



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

***Interferon Gamma Release Assay (IGRA):  
implicaciones para el diagnóstico y tratamiento  
de la tuberculosis ocular***

Yuslay Fernández Zamora



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

# INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA): IMPLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS OCULAR

Memoria de tesis doctoral presentada por **Yuslay Fernández Zamora**  
para optar al grado de doctora por la Universidad Federal de São Paulo  
y por la Universitat de Barcelona.

**Dirigida por:**

Dra. Cristina Muccioli

Dr. Ricardo Pedro Casaroli-Marano

PROGRAMA DE COTUTELA UNIVERSIDAD FEDERAL DE SÃO PAULO y UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Programa de Oftalmología y Ciencias Visuales. Universidad Federal de São Paulo

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional. Facultad de Medicina y  
Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**Septiembre, 2022**

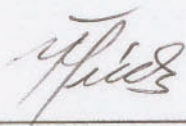


UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Cristina Muccioli, Profesora Libre Docente del Departamento de Oftalmología de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP), y Ricardo-Pedro Casaroli-Marano, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas de la *Facultat de Medicina i Ciències de la Salut* de la *Universitat de Barcelona*,

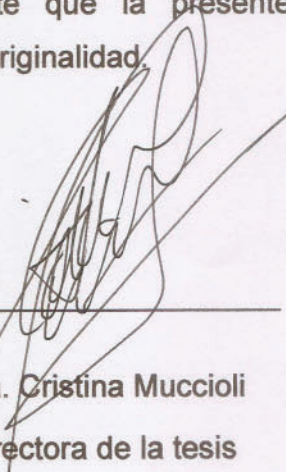
**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada **INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA): IMPLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS OCULAR**, presentada por YUSLAY FERNÁNDEZ ZAMORA ha sido realizada en AMBOS DEPARTAMENTOS: UNIFESP y Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas de la *Facultat de Medicina i Ciències de la Salut* de la *Universitat de Barcelona*, bajo la dirección de ambos investigadores y cumple con todos los requisitos necesarios para su tramitación y posterior defensa ante el tribunal correspondiente. La tesis doctoral es original, fruto de la investigación de la doctoranda, habiendo sido respetado los códigos de ética y deontológicos de buenas prácticas, no conteniendo plágios, y se permite que la presente memoria sea sometida a procedimientos para comprobar su originalidad.



---

Yuslay Fernández Zamora  
Alumna de Doctorado



---

Dra. Cristina Muccioli  
Directora de la tesis



---

Dr. Ricardo P. Casaroli M.  
Director de la tesis

## **DEDICATORIA**

*A mi amado esposo y mi princesa Angélica María*

*A mis padres, hermanas y sobrinos*

*A mi cuñada Laura (in memmoriám)*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primero a Dios, porque sin Él nada sería posible.

A mi querida orientadora Profesora Dra. Cristina Muccioli, por todas sus enseñanzas, que no se limitaron a la orientación de una tesis. Por su admirable capacidad profesional, sus valores humanos, su incentivo constante, por su cariño y amistad, por hacerme sentir en familia, eternamente agradecida.

A mi orientador Profesor Dr. Ricardo P. Casaroli Marano, por su entrega total durante todo el doctorado. Porque desde la distancia siempre estuvo presente, orientando, ayudando no sólo en la parte investigativa. Por su preocupación constante, por sus rápidas respuestas, por su incondicionalidad, por su amistad, por creer en mí, infinita gratitud.

Al Profesor Dr. Rubens Belfort, por sus profundas enseñanzas que van más allá de la Oftalmología. Por su incentivo constante, por las incontables oportunidades de crecimiento y superación ofrecidas y su confianza en mi trabajo.

A la Dra. Luciana Peixoto Finamor, por cada enseñanza, por su preocupación sin límites y por la linda amistad que nació, fruto del trabajo juntas.

A la Dra. Denise S. Rodrigues, por su profesionalismo y preocupación en la atención de nuestros pacientes, por las correcciones de los artículos y su amistad.

Al Departamento de Oftalmología de la UNIFESP, específicamente al Sector de Uveítis y todos sus funcionarios, por haberme acogido con tanto cariño, haciéndome sentir en casa.

Al Departamento de Pesquisa Clínica de la UNIFESP, especialmente a Luci y Ana, por todo el apoyo dado, la confianza, el cariño y la amistad.

A todos mis pacientes, por confiar en mí y desafiarme a ser cada día mejor ser humano.

Al Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CONICYT) y a la Coordinación de Perfeccionamiento de Nivel Superior (CAPES) por el soporte financiero ofrecido en este proyecto.

A la Universitat de Barcelona, por el trabajo conjunto como parte del convenio de co-tutela entre ambas universidades.

A mis padres Víctor Vicente y Plácida, por su amor y apoyo incondicional. Por enseñarme el valor del esfuerzo y dedicación.

A mi amado esposo Antonio, por su amor sin medidas, por nuestro caminar juntos, por su apoyo constante, por ser mi amigo, incentivador, mi estadístico....por ser mi puerto seguro.

A mi princesa Angélica María, luz de mi vida, por tantas horas de juegos robadas y su comprensión sin medidas. Por llenarme de orgullo y alegría, por ser la mayor bendición de Dios en mi vida.

## **FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

La doctoranda recibió una beca de la “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Brasil”, con el código: [001] durante el período de abril/2016 hasta abril/2020. El proyecto de investigación fue financiado por el “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico” (CNPq)- Brasil, sobre el número de subvención 401096/2014 (2015-2018). El co-director de la investigación, el Prof. Dr. Ricardo Pedro Casaroli-Marano recibió apoyo financiero como investigador invitado especial a través del CNPq (subvención 401096 / 2014-9), mediante el programa “Ciencias sin Fronteras”.

## Índice

Dedicatoria.....	3
Agradecimientos.....	4
Financiación.....	6
Índice.....	7
Índice de figuras.....	11
Índice de cuadros.....	12
Índice de tablas.....	13
Índice de gráficos.....	14
Lista de abreviaturas, siglas y símbolos.....	15
Resumen.....	21
Resumo.....	23
Abstract.....	25
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>27</b>
1.1 Antecedentes históricos de la tuberculosis.....	28
1.2 Agente etiológico.....	30
1.3 Patogenia del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	31
1.4 Respuesta inmune ante el bacilo tuberculoso.....	33
1.5 Trasmisión del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	35
1.6 Situación global de la TB.....	35
1.6.1 Epidemiología de la TB en Brasil.....	37
1.7 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis.....	39
1.7.1 Tuberculosis pulmonar.....	39
1.7.2 Tuberculosis extra-pulmonar.....	40
1.7.2.1 Tuberculosis Pleural.....	41
1.7.2.2 Tuberculosis Ganglionar.....	41
1.7.2.3 Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.....	42
1.7.2.4 Tuberculosis Miliar.....	42
1.7.2.5 Tuberculosis Ocular.....	43
1.7.2.5.1 Historia de la Tuberculosis ocular.....	43
1.7.2.5.2 Epidemiología de la tuberculosis ocular.....	44



1.7.2.5.3 Patogenia de la tuberculosis ocular.....	45
1.7.2.5.4 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis ocular.....	47
1.8 Diagnóstico de la tuberculosis.....	66
1.8.1 Cultivo celular.....	66
1.8.2 Baciloscopía.....	66
1.8.3 Diagnóstico histopatológico.....	67
1.8.4 Test rápido molecular (TRM-TB).....	67
1.8.5 Adenosin deamidasa.....	67
1.8.6 Técnicas indirectas de respuesta inmunológica al MTB.....	68
1.8.6.1 Prueba de la tuberculina.....	68
1.8.6.2 Ensayos de liberación de interferón gamma.....	71
1.8.7 Técnicas de imágenes.....	72
1.8.8 Diagnóstico de la tuberculosis ocular.....	73
1.9 Tratamiento de la tuberculosis.....	73
1.9.1 Tratamiento de la tuberculosis ocular.....	74
1.9.2 Reacciones adversas.....	75
<b>2. JUSTIFICATIVA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>77</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>79</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>83</b>
5.1 Aprobación por el Comité de ética en investigación.....	84
5.2 Clasificación del estudio.....	84
5.2.1 Encuesta online.....	84
5.2.2 Estudio prospectivo, analítico y observacional.....	84
5.2.2.1 Local del estudio.....	85
5.2.2.2 Criterios de inclusión.....	85
5.2.2.3 Criterios de exclusión.....	86
5.2.2.4 Definición de los grupos de estudio.....	86
5.2.2.5 Criterios de exclusión durante el seguimiento clínico.....	86
5.2.2.6 Procedimientos realizados después de la información adecuada a los pacientes y la firma del TCLE.....	87

5.2.2.7 Prueba de tuberculina e IGRA.....	88
5.2.2.8 Radiografía y tomografía computarizada de tórax.....	89
5.2.2.9 Datos epidemiológicos.....	89
5.2.2.10 Respuesta al tratamiento antituberculoso.....	90
5.2.2.11 Programación de las visitas.....	90
5.3 Forma de análisis de los resultados.....	90
5.3.1 Análisis estadístico.....	91
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>92</b>
6.1 Resultados de la encuesta a los especialistas brasileños.....	93
6.1.1 Información de los participantes y epidemiología de la TBU.....	93
6.1.2 Características clínicas de la TBU.....	93
6.1.3 Fisiopatología de la TBU.....	94
6.1.4 Diagnóstico y tratamiento de la TBU presumida.....	96
6.1.4.1 Tratamiento de la TBU presumida.....	97
6.2 Resultados del estudio prospectivo, analítico y observacional.....	99
6.2.1 Datos demográficos generales.....	99
6.2.2 Análisis del grupo ATT.....	99
6.2.2.1 Resultados clínicos-demográficos del grupo ATT.....	99
6.2.2.2 Radiografía y TC tórax del grupo ATT.....	101
6.2.2.3 Manifestaciones clínicas de la TBO presumida.....	101
6.2.2.4 Manejo y resultados de la terapia antituberculosa.....	102
6.2.2.5 Corticoides pre-ATT y durante la ATT.....	103
6.2.2.6 Uso de corticoide oral y recurrencias.....	105
6.2.2.7 Respuesta a la terapia antituberculosa.....	105
6.2.2.8 Resultados visuales post-ATT.....	106
6.2.2.9 Complicaciones oculares.....	107

6.2.2.9.1 Tratamiento de las complicaciones oculares.....	108
6.2.2.10 Reacciones adversas a la ATT.....	108
6.2.3 Resultados generales del IGRA y PT.....	109
6.2.3.1 Concordancia entre la PT y el IGRA.....	111
6.2.3.2 Correlación entre los valores cuantitativos de la PT e IGRA inicial.....	112
6.2.3.3 Correlación entre datos demográficos, clínicos y valores de IGRA basales del Grupo ATT.....	113
6.2.3.4 Correlación entre valores cuantitativos basales de IGRA y recurrencias.....	114
6.2.3.5 Efecto de la ATT sobre los valores cuantitativos de IGRA a los 6 y 12 meses post-tratamiento.....	116
6.2.3.6 Sensibilidad y especificidad del IGRA y de la PT para el diagnóstico de la TBO.....	117
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>120</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>136</b>
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>138</b>
Anexos.....	

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Imagen del Mycobacterium tuberculosis por tinción de Ziehl-Neelsen.....	30
<b>Figura 2.</b> Mapa con incidencia estimada de la tuberculosis a nivel mundial, 2019...	36
<b>Figura 3.</b> Coeficiente de incidencia de la tuberculosis en Brasil por 100.000 habitantes durante los años 2001-2020.....	38
<b>Figura 4.</b> Fotografía de segmento anterior de paciente A con queratouveítis por tuberculosis.....	52
<b>Figura 5.</b> Fotografía de segmento anterior de paciente B con opacidad de córnea secundaria a queratitis intersticial por tuberculosis.....	52
<b>Figura 6.</b> Fotografía de segmento anterior de paciente C con uveítis anterior granulomatosa secundaria a tuberculosis.....	55
<b>Figura 7.</b> Fotografía de segmento anterior de paciente D con sinequias posteriores de base amplia secundaria a tuberculosis.....	55
<b>Figura 8.</b> Tomografía de coherencia óptica de paciente E con uveítis intermedia secundaria a tuberculosis.....	57
<b>Figura 9.</b> Retinografía y autofluorescencia de paciente F con coroiditis serpiginos-like secundaria a tuberculosis.....	59
<b>Figura 10.</b> Retinografía de paciente G con coroiditis multifocal secundaria a tuberculosis.....	60
<b>Figura 11.</b> Retinografía y tomografía de coherencia óptica de paciente H con tuberculoma de coroides.....	61
<b>Figura 12.</b> Representación esquemática del espectro de afectación coroidea en la uveítis tuberculosa.....	63
<b>Figura 13.</b> Evaluación multimodal de pacientes I con vasculitis oclusiva secundaria a tuberculosis ocular.....	65
<b>Figura 14.</b> Imagen de la prueba tuberculínica positiva.....	68

## Índice de cuadros

<b>Cuadro 1.</b> Presentación clínica de la tuberculosis ocular externa.....	48
<b>Cuadro 2.</b> Estandarización de la nomenclatura para tuberculosis ocular realizada por el grupo de estudio COTS, 2018.....	54
<b>Cuadro 3.</b> Interpretación de la prueba de tuberculina, estratificado por grupos de riesgo.....	69

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Principales características clínicas de la uveítis tuberculosa referidas por los especialistas brasileños.....	94
<b>Tabla 2.</b> Factores que pueden favorecer el desarrollo de la uveítis tuberculosa y la presencia de recurrencias.....	95
<b>Tabla 3.</b> Principales pruebas diagnósticas recomendadas por los especialistas brasileños para el estudio de la uveítis tuberculosa presumida y resultados de pruebas para indicación de la terapia antituberculosa.....	97
<b>Tabla 4.</b> Tratamiento utilizado en la TBU presumida por los especialistas brasileños y duración de la terapia antituberculosa.....	98
<b>Tabla 5.</b> Características demográficas de los pacientes con tuberculosis ocular presumida.....	100
<b>Tabla 6.</b> Duración de la terapia antituberculosa y uso de corticoides/ inmunosupresores durante el seguimiento de pacientes con tuberculosis ocular presumida.....	104
<b>Tabla 7.</b> Respuesta a la terapia antituberculosa de los pacientes con tuberculosis ocular presumida.....	106
<b>Tabla 8.</b> Características demográficas de los pacientes con inflamación ocular según grupo de tratamiento y resultados del IGRA.....	110
<b>Tabla 9.</b> Distribución de intervalos de la prueba de tuberculina de acuerdo con resultados de IGRA y grupos de tratamiento.....	111
<b>Tabla 10.</b> Concordancia entre la prueba de tuberculina y el IGRA en pacientes con inflamación ocular.....	112
<b>Tabla 11.</b> Correlación entre los datos clínico-demográficos y los valores de IGRA basales del grupo ATT.....	114
<b>Tabla 12.</b> Asociación entre antecedentes de uso de corticoide sistémico/ inmunosupresor previo a la ATT, uso concomitante de corticoide sistémico durante la ATT, IGRA > 2.0UI/mL y presencia de recurrencias.....	116
<b>Tabla 13.</b> Valores de IGRA (UI/mL) <i>baseline</i> , 6 y 12 meses después de concluida la ATT.....	117
<b>Tabla 14.</b> Resultados de los modelos predictivos de TBO utilizando la PT, IGRA y la combinación de estos.....	119

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Manifestaciones clínicas de la tuberculosis ocular presumida.....	102
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de las complicaciones oculares en relación a ojos afectados de los pacientes con tuberculosis ocular presumida.....	107
<b>Gráfico 3.</b> Reacciones adversas secundarias a la terapia antituberculosa en los pacientes con tuberculosis ocular presumida.....	109
<b>Gráfico 4.</b> Correlación entre los valores iniciales de IGRA e intervalos de la PT en el grupo ATT.....	113
<b>Diagrama.</b> Diagrama para diagnóstico de la tuberculosis ocular presumida en pacientes inmunocompetentes de países en vías de desarrollo.....	132

## Lista de abreviaturas, siglas y símbolos

### A

a.C: Antes de Cristo

ADA: Detección de la adenosina deaminasa

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGF: Angiografía fluoresceínica

AIC: Criterio de información de Akaike

ALT: Alanina aminotransferasa

APMPPE: Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda

ANA: Anticuerpos antinucleares

ANCA: Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos

AST: Aspartato aminotransferasa

ATS: Sociedad torácica americana

ATT: terapia antituberculosa

AUC: Área bajo la curva

### B

B.A.A.R.: Bacilos ácido-alcohol resistentes.

BCG: Bacille Calmette Guerin

BK: Bacilo de Koch

### C

CAPES: Coordinación de perfeccionamiento de personal de nivel superior

CDC: Centro de control de enfermedades

CEP: Comité de ética en investigación

CFP-10: Filtrado proteico de cultura 10-kDa

CNPq: Consejo nacional de desarrollo científico y tecnológico

COTS: Estudio colaborativo de la tuberculosis ocular



CXR: Radiografía de tórax

## **E**

ELISPOT: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas de puntos

E: Etambutol

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ESAT-6: 6-kDa diana antigénica secretora temprana

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

## **F**

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos

## **G**

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

## **H**

H: Isoniazida

## **I**

IFN  $\gamma$ : Interferon gamma

IGRA: Interferon-Gamma Release Assays

IL: Interleuquina

ITBL: Infección tuberculosa latente

## **L**

LCR: Líquido cefalorraquídeo

## **M**

MAVC: Agudeza visual mejor corregida

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MNT: Mycobacterias no tuberculosas

MS: Ministerio de Salud

MTB: Mycobacterium tuberculosis.

## **N**

NE: No evaluado

## **O**

OCT: Tomografía de coherencia óptica

ODM: Objetivos de desarrollo del milenio

OMS: Organización Mundial de Salud

## **P**

PCR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PET/CT: Tomografía computarizada con emisión de positrones

PIO: Presión intraocular

PKC: Queratoconjuntivitis flictenular

PPD: Derivado proteico purificado

PT: Prueba de tuberculina

PUK: Queratitis ulcerativa periférica

## **Q**

QFT: Quantiferon®.

QFT-GIT: QuantiFERON®-TB Gold in Tube

## **R**

R: Rifampicina

RAM: Reacción adversa a medicamentos

RD-1: Región de diferencia 1

RMN: Resonancia magnética nuclear

Rx: Radiografía

## **S**

Sars-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

SBU: Sociedad brasileña de uveítis

SD: Desviación estándar

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

SUN: Estandarización de la nomenclatura en uveítis

## **T**

TARV: Terapia antirretroviral

TAU: Uveítis anterior tuberculosa

TB: Tuberculosis

TB-MDR: Tuberculosis multi-droga resistente

TBO: Tuberculosis ocular

TBP: Panuveítis tuberculosa

TBS: Escleritis tuberculosa

TB SLC: Coroiditis tuberculosa serpiginosa-like

TBU: Uveítis tuberculosa

TC: Tomografía computarizada

TCLE: Formulario de consentimiento libre e informado

TDO: Tratamiento directamente observado

TFC: Coroiditis focal tuberculosa

Th: Células T cooperadoras

TIU: Uveítis intermedia tuberculosa

TLR2: Receptores de tipo toll

TMC: Coroiditis multifocal tuberculosa

TNF: Factor de necrosis tumoral

TPU: Uveítis posterior tuberculosa

TRM-TB: Test rápido molecular para tuberculosis

TRV: Vasculitis retiniana tuberculosa

T-SPOT.TB: Ensayo de ELISpot para diagnóstico de la tuberculosis

TST: Tuberculosis skin test.

## **U**

UNIFESP: Universidad Federal de São Paulo

## **V**

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VVPP: Vitrectomía vía pars plana

## **Z**

Z: Pirazinamina

Tesis en formato clásico con 3 artículos anexados (Journal of Citation Report, Web of Science) mencionados a continuación:

✓ Artículo 1: **Fernández Zamora Y**, Finamor LP, Silva LMP, Rodrigues DS, Casaroli-Marano RP, Muccioli C. Current Practices in Ocular Tuberculosis: A Survey of Brazilian Specialists. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):256-261. doi: 10.1080/09273948.2018.1563705. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806119.

Cuartil: Q2; Factor de Impacto: 3.070 (Objetivo 1)

✓ Artículo 2: **Fernández Zamora Y**, Peixoto Finamor L, P Silva LM, Rodrigues DS, Casaroli-Marano RP, Muccioli C. Clinical features and management of presumed ocular tuberculosis: A long-term follow-up cohort study in a tertiary referral center in Brazil. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Sep 6:11206721211044624. doi: 10.1177/11206721211044624. Epub ahead of print. PMID: 34482752.

Cuartil: Q3; Factor de Impacto: 2.597 (Objetivo 2 y 3)

✓ Artículo 3: **Fernández Zamora Y**, Finamor LP, Silva LMP, Rodrigues DS, Casaroli-Marano RP, Muccioli C. Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Jan 26:1-8. doi: 10.1080/09273948.2022.2027459.

Cuartil: Q2; Factor de Impacto: 3.070 (Objetivo 4)

## Resumen

**Objetivo general:** Profundizar en la comprensión y conocimiento de los aspectos esenciales de tipo traslacional (epidemiológico) y clínico (diagnóstico clínico, tratamiento y pronóstico) relacionados a la tuberculosis ocular (TBO). **Objetivos específicos:** Describir y analizar el consenso existente sobre el diagnóstico y tratamiento de la uveítis tuberculosa por los especialistas brasileños. Identificar y describir los diferentes factores epidemiológicos y de riesgo para la TBO. Describir las características clínicas y relacionadas al tratamiento, incluyendo la frecuencia de recidivas postratamiento para la TBO, así como evaluar la especificidad y sensibilidad del *interferon gamma release assay* (IGRA), asociado a la prueba de tuberculina (PT) como complemento para el diagnóstico de la tuberculosis ocular presumida.

**Método:** Fue aplicado un cuestionario *online*, a los miembros de la Sociedad Brasileña de Uveítis (SBU) con 5 años o más de experiencia, relacionado al diagnóstico, tratamiento y manejo de la uveítis tuberculosa (TBU). También fue conducido un estudio prospectivo durante un período de 3 años, en pacientes con inflamación ocular del Sector de Uveítis/VIH de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil, los cuales fueron testados con el IGRA y la PT. Los pacientes con signos clínicos altamente sospechosos de TBO, con PT positiva ( $\geq 10$  mm) y/o IGRA ( $\geq 0,35$  UI/mL), en los que se excluyó otras causas de inflamación ocular, recibieron terapia antituberculosa (ATT) durante 9 meses. Fueron registrados las características clínicas y los resultados del tratamiento. Fue determinada la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) y el área bajo la curva (AUC) del IGRA y PT para el diagnóstico de la TBO presumida a través de un modelo de regresión logística.

**Resultados:** De los 169 especialistas invitados, 78 respondieron el cuestionario. Los expertos brasileños refirieron evaluar anualmente una media de 5,6 pacientes con TBU. La PT fue el método diagnóstico fundamental utilizado por los especialistas brasileños (81%). La tomografía computarizada de tórax (TC, 72%) fue preferida a la radiografía (Rx) de tórax para el diagnóstico de la TBU. Un valor de PT positiva (81%) y la Rx de tórax (60%) con signos de tuberculosis cicatrizada o activa fueron los principales indicadores para la indicación de la ATT. El 34%, 39% y 14% de los

especialistas brasileños indicaron una duración de ATT de 6, 9 y 12 meses, respectivamente. En el estudio prospectivo, 72 pacientes fueron incluidos para recibir ATT (edad media  $48,3 \pm 15,7$  años), siendo la mayoría mujeres (65,3%, n=47). La uveítis posterior (43,1%, n=31) fue la principal presentación clínica, siendo la coroiditis multifocal (25%, n=18) la afectación coroidea más común. Se observó una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre la agudeza visual mejor corregida inicial y final después de la conclusión de la ATT. De los 68 pacientes que completaron el seguimiento, 58 (85,3%) recibieron el criterio de cura o remisión. La combinación de la PT e IGRA presentó una  $Se=89,6\%$ ,  $Sp=99,2\%$  y AUC (0,98) significativamente mayor en comparación con la PT (0,85,  $Z = 6,3$ ,  $p < 0,001$ ) o IGRA (0,95,  $Z=2,5$ ,  $p=0,01$ ) de forma individual. El uso previo de corticosteroides/ inmunosupresores, de prednisona oral concomitante a la ATT e IGRA basal  $>2,0$  UI/mL, se asoció significativamente con mayor frecuencia de recurrencias ( $p=0,01$ ). Los valores de IGRA se redujeron significativamente después de 12 meses de completar la ATT ( $p=0,002$ ), pero la mayoría de los pacientes continuaron siendo IGRA positivos.

**Conclusiones:** La PT sigue siendo el método preferido por los especialistas brasileños para el diagnóstico de la TBU, aunque no existe consenso sobre el tratamiento y manejo de la enfermedad. Las altas tasas de cura o remisión de nuestra cohorte apoyan fuertemente el uso de la ATT en la TBO presumida. El uso combinado de la PT e IGRA aumentó la precisión del diagnóstico de la TBO presumida.

## Resumo

**Objetivo geral:** Aprofundar na compreensão e o conhecimento dos aspectos essenciais translacionais (epidemiológicos) e clínicos (diagnóstico clínico, tratamento e prognóstico) relacionados à tuberculose ocular (TBO). **Objetivos específicos:** Descrever e analisar o consenso existente sobre o diagnóstico e tratamento da uveíte tuberculosa pelos especialistas brasileiros. Identificar e descrever os diferentes fatores epidemiológicos e de risco da TBO. Descrever as características clínicas e relacionadas ao tratamento, incluindo a frequência de recidivas pós-tratamento na TBO. Por último, avaliar a especificidade y sensibilidade do *interferon gamma release assay* (IGRA), associado à prova da tuberculina (PT) como complemento diagnóstico da TBO presumida.

**Método:** Foi aplicado um questionário *online* a membros da Sociedade Brasileira de Uveíte (SBU) com 5 anos ou mais de experiência, relacionado ao diagnóstico, tratamento e manejo da uveíte tuberculosa (TBU). Também foi realizado um estudo prospectivo durante um período de 3 anos, em pacientes com inflamação ocular do Setor de Uveíte / HIV da Universidade Federal de São Paulo, Brasil, os quais foram testados com o IGRA e a PT. Os pacientes com signos clínicos altamente sugestivos de TBO, com PT positiva ( $\geq 10$  mm) e/ou IGRA ( $\geq 0,35$  UI / mL), excluídas outras causas de inflamação ocular, receberam terapia anti-tuberculosa (ATT) durante 9 meses. As características clínicas e os resultados do tratamento foram registrados. A sensibilidade (Se), a especificidade (Sp) e a área sob a curva (AUC) do IGRA e a PT foram determinadas para o diagnóstico de TBO presumida através de um modelo de regressão logística.

**Resultados:** Dos 169 especialistas convidados, 78 responderam ao questionário. Os especialistas brasileiros relataram avaliar uma média de 5,6 pacientes com TBU anualmente. A PT foi o método diagnóstico fundamental utilizado pelos especialistas brasileiros (81%). A tomografia computadorizada de tórax (TC, 72%) foi preferida à radiografia (Rx) de tórax para o diagnóstico de TBU. Um valor de PT positivo (81%) e a Rx de tórax (60%) com sinais de tuberculose cicatrizada ou ativa foram os principais indicadores para indicação da ATT. O 34%, 39% e 14% dos



especialistas brasileiros indicaram uma duração do ATT de 6, 9 e 12 meses, respectivamente. No estudo prospectivo, 72 pacientes foram incluídos para receber ATT (média de idade  $48,3 \pm 15,7$  anos), sendo a maioria mulheres (65,3%, n=47). A uveíte posterior (43,1%, n=31) foi a apresentação clínica principal, sendo a coroidite multifocal (25%, n=18) o envolvimento coroideo mais comum. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre a acuidade visual melhor corrigida inicial e final após a conclusão da ATT. Dos 68 pacientes que completaram o seguimento, 58 (85,3%) receberam o critério de cura ou remissão. A combinação da PT e IGRA apresentou uma  $Se = 89,6\%$ ,  $Sp = 99,2\%$  e AUC (0,98) significativamente maior em comparação com a PT (0,85,  $Z=6,3$ ,  $p < 0,001$ ) ou IGRA (0,95,  $Z=2,5$ ,  $p=0,01$ ) de forma individual. O uso prévio de corticosteroides / imunossupressores, prednisona oral concomitante ao ATT e IGRA basal  $> 2,0$  UI/mL foi significativamente associado a uma maior frequência de recorrências ( $p=0,01$ ). Os valores de IGRA diminuíram significativamente após 12 meses da conclusão do ATT ( $p=0,002$ ), embora a maioria dos pacientes permaneceram IGRA positivo.

**Conclusões:** A PT continua sendo o método preferido pelos especialistas brasileiros para o diagnóstico da TBU, embora não haja consenso sobre o tratamento e manejo da doença. As altas taxas de cura ou remissão em nossa coorte apoiam fortemente o uso de ATT na TBO presumida. O uso combinado da PT e IGRA aumentou a precisão do diagnóstico presumido da TBO.

## Abstract

**General objective:** To deepen the understanding and knowledge of the essential aspects of translational (epidemiological) and clinical (clinical diagnosis, treatment and prognosis) related to ocular tuberculosis (OTB). **Specific objectives:** To describe and analyze the existing consensus on the diagnosis and treatment of tuberculous uveitis by Brazilian specialists. To identify and to describe the different epidemiological and risk factors for OTB. To describe the clinical features and treatment management, including the frequency of post-treatment recurrences for OTB, as well as to evaluate the specificity and sensitivity of the interferon gamma release assay (IGRA), associated with tuberculin skin test (TST) as a complement for the diagnosis of presumed OTB.

**Methods:** An online questionnaire was applied to members of the Brazilian Uveitis Society (SBU) with 5 years or more of experience, related to the diagnosis, treatment and management of tuberculous uveitis (TBU). Also a prospective 3-year follow-up study of patients with ocular inflammation that performed IGRA and TST was conducted in the Uveitis/AIDS sector of Federal University of São Paulo, Brazil. Patients with clinical signs highly suspect of OTB with a positive TST ( $\geq 10$ mm) and/or IGRA ( $\geq 0.35$  IU/mL) with other causes ruled out were prescribed antituberculosis therapy (ATT) for 9 months. Clinical features and treatment outcomes were recorded. Sensitivity (Se), specificity (Sp), and area under the curve (AUC) on IGRA and TST for OTB diagnosis was assessed using logistic regression.

**Results:** Of the 169 invited specialists, 78 answered the questionnaire. Brazilian experts evaluated a mean of 5.6 patients with TBU annually. Tuberculin skin test was the main diagnostic tests used by Brazilian experts (81%). Chest computed tomography (CT, 72%) was preferable to chest radiography (CXR) for diagnosis. A positive TST (81%) and CXR (60%) with signs of healed or active tuberculosis were the main indicators of ATT, with 34%, 39%, and 14% of specialists treating for 6, 9, and 12 months, respectively. Seventy-two ATT patients (mean age  $48.3 \pm 15.7$  years) were included in the prospective study, and most were female (65.3%,  $n=47$ ). Posterior uveitis (43.1%,  $n=31$ ) was the main clinical feature. Multifocal choroiditis (25%,  $n=18$ )

was the most common choroidal involvement. A significant difference ( $p < 0.001$ ) between initial and final best-corrected visual acuity after ATT conclusion was observed. Cure or remission was observed in 58 (85.3%) patients that completed follow-up ( $n = 68$ ). Combining TST and IGRA had  $Se = 89.6\%$ ,  $Sp = 99.2\%$  and AUC (0.98) significantly higher compared to TST (0.85,  $Z = 6.3$ ,  $p < 0.001$ ) or IGRA (0.95,  $Z = 2.5$ ,  $p = 0.01$ ). Prior history of corticosteroids/immunosuppressant with concomitantly oral prednisone and baseline IGRA  $> 2.0$  IU/mL was significantly associated with more recurrences in ATT patients ( $p = 0.01$ ). IGRA values significantly reduced after 12 months of ATT completion ( $p = 0.002$ ), but most patients continued to be IGRA positive.

