

Revisión Bibliográfica

Tuberculosis ocular en coinfección con sida.

Ocular tuberculosis in co-infection with AIDS.

Dr. Jorge Luis Bustillo González¹, Dra. Ydarmes de la Caridad Castro Pacheco², Dra. Marleni Machado Hernández³

1. Especialista de 1er grado en oftalmología y Medicina General Integral. Profesor Asistente. Especialista en uveítis. Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba. igonzalez.ssp@infomed.sld.cu
2. Especialista de 1er grado en Oftalmología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente. Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba.
3. Especialista de 2do grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Asistente Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el síndrome de inmuno deficiencia adquirida constituye una enfermedad de distribución mundial, aproximadamente un tercio de la población con esta patología presentan una coinfección con tuberculosis. **Objetivos:** argumentar el tema de la tuberculosis ocular en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida para contribuir en el conocimiento en esta forma de presentación atípica la enfermedad. **Conclusiones:** el diagnóstico de la tuberculosis ocular en coinfección con síndrome de inmunodeficiencia adquirida constituye un reto para los oftalmólogos, incluyendo las particularidades en los medios diagnósticos y la respuesta terapéutica en este grupo poblacional.

DeCS: SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/complicaciones, TUBERCULOSIS OCULAR /diagnóstico, ANTIRRETROVIRALES.

Palabras clave: VIH, tuberculosis ocular, coroiditis tuberculosa, terapia antiretroviral.

ABSTRACT

Background: The AIDS syndrome constitutes a worldwide disease; approximately one third of the population with this pathology shows a tuberculosis co-infection. **Objectives:** To argue the item of the ocular tuberculosis in AIDS patients to contribute to the knowledge of this way of atypical presentation of the disease. **Conclusions:** The diagnosis of ocular TB in co-infection with AIDS constitutes a challenge for the ophthalmologists including the peculiarities in the diagnostic kits and the therapeutical response in this population.

MeSH: ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/complications, TUBERCULOSIS, OCULAR /diagnosis, ANTI-RETROVIRAL AGENTS.

Keywords: HIV, TB, ocular TB, choroiditis, antiretroviral therapy.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte en las personas con VIH/sida en todo el mundo y al mismo tiempo la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) ha propiciado la reemergencia de la tuberculosis¹. En el año 2011 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que un tercio de las personas conviviendo con VIH presentan una coinfección con *Mycobacterium tuberculosis*, representando alrededor de 11 millones de seres humanos. Constituyendo la inmunosupresión un factor de riesgo, con una probabilidad de 500 veces de padecer tuberculosis². En el sida del 50 al 60 % de los infectados desarrollan la enfermedad durante toda su vida, la infección por VIH aumenta 100 veces el riesgo de reacción de un foco tuberculoso latente, fenómeno descrito en los países en desarrollo. En algunas naciones del África sub-Sahariana la prevalencia se eleva hasta el 70 %. A diferencia de los Estados Unidos de América, donde solo del 4 al 7,5 % de los pacientes con VIH padecen de tuberculosis. En contraste a otras enfermedades oportunistas, la tuberculosis se presenta en cualquier estadio de la infección por VIH.

En Cuba los primeros 28 casos de TB/VIH se reportaron en 1993, en el 2011 hubo 69 casos de coinfección. Las manifestaciones oftalmológicas pueden llegar a ser el primer signo de una infección sistémica diseminada. Aproximadamente el 13 % de estos pacientes evolucionan a la ceguera. Por esta razón se determina abordar el tema en pro de la calidad de vida y visual en este grupo poblacional que presentan ambas enfermedades²⁻⁴.

