

A propósito de un caso pediátrico de tuberculosis oftálmica y drogorresistencia

Presentation of a Pediatric Case of Ocular Tuberculosis and Drug Resistance

Bisero, Elsa D.¹; Inwentarz, Sandra J.²; Luque, Graciela F.¹; Giusti, Silvana A.¹; Melillo, Karina C.¹; Zatko, Edgar Samuel¹; Zapata, Alejandra E.^{1*}

Recibido: 03/03/2022

Aceptado: 09/10/2022

Correspondencia

Dra. Elsa Delia Bisero - Soler
1077- Ituzaingó. C.P: 1714
Pcia. de Buenos Aires.
T.E: (011) 4623-0377 - Móvil:
(011) 4412-9991 - E-mail:
elsibisero@yahoo.com.ar

RESUMEN

El compromiso ocular es una forma extrapulmonar de tuberculosis. Puede comprometer cualquier componente del sistema visual. Las manifestaciones oculares pueden ser causadas por una infección activa que invade el ojo o por una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada. Las presentaciones clínicas más comunes son uveítis anterior crónica, coroiditis y esclero-queratitis. A pesar de la existencia de herramientas moleculares altamente sensibles, arribar al diagnóstico de formas poco frecuentes o no pensadas como la TB ocular en un niño sigue siendo un gran reto y se basa en la presentación clínica, evaluación sistémica y la respuesta terapéutica. El tratamiento implica el uso de antifímicos y, muchas veces, esteroides.

El objetivo fue presentar una forma de tuberculosis endoftálmica, pulmonar miliar y meníngea, en el marco de la drogorresistencia.

Palabras clave: Tuberculosis infantil; Tuberculosis ocular; Tuberculosis meníngea; Resistencia; Diagnóstico

SUMMARY

Eye engagement is an extrapulmonary form of tuberculosis. It can compromise any component of the visual system. Eye manifestations can be caused by an active infection that invades the eye or by a delayed hypersensitivity immune reaction. The most common clinical presentations are: chronic anterior uveitis, choroiditis and sclero-keratitis. Despite the existence of highly sensitive molecular tools, arriving at diagnosis in rare or undeceived ways with eye tuberculosis in a child remains a major challenge, based on clinical presentation, systemic evaluation and therapeutic response. Treatment involves the use of antiphymics and often steroids.

The objective was to present a form of endophthalmic tuberculosis, miliary pulmonary and meningial, in the framework of drug resistance.

Key words: Childhood tuberculosis; Ocular tuberculosis; Meningeal tuberculosis; Resistance; Diagnostic

¹ Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Departamento Materno Infantil. Servicio de Pediatría.

² Instituto Dr. Raul Vaccarezza.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis ocular (TBO) constituye una forma grave de tuberculosis (TB). Las manifestaciones oculares pueden ser causadas por una infección activa que invade el ojo o por una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada, en ausencia del agente infeccioso. En general es secundaria a una infección sistémica. Las presentaciones más comunes son uveítis anterior crónica, coroiditis y esclero-queratitis. Dadas las dificultades diagnósticas se utilizan tres criterios: a) comprobada, cuando se aísla el bacilo de una muestra ocular, b) probable, el aislamiento es en muestras extraoculares, hay lesiones oculares compatibles con TB y respuesta adecuada al tratamiento y c) posible, igual a probable, pero sin poder evaluar la evolución.¹

En la inmensa mayoría de los casos, no se confirma microbiológicamente. El oftalmólogo general necesita conocer las diversas presentaciones clínicas de la uveítis relacionada con TB para detectar a tiempo esta afección, lo que disminuye la morbilidad ocular y general.²

CASO CLÍNICO

Niña de 3 años de edad. Etnia criolla. Proveniente de la localidad de La Matanza.

Consulta por presentar desde 15 d antes dos a tres registros febriles (38 °C-39 °C) por día y tos de tipo seca.

Antecedentes personales: Neumonía de base izquierda de atención ambulatoria, 3 meses antes de su ingreso. No se cuenta con la radiografía de tórax (Rx).

Antecedentes familiares: TB en un tío bacilífero, diabético, conviviente desde 4 meses antes de la consulta, en tratamiento. No se hizo estudio de contacto.