**Conclusion:** TST remains the preferred method for TBU diagnosis and prompt treatment by Brazilian specialists, though there is no consensus regarding disease treatment and management. The high rates of cure or remission of our patients strongly supports the ATT in presumed OTB. Considering TST and IGRA together was more effective in assessing OTB diagnosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 Antecedentes históricos de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es considerada una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, siendo registrada su existencia desde los años 8000 antes de Cristo (a.C). Nombres como “consunción”, “peste blanca”, “mal del rey”, son unos de los nombres por los que ha sido conocida esta enfermedad a lo largo de la historia.<sup>1</sup>

Los registros más antiguos de la TB en humanos datan de 3500-2650 a.C, donde fueron encontradas evidencias de la enfermedad en la columna vertebral de momias de la pre dinastía egipcia, así como en restos humanos del período Neolítico.<sup>2,3</sup> Hipócrates creó el término “phthisis, o consumo”, en el año 460 a.C, debido a la pérdida de peso significativa asociada a la enfermedad, registrando este hecho en su libro *Of the Epidemics*, considerándola erróneamente como una enfermedad hereditaria.<sup>4</sup> Ya Aristóteles (384 a 322 a.C) describió la escrofulosis y tuberculosis cutánea con afectación de linfonodos cervicales e inguinales presentes en varios animales que convivían con cerdos enfermos, presuponiendo el carácter infeccioso de la enfermedad, por lo que se le atribuyó el mérito de ser el primero en reconocer la naturaleza infecciosa de la TB.<sup>5</sup>

Existen varios pasajes bíblicos del Antiguo Testamento que hacen alusión al carácter consuntivo de esta enfermedad que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, entre ellos Levítico y Deuteronomio: “Jehová te herirá de tisis, de fiebre, de inflamación y de ardor, con sequía, con calamidad repentina y con añublo; y te perseguirán hasta que perezcas.”<sup>6</sup>

Desde su surgimiento, la tuberculosis azotó casi todas las partes del mundo. La entrada de la TB a Brasil se le ha atribuido a los portugueses en el año 1500 durante la colonización, siendo considerada la primera causa de muerte entre los indios a partir del siglo XVI.<sup>7</sup>

En 1720, el médico inglés Benjamin Marten en su obra *"A New Theory of Consumptions - More Especially a Phthisis or Consumption of the Lungs"*,<sup>8</sup> describió su teoría del “contagio vivo” a través de “criaturas vivientes maravillosamente diminutas”, que podrían conducir a las lesiones sintomáticas de la enfermedad. No fue hasta 1882

cuando el bacteriólogo alemán Robert Koch aisló en lesiones pulmonares el bacilo tuberculoso, dándole el nombre de "*Bacterium Tuberculosis*". Posteriormente en 1896, Lehmann y Neumann renombraron al bacilo como *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB). Robert Koch recibió el premio Nobel en 1905 por este gran descubrimiento y en su homenaje, el bacilo también es conocido como bacilo de Koch (BK). Cien años después de esta importante descubierta, fue declarado el 24 de marzo de 1992 como Día Mundial de la Tuberculosis por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>9</sup>

Otro de los grandes aportes de Koch a la historia del combate contra la tuberculosis, fue la prueba de tuberculina (PT) en 1891, la cual fue perfeccionada por Clemns von Pirquet y Charles Mantoux en 1907-1908.<sup>10</sup> Durante la década de 1930, Florence Seibert, en el Instituto Phipps de la Universidad de Pensilvania, desarrolló un derivado proteico purificado (PPD) muy similar al utilizado actualmente para la detección de la enfermedad.<sup>11</sup> Fue también creada en las primeras décadas del siglo XX, la primera vacuna contra la TB: *Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) por Leon Charles Albert Calmette y Camille Guerin.<sup>12</sup> Ésta fue administrada por primera vez en 1921 y es utilizada en los días de hoy, evitando formas graves de la enfermedad y consecuentemente la muerte de las personas infectadas.<sup>11, 12</sup>

Los esfuerzos para tratar y detener el avance de la "phthisis" son históricamente reconocidos y relatados. Recomendaciones como aire fresco, leche y viajes al mar fueron hechas por Galeno (131-201), médico griego. Otras como brebajes de hierbas, medidas dietéticas, hasta el conocido "toque real" de las monarquías europeas eran considerados como probables métodos de cura de esta enfermedad que assolaba el mundo.<sup>13, 14</sup> Otras técnicas de tratamiento más invasivas como neumotórax y plomaje también fueron usadas desde 1696.<sup>15</sup>

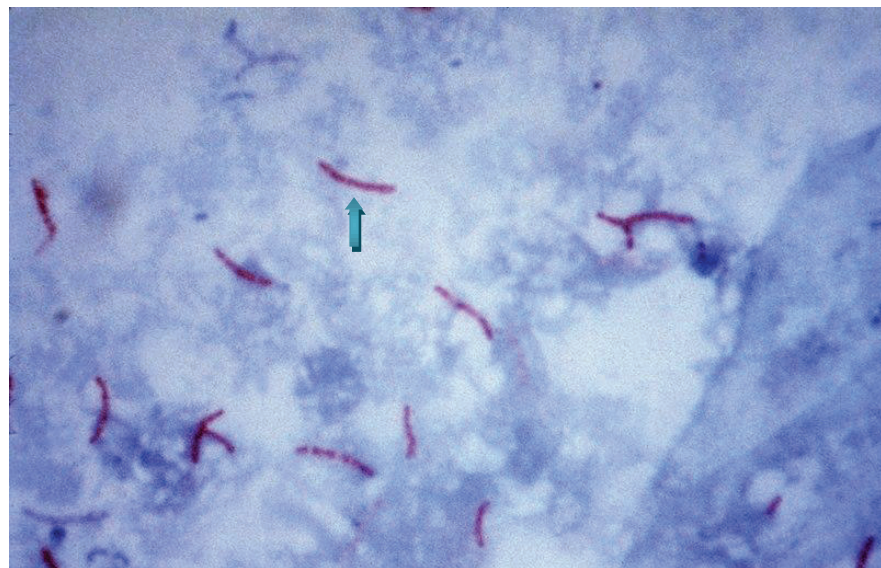
No fue hasta 1944, durante la II Guerra Mundial que fue descubierta la estreptomicina: primera droga con comprobada efectividad contra el MTB. Posteriormente, en la década del 60, fue elaborado un esquema triple de antibióticos (estreptomicina, ácido para-aminosalicílico e isoniazida) con una elevada tasa de cura y una duración de 18 a 24 meses, siendo administrado en los conocidos sanatorios. Con la llegada de la rifampicina en 1970, hubo una reducción significativa en la

duración de tratamiento para 9 meses, así como una disminución progresiva del número de casos. Posteriormente con la adición de la pirazinamida en 1980, los pacientes eran curados en apenas 6 meses.<sup>13</sup>

## 1.2 Agente etiológico

El bacilo de la tuberculosis es un patógeno intracelular aeróbico obligado, de crecimiento lento, y que pertenece al género *Mycobacterium*, único miembro de la familia *Mycobacteriaceae*, orden *Actinomycetales*.<sup>16</sup>

Es una bacteria recta o ligeramente incurvada, no encapsulada, inmóvil, no formadora de esporas ni de toxinas, midiendo de 1 a 10  $\mu\text{m}$  de longitud por 0,2 a 0,6  $\mu\text{m}$  de ancho (Figura 1).



**Figura 1.** Esta microfotografía revela la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* usando la tinción ácido-resistente de Ziehl-Neelsen. Fuente: CDC/Dr. George P. Kubica - [phil.cdc.gov](http://phil.cdc.gov) CDC-PHIL ID #5789<sup>17</sup>

Debido a su resistencia a la tinción de *Ziehl-Neelsen* es considerado un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Difícilmente puede ser teñido por la tinción de Gram,

aunque es clasificado como Gram-positivo por las características de su pared celular. El BK tiene un alto contenido de lípidos en su pared celular, tornándolo resistente a los productos químicos pero sensible al calor, radiaciones ultravioletas e ionizantes. La cantidad de lípidos presentes en la pared celular también es responsable por la inducción para formación de granulomas.<sup>16</sup> El bacilo tiene la capacidad de vivir durante años en el granuloma formado debido a la reacción tisular.<sup>18</sup> La capacidad de multiplicación bacilar depende de la cantidad de oxígeno y nutrientes presentes en los tejidos, así como el pH del medio, existiendo una duplicación bacilar en 18-48h. El carácter crónico de la enfermedad, está determinado en gran medida por el crecimiento lento del BK.<sup>19</sup>

El secuenciamiento del genoma del MTB demostró que existen aproximadamente 376 proteínas específicas para esta especie, hecho este de extrema importancia en la determinación de la virulencia y agresividad del bacilo, la tipificación de cepas, el entendimiento de los mecanismos de escape de las respuestas inmunes del hospedero, así como para la predicción de los perfiles de resistencia y susceptibilidad a las drogas.<sup>16</sup>

### **1.3 Patogenia del *Mycobacterium tuberculosis***

Considerando que la TB es básicamente una enfermedad pulmonar, es posible afirmar que este órgano constituye la puerta de entrada principal del MTB y el local más frecuente de infección. De forma general, la mayoría de los individuos inmunocompetentes, tienen la capacidad de eliminar el bacilo tuberculoso. No obstante, existen factores determinantes que aumentan la probabilidad de transmisión de la infección, tales como: tiempo de exposición al bacilo, carga bacilar contenida en los aerosoles, así como el diámetro de estos.<sup>20</sup> Por otro lado, la probabilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa está directamente relacionada al número de bacilos infectantes, la virulencia del patógeno y al *status* inmune del hospedero infectado. Este último aspecto tiene elevada importancia, especialmente en individuos con desnutrición avanzada, enfermedades malignas del sistema hematológico y reticuloendotelial, Diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, VIH positivos, usuarios



de drogas inyectables y de terapias inmunosupresoras, en los cuales es mayor la probabilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa.<sup>21</sup>

La TB primaria ocurre cuando los bacilos inhalados alcanzan el parénquima pulmonar, provocando alteraciones morfológicas e inmunológicas secundarias a la multiplicación bacilar formando lo que se conoce como *foco de Ghon*, el cual generalmente es único, pequeño, redondo, de consistencia blanda, y de localización periférica. A partir de este foco primario, ocurre la diseminación de los bacilos a través de los linfáticos locales para el linfonódulo regional, como también por vía sanguínea, alcanzando órganos a distancia. La combinación de la lesión del parénquima pulmonar junto con la afectación de los ganglios linfáticos del hilio pulmonar, forman lo que se conoce como complejo de *Ghon*, generalmente presente en la infección primaria en niños. En este complejo existe un aumento de los linfocitos T y B que circundan los macrófagos infectados, las células dendríticas y fibroblastos, con infiltración de neutrófilos y monocitos, formando un granuloma tuberculoso, el cual limita la diseminación del MTB.<sup>21</sup> No obstante, algunos bacilos mantienen su viabilidad durante meses o décadas pudiendo reactivarse la infección. En pacientes con enfermedades que comprometen el sistema inmunológico como las anteriormente mencionadas, el MTB puede tener un comportamiento diseminado debido a la incapacidad de formación de granulomas, y consecuentemente imposibilidad de controlar el bacilo en el sitio primario de la infección.<sup>16</sup> Por el contrario, en individuos con un sistema inmunológico eficiente, el bacilo puede permanecer latente dentro del macrófago durante toda la vida, sin manifestar enfermedad tuberculosa y solo ser demostrado el contacto con el BK a través de pruebas inmunológicas tales como la PT y/o el *interferon gamma release assay* (IGRA).<sup>21</sup>

En este sentido, aproximadamente el 90% de las personas infectadas con TB nunca desarrollan la enfermedad clínica (infección tuberculosa latente: ITBL). Solo el 5% de los pacientes infectados desarrollan la enfermedad durante los primeros 2 años después de la exposición. Otro 5% desarrollará una TB clínica muchos años después de la exposición, principalmente por alteración del sistema inmunológico que no puede contener la infección latente (reactivación).<sup>22</sup>

## 1.4 Respuesta inmune ante el bacilo tuberculoso

Una vez que los bacilos tuberculosos consiguen vencer las defensas inespecíficas del sistema respiratorio, el número de bacilos en cada foco de inoculación puede multiplicarse en  $10^5$  al final de 15 días. Cuando estos llegan al pulmón son fagocitados por los macrófagos y neumocitos tipo II. Dentro del citoplasma del macrófago, es iniciado un proceso de fusión entre el fagosoma y un lisosoma, siendo que, este último presenta sustancias bactericidas que actúan en la destrucción del BK. Esta propiedad bactericida del macrófago requiere ser previamente activada, siendo el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) el principal y más potente activador de este proceso, jugando un papel fundamental en la respuesta protectora contra el MTB.<sup>23</sup>

La interacción entre la respuesta inmune innata o inespecífica y la adquirida o específica es altamente eficiente para el control del MTB, siendo el macrófago la principal célula efectora. Como parte de los mecanismos de defensa, los linfocitos T CD4+ tienen el papel más importante durante la respuesta inmune contra el MTB, a través de la producción de las interleucinas IFN- $\gamma$  e IL-12 por las células Th1, las cuales activan las células inflamatorias y fagocíticas que actúan en la inhibición del crecimiento bacteriano.<sup>24</sup> No obstante, por mecanismos aún poco conocidos, el BK ha mostrado una capacidad notable de sobrevivencia, persistiendo dentro del granuloma en alrededor de un tercio de la población infectada. Como parte de estos mecanismos de escape, ha sido planteada la acción de la molécula ESAT-6, del inglés *early secretory antigenic target* secretada por el MTB, la cual es capaz de inhibir la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ , resultando en un aumento de la supervivencia y multiplicación de los bacilos en el interior de los fagocitos.<sup>25</sup> Este antígeno ESAT-6 constituye un potente estimulador de la respuesta inmune celular en pacientes infectados, por lo que tiene un potencial único en el futuro desarrollo de vacunas posteriores a la exposición.<sup>26</sup> Por otro lado, la glicolipoproteína 19KDa y otros derivados lipídicos del MTB pueden inducir la apoptosis celular, los cuales interactúan con el TLR2 (del inglés *Toll-like receptors*), y su acción conjunta favorece la respuesta principalmente inflamatoria observada en la TB.<sup>27</sup> Como mecanismo controlador de la respuesta inflamatoria, existe un aumento de la secreción de IL-10 y citocinas Th2 por las células dendríticas y

macrófagos, secundario a la señalización por los TLR2 en respuesta al MTB.<sup>28</sup> Una elevada producción de IL-10, con reducción de secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ : del inglés *tumor necrosis factor alpha*) en pacientes infectados, está asociada a una mayor inhibición de la apoptosis de macrófagos que contén los bacilos y a una baja producción de IL-12, lo cual resulta en una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa.<sup>29</sup> Por su parte, el IFN- $\gamma$  es capaz de inducir un incremento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC: del inglés *major histocompatibility complex*), que permite reclutar linfocitos T que actúan en la destrucción bacteriana, aumentando la producción de óxido nítrico y la expresión de diversos genes en el macrófago.<sup>25</sup> Esta citocina (IFN- $\gamma$ ), en conjunto con el TNF- $\alpha$ : tienen un papel vital en la inmunidad celular, activando los macrófagos infectados. El TNF- $\alpha$  induce la formación de reactivos intermediarios de nitrógeno (arma más potente del macrófago para destrucción de las micobacterias) y la necrosis caseosa presente en la TB.<sup>28</sup>

Resulta importante resaltar que el IFN- $\gamma$ , al ser considerado una interleucina fundamental para la respuesta protectora durante la infección por micobacterias, en casos de pacientes con deficiencias congénitas de esta o de su receptor, presentan predisposición para desarrollar infecciones micobacterianas más frecuentes y graves. En casos de TB pulmonar avanzada, han sido reportados bajos niveles de IFN- $\gamma$ .<sup>30</sup> La detección de IFN- $\gamma$  ha mostrado una elevada aplicación a través de técnicas *in vitro* como el IGRA, siendo utilizado como marcador de actividad celular efectora, evidenciando el contacto con el bacilo tuberculoso.<sup>26</sup>

Existen factores tales como uso de drogas inmunosupresoras, desnutrición severa y VIH, en las cuales puede existir la multiplicación del bacilo dentro del granuloma y consecuentemente provocar enfermedad, debido a alteraciones en la producción de determinadas interleucinas. Las bajas producciones de IL-1 e IL-6 observadas en la Diabetes Mellitus, la escasa secreción de IL-1 y aumento de la IL-10 en la leucemia mielocítica crónica, así como la baja secreción de IL-8 en pacientes con VIH, junto con la baja actividad fagocítica de los neutrófilos, predisponen para el desarrollo de infecciones por patógenos intracelulares.<sup>31</sup>

El desarrollo de infección por este patógeno intracelular, está relacionado a varios factores anteriormente mencionados, existiendo la participación de varios tipos celulares y mediadores bioquímicos. Las presentaciones clínicas pulmonares y extra-pulmonares de la TB, dependerán de la virulencia del MTB y del estado inmunológico del hospedero.<sup>32</sup>

### **1.5 Trasmisión del *Mycobacterium Tuberculosis***

La trasmisión de la enfermedad ocurre por dos mecanismos fundamentales:

**Trasmisión aérea:** Constituye la principal forma de trasmisión del MTB. Ocurre principalmente cuando son inhaladas microgotas o gotas de Flügge que contienen los BK, emitidas por una persona con enfermedad activa al hablar, toser, estornudar o cantar. Los BK inhalados con un tamaño menor (1-5  $\mu\text{m}$ ) llegan a los bronquiolos y alveolos iniciando el proceso infeccioso en individuos susceptibles, pudiendo desarrollar TB pulmonar activa en los primeros dos años de exposición al bacilo.<sup>32</sup>

**Inoculación primaria:** El BK puede penetrar a través de la piel no íntegra o tejidos oculares expuestos. Esta vía de trasmisión es muy rara.<sup>33</sup>

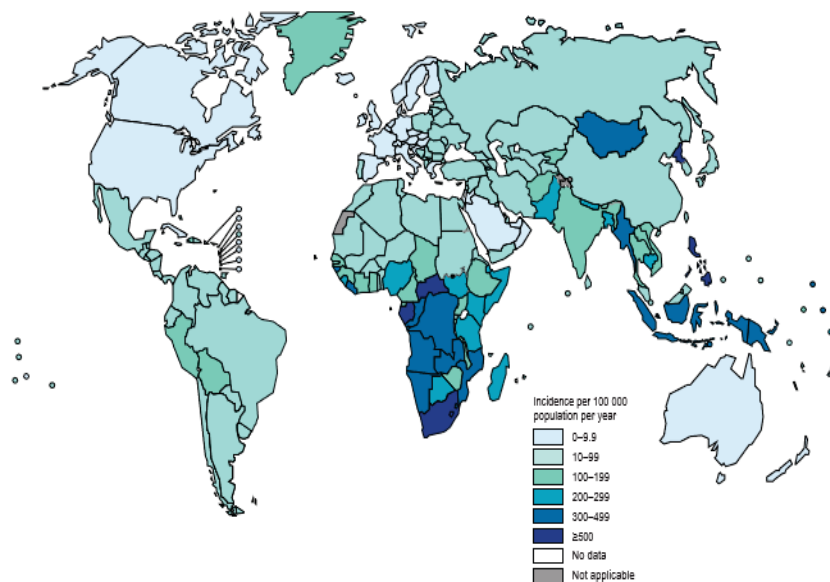
### **1.6 Situación global de la TB**

La TB se considera desde 1993 como una emergencia de salud pública.<sup>34, 35</sup> Se estima que una cuarta parte de la población mundial está infectada con el bacilo MTB, siendo considerada entre las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial y la primera causa por un solo agente infeccioso incluso por encima del VIH/SIDA.<sup>34</sup>

La cifra estimada de casos nuevos con enfermedad activa registrada en el año 2019 fue de 10 millones (rango 8,9–11,0 millones) de casos, con 1,2 millones (rango, 1,1–1,3 millones) de muertes secundaria a la enfermedad. Diariamente son reportados a nivel mundial más de 4000 decesos y alrededor de 30,000 enfermos debido a esta enfermedad prevenible y curable. Estas cifras se han mantenido relativamente estables en los últimos años, no obstante, continúan siendo de gran preocupación para las políticas de salud a nivel mundial.<sup>34</sup> Es necesario una reducción global del 4 a 5% de

los casos al año hasta 2035 para cumplir con la meta trazada por la OMS en el año 2006, para declarar el “Fin de la Tuberculosis” (menos de 10 casos por 100 mil habitantes).<sup>34</sup> El aumento de la tuberculosis multi-droga resistente (TB-MDR), de los casos de VIH y la migración global, hacen que esta enfermedad esté lejos de erradicación tanto en los países desarrollados como en los países sudesarrollados.<sup>34</sup>

Según el informe de la OMS para el año 2019, la mayoría de los casos de TB reportados son del Sudeste Asiático (44,0%), África (25,0%) y el Pacífico occidental (18,0%). Países como la India (27,0%), China (9,0%), Indonesia (8,0%) junto con otros 5 países, representan dos tercios del total global. De los 30 países con mayores índices de TB reportados a nivel mundial, los 22 países restantes son responsables por alrededor del 21,0% del total global de casos.<sup>34</sup> Específicamente, la región de las Américas es responsable por aportar el 3,0% de los casos de forma global, siendo Brasil (33,0%), Perú (14,0%), México (9,0%) y Haití (8,0%) los principales países responsables por estas cifras (Figura 2).<sup>34</sup>



**Figura 2. Incidencia estimada de la tuberculosis a nivel mundial, 2019.** Fuente: Informe global sobre Tuberculosis, 2020.<sup>34</sup>

Se estima que el comportamiento global de la TB durante el año 2020, sufrió un gran impacto debido a las políticas de confinamiento ampliamente adoptadas para el control de la pandemia provocada por el síndrome respiratorio agudo grave de coronavirus 2 (Sars-CoV-2: Covid-19). Estas políticas de restricción, especialmente en países subdesarrollados, se han asociado al empeoramiento de la pobreza, desnutrición y a la detección insuficiente de la TB, conllevando a serias implicaciones para la transmisión y progresión de la enfermedad, que ya es altamente asociada a los factores anteriormente mencionados, por lo que se espera un incremento en los números de casos nuevos y muertes por TB debido al retraso o ausencia de diagnóstico y a la falta de tratamiento anti-TB.<sup>37</sup> Se estima también que la pandemia de Covid-19 amenace los logros alcanzados durante los últimos 5-8 años de combate contra la TB.<sup>38</sup> Según el estudio *Stop TB Partnership* sugirió que la pandemia de Covid-19 podría causar 6.3 millones de casos adicionales de TB a nivel mundial entre 2020 y 2025.<sup>39</sup>

### 1.6.1 Epidemiología de la TB en Brasil

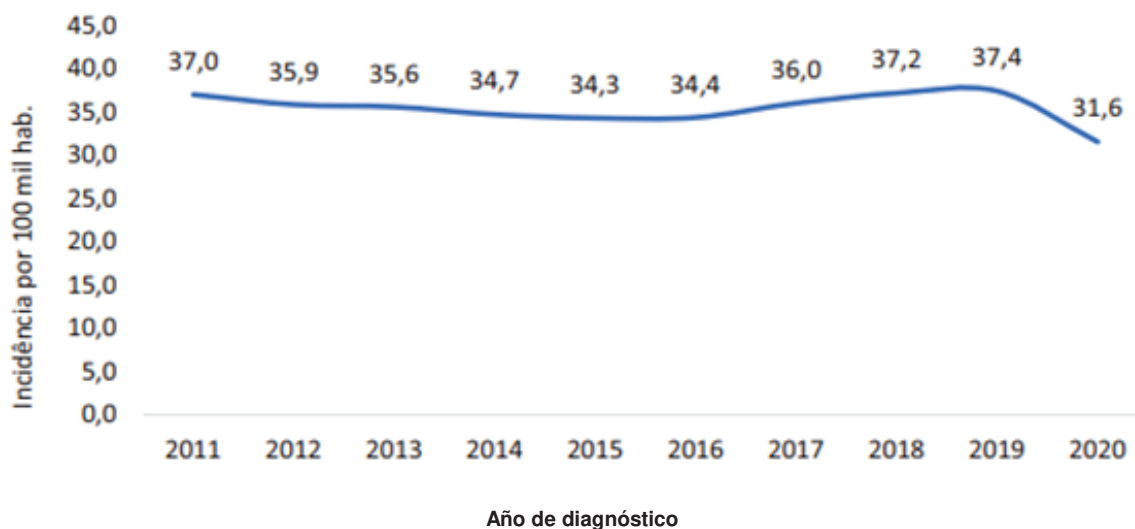
Brasil ocupa la posición número 20 entre los 30 países considerados prioritarios por la OMS para el control de la enfermedad a nivel mundial, presentando una incidencia media de 71 mil casos nuevos reportados anualmente en los últimos 10 años.<sup>34</sup> El país también se encuentra en la posición número 19 referente a los casos coinfectados de HIV-TB. Para el año 2019 fueron registrados alrededor de 73 mil casos nuevos de TB, y cerca de 4,500 muertes. Ya en el año 2020 fueron reportados 66,819 casos nuevos de TB, con un coeficiente de incidencia de 31,6 casos por 100 mil habitantes.<sup>34, 35</sup> Constituye la cuarta causa de muerte por enfermedad infecciosa y la primera causa de muerte infecciosa entre personas con SIDA.<sup>40, 41</sup>

Según datos del informe de la OMS de 2017, Brasil consiguió disminuir en 50 % las tasas de incidencia y mortalidad por TB si comparadas con las cifras del año 1990.<sup>35</sup> Este aspecto específico sobre la TB, fue contemplado en el sexto de los 8 objetivos propuestos por la OMS para combatir la extrema pobreza y otros males de la sociedad, y se conocen como: “Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM)”.<sup>40</sup> Brasil también

posee la mayor tasa de detección de la enfermedad entre los países considerados como de alta carga.<sup>35</sup>

Si bien es cierto que Brasil no presenta una epidemia de TB generalizada, la enfermedad se concentra principalmente en poblaciones consideradas de riesgo, tales como: HIV positivas, personas sin hogar, prisioneros, población indígena y personas que viven en extrema pobreza y aglomeraciones.<sup>35</sup>

A pesar de existir una disminución de los casos de TB si comparados con años anteriores (Figura 3),<sup>40</sup> Brasil está lejos de cumplir con la meta establecida para el “Fin de la TB” en el 2035, pues aún habiendo una mejora de los indicadores de incidencia tales como: reducción del número de personas con SIDA, aumento de la cobertura de estrategias para la salud familiar y el cumplimiento del tratamiento directamente observado (TDO) hasta en un 90 %, las cifras continuarían siendo el doble de las trazadas como meta para el 2035.<sup>35</sup>



**Figura 3. Coeficiente de incidencia de la tuberculosis en Brasil por 100.000 habitantes durante los años 2011-2020.** Fuente: Sistema de información para enfermedades de notificación obligatoria / Secretarías de Salud del Estado / Ministerio de Salud; Instituto Brasileño de Geografía y Estadística.<sup>40</sup>

Según el boletín del Ministerio de Salud (MS) realizado en marzo/2021, se registró una disminución del 16% de los casos nuevos de TB durante el año 2020 (Figura 3). A pesar de estos valores ser realmente alentadores en medio de la crisis sanitaria mundial provocada por la pandemia de Covid-19, se ha detectado un empeoramiento de varios indicadores de la TB tales como: abandono de tratamiento, disminución acentuada en la notificación de casos nuevos y por tanto de la incidencia, así como reducción en el consumo de cartuchos de diagnóstico de TB-MDR.<sup>41</sup>

No es posible afirmar con certeza la influencia de la pandemia de Covid-19 sobre la gravedad de la TB en Brasil. No obstante, debido al miedo de contagio por el Covid-19, sumado a la situación económica desfavorable de la población más vulnerable, así como la redistribución de los recursos de salud para el enfrentamiento de la pandemia, muchos pacientes sintomáticos respiratorios han dejado de buscar asistencia médica o han abandonado la ATT.<sup>41</sup>

## **1.7 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa multisistémica, de evolución subaguda y crónica, con un polimorfismo de manifestaciones clínicas, cuyos síntomas pueden tener un carácter insidioso y creciente.

Clínicamente la enfermedad puede manifestarse de tres formas clínicas: pulmonar, extra-pulmonar y diseminada; representando la forma pulmonar el 80 % de los casos debido a la predilección del MTB por tejido rico en oxígeno.<sup>35</sup>

### **1.7.1 Tuberculosis pulmonar**

Los síntomas de la enfermedad pulmonar clásicamente son: tos generalmente húmeda, con una duración mayor de 3 semanas, que puede ser purulenta e inclusive hemoptoica en casos avanzados de la enfermedad. Pueden estar presente febrícula y sudoraciones vespertinas, astenia, pérdida de peso y anorexia. La afectación pulmonar ocurre casi siempre en la porción apical de los lóbulos superiores, formando las conocidas cavernas.<sup>41</sup>



La forma primaria de la TB pulmonar, observada principalmente en niños menores de 2 años e individuos inmunocomprometidos, puede cursar con derrame pleural, así como afectación de ganglios linfáticos que pueden facilitar la diseminación de la enfermedad.<sup>35</sup>

La forma secundaria de la enfermedad tuberculosa es la más frecuente y ocurre generalmente debido a la reactivación de una infección latente. Un histórico de enfermedad tuberculosa anterior no confiere inmunidad, pudiendo ocurrir nuevas reinfecciones.<sup>35</sup>

### **1.7.2 Tuberculosis extra-pulmonar**

La tuberculosis extra-pulmonar, a diferencia de la pulmonar, ocurre en tejidos y órganos que no presentan las condiciones ideales para la multiplicación del MTB, por lo que esta forma de presentación es generalmente paucibacilar, de instalación insidiosa y de evolución más lenta. Las manifestaciones clínicas son más inespecíficas y dependen del órgano afectado, así como del grado de inflamación y/u obstrucción presentado.<sup>42, 43</sup> La afectación extra-pulmonar puede observarse en más del 50% de los pacientes con SIDA y tuberculosis concomitante.<sup>44</sup>

La TB extra-pulmonar puede afectar varios órganos y sistemas, entre los que se encuentran: la pleura (forma extra-pulmonar más común en Brasil), ganglionar, miliar, renal, el sistema nervioso central (SNC), ocular, osteoarticular, pericardio, entre otras.<sup>35</sup> La afectación de estos órganos puede ocurrir en asociación con TB pulmonar clínicamente aparente, o aisladamente, sin evidencia clínica o de laboratorio de infección pulmonar, dificultando su diagnóstico.<sup>45</sup>

En la presente disertación sólo serán abordadas de forma muy sucinta algunas formas de presentación de la TB extra-pulmonar, profundizando posteriormente en la TB ocular que es el objetivo del estudio.

### **1.7.2.1 Tuberculosis Pleural**

La TB pleural constituye la forma extra-pulmonar más frecuente en individuos HIV negativos en nuestro medio, <sup>35</sup> debido a la contigüidad entre ambas estructuras, aunque también es defendida la teoría de diseminación hematogena debido a la presencia de derrame pleural bilateral en algunos casos. Los síntomas sistémicos pueden ser muy semejantes los de la TB pulmonar, presentándose además dolor de tipo pleurítico, con inicio súbito o insidioso, acompañado de tos seca y disnea, cuya intensidad puede variar en dependencia del tamaño del derrame pleural. Los exámenes de imágenes como radiografía (Rx) y tomografía computarizada (TC) de tórax son de vital importancia para el diagnóstico de esta forma extra-pulmonar, revelando la presencia de líquido pleural acompañado o no de lesión parenquimatosa. La realización de punción pleural tiene un valor diagnóstico y terapéutico.<sup>43</sup>

### **1.7.2.2 Tuberculosis Ganglionar**

La tuberculosis ganglionar constituye la segunda forma de TB extra-pulmonar más frecuente en Brasil, siendo la primera causa en personas HIV positivas. Generalmente compromete los ganglios cervicales anteriores, los cuales presentan un crecimiento lento, con tendencia a confluir, adhiriéndose a planos superficiales y profundos. Otros ganglios como: inguinales, axilares, mesentéricos y mediastinales pueden estar afectados. La forma ganglionar casi nunca presenta síntomas constitucionales, excepto en pacientes HIV positivos. Cuando la enfermedad no es tratada adecuadamente, los ganglios pueden fistulizar, drenando material seroso o purulento de manera crónica. La biopsia constituye el método diagnóstico fundamental en estos casos, revelando granulomas con necrosis caseosa y la presencia del BAAR. Resulta muy importante establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades como linfoma, sarcoidosis, paracoccidiodomicosis, entre otras.<sup>42, 43</sup>

### **1.7.2.3 Tuberculosis del Sistema Nervioso Central**

Constituye una forma extremadamente grave de la TB, cuya presentación clínica puede ser como meningoencefalitis tuberculosa (forma más común), tuberculoma intracraniano o aracnoiditis tuberculosa espinal.<sup>42, 43</sup> La tuberculosis del SNC es considerada rara desde la introducción de la BCG, siendo más frecuente en pacientes con inmunosupresión severa secundaria al SIDA.<sup>44</sup> Clínicamente la meningoencefalitis tuberculosa tiene una evolución subaguda o crónica, excepto en niños pequeños en los que la enfermedad puede manifestarse de forma aguda. Síntomas como cefalea, irritabilidad, alteración del comportamiento, vómitos, asociados a fiebre, así como otros signos de focalización neurológica con compromiso del II, III, IV, VI y VII pares craneales pueden estar presentes, especialmente en la forma meningoencefálica. En casos de tuberculoma intracraniano, el cuadro clínico se corresponde con el de un proceso expansivo, con ausencia de fiebre generalmente. El examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningoencefalitis tuberculosa presenta aspecto opalescente, con valores de glucosa bajos, proteínas aumentadas y pleocitosis linfocítica moderada. La cultura del LCR es positiva en alrededor del 45-90 %, con una demora de 4-6 semanas para obtención del resultado. La TC de cráneo con contraste puede revelar aracnoiditis basilar, infarto, hidrocefalia o tuberculomas. Esta forma de presentación de la TB en el SNC requiere de 9-12 meses de tratamiento antituberculoso, con asociación de corticoide sistémico durante las primeras 6-8 semanas en casos de meningitis tuberculosa.<sup>35, 42</sup>

### **1.7.2.4 Tuberculosis Miliar**

La tuberculosis miliar es una forma grave y potencialmente fatal de la TB extrapulmonar debido a su carácter diseminado y progresivo. Puede ocurrir diseminación inmediatamente después de una infección primaria, o después de muchos años de infección tuberculosa no tratada.<sup>45</sup> La TB miliar es particularmente asociada a estados de inmunodepresión como sucede en el SIDA, insuficiencia renal, Diabetes Mellitus, niños pequeños (especialmente no vacunados), edad avanzada, desnutrición, etilismo, hemopatías, tumores malignos, entre otros.<sup>44, 45</sup> Los síntomas son inespecíficos en la

mayoría de los casos, presentando manifestaciones clínicas muy variadas y que dependen de los órganos afectados, pudiendo llegar a ser potencialmente fatales como: *shock* séptico e insuficiencia multiorgánica. Los exámenes de Rx y TC de tórax revelan un infiltrado intersticial micronodular difuso bilateral. La PT es generalmente negativa en alrededor del 50% de los casos, siendo el lavado broncoalveolar, la biopsia transbronquial, la biopsia hepática y ósea las más efectivas para el diagnóstico microbiológico. En casos de enfermedad avanzada, el bacilo puede detectarse en la orina. En pacientes con diagnóstico de SIDA y TB miliar, existen bacilos libres en el torrente sanguíneo, siendo positiva la hemocultura para micobacterias.<sup>44, 45</sup> La presencia de tuberculomas coroideos en la TB miliar constituye un hallazgo patognomónico.<sup>45</sup> Esta enfermedad requiere un alto índice de sospecha clínica, así como un diagnóstico precoz y tratamiento antituberculoso oportuno para salvar la vida del paciente.

#### **1.7.2.5 Tuberculosis Ocular**

La tuberculosis ocular (TBO) es considerada una forma rara de presentación de la TB extra-pulmonar, la cual puede afectar todo el sistema visual, desde los párpados hasta el nervio óptico. Debido a la predilección del MTB por tejidos ricos en oxígeno, hacen de la coroides la estructura mayormente afectada. Es común realizar el diagnóstico de TBO en ausencia de evidencia de TB pulmonar u otras formas de TB extraocular.<sup>43, 46</sup>

##### **1.7.2.5.1 Historia de la Tuberculosis ocular**

Existe una asociación reconocida entre la TB y la enfermedad ocular reportada desde la década de 1700, cuando fueron descritas por Maitre-Jan las lesiones en el iris en pacientes con TB.<sup>47, 48</sup> Pero no fue hasta finales del siglo XIX que se realizaron contribuciones mayores para una mejor comprensión de la enfermedad ocular, cuando Edward von Jaeger, en 1855, describió por primera vez el aspecto oftalmoscópico de los tubérculos coroideos. Posteriormente en 1867, Cohnheim demostró que los tubérculos coroideos eran idénticos a los tubérculos en otras partes del cuerpo, siendo

uno de los primeros signos descritos en la tuberculosis miliar.<sup>48, 49</sup> En 1883, un año después del descubrimiento del BK, Julius Von Michel descubrió la presencia del bacilo en los tejidos oculares.<sup>49</sup>

#### **1.7.2.5.2 Epidemiología de la tuberculosis ocular**

La incidencia actual de la TBO no está bien establecida, existiendo variaciones estadísticas a lo largo de los años y en las diferentes partes del mundo. Durante la década de 1940, Guyton y Woods estimaron que el 80% de todos los casos de uveítis granulomatosa eran de etiología tuberculosa.<sup>50</sup> Dos décadas después, este porcentaje disminuyó para el 20%, siendo reconocidas otras posibles etiologías de inflamación ocular tales como toxoplasmosis y sarcoidosis, las cuales anteriormente no eran valorizadas. Posteriormente, la afectación ocular fue tan variable como 1,4% en los Estados Unidos de América hasta 6%-18% en Arabia Saudita.<sup>46, 51, 52</sup> Estas diferencias presentadas entre países, no sólo está relacionado con el grado de endemismo de la TB, también está influenciada por las estrategias de diagnóstico y las clasificaciones utilizadas.<sup>51, 52</sup>

En un estudio realizado en Brasil, en la Escuela Paulista de Medicina, durante el año 1980, fue encontrado la etiología tuberculosa como la tercera causa de uveítis en pacientes inmunocompetentes.<sup>53</sup> Por otro lado, Oréfice F et al.<sup>54</sup> en el año 1987, examinaron 139 pacientes con TB activa extra-ocular, sin encontrar ningún caso con afectación ocular. En un estudio realizado en Belo Horizonte por Fernandes LC y Oréfice<sup>55</sup> durante el periodo de 1970-1993, fueron analizados 3317 pacientes con uveítis, de los cuales 0,9% presentaron diagnóstico de TBO. Recientemente, en el año 2017, fue publicado un estudio prospectivo realizado en el Hospital São Paulo, confirmándose la uveítis tuberculosa (TBU) como la tercera causa de inflamación intraocular de etiología infecciosa, presente en el 5,22% de los 1053 pacientes analizados durante el período de 15 meses.<sup>56</sup> Estos datos reflejan un discreto aumento de la TBO, si comparados con el estudio realizado en el mismo centro de referencia terciario en el año 1980, en el que 3,98% de los pacientes presentaron TBU.<sup>53, 56</sup>

En Brasil, no existen estadísticas actuales sobre la incidencia de la TBO, aunque se sospecha que se encuentre entre las causas más prevalentes de uveítis infecciosa, considerando la epidemiología de la TB en el país.

