

¿TB or not TB? El dilema de la uveítis asociada a tuberculosis

Karina Julián

Instituto de la Visión, Buenos Aires
Hospital Universitario Austral, Pilar (Buenos Aires)

Resumen

Objetivo: Este trabajo revisa los conceptos actuales sobre la uveítis de probable origen tuberculoso, sus diferentes presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Revisión de artículos indexados sobre la uveítis de probable origen tuberculoso con presentación de los conceptos más relevantes en su manejo clínico, de manera sistematizada.

Resultados: El espectro de presentaciones clínicas de la uveítis de probable origen tuberculoso gravita desde formas anteriores granulomatosas e indolentes hasta cuadros severos de panuveítis y coroiditis símil serpiginosa. El diagnóstico es difícil y generalmente está basado en métodos indirectos. El tratamiento debe siempre considerar que el cuadro en cuestión es el resultado de la interacción entre la noxa y la reacción inflamatoria del huésped. Es esencial conocer la manera de combinar inmunosupresores y tuberculostáticos para evitar el daño estructural permanente y la pérdida visual severa.

Conclusiones: La tuberculosis es una enfermedad re-emergente en todo el mundo. El oftalmólogo general necesita conocer las diversas presentaciones clínicas de la uveítis relacionada con tuberculosis para detectar a tiempo una afección con el potencial de producir importante morbilidad ocular y general.

Palabras clave: uveítis, coroiditis, inflamación, tuberculosis.

¿TB or not TB? The dilemma of tuberculosis-related uveitis

Abstract

Objective: To review the current concepts of uveitis of presumed tubercular origin, its different clinical presentations, diagnosis and therapy.

Methods: Review of indexed publications on uveitis of presumed tubercular origin with a description of the most significant concepts regarding its clinical management, in a systematic fashion.

Results: The spectrum of clinical presentations of uveitis of presumed tubercular origin ranges from granulomatous anterior uveitis, which may be an indolent form, to severe panuveitis and serpiginous-like choroiditis. Diagnosis is difficult and it is generally based on indirect methods. Therapy should always consider that the clinical picture is the result of the interplay between the noxa and the host immune system. Combination therapy with tuberculostatics and immunosuppressants is key to prevent permanent structural damage and severe visual loss.

Conclusions: Tuberculosis is a re-emergent disease throughout the world. The general ophthalmologist needs to be acquainted with the diverse clinical presentations of tuberculosis-related uveitis in order to timely detect a condition that can potentially produce significant ocular and general morbidity.

Keywords: uveitis, choroiditis, inflammation, tuberculosis.

TB or not TB? O dilema da uveíte associada à tuberculose

Resumo

Objetivo: Este trabalho revisa os conceitos atuais sobre a uveíte de provável origem tuberculosa, diferentes apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Métodos: Revisão de artigos indexados sobre a uveíte de provável origem tuberculosa, com apresentação dos conceitos mais relevantes no manejo clínico de modo mais sistematizado.

Resultados: O espectro de apresentações clínicas da uveíte de provável origem tuberculosa gravita desde formas anteriores granulomatosas e indolentes até quadros severos de panuveítes e coroidite símil serpiginosa. O diagnóstico é difícil e geralmente baseado em métodos indiretos. O tratamento deve sempre considerar que o quadro em questão é o resultado da interação entre a noxa e a reação inflamatória do hóspede. É essencial conhecer a maneira de combinar imunossuppressores com tuberculostáticos para evitar o dano estrutural permanente e a perda visual severa.

Conclusões: a tuberculose é uma doença reemergente em todo o mundo. O oftalmologista geral precisa conhecer as diversas apresentações clínicas da uveíte relacionada com tuberculose para a detecção precoce de uma afecção com potencial para causar significativa morbidade ocular e geral.

Palavras chave: uveíte, coroidite, inflamação, tuberculose.

Recibido: 2 de abril de 2013.

Aceptado: 15 de abril de 2013.

Correspondencia:

Dra. Karina Julián
Instituto de la Visión
Marcelo T. de Alvear 2261
Buenos Aires
Tel. (011) 4827-7900
drajulianuveitis@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2013; 6(2): 35-44.

