

Coroiditis multifocal secundaria a *Mycobacterium tuberculosis*

Multifocal choroiditis secondary to Mycobacterium tuberculosis

RODRÍGUEZ TALAVERA I¹, TAPIA QUIJADA H¹, DÍAS DE AGUILAR OSONA M¹,
LOSADA CASTILLO MJ²

RESUMEN

Caso clínico: La tuberculosis ocular (TB) puede afectar a diversas partes del ojo, particularmente a la coroides, normalmente vía hematogena desde su foco pulmonar. Presentamos el caso de un varón de 65 años con diagnóstico de colitis ulcerosa en tratamiento con Adalimumab que desarrolla coroiditis multifocal secundaria a *Mycobacterium tuberculosis*.

Discusión: La TBC ocular puede suponer un reto diagnóstico debido a la importante heterogeneidad en sus formas clínicas, siendo la uveítis posterior la forma de presentación más frecuente. La introducción de la terapia biológica debe ir precedida por un despistaje previo con la prueba de Mantoux o el Quantiferon, siendo necesario el tratamiento con fármacos antiTBC en caso de TBL o reactivación de la misma.

Palabras clave: Tuberculosis ocular, coriorretinitis, Adalimumab.

SUMMARY

Clinical case: Ocular tuberculosis (TB) can affect various parts of the eye, particularly the choroid, usually via hematogenous route from its pulmonary focus. We present the case of a 65-year-old male diagnosed with ulcerative colitis under treatment with adalimumab who develops multifocal choroiditis secondary to *Mycobacterium tuberculosis*.

Discussion: Ocular TB can be a diagnostic challenge due to the significant heterogeneity in its clinical forms, with posterior uveitis being the most frequent form of presentation. The introduction of biological therapy should be preceded by a prior screening with the Mantoux test or QuantiFERON test, and treatment with anti-TB drugs is necessary in case of LTB or reactivation of LTB.

Key words: Ocular tuberculosis, coriorretinitis, adalimumab.

¹ Licenciado en medicina.

² Doctor en medicina.

Sección de Retina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Iván Rodríguez Talavera

Hospital Universitario de Canarias. Servicio de Oftalmología

Ofra s/n, 38320, Tenerife. España

ivan.rtalavera@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis ocular representa en la mayoría de los casos la diseminación extrapulmonar de la infección por *Micobacterium tuberculosis*. Su incidencia real se desconoce con exactitud ante la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados y la dificultad de aislamiento del microorganismo en muestras biológicas (1). Entre las formas de presentación oftalmológica descritas en la literatura se incluye la formación de granulomas coroideos o tuberculomas que pueden manifestarse con un desprendimiento retiniano seroso capaz de afectar a la mácula y producir un descenso de la agudeza visual (2).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente varón de 65 años con diagnóstico de colitis ulcerosa en seguimiento por el servicio de digestivo. Entre sus antecedentes personales destaca una diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular e hiperplasia benigna de próstata. Tiene como antecedente oftalmológico una ptisis ocular derecha secundaria a un traumatismo previo.

El paciente había sido tratado para la colitis ulcerosa con múltiples fármacos con resultados insatisfactorios por lo que se instauraron diferentes escalas de inmunosupresión, llegándose a usar terapia biológica con adalimumab. Durante este último tratamiento presentó tuberculosis (TBC) miliar diseminada, debiéndose suspender la terapia biológica e iniciar tratamiento anti-TBC con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Durante su ingreso el paciente refirió un descenso en la agudeza visual (AV) en su ojo izquierdo (OI) por lo que se solicitó valoración oftalmológica. En ella se objetivó una mejor agudeza visual corregida (MAVC) en OI de 1,0 y presión intraocular (PIO) de 10 mmHg siendo el resto de la exploración en superficie ocular y polo anterior dentro de la normalidad.

En la evaluación del fondo de OI se apreció una coriorretinitis multifocal con granuloma coroideo en el inicio de la arcada vascular temporal inferior (fig. 1).

El estudio de tomografía de coherencia óptica (OCT) mostró una mácula sin alteraciones y el tomograma sobre el granuloma coroideo objetivó un desprendimiento neurosensorial (fig. 2). Ante la cercanía de estos hallazgos a la región macular y la posibilidad de progresión de la lesión con riesgo de pérdida visual, asociado a la medicación anti-TBC se instauró tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Posteriormente, tras 2-3 semanas, se comenzó con pauta descendente progresiva según los protocolos internacionales y la evolución clínica del paciente.