### **1.7.2.5.3 Patogenia de la tuberculosis ocular**

Actualmente, la patogenia de la TBO no está totalmente elucidada, siendo varias las hipótesis planteadas y están estrechamente relacionadas a la localización anatómica de la estructura ocular comprometida.

La exposición directa al bacilo (infección primaria) a través de gotículas contaminadas y/o fómites ha sido descrita como una forma rara de presentación en la patogenia de la tuberculosis palpebral y conjuntival. Estas estructuras también pueden ser acometidas debido a un foco infeccioso cutáneo o adyacente, como sucede en la esclera, las vías lagrimales y órbitas. La presencia de un foco infeccioso a distancia, con diseminación hematogénea constituye el mecanismo fisiopatogénico más frecuente. Por otro lado, una reacción de tipo IV o hipersensibilidad tardía a las tuberculoproteínas pueden también provocar una inflamación de la conjuntiva, la córnea y la esclera.<sup>57</sup>

En el caso específico de la TB intraocular, varios estudios han mostrado que las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) tienen un papel importante en la uveítis asociada al MTB, forma más común de la tuberculosis ocular. El EPR es considerado como la barrera hemato-retiniana ocular externa y sus células tienen la capacidad de fagocitosis y reconocimiento de antígenos de forma similar a los macrófagos alveolares. En este sentido, estudios previos han demostrado la presencia de bacilos escasos en el EPR asociados con una célula gigante o un área de necrosis en pacientes con diagnóstico de TBO.<sup>58, 59</sup> Un estudio in vitro mostró que las células del EPR eran capaces de fagocitar el MTB con una eficacia comparable a las células monocíticas, pero con tasas de supervivencia más altas del MTB.<sup>60</sup> Estos hallazgos sugieren que las recurrencias en la coroiditis tuberculosa podrían resultar de la reactivación de organismos secuestrados en el EPR,<sup>58, 60</sup> así como sucede en el pulmón o los ganglios linfáticos, durante la formación de granulomas. También se le ha

atribuido a las células de EPR una participación en la regulación del equilibrio inmunológico, permitiendo el control de la inflamación.<sup>61</sup>

Estudios realizados en conejos de la india fue demostrado que la infección por inhalación de bacilos tuberculosos determinó la presencia de infección ocular secundaria en el 42% de los animales expuestos.<sup>62</sup> Así también, en pacientes con TB miliar, se ha reportado la presencia de granulomas de coroides como hallazgo patognomónico de esta forma clínica de TB extra-pulmonar. Estos resultados apoyan la hipótesis sobre la posible diseminación hematogena del MTB, el cual alcanza las estructuras oculares debido al desarrollo de mecanismos específicos utilizando a los granulomas como focos de reclutamiento de macrófagos, infección y posterior diseminación bacteriana.<sup>63</sup>

Recientemente fue planteada una nueva teoría que intenta justificar la presencia de reacciones inflamatorias intraoculares crónicas a pesar de la terapia anti-tuberculosa (ATT) prolongada. Los resultados obtenidos a través del análisis de muestras de humor vítreo de pacientes con TBU y pacientes con uveítis no tuberculosa (controles) mostraron que la inflamación inducida por el MTB, secundaria a una respuesta innata local, posiblemente altera la barrera hematorretiniana, permitiendo que las células T autorreactivas periféricas formadas durante la infección pulmonar inicial lleguen al ojo y se activen por sus autoantígenos afines. Estas células T autorreactivas son significativamente más abundantes en el ojo que los antígenos tuberculosos, además de ser relativamente resistentes a la muerte inducida por los antígenos, por lo que se piensa que desempeñen un papel importante en la prolongación de la inflamación ocular.<sup>64</sup>

Son expuestos a continuación de forma resumida los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación intraocular secundaria a la tuberculosis propuestos por varios autores:

- 1- Diseminación e invasión hematogena directa del MTB en los tejidos oculares (Ejemplo: granuloma de coroides).<sup>61, 65</sup>
- 2- Respuesta inmunológica secundaria a una reacción de hipersensibilidad retardada a tuberculoproteínas situados en otras partes del cuerpo (Ejemplo: coroiditis serpiginosa-like, queratitis intersticial, vasculitis retiniana).<sup>65</sup>

- 3- Mimetismo antigénico del MTB, induciendo a un proceso inmunológico anti-retiniano.<sup>61</sup>
- 4- Combinación de todos los mecanismos.<sup>61</sup>

#### **1.7.2.5.4 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis ocular**

Las manifestaciones clínicas de la TBO pueden ser muy diversas, y dependen de la estructura afectada. Como mencionado en el tópico anterior, el bacilo tuberculoso puede afectar cualquier parte del sistema visual, mimetizando diferentes formas clínicas de inflamación ocular.

A seguir serán descritas las diferentes formas clínicas de presentación de la TBO con sus respectivas manifestaciones clínicas:

#### **I- Afectación ocular externa**

La tuberculosis puede afectar la órbita y las estructuras oculares externas en una amplia variedad de formas, las cuales fueron resumidas en el cuadro 1.

#### **a) Tuberculosis orbitaria**

La afectación orbitaria de la TBO es rara, inclusive en áreas endémicas. Las formas clínicas de presentación más frecuentes son la periostitis orbitaria, los tuberculomas de los tejidos blandos, la destrucción ósea y el síndrome del vértice orbitario.<sup>66</sup> La tuberculosis orbitaria puede afectar tanto a niños como a adultos, pero es mayormente observada durante la edad pediátrica. Como descrito anteriormente, esta forma de presentación puede ocurrir por diseminación hematogénica así como por diseminación directa desde sitios contiguos (senos paranasales, glándula lagrimal y saco), sin evidencia de enfermedad sistémica la mayoría de las veces.<sup>67</sup> La proptosis unilateral es la manifestación clínica más común, la cual tiene carácter insidioso, y progresivo. Puede ser indolora, acompañada de tumefacción palpebral fría, quémosis, así como de hiperemia conjuntival. También puede estar asociada a diplopía por



afectación de los pares craneales o de la musculatura extrínseca, con pérdida de la agudeza visual o del campo visual reportada en pocos casos.<sup>68</sup> Complicaciones graves como: extensión de la tuberculosis orbitaria al cráneo, con la consiguiente formación de abscesos extradurales pueden ocurrir si no tratada adecuadamente, así como la pérdida visual irreversible en los casos del síndrome del vértice orbitario.<sup>68, 69</sup>

La identificación del MTB a través de la biopsia de tejidos afectados o de frotis constituye la forma más rápida de realizar el diagnóstico definitivo de la TB orbitaria; considerando que la cultura de micobacterias (método mucho más sensible), puede demorar semanas o meses. Exámenes de imágenes como la Rx de *Caldwell* puede evidenciar destrucción ósea de los senos paranasales. En la ecografía ocular *B-scan* puede ser observada un área hipoecoica retroorbitaria en el espacio extraconal. La TC de órbita axial y coronal, de preferencia con contraste, puede mostrar signos inespecíficos de alteración de tejidos blandos y grasa orbitaria relacionados a proptosis, así como signos de destrucción ósea.<sup>68</sup>

**Cuadro 1. Presentación clínica de la tuberculosis ocular externa**

<b>Tejido afectado</b>	<b>Presentación clínica</b>
<b>Órbita</b>	Periostitis, Tuberculoma de tejidos blandos, Destrucción ósea, Síndrome del Ápex orbitario
<b>Glándula lagrimal</b>	Dacrioadenitis, Absceso
<b>Párpados</b>	Blefaritis crónica, Chalazión recurrente, Infiltración difusa semejante a la celulitis
<b>Conjuntiva</b>	Conjuntivitis, Nódulos subconjuntivales, Pólipos, Tuberculomas, Úlceras, Flictenulosis
<b>Esclera</b>	Escleritis nodular anterior, Esclerite difusa anterior, Escleromalacia, Escleroqueratitis, Esclerouveítis, Escleritis posterior
<b>Córnea</b>	Queratitis intersticial, Queratitis disciforme, Flictenulosis, Erosión corneal

Nota: Cuadro adaptado de la referencia 66

## **b) Tuberculosis de la glándula lagrimal**

La afectación de la glándula lagrimal secundaria a la TB, ocurre la mayoría de las veces en forma de dacrioadenitis, y su presentación clínica es prácticamente indistinguible de otras causas infecciosas; <sup>66</sup> por esta razón se necesita un elevado índice de sospecha clínica cuando existe poca respuesta al tratamiento antibiótico específico. Clínicamente puede manifestarse con proptosis unilateral, no pulsátil e indolora. La TC de órbita puede mostrar una glándula lagrimal agrandada (absceso), con engrosamiento heterogéneo de los tejidos blandos, pudiendo comprometer también las estructuras óseas adyacentes. La citología por aspiración con aguja fina es capaz de evidenciar granulomas tuberculosos con caseificación. <sup>70</sup>

## **c) Tuberculosis palpebral**

La tuberculosis palpebral es también considerada una forma rara de presentación de la TBO. Puede manifestarse como una blefaritis crónica, resistente a tratamiento antibiótico, así como un absceso frío del párpado o chalazión que recidiva tras la escisión quirúrgica. Como consecuencia de la extensión cutánea del bacilo tuberculoso, ha sido descrita una forma de lupus vulgaris que afecta también los párpados, con formación de nódulos subepiteliales, placas o úlceras. <sup>66</sup> La enfermedad también puede presentarse como una infiltración difusa de los párpados, que se asemeja a una celulitis, la cual puede empeorar de forma paradójica una vez iniciado la ATT específica, requiriendo la asociación de esteroides sistémicos. <sup>66, 71</sup> En esta forma de presentación, los granulomas caseificados pueden estar ausentes en los tejidos biopsiados. Por otro lado, los BAAR pueden ser encontrados. <sup>66, 72</sup>

#### **d) Tuberculosis conjuntival**

La tuberculosis conjuntival, a diferencia de las formas anteriormente descritas, presenta un polimorfismo de presentaciones clínicas y una mayor asociación con la enfermedad sistémica, aunque han sido reportados algunos casos de TB exclusivamente conjuntival sin manifestaciones en otros órganos. Formas clínicas como conjuntivitis, nódulos subconjuntivales, pólipos, tuberculomas o úlceras pueden ser encontradas.<sup>73,74</sup> Al examen con lámpara de hendidura es posible observar una conjuntivitis flictenular, descrita como lesiones nodulares únicas o múltiples blanco-amarillentas de 1-3mm, de consistencia gelatinosa o dura, ligeramente sobreelevadas, con tinción positiva a la fluoresceína, asociado a hiperemia cerca del limbo.<sup>66, 74</sup> Esta forma clínica de presentación de la TB ocular requiere de la asociación de corticoide tópico junto a la ATT específica, pues se ha planteado que su aparición se debe más a una reacción de hipersensibilidad tardía a las tuberculoproteínas presentes en otros órganos que a la acción directa del bacilo en la conjuntiva.<sup>66, 74</sup>

#### **e) Tuberculosis escleral**

La afectación escleral en la TBO puede ocurrir en forma de escleritis aislada, la mayoría de las veces como escleritis nodular anterior; aunque también se han reportado casos de escleritis posterior.<sup>66, 75</sup> Otras formas como escleroqueratitis, esclerouveítis y epiescleritis son atribuidas a esta entidad. La escleritis tuberculosa (TBS)<sup>76</sup> representa alrededor del 10% de las causas de etiología infecciosa, y su patogenia está determinada tanto por la invasión directa del MTB a la esclera (generalmente asociado a escleritis nodular) como por una reacción de hipersensibilidad a los antígenos bacilares.<sup>66</sup> En pacientes con escleritis nodular que no reciben tratamiento específico, el nódulo puede ulcerarse por necrosis, con formación de absceso y posteriormente conllevar a la perforación del globo ocular.<sup>66, 77</sup> A diferencia de las presentaciones clínicas mencionadas anteriormente, donde el dolor como síntoma no es tan importante, en la escleritis tuberculosa, este tiene un papel

relevante dentro de las manifestaciones clínicas. Han sido reportados casos de asociación entre escleritis y tuberculosis sistémica, aunque en su gran mayoría ocurren de forma aislada.<sup>78</sup> Cuando es usado tratamiento inmunomodulador debido a escleritis, con inadecuada evolución, debe sospecharse siempre la etiología tuberculosa.<sup>79</sup> El diagnóstico definitivo de la TBS a través de biopsia escleral resulta muy difícil, pues existe una dificultad en la obtención de material tisular suficiente debido al carácter paucibacilar de la TBO, además de ser un procedimiento invasivo. Por tal motivo, el diagnóstico es generalmente presuntivo y se basa principalmente en las manifestaciones clínicas observadas, resultados positivos de la PT, y/o IGRA, y/o evidencia de TB pulmonar o de otros órganos a través exámenes de imágenes, así como una buena respuesta a la ATT.<sup>46</sup>

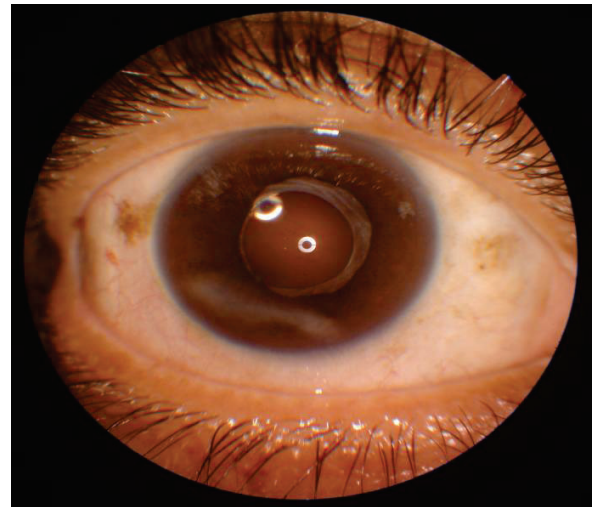
#### **f) Tuberculosis de la córnea**

La afectación corneal secundaria a la TB es considerada rara y estas incluyen: queratitis intersticial, queratitis disciforme y queratitis estromal,<sup>80</sup> además pueden observarse formas combinadas como queratoconjuntivitis flictenular (PKC), escleroqueratitis y queratouveítis (Figura 4), como consecuencia de la extensión de un foco existente en la conjuntiva, esclera y/o el tracto uveal. De forma general, la mayoría de estas presentaciones clínicas se deben a una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad a los antígenos tuberculosos presentes.<sup>81</sup>

Los pacientes con afectación corneal pueden presentar dolor, fotofobia y blefarospasmo. Durante el examen oftalmológico es posible detectar opacidades (Figura 5), erosiones corneales y flictenulas. Las opacidades pueden tener carácter permanente, especialmente en la queratitis estromal profunda, provocando discapacidad visual y ceguera en casos graves.<sup>66, 82</sup>



**Figura 4. Paciente A, masculino, 69 años, con queratouveítis por TB. PT=10mm, IGRA positivo, TC de tórax normal, epidemiología negativa para TB. PCR en humor acuoso negativo para Herpes virus 1 y 2, Varicela Zóster y Citomegalovirus. Fuente: Archivo personal**



**Figura 5. Paciente B, femenina, 54 años, con opacidad de córnea secundaria a queratitis intersticial por TB presumida. Concomitantemente presenta uveítis intermedia, PT=25mm, IGRA positivo, epidemiología negativa, TC de tórax negativo. Fuente: Archivo personal**

La afectación corneal bilateral es considerada rara, especialmente en los casos de queratitis intersticial y estromal, aunque existen registros en la literatura sobre estas presentaciones clínicas.<sup>83, 84</sup> La queratitis disciforme se presenta como un área focal discoidal de edema estromal, asociado a precipitados queráticos finos y sin vascularización.<sup>84</sup> La afectación corneana de la TB en forma de queratitis ulcerativa periférica (PUK) puede estar presente, observándose como una inflamación destructiva del margen del estroma corneano, con formato de disco o media luna, acompañándose de defecto epitelial subyacente, y que evoluciona de forma progresiva con adelgazamiento y degradación estromal. Esta forma clínica puede estar asociada a uveítis anterior granulomatosa o no granulomatosa e hipopión.<sup>66, 85</sup> Por su parte la queratoconjuntivitis flictenular se presenta como un nódulo unilateral, localizado cerca del limbo con el centro blando y con vascularización asociada.<sup>66</sup>

El tratamiento de esta forma de tuberculosis ocular requiere de la asociación de la ATT y corticoides tópicos.<sup>66</sup>

## II) Tuberculosis intraocular

Las manifestaciones clínicas de la uveítis tuberculosa son muy diversas y pueden imitar diferentes formas de inflamación intraocular.

Entre las formas de presentación de la TBU se encuentran: uveítis anterior aguda, granulomatosa o no, uveítis anterior granulomatosa crónica (asociada a granulomas en el iris o en el ángulo, con precipitados endoteliales en forma de grasa de carnero y sinequias posteriores), uveítis intermedia, vasculitis retiniana, neurorretinitis, tubérculos coroideos solitarios o múltiples, coroiditis multifocal o coroiditis de tipo serpiginosa-like, granulomas coroideos, absceso subretiniano, endoftalmitis y panoftalmitis.<sup>46, 86</sup> La mayoría de las veces la inflamación ocular ocurre sin histórico de enfermedad pulmonar activa o sistémica concomitante.<sup>46</sup>

De acuerdo con los resultados recientes del grupo COTS, del inglés “*The Collaborative Ocular Tuberculosis Study*”, las presentaciones clínicas más frecuentes encontradas en 1246 ojos analizados fueron uveítis posterior (36,3%), seguida de panuveítis (35,3 %), uveítis intermedia (15,9%) y uveítis anterior (12,5%).<sup>76</sup>

La clasificación más reciente de la TBO propuesta por el grupo COTS está resumida en el cuadro 2.

**Cuadro 2. Estandarización de la nomenclatura para tuberculosis ocular realizada por el grupo de estudio CO**

<b>Uveítis anterior tuberculosa (TAU)</b>	Si la inflamación se limita al segmento anterior (según la clasificación SUN; donde el sitio principal de inflamación es el segmento anterior)
<b>Uveítis intermedia tuberculosa (TIU)</b>	Si la inflamación se limita al vítreo como sitio primario (área de la pars plana, cuerpo ciliar posterior e hialitis posterior)
<b>Uveítis posterior tuberculosa (TPU)</b>	Si la inflamación afecta a la retina y / o la coroides (uveítis posterior, según la clasificación SUN)
<b>Panuveítis tuberculosa (TBP)</b>	Si la inflamación afecta la cámara anterior, el vítreo y la retina / coroides (determinado como panuveítis por el médico tratante)
<b>Vasculitis retiniana tuberculosa (TRV)</b>	Vasculitis retiniana aislada (ya sea periflebitis y / o arteritis) con o sin enfermedad oclusiva
<b>Coroiditis serpiginosa-like (TB SLC)</b>	Lesiones coroides difusas, únicas o múltiples, discretas de color blanco amarillento y bordes ligeramente elevados con un borde serpiginoso activo con cicatrización central.
<b>Coroiditis multifocal tuberculosa (TMC)</b>	Lesiones de coroiditis multifocal con un fenotipo similar a la coroiditis multifocal idiopática, epiteliopatía multifocal (APMPPE) y otros fenotipos que no se parecen a la TB SLC.
	Tubérculos: lesiones únicas / múltiples, pequeñas ( $\leq 0,5$ de diámetro del disco), discretas de color blanco amarillento con inflamación circundante, típicamente en un paciente con enfermedad miliar
<b>Coroiditis focal tuberculosa (TFC)</b>	Lesiones de coroiditis unifocal que no se asemejan a TB SLC.
<b>Tuberculoma</b>	Lesión subretiniana amarillenta única / múltiple con bordes mal definidos y líquido exudativo circundante, corioideo. Incluye el absceso subretiniano tuberculoso (forma grave con exudación, necrosis rápida suprayacentes).
<b>Escleritis tuberculosa (TBS)</b>	Si la inflamación afecta a la esclerótica y la enfermedad es atribuible a tuberculosis
* "Enfermedad de Eales" no debe usarse indistintamente con el concepto de "vasculitis retiniana tuberculosa". Si existe evidencia de etiología tuberculosa"	

Nota: Quadro adaptado de la referencia 76

COTS: Estudio colaborativo de la tuberculosis ocular; SUN: del inglés *The Standardization of Uveitis Nomenclature* (la nomenclatura en uveítis)



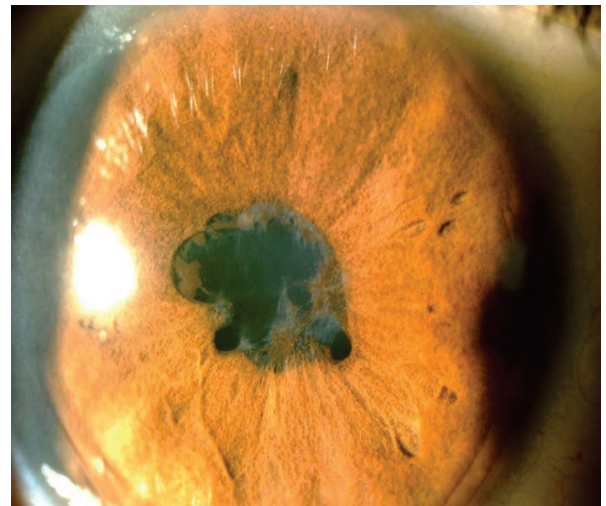
Las diferentes manifestaciones clínicas de la uveítis tuberculosa son descritas a continuación:

### a) Uveítis anterior tuberculosa

La uveítis anterior tuberculosa representa del 12-36% de las uveítis asociadas al MTB según algunos reportes.<sup>61, 76</sup> Ésta es generalmente granulomatosa, con precipitados queráticos en grasa de carnero<sup>87</sup> (Figura 6) y sinequias posteriores de base amplia (Figura 7).<sup>88, 89</sup> Otros signos como: nódulos de Koeppe, de Bussaca, así como granulomas del iris, cuerpo ciliar y del ángulo, pueden estar presentes. El hipopion y atrofia iridiana es observado en raras ocasiones.<sup>88-90</sup>



**Figura 6: Paciente C, con cuadro de uveítis anterior granulomatosa, con precipitados en grasa de carnero secundario a tuberculosis ocular.** Fuente: Cortesía Dr. Caio Nascimento. Foto utilizada en artículo publicado del autor.



**Figura 7: Paciente D, con historia de uveítis anterior granulomatosa bilateral recurrente. Presencia de sinequias posteriores de base amplia en ojo izquierdo, descartado otras etiologías, con PT=12mm, IGRA positivo.** Fuente: Archivo personal

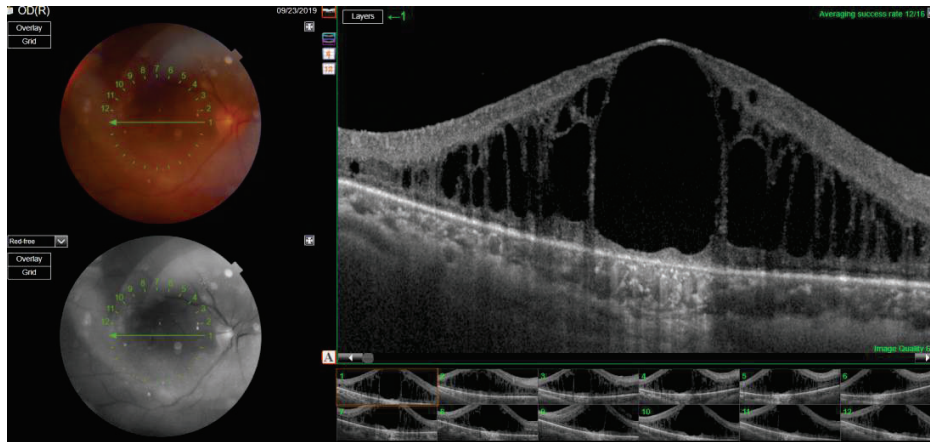


Los síntomas de la TAU son similares a la mayoría de las uveítis anteriores. Los pacientes refieren dolor, fotofobia, enrojecimiento ocular y disminución de la visión en casos severos, debido a complicaciones tales como: glaucoma secundario, catarata e inclusive edema de mácula; requiriendo de procedimientos quirúrgicos en muchos casos.<sup>89, 90</sup>

Generalmente existe una mejoría de la TAU exclusivamente con tratamiento tópico con corticoides y midriáticos ciclopléjicos, pero el carácter recidivante de esta forma clínica de TBO hace que una gran mayoría de los especialistas a nivel mundial prefieran adicionar la ATT en casos de elevada sospecha de etiología tuberculosa, con el objetivo de minimizar las complicaciones oculares. Resultados recientes de un estudio retrospectivo multicéntrico parecen mostrar que la adición de la ATT al corticoide tópico, no presentó beneficios sobre la prevención de recurrencias de la TAU ni sobre la mejoría de los resultados visuales.<sup>91, 92</sup> Estos resultados podrían estar sustentados por la hipótesis de que la TAU es generalmente secundaria a una reacción de hipersensibilidad a las tuberculoproteínas presentes en la ITBL y no por la acción directa del bacilo presente en el tejido uveal.<sup>92, 93</sup> En este sentido, resulta difícil diferenciar entre estos dos mecanismos inmunopatogénicos a través de las técnicas habituales de diagnóstico de la uveítis tuberculosa.<sup>93</sup>

## **b) Uveítis intermedia tuberculosa**

La uveítis intermedia tuberculosa es responsable por al menos 11% de los casos de uveítis asociada a la tuberculosis.<sup>61</sup> Puede ser observado inflamación vítrea crónica de leve a moderada intensidad, con la presencia de opacidades vítreas en forma de bolas de nieve, banco de nieve, edema macular quístico de carácter crónico y recurrente (Ver Figura 8), vasculitis periférica, asociado o no a cicatrices de coroiditis o granuloma periférico de la coroides. En ocasiones también puede acompañarse por afectación del nervio óptico tales como edema o neuritis óptica. Síntomas como visión de moscas volantes debido a las opacidades vítreas, así como disminución de la agudeza visual secundaria a complicaciones como edema de mácula y catarata, pueden estar presentes.<sup>94</sup>



**Figura 8. Paciente E, femenina, 54 años, historia de disminución de la visión bilateral de 10 años de evolución. Tomografía de coherencia óptica mostrando edema macular gigante, con pérdida total de zona elipsoide de fotorreceptores y patrón columnar indicando cronicidad y mal pronóstico visual. PT=25mm, IGRA positivo, epidemiología negativa y TC de tórax normal. Fuente: Archivo personal**

Se piensa que, debido al mimetismo molecular del MTB, ciertos fenotipos de uveítis tuberculosa, incluyendo la TIU, pueden representar una reacción autoinmune desencadenada por la exposición al bacilo tuberculoso (TB latente), más que por la acción directa del bacilo en el caso de la TB activa. Por tal motivo, generalmente es asociado corticoide sistémico y/o periocular o intravítreo a la ATT para el control de la inflamación.<sup>95</sup> El diagnóstico diferencial de la TIU debe establecerse con Sarcoidosis, Esclerosis múltiple y enfermedad de Lyme principalmente.<sup>94</sup>

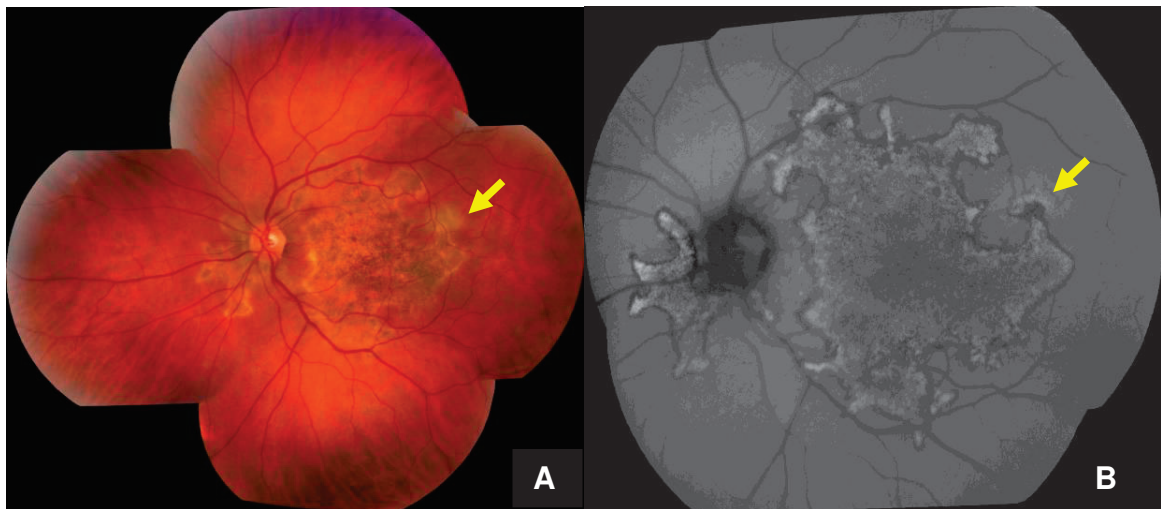
### **c) Uveítis posterior tuberculosa**

La uveítis posterior tuberculosa constituye la forma clínica más frecuente de afectación ocular por el MTB, representando el 35-42% de los casos de TBU.<sup>61</sup> La presentación clínica puede ser muy variada, e incluye: coroiditis serpiginosa-like, coroiditis multifocal, retinitis asociada a coroiditis, tubérculos, tuberculomas, y abscesos subretinianos.<sup>76</sup>

La coroiditis tuberculosa serpiginosa-like constituye una forma diferente de la coroiditis serpiginosa, siendo el bacilo tuberculoso el principal agente infeccioso causante de esta forma clínica.<sup>96</sup> En su patogenia también es invocada una reacción de hipersensibilidad a los antígenos tuberculosos.<sup>97</sup> La enfermedad se caracteriza por lesiones coroideas multifocales de diferentes formas y tamaño, de color blanco-amarillento, con bordes ligeramente elevadas, que muestran progresión durante semanas y con posterior confluencia. Las lesiones pueden ser multifocales o placoides, mostrando un padrón de cicatrización central.<sup>96,97</sup> El examen de autofluorescencia (AF) resulta indispensable para evaluar la actividad y progresión de las lesiones de TB SLC. Las lesiones activas son hiperautofluorescentes, y las áreas cicatrizadas adquieren un padrón hipoautofluorescente. Durante el proceso de cicatrización, un halo hipoautofluorescente es observado en los bordes de la lesión.<sup>98</sup> (Ver figuras 9 A y B).