Introducción

El incremento alarmante de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) resistentes a múltiples drogas (MDR) ha sido una de las noticias relevantes en 2012¹. La tuberculosis se extiende por el mundo, ayudada no sólo por la malnutrición y el hacinamiento sino también por la inmunosupresión (iatrogénica o mórbida), la concentración en grandes urbes y la globalización de las migraciones. Un tercio de la población mundial está infectada, según datos de la Organización Mundial de la Salud². La tuberculosis (TBC) está nuevamente entre nosotros (o tal vez nunca se haya ido).

Entre las diversas manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad la uveítis es la forma más frecuente de compromiso ocular y, en consonancia con las demás formas extrapulmonares, la mayor parte de los pacientes afectados por uveítis asociada a MT no presentarán compromiso pulmonar alguno³. El primer dilema que plantea la patología es entonces arribar a un correcto diagnóstico; el siguiente, y no menos importante, instituir un tratamiento prolongado y no exento de toxicidad.

Fisiopatología

Mycobacterium tuberculosis se disemina hacia los tejidos oculares por vía hematógena, siendo el epitelio pigmentario de la retina (EPR) un santuario para el microorganismo⁴. Allí podrá replicarse y producir enfermedad de manera directa o estimular al sistema inmune mediante sus antígenos, generando reacciones de hipersensibilidad. Ambos mecanismos pueden coexistir; sin embargo, se acepta ampliamente que el fenómeno de hipersensibilidad retardada es el principal responsable de las manifestaciones oculares de la enfermedad⁵. La vasculitis retinal secundaria a TBC es el ejemplo clásico de inflamación desencadenada por mecanismo de hipersensibilidad retardada (la reacción podrá también desencadenarse a partir de microorganismos en estado latente presentes en tejidos extraoculares). Los casos de uveítis luego de vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ejemplifican cómo la activación del sistema inmune para “defender” al huésped puede ser nociva en sí misma⁶. Debe tenerse presente este concepto en todo momento durante el tratamien-

Tabla 1. Comparación clínica entre coroiditis serpiginosa clásica y coroiditis símil serpiginosa relacionada con tuberculosis.

Coroiditis serpiginosa	Coroiditis símil serpiginosa asociada con TBC
Generalmente bilateral	Generalmente unilateral
Vitreítis (-)	Vitreítis (+)
Lesiones en polo posterior con progresión centrifuga	Lesiones en periferia con progresión centripeta
Compromiso de la coroides peripapilar	Respeto de la coroides peripapilar

to, que deberá actuar tanto sobre la noxa como sobre el sistema inmune del huésped.

Cuando se habla de “tuberculosis latente” se hace alusión a un estado de persistente activación del sistema inmune desencadenado por la exposición a antígenos de MTB. El sistema inmune de estos pacientes logra controlar a la micobacteria, pero algunos de ellos desarrollarán la enfermedad en cierto momento de la vida, más aún si están inmunosuprimidos⁷.

Cuadro clínico

El espectro del compromiso ocular es muy amplio: un cuadro de uveítis anterior granulomatosa, con precipitados retroqueráticos gruesos, dispuestos según el triángulo de Arlt (fig. 1), sinequias posteriores y nódulos de Koeppe (fig. 2) es altamente evocativo. La uveítis intermedia, unilateral o bilateral, de curso indolente y escasa inflamación en cámara anterior, también puede ser causada por MT (fig. 3); estos pacientes son diagnosticados no pocas veces como “uveítis intermedia idiopática” y privados de su correcto tratamiento. Cuadros más

Tabla 2. Criterios sugestivos del diagnóstico de uveítis asociada con tuberculosis (TAU, *tubercular associated uveitis*).

Historia clínica y hallazgos sugestivos de la enfermedad
Tests indirectos sugestivos: PPD (+) – IGRA (+) – Rx tórax (+)
Exclusión de otra etiología uveítica
Respuesta favorable al tratamiento con tuberculostáticos

floridos, con la presencia de granulomas coroideos múltiples (fig. 4), facilitan la sospecha diagnóstica. Si estos granulomas se localizan en la papila óptica, la neurorretinitis será una manifestación posible (fig. 5) planteando el diagnóstico diferencial con otras causas de estrella macular⁸. Otra forma de presentación posible son los cuadros de vasculitis retinal, con o sin granuloma coroideo concomitante, y aún presentaciones como la enfermedad de Eales han sido asociadas a fenómenos de hipersensibilidad relacionados con la infección por MT⁹. Una panuveítis severa, asociada incluso a desprendimientos coroideos y desprendimientos de retina serosos, puede también ser la forma de debut de la enfermedad (fig. 6). A este espectro de presentaciones posibles se ha agregado recientemente una variante de coroiditis serpiginosa, que difiere en algunos aspectos de la forma clásica autoinmune (tabla 1) y cuyo manejo inicial corresponde al de una uveítis posterior infecciosa (fig. 7)¹⁰.