DESARROLLO

Durante la primera infección por *Mycobacterium tuberculosis*, los macrófagos ingieren los bacilos, quedando los gérmenes acantonados en los ganglios linfáticos. En general años después, durante períodos de inmunodepresión, se producirá la reactivación y la expresión clínica. Recientemente se ha demostrado que los bacilos tuberculosos por su diseminación hemática, pueden acantonarse en un estado latente en las células del epitelio pigmentario de la retina, favoreciendo en su reactivación a las manifestaciones oftalmológicas en la tuberculosis⁵. El riesgo de desarrollo de tuberculosis activa a lo largo de la vida es del 10 % en pacientes inmunológicamente normales y del 60 % en pacientes VIH positivos, con una mayor frecuencia de formas extrapulmonares y diseminadas entre un 30 a un 50 %. La tuberculosis extrapulmonar en un paciente VIH positivo es un criterio diagnóstico de sida. A diferencia con la infección por micobacterias atípicas (*Mycobacterium avium*) que acontecen en estadios de sida terminales (siempre linfocitos T CD4+ menos de 100 células / μ L), la tuberculosis se presenta en estadios precoces, siendo con frecuencia la primera manifestación clínica de la enfermedad en un paciente hasta ese momento asintomático^{6,7}. La tuberculosis ocular como forma extrapulmonar de la enfermedad sistémica oscila con una frecuencia del 1 al 2 % pero frente al estado de inmunosupresión la uveítis por TB puede alcanzar cifras de frecuencia hasta el 15,6 % en algunos países de África, América Latina y del continente asiático, donde según reportes de Medline en la India en período de 10 años fue la nación donde más se informaron uveítis por TB^{2,8}. Alrededor del 25 % de los casos de coroiditis por tuberculosis (CTB) que se diagnostican es en pacientes VIH positivos asociadas a las formas extrapulmonares y miliares/diseminadas de TB^{9,10}. La afección en el tejido uveal por el *Mycobacterium tuberculosis* fue descrita hace años, desde el siglo XIX. Su descripción más antigua se atribuye a Maitre-Jan quien, en el año 1711 describió el caso de un paciente con una lesión en el iris, de la cual pensó se trataba de coroiditis por tuberculosis. En 1830, Gueneau de Mussy reconoció la presencia de tubérculos coroides en CTB miliar y en 1855 Jaeger hizo la primera descripción anatómica de los mismos. A pesar de ello, no fue sino hasta 1882 que el bacilo causal de la CTB fuera descubierto por Robert Koch y un año después, en 1883 Von Michell identificó plenamente el microorganismo en el ojo humano por primera vez y consideró a la CTB como causa común de uveítis¹¹. Se describe en la literatura que no necesariamente tienen que coexistir una tuberculosis intraocular con manifestaciones pulmonares de la enfermedad. Los signos oftalmológicos por la patología son

amplios produciendo lesiones en los anejos, superficie ocular y segmento anterior y posterior del globo ocular, desde una uveítis anterior granulomatosa, uveítis anterior crónica, uveítis intermedia, coroiditis, coroiditis serpiginosa, vasculitis retiniana, granulomas coroideos hasta panuveítis. Existiendo entre ellos, según algunos autores manifestaciones sugestivas de uveítis por TB en áreas endémicas. No se ha descrito todavía en el sida la afectación tuberculosa del segmento ocular anterior y externo (escleritis, queratitis, granuloma conjuntival, nódulos iridianos)^{12,13}. Es la coroiditis la presentación ocular más frecuente en la coinfección de ambas patologías. En EEUU es excepcional, siendo la coroiditis más frecuente la producida por *Pneumocystis carinii*. La afectación intraocular generalmente en forma de coroiditis, su patogenia se debe a una diseminación secundaria desde otro foco sistémico, pulmonar o, más frecuentemente extrapulmonar, a la activación de lesiones quiescentes oculares o una reacción de hipersensibilidad local frente a antígenos circulantes en ausencia de una infección intraocular activa. Es esta forma de presentación clínica es bilateral, múltiple, se caracteriza por la presencia de nódulos blanco-amarillentos de 0,5 a 3,0 mm de diámetros, redondos u ovalados en número de 5 o más en el espesor retiniano. Son más frecuentes en el polo posterior o zona 1 de Holland, acompañándose de edema del disco, hemorragias retinianas o edema macular¹⁴. La presencia de nódulos grandes es particular y exclusiva de la población VIH positivos, no encontrándose en la población inmunocompetente y pueden con frecuencia presentar un pequeño desprendimiento seroso localizado sobre la lesión. Excepcionalmente, aunque posible en la población VIH positivo, es la presentación de la (CTB) como una masa coroidea única con progresiva panuveítis granulomatosa e incluso celulitis orbitaria secundaria, en pacientes sin signos diagnósticos de enfermedad pulmonar¹⁵. La prueba de oro en el diagnóstico de la tuberculosis intraocular, es la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en los tejidos oculares o fluidos corporales, mediante exámenes que abarcan diferentes técnicas microbiológicas e histopatológicas, pero generalmente es presuntivo. La intradermorreacción a la tuberculina (PPD o Mantoux) en los pacientes con sida se considera positiva una induración superior a 5 mm después de la inyección subcutánea de 5 UI de tuberculina, y no los 10 mm requeridos en la población normal. Una anergia o reacción completamente negativa en un paciente VIH positivo con coroiditis y signos sistémicos sugestivos de tuberculosis no excluye el diagnóstico de tuberculosis, debido a que la progresiva inmunodepresión puede negativizar evolutivamente la reacción cutánea en más del 50 % de los pacientes. Desde el año 2001 algunas literaturas describen nuevas técnicas diagnósticas de tuberculosis: los Igras (del inglés Interferon-Gamma Release Assays), las cuales se basan en la detección in vitro de los niveles de interferón gamma (INF- γ) producidos por los linfocitos T ante la estimulación de antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7). Hay 2 tipos, principalmente: el QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis) y el T SPOT-TB® (Oxford Immunotec).