Examen físico en el ingreso

Regular estado general. Eutrófica. Febril (38,5 °C). Vacuna bacilo Calmette-Guerin (BCG) c/c. Rinitis seromucosa, tos seca. Taquipnea. Disminución global de entrada de aire, con escasos rales subcrepitantes finos bilaterales. Tendencia al sueño.

Datos analíticos en el ingreso

Hemograma normal. Eritrosedimentación (VSG): 35/mm³ (1ra. h). Hemocultivos (HMC) (x2) negativos. Función renal, hepática, coagulograma, proteinograma e inmunoglobulinas (Ig) normales.

Viroológico de secreciones nasofaríngeas (VSNF) por inmunofluorescencia (IFI): Aisló rinovirus.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): Pleocitosis con linfocitosis, hipogluorraquia. Resto normal.

Radiología (Rx) de tórax: Infiltrado micronodulillar a predominio de hemitórax derecho. (Figura 1)



Figura 1. RX tórax frente: Infiltrado micronodulillar a predominio de hemitórax derecho.

Evolución

La paciente permaneció internada en el Hospital Posadas, se solicitó prueba tuberculínica: (2 U P.P.D. - RT23): 0 mm; lavados gástricos (LG): Ziehl-Neelsen (ZN) negativo; y cultivo (C) positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (MT); serologías para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis (A, B, C), toxoplasmosis, herpes simple, sífilis (VDRL), Chagas *Mycoplasma pneumoniae* todas negativas; resonancia nuclear magnética de cerebro normal; tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) patológica y fondo de ojos: infiltrados en polo posterior compatibles con TB miliar en ambos ojos. Pupila de bordes netos y definidos. (Figura 2)

Por clínica, antecedentes familiares y estudios complementarios se asumió como TB pulmonar diseminada con compromiso pulmonar (miliar), oftálmico y del sistema nervioso central (SNC). Estudio de foco negativo.

Se indicó: Ceftriaxona 100 mg/kg/d. Isoniacida (H) 10 mg/kg/d, rifampicina (R) 15 mg/kg/d, pirazinamida (Z) 25 mg/kg/d, etambutol (E) 20 mg/kg/d. Meprednisona 1 mg/kg/d, con disminución progresiva en 30 d.

Se recibió el informe del LCR: gérmenes comunes directo y cultivo negativo. ZN negativo y cultivo positivo. Gene Xpert® (MT/RIF) para MT no detectado. Se confirma TB meníngea.

A los 32 d de internación, PCR positiva para MT. Gene Xpert® (MT/RIF) D negativo y C positivo. (MT), resistente a R. Geno TypeMTDRsl. No se detectaron mutaciones en los genes gyrA gyrB, que confieren resistencia a fluoroquinolonas en los genes; ni en los genes rrs y eis, que confieren resistencia a capreomicina (Cm) y aminoglucósidos. Sensible a estreptomycin (S), E, amikacina (Km), Cm, H y kanamisin (Km).

Con el hallazgo de resistencia a R, quedó con H, E, Z y levofloxacina (Lfx) 15 mg/kg/d. De acuerdo con recomendación de expertos, se planteó realizar 18 meses de tratamiento.



Figura 2. TACAR de tórax. Patrón miliar bilateral.

A los 2 meses del tratamiento instaurado se realizó LG: ZN y C negativos. Controles oftalmológicos a los 2 meses de tratamiento, mácula de brillo conservado. Vasos de calibre conservado. Lesiones blanquecinas sobreelevadas compatibles con granulomas tuberculosos por fuera de ambas arcadas vasculares. (**Figura 3**)

A los 3 meses, se observó disminución del número y tamaño de los tubérculos en ambos ojos. Retina aplicada. (**Figura 4**)

Presentó buena evolución clínica. Sin reacciones adversas a fármacos (RAFA). Cumplió 18 meses de tratamiento; al finalizarlo, la Rx. de tórax y el examen oftalmológico fueron normales.

DISCUSIÓN

La TB es una enfermedad infecciosa producida por el *Mycobacterium tuberculosis* que afecta principalmente al pulmón, pero también a otros órganos del cuerpo.

