

Granuloma tuberculoso macular asociado a membrana neovascular tratado con terapia anti-factor de crecimiento endotelial vascular

Tubercular macular granuloma associated to neovascular membrane treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy

ECHIVARRÍA LUCAS L¹, MEDIALDEA HURTADO M.², VILLENA IRIGOYEN O², DE RAMÓN GARRIDO E³

RESUMEN

Objetivo: Proponer un nuevo tratamiento para tuberculosis oculares añadiendo terapia anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a los tuberculostáticos sistémicos ante granulomas maculares o del nervio óptico.

Caso Clínico y Resultados: Mujer inmunocompetente, vacunada con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), presentó un cuadro compatible con uveítis tuberculosa: granulomas coroideos maculares y del nervio óptico, y retinocoroiditis en media periferia. Fue tratada con tuberculostáticos y corticoides sistémicos con éxito. Cicatrizadas las lesiones, apareció una membrana neovascular retinocoroidea macular, que remitió con Ranibizumab intravítreo.

Discusión y Conclusiones: Los pacientes no inmunodeprimidos o vacunados con BCG pueden sufrir uveítis tuberculosas. Dada la elevación del VEGF en lesiones granulomatosas y epitelios pigmentarios de ojos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, recomendamos administrar sistemáticamente anti-VEGF intravítreos, tuberculostáticos y corticoides sistémicos ante granulomas maculares o del nervio óptico antes de que aparezcan membranas neovasculares, cuya incidencia se sitúa entre el 2 y el 3,5%

Palabras clave: Tuberculosis; Factor de Crecimiento Endotelial Vascular; Granuloma del nervio óptico; Bacilo Calmette-Guerin (BCG); Uveítis.

¹ Doctora en Medicina. FEA Hospital Comarcal de la Axarquía. Servicio de Oftalmología.

² Licenciada en Medicina. FEA Hospital Comarcal de la Axarquía. Servicio de Oftalmología.

³ Doctor en Medicina. FEA Hospital Regional de Málaga. Servicio de Medicina Interna.

SUMMARY

Objective: To propose a new treatment for Ocular tuberculosis, adding anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) to systemic tuberculostatics when macular or optic nerve granulomas appear.

Case report and Results: Immunocompetent woman, vaccinated against tuberculosis with Calmette-Guerin Bacillus (BCG), presented a clinically compatible case with tubercular uveitis: choroidal macular and optic nerve granulomas, and medial peripheral retinochoroiditis. Thereby, it was effectively treated with tuberculostatics. Once the lesions healed, a neovascular macular retinochoroidal membrane did appear, which was successfully treated with intravitreal Ranibizumab.

Discussion and Conclusions: Non-immunocompromised patients or BCG-vaccinated may suffer tubercular uveitis. Given the increase of VEGF in granulomatous lesions and pigmented epithelium of infected eyes by *Mycobacterium tuberculosis*, we suggest systematically intravitreal anti-VEGF, tuberculostatics and systemic corticosteroids to treat macular or optic nerve granulomas before neovascular membranes appear, with an incidence between 2-3,5%.

Keywords: Tuberculosis; Vascular Endothelial Growth Factor; optic nerve granuloma; Calmette-Guerin Bacillus (BCG); uveitis.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis Ocular es un cuadro poco común cuyo impacto no se ha reconocido (1). Ha sido descrita sobre todo en pacientes inmunocomprometidos (2), aunque puede aparecer en pacientes inmunocompetentes sin riesgos sistémicos aparentes e incluso previamente inmunizados con la vacuna antituberculosa (Bacilo Calmette-Guerin o BCG) (3).

Las lesiones más comunes de la tuberculosis ocular son los granulomas coroideos, que son un signo temprano de enfermedad diseminada sistémica. Su aparición macular puede ser devastadora (4).

La elevación de VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) ha sido encontrada alrededor de las lesiones granulomatosas coroideas con necrosis central. Se detectó VEGF en el epitelio pigmentario de ojos infectados por micobacterias. Este marcador podría constituir una futura diana terapéutica para reducir el daño tisular de los granulomas coroideos causados por la micobacteria tuberculosa (4).