La SLC TB se presenta generalmente en pacientes de áreas endémicas de TB y en edad relativamente más joven si comparada con la coroiditis serpiginosa. La mayoría de las veces es unilateral y las lesiones tienden a ser multifocales, presentando cierto grado de reacción vítrea. Por lo general respetan el área yuxtapapilar, y continúan progresando a pesar del tratamiento con corticoides.<sup>99</sup>

El diagnóstico de la SLC TB es generalmente presuntivo y es realizado a través de exámenes positivos tales como: PT y/o IGRA, con evidencia radiológica o no de afectación pulmonar. El diagnóstico definitivo mediante el aislamiento del genoma del MTB en muestras vítreas o de humor acuoso resulta un verdadero desafío. El principal diagnóstico diferencial de esta forma clínica es la coroiditis serpiginosa.<sup>99</sup>



**Figura 9. A) Retinografía de paciente F, masculino, 51 años, con antecedentes de baja agudeza visual de 2 meses de evolución en OD. Presenta lesión de coroiditis serpiginosa-like con patrón de actividad amebode. Lesión en franca actividad de bordes mal definidas (flecha amarilla) PT=13mm, IGRA positivo y lesión nodular en base pulmonar a la TC de tórax. B) Imagen de autofluorescencia de paciente F, presentando lesión serpiginosa hiperautofluorescente, en fase de cicatrización (bordes hipoautofluorescentes), con lesión hiperautofluorescente sin halo hipofluorescente indicando actividad reciente (flecha amarilla).**

Fuente: Archivo personal

Aunque no existe un consenso general en relación al tratamiento de esta forma clínica de la TBO, la mayoría de los especialistas optan por iniciar la ATT una vez establecido el diagnóstico sea presuntivo o definitivo.<sup>99</sup> Puede ocurrir un empeoramiento paradójico de la SLC TB, caracterizado por la progresión de las lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones en pacientes que inicialmente presentaban mejoría con la ATT,<sup>100</sup> e inclusive producirse una fuerte reacción inflamatoria en la cámara anterior y en el vítreo, una vez iniciada la ATT. Esta reacción paradójica ocular, es lo que se conoce como reacción de Jarisch-Herxheimer, presente en cuadros de meningitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal, derrame pleural y tuberculosis abdominal. En estos casos, debido a la acción de la ATT, existe un aumento de la carga antigénica secundaria a la destrucción de los bacilos tuberculosos, y consecuentemente una exacerbación de la reacción inflamatoria.<sup>101</sup>

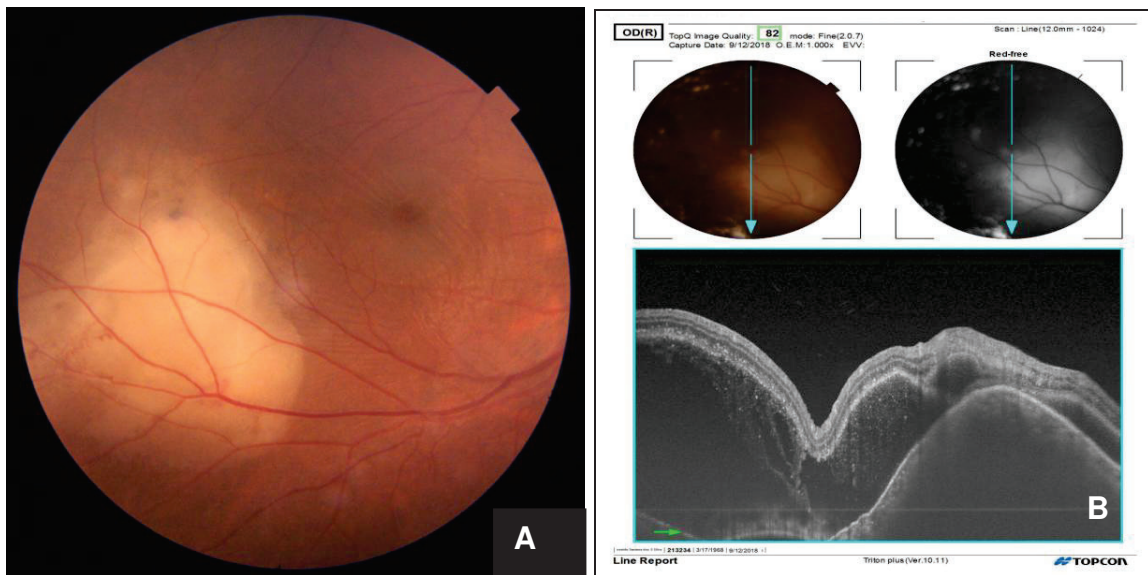
Son necesarias altas dosis de corticoide y en ocasiones inmunosupresión para minimizar el daño tisular secundario a la respuesta inflamatoria intraocular.<sup>100, 101</sup>

La coroiditis multifocal tuberculosa constituye una forma clínica similar a la coroiditis multifocal idiopática (Figura 10), a la epiteliopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda (APMPPE), así como otros fenotipos que no se asemejan a la coroiditis serpiginosa-like.<sup>76</sup> Cualquier evidencia inmunológica de TB, sea la PT o IGRA positivos, o signos radiológicos de TB pulmonar activa o cicatrizada, justifica la indicación de ATT en estos casos.<sup>90, 91, 102</sup>



**Figura 10: Paciente G, masculino, 22 años, con historia de disminución de la agudeza visual de larga evolución. Retinografía con lesiones de coroiditis multifocales cicatrizadas en todo polo posterior, que se extienden hasta extrema periferia. PT=18mm, IGRA positivo, TC de tórax sin alteraciones y epidemiología positiva para tuberculosis. Fuente: Archivo personal**

El tuberculoma de coroides constituye la forma clínica más conocida de la tuberculosis intraocular. Se presenta como una lesión subretiniana amarillenta, que suele ser única o escasa en número, de bordes mal definidos, con elevación central, generalmente localizado en el polo posterior o en la media periferia. Se acompaña de reacción inflamatoria vítrea, y puede presentar fluido subretiniano rodeando la lesión (Ver figura 11 A y B). Este término debe ser utilizado cuando se refiere a granuloma de coroides, pues granuloma constituye una definición histológica y no clínica. Los síntomas estarán en dependencia de la localización, presentando mayor afectación visual los pacientes con tuberculoma cercano o sobre la mácula. Pueden llegar a ser asintomáticos en los casos de localización periférica.<sup>76</sup>



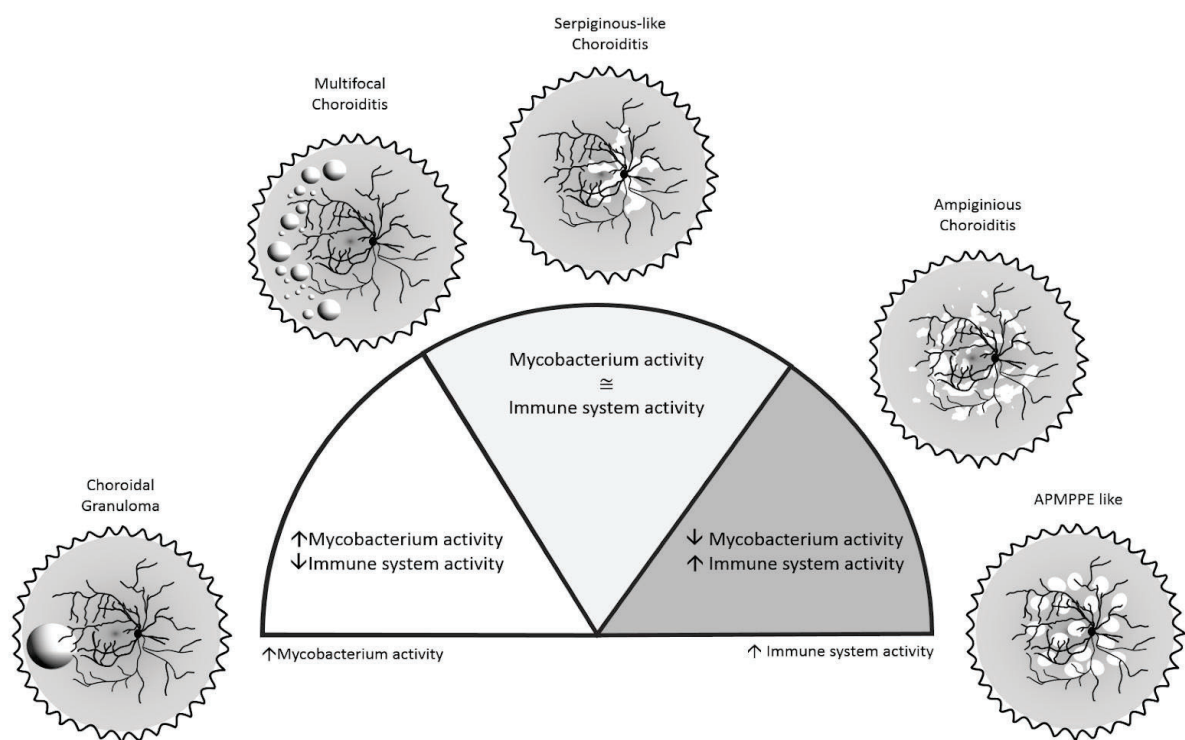
**Figura 11. A) Paciente H, femenina, 50 años, inmunocompetente, con historia de disminución de la visión OD de un mes de evolución. Presenta lesión sobrelevada blanco-amarillenta, con desprendimiento seroso macular, correspondiendo con tuberculoma de coroides. PT=22mm, IGRA positivo, TC tórax normal. B) Corte transversal de tomografía de coherencia óptica de paciente H, mostrando lesión coroidea elevada hiporreflectiva asociada a desprendimiento seroso de retina que compromete la mácula, con puntos hiperreflectivos en el área de desprendimiento, secundario al proceso inflamatorio. Imagen obtenida con OCT Triton (Topcon, Japón). Fuente: Cortesía Dr. Mateus Freire, figura utilizada en publicación del autor.**



Los tubérculos de coroides son lesiones generalmente múltiples, que pueden ser unilaterales o bilaterales, y son ampliamente conocidas por su asociación con la TB sistémica o miliar. Los tubérculos tienden a ser menores o iguales a la mitad de un diámetro de disco, presentando un color blanco-grisáceo, con un borde de inflamación que rodea la lesión. Según el grupo COTS, fue decidido mantener la nomenclatura de este término pero como parte de la TB MC, debido a su elevada frecuencia en la literatura y su asociación con tubérculos en otras partes del cuerpo.<sup>76</sup>

Los abscesos subretinianos constituyen una forma grave y rara de presentación de la TBO, presentando un pronóstico visual muy reservado. Se caracteriza por ser una lesión subretiniana más amarillenta que el tuberculoma de coroides, rodeada de exudación, y que se acompaña la mayoría de las veces de hemorragias retinianas cercanas a la lesión.<sup>103</sup> El absceso subretiniano ocurre a partir de la necrosis por licuefacción de material caseoso de grandes tuberculomas. Presenta una fuerte asociación con formas extrapulmonares de la TB, tales como: TB miliar, del SNC, espinal y también en pacientes inmunodeprimidos; aunque también puede observarse en pacientes inmunocompetentes.<sup>46, 104</sup> En raras ocasiones el absceso subretiniano se rompe a la cavidad vítrea, dando lugar a complicaciones tales como endoftalmitis y panoftalmitis. Por tal motivo, ante la sospecha clínica de etiología tuberculosa, la ATT debe instaurarse de forma inmediata para evitar estas graves complicaciones. A través de un tratamiento oportuno, el absceso subretiniano puede reducirse y formar una cicatriz atrófica, que no está exenta de posibles complicaciones como neovascularización subretiniana, neovascularización coroidea y hemorragias coroideas.<sup>104</sup>

La figura 12 resume los mecanismos inmunopatogénicos de las principales formas clínicas afectación coroidea, propuestos por el grupo COTS.<sup>103</sup>



**Figura 12. Representación esquemática del espectro de afectación coroidea en la uveítis tuberculosa y posible papel contribuyente del *Mycobacterium Tuberculosis* y actividad del sistema inmunológico.** Fuente: Referencia 103

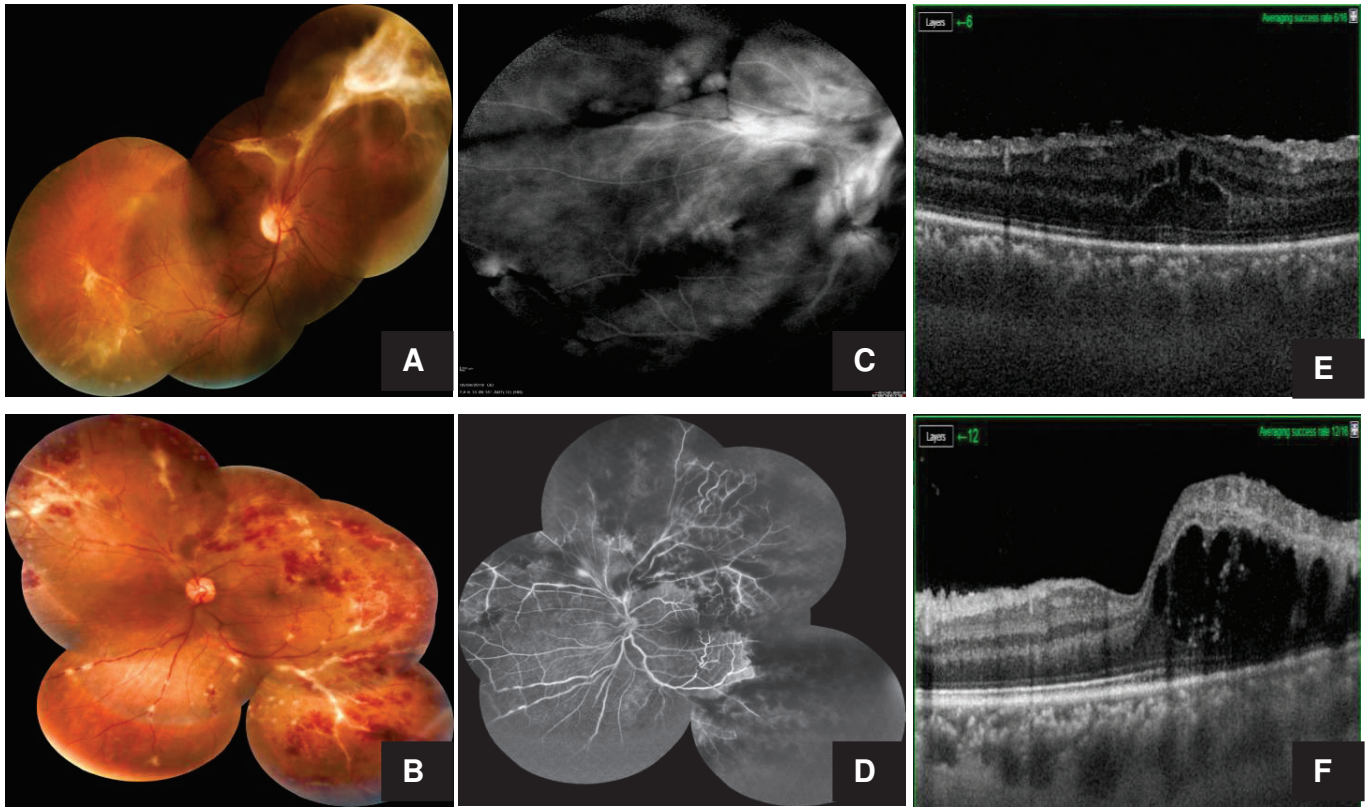
#### **d) Panuveítis tuberculosa**

La panuveítis tuberculosa representa del 11-20% de los casos reportados de uveítis de etiología tuberculosa.<sup>61</sup> Esta forma clínica puede ocurrir secundaria a la evolución grave de una uveítis intermedia, posterior e inclusive de una queratouveítis o esclerouveítis. También puede presentarse como forma primaria de inflamación intraocular. Tiene carácter granulomatoso la mayoría de las veces y según resultados recientes del grupo COTS, cuando presenta alteración vítrea y de la coroides, existe mayor asociación a falla de tratamiento.<sup>91</sup>



## e) Vasculitis retiniana tuberculosa

La vasculitis retiniana tuberculosa afecta predominantemente las venas, y es descrita frecuentemente como una periflebitis retiniana oclusiva periférica, con inflamación de los vasos e isquemia retiniana.<sup>76</sup> Puede acompañarse de hemorragias retinianas, vitritis moderada, y de lesiones de coroiditis focales activas o cicatrizadas que acompañan los vasos. Es característica la isquemia retiniana distal, que induce a la producción masiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que favorece el proceso de angiogénesis y el aumento de la permeabilidad microvascular, resultando en fuga vascular, y neovascularización retiniana. Complicaciones como: hemorragia vítrea recurrente, desprendimiento de retina traccional y edema de mácula pueden ser observadas en casos de que la TRV no sea tratada adecuadamente.<sup>105</sup> (Ver figura 13). Debido a que el diagnóstico de la TRV es presuntivo, resulta difícil diferenciar a través de los métodos diagnósticos actuales, si la TRV es producida por la invasión directa del MTB, o si es resultante a una respuesta de hipersensibilidad inmunomediada a los antígenos bacilares.<sup>105, 106</sup> Morfológicamente también resulta difícil establecer la diferencia entre “la enfermedad de Eales” y la TRV; por tal motivo, los especialistas del grupo COTS concordaron que no se debe usar el término “enfermedad de Eales” cuando es encontrada evidencia de etiología tuberculosa.<sup>76</sup> La TRV requiere del uso de corticoide oral asociado a la ATT, así como de fotocoagulación con láser ante la existencia de isquemia retiniana y neovascularización. En casos de hemorragia vítrea persistente con proliferación fibrovascular activa, debe considerarse la vitrectomía vía pars plana (VVPP) y fotocoagulación endoláser. El uso de anti-VEGF ha mostrado ser de mucha utilidad, contribuyendo a una reabsorción más rápida de la hemorragia vítrea y reduciendo la severidad de la neovascularización retiniana.<sup>105, 106</sup>



**Figura 13. Evaluación multimodal de paciente I, masculino, 26 años, historia de baja agudeza visual de 6 meses de evolución en OD y un mes en OI, PT= 20mm e IGRA positivo. (A) Retinografía con áreas de tracción fibrovascular retiniana nasal superior sugestivos de fase crónica de vasculitis previa. (B) Vasculitis oclusiva con áreas de hemorragias intrarretinianas y envainamiento vascular con exudación perivascular que imita una angeitis de rama congelada. (C) Angiografía fluoresceínica con hiperfluorescencia por filtración y tinción, correspondiente área de tracción fibrovascular. (D) Hiperfluorescencia perivascular por filtración de contraste, asociada a áreas de hipofluorescencia periférica por bloqueo y no perfusión capilar. (E-F) Edema macular quístico bilateral, mayor en ojo izquierdo, con membrana epirretiniana macular asociada. Fuente: Archivo personal. Fotos enviadas para publicación.**

El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas las causas de vasculitis, especialmente con las formas oclusivas tales como: Enfermedad de Behçet, Sarcoidosis, Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedad de Eales, así como con las de etiología infecciosa como: Sífilis y Toxoplasmosis principalmente.

## 1.8 Diagnóstico de la tuberculosis

### 1.8.1 Cultivo celular

El cultivo celular, es considerado el “*gold standard*” para el diagnóstico de la TB debido a su mayor sensibilidad y especificidad. Cuando realizado en esgarro, puede aumentar hasta 30 % el diagnóstico en casos de baciloscopía negativa. Se requiere entre 10 y 100 bacilos para establecer el diagnóstico definitivo, y demora entre 6-8 semanas para la obtención del resultado cuando utilizado un medio de cultivo sólido. En casos de medios de cultivo líquidos, el tiempo es menor, variando entre 5-12 días si es positivo, y 42 días si es negativo. El método de cultivo confirma la presencia de micobacterias, siendo necesario la identificación de la especie a través de métodos bioquímicos e fenotípicos o por técnicas moleculares para el diagnóstico definitivo de TB.<sup>34, 35</sup> En determinados casos, la cultura es realizada en conjunto con la prueba de sensibilidad microbiana para los fármacos: estreptomina, isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z). Cuando existe resistencia multidroga son testados fármacos de segunda línea de tratamiento.<sup>35</sup>

### 1.8.2 Baciloscopía

El examen microscópico directo o baciloscopía directa, es un examen tradicional realizado con 2 muestras de esputo, para el diagnóstico de TB pulmonar. A pesar de ser una técnica relativamente rápida, simple y económica, presenta una sensibilidad menor que el cultivo, especialmente en pacientes VIH positivos, la cual llega a ser en torno de 57 %.<sup>34, 35</sup> No obstante, la baciloscopía del esputo en adultos VIH negativos, permite detectar del 60-80 % de los casos de TB pulmonar, hecho este muy importante pues justamente los pacientes con baciloscopía positiva son los que mantienen la cadena de transmisión.<sup>40</sup> En Brasil, la detección del bacilo por el método de Ziehl-Nielsen, constituye la técnica más utilizada. Es posible realizar baciloscopía directa de otros fluidos corporales cuando existe sospecha clínica de TB extrapulmonar.<sup>35</sup>

### **1.8.3 Diagnóstico histopatológico**

La identificación histológica en tejidos pulmonares y extra-pulmonares del granuloma con necrosis por caseificación es compatible con una etiología tuberculosa. Ante la presencia de granulomas sin necrosis por caseificación, debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como sarcoidosis y silicosis, las cuales tienen un comportamiento granulomatoso similar a la TB. En los pacientes con inmunodeficiencia, como en los VIH positivos, los hallazgos histopatológicos pueden variar desde una inflamación granulomatosa típica, escasos granulomas, hasta la ausencia de estos, lo cual dependerá del grado de inmunodepresión presentada.<sup>35</sup>

### **1.8.4 Test rápido molecular (TRM-TB)**

Otra técnica de avanzada, actualmente utilizada en el diagnóstico y detección de sensibilidad a los fármacos anti-tuberculosos, es el test rápido molecular para tuberculosis (TRM-TB, GeneXpert®), el cual es un método de amplificación de ácidos nucleicos que auxilia en la detección del ADN del MTB, y que a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, puede detectar las cepas resistentes a la rifampicina en aproximadamente 2 horas con solo una muestra de esputo. La sensibilidad de esta técnica es superior a la baciloscopía, llegando a ser de 90% para la detección del ADN del MTB, y de 95 % para determinación de resistencia a la rifampicina. La misma puede ser usada también para el diagnóstico de TB extra-pulmonar en muestras de ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo y otros tejidos, aunque su sensibilidad es menor en estos casos, por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico de TB.<sup>35</sup>

### **1.8.5 Adenosin deamidasa**

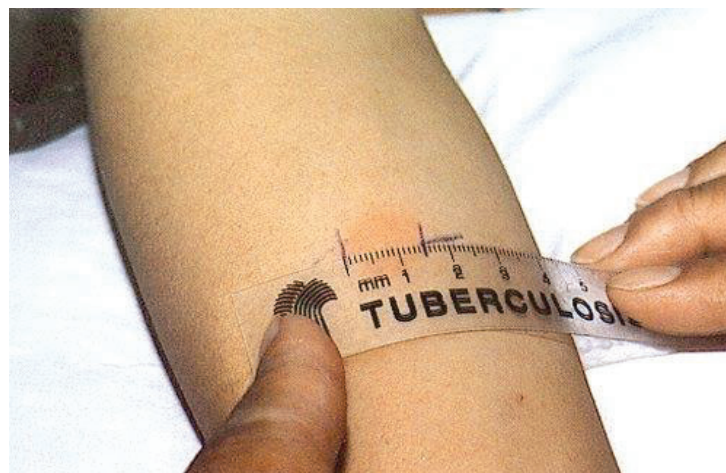
Este método colorimétrico auxilia en el diagnóstico de la TB activa a través de la detección de la adenosina deaminasa (ADA), una enzima intracelular particularmente presente en los linfocitos T activados durante la infección micobacteriana. Esta prueba es realizada en los fluidos corporales tales como: líquido pleural, cefalorraquídeo,

pericárdico e ascitis, presentando una sensibilidad elevada para el diagnóstico de la TB pleural, encontrándose un aumento de la actividad de la ADA.<sup>35</sup>

## 1.8.6 Técnicas indirectas de respuesta inmunológica al MTB

### 1.8.6.1 Prueba de la tuberculina

La PT constituye una de las pruebas más utilizadas a nivel mundial para auxiliar el diagnóstico de la TB pulmonar y extra-pulmonar. La misma ha sido empleada en la práctica médica desde hace más de 100 años, constituyendo el método estandarizado para el diagnóstico de la ITBL, auxiliando también el diagnóstico de la TB activa en infantes.<sup>107-109</sup> Esta prueba *in vivo* consiste en una reacción de hipersensibilidad tardía a la inoculación intradérmica del PPD. En Brasil, la tuberculina utilizada es el PPD RT-23, siendo aplicada 2 UT (0,1 ml) en la cara ventral del antebrazo y su lectura es realizada a las 48-72h de la inoculación, midiéndose el diámetro transversal en mm de la induración palpable.<sup>35</sup> (Figura 14).



**Figura 14. Imagen de la prueba de la tuberculina positiva.**

Fuente: Anales de Pediatría (Barcelona). 2003<sup>109</sup>

De acuerdo con las normas del CDC, del inglés “*Centers for Disease Control and Prevention*”, <sup>107</sup> la interpretación de la PT está estratificada por riesgo y es interpretada de la siguiente forma:

**Cuadro 3. Interpretación de la prueba de tuberculina, estratificado por grupos de riesgo según las normas del CDC**

Resultado de la PT	Interpretación
-Reacción de 5 mm o más	Se considera positiva para contactos cercanos de casos de TB; personas inmunosuprimidas, en particular personas infectadas por el VIH, trasplantados; individuos con evidencia clínica o radiográfica de tuberculosis actual o en el pasado; y pacientes que reciben agentes bloqueadores de TNF o terapia prolongada con corticoide oral en dosis superiores a 15 mg/día
-Reacción $\geq 10$ mm	Se considera positiva en personas con riesgo aumentado para ITBL (p. ej., nacidos en países con alta incidencia de TB, abuso de drogas, riesgo de exposición ocupacional a la TB) y en personas con factores de riesgo médico que aumentan la probabilidad de progresión de ITBL a TB (silicosis, diabetes mellitus, enfermedad renal severa, ciertos tipos de cáncer y de enfermedades intestinales). Infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo. También se considera positivo en niños menores de 5 años
Reacción de 15 mm o más	Se considera positivo para todas las demás personas sin factores de riesgo conocidos para TB

Cuadro adaptado de la referencia 107

A pesar de que la PT continua siendo la prueba más utilizada para el diagnóstico de la ITBL, la misma presenta numerosas limitaciones, las cuales son mencionadas a continuación:

- a) Presencia de falsos-positivos en pacientes vacunados con la BCG: Es posible afirmar que a pesar de que la PT presenta una alta especificidad (97%), pueden existir resultados falsos-positivos, especialmente cuando la inmunización o re-vacunación con la BCG ocurre después del primer año de



vida, pudiendo producirse reacciones más frecuentes, persistentes y más grandes. La probabilidad de resultados falsos positivos de la PT disminuye si transcurridos 10 años o más de la vacunación con la BCG; esto significa que los adolescentes o adultos que fueron vacunados en la infancia y que presentan una PT = 10mm, es poco probable que se trate de un falso-positivo relacionado a la vacuna.<sup>35, 108</sup> En Brasil la cobertura con la BCG es universal, siendo administrada en los primeros días de vida.<sup>35</sup> También es posible observar la presencia de falsos positivos en individuos infectados por otras micobacterias no tuberculosas (MNT). Este hecho, aunque infrecuente, debe tenerse en cuenta especialmente en poblaciones con baja prevalencia de infección tuberculosa y PT positiva.<sup>35, 108</sup> Errores de aplicación y lectura, así como exceso de antígeno pueden también resultar en falsos-positivos.<sup>35</sup>

- b) Presencia de falsos-negativos: La PT presenta una sensibilidad alrededor del 77%, siendo que las reacciones falso-negativas pueden ocurrir hasta en un 23% en determinadas circunstancias, tales como: TB grave o diseminada, infecciones virales, bacterianas o fúngicas agudas, neoplasias especialmente de cabeza, cuello y enfermedades linfoproliferativas. También estados de inmunodepresión avanzada (SIDA, uso de corticoides, uso de quimioterapia y otros inmunosupresores), desnutrición, Diabetes Mellitus, insuficiencia renal y otros disturbios metabólicos. También en caso de embarazo, niños menores de 3 meses de vida y ancianos mayores de 65 años; así como vacunación con virus vivos en un período menor de 15 días, tuberculina mal conservada e inexperiencia en la aplicación y lectura de la prueba. Estados febriles durante o posterior a la PT y deshidratación severa también pueden provocar falsos-negativos.<sup>35</sup>
- c) Necesidad de retorno para lectura de la prueba: constituye una limitación, pues existe la posibilidad del paciente no retornar para lectura de la PT.<sup>35</sup>

### 1.8.6.2 Ensayos de liberación de interferón gamma

Los ensayos de liberación de interferón gamma en muestras de sangre han mostrado ser excelentes herramientas para auxiliar el diagnóstico de la ITBL. Con el descubrimiento de las proteínas inmunogénicas específicas para el MTB, codificadas en la región de diferencia 1 (RD-1) del genoma tuberculoso: ESAT-6, CFP-10 (*culture filtrate protein 10-kDa*) y TB 7.7, fue posible el desarrollo de técnicas más específicas y con menos limitaciones que la PT. Estos péptidos antigénicos que simulan proteínas micobacterianas, están ausentes en la vacuna BCG y en la mayoría de las MNT, a excepción del *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*, confiriéndole al IGRA una especificidad mayor que la PT.<sup>110</sup>

Actualmente existen dos tipos de IGRAs comercializados internacionalmente: QuantiFERON GOLD In-Tube (QFT-GIT; Cellestis, Carnegie, VIC, Australia), y T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido); ambos utilizan sangre periférica y son aprobados por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*), Health Canadá y el Comité Europeo. Sin embargo, apenas el QTF-GIT posee registro en Brasil. El QFT-GIT cuantifica los niveles de IF $\gamma$  secretados por los linfocitos T de memoria, después de la estimulación con los antígenos específicos del MTB, a través del método inmunoenzimático ELISA. Por su parte el TB-SPOT utiliza un método inmunoenzimático simplificado (ELISPOT), el cual cuantifica las células T efectoras específicas después de ser activadas por los antígenos tuberculosos.<sup>110</sup>

Además de las ventajas descritas anteriormente, el IGRA no presenta viés de lectura observado en la PT. Al ser un método ex-vivo, no son observados efectos adversos relacionados a los antígenos tuberculosos, no requiriendo de una segunda visita para el análisis de los resultados.<sup>110</sup> Las principales desventajas de esta prueba consisten el alto costo, la necesidad de un laboratorio sofisticado, el manejo cuidadoso de la muestra de sangre para mantener la viabilidad de los linfocitos, además de la variabilidad de resultados en un mismo paciente.<sup>110</sup>

El resultado del IGRA puede ser interpretado de tres formas diferentes: positivo, si la concentración de IF $\gamma$  liberada durante la exposición a los antígenos del MTB menos la concentración de IF $\gamma$  en el control negativo (valor nulo) es  $\geq 0,35$  UI/ml y



$\geq 25\%$  del control negativo, con resultado del control negativo  $\leq 8,0$  UI/ml. Se interpreta como negativo si la concentración de IF $\gamma$  en la muestra es  $< 0,35$  UI/ml o si es  $\geq 0,35$  UI/ml y  $< 25\%$  del control negativo. Se considera un resultado indeterminado, cuando el control negativo es superior a  $8,0$  UI/ml o el control positivo es  $< 0,5$  UI/ml.<sup>111</sup> Los resultados indeterminados pueden ser secundarios a un recuento linfocitario bajo o a una actividad disminuida de estos, como sucede en enfermedades debilitantes (VIH y cáncer), así como en caso de terapias inmunosupresoras prolongadas.<sup>35</sup>

Así como la PT, el IGRA no puede diferenciar una infección reciente de una antigua, como tampoco puede diferenciar entre la TB enfermedad y la TB latente. El hecho de presentar una PT o/y IGRA positivos puede significar la presencia de una infección latente o de una enfermedad activa, o la presencia de una memoria inmunológica persistente como consecuencia a la exposición al bacilo tuberculoso.<sup>110</sup>

### 1.8.7 Técnicas de imágenes

Las técnicas de imágenes como la Rx y la TC de tórax son ampliamente utilizadas para el diagnóstico de la TB pulmonar. La Rx de tórax constituye el método más utilizado para la evaluación inicial y seguimiento de pacientes con sospecha clínica de TB pulmonar debido a su accesibilidad y costo. Es posible detectar a través de la misma: cavitaciones, nódulos, derrame pleural, masas, entre otras alteraciones, indicativas de actividad de la enfermedad.<sup>35,112</sup> La TC de tórax, constituye una técnica mucho más sensible para la detección de determinadas lesiones como: linfadenopatías, diseminación broncogénica, y TB abdominal, definiendo con mayor precisión la presencia o no de actividad de la infección. En casos de TB pulmonar miliar, esta técnica consigue detectar lesiones antes de que se tornen radiográficamente visibles. Por su parte, la TC con emisión de positrones (PET/CT) es más utilizada para la diferenciación de malignidad/benignidad, especialmente en casos de tuberculoma, además de resultar muy útil para monitorear la respuesta terapéutica en casos de TB extra-pulmonar o TB-MDR. En cuanto a la resonancia magnética nuclear (RMN), esta es indicada preferentemente en casos de TB extra-pulmonar del SNC y espondilitis tuberculosa.<sup>113</sup>

### **1.8.8 Diagnóstico de la tuberculosis ocular**

Actualmente el diagnóstico de la TB ocular representa un verdadero desafío. Las técnicas de diagnóstico definitivo tales como cultura, biopsia y PCR de los fluidos y tejidos intraoculares, presentan baja sensibilidad debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad ocular. Además de que estas técnicas son reservadas para casos especiales debido al carácter invasivo de las mismas. Por tal motivo, el diagnóstico de la TBO resulta presumido la mayoría de las veces, pues aún cuando es realizada la confirmación diagnóstica en otras estructuras extra-oculares, si no es detectado el bacilo tuberculoso en los fluidos o tejidos oculares no es posible establecer el diagnóstico definitivo.<sup>46</sup>

A pesar de que la mayoría de las técnicas actuales presentan una sensibilidad menor cuando aplicadas a la TBO, el diagnóstico presumido es generalmente realizado considerando las características clínicas de la inflamación ocular, el resultado positivo de la PT y/o IGRA y la presencia de exámenes de imágenes (Rx y/o TC de tórax) con alteraciones compatibles con TB pulmonar activa o cicatrizada; también es evaluada la respuesta terapéutica al tratamiento antituberculoso como criterio diagnóstico de la TBO presumida.<sup>46, 116</sup>

### **1.9 Tratamiento de la tuberculosis**

El MS de Brasil preconiza una ATT estandarizada, y directamente observada, compuesta por dos fases. En la primera fase, conocida como fase de ataque o intensiva, es utilizada la asociación de cuatro fármacos altamente bactericidas: rifampicina, isoniazida, pirazinamina y etambutol, siendo administrada la combinación de RHZE (150/75/400/275 mg) en dosis fijas combinadas los primeros 2 meses, con el objetivo principal de disminuir la carga bacilar y consecuentemente la transmisión de la enfermedad. En la otra fase, conocida como fase de mantenimiento, es utilizada la combinación de RH (300/150 mg o 150/75 mg) en dosis fija, cuya duración dependerá de la forma clínica presentada. Son utilizados dos fármacos, con el objetivo de eliminar los bacilos persistentes, evitando posibles recurrencias.

En adultos y adolescentes ( $\geq 10$  años), el esquema básico de tratamiento en la TB pulmonar y extra-pulmonar (con excepción de la TB meningoencefálica y osteoarticular) tiene una duración de 6 meses. En las formas de TB meningoencefálicas y osteoarticular, la duración del tratamiento es de 12 meses, siendo extendida la combinación de RH para 10 meses.<sup>35</sup>

En la TB infantil, el tratamiento básico está constituido por todas las medicaciones utilizadas para adultos y adolescentes, exceptuando el etambutol, con una duración igual a la descrita anteriormente para cada forma clínica de presentación.<sup>35</sup>

En los pacientes HIV positivos son seguidas las mismas recomendaciones de tratamiento anteriormente mencionadas, tanto en los fármacos a ser utilizados como en la duración del tratamiento. En estos pacientes existe un mayor riesgo de efectos adversos secundarios a la interacción medicamentosa con la terapia antirretroviral (TARV), además de que es más frecuente el fracaso terapéutico, resistencia a la ATT y recidiva de la enfermedad.<sup>35</sup>

En las embarazadas también es indicado el tratamiento clásico, recomendándose la adición de piridoxina (50mg/día), debido al riesgo de neurotoxicidad fetal asociado a la isoniazida.<sup>35</sup>

Existen esquemas terapéuticos especiales en casos de toxicidad, intolerancia, imposibilidad de uso de esquema básico, fracaso terapéutico por resistencia y resistencia comprobada; en los cuales son utilizados fármacos tales como: estreptomina, levofloxacino, etionamida, capreomicina, entre otros, requiriéndose de un período mayor de tratamiento y un seguimiento en centros especializados e inclusive hospitalización.<sup>35</sup>

### **1.9.1 Tratamiento de la tuberculosis ocular**

Actualmente, a pesar de todos los esfuerzos para estandarización del tratamiento de la TBO por parte de la comunidad científica internacional, no existe consenso en relación a los esquemas a ser utilizados ni en la duración de los mismos. Según las directrices del MS de Brasil, son indicados 6 meses de tratamiento básico

para formas extra-pulmonares (exceptuando los casos de TB meningoencefálica y osteoarticular) como descrito anteriormente, utilizando la combinación de RHZE durante los dos primeros meses, seguidos de RH los restantes 4 meses.<sup>35</sup> No obstante, es reconocida la prescripción de 9 meses o más de tratamiento por una gran parte de los especialistas a nivel mundial.<sup>114, 115</sup> De esta forma es extendida la fase de mantenimiento con RH por un período de 7 meses o más, con la finalidad de disminuir las recurrencias y evitar complicaciones secundarias a la TBO. Vale la pena resaltar que tampoco existe una guía de tratamiento en casos de recurrencias de la inflamación ocular secundaria a TB.<sup>116</sup>

Otro aspecto de controversia general es el uso asociado de corticoide sistémico e intra/periocular durante la ATT. En determinadas manifestaciones clínicas de la TBO tales como vasculitis oclusivas, progresión de la coroiditis serpiginosa-like, uveitis difusa o complicaciones como edema macular, generalmente son indicados estas formas de tratamiento, con el objetivo de minimizar las complicaciones secundarias al proceso inflamatorio. A pesar de estas indicaciones específicas, no existe una guía de tratamiento estandarizada para el uso de corticoide en casos de TBO.<sup>116</sup>

### **1.9.2 Reacciones adversas**

Un aspecto importante a considerar son las reacciones adversas a medicamentos (RAM) secundarias a la ATT. De forma general, la mayoría de los pacientes consigue completar el tratamiento sin presentar reacciones adversas relevantes, siendo las reacciones menores las más frecuentes. Estas ocurren en alrededor del 5% al 20% de los pacientes y son definidas como aquellas en que no es necesario un cambio inmediato del tratamiento estandarizado, pudiendo ser tratadas en la unidad básica de salud. Las principales reacciones adversas menores son: epigastralgia, náusea, vómitos, dolor abdominal, artralgia o artritis, neuropatía periférica, cefalea y alteración del comportamiento, prurito cutáneo, fiebre, entre otras. Las reacciones mayores ocurren con menor frecuencia (2%- 8%), y son aquellas que implican la modificación o interrupción del tratamiento, requiriendo en ocasiones una atención especializada en centros de referencia. Entre los principales eventos adversos

mayores reportados se encuentran exantema, hipoacusia, hepatotoxicidad, vértigo, nistagmo, neuritis óptica, alteraciones hematológicas, nefritis intersticial, rabdomiolisis e insuficiencia renal.<sup>35</sup>

Las interacciones medicamentosas deben ser cuidadosamente evaluadas, especialmente en pacientes diabéticos, VIH positivos y con historia de hepatopatía previa. En los pacientes diabéticos, la enfermedad *per se* provoca un retardo en la respuesta terapéutica y los fármacos antituberculosos utilizados, entre ellos la rifampicina, constituye un potente inductor del complejo enzimático P450, acelerando el metabolismo de la mayoría de los hipoglicemiantes orales. Por otro lado, la isoniazida disminuye el metabolismo de la metformina. Por tal motivo es necesario un control bien estricto de los pacientes con Diabetes Mellitus que realizan tratamiento para TB. En los pacientes VIH positivos, son frecuentes las interacciones medicamentosas entre los fármacos antirretrovirales, la ATT y las medicaciones específicas para las infecciones oportunistas, siendo mayor la frecuencia de eventos adversos graves que requieren de la interrupción de la ATT. Con el objetivo de minimizar estas interacciones medicamentosas y consecuentemente la presencia de eventos adversos graves, en pacientes vírgenes de TARV con linfocitos T CD4+ < 50 céls/ mm<sup>3</sup>, es recomendado el inicio de la TARV dos semanas después de inicio de la ATT. En los pacientes con CD4 ≥ 50 céls/mm<sup>3</sup>, debe iniciarse la TARV durante la fase de mantenimiento de la TB (8ª semana).<sup>35</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA DE LA INVESTIGACIÓN

---

## 2. Justificativa de la investigación

La TB representa una enfermedad milenaria con una importante repercusión sobre los índices de mortalidad reportados anualmente a nivel mundial. Debido a la negligencia existente en determinadas poblaciones vulnerables, la pandemia del VIH y más recientemente de SARS-Covid-2, así como el surgimiento de la TB-MDR, continúa siendo difícil su erradicación a pesar de la existencia de tratamiento curativo desde hace más de 80 años.<sup>117</sup>

La afectación ocular secundaria a la TB representa una gran preocupación, debido a las devastadoras consecuencias que la enfermedad puede causar en la visión. La enfermedad puede afectar cualquier parte del sistema visual y sus anexos, presentando manifestaciones clínicas muy diversas y que imitan cualquier forma de inflamación ocular.<sup>46</sup>

El diagnóstico de la TBO constituye un verdadero desafío, no solo por la heterogeneidad de las presentaciones clínicas, sino también por la falta de consenso en los criterios diagnósticos de la enfermedad, así como la inexistencia de pruebas no invasivas para tejidos oculares, por lo que el diagnóstico resulta generalmente presumido.<sup>46, 86</sup> Por otra parte, la aplicación de técnicas, tales como el IGRA, junto con la PT, han mostrado ser cada vez más útiles para el diagnóstico de la TBO presumida si utilizadas de forma racional.<sup>116</sup> Un diagnóstico incorrecto de la TBO representa un dilema a lo largo de la vida del paciente, especialmente si utilizada terapia inmunosupresora prolongada, la cual aumenta el riesgo de complicaciones oculares, incluyendo la ceguera. Por otro lado, un tratamiento antituberculoso desnecesario, representa un riesgo importante de toxicidad.