La TBO es poco frecuente y de impacto no bien reconocido. Representa, según la endemidad

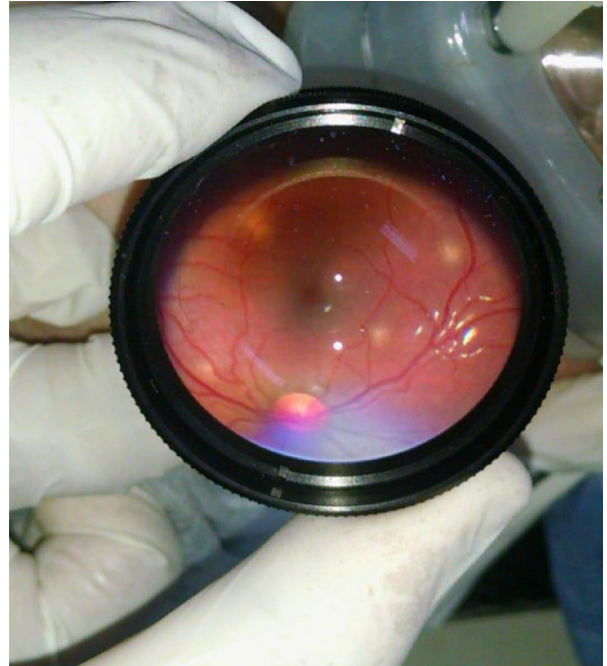


Figura 3. Fondo de ojo. Lesiones blanquecinas sobreelevadas compatibles con granulomas tuberculosos por fuera de ambas arcadas vasculares.

regional de la TB, entre el 0,5% y el 18% de las uveítis.³

Los niños muestran una mayor respuesta inflamatoria y predisposición en la TB meníngea y miliar. En los casos de TB diseminada o miliar, se la ha descrito entre un 1% y un 20%. El trabajo de Guadalupe Tenorio y colaboradores menciona la asociación entre TB miliar y compromiso ocular en un 17,9%.⁴⁻⁶

En el marco histórico, en el trabajo de M. Elena De Benedetti Z y cols., la descripción más antigua se atribuye a Maitre-Jan (1707), quien describió el caso de un paciente con una lesión en el iris que atribuyó a TB. Gueneau de Mussy (1830) reconoció la presencia de tubérculos coroideos en la TB miliar; Manz (1858) describió histológicamente un tubérculo coroideo. El examen oftalmoscópico se atribuye a von Jaeger (1855), Fraenkel (1867) o Von Graefe y Leber (1868). Cohnheim (1867) dió una descripción detallada en siete necropsias y produjo experimentalmente tubérculos coroideos. Julius von Michel identificó el bacilo en el ojo.^{2, 7, 8}

Las manifestaciones clínicas presentan un amplio espectro y no son exclusivas de esta enfermedad infecciosa. Varían según la virulencia de la micobacteria, de la resistencia del huésped y del grado de hipersensibilidad tisular a esta.^{2, 9, 10}

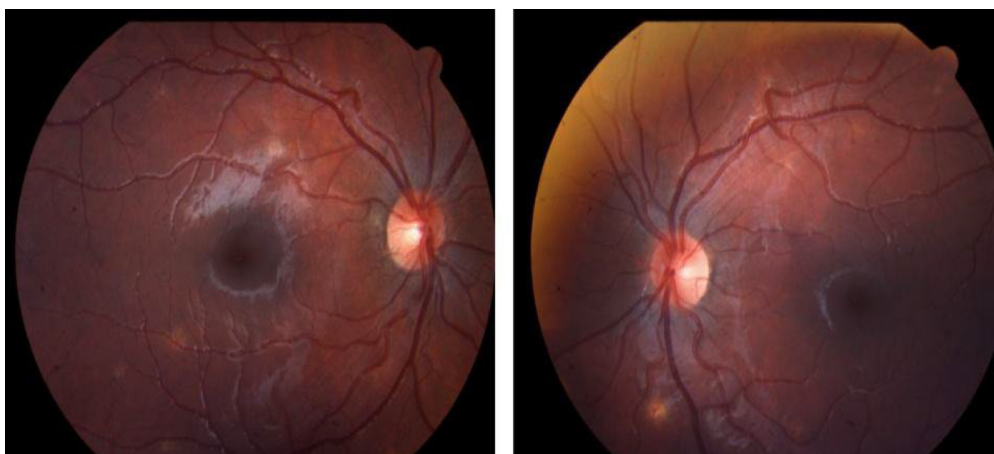


Figura 4. Retinografía. Evolución oftalmológica con disminución del número y tamaño de los tubérculos en ambos ojos.