CASO CLÍNICO Y RESULTADOS

Mujer de 62 años acude a urgencias por disminución de la agudeza visual en el ojo derecho. Entre sus antecedentes destacaban hipotiroidismo y problemas depresivos. Re-

fería haber sido vacunada de la tuberculosis en su juventud. En su anamnesis señaló la presencia de tos seca y expectoración de sangre de varios meses de evolución, así como una profunda astenia. La agudeza visual en el ojo derecho era de 3/10 y en el ojo izquierdo de 10/10 (en optotipo Snellen). En la exploración ocular se mostró una uveítis anterior bilateral y en la funduscopia del ojo derecho una retinocoroiditis en media periferia y un granuloma coroideo macular así como una inflamación del nervio óptico (fig. 1). La funduscopia del ojo izquierdo presentaba zonas de atrofia coroidea antigua.

Fue derivada urgentemente al servicio de medicina interna en el que se realizó una prueba de Mantoux (PT), dando como resultado una lectura superior a 10 mm con gran diámetro de induración. Se solicitó, además, una radiografía de tórax y un TAC torácico, junto con una analítica completa que incluía ECA, VIH y serología antitreponema (FTA-ABS). Se realizó, además, una baciloscopia del esputo espontáneo (en tres fases), puesto que uno de sus síntomas era la expectoración con sangre.

Dado el cuadro ocular con grave riesgo de pérdida visual que presentaba la paciente, se abordó como probable uveítis tuberculosa sin esperar a los resultados de laboratorio, administrándose urgentemente isoniazida (75 mg/día) + rifampicina (150 mg/día) + pirazinamida (400 mg/día) + etambutol (275 mg/día)