La amplia heterogeneidad en la duración y en los esquemas de tratamiento antituberculoso utilizados en la TBO, tanto en lugares endémicos como no endémicos, continúan siendo un tema bastante controvertido en la comunidad médica internacional, no existiendo un consenso aún en los días de hoy.<sup>65</sup>

Debido a las razones antes mencionadas, resulta necesaria la realización de estudios que busquen una mejor comprensión del diagnóstico y tratamiento de la TBO.

### 3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

---



### **3. Hipótesis de la investigación**

La TB en Brasil es altamente prevalente, con una media de 70 mil nuevos casos reportados cada año. <sup>118</sup> Las formas extra-pulmonares de esta enfermedad, aunque consideradas raras, resultan de difícil diagnóstico y tratamiento. Por tal motivo fueron planteadas las siguientes hipótesis de investigación relacionadas a la TBO:

1. Existe poco consenso en relación al diagnóstico y tratamiento de la TBO entre especialistas brasileños.
2. La aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico, entre ellas el IGRAs, ayudan a mejorar el diagnóstico de la TBO presumida evitando tratamientos desnecesarios.
3. La terapia antituberculosa en los pacientes con TBO presumida reduce o elimina el número de recurrencias y mejora el pronóstico visual de estos.

## 4. OBJETIVOS

---

## 4 Objetivos

De acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo, el objetivo general de la presente investigación es el de profundizar en la comprensión y conocimiento de los aspectos esenciales de tipo traslacional (epidemiológico) y clínico (clínica de diagnóstico, tratamiento y pronóstico) relativos a la tuberculosis ocular.

Para ello se establece los siguientes objetivos específicos:

1. Describir y analizar el consenso existente sobre el diagnóstico y tratamiento de la uveítis tuberculosa por los especialistas brasileños.
2. Identificar y describir los diferentes factores epidemiológicos y de riesgo para la tuberculosis ocular.
3. Describir las características clínicas y relacionadas al tratamiento, incluyendo la frecuencia de recidivas postratamiento para la tuberculosis ocular.
4. Evaluar la especificidad y sensibilidad del IGRA, asociado a la PT como complemento para el diagnóstico de la tuberculosis ocular presumida.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

## **5.1 Aprobación por el Comité de ética en investigación**

Este estudio cumplió con los requisitos éticos propuestos por la Resolución 466/12 del Consejo Nacional de Salud de Brasil, <sup>119</sup> que establece normas y lineamientos regulatorios para la investigación con seres humanos, así como con los preceptos encontrados en la Declaración de Helsinki. <sup>120</sup> El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación (CEP) de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP), protocolo 9/2015, bajo el número 945.294.

## **5.2 Clasificación del estudio**

Este proyecto de investigación consta de dos subproyectos:

I- Encuesta online descriptiva

II- Estudio clínico prospectivo, analítico y observacional.

### **5.2.1 Encuesta online**

Este estudio fue desarrollado mediante la aplicación de un cuestionario online semiabierto, elaborado por los investigadores. Los participantes fueron especialistas miembros de la Sociedad Brasileña de Uveítis (SBU; <http://www.uveitesbrasil.com.br/>), con cinco años o más de experiencia en el campo de la inflamación intraocular, los cuales recibieron una carta de invitación electrónica para participar en el estudio. Se incluyó en la carta de invitación, un enlace con instrucciones específicas para responder la encuesta, utilizándose la plataforma SurveyMonkey. Este sub-proyecto no involucró maniobras intervencionistas y abordó principalmente los protocolos de diagnóstico y tratamiento comúnmente utilizados por los especialistas brasileños en la TBU.

### **5.2.2 Estudio prospectivo, analítico y observacional**

La segunda investigación consistió en un estudio de cohorte, prospectivo, analítico-observacional, relacionado a los aspectos de la presentación clínica de la

TBO y la implicación de nuevos enfoques para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Antes de realizar cualquier procedimiento relacionado al estudio, los pacientes incluidos fueron informados en detalle sobre los objetivos y propósitos de la investigación, siendo registrado a través del consentimiento libre y esclarecido (TCLE: del portugués termo de consentimento livre e esclarecido) de los mismos.

Todos los procedimientos realizados a los pacientes durante la investigación, fueron llevados a cabo bajo estricta supervisión especializada. Las informaciones generales y datos clínicos de los pacientes fueron recogidas en una base de datos elaborada específicamente para el estudio.

### **5.2.2.1 Local del estudio**

El reclutamiento de los pacientes fue realizado de las consultas externas del Sector de Uveítis / SIDA y Servicio de Emergencia del Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales de la Escuela Paulista de Medicina (EPM) - UNIFESP, según los criterios de elegibilidad.

### **5.2.2.2 Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes con inflamación ocular activa de ambos sexos y edad  $\geq 18$  años
- ✓ Diagnóstico etiológico previamente no clasificado (inflamación ocular no afiliada o idiopática)
- ✓ Signos inflamatorios activos en términos de células de cámara anterior  $\geq 0,5+$ , células vítreas  $\geq 0,5+$ , o vasculitis retiniana activa, o lesiones coriorretinianas activas, determinadas por los criterios SUN <sup>121</sup>
- ✓ Uveítis anterior (granulomatosa o no granulomatosa) con o sin nódulos en el iris o granuloma del cuerpo ciliar; uveítis intermedia (granulomatosa o no granulomatosa con exudados en la pars plana o úvea periférica con bolas de nieve); uveítis posterior o panuveítis, tubérculo coroideo o granuloma coroideo, o absceso subretiniano o coroiditis o retinitis de tipo serpiginoso o vasculitis retiniana o neurorretinitis o neuritis óptica u oftalmitis endógena o panoftalmitis o

escleritis.<sup>46, 86</sup> Pacientes con queratitis intersticial o queratouveítis o afectación orbitaria con alta sospecha de tuberculosis, también fueron incluidos

- ✓ Uveítis de evolución crónica o persistente, según SUN <sup>121</sup>

### 5.2.2.3 Criterios de exclusión

- ✓ Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- ✓ Pacientes que ya reciben terapia anti-TB o drogas afines
- ✓ Alergia o intolerancia conocida a la ATT
- ✓ Pacientes con neuropatía óptica, enfermedad hepática o enfermedad renal
- ✓ Esteroides en dosis diaria  $\geq 10$  mg y uso de cualquier fármaco inmunosupresor, fueron considerados significativos si tomados durante los tres meses anteriores a la realización de la PT y/ o IGRA

### 5.2.2.4 Definición de los grupos de estudio

- ✓ **Grupo tratado con terapia antituberculosa (grupo ATT):** Los pacientes con hallazgos oculares altamente sugestivos de TBO según los criterios de Gupta et al. <sup>46</sup> y del grupo COTS, <sup>86</sup> que presentaron al menos un examen positivo de la PT o IGRA, con exclusión de otras causas infecciosas y no infecciosas de inflamación ocular recibieron terapia antituberculosa.
- ✓ **Grupo no tratados con terapia antituberculosa (grupo no ATT):** Pacientes con PT y/o IGRA negativos, cuyas características clínicas fueron consideradas por el investigador como no relacionadas a la TBO.

### 5.2.2.5 Criterios de exclusión durante el seguimiento clínico

- ✓ Pacientes que recibieron ATT por un tiempo menor de 6 meses
- ✓ Pacientes acompañados por un tiempo menor de 6 meses después de completar la ATT
- ✓ Pacientes con dos resultados indeterminados de IGRA

### 5.2.2.6 Procedimientos realizados después de la información adecuada a los pacientes y la firma del TCLE

- ✓ Determinación de la agudeza visual mejor corregida (MAVC) a través de la cartilla ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), siendo realizada en todas las visitas programadas
- ✓ Registro de la presión intraocular (PIO) por tonometría de Goldmann, realizada en cada visita
- ✓ Examen del segmento anterior con lámpara de hendidura y cuantificación de la reacción inflamatoria en el segmento anterior según criterios SUN <sup>121</sup>
- ✓ Examen del segmento posterior con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta con cuantificación de la reacción inflamatoria en el segmento posterior según criterios SUN <sup>121</sup>
- ✓ Angiografía fluoresceínica (AGF) y tomografía de coherencia óptica (OCT), dependiendo de cada caso
- ✓ Prueba intradérmica con PPD, IGRA, Rx y/o TC de tórax
- ✓ Pruebas serológicas para detección de VIH, sífilis
- ✓ Pruebas reumatológicas (PCR, ANA, ANCA, entre otras) e infecciosas (toxoplasmosis, serología para virus: herpes simples, zóster y citomegalovirus) en dependencia de las características clínicas de la inflamación ocular y a criterio del investigador
- ✓ Examen físico completo y muestreo de sangre periférica para estudio metabólico
- ✓ Tratamiento anti-TB específico: RHZE (10 mg / kg - 5mg / kg - 25mg / kg - 15mg / kg día respectivamente) durante los dos primeros meses y posteriormente RH durante el resto del tratamiento, con una duración total de 9 a 12 meses, en dependencia de la respuesta terapéutica del paciente y criterio del especialista
- ✓ Tratamiento con prednisona 0,5-1 mg/kg/día en régimen decreciente en pacientes con componente inflamatorio importante que justifique su utilización, tales como: panuveítis, vasculitis retiniana oclusiva, uveítis posterior con vitritis moderada a severa, desprendimiento seroso de retina y edema macular



- ✓ En casos de empeoramiento clínico durante el tratamiento con RHZE (efecto paradójico o reacción de Jarisch-Herxheimer): prednisona oral a 0,5-1 mg/Kg/día con reducción gradual de acuerdo con la respuesta individual
- ✓ Monitorización regular de la función hepática (ALT, AST, GGT), renal (urea y creatinina), hematología (hemograma con recuento de plaquetas), según la recomendación estándar
- ✓ Perimetría computarizada (campo visual: 24.2) durante el segundo mes de tratamiento, y si es necesario, en el sexto mes durante el esquema de ATT
- ✓ Piridoxina: 50mg / día en los casos en que se presenten síntomas colaterales a la ATT, como parestesias periféricas

Todos los procedimientos, realizados en cada visita, fueron registrados en la planilla de recolección de datos.

### **5.2.2.7 Prueba de tuberculina e IGRA**

La prueba de tuberculina fue realizada por personal capacitado mediante la técnica de Mantoux, a través de una inyección intradérmica de 2 TU (unidades de tuberculina: PPD en 0,1 mL (RT23 SSI-2 TU / 0,1 mL; Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca), administrada en el antebrazo medio. La induración transversal se midió después de 48-72 horas de realizada la aplicación. De acuerdo con las guías del CDC, el corte de 10 mm se consideró como positivo para la indicación de ATT.<sup>109</sup> La prueba tuberculínica fue realizada después de la extracción de sangre para ejecución del test IGRA.

En relación al test IGRA, durante el estudio se utilizaron dos generaciones diferentes: el QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) y el QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-PLUS) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia). En 2017, se aprobó el QFT-PLUS de cuarta generación para reemplazar QFT-GIT. Los resultados positivos se interpretaron siguiendo las recomendaciones del fabricante: el valor del antígeno TB menos el valor del control negativo debe ser  $\geq$  a 0,35 UI / mL<sup>111</sup> como descrito anteriormente.

### **5.2.2.8 Radiografía y tomografía computarizada de tórax**

Fue realizada Rx de tórax con proyección postero-anterior y lateral en todos los pacientes incluidos en el estudio, con el objetivo de detectar signos de TB pulmonar activa o cicatrizada. Se consideró como hallazgos radiológicos anormales si observados los siguientes signos sugestivos de la enfermedad: nódulos periféricos, linfonomegalia mediastinal, consolidaciones segmentarias o lobares, opacidades retículo-micronodulares difusas, micronódulos satélites y/o ganglios mediastinales calcificados de interés clínico, entre otros.<sup>112, 113, 122</sup> La Rx fue considerada normal en ausencia de estos signos. En relación a la TC de tórax, la misma fue indicada a criterio del investigador, con el objetivo de detectar alteraciones pulmonares relacionadas a la TB, no visibles a la Rx de tórax.

### **5.2.2.9 Datos epidemiológicos**

Todos los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento para TB, se les aplicó un cuestionario dirigido, indagando sobre:

- ✓ El origen geográfico,
- ✓ Historia de vacunación con BCG
- ✓ Consumo de cigarro y alcohol
- ✓ Status inmunológico (HIV positivo o negativo)
- ✓ Edad de la primera crisis de inflamación ocular
- ✓ Tiempo de evolución clínica de la enfermedad ocular
- ✓ Contacto previo con TB pulmonar o extra-pulmonar
- ✓ Diagnóstico previo de TB pulmonar o extra-pulmonar
- ✓ Tratamiento previo para TB
- ✓ Uso de corticoide oral y/o tópico e inmunosupresores
- ✓ Enfermedades previas y tratamiento realizado

### **5.2.2.10 Respuesta al tratamiento antituberculoso**

Los criterios utilizados para evaluar la respuesta a la ATT fueron los definidos por el grupo COTS.<sup>76, 86</sup> Se consideró criterio de remisión de la TBO cuando la enfermedad se mantuvo inactiva (grado 0 de células/ sin inflamación) durante al menos 3 meses después de completar la ATT. El criterio de cura fue considerado cuando no hubo actividad inflamatoria (grado 0 de células / sin inflamación) durante al menos 24 meses después de haber realizado la ATT de forma completa.<sup>76</sup>

El fracaso del tratamiento se definió como una inflamación persistente o recurrente dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la ATT, así como la incapacidad para reducir los corticosteroides orales a <10 mg o los esteroides tópicos a menos de dos veces al día, o el uso de agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides.<sup>95</sup>

### **5.2.2.11 Programación de las visitas**

La evaluación de los pacientes incluidos en la investigación fue realizada con la periodicidad y regularidad determinada en el protocolo del estudio (semanalmente durante el primer mes, no superior a 30 días, para los próximos 5 meses y no superior a 60 días, durante el resto del período). Sin embargo, la periodicidad de las visitas y la duración del tratamiento fueron realizadas de forma individualizada de acuerdo con la evolución clínica de los participantes del estudio.

## **5.3 Forma de análisis de los resultados**

La recolección y análisis de los datos obtenidos contó con el apoyo técnico del Sector de Investigación Clínica (Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, EPM-UNIFESP). Los datos del estudio (cualitativos y cuantitativos) fueron insertados en un archivo de datos EXCEL (Microsoft Office 2010) para su posterior análisis usando el software estadístico (R versión 3.4.0), contando con la colaboración de personal cualificado para tal.

### **5.3.1 Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue realizado usando pruebas específicas para cada tipo de variable. Las variables cualitativas fueron analizadas usando testes de Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas fueron analizadas con métodos como Teste de Student y/o ANOVA, dependiendo del número de grupos involucrados. En casos de desviación grande de los criterios de normalidad, fueron utilizados testes no paramétricos como los testes de Friedman y/o U de Mann-Whitney.

Para el análisis de la correspondencia entre variables fue utilizado el método de correlación de Pearson. Para estimar la sensibilidad/especificidad de las técnicas de diagnóstico de PT e IGRA, fueron aplicados métodos de regresión logística.

**6. RESULTADOS**

---

## **6.1 Resultados de la encuesta a los especialistas brasileños**

### **6.1.1 Información de los participantes y epidemiología de la TBU**

Un total de 169 miembros de la SBU fueron convidados a participar de la encuesta electrónica sobre uveítis tuberculosa. De ellos, 78 (46,1%) especialistas aceptaron la invitación, siendo que 44 (56,4%) respondieron la encuesta de forma completa y 34 (43,6%) especialistas contestaron al menos el 85% de las preguntas. Cuarenta (51,3 %) participantes tenían 10 años o más experiencia en uveítis.

Según los resultados de la encuesta, cada especialista en uveítis (n=78) evalúa en media 5,6 pacientes con TBU anualmente. Cincuenta y nueve (75,6%) participantes informaron que menos del 25% de los pacientes con TBU evaluados en 1 año son VIH positivos.

También fueron encuestados sobre la existencia de diferencias entre los grupos sociales y étnicos de los pacientes atendidos con TBU, siendo que 44 (56,4%) especialistas reconocieron la presencia de estas diferencias. El contacto directo con personas con TB pulmonar, así como la exposición de profesionales de la salud, fueron identificados como factores de riesgo en la patogenia de la TBU por 69 (88,5%) y 53 (67,9%) especialistas respectivamente. Resulta interesante que 19 (24,3%) participantes ya diagnosticaron TBU en dos o más miembros de una misma familia.

### **6.1.2 Características clínicas de la TBU**

Los especialistas fueron encuestados sobre las principales características clínicas que podrían estar presentes en los pacientes con TBU. Todos los participantes (100%, N=61) concordaron que la uveítis anterior y posterior pueden ser formas clínicas de presentación de la TBU. Otras manifestaciones como: tuberculoma coroideo (96,7%, n=59), nódulos / granulomas en el iris (96,7%, n=59), coroiditis unifocal o multifocal (95,1%, n=58), retinitis (90,2%, n=55) y vasculitis (90,2%, n=55) representaron características comunes de la enfermedad referidas por los especialistas brasileños (Tabla 1).

**Tabla 1. Principales características clínicas de la uveítis tuberculosa referidas por los especialistas brasileños**

<b>Criterios</b>	<b>n/N (%)</b>
Uveítis anterior	61/61 (100%)
Uveítis posterior	61/61 (100%)
Nódulos/granulomas de iris	59/61 (96,7%)
Tubérculos o tuberculomas de coroides	59/61 (96,7%)
Coroiditis unifocal o multifocal	58/61 (95,1%)
Retinitis	55/61 (90,2%)
Vasculitis retiniana	55/61 (90,2%)
Papilitis o Neurorretinitis	52/61 (85,3%)
Uveítis intermedia	50/61 (82,0%)
Abscesos sub-retinianos	39/61 (64,0%)
Endoftalmitis	34/61 (55,7%)

Todos los especialistas (100%, N=61) afirmaron que es posible diagnosticar una TBU sin presentar otras alteraciones extra-oculares, y sólo 28 (45,9%, N=61) de ellos refirieron diferencias en el comportamiento clínico entre una inflamación intraocular secundaria a una TB activa o a una TB latente.

### **6.1.3 Fisiopatología de la TBU**

Con el intuito de investigar el conocimiento de los especialistas sobre la fisiopatología de la TBU (aún cuando en los días de hoy no está totalmente elucidada), fueron realizadas varias preguntas sobre los factores que pueden favorecer el desarrollo de una TBU, así como las recurrencias (Ver tabla 2).

**Tabla 2: Factores que pueden favorecer el desarrollo de la uveítis tuberculosa y la presencia de recurrencias**

<b>Factores que pueden favorecer el desarrollo de TBU</b>	<b>n/N (%)</b>
Función inmunológica deficiente (desnutrición, SIDA, terapia inmunosupresora) que pueden provocar reactivación del bacilo latente	54/59 (91,5%)
Presencia de infección intraocular activa o como resultado de una reacción inmunológica en el tejido ocular en ausencia de infección directa	42/59 (71,2%)
Presencia de enfermedades debilitantes en pacientes con TB (especialmente hematológicas y algunos cánceres sólidos)	39/59 (66,1%)
Uso de esteroides a largo plazo	31/59 (52,5%)
Diabetes Mellitus, enfermedad renal avanzada, silicosis y gastrectomía/derivación yeyuno-ileal	23/59 (39,0%)
Otros	1/59 (1,7%)
<b>Factores que pueden favorecer la recurrencia de la TBU</b>	
Reactivación endógena de la TB por uso irregular de la ATT, uso de esquemas con poco poder bactericida, tiempo de tratamiento inadecuado, subdosis de los medicamentos, o selección inadecuada de la ATT	55/59 (93,2%)
Infección por el VIH	41/59 (69,5%)
Alteración de la inmunidad por otras condiciones no relacionadas al VIH	39/59 (66,1%)
Reinfección exógena por TB	27/59 (45,8%)
Otros	3/59 (5,1%)
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TB: tuberculosis; TBU: uveítis tuberculosa; ATT: terapia anti-tuberculosa	



#### 6.1.4 Diagnóstico y tratamiento de la TBU presumida

En relación al tópico sobre diagnóstico y tratamiento utilizado por los especialistas brasileños, fueron computados un total de 58 retornos, siendo que el 81,0% (n=47) de los participantes recomendaron la PT para el diagnóstico de la TBU presumida. El IGRA fue indicado apenas por el 22,4% (n=13) de los especialistas.

El 87,9% (n=51) y el 81,0% (n=47) de los expertos refirieron que los pacientes con TBU presumida siempre deben ser testados para sífilis y VIH respectivamente, con el objetivo de descartar otras causas infecciosas de uveítis. El 72,4% (n=42) de los participantes prefirieron el uso de la TC de tórax como prueba auxiliar para el diagnóstico de la TBU, mientras que el 39,7% (n=23) de los participantes prefirieron la Rx de tórax.

En relación a los valores de la PT considerados como positivos para realizar el diagnóstico de la TBU presumida, 38 (65,5%, N=58) participantes refirieron valores  $\geq 15$  mm, 17 (29,3%, N=58) participantes valores  $\geq 10$  mm y 3 (5,2%, N=58) participantes valores  $\geq 5$  mm, mientras que 11 (19,0%, N=58) participantes consideraron otros valores.

Las principales pruebas recomendadas por los especialistas brasileños para indicación de la ATT fueron: un valor de PT positivo (81,0%, n=47) y una Rx de tórax con signos de TB latente o activa (60,3%, n=35;). Sólo 16 (27,6%) participantes consideraron el resultado positivo del IGRA para indicación de la ATT. La tabla 3 resume las principales pruebas utilizadas por los especialistas brasileños para el estudio de la TBU presumida, así como para indicación de la ATT.

La encuesta también incluyó preguntas sobre otras pruebas que podrían usarse para complementar el diagnóstico y el seguimiento de la TBU. La AGF, la OCT y la ecografía ocular fueron las principales pruebas complementarias utilizadas por 53 (91,3%), 50 (86,2%) y 44 (75,9%) especialistas respectivamente, de un total de 58 respuestas. Otras pruebas, como la PCR (17,2%, n=10) y la biomicroscopía ultrasónica (31,0%, n=18), fueron indicadas con menos frecuencia.

**Tabla 3: Principales pruebas diagnósticas recomendadas por los especialistas brasileños para el estudio de la uveítis tuberculosa presumida y resultados de pruebas para indicación de la terapia antituberculosa**

<b>Pruebas indicadas para diagnóstico de TBU presumida</b>	<b>n/N (%)</b>
PPD	47/58 (81,0%)
IGRA	13/58 (22,4%)
Rx Tórax	23/58 (39,7%)
TC Tórax	42/58 (72,4%)
Sorología sífilis	51/58 (87,9%)
Sorología VIH	47/58 (81,0%)
<b>Resultados de pruebas para indicación de ATT</b>	
PT positive	47/58 (81,0%)
IGRA positive	16/58 (27,6%)
Rx tórax con signos de TB latente o activa	35/58 (60,3%)

TBU: uveítis tuberculosa; PT: prueba de tuberculina; IGRA: interferon-gamma release assay; Rx tórax: radiografía de tórax; TC: tomografía computarizada; TB: tuberculosis; ATT: terapia antituberculosa

#### **6.1.4.1 Tratamiento de la TBU presumida**

En relación al tratamiento de la TBU presumida, los especialistas brasileños suelen prescribir la ATT estándar, que inicialmente consiste en la combinación de RHZE, como descrito anteriormente. El uso de estreptomina y prednisona oral fue referido por sólo 3 (6,8%) y 16 (36,7%) participantes, respectivamente, de un total de 44 retornos. Ya los corticoides perioculares e intraoculares fueron recomendados por 21 (47,7%) y 17 (38,6%) especialistas, respectivamente (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Tratamiento utilizado en la uveítis tuberculosa presumida por los especialistas brasileños y duración de la terapia antituberculosa**

<b>Tratamiento utilizado</b>	<b>n/N (%)</b>
Rifampicina	27/44 (61,4%)
Isoniazida	27/44 (61,4%)
Pirazinamida	25/44 (56,8%)
Etambutol	21/44 (47,7%)
Estreptomina	3/44 (6,8%)
Prednisona oral	16/44 (36,7%)
Remisión para clínico/ infectólogo para iniciar ATT	14/44 (31,8%)
<b>Duración de la ATT</b>	
6 meses	15/44 (34,1%)
9 meses	17/44 (38,6%)
12 meses	6/44 (13,6%)
12-18 meses	2/44 (4,5%)
De acuerdo con respuesta clínica	4/44 (9,1%)

TBU: uveítis tuberculosa; ATT: terapia antituberculosa

La duración de la ATT recomendada por los especialistas brasileños fue la siguiente: 15 (34,1%) participantes recomendaron 6 meses, 17 (38,6%) recomendaron 9 meses y 6 (13,6%) recomendaron 12 meses. Catorce (31,8%) participantes prefirieron remitir al paciente para el especialista en enfermedades infecciosas y/o clínicos para iniciar la ATT; no obstante, todos los especialistas refirieron iniciar la ATT con participación multidisciplinaria. La tabla 4 resume los aspectos del abordaje terapéutico y el manejo de la TBU por los especialistas brasileños.

Los resultados de este estudio fueron publicados en la revista *Ocular Immunology and Inflammation*, sobre el título: *Current practices in ocular tuberculosis: a survey of Brazilian specialists* (Anexo 1).

## **6.2 Resultados del estudio prospectivo, analítico y observacional**

### **6.2.1 Datos demográficos generales**

Durante el período de mayo del 2016 hasta julio de 2019, fueron evaluados 271 pacientes con sospecha clínica de TBO. De estos, 196 cumplieron los criterios de inclusión; siendo que 77 pacientes fueron incluidos en el Grupo ATT y 119 pacientes en el Grupo no ATT.

De los 77 pacientes inicialmente incluidos en el grupo ATT, fue decidido iniciar tratamiento específico para TBO presumida en 72 (93,5%) de ellos. Los restantes 5 (6,5%) pacientes de este grupo fueron acompañados sin ATT debido a la clasificación anatómica de la TBO (uveítis anterior tuberculosa) con baja gravedad de la inflamación, además de las comorbilidades presentadas por estos pacientes, por lo que no fueron incluidos en el análisis final del estudio.

La edad media de nuestra cohorte fue de  $46,2 \pm 15,7$  años, siendo que el 64,4% (n=123) de los pacientes fueron del sexo femenino.

### **6.2.2 Análisis del grupo ATT**

#### **6.2.2.1 Resultados clínicos-demográficos del grupo ATT**

De los 72 pacientes incluidos en el grupo ATT, el 65,3% (n=47) fueron mujeres y la edad media fue de 48,2 años (rango de 18 a 81 años, SD=15,7). El tiempo medio entre los síntomas oculares y el diagnóstico de la TBO fue de 52,5 meses (SD=68,4) (Ver tabla 5).

Con respecto a los antecedentes de vacunación con BCG, 51 (70,8%) pacientes recordaron haber recibido la vacuna contra la TB. Fue encontrada una epidemiología positiva para TB en 36 (50,0%) pacientes, siendo que 21 (29,2%) de ellos refirieron contacto cercano y prolongado con personas con TB pulmonar, 4 (5,6%) pacientes eran trabajadores de la salud y 2 (2,8%) pacientes sufrieron hospitalización prolongada secundaria a otras enfermedades (Tabla 5).

En relación a antecedentes de ATT previa: 8 (11,1%) pacientes refirieron tratamiento antituberculoso específico en el pasado, con una duración de 6 meses. De estos, 4 (5,6%) pacientes fueron tratados debido a TB ocular, 3 (4,2%) por TB pulmonar y 1 (1,4%) por TB cutánea. Todos los pacientes incluidos en el grupo ATT fueron negativos para las serologías de VIH y sífilis, exceptuando 1 (1,4%) paciente con antecedentes de tratamiento para sífilis primaria años atrás, presentando resultado negativo de la prueba no treponémica antes de su inclusión en el estudio (Tabla 5).

**Tabla 5. Características demográficas de los pacientes con tuberculosis ocular presumida**

<b>Características</b>	
Media (años), Desviación Estándar (SD)	48,2 ± 15,7
Hombres, n/N(%)	25/72 (34,7%)
Mujeres, n/N (%)	47/72 (65,3%)
Vacunación BCG , n/N(%)	51/72 (70,8%)
Epidemiología positiva para TB , n/N (%)	36/72 (50,0%)
IGRA ≥ 0,35 UI/MI	65/72 (90,3%)
PT ≥ 10mm	71/72 (98,6%)
Rx/TC de tórax alterada, n/N(%)	32/72 (44,4%)
Serología VIH negativa, n/N(%)	72/72 (100%)
Serología Sífilis negativa,n/N(%)	71/72 (98,6%)
Antecedentes de TB extraocular, n/N(%)	8/72 (11,1%)
TB extraocular activa concomitante, n/N(%)	0/72 (0)
Tiempo (meses) de inicio de síntomas hasta diagnóstico, SD	52,5 ± 68,4

BCG: Bacillus Calmette-Guerin; TB: Tuberculosis; IGRA: Interferon Gamma Release Assay; PT: prueba de tuberculina

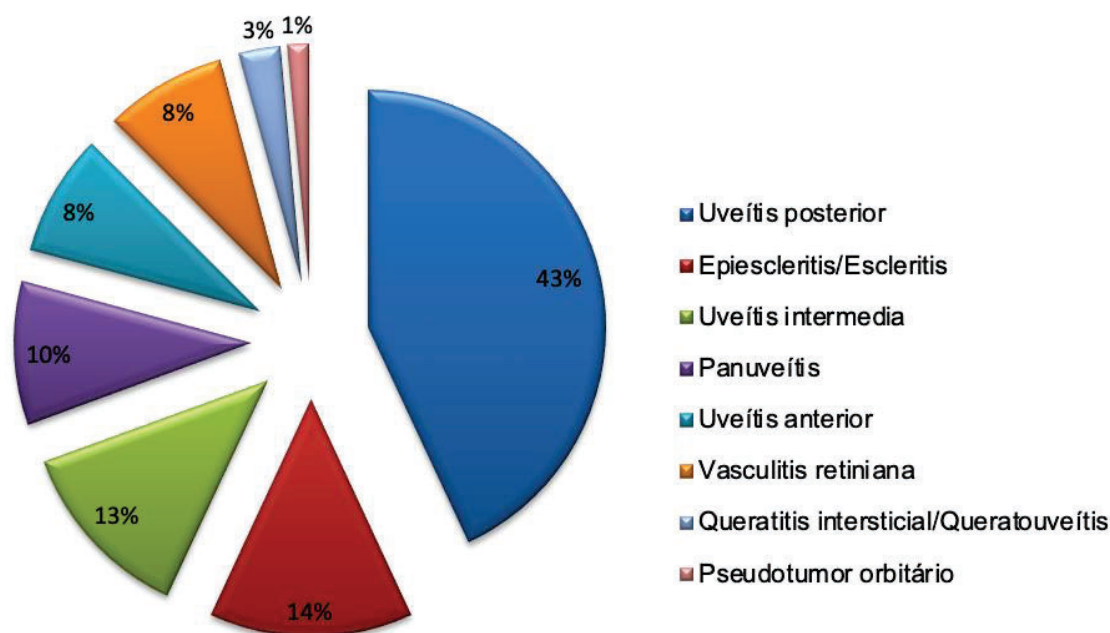
### **6.2.2.2 Radiografía y TC tórax del grupo ATT**

La TC y la Rx de tórax fue indicada en 57 (79,2%) y 26 (36,1%) pacientes respectivamente, siendo que en 16 (22,2%) pacientes fueron realizadas ambas pruebas. De estos, 6 presentaron algún hallazgo en la Rx de tórax, probablemente relacionado a la TB, por lo que posteriormente fue indicada una TC de tórax para confirmación. En los restantes 10 pacientes, aún cuando presentaron una Rx de tórax normal, se decidió indicar una TC de tórax debido a la existencia de epidemiología positiva para TB en la mayoría de ellos.

Fueron encontradas alteraciones en las imágenes pulmonares en 32 (44,4%) pacientes (Tabla 5). Los hallazgos más frecuentes descritos a continuación, fueron valorizados por el infectólogo del equipo de investigación como de probable relación con el MTB: micronódulos no calcificados (20,8%, n=15); micronódulos calcificados (9,7%, n=7); secuelas de trastornos pleuroenquimatosos (8,3%, n=6); y ganglios linfáticos torácicos (6,9%, n=5).

### **6.2.2.3 Manifestaciones clínicas de la TBO presumida**

Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes tratados por TBO presumida incluyeron: uveítis posterior (43,1%, n=31), epiescleritis / escleritis (13,8%, n=10), uveítis intermedia (12,5%, n=9), panuveítis (9,7%, n=7), uveítis anterior (8,3%, n=6) y vasculitis retiniana (8,3%, n=6). Las restantes manifestaciones clínicas son descritas en el gráfico 1.