De entre todos los hallazgos clínicos, existen tres que han demostrado asociación estadísticamente significativa con la etiología tuberculosa:

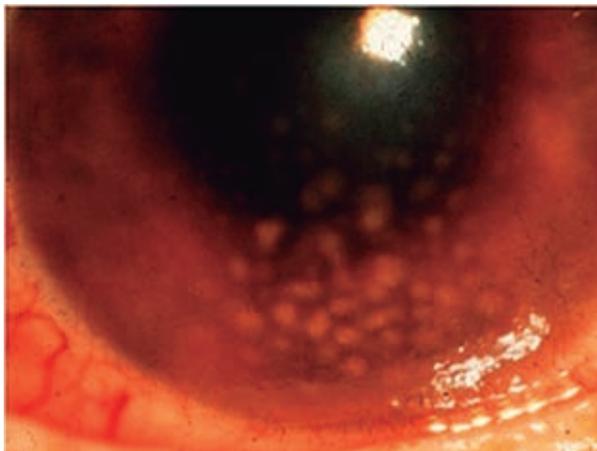


Figura 1. Precipitados retroqueráticos blanquecinos, granulomatosos, de tamaño medio, dispuestos según el "triángulo de Arlt" en un paciente con uveítis anterior relacionada con TBC.

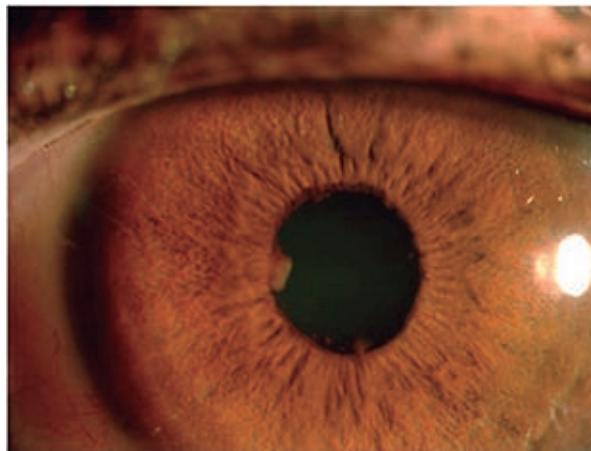


Figura 2. Nódulo de Koepe en el borde pupilar como única manifestación de uveítis anterior granulomatosa, en un paciente con vasculitis posiblemente relacionada con TBC.

las sinequias posteriores de base ancha (es decir, aquellas sinequias que son más "anchas que altas"); la vasculitis retinal aislada y la coroiditis símil-serpiginosa. Ante la presencia de cualquiera de ellos, en un paciente proveniente de área endémica, la tuberculosis debe de tenerse en mente como diagnóstico de base (fig. 6)¹¹.

Diagnóstico

Aquí reside sin dudas el "talón de Aquiles" de la uveítis asociada con tuberculosis (*tubercular associated uveitis, TAU*), muchas veces diagnosticada tardíamente y no pocas veces subtratada. El cultivo y aislamiento de MT, *gold standard* del diagnóstico de la enfermedad, es casi imposible en los cuadros oculares puros, que son por definición paucibacilares (o que tal vez se deban a activación del sistema inmune e hipersensibilidad retardada). De esta forma, el diagnóstico reposa en test indi-

rectos y en el cumplimiento de determinados criterios clínicos (tabla 2).

El test de Mantoux (o PPD, *purified protein derivative*) es el que se usa más ampliamente, siendo su resultado (+) cuando la induración es ≥ 15 mm en pacientes vacunados con BCG o cuando la reacción es flictenular, independientemente del diámetro de la induración (este criterio es arbitrario y varía según la endemia de TBC en las distintas áreas geográficas)¹². Si bien se trata de una prueba simple, accesible y de bajo costo, su principal debilidad radica en la influencia que ejercen sobre el resultado el estado inmunológico del individuo, la vacunación con BCG y la exposición a micobacterias ambientales.