Las indicaciones actuales de las IGRAs son diferentes en cada país, en EEUU, las guías del 2005 del Centro de Control de Enfermedades (CDC) hablan que se pueden emplear (en este caso, el QuantiFERON-TB Gold®) en cualquier circunstancia en que estuviera indicada la PPD. Las guías inglesas (NICE), en cambio, son más restrictivas y solo los indican en caso de PPD positiva para descartar un falso positivo. Algunos autores plantean mayor sensibilidad en los pacientes inmunocomprometidos en relación a la tuberculosis ocular, sin embargo en España, todavía no se ha publicado ningún documento oficial sobre su uso. La reacción de cadena de polimerasa (PCR) como prueba diagnóstica directa, mediante la cual se puede amplificar una secuencia del ADN del germen en los fluidos intraoculares, a pesar de que en la literatura se afirma una positividad alrededor del 30 % en la uveítis tuberculosa^{5,14-16}. Sólo un 30-50 % de los pacientes VIH positivo con coroiditis presentan simultáneamente tuberculosis pulmonar activa, siendo más habitual la coexistencia de formas extrapulmonares o diseminadas (intestinal, ósea, meníngea). La radiología torácica suele ser típica en pacientes sida con buen estado inmunológico (infiltrado del ápex, adenopatía hiliar, complejo de Ghon), predominando en los estadios avanzados pleuritis y formas atípicas (miliares). Concluyendo una PPD o prueba de Mantoux, negativo y una radiografía pulmonar normal no excluyen el diagnóstico de coroiditis tuberculosa. Dentro de los medios diagnósticos imagenológicos en oftalmología. En la angiografía fluoresceínica se observará una hipofluorescencia precoz con hiperfluorescencia y difusión tardías.

Ni la angiografía, ni tomografía ocular coherente, ni la ecografía son útiles en el diagnóstico diferencial con otras coroiditis o lesiones coroideas (linfoma)¹⁷. (Anexo 1) Entre los diagnósticos diferenciales, lesiones de similar aspecto oftalmoscópico pueden aparecer en pacientes con sida, fundamentalmente coroiditis por *Pneumocystis carinii*, *criptococo*, metástasis de linfomas no-Hodgking y también otras lesiones mucho más infrecuentes: coroiditis por *histoplasma*, *Mycobacterium avium*. También pueden ser confundidos con algunos casos excepcionalmente infrecuentes de toxoplasmosis miliar sin vitritis o con los focos perimaculares iniciales de una necrosis retiniana externa progresiva herpética (NREP). Muchas veces el diagnóstico definitivo se establecerá a «a posteriori» tras la buena respuesta a un tratamiento específico^{14,18}.

