;123:844-9.
- 2- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. Surv Ophthalmol 2007;52:561-87.
- 3- Cheng YCC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in Non-HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:803-9.
- 4- Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. Thorax 2004;59:704-7.
- 5- Rathinam SR and Laitha P. Paradoxical worsening of ocular tuberculosis in HIV patients after antiretroviral therapy. Eye 2007;21:667-8.