Los tests basados en la liberación de interferón gamma (IFN- γ), IGRA o *interferon gamma release assay* (Quantiferon T-Gold test, T-SPOT.TB) son altamente específicos para MT (y, por lo tanto, no influidos por el uso previo de BCG) pero no pue-



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

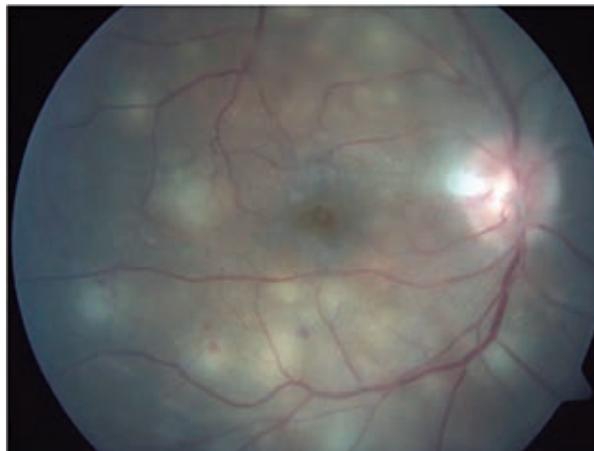


Figura 4. Múltiples granulomas coroideos en el ojo derecho de un paciente con coroiditis asociada con TBC. Cortesía del Prof. Marc D. De Smet, MIOS, Lausanne, Suiza.

den distinguir entre infección activa y latente¹³. Sus costos, además, limitan el uso de estos estudios en las zonas donde la prevalencia de la enfermedad es elevada.

Es importante tener presente que ambas pruebas (sin duda, las más usadas en el manejo clínico), al detectar diferentes aspectos de la infección por MT, son complementarias y no excluyentes. Sus resultados deben interpretarse siempre en el contexto del cuadro clínico y de la endemia de la enfermedad en la región de origen del paciente en cuestión.

La detección en sangre mediante el test de ELISA de anticuerpos dirigidos contra el antígeno *cord factor* (componente lipídico de la pared de MT que juega un papel clave en la patogénesis y la respuesta inmune) además de ser altamente específica y sensible (96% y 81% respectivamente) presenta la ventaja de negativizarse luego del tratamiento exitoso. La prueba mostró resultados más

que prometedores en casos de uveítis asociada con TBC¹⁴ y es sin duda una herramienta muy útil en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad.

Finalmente, existen pruebas destinadas a poner en evidencia la presencia de MT en muestras oculares mediante la amplificación de su material genético (*nucleic acid amplification techniques*, NAAT). Estas pruebas, como la PCR (*polimerasa chain reaction*) o qPCR (*real time polimerasa chain reaction*), si bien son altamente específicas, tienen baja sensibilidad¹⁵⁻¹⁶. La mayor parte de ellas amplifica un único gen target, su sensibilidad aumentaría considerablemente con el uso de múltiples genes (multitarget PCR)¹⁷.

Tratamiento

Nuevamente aquí se presenta otro dilema en la enfermedad: tratar o no, cómo hacerlo y por cuánto tiempo. Las drogas tuberculostáticas son poten-

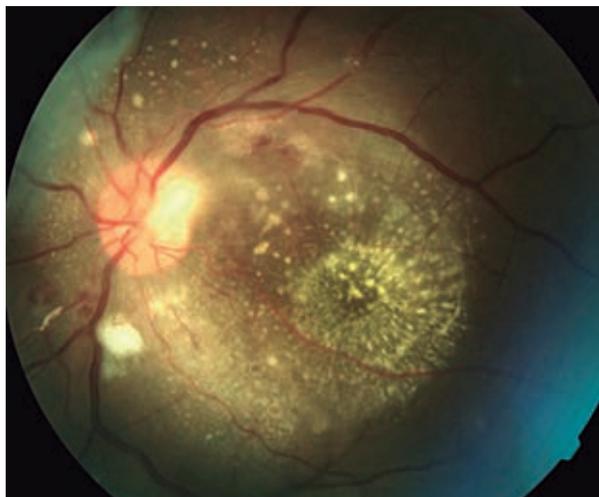


Figura 5. Granuloma en la papila óptica, estrella macular y múltiples hemorragias y exudados en un caso de neurorretinitis posiblemente relacionada con TBC. Cortesía de la Dra. Daniela Rosales, Hospital Santa Lucía, Buenos Aires.