**Gráfico 1. Manifestaciones clínicas de la tuberculosis ocular presumida.** Fuente: Base de datos

Se observó afectación coroidea en 28 (38,9%) pacientes de este grupo. Las presentaciones clínicas incluyeron: coroiditis multifocal (25,0%, n=18), coroiditis focal (9,7%, n = 7), coroiditis serpiginosa-like (2,8%, n = 2) y tuberculoma (1,4%, n=1).

Cincuenta y un (70,8%) pacientes presentaron alteraciones oculares bilaterales, siendo que 34 (47,2%) tenían inflamación ocular activa bilateral en el momento de la inclusión.

#### 6.2.2.4 Manejo y resultados de la terapia antituberculosa

De los 72 pacientes incluidos en el estudio para tratamiento de la TBO presumida, 49 (68,1%) recibieron 9 meses de ATT. Quince (20,8%) pacientes fueron tratados durante 12 meses debido a las siguientes razones: intolerancia a la rifampicina/isoniazida (4,2%, n=3), requiriendo de tratamientos prolongados con levofloxacino y/o etambutol; inflamación ocular persistente durante la ATT (8,3%, n=6)

debido a escleritis, coroiditis serpiginosa-like y edema macular recalcitrante; y enfermedad activa con complicaciones oculares graves en el ojo contralateral (8,3%, n=6) en el momento de la inclusión. Los 7 (9,7%) pacientes restantes completaron solo 6 meses de tratamiento debido a: mala adherencia a la ATT en 3 (4,1%) pacientes, uveítis anterior con excelente respuesta al tratamiento antituberculoso en 3 (4,1%) pacientes y pérdida de seguimiento en 1 (1,4%) paciente. Un (1,4%) paciente presentó una reacción anafiláctica grave, siendo necesario la suspensión inmediata de la ATT (Ver tabla 6).

Del total de pacientes tratados (n=72), 68 (94,4%) completaron al menos 6 meses de seguimiento posterior a la conclusión de la ATT. El seguimiento medio fue de 29 meses (SD=10,8).

#### **6.2.2.5 Corticoides pre-ATT y durante la ATT**

De los pacientes incluidos en el grupo ATT, 50 (69,4%) presentaron antecedentes de tratamiento con corticoides tópicos y / o sistémicos. Además, 5 (6,9%) pacientes refirieron uso de inmunosupresores previo a la ATT debido a enfermedad reumatológica, con afectación ocular posterior a su uso en 3 de ellos (Tabla 6).

Durante la ATT, fue prescrito en 48 (66,7%) pacientes, alguna forma de corticoide tópico y/o sistémico, de los cuales, 15 (20,8%) fue tópico, 14 (19,4%) sistémico, 19 (26,4%) pacientes precisaron de ambas formas de tratamiento, y 6 (8,3%) requirieron de la administración intraocular (Tabla 6).

Durante el seguimiento post-ATT, 22 (32,3%) pacientes continuaron usando alguna forma de corticoide, de los cuales 6 consiguieron parar su uso sin recurrencias; 6 pacientes necesitaron mantener dosis bajas de corticoide sistémico (< 10 mg/día) o tópico (menos de 2 gotas/día). En los restantes 10 pacientes no fue posible disminuir el corticoide oral para dosis menores de 10 mg/día, siendo que en 4 de ellos requirieron de tratamiento inmunosupresor para control de la inflamación, debido a progresión de coroiditis serpiginosa-like (n=1), edema macular recurrente (n=2) y escleritis anterior (n=1), (tabla 6).



**Tabla 6. Duración de la terapia antituberculosa y uso de corticoides/inmunosupresores durante el seguimiento de pacientes con tuberculosis ocular presumida.**

<b>Criterios</b>	<b>n/N(%)</b>
<b>Duración de la ATT</b>	
< 6 meses*	1/72 (1,4%)
6 meses	7/72 (9,7%)
9 meses	49/72 (68,1%)
12 meses	15/72 (20,8%)
<b>Corticoide durante la ATT</b>	
	48/72 (66,7%)
Tópico	15/72 (20,8%)
Oral	14/72 (19,4%)
Tópico y oral	19/72 (26,4%)
Periocular/Intraocular	6/72 (8,3%)
<b>Corticoide post-ATT</b>	
	24/68 (35,3%)
Tópico	6/68 (8,8%)
Oral	9/68 (13,2%)
Tópico y oral	7/68 (10,3%)
Periocular/Intraocular	2/68 (3,0%)
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	
Durante ATT	0/72 (0)
Post-ATT	4/68 (5,9%)

ATT: terapia antituberculosa

Las principales formas clínicas de la TBO que utilizaron corticoide oral (N=33) durante la ATT fueron: uveítis posterior (30,3%, n=10), panuveítis (18,2%, n=6), uveítis intermedia (18,2%, n=6), vasculitis (15,2%, n=5), escleritis (9,1%, n=3), coroiditis serpiginosa-like (6,1%, n=2), uveítis anterior (3,0%, n=1).

### **6.2.2.6 Uso de corticoide oral y recurrencias**

Un total de 33 (48,5%) pacientes recibieron tratamiento concomitante con prednisona oral, de los cuales 13 (19,1%) presentaron recurrencias de la inflamación ocular durante el seguimiento clínico. De los pacientes que no tomaron prednisona oral (n=39) durante la ATT, solo 7 (17,9%) presentaron recurrencias. Al comparar estos subgrupos, una prueba de Barnard mostró la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el uso de prednisona oral y la presencia de recurrencias ( $p = 0,04$ ).

De los 20 (29,4%) pacientes que tuvieron recurrencias durante el seguimiento, 19 presentaron una disminución del número de las mismas una vez tratados. Las formas clínicas que presentaron un mayor número de recurrencias posterior a la ATT y que usaron corticoide oral fueron: la uveítis intermedia con edema macular recalcitrante y la coroiditis serpiginosa-like.

### **6.2.2.7 Respuesta a la terapia antituberculosa**

De los 68 pacientes que completaron el seguimiento clínico de al menos 6 meses después de concluida la ATT, 58 (85,3%) pacientes alcanzaron el criterio de cura o remisión de la inflamación ocular. Fue observado un fracaso del tratamiento antituberculoso en 10 (14,7%) pacientes, de los cuales, 4 pacientes requirieron el uso de agentes inmunosupresores para el control de la recurrencia. Como mencionado anteriormente, los restantes 6 pacientes no pudieron reducir los corticoides orales a  $<10$  mg / día o los esteroides tópicos a menos de dos veces al día (Ver tabla 7).

Las formas clínicas que presentaron fracaso de tratamiento fueron: panuveítis (n=3), uveítis intermedia (n=3), coroiditis serpiginosa-like (n=1), escleritis posterior (n=1), coroiditis multifocal (n=1), uveítis anterior (n=1). Fue observada una correlación positiva entre el fracaso del tratamiento y la panuveítis ( $p=0,007$ ).

Dos (2,8%) de los pacientes que completaron la ATT y que presentaron fracaso de la ATT fueron finalmente diagnosticados como etiología no tuberculosa. Uno de ellos inició el cuadro inflamatorio ocular como una escleritis posterior, presentando

valores de PT e IGRA positivos. Una vez concluido el tratamiento, aparecieron lesiones de vitíligo en miembros superiores, con recurrencia de la inflamación ocular en forma de uveítis anterior, siendo finalmente diagnosticado como Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. El otro paciente presentó una coroiditis multifocal en el momento de inclusión en el estudio, con una PT de 20 mm e IGRA negativo. Una vez concluida la ATT, presentó nueva recurrencia con lesiones compatibles con coriorretinopatía de Birdshot.

**Tabla 7. Respuesta a la terapia antituberculosa de los pacientes con tuberculosis ocular presumida**

<b>Criterios</b>	
Cura, n/N (%)	40/68 (58,8%)
Remisión, n/N (%)	18/68 (26,4%)
Recurrencias, n/N (%)	20/68 (29,4%)
Disminución de las recurrencias post-ATT, n/N (%)	18/19 (94,7%)
Falla de la ATT, n/N (%)	10/68 (14,7%)

ATT: terapia antituberculosa; TBO: tuberculosis ocular presumida

### 6.2.2.8 Resultados visuales post-ATT

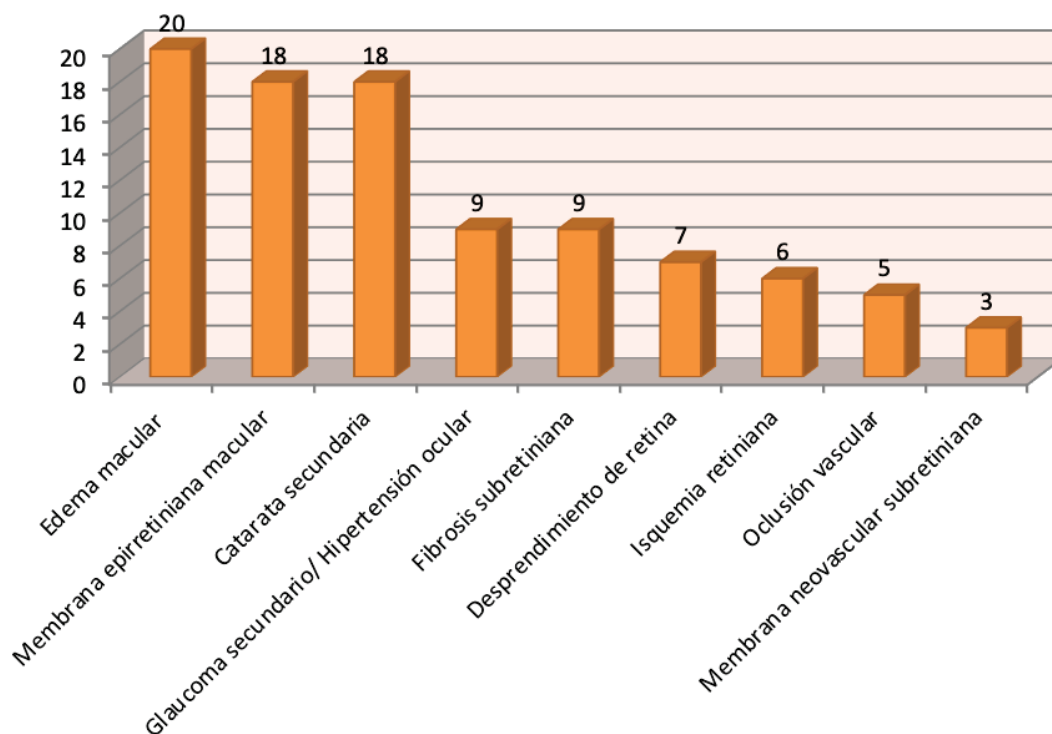
Antes del tratamiento, la media de la MAVC, expresada en unidades LogMAR, era de 0,57 (SD=0,7). Después de concluir la ATT, la media de la MAVC mejoró para 0,4 (SD=0,62). Un modelo lineal mixto con paciente como factor aleatorio mostró una diferencia significativa entre la MAVC inicial y final ( $p < 0,001$ )

Fue evaluada también la influencia de la prednisona oral en la mejora de la agudeza visual en 55 ojos de los 33 pacientes que tomaron prednisona oral concomitantemente durante la ATT. Treinta y un ojos (56,4%) mostraron una mejora de la MAVC final, aunque no fue encontrada una asociación significativa de la prednisona sobre la mejora visual ( $p = 0,42$ ).

### 6.2.2.9 Complicaciones oculares

Del total de 119 ojos finalmente diagnosticados con TBO presumida, fueron observadas complicaciones oculares en 79 (66,4%) ojos de 48 (66,7%) pacientes. Las principales complicaciones fueron: edema macular (16,8%, n=20 ojos), membrana epirretiniana macular (15,1%, n=18 ojos), catarata secundaria (15,1%, n=18 ojos), glaucoma secundario/hipertensión ocular (7,6%, n=9 ojos) y fibrosis subretiniana (7,6%, n=9 ojos). Siete (5,9%) ojos de 7 pacientes presentaron desprendimiento de retina, siendo que 3 eran de carácter seroso. Otras complicaciones son descritas en el gráfico 2.

Un modelo de regresión logística mostró que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la ATT tuvo un efecto significativo sobre las complicaciones oculares presentadas en los pacientes ( $p=0,001$ ).



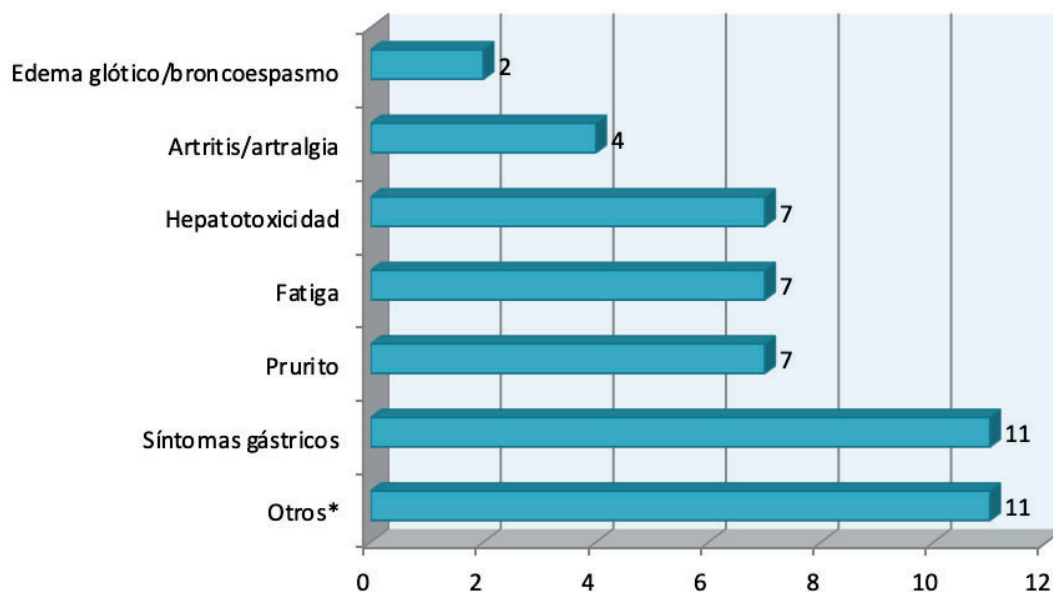
**Gráfico 2. Distribución de las complicaciones oculares en relación a ojos afectados de los pacientes con tuberculosis ocular presumida.** Fuente: Base de datos

### **6.2.2.9.1 Tratamiento de las complicaciones oculares**

Un total de 25 ojos (21,0%) de 19 (26,4%) pacientes requirieron de cirugía debido a complicaciones oculares secundarias a la TBO. Fue realizada cirugía de catarata, fotocoagulación con láser de retina e inyección intravítrea con acetónido de triamcinolona en 10 (8,4%), 7 (5,9%) y 6 (5,0%) ojos, respectivamente. En un mismo paciente fue realizado cirugía de glaucoma secundario en los 2 ojos (1,7%), otros 2 ojos (1,7%) fueron tratados con antiangiogénico (bevacizumab) y 1 (0,8%) ojo fue sometido a vitrectomía pars plana durante el seguimiento.

### **6.2.2.10 Reacciones adversas a la ATT**

Del total de 72 pacientes tratados inicialmente, 37 (51,4%) presentaron alguna reacción adversa relacionada a la ATT. Las principales reacciones en orden de gravedad fueron: edema glótico / broncoespasmo (2,8%, n=2) y hepatotoxicidad (9,7%, n=7), conllevando al uso de regímenes alternativos en la mayoría de ellos. Las reacciones adversas menores más comunes incluyeron: síntomas gástricos (15,2%, n=11) y prurito (9,7%, n=7). No fue observada neuropatía óptica secundaria a la ATT y 2 (2,8%) pacientes quedaron embarazadas durante la ATT, a pesar de la estricta recomendación del uso adicional de un otro método contraceptivo en aquellas pacientes que utilizaban anticoncepcional hormonal. Todas las RAMs presentadas durante el seguimiento de los pacientes fueron descritas en el gráfico 3.



**Gráfico 3. Reacciones adversas secundarias a la terapia antituberculosa en los pacientes con tuberculosis ocular presumida.** Fuente: Base de datos

\* De estos, dos pacientes quedaron embarazadas

Todos los resultados referidos anteriormente, fueron publicados en la revista *European Journal of Ophthalmology* con el título: “*Clinical features and management of presumed ocular tuberculosis: A long-term follow-up cohort study in a tertiary referral center in Brazil*” (Anexo 2).

### 6.2.3 Resultados generales del IGRA y de la PT

El IGRA fue positivo en el 34% (n=65) de los pacientes, presentando una media de IFN- $\gamma$  de  $3,9 \pm 3,7$  UI / ml. Todos los pacientes con IGRA positivo incluidos en el estudio recibieron ATT. Valores negativos de IGRA fueron detectados en el 66% (n=126) de los pacientes, de los cuales 5,5% (n=7) iniciaron ATT debido a las características clínicas de la inflamación ocular. De los pacientes incluidos en el grupo ATT (N=72), el 90,3% (n=65) presentaron IGRA positivo. El comportamiento específico del IGRA relacionado con las características demográficas se encuentra descrito en la tabla 8.

**Tabla 8. Características demográficas de los pacientes con inflamación ocular según grupo de tratamiento y resultados del IGRA**

	Grupo ATT (N=72)		Grupo no ATT (N=119)	
	IGRA (+)	IGRA (-)	IGRA (+)	IGRA (-)
<b>Edad</b> (media, SD, n)	48,4±16 (n=65)	46,1±13,2 (n=7)	0	45±15,5 (n=119)
<b>Género</b>				
Femenino (n, %)	43 (59,7%)	4 (5,6%),	0	76 (63,3%)
Masculino (n,%)	22 (30,6%)	3 (4,2%)	0	43 (35,8%)

IGRA +: QFT-GIT o QFT-PLUS  $\geq$  0,35 UI / ml; IGRA (-): QFT-GIT o QFT-PLUS  $<$ 0,35 UI / ml; ATT: terapia antituberculosa

En relación a la PT, el 54,0% (n=103) de los pacientes presentaron valores  $\geq$  10 mm; siendo que el 68,9% (n=71) fue incluido en el grupo ATT y el 31,1% (n=32) en el grupo no ATT. El 98,6% (n=71) de los pacientes considerados como TBO presumida que recibieron ATT, presentaron una PT positiva, con una media de 18,1 mm (rango, 8-34 mm, SD=5,8). La tabla 9 muestra la distribución de los intervalos de la PT, de acuerdo con los grupos de tratamientos y valores de IGRA.

**Tabla 9. Distribución de intervalos de la prueba de tuberculina de acuerdo con resultados de IGRA y grupos de tratamiento.**

Intervalo de PT	Grupo ATT (N=72)		Grupo no-ATT (N=119)		Total (N=191)
	IGRA (+)	IGRA (-)	IGRA (+)	IGRA (-)	
≥ 0 ≤ 4 mm	0 (cero)	0 (cero)	0 (cero)	69 (58,0%)	69 (36,1%)
≥ 5 ≤ 9 mm	1 (1,4 %)	0 (cero)	0 (cero)	18 (15,1%)	19 (9,9%)
≥ 10 ≤ 15 mm	23 (31,9%)	2 (2,8%)	0 (cero)	24 (20,0%)	49 (25,7%)
> 15 ≤ 20 mm	18 (25,0%)	4 (5,6%)	0 (cero)	6 (5,04%)	28 (14,7%)
> 20 mm	23 (31,9%)	1 (1,4%)	0 (cero)	2 (1,7%)	26 (13,6%)
<b>Total (N=191)</b>	<b>65 (34,0%)</b>	<b>7 (3,7%)</b>	<b>0 (cero)</b>	<b>119 (62,3%)</b>	<b>191 (100%)</b>

IGRA+: QFT-GIT o QFT-PLUS ≥ 0,35 UI/mL; IGRA (-): QFT-GIT or QFT-PLUS < 0,35 UI/mL; PT: prueba de tuberculina; ATT: terapia antituberculosa

### 6.2.3.1 Concordancia entre la PT y el IGRA

Fue encontrada una concordancia entre las pruebas de IGRA y PT en el 79,1% (n=151) de los pacientes. De ellos, el 33,5% (n=64) presentaron una concordancia positiva y el 45,5% (n=87) una concordancia negativa. Se observaron resultados discordantes de IGRA y PT en el 20,9% (n=40) de los pacientes. El coeficiente de correlación kappa de Cohen fue de 0,59 (IC del 95%: [0,49; 0,7], p<0,001). El comportamiento específico de la concordancia por grupos se muestra en la tabla 10.



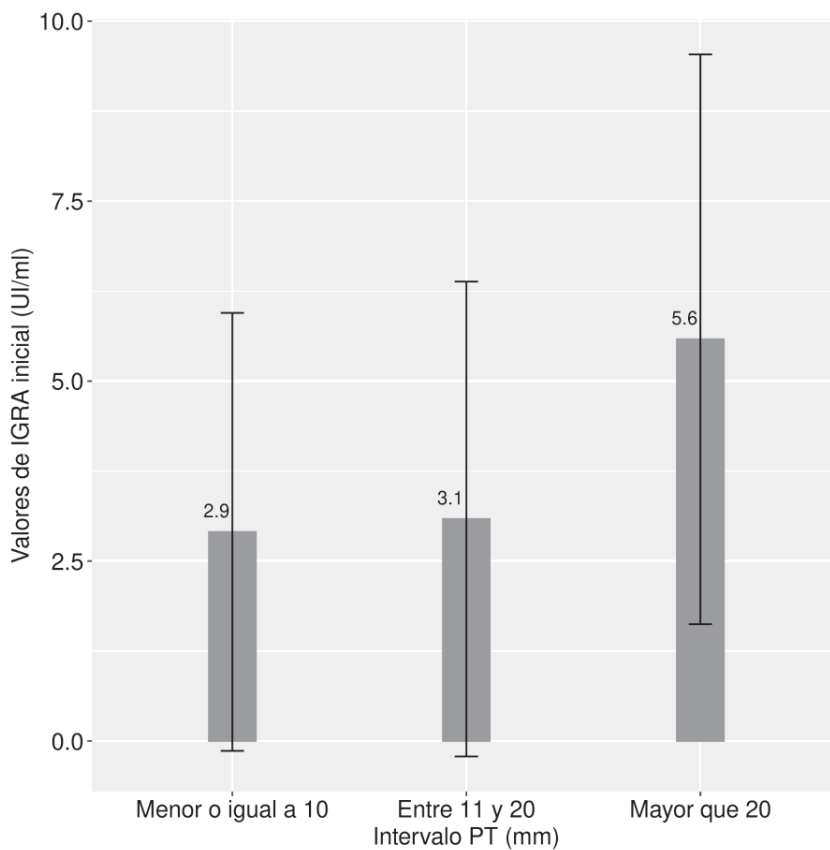
**Tabla 10. Concordancia entre la prueba de tuberculina y el IGRA en pacientes con inflamación ocular.**

	<b>Grupo ATT (N=72)</b>	<b>Grupo no ATT (N=119)</b>	<b>Total (N=191)</b>
	<b>(n,%)</b>	<b>(n,%)</b>	<b>(n,%)</b>
<b>PT(+) IGRA(+)</b>	64 (88,9%)	0 (cero)	64 (33,5%)
<b>PT(+) IGRA(-)</b>	7 (9,7%)	32 (26,7%)	39 (20,4%)
<b>PT(-) IGRA(+)</b>	1 (1,4%)	0 (cero)	1 (0,5%)
<b>PT(-) IGRA(-)</b>	0 (cero)	87 (73,3%)	87 (45,5%)
<b>Resultados concordantes</b>	64 (88,9%)	87 (73,1%)	151 (79,1%)
<b>Resultados discordantes</b>	8 (11,1%)	32 (26,7%)	40 (20,9%)
<b><i>kappa</i> (95% CI)</b>	-	-	<b>0,59 (0,49; 0,7)</b>

PT(+): prueba de tuberculina  $\geq 10$  mm; PT(-): prueba de tuberculina  $< 10$  mm; IGRA(+): QFT-GIT o QFT-PLUS  $\geq 0,35$  IU/mL; IGRA(-): QFT-GIT or QFT-PLUS  $< 0,35$  IU/mL; ATT: terapia antituberculosa; CI: intervalo de confianza

### **6.2.3.2 Correlación entre los valores cuantitativos de la PT e IGRA inicial**

Se crearon tres intervalos con los resultados de la PT, evaluando su correlación con los valores cuantitativos del IGRA al inicio del estudio en el grupo ATT: a) hasta 10 mm; b)  $\geq 11$  mm y  $\leq 20$  mm; y c)  $> 20$  mm. Un modelo lineal generalizado mostró un efecto significativo del intervalo de PT sobre los valores IGRA,  $F(2,69)=102,4$  ( $p=0,02$ ). Una prueba de comparación múltiple con contrastes de Tukey mostró una diferencia significativa entre los intervalos b y c ( $p=0,02$ ) (Gráfico 4).



**Gráfico 4. Correlación entre los valores iniciales de IGRA e intervalos de PT en el grupo ATT.** Fuente: Base de datos

### 6.2.3.3 Correlación entre datos demográficos, clínicos y valores de IGRA basales del Grupo ATT

Un análisis de los modelos de regresión logística mostró que factores como la edad ( $p=0,71$ ), el género ( $p=0,64$ ), antecedentes de uso de corticosteroides orales ( $p=0,33$ ), el fenotipo de la inflamación ocular ( $p=0,66$ ), las enfermedades sistémicas subyacentes ( $p=0,9$ ) y la presencia de alteraciones en la Rx / TC ( $p=0,14$ ) no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los valores cuantitativos de IGRA al inicio del estudio (Ver tabla 11).

**Tabla 11. Correlación entre los datos clínico-demográficos y los valores de IGRA basales del grupo ATT**

<b>Criterio</b>		<b>p-value</b>
Edad; años (media;SD)	48,2 ± 15,7	0,71
Mujeres, n/N (%)	47/72 (65,3%)	0,64
Antecedentes de uso de corticoides orales previo a la ATT (n,%)	50/72 (69,4%)	0,33
Rx /TC tórax alterado, n/N(%)	32/72 (44,4%)	0,14
Enfermedades sistémicas asociadas, n/N(%)	28/72 (38,9%)	0,93
<b>Fenotipo de la inflamación ocular, n/N (%)</b>		0,56
Uveitis posterior	31/72 (43,1%)	0,29
Epiescleritis / escleritis	10/72 (13,0%)	0,12
Uveítis intermedia	9/72 (12,5%)	0,99
Panuveítis	7/72 (9,7%)	0,99
Uveítis anterior	6/72 (8,3%)	0,79
Vasculitis retiniana	6/72 (8,3%)	0,79
Otras presentaciones	4/72 (5,5%)	0,99

IGRA: *interferon gamma release assay*; ATT: terapia antituberculosa; SD: desviación estándar, Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

#### **6.2.3.4 Correlación entre valores cuantitativos basales de IGRA y recurrencias**

Fue evaluada la asociación entre los valores cuantitativos de IGRA al inicio del estudio y la presencia de recurrencias durante y después de la ATT. Para eso, se consideraron dos intervalos de valores IGRA: a) menor o igual a 2,0 UI/mL; y b) superior a 2,0 UI/mL, tomando como referencia el estudio realizado por Guiney et al.

(2011).<sup>123</sup> La proporción de recurrencia para valores de  $IGRA \leq 2,0$  UI/mL fue del 13% y para valores de  $IGRA > 2,0$  UI/mL fue del 43%. Una prueba de Barnard mostró que los pacientes con valores de  $IGRA > 2,0$  UI/mL tuvieron mayor chance de recurrencias ( $p=0,007$ ) que los pacientes con  $IGRA \leq 2,0$  UI/mL.

También fue investigado si el uso concomitante de prednisona y ATT en los pacientes con valores iniciales de  $IGRA > 2,0$  UI/mL aumentó las chances de presentar recurrencias. Se consideraron dos grupos: pacientes que usaron prednisona oral y que tenían valores de  $IGRA > 2,0$  UI/mL ( $n=21$ ) y todas las demás condiciones ( $n=47$ ). Un modelo de regresión logística mostró que los pacientes que usaron prednisona oral y presentaron valores iniciales de  $IGRA > 2,0$  UI/mL tuvieron más chances de tener recurrencias en comparación con las otras condiciones  $F(1,66)=2,15$  ( $p=0,03$ ).

Teniendo en cuenta este resultado, fuimos motivados también a investigar la influencia de la variable: antecedentes de uso de corticoide previo a la ATT. Para ello, fueron creados dos grupos: los pacientes que utilizaron corticoides concomitantes durante la ATT, con  $IGRA$  basal  $> 2,0$  UI/mL y antecedentes de uso de corticoides y/o inmunosupresores ( $n=14$ ) previo al inicio de la ATT; y el otro grupo formado por los restantes pacientes que no cumplieron los criterios anteriormente mencionados ( $n=54$ ). Curiosamente, también encontramos una diferencia significativa en las recurrencias de los 2 grupos,  $F(1,66)=6,1$  ( $p=0,01$ )

En relación al fracaso de la ATT, 8 de los 10 pacientes con fracaso del tratamiento presentaron un valor inicial de  $IGRA > 2,0$  UI/mL (Tabla 12). Una prueba de Barnard no encontró ninguna relación significativa entre los valores cuantitativos de  $IGRA$  y el fracaso del tratamiento ( $p=0,08$ ).

**Tabla 12. Asociación entre antecedentes de uso de corticoide sistémico/inmunosupresor previo a la ATT, uso concomitante de corticoide sistémico durante la ATT, IGRA > 2.0UI/mL y presencia de recurrencias.**

<b>Criterio</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>p-value</b>
Recurrencias durante el seguimiento	20/68 (29.4%)	NE
Recurrencia en pacientes con IGRA > 2.0 UI/mL	16/20 (80%)	0,007
Recurrencias en pacientes con IGRA > 2,0 UI/mL, historia previa de uso de corticoides/inmunosupresor y uso de prednisona oral concomitante durante la ATT.	8/14 (57.1%)	0,01
IGRA > 2,0 IU/mL y falla de tratamiento	8/10 (80%)	0,08

IGRA: *interferon gamma release assay*; ATT: terapia antituberculosa; NE: no evaluada

### **6.2.3.5 Efecto de la ATT sobre los valores cuantitativos de IGRA a los 6 y 12 meses post-tratamiento**

El valor medio de liberación de IFN- $\gamma$  basal de los 72 pacientes que inicialmente recibieron ATT fue de  $4,2 \pm 3,7$  UI/mL. Después de 6 meses de haber concluido la ATT, 47 (65,3%) pacientes fueron retestados y presentaron un valor medio de IFN- $\gamma$  de  $3,8 \pm 3,7$  UI/mL. De estos pacientes, 5 (10,6%) continuaban siendo IGRA negativos, 35 (74,5%) continuaron positivos con una ligera disminución de sus valores y 7 (15,9%) tuvieron reversión de los valores de IFN- $\gamma$  liberados. De los pacientes que presentaron reversión del IGRA, 3 tuvieron valores iniciales entre 0,2-0,7 UI/mL (zona incierta) y 4 pacientes presentaron valores de IGRA > 0,7 UI/mL. Las diferencias entre los valores de IGRA al inicio del estudio y 6 meses después de la finalización de la ATT no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,17$ ) (Tabla 13).

Después de 12 meses de completar la ATT, se les ha repetido el IGRA a un total de 33 (45,8%) pacientes. El valor medio del IFN- $\gamma$  liberado por estos pacientes al inicio del estudio y 12 meses después de la finalización de la ATT fue de  $4,8 \pm 3,6$  UI/mL y  $3,4 \pm 3,6$  UI/mL, respectivamente. Los valores de IFN- $\gamma$  liberados se redujeron significativamente después de 12 meses de completar la ATT ( $p=0,002$ ). De ellos, 2

(6,1%) pacientes continuaban siendo negativos, 28 (84,8%) se mantuvieron positivos y solo 1 (3,0%) paciente presentó reversión de los valores de IFN- $\gamma$ . Los otros 2 (6,1%) pacientes ya eran negativos a los 6 meses de conclusión de la ATT (Tabla 13).

**Tabla 13. Valores de IGRA (UI/mL) *baseline*, 6 y 12 meses después de concluída la ATT**

n=47 (media, SD)	Valores de IGRA		
	<i>Baseline</i>	6 meses	* <i>p-value</i>
	4,2 $\pm$ 3,7	3,8 $\pm$ 3,7	0,17
n=33 (media, SD)	<i>Baseline</i>	12 meses	* <i>p-value</i>
	4,9 $\pm$ 3,6	3,4 $\pm$ 3,6	0,002

IGRA: *interferon gamma release assay*; ATT: terapia antituberculosa; SD: desviación estándar; \*: El valor de *p* corresponde al test de Mann-Whitney U.

### 6.2.3.6 Sensibilidad y especificidad del IGRA y de la PT para el diagnóstico de la TBO

De los 72 pacientes que inicialmente recibieron ATT, 66 (91,7%) fueron finalmente diagnosticados como TBO presumida. Durante el estudio, 4 pacientes fueron clasificados como pérdida de seguimiento y los restantes 2 pacientes fueron clasificados como inflamación ocular no relacionada a la TB, como mencionado anteriormente. Todos los pacientes inicialmente incluidos en el grupo no ATT (n=119) continuaron siendo clasificados como inflamación ocular no relacionada a la TBO debido a la evolución presentada durante el seguimiento.

Teniendo en cuenta estos resultados, se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar la contribución de la PT y el IGRA al diagnóstico de la TBO. La sensibilidad, especificidad y el área debajo de la curva (AUC) del modelo de regresión logística para la PT fue de 98,5%, 71,8% y 0,85 respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 98,9% y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 65,7%. Este

modelo tuvo una desviación residual de 138,3 y un valor del criterio de información de Akaike (AIC) de 142,3.

En el caso del IGRA, este presentó una sensibilidad del 90,8%, una especificidad del 99,2% y un AUC de 0,95, con un VPP de 95,2% y un VPN de 98,4%. Este modelo mostró una desviación residual de 58,4 y un valor de AIC de 62,4, ambos más bajos en comparación con el modelo de PT, por lo que representa una mejora (al comparar modelos, los valores más bajos de desviación residual y AIC indican que son mejores). La diferencia de AUC entre la PT y el IGRA ( $Z=3,48$ ) fue estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Fue realizado un entrenamiento de un nuevo modelo combinado, el cual utiliza los resultados de la PT e IGRA, mostrando una sensibilidad de 89,6%, una especificidad de 99,2% y un AUC de 0,98. El VPP fue de 95,2% y el VPN de 98,4%. Este modelo tuvo una desviación residual de 45,3 y un AIC de 51,3, por lo que fue mejor en comparación con los modelos de PT e IGRA individualmente. El AUC del modelo combinado también fue significativamente mayor en comparación con el modelo de PT ( $Z=6,3$ ,  $p<0,001$ ) y de IGRA ( $Z=2,5$ ,  $p=0,01$ ) de forma individual. Se utilizó una prueba ANOVA para comparar los tres modelos entre sí. Los resultados mostraron que el modelo combinado (PT e IGRA) fue significativamente superior a los resultados de los modelos de PT e IGRA individualmente ( $p<0,001$ ). La tabla 14 resume el desempeño de cada modelo de predicción.