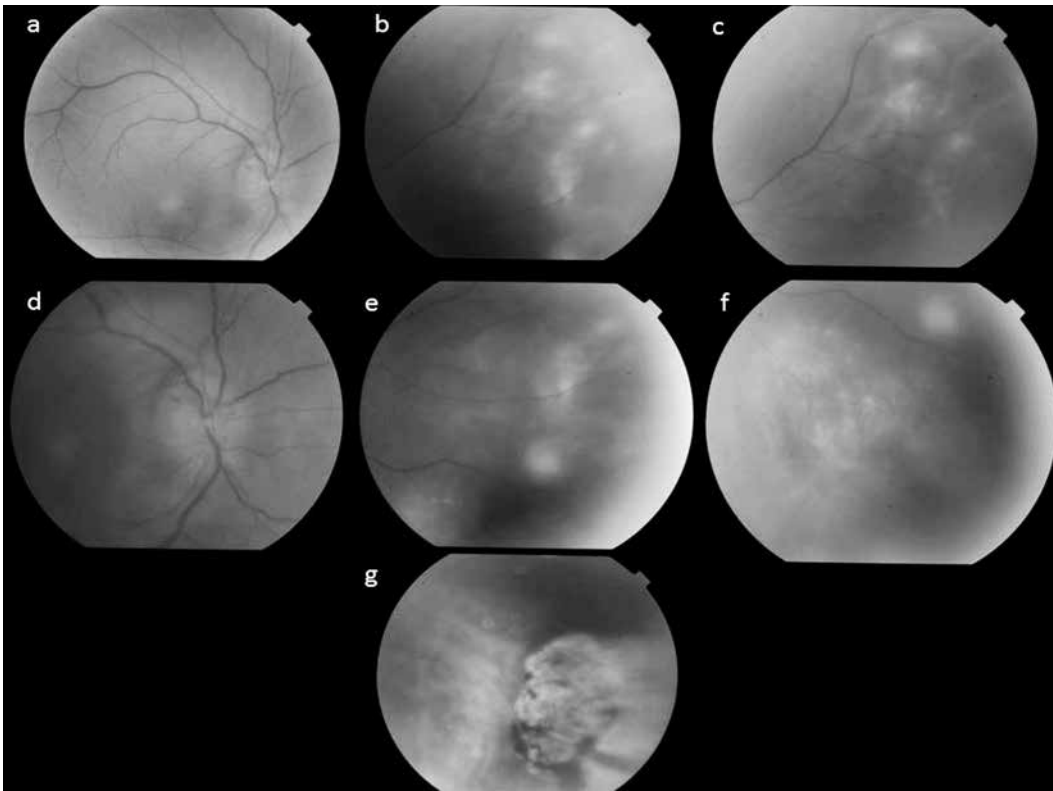


Fig. 1. Ojo derecho (a-f): granuloma coroideo macular; inflamación del nervio óptico y retinocoroiditis en media periferia. Ojo izquierdo (g): cicatriz coroidea.

durante 2 meses, para luego añadir durante 9 meses más isoniazida + rifampicina debido a la gravedad del caso (2).

A los pocos días de introducir los tuberculostáticos y debido a la presencia de un granuloma macular e inflamación del nervio

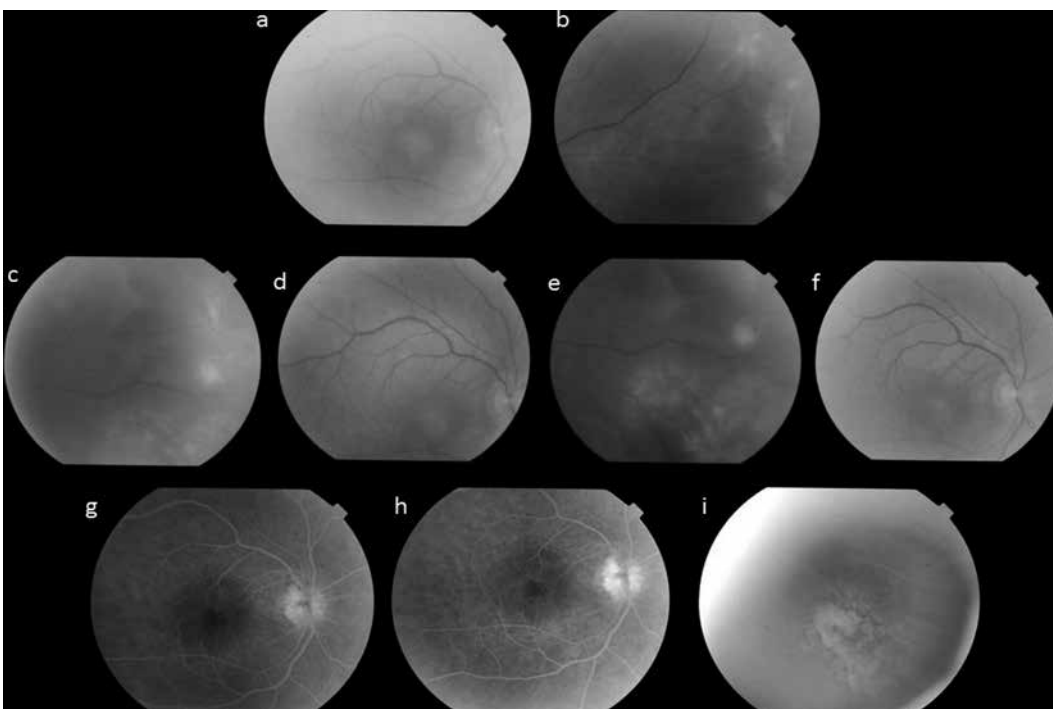


Fig. 2. Curación de la uveítis tuberculosa después del tratamiento tuberculostático y corticoides sistémicos: Evolución (a, b); curación (c-f); angiografía fluoresceínica mostrando cicatriz macular (g, h) y cicatriz en periferia (i).

óptico, se añadieron 30 mg de corticoide sistémico, además de tratamiento tópico corticoide junto con un midriático.