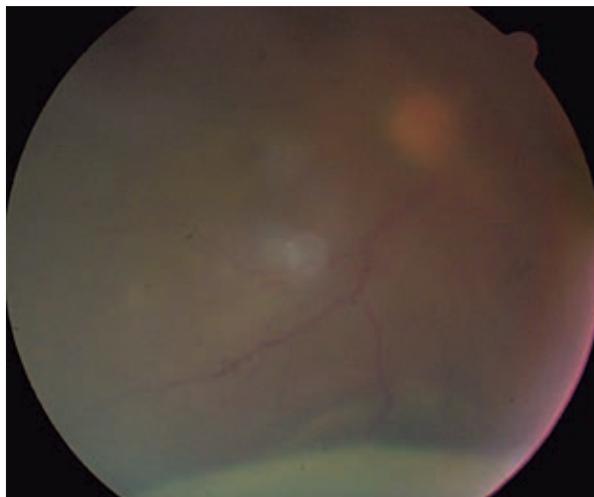


Figura 6. Intensa vitreítis que dificulta la visualización del fondo de ojo de ojo derecho, apreciándose de todos modos hiperemia papilar y desprendimiento coroideo inferior. Las pruebas indirectas para TBC resultaron (+) y el cuadro resolvió completamente con el tratamiento con agentes tuberculostáticos.

cialmente tóxicas y requieren de uso prolongado; ¿es lícito usarlas cuando se sospecha de mecanismo de hipersensibilidad retardada? ¿Cuándo introducir inmunosupresores? ¿Cuál? ¿Por qué vía?

El uso de drogas tuberculostáticas tiene como fin no solamente tratar un cuadro infeccioso puro sino también disminuir el estímulo antigénico responsable de mantener en el tiempo la inmunidad retardada.

Los casos confirmados de uveítis asociada con TBC recibirán el esquema completo de tuberculostáticos (cuatro drogas) durante los dos primeros meses de tratamiento, para seguir luego con dos drogas por un lapso no menor a 6 meses y definido por la evolución de la enfermedad¹⁸. Aquellos casos de presunta uveítis asociada con TBC, cuando sean severos, se beneficiarán del mismo esquema terapéutico mientras que serán tratados sólo con

la combinación rifampicina-isoniacida cuando se trate de inflamación moderada (tabla 3).

Un cuadro clínico será de etiología tuberculosa confirmada cuando presente hallazgos compatibles, positividad de las pruebas indirectas (PPD y/o IGRA según la disponibilidad), positividad en prueba directa (si es posible) y se desarrolle en un paciente que proviene o ha estado en zona endémica. La presencia de signos sugestivos de TBC pulmonar apoyará aún más el diagnóstico, sin ser excluyente, ya que, como se remarcó al principio, la falta de compromiso pulmonar es casi la regla en estos casos. Aquellos cuadros altamente sugestivos pero sin confirmación indirecta o con resultados dudosos, se considerarán presunta TAU.

En todos los casos, el rol de la inmunidad debe ser siempre sopesado y al esquema de antibióticos se le añadirán antiinflamatorios y/o inmunosupre-

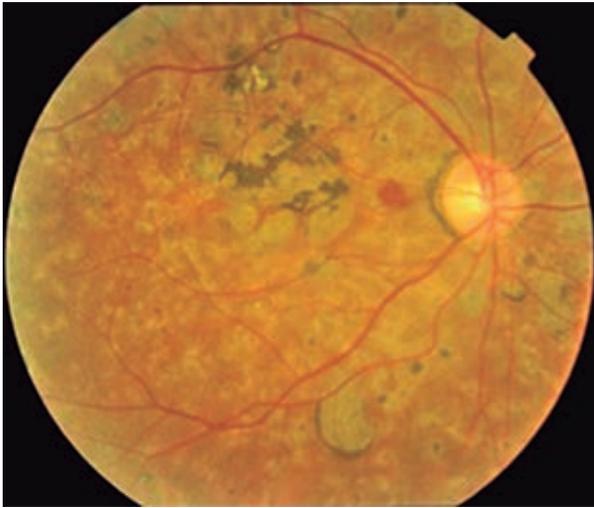


Figura 7. Coroiditis símil-serpiginosa asociada con TBC. El respeto parcial de la coroides peripapilar, la naturaleza multifocal de las lesiones y la vitreítis ayudan a distinguir este cuadro de su contraparte clásica. Cortesía del Prof. Zafar Ul-Islam, Peshawar, Pakistán.

sores cada vez que se observe progresión a pesar del correcto tratamiento antibiótico.