El tratamiento de la TB activa tiene prioridad clínica sobre del tratamiento del sida, utilizando el esquema nacional (isonacida, rifampicina, pirazinamida y ethambutol) comenzando con las cuatro drogas de una en una y no las cuatro a la vez para poder identificar posible reacción adversa. En el manejo de la coinfección se debe retirar todo medicamento que no sea absolutamente imprescindible. Se recomienda completar primero el tratamiento para la tuberculosis; si el debut clínico es simultáneo: linfocitos T CD4+ > de 200 células / μ L, tratamiento para TB, si linfocitos T CD4+ < de 200 células / μ L se debe esperar los primeros 60 días para el uso de terapia antiretroviral (TAR) y si el paciente tenía previamente TAR se realizan ajustes en la terapéutica.

En los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), sean o no VIH positivos y con coinfección con tuberculosis, existe un cierto grado de inmunodepresión celular con inversión del cociente T4/T8. Esto explica que sean una población que presenta mayor prevalencia de la enfermedad, siendo además los más susceptible de presentar formas clínicas agresivas con fenómenos de multirresistencia terapéutica^{14,19-20}.

CONCLUSIONES

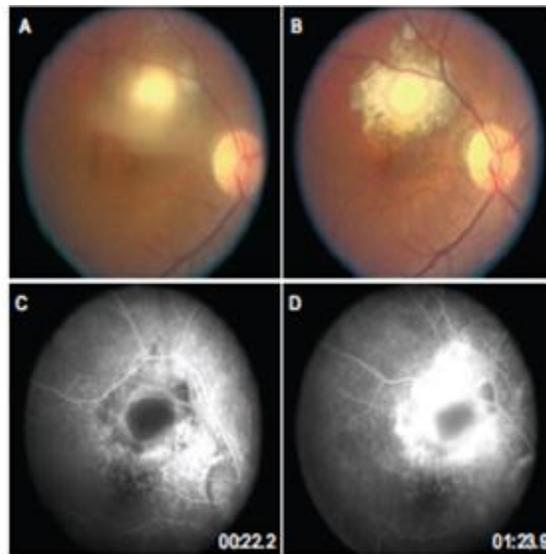
A pesar de que la tuberculosis intraocular no se menciona en el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis como forma extrapulmonar de la enfermedad, editado en 1999, el diagnóstico de la uveítis por TB en áreas endémica constituye un reto para los oftalmólogos ante la ausencia de medios diagnósticos confirmatorios en la patología oftalmológica. Elevándose su incidencia frente a la coinfección con el sida, concluyendo que con una PPD negativa y una radiografía pulmonar normal no excluyen el diagnóstico de coroiditis tuberculosa con posibles múltiples resistencias al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maj Vikas A, Amitabh S, Sagarika P, Brig A. Ocular manifestations in 321 male consecutive cases of human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome at an HIV-referral center. *Mjafi*. 2012Jul; 68(3): 214–221. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123712000585>
2. Poninder Kumar C, Gen DP, Vats SM, Sanjay Mishra, Anuradha Makkar, Ajay Banarji. CD4 counts: a strong indicator of retinal and ocular lesions in HIV disease. Short communication. *Mjafi*. 2011 Jul; 67(4): 354–357. Available from: <http://medind.nic.in/maa/t11/i4/maat11i4p354.pdf>
3. Tamara R. Posterior Segment Manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol*. 2004 Mar-Apr; 49(2): 131-57. Available from: <http://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257%2803%2900182-6/abstract>
4. Gupta A, Gupta V, Herbort C, Khairallah M. *Uveitis text and imaging*. Bogota: Jaypee; 2009. p. 503-576.
5. Nicholas J, Petros C, Thomas A. Intraocular Tuberculosis. Original article. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2010 Apr; 18(4): 281–291. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09273948.2010.489729>
6. Christopher L, Siddhartha M. Tuberculosis and Atypical Mycobacterial Infections. In: Richard L, David H. *Tropical Infectious Diseases. Approach to the Patient with HIV and Coinfecting Tropical Infectious Diseases*. 3ra ed. Philadelphia: Elsevier ;2011.p. 1046-1065.