El proceso ocular respondió bien, con cicatrización temprana de las lesiones coroides y maculares, presentando una visión final de 3/10 en el ojo derecho por la afectación macular, y manteniendo una visión de 10/10 con el ojo izquierdo (fig. 2).

El resultado de las pruebas analíticas, como ECA, FTA-ABS y serología VIH resultaron negativas. En el TAC pulmonar y radiografía de tórax no se detectaron lesiones, pero la baciloscopia resultó positiva; el cuadro sistémico de la paciente y la expectoración de sangre remitieron con el mantenimiento de la terapia tuberculostática. Por ello, finalmente fue clasificada como paciente con tuberculosis diseminada con posible afectación traqueal o laríngea, además de ocular (2).

A los cinco meses del proceso inflamatorio ocular y todavía en tratamiento con terapia sistémica tuberculostática, la paciente acude por nueva pérdida de visión en el ojo derecho, que había descendido hasta 1/10. En la funduscopia se observaba una membrana neovascular retinocoroidea macular (fig. 3). Dada la localización central de la misma y su gran poder destructivo, se propone la admi-

nistración intravítrea de ranibizumab 10 mg/ml. Tras la inyección de una dosis mensual durante tres meses, se produce una remisión del proceso (fig. 4); pero tras varias revisiones aparece una recidiva de la membrana neovascular, precisando de dos inyecciones intravítreas más de ranibizumab para el nuevo control de la patología.

En las sucesivas revisiones no se presentaron más reactivaciones del proceso vascular secundario al granuloma corioide macular, presentando una agudeza visual final de 3/10 en el ojo derecho.

DISCUSIÓN

Aunque las uveítis tuberculosas representan un porcentaje generalmente pequeño del total de uveítis en países desarrollados, parece haber un aumento del número de casos declarados (4,5), aunque sin llegar a los porcentajes de las décadas previas, en que las uveítis tuberculosas representaban el 80% de las uveítis granulomatosas.

No es fácil determinar si el aumento de los casos obedece a causas biológicas, a los cambios demográficos como la emigración y globalización, al aumento del número de