**Tabla 14. Resultados de los modelos predictivos de TBO para la PT, IGRA y la combinación de estos**

	PT	IGRA	PT e IGRA
<b>Sensibilidad (%)</b>	98,5	90,8	89,6
<b>Especificidad (%)</b>	71,8	99,2	99,2
<b>AUC</b>	0,85	0,95	0,98
<b>PPV (%)</b>	98,9	95,2	95,2
<b>NPV (%)</b>	65,7	98,4	98,4
<b>Desviación residual</b>	138,3	58,4	45,3
<b>AIC</b>	142,3	62,4	51,3

PT: prueba tuberculínica; IGRA: *interferon gamma release assay*; AUC: área bajo la curva; PPV: valor predictivo positivo; NPV: valor predictivo negativo; AIC: criterio de información de Akaike

Estos resultados fueron publicados en la revista: *Ocular Immunology and Inflammation* con el título: “*Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis*” (Anexo 3).



## 7. DISCUSIÓN

---

## Epidemiología de la TBU en Brasil

Brasil es considerado un país de elevada carga bacilar debido a su contribución en números absolutos de casos aportados cada año.<sup>34, 35</sup> Considerando la importancia que cobra esta enfermedad como causa de uveítis infecciosa en Brasil, fueron evaluados los diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos utilizados por los especialistas brasileños.

Al analizar el número de pacientes con TBU evaluados anualmente por los especialistas brasileños y compararlos con los resultados del estudio realizado por Lou et al.<sup>124</sup> en el año 2015, fue observado que los especialistas en uveítis de la India (n=31) y América del Norte (n=60) evalúan en 12 meses de forma individual, alrededor de 76,3 y 2,2 pacientes con TBU respectivamente. Una prueba de Wilcoxon mostró que el número de casos de TBU evaluados por los especialistas brasileños en el mismo período de tiempo fue significativamente diferente del número evaluado por los especialistas de la India ( $W=0$ ,  $p<0,0001$ ), pero no fue diferente del evaluado por especialistas norteamericanos ( $W=1677$ ,  $p=0,35$ ). Si bien es cierto que la media de pacientes con TBU evaluados en Brasil (5,6 pacientes) por cada especialista es mucho menor si comparada a la media de países como la India; es posible afirmar que existe un incremento en el diagnóstico de esta enfermedad, considerando los resultados del estudio prospectivo realizado en el sector de uveítis del Hospital de São Paulo, el cual mostró un aumento en la incidencia de la TBU de 3,98% en 1980 a 5,22% en 2013.<sup>56</sup> Recientemente, en un estudio realizado en el mismo centro de referencia terciario, la TBU fue la etiología infecciosa más frecuente.<sup>125</sup> A pesar de que la incidencia de la TBU en nuestro estudio, así como en los estudios brasileños anteriormente mencionados,<sup>56, 125</sup> es mucho menor que la observada durante la primera mitad del siglo XX; <sup>50</sup> existe una tendencia al aumento de casos reportados con esta etiología infecciosa, probablemente relacionado a la introducción de otras técnicas de diagnóstico más específicas, tales como el IGRA y la PCR.

Considerando la alta incidencia de coinfección de TB y VIH en Brasil,<sup>35</sup> fue una verdadera sorpresa encontrar un bajo porcentaje de pacientes VIH positivos con TBU informado por los especialistas. De acuerdo con los resultados del estudio conducido

por Gonzalez Fernández et al.,<sup>56</sup> de un total de 53 pacientes clasificados como uveítis de etiología tuberculosa, sólo 2 eran VIH positivos. Estos resultados podrían estar relacionados con el protocolo de tratamiento utilizado por el MS de Brasil desde hace varios años en los pacientes HIV positivos con  $CD4 \leq 350$  y sin enfermedad tuberculosa activa, los cuales son tratados para TB latente con isoniazida durante 6 meses independientemente del resultado de la PT.<sup>35</sup> Hipotetizamos que esta práctica de tratamiento de la ITBL puede estar relacionada con el menor número de casos de TBU reportados en este grupo específico de pacientes, evitando la evolución para TB enfermedad. Son necesarios estudios de mayor profundidad antes de emitir una conclusión definitiva al respecto.

En cuanto a las características clínicas de TBU, observamos que la mayoría de los especialistas brasileños reconocen el polimorfismo de la TBU, la cual puede ir desde una uveítis anterior recurrente hasta una panuveítis, incluyendo otras formas clínicas como vasculitis retiniana, coroiditis uni o multifocal, algunas formas de coroiditis serpiginosa, entre otras. Este amplio espectro de presentaciones clínicas de la TBU referidas por los especialistas brasileños, sumado al hecho de que Brasil es considerado un país endémico de TB, hace que deba considerarse la etiología tuberculosa delante de la mayoría de los cuadros de inflamación intraocular.

Cuando analizados los principales exámenes utilizados por los especialistas brasileños para el diagnóstico e indicación de tratamiento en la TBU, la PT constituye la herramienta fundamental empleada por la mayoría de ellos. El bajo costo y la mayor accesibilidad de esta prueba, favorecen esta práctica médica a pesar de sus conocidas limitaciones; especialmente en la población brasileña y en otras poblaciones con altas cargas de TB, y que reciben inmunización con BCG para evitar formas graves de la enfermedad. En algunos casos, la presencia de MNT, pueden alterar los resultados dando lugar a falsos positivos.<sup>126</sup> También es conocido que cualquier situación que debilite severamente la respuesta del sistema inmunológico tiene una repercusión importante sobre los resultados de la misma.<sup>127</sup>

Al analizar los valores de la PT referidos por los especialistas brasileños para el diagnóstico de TBU presumida, es posible observar una heterogeneidad en las mismas, predominando las respuestas con  $PT \geq 15$  mm. Estos resultados podrían

justificarse debido a que es poco probable que valores de PT superiores a 14 mm sean secundarios a una reacción cruzada en pacientes previamente vacunados con BCG.<sup>126</sup> En este sentido, la Sociedad Torácica Americana (ATS)<sup>107</sup> considera valores de corte de PT  $\geq 10$  mm en países de alta prevalencia como Brasil para indicación de tratamiento.

En la práctica clínica, el rápido diagnóstico de la TB ocular suele ser muy difícil debido a la ausencia de pruebas confirmatorias no invasivas. Si sumamos el hecho de que la TBU puede simular cualquier presentación clínica de uveítis, el diagnóstico se torna aún más difícil. También existe el agravante de que una gran parte de las inflamaciones intraoculares suelen ser inicialmente tratadas con esteroides orales, produciendo mejorías clínicas transitorias que enmascaran y retrasan el verdadero diagnóstico de TBU, además de afectar los resultados de la PT.<sup>128</sup>

Actualmente, aunque no existe un *gold standard* para confirmación diagnóstica de la TBU, el IGRA ha mostrado ser más específico que la PT para detectar la infección por el MTB,<sup>123, 129-131</sup> presentando una sensibilidad que varía entre el 77% al 93%.<sup>130,131</sup> Este método diagnóstico, al no ser afectado por la vacuna BCG, resulta bastante útil, especialmente en países donde la inmunización para TB es obligatoria, como Brasil, evitando así los posibles falsos positivos.<sup>132</sup> Investigaciones recientes han demostrado que la tasa de diagnóstico de ITBL se redujo casi a la mitad cuando utilizada la prueba IGRA.<sup>133</sup> Sin embargo, la ATS ha planteado que si bien el IGRA es preferible en la mayoría de los pacientes, la PT puede ser más apropiado en una minoría considerable debido a su disponibilidad, accesibilidad y costo.<sup>107</sup> De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, las respuestas de los especialistas brasileños se corresponden con el enfoque planteado por la ATS, pues el alto costo y la escasa accesibilidad del IGRA hacen que sea poco utilizado por los mismos.

Si bien es cierto que la afectación ocular en casos de TB pulmonar es relativamente baja (1,2% - 6,8 %),<sup>134, 135</sup> resulta indispensable una investigación radiológica cuando existe la sospecha clínica de TBU. En la mayoría de los casos, estos estudios son bastante inespecíficos, o normales, aunque pueden ayudar a complementar el diagnóstico de TBU cuando evidenciado lesiones activas o cicatrizadas.<sup>136,137</sup> Teniendo en cuenta que Brasil es un país en vías de desarrollo y

que presenta acceso limitado a determinados exámenes de imágenes, especialmente en poblaciones carentes, fue una sorpresa para los investigadores encontrar que los especialistas brasileños prefirieron el uso de la TC a la Rx de tórax para el diagnóstico de la TBU. Al comparar las respuestas de nuestro cuestionario con las respuestas de un estudio similar conducido por Lou et al.,<sup>124</sup> fue posible observar que el uso de la Rx de tórax por los especialistas brasileños fue estadísticamente diferente en relación a los demás especialistas de países desarrollados y en vías de desarrollo ( $p < 0,001$ ), prefiriendo el uso de la TC de tórax para el diagnóstico de la TBU. Estos resultados pueden estar relacionados a la mayor precisión de la TC en la detección de alteraciones pulmonares o sistémicas, secundarias a la TB si comparado con la Rx de tórax.<sup>137</sup>

De acuerdo con el estudio publicado por Lou et al.,<sup>124</sup> la mayoría de los especialistas refirieron considerar los resultados de la PT, IGRA, así como la Rx de tórax con signos de TB latente o activa para indicación de ATT. Las respuestas de los especialistas brasileños fueron similares, aunque estos fueron menos propensos a usar la Rx de tórax ( $p \leq 0,001$ ) y el IGRA ( $p < 0,05$ ) para indicación de la ATT, en comparación con los expertos de otras partes del mundo.<sup>124</sup>

Actualmente el tratamiento de la TBU constituye un tema bastante polémico entre la comunidad científica a nivel mundial. La mayoría de los especialistas en uveítis concuerdan en la utilización del esquema de cuatro fármacos similar al de la TB pulmonar,<sup>138</sup> sin embargo, el establecimiento de un protocolo estandarizado en cuanto a la duración de la ATT continúa siendo un verdadero desafío. Nuestros resultados no mostraron un acuerdo general entre los especialistas brasileños sobre este aspecto del tratamiento, lo cual fue similar a los resultados de los especialistas de otras partes del mundo.<sup>124</sup> Varios estudios han demostrado una menor gravedad de la TBU y disminución de las recurrencias en pacientes tratados por periodos superiores a 6 meses.<sup>86, 138, 139</sup> Teniendo en cuenta estos resultados, podría estar totalmente justificado la indicación de la ATT durante 9 meses o más, como ocurre en la meningitis tuberculosa o del SNC. Tal conducta puede ser sustentada si consideramos que el ojo es una extensión del SNC, y que además presenta barreras hemato-oculares que disminuyen la penetración intraocular de determinadas medicaciones, incluyendo las

medicaciones antituberculosas.<sup>139</sup> En relación con la prescripción de la ATT estándar, nuestro estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los especialistas brasileños y los especialistas de países desarrollados ( $p < 0,001$ ), siendo que estos últimos prefirieron diferir la prescripción de la ATT para los clínicos o infectólogos.<sup>124</sup>

El uso concomitante de corticoides sistémicos en la TBU, también constituye un tema bastante controvertido entre los especialistas brasileños y a nivel mundial. Nuestros resultados mostraron que sólo un tercio de los participantes indicaron su uso. No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas de los especialistas brasileños y de los expertos del estudio conducido por Lou et al.,<sup>124</sup> relacionadas a la prescripción concomitante de prednisona oral. Por otro lado, no hubo consenso entre los especialistas brasileños sobre la indicación de corticoides locales por vía intraocular y periocular. Con relación a este tema, varios autores abogan por el uso concomitante de esteroides para mitigar el daño estructural y funcional secundario a la inflamación producida principalmente por una reacción de hipersensibilidad tipo IV.<sup>46, 100, 138-140</sup> Contrariamente, otros autores sugieren únicamente la ATT cuando existe elevada sospecha de TBU.<sup>141, 142</sup>

Este estudio, como la mayoría de los estudios observacionales, presentó algunas limitaciones, entre ellas: el tamaño de la muestra relativamente pequeña, así como la presencia de respuestas incompletas por parte de algunos participantes. Esto último puede ser debido a la elevada complejidad de la enfermedad ocular, principalmente en temas como diagnóstico y tratamiento, en los que actualmente no existe consenso. A pesar de las limitaciones anteriormente mencionadas, nuestros resultados confirmaron el poco acuerdo existente sobre los principales aspectos relacionados a la TBU entre los especialistas brasileños, y corroboraron los resultados de estudios anteriores sobre la falta de consenso de la enfermedad entre la comunidad médica internacional.

A partir de nuestros resultados, es posible afirmar que la TBU continúa siendo un verdadero desafío para los especialistas en uveítis a nivel mundial, principalmente por la ausencia métodos no invasivos para el diagnóstico definitivo de la enfermedad

ocular, así como por la falta de un protocolo de tratamiento y manejo definitivo y estandarizado.

En los países donde existe una elevada incidencia de TB, resulta necesaria la creación de políticas de salud que ayuden al establecimiento de criterios unificados para el diagnóstico y tratamiento de la TBU, debido al impacto social de esta enfermedad, específicamente en el ámbito de la salud visual.

### **Características clínicas y aproximaciones diagnósticas**

Actualmente resulta desconocida la incidencia real de la TBO en Brasil, aunque se sospecha que sea una de las causas más frecuentes de inflamación ocular de etiología infecciosa, debido a la prevalencia de TB en Brasil.<sup>143</sup>

Ante este escenario y el número limitado de estudios relacionados a la TBO en Brasil, fue analizado el comportamiento específico de esta enfermedad en un centro terciario de referencia en Brasil.

Durante los 3 años de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, fueron examinados un total de 2117 casos nuevos con inflamación ocular, en el Servicio de Uveítis del Hospital São Paulo, de los cuales, 3,3% fueron diagnosticados como TBO presumida. Como mencionado anteriormente, en un estudio prospectivo realizado recientemente en el mismo centro de referencia, la etiología tuberculosa fue atribuida al 5,22% (n=55) de los pacientes evaluados en 15 meses.<sup>56</sup> Estos valores observados son similares a los presentados por algunos países en vías de desarrollo.<sup>144</sup>

Al analizar las características demográficas de la cohorte de pacientes con TBO presumida, fue observado un predominio de mujeres sobre los hombres. Un resultado diferente fue encontrado por Kee et al.<sup>65</sup> en su metaanálisis, el cual reflejó una mayor incidencia de TBO en individuos del sexo masculino. Otras características clínicas tales como: edad relativamente joven de los pacientes, el predominio de enfermedad bilateral y de la uveítis posterior, así como la presencia de enfermedad ocular sin enfermedad sistémica clínicamente aparente, fueron consistentes con la mayoría de los estudios.<sup>46, 65, 90, 145</sup>

Como descrito anteriormente, la TBO puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas,<sup>46, 76</sup> siendo la coroiditis multifocal, la forma clínica más frecuente en nuestra cohorte de pacientes. Por otro lado, la coroiditis serpiginosa-like y el tuberculoma comúnmente descritos en la literatura, fueron observados en menor número. En un estudio reciente del grupo COTS que involucró la participación multinacional de 245 pacientes con uveítis tuberculosa, el 46,1 % presentaron coroiditis serpiginosa-like.<sup>97</sup> Estos resultados corroboran la existencia de variaciones regionales de la expresión fenotípica de la afectación coroidea en la TBO.

La duración del tratamiento para la TBO continúa siendo un tema controvertido en la comunidad médica. El MS de Brasil aboga por 6 meses de tratamiento para la TB extrapulmonar (excepto la TB meningoencefálica y osteoarticular),<sup>35</sup> pero de forma general los especialistas en uveítis brasileños tienden a prescribir 9 meses o más de tratamiento para la OTB, como demostrado en nuestro primer estudio. Una revisión retrospectiva encontró una reducción en 11 veces de la probabilidad de recurrencia de la uveítis cuando administrada la ATT durante un período mayor de 9 meses.<sup>114</sup> Muchos autores sugieren una terapia anti-micobacteriana prolongada para la TBO, asociándola a una reducción significativa de las recurrencias de la inflamación y del fracaso del tratamiento.<sup>114, 145 -147</sup> Varios estudios también apuntan sobre los resultados satisfactorios en los pacientes que recibieron ATT, *versus* los que no la recibieron.<sup>65, 145, 146</sup> Dada la sólida evidencia científica que respalda el tratamiento prolongado, la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte con TBO presumida fueron tratados durante 9 meses o más. El éxito del tratamiento, definido como remisión o cura de la TBO, fue alcanzado en la mayoría de los pacientes incluidos en este grupo. Por otro lado, los pacientes que experimentaron recurrencias presentaron una disminución de las mismas una vez concluida la ATT.

Al analizar el porcentaje de fracaso de tratamiento relacionado a la TBO, este resultó ser muy similar al encontrado en la mayoría de los estudios.<sup>95</sup> Con la intención de justificar los resultados encontrados, nuestro grupo de investigación planteó 3 posibles hipótesis que podrían justificar el fracaso del tratamiento en estos pacientes. En primer lugar, el MTB puede haber desencadenado una enfermedad ocular autoinflamatoria. Varios estudios han descrito la asociación epidemiológica entre la



infección por MTB y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.<sup>148, 149</sup> La sarcoidosis también tiene pruebas adicionales de autoinmunidad contra la tuberculosis, siendo inclusive considerada por varios expertos, como una misma enfermedad con diferentes espectros de presentación.<sup>150,151</sup> Nuestra segunda hipótesis está basada en la presencia de resistencia del MTB a los fármacos administrados. Diferentes técnicas moleculares de detección el genoma de MTB en el humor vítreo de varios pacientes, han demostrado resistencia a la rifampicina y a la isoniazida.<sup>152, 153</sup> Este aspecto no pudo ser investigado por los autores debido a ausencia de recursos para ese fin. En Brasil no existen estudios publicados sobre la resistencia al tratamiento anti-tuberculoso aplicados a la TBO. Por último, nuestra tercera hipótesis está relacionada a la coexistencia de dos enfermedades distintas, como fue evidenciado en dos pacientes de nuestro estudio, en los que durante el seguimiento, fueron detectadas características clínicas y evolución diferentes que nos direccionaron a una etiología no relacionada a la TB, aunque fue comprobadamente demostrado la existencia de una TB latente a través de la PT y/o IGRA. La elevada prevalencia de TB latente en Brasil<sup>35</sup> puede ser un factor de confusión para el diagnóstico de TBO, existiendo la posibilidad de coexistencia de ITBL e inflamación ocular no relacionada a la TB.

Continuando el análisis sobre el fracaso de la ATT en los pacientes con TBO, fue observado que la panuveítis tuberculosa, tuvo una asociación estadísticamente significativa al mismo. En un estudio retrospectivo, conducido por Agrawal et al.,<sup>146</sup> también fue observada esta asociación ( $p < 0.05$ ) en pacientes con TBO presumida y uveítis intermedia o panuveítis y en aquellos en uso de terapia inmunosupresora. Por el contrario, Bajema et al.,<sup>154</sup> observaron que los pacientes con uveítis posterior y panuveítis presentaron mejor respuesta a la ATT que aquellos con uveítis anterior o intermedia. Actualmente, solo unos pocos estudios han evaluado la relación entre los fenotipos clínicos de la TBO y el fracaso del tratamiento; esta variabilidad en los resultados requiere de una investigación más profunda, lo que permitirá una mejor comprensión de la enfermedad ocular en las diferentes regiones del mundo.

El uso concomitante de corticoides durante la ATT, como mencionado en el primer estudio, es un tema que aún en los días de hoy, continúa siendo bastante

controvertido entre los especialistas en uveítis a nivel mundial. Nuestros datos revelaron la necesidad de indicación de esteroides orales en la mayoría de los pacientes debido a la gravedad de la inflamación ocular presentada. Muy pocos requirieron agentes inmunosupresores ahorradores de corticoides, los cuales sólo fueron prescritos una vez finalizado la ATT. En el metaanálisis realizado por Kee et al.,<sup>65</sup> fue relatado el uso concomitante de corticoides e inmunosupresores durante la ATT en el 93% y el 11% de los estudios revisados respectivamente, para tratamiento de la inflamación ocular grave relacionada a la TB. Además, datos de 25 centros internacionales de atención oftalmológica reflejaron que el 76% de los pacientes incluidos en el estudio, usaron corticoides sistémicos junto a la ATT.<sup>95</sup> Actualmente no existe consenso sobre los beneficios del uso concomitante de corticoides en términos de pronóstico visual en pacientes con TBO,<sup>65</sup> siendo incluso reportado peores resultados de tratamiento en pacientes que usaron esteroides sistémicos mientras se sometían a la ATT.<sup>95</sup> En este sentido, nuestro estudio observó una relación estadísticamente significativa entre el uso de prednisona oral y la presencia de recurrencias, también fue observado el poco efecto de esta sobre la mejora visual de los pacientes tratados. Aunque este tema merece una investigación más profunda, teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, recomendamos el uso cauteloso de los corticoides orales en casos de etiología tuberculosa.

Es conocido que la TBO se asocia con una morbilidad ocular significativa,<sup>155</sup> lo cual fue reflejado en nuestra cohorte de pacientes, donde más de la mitad presentaron algún tipo de complicación ocular. El tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas oculares y la instauración de la ATT fueron determinantes para la presencia y gravedad de estas complicaciones. Nuestro equipo de investigación consideró que estos resultados estuvieron influenciados especialmente por las características de la población estudiada; la cual en su gran mayoría fueron de procedencia humilde y con bajo nivel de escolaridad. Esto podría justificar la demora en la búsqueda de atención especializada, conllevando a un diagnóstico y tratamiento tardío.

Un aspecto importante a tener en cuenta en los pacientes que reciben ATT son las reacciones adversas medicamentosas, las cuales se consideran frecuentes<sup>156</sup> y pueden ocurrir hasta en un 60 % de los mismos.<sup>35, 156, 157</sup> La intolerancia gástrica, las

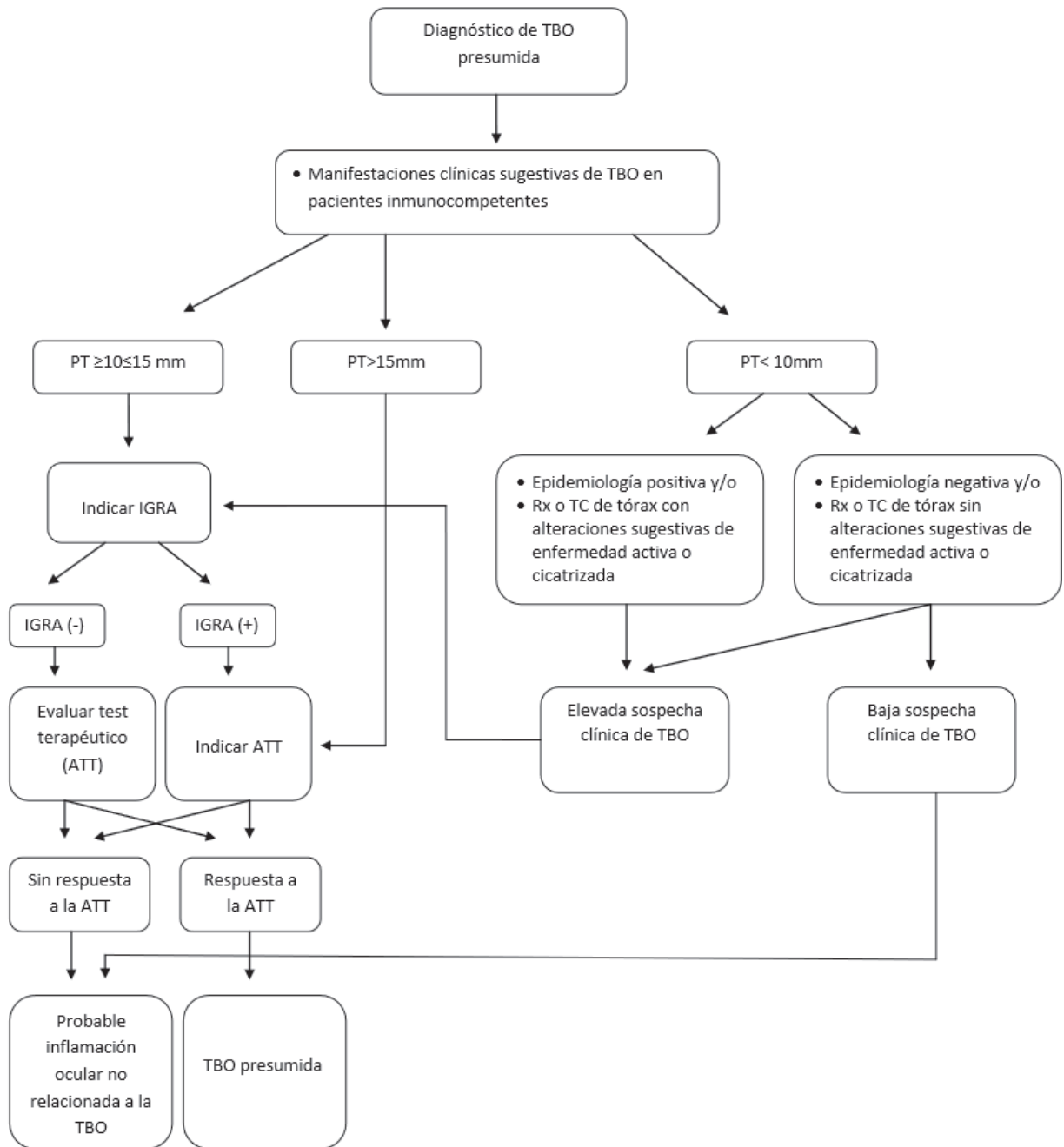
manifestaciones cutáneas y los dolores articulares son las reacciones adversas más frecuentes descritas en la literatura durante el esquema básico de tratamiento.<sup>158</sup> Nuestros datos corroboraron lo antes descrito, observándose la presencia de RAMs en más de la mitad de los pacientes, siendo la mayoría menores, aunque vale la pena resaltar que dos pacientes precisaron de atención hospitalaria inmediata por evento adverso mayor con peligro para la vida. Por tal motivo, es necesario tener en cuenta varios factores antes de iniciar la ATT en pacientes con TBO presumida, debido al potencial riesgo de toxicidad.

Resulta importante señalar que no fue encontrado evidencias de toxicidad del nervio óptico en los dos pacientes que utilizaron etambutol de forma prolongada por intolerancia a la rifampicina; y tampoco en los restantes pacientes que lo usaron durante 2 meses. Hasta donde sabemos, sólo existen pocos estudios que han investigado las reacciones adversas sistémicas relacionadas a la ATT en pacientes con TBO; específicamente en Brasil, son pocas las investigaciones direccionadas al comportamiento, diagnóstico y tratamiento de la TBO en centros terciarios.

Varios estudios han evaluado la sensibilidad y especificidad del IGRA con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la TBO. Aunque la mayoría de ellos concuerdan que el IGRA es más específico que la PT, su sensibilidad aún está en discusión con variaciones entre estudios.<sup>132, 159-162</sup> Nuestros resultados fueron similares a los planteados por la mayoría de la literatura internacional; siendo observada una mayor especificidad del IGRA, pero con una sensibilidad menor al ser comparado con la PT. En este sentido, el modelo individual mostró un rendimiento menor que el modelo combinado de IGRA y PT. Este último presentó valores más bajos de desvío residual y AIC, con un AUC significativamente más alto que cada modelo independiente, reflejando superioridad para la predicción de la TBO presumida. En un estudio prospectivo conducido por Ang et al.,<sup>163</sup> fue relatado un incremento en la precisión del diagnóstico de la TBU cuando ambas pruebas son utilizadas de forma combinada, siendo recomendado su uso. El mismo autor y colaboradores, presentaron resultados muy interesantes del *Singapore National Eye Center* sobre la rentabilidad de las estrategias alternativas para la PT e IGRA en la TBU. En este estudio fue concluido que la estrategia de realizar la PT y el IGRA en el momento de la presentación fue la

más rentable para el diagnóstico de la TBU en la población estudiada.<sup>164</sup> Varios estudios recomiendan el uso simultáneo de la PT e IGRAs, en conjunto con los signos clínicos para aumentar la precisión del diagnóstico de la TBO.<sup>131, 161, 163</sup> En nuestro estudio, la correlación de los signos clínicos, en conjunto con los resultados de la PT e IGRAs fue especialmente útil en 32 pacientes del grupo que no recibió ATT, los cuales presentaron valores de PT  $\geq 10$  mm. En estos pacientes, la obtención de resultados negativos de IGRAs fue decisivo para evitar tratamientos antituberculosos prolongados e innecesarios con posibles efectos secundarios.<sup>35, 156</sup> Actualmente, en un escenario real, resulta muy raro el uso combinado de la PT e IGRAs para auxiliar el diagnóstico de la TBO en la población brasileña, debido a la alto costo y escasa accesibilidad del IGRAs.

Considerando los resultados de nuestra investigación, así como la viabilidad de aplicación práctica del uso combinado de la PT e IGRAs para el diagnóstico de la TBO presumida en Brasil, fue elaborado un diagrama diagnóstico que puede ser aplicado en pacientes inmunocompetentes, especialmente de países en vías de desarrollo, donde la accesibilidad al IGRAs es menor debido a su alto costo (Ver diagrama). En relación al test terapéutico, este es realizado en pacientes con elevada sospecha clínica de TB pulmonar, PT  $\geq 5$  mm y Rx de tórax con alteraciones compatibles, además de ausencia de confirmación laboratorial del BAAR por examen de cultura o esputo. Ante la mejora clínica y radiológica a los 2 meses de ATT, puede establecerse el diagnóstico confirmatorio de TB pulmonar. Este concepto también puede ser aplicado a formas extrapulmonares de la TB, en presencia de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad, con PT  $\geq 5$  mm, siendo indicado el mismo período de tratamiento para evaluación de la mejora clínica.<sup>165</sup> En el caso específico de la TBO, los autores sugieren la extensión del test terapéutico para 4 meses, considerando que la respuesta a la ATT muchas veces es más demorada en estos pacientes y puede estar enmascarada por el uso concomitante de corticoide sistémico en situaciones de inflamación intraocular severa. Otro argumento a favor de dicha recomendación, sería la posibilidad de tratar al menos una TB latente en estos pacientes, evitando la progresión para TB activa, especialmente en los que presenten factores de riesgo asociados para el desarrollo de la misma.<sup>35</sup>



**Diagrama para el diagnóstico de la tuberculosis ocular presumida en pacientes inmunocompetentes de países en vías de desarrollo.** Fuente: Elaborado y propuesto por los autores

Sobre la concordancia entre la PT y el IGRA, varios estudios han reportado una concordancia moderada ( $\kappa=0,471$  y  $\kappa=0,607$ ),<sup>159, 166</sup> similar a la encontrada en nuestro estudio ( $\kappa=0,59$ ). Los resultados discordantes en nuestra cohorte fueron más frecuentes en los casos de PT positiva e IGRA negativo. Esto probablemente está relacionado con la presencia de reacción cruzada con otras MNT,<sup>35, 108</sup> la mayor especificidad del IGRA<sup>132, 159-161</sup> y menos probable debido a una reacción cruzada con la vacuna BCG, considerando que el programa de vacunación de Brasil ofrece la misma al nacer de forma universal desde 1976,<sup>35</sup> por lo que su efecto sobre la PT es prácticamente nulo después de 10 años o más de administrada.<sup>108</sup>

Durante el análisis de los valores basales de IGRA y su correlación con aspectos demográficos y clínicos de la TBO, tales como: edad, género, historia previa de corticoides orales, fenotipo de la uveítis, enfermedades sistémicas subyacentes y presencia cicatriz antigua en la Rx / TC de tórax; no presentaron correlación; resultados similares fueron encontrados por Babu et al.<sup>130</sup>

Sorprendentemente, fue encontrada una correlación estadísticamente significativa entre los valores de IGRA basales ( $>2,0$  UI/mL) y la presencia de recurrencias. También merece especial atención la correlación estadísticamente significativa detectada en los pacientes con valores de IGRA basales  $>2,0$  UI/mL, antecedentes de uso de corticoide oral antes del diagnóstico de la TBO presumida, que fueron tratados con prednisona oral durante la ATT y la presencia de recurrencias. Es bien conocido que el uso de los corticoides orales en la TBO es ampliamente discutido entre los expertos y aún no ha sido demostrado su verdadero beneficio. Teniendo en cuenta estos resultados, hipotetizamos que el uso concomitante de corticoides sistémicos en pacientes con una fuerte respuesta de IFN- $\gamma$  (probablemente debido a una alta carga bacilar extraocular o exposición frecuente al MTB),<sup>167</sup> puede provocar fluctuaciones (disminución) en los niveles cuantitativos de IFN- $\gamma$ <sup>168</sup> y, consecuentemente favorecer la aparición de recurrencias de la inflamación ocular.<sup>169</sup> Reconocemos que la hipótesis planteada está basada únicamente en estudios relacionados a la tuberculosis pulmonar. Sin embargo, nuestros resultados brindan información adicional que pueden ser el punto de partida para futuras investigaciones

relacionadas a la TBO en pacientes con valores de IGRA elevados y uso concomitante de corticoide sistémico.

Estudios previos han observado una asociación entre valores altos de IGRA y una mayor probabilidad de éxito en el tratamiento.<sup>124, 170</sup> Por el contrario, en nuestro estudio no fue encontrada este tipo de correlación estadística. En este sentido, será necesario el desarrollo de estudios multicéntricos para una mejor comprensión de las respuestas inmunológicas en pacientes con TBO.

Otra correlación estadísticamente significativa, que merece atención fue la observada entre el tamaño de la induración de la PT y los valores medios de IFN- $\gamma$  liberados al inicio del estudio. En este sentido, valores elevados de PT se correspondieron con mayores valores de IGRA de forma general. La Distia Nora et al.,<sup>171</sup> también describieron este tipo de comportamiento en los valores de PT e IGRA, los cuales estuvieron altamente correlacionados ( $p < 0,000$ ), siendo aún más fuerte la correlación en pacientes con niveles de IGRA  $\geq 5$  UI/mL (PT  $\geq 15$  mm,  $p = 0,000$ ; PT  $\geq 10$  mm,  $p = 0,001$ ). Estos hallazgos podrían ser útiles para el seguimiento clínico de pacientes con sospecha de inflamación ocular de etiología tuberculosa. Si bien es cierto que el valor cuantitativo del IGRA no constituye el *gold standard* para el diagnóstico la TBO, fue observado que su valor tiene un significado importante para la decisión clínica de tratamiento, como observado en nuestro estudio, en el que todos los pacientes incluidos, con sospecha clínica de TBO e IGRA positivo recibieron ATT. Esto, por supuesto, tiene sus limitaciones, pues ni todos los pacientes con IGRA positivo e inflamación ocular, significa que estamos en presencia de TBO, como reflejado en 2 pacientes de nuestro estudio.

La influencia de la ATT sobre el IFN- $\gamma$  liberado durante el tratamiento, constituye otro tema especialmente estudiado por muchos expertos. En nuestro estudio, la mayoría de nuestros pacientes continuaron siendo IGRA positivos con una pequeña reducción de los valores de IFN- $\gamma$  después de 6 meses de completar la ATT. La mayoría de los pacientes evaluados a los 12 meses después de concluir la ATT continuaron siendo IGRA positivos, pero presentaron una disminución significativa en los valores de IFN- $\gamma$ . Algunos estudios relacionados con la TB pulmonar activa y ITBL reportaron una disminución inmediata del nivel de IFN- $\gamma$  tras la conclusión de la

ATT.<sup>172, 173</sup> A diferencia de los estudios mencionados, en nuestra cohorte se observó una disminución significativa de la producción de IFN- $\gamma$  un año después de la conclusión del tratamiento. Por este motivo, no disponemos de datos suficientes para atribuir este descenso al tratamiento antituberculoso específico.

Actualmente es imposible utilizar el IGRA como marcador para monitorear la respuesta a la ATT en pacientes con TBO presumida. Son necesarios estudios más complejos para una mejor comprensión de la influencia de la ATT en la producción de IFN- $\gamma$  en pacientes con esta forma de TB.