Los corticoides sistémicos son sin duda la primera línea de tratamiento antiinflamatorio; un gran número de pacientes logrará el control de la uveítis con esta combinación¹⁹. Cuando las lesiones avanzan rápidamente, amenazando estructuras delicadas (como la mácula) se hará necesario un control más rápido de la inflamación, sin que esto signifique un aumento del riesgo de reactivación de la enfermedad infecciosa. En este contexto, el uso intravítreo de metotrexato (MTX) demostró gran utilidad en casos de coroiditis serpiginosa asociada a TBC²⁰. La droga tendría un doble mecanismo de acción, inmunosupresora y probablemente tuberculostática: el efecto antibiótico fue comprobado en cultivos de *Mycobacterium avium paratuberculosis*, cuyo crecimiento se inhibió con el agregado de MTX. Esta micobacteria estaría

Tabla 3. Tratamiento de la uveítis asociada con tuberculosis.

Uveítis tuberculosa definitiva	Uveítis tuberculosa presunta
4 drogas/2 meses Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Si severa, igual esquema que en la forma definitiva
2 drogas/6-12 meses Isoniazida Rifampicina	Si moderada, isoniazida + rifampicina/6 meses
Corticoides si necesario	Corticoides si necesario

Adaptado de: Brézin A. *Les uvéites*. Paris: Masson, 2010. Rapport annuel de la Société Française d'Ophthalmologie, 3ème partie: Uvéites d'origine infectieuse: uvéites tuberculeuses.

implicada en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, cuadro en el que MTX es ampliamente usado con éxito terapéutico²¹. Dada la experiencia con el uso de MTX intravítreo en el manejo del linfoma primario de la retina, la droga es una herramienta terapéutica por demás interesante en casos de uveítis severa asociada con TBC.

Merece una consideración especial el uso de drogas anti-TNF (*anti tumor necrosis factor*) en pacientes con uveítis presuntamente autoinmune. La brutal reactivación de la TBC, que puede sobrevenir al introducir cualquier droga de esta familia, con el frecuente desarrollo de formas diseminadas extrapulmonares, pone en serio riesgo no solo el ojo sino la vida del paciente. El riesgo es considerablemente más alto cuando se utilizan anticuerpos monoclonales (infliximab o adalimumab) en comparación con el tratamiento con el receptor soluble (etanercept), siendo el primer grupo de

Tabla 4. Criterios para administrar terapia antituberculosa profiláctica en paciente que recibirán tratamiento con drogas anti TNF.

PPD \geq 5 mm diámetro
Rx tórax con calcificaciones \geq 1cm
Historia de enfermedad tuberculosa (tratada o no) o de contacto con enfermo tuberculoso

Adaptado de Mariette X, Salmon D²⁶.

drogas el más usado en uveítis²². El mecanismo por el cual el bloqueo de la cascada del TNF favorece el desarrollo de TBC no está completamente dilucidado. Es sabido que TNF (tanto en su forma soluble como en la unida a la membrana plasmática de macrófagos activados y linfocitos T específicos antiTBC) es un mediador importante en la defensa contra infecciones micobacterianas²³⁻²⁴. Agregando dosis terapéuticas de adalimumab o etanercept a cultivos de linfocitos T específicos antiTBC se observa una disminución significativa en la proliferación celular y en la secreción de interferón gamma, siendo el fenómeno más marcado con el uso del anticuerpo monoclonal.