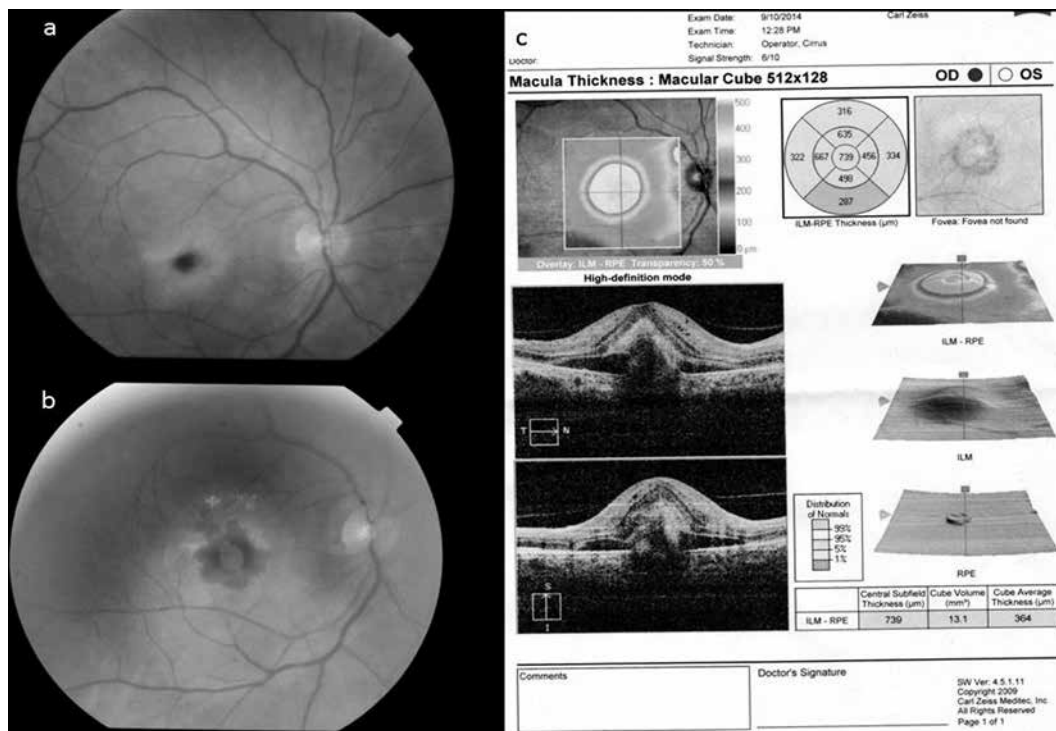


Fig. 3. Aparición de membrana neovascular corioidea (a, b). Monitorización con OCT (c).

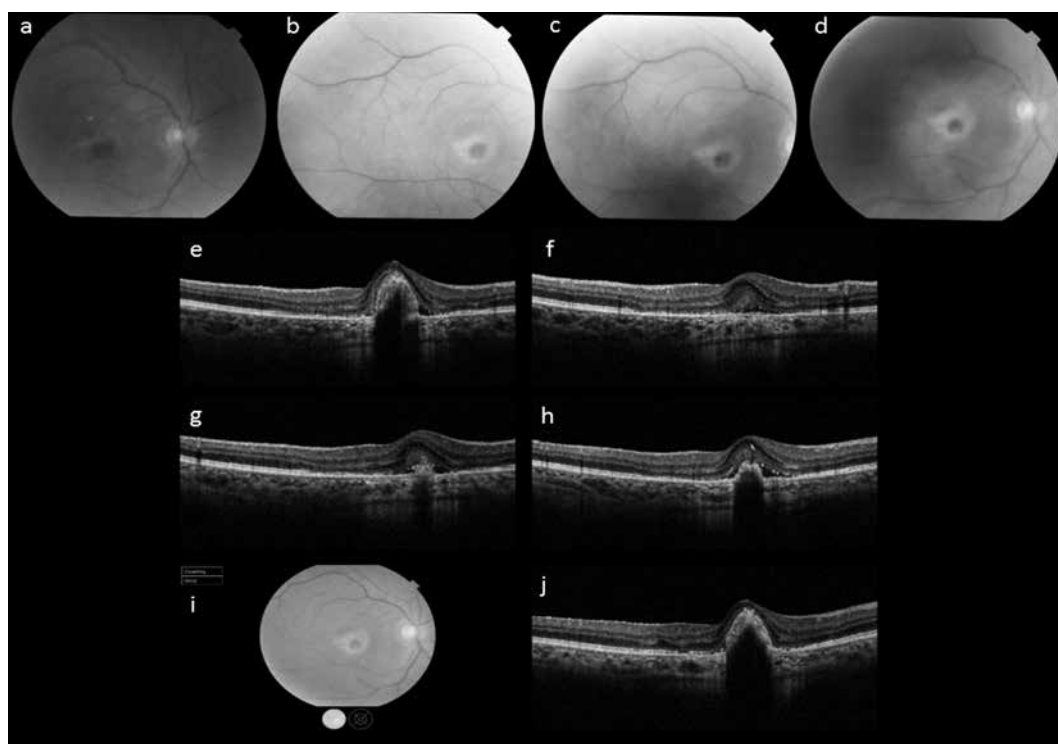


Fig. 4. Mejora y curación con Ranibizumab (a-d). Monitorización con OCT (e-j).

muestras tomadas de los hospitales terciarios, o por el mayor conocimiento de los profesionales. También es necesario tener presente el aumento de pacientes sometidos a regímenes de inmunosupresión (6), especialmente a antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α).

El caso que nos ocupa presenta varias características que lo hacen singular. Por un lado, porque era una paciente en principio inmunocompetente (puesto que no presentaba enfermedades de riesgo ni había sido tratada con inmunosupresores) y, por otro lado, porque había sido vacunada con BCG en su juventud.

No obstante, hay descritos casos en la bibliografía sobre pacientes inmunocompetentes que desarrollaron tuberculosis ocular (3).