Puede ser primaria o secundaria, unilateral o bilateral. Causada por una infección activa que invade el ojo (en la cual se encuentra presencia del microorganismo en los tejidos oculares) o por una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada tipo IV a diversos componentes antigénicos de la propia micobacteria (en ausencia del agente infeccioso).

Francisco Infante refiere que la etiopatogenia de la infección puede ser primaria, que es aquella que tiene lugar por partículas de saliva o esputo, por la tierra, el polvo, detritos vegetales y animales que infectan la conjuntiva erosionada; o secundaria a diseminación sanguínea o linfática. Ambas pueden ser unilaterales o bilaterales.^{2, 4, 11}

Las presentaciones clínicas de TBO más comunes son la uveítis –que puede presentarse como anterior, intermedia, posterior o panuveítis; la posterior es la presentación más común (42%-33%), con lesiones predominantemente presentes en la coroides– y los granulomas coroides. La coroides recibe el mayor flujo sanguíneo y crea un ambiente rico en oxígeno que favorece la multiplicación de los bacilos y se manifiesta como coroiditis focal, multifocal o serpigínosa, nódulos coroides solitarios o múltiples (tubérculos), granuloma coroides (tuberculoma), neurorretinitis, absceso subretiniano, endoftalmitis, panoftalmitis y vasculitis retiniana. La otra presentación común es la esclero-queratitis.^{2, 6, 12-14}

El examen oftalmológico detecta los tubérculos coroides, que pueden ser uno de los primeros signos de enfermedad diseminada. Los granulomas

coroides tuberculosos pueden ser únicos o múltiples, como los presentados por nuestro caso. Su tamaño es variable desde 0,5 mm a 3 mm, y su ubicación más frecuente es en el polo posterior. La coloración es gris, blanco grisácea o amarillenta con bordes indefinidos. Puede observarse vasculitis y asociarse a hemorragia o exudación dentro del área comprometida. Con la evolución, el centro de la lesión se torna pálido y los bordes más definidos, rodeados de un halo de pigmento oscuro.^{1, 8, 9}

Otros métodos diagnósticos y de control evolutivo son la fluorangiografía y angiografía con verde de indocianina, técnica útil hasta en un 100% para detectar granulomas coroides; la ecografía, con expresiones variables del tuberculoma coroides, que nos permite descartar otras etiologías, como el melanoma de coroides y lesiones quísticas (en esta casuística no fueron efectuadas); y la tomografía de coherencia óptica (OCT), que detecta patologías retinianas.⁶

Se debe considerar como diagnóstico definitivo la presencia de proteína C reactiva (PCR) positiva en el humor acuoso o vítreo con ZN o C positivos, asociada a lesión ocular. Sin embargo, esto rara vez es posible.

El hallazgo de tubérculos coroides es específico y permite la institución temprana de la terapia anti-TB incluso antes de que el diagnóstico sea confirmado por otras muestras positivas.

La Rx tórax tiene buena sensibilidad en la presencia de lesiones compatibles, la TACAR con contraste puede revelar signos de TB miliar precozmente.^{8, 12}

La hiperergia tuberculínica o la histología de granuloma caseoso también son orientativas.

A pesar de la existencia de herramientas moleculares altamente sensibles, el diagnóstico de TBO continúa siendo probable y es una entidad difícil de detectar y tratar. Para considerar un diagnóstico comprobado el material ocular como la punción del humor acuoso o vítreo debe ser positivo para reacción en cadena de la polimerasa, baciloscopia o cultivo o ambos. Estudios de cohorte retrospectivos multinacionales se han organizado en un esfuerzo por unificar los criterios nomenclatura, diagnóstico y tratamiento. Los esfuerzos globales para sintetizar y estandarizar el enfoque de OTB podrían resultar útiles para brindar una atención más rápida y efectiva.¹²

En nuestro caso, el diagnóstico se basó en el antecedente epidemiológico positivo, las imágenes con patrón miliar, el compromiso meníngeo, la baciloscopia positiva y el examen oftalmológico anormal.

Otras causas de uveítis con lesiones granulomatosas en infecciones son toxocariasis, toxoplasmosis, sífilis, lepra, brucelosis, enfermedad por arañazo de gato, herpes, CMV, histoplasmosis, etc. También en enfermedades sistémicas, como enfermedades autoinmunes o sarcoidosis. Dentro de las no infecciosas se destacan las neoplasias tanto primarias como metastásicas.