Es importante tener presente que los pacientes que ya están recibiendo algún tipo de tratamiento inmunosupresor pueden presentar resultados falsos negativos de la prueba de PPD, dificultando aún más el manejo. Ejemplo de esto es el reporte de un caso fatal de tuberculosis diseminada luego de la infusión de infliximab en un paciente que estaba recibiendo ya terapia inmunosupresora por coroiditis serpiginosa; el resultado de la prueba cutánea de tuberculina previa a la infusión fue negativo, cuando probablemente la etiología del cuadro uveítico era micobacterial²⁵. Algunos autores recomiendan tomar como corte una induración positiva \geq 5 mm para administrar tratamiento profiláctico a pacientes que recibirán terapia anti-TNF, mientras que otros consideran diversos criterios antes de definir la necesidad de profilaxis

anti-TBC (tabla 4)²⁶. En resumen, las drogas que bloquean al TNF están contraindicadas en pacientes con uveítis asociada a tuberculosis y deben extremarse las medidas para excluir la enfermedad en pacientes con uveítis de etiología no tuberculosa que van a recibir cualquier droga de esta familia.

Conclusiones

La tuberculosis es una causa frecuente de inflamación intraocular, el oftalmólogo debe de tenerla en mente ante un cuadro de uveítis, principalmente si está asociada a signos de granulomatosis. La sospecha temprana de esta etiología y la correcta implementación de medidas terapéuticas ayudará sin duda a mejorar el pronóstico de una forma de inflamación intraocular que puede ser desde indolente y leve hasta devastadora en poco tiempo.

Referencias

1. Dalton T *et al.* Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 2012; 380 (9851): 1406-17.
2. Glaziou, P *et al.* Lives saved by tuberculosis control and prospects for achieving the 2015 global target for reducing tuberculosis mortality. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 573-82.
3. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary

- tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 25-55.
4. Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of *Mycobacterium tuberculosis* in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1777-9.
 5. Yeh S, Sen HN, Colyer M, Zapor M, Wroblewski K. Update on ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 551-6.
 6. Spratt A, Key T, Vivian AJ. Chronic anterior uveitis following bacille Calmette-Guerin vaccination: molecular mimicry in action? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 252-3.
 7. Singh DD *et al.* TB or not TB?: difficulties in the diagnosis of tuberculosis in HIV-negative immigrants to Germany. *Eur J Med Res* 2011; 16: 381-4.
 8. Davis EJ *et al.* Clinical spectrum of tuberculous optic neuropathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012; 2: 183-9.
 9. Therese KL, Deepa P, Therese J, Bagyalakshmi R, Biswas J, Madhavan HN. Association of mycobacteria with Eales' disease. *Indian J Med Res* 2007; 126: 56-62.
 10. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology* 2003; 110: 1744-9.
 11. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 562-70.
 12. Morimura Y *et al.* Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology* 2002; 109: 851-7.
 13. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye (Lond)* 2012; 26: 658-65.
 14. Sakai J, Matsuzawa S, Usui M, Yano I. New diagnostic approach for ocular tuberculosis by ELISA using the cord factor as antigen. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 130-3.
 15. Biswas J, Shome D. Choroidal tubercles in disseminated tuberculosis diagnosed by the polymerase chain reaction of aqueous humor: a case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10: 293-8.
 16. Kotake S *et al.* Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in ocular tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 805-6.
 17. Negi SS *et al.* Diagnostic potential of IS6110, 38kDa, 65kDa and 85B sequence-based polymerase chain reaction in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 43-9.
 18. Noeske J, Nguenke PN. Impact of resistance to anti-tuberculosis drugs on treatment outcome using World Health Organization standard regimens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 429-33.
 19. Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye (Lond)* 2011; 25: 475-80.
 20. Julian K, Langner-Wegscheider BJ, Haas A, De Smet MD. Intravitreal methotrexate in the management of presumed tuberculous serpiginous-like choroiditis. *Retina* 2013; 33: 1943-8.
 21. Greenstein RJ, Su L, Haroutunian V, Shahidi A, Brown ST. On the action of methotrexate and 6-mercaptopurine on *M. avium* subspecies paratuberculosis. *PLoS One* 2007; 2: e161.
 22. Tubach F *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
 23. Appelberg R. Protective role of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* infections. *Immunobiology* 1994; 191: 520-5.
 24. Kisich KO, Higgins M, Diamond G, Heifets

L. Tumor necrosis factor alpha stimulates killing of *Mycobacterium tuberculosis* by human neutrophils. *Infect Immun* 2002; 70: 4591-9.

25. Cordero-Coma M, Benito MF, Hernández AM, Antolín SC, Ruíz JM. Serpiginous choro-

ditis. *Ophthalmology* 2008; 115: 1633.

26. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 791.