En los protocolos de vigilancia y alerta de tuberculosis se comenta que la vacunación con BCG no produce una cobertura total contra dicho bacilo. Se establece que una prueba diagnóstica de mantoux ≥ 15 mm establecería una alta posibilidad de respuesta positiva por infección activa tuberculosa, no dependiente de la BCG; y entre 5 y 15 mm, a mayor inducción, mayor probabilidad de que la respuesta se deba a infección tuberculosa activa y no a la propia vacuna (2).

Quizá la aplicación de Quantiferon (IGRA) en esta paciente, técnica diagnóstica más específica no influenciada por el estado de vacunación de la enferma, habría sido más adecuada para aclarar el verdadero estado infeccioso (latente o activo) (1). Pero debido a la gravedad de su estado general, se procedió directamente a la aplicación de la pauta antituberculosa sistémica, a la espera del resultado de la baciloscopia de expectoración espontánea (realizada en tres sesiones), que finalmente resultó positiva, aclarando el estado infeccioso activo de la paciente y, por tanto, evitó la necesidad de otras pruebas como el Quantiferon.

Aunque la prueba de Mantoux de la paciente fue bastante positiva (>10) y pese a que la sintomatología con expectoración de sangre y el cuadro ocular remitieron con el tratamiento tuberculostático, el TAC pulmonar resultó negativo. Por ello, el cuadro sistémico finalmente fue clasificado como tuberculosis con afectación traqueal o laríngea, además de ocular (2), puesto que la baciloscopia resultó positiva pero el parénquima pulmonar no parecía afectado; no se realizó una broncoscopia invasiva, al considerar suficientes las pruebas realizadas y tratar de evitar riesgos añadidos.

Otro punto interesante de este caso es la aplicación de anti-VEGF para el tratamiento de una membrana neovascular que se desarrolló sobre la cicatriz del granuloma macular tuberculoso.

La aplicación de estos fármacos se basa en el hallazgo del aumento de la expresión del VEGF, tanto en los macrófagos como en los linfocitos in vitro, en respuesta a la aplicación de los derivados de la tuberculina. También el epitelio pigmentario retiniano (EPR) contaminado por *Mycobacterium tuberculosis* sería una fuente de VEGF, que aumentaría la permeabilidad vascular coroidea y el riesgo de la futura aparición de membranas neovasculares. Por ello, dicha molécula podría ser una buena diana terapéutica para reducir el daño tisular causado por el *Mycobacterium tuberculosis* (4,7,8).

Quizá la administración de anti-VEGF por nuestra parte debería haber sido anterior a la aparición de la membrana neovascular sobre la cicatriz del granuloma; es decir, se debería de haber aplicado desde el principio, ante la presencia de un granuloma macular tuberculoso activo, con objeto de disminuir su poder destructivo.

Los granulomas tuberculosos presentan necrosis central y a veces hipoxia, que producirían un gran daño tisular en las células maculares. La aplicación anti-VEGF podría haber frenado el daño visual de esta lesión y evitar la aparición de la membrana neovascular coroidea que se presentó tras la cicatrización del granuloma. Estas membranas neovasculares se presentan entre un 2 y un 3,5% de los casos de uveítis posterior tuberculosa (8).

Esta terapia podría haber tenido un efecto coadyuvante beneficioso junto con la terapia antituberculosa y los corticoides sistémicos para frenar el efecto destructivo de la enfermedad (9, 10).

No obstante, y debido a la rareza del caso, puesto que no es muy frecuente la tuberculosis ocular y menos los granulomas maculares tuberculosos, no existe en este momento una serie de casos publicados suficientemente alta en la bibliografía para establecer una pauta de actuación clara, sino simplemente aconsejada por las referencias estudiadas. Los trabajos consultados parecen inclinarse hacia la aplicación precoz de anti-VEGF coadyuvantes con pautas antituberculosas sistémicas y cor-

ticoides en bajas dosis (4,9,10). Por tanto, sería recomendable este tratamiento en caso de debut de uveítis tuberculosas con granulomas coroideos, especialmente si están situados en nervio óptico, mácula o próximos a estas estructuras.