7. Biswas J, Madhavan HN, George AE, Kumarasamy N, Solomon S. Ocular Lesions Associated With HIV Infection in India: A Series of 100 Consecutive Patients Evaluated at a Referral Center. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jan; 129(1):9-15. Available from: <http://www.ajo.com/article/S0002-9394%2899%2900415-8/abstract>
8. American Academy of Ophthalmology. *Intraocular Inflammation and Uveitis. Section 9*. Singapore: American Academy of Ophthalmology; 2009. p. 335-357.
9. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bamberg P. Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr; 149(4):562-70. Available from: <http://www.ajo.com/article/S0002-9394%2809%2900883-6/abstract>
10. Benedetti Z, Bárbara Carranza L, Eduardo Gotuzzo H, Isaías Rolando C. Tuberculosis ocular. *Rev Chil Infect*. 2007; 24 (4): 284-295. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0716-10182007000400004&script=sci_arttext
11. Fernando Arévalo J. *Uveítis y Tumores Intraoculares*. Temas selectos. 1ra ed. Colombia: Amolca; 2008. p. 105-116.
12. Valle D, Fernández R, Sánchez J. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Comunicación Solicitada 83 Congreso de Oftalmología. Palmas Gran Canaria: Sociedad Española de Oftalmología; 2007. p.211-216.
13. Díaz Llopis M. *El SIDA en Oftalmología*. Vasco: Sociedad Española de Oftalmología; 1996. Disponible en: http://books.google.com/cu/books?id=hf093YB4yO0C&pg=PA5&lpg=PA5&dq=El+SIDA+en+Oftalmolog%C3%ADa.+Sociedad+Espa%C3%B1ola+de+Oftalmolog%C3%ADa.+Vasco:+Universidad+de+la+Facultad+de+Medicina.+Conseller%C3%ADa+de+Sanidad,+Generalidad&source=bl&ots=wglTLypcsH&sig=il4n6YfFSQd8nK_S8t1mvvNDF00&hl=es-419&sa=X&ei=49_RUJuvBaKg2gW3xIAw&ved=0CDMQ6AEwAQ#v=onepage&q=El%20SIDA%20en%20Oftalmolog%C3%ADa.%20Sociedad%20Espa%C3%B1ola%20de%20Oftalmolog%C3%ADa.%20Vasco%3A%20Universidad%20de%20la%20Facultad%20de%20Medicina.%20Conseller%C3%ADa%20de%20Sanidad%2C%20Generalidad&f=false
14. Wroblewski KJ, Hidayat AA, Neafie RC, Rao NA, Zapor M. Ocular Tuberculosis: A Clinic pathologic and Molecular Study. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118(4):772-7 Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2810%2900859-6/abstract>
15. Casas Rodríguez S, Alcaide Fernández de Vegab F, Santín Cerezalesa M. Alternativas a la prueba de la tuberculina. *Pneuma*. 2007; 9: 34 – 37.
16. Robert Nussenblatt B, et al. *Uveitis fundamentals and clinical practice*. 3ra ed. Estados Unidos: Elsevier Mosby publisher; 2004.p.185-197.

17. Esteves Guedes M, Nuno Galveia J, Catarina Almeida A, Marques Costa J. Tubercular serpiginous-like coroiditis. Reminder of important clinical lesson. BMJ Case Reports. 2011 Ago; 1136 (10):2-4. Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.08.2011.4654.full.pdf>
 18. Aidsinfo.nih.gov [Internet]. Estados Unidos: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. [citado 2012/12/19]. p. 52-56. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 19. Lynne M, Oleske J Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating Opportunistic Infections among HIV-Exposed and Infected Children. MMWR. 2004; 53(14): 1-63. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm>
-

ANEXOS



Retinografía a color de un paciente con un granuloma coroideo en OD presuntamente tuberculoso, con exámenes de: PPD, Elisa (VIH) positivos.