Una vez iniciado el tratamiento anti-TBC y corticoideo se observó una mejoría del estado general. En régimen de tratamiento ambulatorio continuó su seguimiento oftalmológico e infeccioso estrecho durante el cual se objetivó la desaparición de las áreas de coriorretinitis así como del desprendimiento retiniano seroso asociado (fig. 3). Actualmente se encuentra únicamente con prednisona a dosis de 2,5 mg/día, presentando una MAVC estable en su OI de 1.0. Como secuela presenta una atrofia focal de las capas externas de la retina sobre el tuberculoma, que no afecta la función visual (fig. 4).



Fig. 1: A) Coriorretinitis multifocal peripapilar y granuloma coroideo en inicio de arcada vascular temporal inferior. B) Mismas lesiones en imagen de autofluorescencia. C) Estudio de angiografía con fluoresceína donde se objetiva hiperfluorescencia tardía en el granuloma coroideo.

DISCUSIÓN

La uveítis posterior es la forma de afectación ocular más frecuente de la TBC. Se caracteriza por un amplio espectro de hallazgos fundoscópicos como la coroiditis multifocal o serpigínea, tuberculomas, neurorretinitis, vasculitis retinianas de carácter isquémico y endoftalmitis, entre otros (3). En un estudio realizado en India en el que se reclutaron 158 pacientes con presunta TBC ocular, el 42% presentaron una uveítis posterior (4).

La frecuencia de presentación de la coroiditis tuberculosa difiere en la literatura, con cifras tan dispares como 20,5% y 82,5% entre estudios (5,6), hecho que justifica la gran heterogeneidad fenotípica de la TBC ocular. En nuestro caso, no solo nos encontramos con coroiditis multifocal sino con el desarrollo de un tuberculoma. Este tipo de manifestaciones no son específicas pero deben hacer incluir a la TBC dentro del diagnóstico diferencial de las uveítis posteriores (7). Respecto a la fisiopatología subyacente a la formación de estas lesiones, se ha postulado que los nódulos coroides sugieren una diseminación hematogena mientras que signos como la vasculitis y la coroiditis puedan estar más relacionados con una respuesta inmunomediada (8).

El conocimiento progresivo del sistema inmune ha permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento de enfermedades inmunológicas. Esto ha permitido un gran avance en el manejo de las uveítis no infecciosas. En general, estas terapias son anticuerpos monoclonales dirigidos a marcadores de superficie celular, bloqueándolos y, evitando así, la liberación de sustancias proinflamatorias celulares.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) y es utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y las enfermedades inflamatorias intestinales, entre ellas la colitis ulcerosa.

Antes de iniciar una terapia biológica hay que descartar enfermedades infecciosas, entre ellas la TBC. Los pacientes con tratamiento anti-TNF se engloban dentro del grupo de alto riesgo de reactivación de una tuberculosis latente (TBL) (9), siendo este riesgo al menos 6 veces mayor que en población sana. Por este motivo es imprescindible realizar

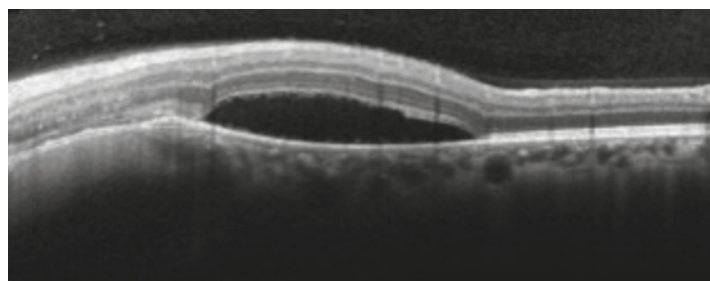


Fig. 2: Imagen de OCT donde se observa un desprendimiento de retina seroso en la zona del granuloma coroides ubicado en la arcada temporal inferior.

siempre un despistaje previo (10). Además de descartar infecciones, también se deben descartar enfermedades desmielinizantes, que pueden empeorar con dicha terapia.

A parte de técnicas de imagen como la radiografía de tórax, existen dos test para la identificación de TBL: la prueba de la tuberculina (Mantoux) y la determinación de interferón-gamma (Quantiferon). Según las guías de práctica clínica actuales, en pacientes de alto riesgo de progresión a infección activa se puede solicitar cualquiera de las dos, pudiendo realizar incluso una estrategia dual; en caso de resultados negativos en el primer test, se solicita el segundo (11). En nuestro caso, solo se realizó la prueba de la tuberculina pre-

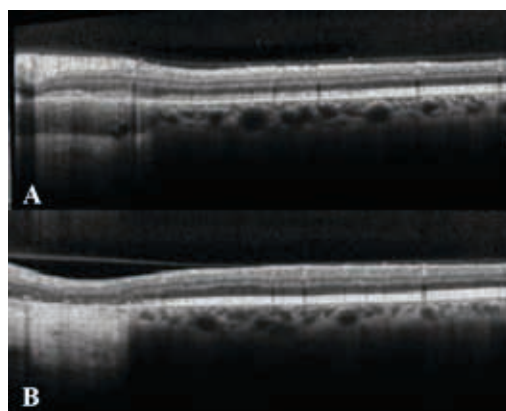


Fig. 3: A) Desaparición de líquido subretiniano con atrofia de capas externas de la retina. B) Aumento de atrofia focal retiniana con granuloma coroides subyacente.