CONCLUSIONES

Las uveítis tuberculosas se pueden presentar en pacientes en principio no inmunodeprimidos, incluso vacunados con la BCG.

En cuanto a los tests diagnósticos, una respuesta en el mantoux >15 mm de induración es poco probable que se deba a una vacunación previa. Se revelan como más específicas para el diagnóstico de tuberculosis activa las técnicas del IGRA en poblaciones vacunadas con BCG y sujetos sometidos a inmunosupresión.

Ante la fuerte sospecha clínica de uveítis tuberculosa, hay que tratar con tuberculostáticos a los pacientes a la mayor brevedad posible, debido a la gravedad del cuadro.

Debido a la elevación del VEGF encontrado en las lesiones granulomatosas coroideas con necrosis central y en el EPR de los ojos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, puede ser recomendable la aplicación de anti-VEGF intravítreo desde el diagnóstico, especialmente en caso de granulomas maculares, perimaculares o del nervio óptico, junto con terapia antituberculosa sistémica y corticoides sistémicos, para disminuir el poder destructivo en nervio óptico, mácula y retina.

En caso de aparición de membranas neovasculares retinocoroideas asociadas al granuloma o a su cicatriz, se debe aplicar la terapia anti-VEGF para inhibir su crecimiento y evitar la pérdida visual.

No parece existir incompatibilidad entre el tratamiento intravítreo con anti-VEGF y el tratamiento sistémico antituberculoso.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. M.^a José del Río, oftalmóloga del Hospital Regional Carlos Haya de Málaga, su colaboración y asesoramiento en el diagnóstico inicial de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Benedetti ME, Carranza B, Gotuzzo E, Rolando I. Tuberculosis ocular. *Rev. Chil Infect.* 2007; 24(4):284-295.
2. Junta de Andalucía. Protocolo de Vigilancia y alerta de tuberculosis. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Actualizado a noviembre de 2011. http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/pr_tuberculosis2011.pdf. Consultado el 25 de junio de 2017.
3. Al-Fraikh H, Al-Dahmash S. Rare presentation of definitive ocular tuberculosis in an immunocompetent young patient. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2010; 24:31-33.
4. Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R. Tuberculosis. En: Adán-Civera A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares. Madrid. Sociedad Española de Oftalmología, 2012;39-69.
5. Cimino L, Herbort CP, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosis disease. *Int Ophthalmol* 2009; 29:67-74.
6. Echevarría-Lucas L, Bellido-Muñoz R, Villena-Irigoyen O, Nievas-Gómez T, Del Río-Pardo MJ, de Ramón-Garrido E. Desarrollo de panuveítis por tuberculosis en paciente con esclerosis múltiple tratado con interferón beta. *Rev Mex Oftalmol.* 2016;90(5):248-255.
7. Thayil SM, Albin TA, Nazari H, Moshfeghi AA, Parel JMA, Rao NA, Karakousis PC. Local Ischemia and Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Following Ocular Dissemination of Mycobacterium tuberculosis. *PloS ONE.* 2011;6(12). Doi:10.1371/journal.pone.0028383.
8. Lodhi SAK, Saifuddin K, Devulapally S. Inflammatory choroidal neovascular membrane after healed tuberculous choroidal granuloma. *GMS Ophthalmology Cases* 2017; 7: Doc06. Doi: 10.3205/oc000057
9. Invernizzi A, Franzetti F, Viola F, Meroni L, Staurengi G. Optic nerve head tubercular granuloma successfully treated with anti-VEGF intravitreal injections in addition to systemic therapy. *Eur J Ophthalmol.* 2015 May-Jun; 25(3): 270-2.
10. Bansal R, Beke N, Sharma A, Gupta A. Intravitreal bevacizumab as an adjunct in the management of a vascular choroidal granuloma. *BMJ Case Rep* 2013. Doi:10.1135/bcr-2013-200255.