Los regímenes de tratamiento son los de TB pulmonar, pero más prolongados. Se recomienda un régimen totalmente oral que consiste en H, Z y E durante 12 meses sin uso de un agente inyectable. Con los regímenes más prolongados, se buscaría tratar el cuadro infeccioso y disminuir el estímulo antigénico responsable de mantener en el tiempo la inmunidad retardada. Benedetti y cols. mencionan que el acceso al tejido ocular infectado por los agentes sistémicos está limitado por la falta de vascularización ocular, un tratamiento más largo aseguraría la llegada de los quimioterápicos, con lo que se evitan secuelas.²

En determinados pacientes se tiene que recurrir a esteroides sistémicos o inmunosupresores para disminuir el daño de la reacción de hipersensibilidad. En casos graves, se usa el metotrexato intravítreo. En esta casuística, se utilizó corticoterapia por el componente meníngeo y oftalmológico.⁴

A pesar de la existencia de herramientas moleculares altamente sensibles, el diagnóstico de TBO continúa siendo presuntivo. En nuestro caso, se

basó en el antecedente epidemiológico positivo, las imágenes con patrón miliar, el compromiso meníngeo, la baciloscopia positiva y el examen oftalmológico anormal.

Durante la evolución se detectó resistencia a R. Los casos de resistencia aislada a R, con sensibilidad a H, son muy poco frecuentes. Representan un problema para su tratamiento, reconoce múltiples factores que la condicionan, se debe consultar a expertos y realizar una prueba de resistencia a medicamentos de segunda línea y rotarse el esquema terapéutico con la finalidad de obtener una buena evolución, evitar secuelas y lograr la curación. Las herramientas para evitar su aparición son varias, entre ellas, implementar el tratamiento directamente observado para evitar la grave amenaza que representan para el control de la TB.^{14, 15}

CONCLUSIONES

La TBO es una enfermedad micobacteriana que puede pasar desapercibida debido a su poca frecuencia. Es importante hacer exploración oftalmológica de rutina en pacientes con tuberculosis miliar para realizar un diagnóstico oportuno de TBO. La baciloscopia y el cultivo continúan siendo esenciales para el diagnóstico de la TB sensible y resistente. La aparición de resistencias farmacológicas en niños implica un mal control epidemiológico, con fallas en la prevención.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Benedetti Z M, Carranza L B, Gotuzzo E, Rolando C I. Tuberculosis ocular. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 284-95. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182007000400004>
2. Julián K. ¿TB ornot TB? El dilema de la uveítis asociada a tuberculosis. *Oftalmol Clin Exp*. 2013; 6:35 AM-44.
3. Shakarchi F. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015; 26: 9:2223-7. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S65254>
4. Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis: an update. *Nepal J Ophthalmol*. 2011; 3:52-67. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v3i1.4280>
5. Tenorio G, Escobedo Jaimés L, Sánchez Santiago R, Cueto Robledo G. Manifestaciones oculares de la tuberculosis miliar. Consideraciones sobre cinco casos. *Rev. Inst Nal Enf Resp*. 2002; 15::166-71.
6. chevarría L, Rosa L, Muñoz B, Desarrollo de panuveítis por tuberculosis en paciente con escleritis múltiple tratado con

- interferón beta. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2016; 90: 248- 55. <https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2015.09.004>
7. I llingsworth RS y Wright T. Tubercles of the choroid. *British Med J* 1948; 2:365-68. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4572.365>
 8. Albert DM, Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol-Spectr*. 2016;4:1-36 <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016>
 9. Agrawal R, Betzler BK, Testi I, Mahajan S, Agarwal A, Gunasekeran DV, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) . Una revisión multinacional de 447 pacientes con panuveítis y uveítis tuberculosa intermedia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020: 1-11.
 10. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, Tabbara KF. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 23: 14-24. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.986582>
 11. Infante Barrera F. Tuberculosis ocular. *Rev Fac Med*. 1950;18:491-504.
 12. Testi I, Agrawal R, Mehta S Et al. Ocular tuberculosis: Where are we today? *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:1808-7. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1451_20
 13. García Munitisa P, Losada E Vesey E. Uveítis: cuando la interconsulta es al pediatra. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:272-6. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.272>
 14. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
 15. Caminero J, Cayla J A, García-García J M, García-Pérez F, Palacios, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:501-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>