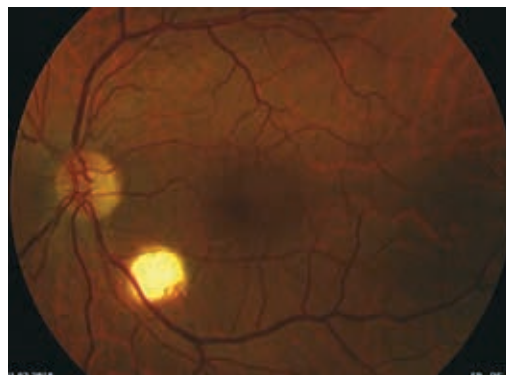


Fig. 4: Retinografía donde se muestra remisión de las lesiones de la coroiditis multifocal, observándose la lesión atrófica coroides correspondiente al tuberculoma coroides.

vio inicio de adalimumab, siendo el resultado del test negativo.

De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana, la TBC pulmonar y/o diseminación extrapulmonar debe ser tratada con cuatro fármacos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (12). La prescripción médica suele realizarse a través del servicio de enfermedades infecciosas por la toxicidad (en algunos casos ocular como ocurre con el etambutol y la isoniacida) y los efectos secundarios asociados en pacientes con otras comorbilidades, especialmente si coexiste una hepatopatía. Por otro lado, el uso de corticoterapia sistémica sigue siendo un tema en discusión. Se han descrito casos de empeoramiento clínico en pacientes con sospecha de TBC ocular tratados solo con corticoides sistémicos (13). En general, se reserva el uso de los mismos en pacientes en tratamiento previo o simultaneo con fármacos anti-TBC con el fin de controlar la inflamación asociada. En nuestro caso, la pauta de corticoides está justificada por la cercanía de las lesiones a la región foveal y el riesgo de secuela visual asociado.

No existe consenso a la hora de reintroducir el tratamiento biológico anti-TNF en pacientes con reactivación de TBL. Se ha considerado retratar en aquellos pacientes con alta actividad de su enfermedad sistémica de base si utilizan tratamientos biológicos de «bajo riesgo» tras 2 meses de inicio de la terapia antituberculosa de inducción (14). Las guías de la ECCO (European Chron's and Colitis Organisation) de 2014 no establecen criterios definidos al respecto, valorando la necesidad de reintroducir el tratamiento según la enfermedad de base y el riesgo de recurrencia de infección por TBL (15). En una cohorte de 28 pacientes con infección por TBL asociado a fármacos anti-TNF en los que se reintrodujo el tratamiento a 8 de ellos (3 durante el tratamiento frente a la TBL, 5 tras finalizar el mismo), no se objetivó recurrencia de la infección por tuberculosis (16).

CONCLUSIÓN

La TBC ocular puede suponer un reto diagnóstico debido a la importante heterogeneidad en sus formas clínicas, siendo la uveítis posterior la forma de presentación

más frecuente. La introducción de la terapia biológica debe ser precedida por un despistaje frente a esta entidad con la prueba de Mantoux o el Quantiferon, siendo necesario el tratamiento con fármacos antiTBC en caso de TBL o reactivación de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K, et al. Diagnosis of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 1.
2. Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 562.
3. Al-Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. *Iraqi Postgrad Med J*. 2015; 14(1): 91-95.
4. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis: an update. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52: 561-587.
5. Al-Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. *Iraqi Postgrad Med J*. 2015; 14(1): 91-95.
6. Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Clinical and optical coherence tomographic findings and outcome of treatment in patients with presumed tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol*. 2008; 28: 413-423.
7. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*. 1993; 38: 229-256.
8. Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, Chen YY, Chirn SC, Wang JS. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology*. 2001; 108: 1580-1585.
9. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2016.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha-California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 683.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 111.
12. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52: 1-77.
13. Ishihara M, Ohno S. Ocular tuberculosis. *Nippon Rinsho*. 1998; 56: 3157-3161.

14. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun; 14(6): 503-9. 21.
15. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun; 8(6): 443-68.
16. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Reintroduction of Anti-TNF α Therapy After (or even During) Anti-TNF α -associated Tuberculosis in Immune-mediated Diseases. *J Crohns Colitis.* 2016 Jan; 10(1): 120-1.