Reconocemos que nuestro estudio presentó algunas limitaciones. Por razones que escapan a nuestro control, fueron utilizadas dos generaciones diferentes de IGRA (QFT-GIT y QFT-PLUS) al inicio del estudio; por lo tanto, algunos datos de interés, como por ejemplo: el comportamiento de los linfocitos T CD8 frente al MTB no fue posible analizarlo. En segundo lugar, no fue posible en el medio que fue desarrollada la investigación, estudiar algunos aspectos específicos de la respuesta inmune de los pacientes, los cuales pudieron haber influenciado en nuestros resultados, siendo imposible su inclusión en el análisis multivariado.



## 8. CONCLUSIONES

---

## 8. Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos, las principales conclusiones del presente trabajo son:

1. La PT continúa siendo el método diagnóstico más utilizado por los especialistas brasileños para el diagnóstico de la TBU presumida.
2. Existe poco consenso sobre los principales aspectos relacionados al diagnóstico y tratamiento de la TBU entre los especialistas brasileños.
3. La uveítis posterior fue la principal forma clínica de presentación de la TBO presumida en la cohorte de pacientes estudiados.
4. Las altas tasas de cura o remisión observada en nuestros pacientes, apoyan fuertemente la ATT en la TBO presumida.
5. El uso de corticoides orales durante la ATT se asoció con una mayor frecuencia de recurrencias, sin efectos significativos sobre la mejora visual.
6. El uso combinado de la PT y el IGRA presentaron una excelente sensibilidad y especificidad, aumentando la precisión del diagnóstico de la TBO presumida.
7. Pacientes con IGRA inicial  $> 2,0$  UI / ml, con antecedentes de uso previo de corticoide oral o inmunosupresor y que recibieron prednisona oral durante la ATT, tuvieron significativamente más recurrencias.

**9. REFERENCIAS**

---

## 9. Referencias

1. Soares PP. A dama branca e suas faces: a representação iconográfica da tuberculose. [Internet]. Rio de Janeiro: História, Ciências, Saúde-Manguinhos; 1994 [consultado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/jcXxLpsb4pWgHfHtFYv45WH/?lang=pt>

2. Hershkovitz I, Donoghue H, Minnikin D, Besra G, Lee O, Gernaey A, et al. Detection and Molecular Characterization of 9000- Year- Old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. PloS One. 2008;3(10):1-6. DOI: [10.1371/journal.pone.0003426](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003426)

3. Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Clin Chest Med. 2005;26(2):207-16, v-vi. DOI: [10.1016/j.ccm.2005.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.004)

4. Hippocrates (460-370 BCE). Book 1 – Of the Epidemics. In : Adams F (translator). The Genuine Works of Hippocrates. London: The Sydenham Society, 1849. [Facsimile edition, The Classics of Medicine Library, Alabama, 1985, p. 352-354.]

5. Corrêa WM, Corrêa CNM. Tuberculose. In: Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos. Rio de Janeiro: Médsi, 1992. p. 317- 337.

6. Biblia Online. Reina-Valera;1960. Deu.28:22. [consultado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.bibliaonline.com.br/rv/dt/28>

7. Bertolli Filho C. História Social da Tuberculose e do Tuberculoso: 1900-1950 [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2001 [consultado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://portal.fiocruz.br/livro/historia-social-da-tuberculose-e-do-tuberculoso-1900-1950>

8. Marten B. A New Theory of Consumptions, More Especially of a Phthisis, or Consumption of the Lungs. London: Knaplock;1720.

9. Tuberculose na história e no presente. História, Ciências, Saúde – Manguinhos [Internet]. 2016 [consultado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.revistahcsm.coc.fiocruz.br/tuberculose-na-historia-e-no-presente/>

10. Pirquet C. Der diagnostische wert der kutanen tuberkulinreaktion bei der tuberkulose des kindesalters auf grund von 100 sektionen [The diagnostic value of the

cutaneous tuberculin reaction in childhood tuberculosis on the basis of 100 sections].  
Wien klin Wshcr. 1907;20:1123-8. German.

11. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med*. 2006 Nov;100(11):1862-70. DOI: [10.1016/j.rmed.2006.08.006](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006)

12. Guérin C. The history of BCG—Early history. In Rosenthal SR. editor. *BCG vaccination against tuberculosis*. 5th Edition, Boston: Little, Brown and Co. 1957. p. 48–53.

13. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J Suppl*. 2002;36:87s-94s. DOI: [10.1183/09031936.02.00309102](https://doi.org/10.1183/09031936.02.00309102)

14. Grzybowski S, Allen EA. History and importance of scrofula. *Lancet*. 1995;346:1472-4.

15. Wolfart W. Die chirurgische Behandlung der Tuberkulose und ihre Wandlungen--Kollapstherapie und Resektionsbehandlung und ihre heutigen Folgen [Surgical treatment of tuberculosis and its modifications--collapse therapy and resection treatment and their present-day sequelae]. *Offentl Gesundheitswes*. 1990 Aug-Sep;52(8-9):506-11. German.

16. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:599-623. DOI: [10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635)

17. CDC, Kubica GP. Photomicrograph of an acid-fast, Ziehl-Neelsen stained specimen of *Mycobacterium tuberculosis* bacteria [Internet]. PHIL, editor. 1979 [consultado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5789>

18. Marques HHS, Sakane PT, Gusmão Filho FAR. TB. In: Marcondes E, editor. *Pediatria básica*. São Paulo: Sarvier; 2003. v.2, p.234-8.

19. Schoch OD, Pfyffer GE, Buhl D, Paky A. False-positive *Mycobacterium tuberculosis* culture revealed by restriction fragment length polymorphism analysis. *Infection*. 2003 Jun;31(3):189-91. DOI: [10.1007/s15010-002-3060-7](https://doi.org/10.1007/s15010-002-3060-7)

20. Sonkin LS. The role of particle size in experimental air-borne infection. *Am.J.Hyg*. 1951 May;53 (3):337-54. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a119459](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119459)

21. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF, Montenegro SM, Abath FG. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Nov;39(11):1387-97. DOI: [10.1590/s0100-879x2006001100002](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006001100002)

22. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jul;16(3):463-96. DOI: [10.1128/CMR.16.3.463-496.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.463-496.2003)

23. Bermudez LE, Goodman J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. *Infect Immun.* 1996 Apr;64(4):1400-6. DOI: [10.1128/iai.64.4.1400-1406.1996](https://doi.org/10.1128/iai.64.4.1400-1406.1996)

24. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas [Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations]. *Pulmão RJ.* 2006;15(1):29–35. Portuguese.

25. Almeida CS, Abramo C, Ferreira AP, L'Hotellier M, Kolk A, Ottenhof THM, et al. Avaliação de novos antígenos de Mtb para vacinação e imunodiagnóstico precoce da TB [Evaluation of new Mtb antigens for vaccination and early immunodiagnosis of TB]. *Principia: Camin Inic Cient.* 2005;10:97-106. Portuguese.

26. Wang X, Barnes PF, Dobos-Elder KM, Townsend JC, Chung YT, Shams H, et al. ESAT-6 inhibits production of IFN-gamma by Mycobacterium tuberculosis-responsive human T cells. *J Immunol.* 2009 Mar 15;182(6):3668-77. DOI: [10.4049/jimmunol.0803579](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803579)

27. Pai RK, Pennini ME, Tobian AA, Canaday DH, Boom WH, Harding CV. Prolonged toll-like receptor signaling by Mycobacterium tuberculosis and its 19-kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-induced regulation of selected genes in macrophages. *Infect Immun.* 2004 Nov;72(11):6603-14. DOI: [10.1128/IAI.72.11.6603-6614.2004](https://doi.org/10.1128/IAI.72.11.6603-6614.2004)

28. Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control Mycobacterium tuberculosis infection. *Curr Opin Immunol.* 2005 Aug;17(4):374-80. DOI: [10.1016/j.coi.2005.06.006](https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.006)

29. Rodrigues FR, Barsante MM, Alves CCS, Souza MA, Ferreira AP, Amarante-Mendes GP, et al. Apoptosis of macrophages during pulmonary Mycobacterium bovis infection: correlation with intracellular bacillary load and cytokine levels. *Immunology.* 2009 Sep;128(1 Suppl):e691-9. DOI: [10.1111/j.1365-2567.2009.03062.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03062.x)

30. Seneviratne SL, Doffinger R, Macfarlane J, Ceron-Gutierrez L, Amel Kashipaz MR, Robbins A, et al. Disseminated Mycobacterium tuberculosis infection due to interferon gamma deficiency. Response to replacement therapy. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):97-9. DOI: [10.1136/thx.2005.051649](https://doi.org/10.1136/thx.2005.051649)

31. Martinez MCJ, Saldanha RB, Canas ML, Sanchez RC, Ledesma RL, Galindo EZ. Avances en el estudio de los mecanismos celulares de supresión de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis [Advances in the study of immunosuppression cell mechanisms in tuberculosis]. *Rev Inst Nat Enf Resp Méx*. 2001;14(1):39-48. Spanish.

32. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1642-56. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3)

33. Kim JK, Kim TY, Kim DH, Yoon MS. Three cases of primary inoculation tuberculosis as a result of illegal acupuncture. *Ann Dermatol*. 2010;22(3):341-5. DOI: [10.5021/ad.2010.22.3.341](https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.3.341)

34. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 14 de enero de 2021]. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [Consultado 20 de febrero, 2020]. Disponible en:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf).

36. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*. 2010 May 22;375(9728):1830-43. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60410-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60410-2)

37. Bhargava A, Shewade HD. The potential impact of the COVID-19 response related lockdown on TB incidence and mortality in India. *Indian J Tuberc*. 2020 Dec;67(4S):S139-S146. DOI: [10.1016/j.ijt.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ijt.2020.07.004)

38. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling

analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 24;28:100603.

DOI: [10.1016/j.eclinm.2020.100603](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100603)

39. Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Actions for life: towards a world free of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Mar;10(3):240-1. PMID: 16562700.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dados epidemiológicos da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde;2021 [Consultado 10 de junho de 2021]. Disponível em:

[https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/16/apres\\_padrao\\_maio\\_2021.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/16/apres_padrao_maio_2021.pdf)

41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [Consultado 12 de abril, 2021]. Disponível em: [Boletim Tuberculose.indd \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/12/boletim_epidemiologico_especial_tuberculose_2021.pdf)

42. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1761-8. PMID: 16300038.

43. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(1):25–55. PMID: 6419006.

44. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1292-7. DOI: [10.1164/ajrccm/148.5.1292](https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1292)

45. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012 May;135(5):703-30. PMID: 22771605

46. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;52(6):561-87. DOI: [10.1016/j.survophthal.2007.08.015](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.08.015)

47. Maitre-Jan A. Traite des maladies des yeux. 1711, Troyes. 456. In: Helm CJ, Holland GN, Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*. 1993;38:229–56. DOI: [10.1016/0039-6257\(93\)90076-j](https://doi.org/10.1016/0039-6257(93)90076-j)

48. Wecker LV. Die Erkrankungen des Uvealtractus und des Glaskorpers. Tuberkeln der Choroidea. Chloroiditis tuberculosi, in Graefe A, Saemisch T, eds.



Handbuch der Gesamten Augenheilkunde. 1874;4:642–8. In: Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*. 1993;38:229–56.

49. Albert DM, Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 Nov;4(6):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016.

DOI: [10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016)

50. Guyton JS, Woods AC. Etiology of uveitis: A clinical study of 562 cases. *Arch Ophthalmol*. 1941;26(6):983–1018. DOI:10.1001/archopht.1941.00870180061004

51. London NJ, Rathinam SR, Cunningham ET Jr. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int Ophthalmol Clin*. 2010 Spring;50(2):1-17.

DOI: [10.1097/IIO.0b013e3181d2cc6b](https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181d2cc6b)

52. Al Dhibi HA, Al Shamsi HN, Al-Mahmood AM, Al Taweel HM, Al Shamrani MA, Arevalo JF, et al; The Kkesh Uveitis Survey Study Group. Patterns of Uveitis in a Tertiary Care Referral Institute in Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Jun;25(3):388-95. DOI: [10.3109/09273948.2015.1133836](https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1133836)

53. Abreu MT, Hirata PS, Belfort Júnior R, Domingues Neto S. Uveítes em São Paulo-estudo epidemiológico, clínico e terapêutico [Uveitis in the City of São Paulo]. *Arq Bras Oftalmol*. 1980;43(1):10-6. Portuguese.

54. Oréfice F, Carvalho A, Pinheiro S. Controvérsias nas uveítes tuberculosas [Controversies in tuberculous uveitis]. *Arq Bras Oftalmol* 1987;50:237-45. Portuguese.

55. Fernandes LC, Oréfice F. Aspectos clínicos e epidemiológicos das uveítes em serviços de referência em Belo Horizonte, de 1970 a 1993 [Clinical and epidemiological aspects of uveitis in two reference services in Belo Horizonte, between 1970 and 1993]. *Rev Bras Oftalmol* 1996; 55:569-78. Portuguese.

56. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R Jr. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 new patients in 15 months. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Jun;25(3):382-7. DOI: [10.3109/09273948.2015.1132741](https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1132741)

57. Gupta B, Agrawal R, Swampillai AJ, Lim RHF, Kee A, Gunasekaran D, et al. Ocular manifestations of tuberculosis: an update. *Expert Review of Ophthalmology*. 2016;11:145-54. DOI: [10.1586/17469899.2016.1152887](https://doi.org/10.1586/17469899.2016.1152887)

58.Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol. 2006 Dec;124(12):1777-9. DOI: [10.1001/archopht.124.12.1777](https://doi.org/10.1001/archopht.124.12.1777)

59.Wroblewski KJ, Hidayat AA, Neafie RC, Rao NA, Zapor M. Ocular tuberculosis: a clinicopathologic and molecular study. Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):772-7. DOI: [10.1016/j.ophtha.2010.08.011](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.011)

60.Nazari H, Karakousis PC, Rao NA. Replication of Mycobacterium tuberculosis in retinal pigment epithelium. JAMA Ophthalmol. 2014 Jun;132(6):724-9. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2014.270](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.270)

61.La Distia Nora R. Mycobacterium tuberculosis-associated uveitis: Infection and autoimmunity [internet]. Erasmus University Rotterdam; 2018. [consultado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/1765/105980>

62.Rao NA, Albin TA, Kumaradas M, Pinn ML, Fraig MM, Karakousis PC. Experimental ocular tuberculosis in guinea pigs. Arch Ophthalmol. 2009 Sep;127(9):1162-6. DOI: [10.1001/archophthalmol.2009.220](https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.220)

63.Krishnan N, Robertson BD, Thwaites G. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2010 Nov;90(6):361-6. DOI: [10.1016/j.tube.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.08.005)

64.Tagirasa R, Parmar S, Barik MR, Devadas S, Basu S. Autoreactive T Cells in Immunopathogenesis of TB-Associated Uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Nov 1;58(13):5682-91. DOI: [10.1167/iovs.17-22462](https://doi.org/10.1167/iovs.17-22462)

65.Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, et al. Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. 2016;61(5):628-53. DOI: [10.1016/j.survophthal.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.03.001)

66.Dalvin LA, Smith WM. Orbital and external ocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2015 Nov 27;4:50-57. DOI: [10.1016/j.ictube.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ictube.2015.11.001)

67.Spoor TC, Harding SA. Orbital tuberculosis. Am J Ophthalmol. 1981 May;91(5):644-7. DOI: [10.1016/0002-9394\(81\)90067-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(81)90067-2)

68.Tanawade RG, Thampy RS, Wilson S, Lloyd IC, Ashworth J. Tuberculous orbital apex syndrome with severe irreversible visual loss. *Orbit*. 2015 Jun;34(3):172-4. DOI: [10.3109/01676830.2015.1014505](https://doi.org/10.3109/01676830.2015.1014505)

69.Narula MK, Chaudhary V, Baruah D, Kathuria M, Anand R. Pictorial essay: Orbital tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging*. 2010 Feb;20(1):6-10. DOI: [10.4103/0971-3026.59744](https://doi.org/10.4103/0971-3026.59744)

70.Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jun;123(6):844-9. DOI: [10.1001/archophth.123.6.844](https://doi.org/10.1001/archophth.123.6.844)

71.Seo Y, Choi M, Park CK, Yoon JS. A case of paradoxical reaction after treatment of eyelid tuberculosis. *Korean J Ophthalmol*. 2014 Dec;28(6):493-5. DOI: [10.3341/kjo.2014.28.6.493](https://doi.org/10.3341/kjo.2014.28.6.493).

72.Mittal R, Tripathy D, Sharma S, Balne PK. Tuberculosis of eyelid presenting as a chalazion. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1103.e1-4. DOI: [10.1016/j.ophtha.2012.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.12.011)

73.Singh I., Chaudhary U., Arora B. Tuberculoma of the conjunctiva. *J Indian Med Assoc*. 1989;87(11):265.

74.Balyan M, Malhotra C, Jain AK. Multifocal phlyctenular conjunctivitis in association with pulmonary tuberculosis. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jul;67(7):1177. DOI: [10.4103/ijo.IJO\\_1657\\_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1657_18)

75.Gupta A, Gupta V, Pandav SS, Gupta A. Posterior scleritis associated with systemic tuberculosis. *Indian J Ophthalmol*. 2003 Dec;51(4):347-9. PMID: 14750624.

76.Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, Kee A, Testi I, Mahajan S, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Group. Standardization of nomenclature for ocular tuberculosis - Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Dec 10:1-11. DOI: [10.1080/09273948.2019.1653933](https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1653933)

77.Parchand SM, Kumar AS, Kaliaperumal S, Srinivasan R. Tuberculous scleral abscess with choroidal detachment. *BMJ Case Rep*. 2017 Jan 6;2017:bcr2016217544. DOI: [10.1136/bcr-2016-217544](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217544)

78.Hemady R, Sainz de la Maza M, Raizman MB, Foster CS. Six cases of scleritis associated with systemic infection. *Am J Ophthalmol.* 1992 Jul 15;114(1):55-62. DOI: [10.1016/s0002-9394\(14\)77413-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)77413-6)

79.Agarwal AM, Dutta Majumder P. Tubercular posterior scleritis: A case report and review of literature. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Aug;67(8):1362-5. DOI: [10.4103/ijo.IJO\\_1942\\_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1942_18)

80.Latiff N, Lakshmipathy M, Janani MK, Dutta Majumder P. Tuberculous corneal ulcer with hypopyon: A case report. *Indian J Ophthalmol.* 2020 May;68(5):922-4. DOI: [10.4103/ijo.IJO\\_1368\\_19](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1368_19).

81.Miller SD. Hypersensitivity diseases of the cornea and conjunctiva with a detailed discussion of phlyctenular disease. *Ophthalmic Semin.* 1977;2(2):119-65. PMID: 327374.

82.Aclimandos WA, Kerr-Muir M. Tuberculous keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 1992 Mar;76(3):175-6. DOI: [10.1136/bjo.76.3.175](https://doi.org/10.1136/bjo.76.3.175)

83.Gupta N, Chawla B, Venkatesh P, Tandon R. Necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis in a case of Sweet's syndrome found culture-positive for *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008 Sep;102(6):557-60. DOI: [10.1179/136485908X311812](https://doi.org/10.1179/136485908X311812)

84.Arora R, Mehta S, Gupta D, Goyal J. Bilateral disciform keratitis as the presenting feature of extrapulmonary tuberculosis. *Br J Ophthalmol.* 2010 Jun;94(6):809-10. DOI: [10.1136/bjo.2009.157644](https://doi.org/10.1136/bjo.2009.157644)

85.Singhal D, Maharana PK, Sharma N, Titiyal JS. Immune stromal keratitis: a rare ocular presentation of tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 5;2018:bcr2017222571. DOI: [10.1136/bcr-2017-222571](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222571)

86.Agrawal R, Gunasekeran DV, Raje D, Agarwal A, Nguyen QD, Kon OM, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Group. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Aug 1;59(10):4162-71. DOI: [10.1167/iovs.18-24102](https://doi.org/10.1167/iovs.18-24102)

87.Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin.* 2005 Spring;45(2):57-69. DOI: [10.1097/01.iio.0000155935.60213.ac](https://doi.org/10.1097/01.iio.0000155935.60213.ac)

88. Dalvin LA, Smith WM. Intraocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017 Feb 17;7:13-21. DOI: [10.1016/j.ictube.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ictube.2017.01.003)

89. 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. DOI: [10.1016/j.ajo.2009.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.11.020)

90. Agrawal R, Gunasekaran DV, Grant R, Agarwal A, Kon OM, Nguyen QD, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Study Group. Clinical features and outcomes of patients with tubercular uveitis treated with antitubercular therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Dec 1;135(12):1318-27. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2017.4485](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4485) Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2019 Feb 1;137(2):233.

91. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the management of tubercular uveitis-report 2: Guidelines for initiating antitubercular therapy in anterior uveitis, intermediate uveitis, panuveitis, and retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021 Feb;128(2):277-87. DOI: [10.1016/j.ophtha.2020.06.052](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.052)

92. Agrawal R, Betzler B, Testi I, Mahajan S, Agarwal A, Gunasekaran DV, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A multinational review of 165 patients with tubercular anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jun 30:1-10. DOI: [10.1080/09273948.2020.1761400](https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1761400)

93. Spratt A, Key T, Vivian AJ. Chronic anterior uveitis following bacille Calmette-Guérin vaccination: molecular mimicry in action? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008 Jul-Aug;45(4):252-3. DOI: [10.3928/01913913-20080701-15](https://doi.org/10.3928/01913913-20080701-15)

94. Nussenblatt RB, Palestine AG: Intermediate uveitis and pars planitis. In *Uveitis: fundamentals and clinical practice*. Edited by: Nussenblatt RB, Palestine AG. Chicago: Year Book; 1989:185-97.

95. Testi I, Agrawal R, Mahajan S, Agarwal A, Gunasekaran DV, Raje D, et al. Tubercular Uveitis: Nuggets from Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Nov 25:1-9. DOI: [10.1080/09273948.2019.1646774](https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1646774)

96.Nazari Khanamiri H, Rao NA. Serpiginous choroiditis and infectious multifocal serpiginoid choroiditis. *Surv Ophthalmol.* 2013 May-Jun;58(3):203-32. DOI: [10.1016/j.survophthal.2012.08.008](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.008)

97.Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bambery P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11):2334-42. DOI: [10.1016/j.ophtha.2012.05.034](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.034)

98.Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A. Fundus autofluorescence in serpiginouslike choroiditis. *Retina.* 2012 Apr;32(4):814-25. DOI: [10.1097/IAE.0b013e3182278c41](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182278c41)

99.Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology.* 2003 Sep;110(9):1744-9. DOI: [10.1016/j.survophthal.2012.08.008](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.008)

100.Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment. *Am J Ophthalmol.* 2011 Nov;152(5):857-63.e2. DOI: [10.1016/j.ajo.2011.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.004)

101.Cheung CM, Chee SP. Jarisch-Herxheimer reaction: paradoxical worsening of tuberculosis chorioretinitis following initiation of antituberculous therapy. *Eye (Lond).* 2009 Jun;23(6):1472-3. DOI: [10.1038/eye.2008.204](https://doi.org/10.1038/eye.2008.204)

102.Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen YS, Agarwal A; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the management of tubercular uveitis-Report 1: Guidelines for initiating antitubercular therapy in tubercular choroiditis. *Ophthalmology.* 2021 Feb;128(2):266-76. DOI: [10.1016/j.ophtha.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.008)

103.Agrawal R, Gunasekeran DV, Agarwal A, Carreño E, Aggarwal K, Gupta B, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A multinational description of the spectrum of choroidal involvement in 245 patients with tubercular uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018 Aug 29:1-11. DOI: [10.1080/09273948.2018.1489061](https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1489061).

104.Paez Soria E, Magnano P, Schlaen A, Luvini P, Arevalo Calderon G, Martinez Cartier M, et al. Tuberculous subretinal abscess in a non-HIV patient with

miliary tuberculosis. Case Rep Ophthalmol. 2016 Dec 13;7(3):292-300.

DOI: [10.1159/000453447](https://doi.org/10.1159/000453447)

105.Gunasekeran DV, Agrawal R, Agarwal A, Carreño E, Raje D, Aggarwal K, et al; COTS-1 Study Group. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A multinational review of 251 patients with tubercular retinal vasculitis. Retina. 2019 Aug;39(8):1623-30. DOI: [10.1097/IAE.0000000000002194](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002194)

106.El-Asrar AM, Al-Kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculo-protein hypersensitivity (Eales' disease). Br J Ophthalmol. 2002 Nov;86(11):1248-51.

DOI: [10.1136/bjo.86.11.1248](https://doi.org/10.1136/bjo.86.11.1248)

107.Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):111-15. DOI: [10.1093/cid/ciw778](https://doi.org/10.1093/cid/ciw778)

108.Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Nov;10(11):1192-204. PMID: 17131776.

109.Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. An Pediatr (Barc) 2003;59:582-5.

110.Takwoingi Y, Whitworth H, Rees-Roberts M, Badhan A, Partlett C, Green N, et al. Interferon gamma release assays for diagnostic evaluation of active tuberculosis (IDEA): test accuracy study and economic evaluation. Health Technol Assess. 2019 May;23(23):1-152. DOI: [10.3310/hta23230](https://doi.org/10.3310/hta23230)

111.Screen for TB with confidence QuantiFERON® -TB Gold Plus -the most accurate test for TB infection sample to insight [internet]. 2016 [Consultado 4 de enero de 2020] Disponible en: [https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002\\_1101652\\_BRO\\_QFT-Plus.pdf](https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002_1101652_BRO_QFT-Plus.pdf).



112. Bombarda S, Figueiredo CM, Funari MBG, Soares Júnior J, Seiscento M, Terra Filho M. Imagem em tuberculose pulmonar [Pulmonary tuberculosis imaging]. J Bras Pneumol. 2001;27(6):329-40. DOI: [10.1590/S0102-35862001000600007](https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000600007)

113. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. Int J Infect Dis. 2015 Mar;32:87-93. DOI: [10.1016/j.ijid.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.007)

114. Ang M, Hedayatfar A, Wong W, Chee SP. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: a case-control study. Br J Ophthalmol. 2012 Mar;96(3):332-6. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2011-300209](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300209)

115. Jiang T, Zhang X, Zhou M, Jiang R, Chang Q. Prognosis of ocular tuberculosis following long-term antitubercular therapy. J Ocul Pharmacol Ther. 2021 May;37(4):241-247. doi: [10.1089/jop.2020.0100](https://doi.org/10.1089/jop.2020.0100)

116. Lee C, Agrawal R, Pavesio C. Ocular tuberculosis--A clinical conundrum. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(2):237-42. DOI: [10.3109/09273948.2014.985387](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.985387)

117. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. Int J Infect Dis. 2021 Mar 11:S1201-9712(21)00193-4. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.02.107](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107)

118. Sistema de informação de agravos de notificação-Tuberculose [internet]. Brasília: SINAN; c2016 [Atualizado 21 agosto de 2020; consultado 22 de enero de 2021]. Disponible en: <https://portalsinan.saude.gov.br/tuberculose>

119. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 466, de 12 de dezembro de 2012. Estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União [internet]. 13 Jun 2013; 12(seção 1):59 [consultado 20 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/55483111/dou-secao-1-13-06-2013-pg-59>

120. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013;310(20):2191-4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)

121. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for



reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.03.057](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057)

122.Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004 Aug;51(2):139-49. DOI: [10.1016/j.ejrad.2004.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.009)

123.Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, Cassoux N, Boutin LTH, Amoura Z, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(3):433-40.e1. DOI:[10.1016/j.ajo.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.006)

124.Lou SM, Montgomery PA, Larkin KL, Winthrop K, Zierhut M, Rosenbaum JT; Uveitis Specialists Study Group. Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: the international perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 Feb;23(1):32-9. DOI: [10.3109/09273948.2014.994784](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.994784)

125.Silva LMP, Arantes TE, Casaroli-Marano R, Vaz T, Belfort R Jr, Muccioli C. Quality of life and psychological aspects in patients with visual impairment secondary to uveitis: A clinical study in a tertiary care hospital in Brazil. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):99-107. DOI: [10.1080/09273948.2017.1370551](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1370551)

126.Rowland K, Guthmann R, Jamieson B, Malloy D. Clinical inquiries. How should we manage a patient with a positive PPD and prior BCG vaccination? *J Fam Pract.* 2006 Aug;55(8):718-20. PMID: 16882448.

127.Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177-84. DOI: [10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241](https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241)

128.Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye.* 2011 Apr;25(4):475-80. DOI: [10.1038/eye.2010.235](https://doi.org/10.1038/eye.2010.235)

129.Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One.* 2017 Jan 6;12(1):e0169539. DOI: [10.1371/journal.pone.0169539](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169539)

130.Babu K, Bhat SS, Philips M, Subbakrishna DK. Review of results of QuantiFERON TB gold test in presumed ocular tuberculosis in a South Indian patient

population. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Oct;24(5):498-502.

DOI: [10.3109/09273948.2015.1010094](https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1010094)

131. Trad S, Bodaghi B, Saadoun D. Update on immunological test (Quantiferon-TB Gold) contribution in the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1192-9. DOI: [10.1080/09273948.2017.1332232](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1332232)

132. Sudharshan S, Ganesh SK, Balu G, Mahalakshmi B, Therese LK, Madhavan HN, et al. Utility of QuantiFERON®-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. *Int Ophthalmol.* Jun;32(3):217-23.

DOI: [10.1007/s10792-012-9554-0](https://doi.org/10.1007/s10792-012-9554-0)

133. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al; LATENTTB-NSTM study team. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Oct;17(10):1053-61. DOI: [10.1016/S1473-3099\(17\)30402-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30402-4)

134. Lal B, Gupta RK. Ocular involvement in tuberculosis: a clinical study. *Afro-Asian J Ophthalmol.* 1985;4:241-43.

135. Lara LP, Ocampo V Jr. Prevalence of presumed ocular tuberculosis among pulmonary tuberculosis patients in a tertiary hospital in the Philippines. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013 Jan 3;3(1):1. DOI: [10.1186/1869-5760-3-1](https://doi.org/10.1186/1869-5760-3-1)

136. Mehta S. Role of computed chest tomography (CT scan) in tuberculous retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002 Jun;10(2):151-5.

DOI: [10.1076/ocii.10.2.151.13978](https://doi.org/10.1076/ocii.10.2.151.13978)

137. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Apr;160(4):753-8. DOI: [10.2214/ajr.160.4.8456658](https://doi.org/10.2214/ajr.160.4.8456658)

138. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bamberg P, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2008 Nov;146(5):772-9. DOI: [10.2214/ajr.160.4.8456658](https://doi.org/10.2214/ajr.160.4.8456658)

139. Cordero-Coma M, Garzo I, Salazar R, Franco M, Calleja S, Ruiz de Morales JM. Tratamiento de las uveítis tuberculosas presuntas del segmento posterior: confirmación diagnóstica y resultados a largo plazo [Treatment of presumed

tuberculous uveitis affecting the posterior segment: diagnostic confirmation and long term outcomes]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013 Sep;88(9):339-44. Spanish.

DOI: [10.1016/j.oftal.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.oftal.2012.11.011)

140.Gupta V, Gupta A, Sachdeva N, Arora S, Bambery P. Successful management of tubercular subretinal granulomas. Ocul Immunol Inflamm. 2006 Feb;14(1):35-40. DOI: [10.1080/09273940500269939](https://doi.org/10.1080/09273940500269939)

141.Cutrufello NJ, Karakousis PC, Fishler J, Albini TA. Intraocular tuberculosis. Ocul Immunol Inflamm. 2010 Aug;18(4):281-91. DOI: [10.3109/09273948.2010.489729](https://doi.org/10.3109/09273948.2010.489729)

142.Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. Int J Infect Dis. 2009 Jul;13(4):432-5.

DOI: [10.1016/j.ijid.2008.09.018](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.09.018)

143.Especial: Tuberculose [internet]. Rio de Janeiro: Agência Fiocruz de Notícias; 2017 [consultado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en:

<https://agencia.fiocruz.br/tuberculose>

144.Majumder PD, Ghosh A, Biswas J. Infectious uveitis: An enigma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2017 Jan-Mar;24(1):2-10. DOI: [10.4103/meajo.MEAJO\\_252\\_16](https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_252_16)

145.Ang L, Kee A, Yeo TH, Dinesh VG, Ho SL, Teoh SC, et al. Treatment outcome in patients with presumed tubercular uveitis at a tertiary referral eye care centre in Singapore. Int Ophthalmol. 2018 Feb;38(1):11-8. DOI: [10.1007/s10792-016-0401-6](https://doi.org/10.1007/s10792-016-0401-6)

146.Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, Rahman F, Phatak S, Triantafyllopoulou I, et al . The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Feb;23(1):40-6.

DOI: [10.3109/09273948.2014.986584](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.986584)

147.Brönnimann LC, Zimmerli S, Garweg JG. Neues zur Therapie der okulären Tuberkulose [Treatment of ocular tuberculosis-an update]. Ophthalmologe. 2020 Nov;117(11):1080-6. German. DOI: [10.1007/s00347-020-01099-1](https://doi.org/10.1007/s00347-020-01099-1)

148.Badar MT, Häcker G. Gene expression profiling meta-analysis reveals novel gene signatures and pathways shared between tuberculosis and rheumatoid arthritis. PLoS One. 2019 Mar 7;14(3). DOI: [10.1371/journal.pone.0213470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213470)

149.Lin Y, Liang S, Liu Y, Hsu WH, Shih CM, Sung FC, et al. Tuberculosis as a risk factor for systemic lupus erythematosus: results of a nationwide study in Taiwan. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1669-73. DOI: [10.1007/s00296-011-1847-5](https://doi.org/10.1007/s00296-011-1847-5)

150.Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Sep;18 (5):506-16. DOI: [10.1097/MCP.0b013e3283560809](https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560809)

151.Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinb).* 2016 May; 98:21-6. DOI: [10.1016/j.tube.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.01.003)

152.Sharma K, Gupta A, Sharma M, Sharma A, Singh R, Aggarwal K, et al. MTBDRplus for the rapid diagnosis of ocular tuberculosis and screening of drug resistance. *Eye (Lond).* 2018 Feb;32(2):451-6. DOI: [10.1038/eye.2017.214](https://doi.org/10.1038/eye.2017.214)

153.Bansal R, Sharma K, Gupta A, Sharma A, Singh MP, Gupta V, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis genome in vitreous fluid of eyes with multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology.* 2015 Apr;122(4):840-50. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.11.021](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.021)

154.Bajema KL, Pakzad-Vaezi K, Hawn T, Pepple KL. Tuberculous uveitis: association between anti-tuberculous therapy and clinical response in a non-endemic country. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017 Oct 4;7(1):19. DOI: [10.1186/s12348-017-0137-0](https://doi.org/10.1186/s12348-017-0137-0)

155.Gunasekeran DV, Gupta B, Cardoso J, Pavesio CE, Agrawal R. Visual morbidity and ocular complications in presumed intraocular tuberculosis: An analysis of 354 cases from a non-endemic population. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(6):865-9. DOI:[10.1080/09273948.2017.1296580](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1296580)

156.Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol (2006).* 2015 May-Jun; 21(3):144-50. DOI:[10.1016/j.rppnen.2014.08.004](https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.08.004)

157.Valadares RMC, Carvalho WDS, Miranda SS. Association of adverse drug reaction to anti-tuberculosis medication with quality of life in patients in a tertiary referral

hospital. Rev Soc Bras Med Trop. 2019 Dec 20;53:e20190207. DOI:[10.1590/0037-8682-0207-2019](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0207-2019)

158.Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. J Bras Pneumol. 2008 Dec;34(12):1049-55. English, Portuguese. DOI: [10.1590/s1806-37132008001200010](https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001200010)

159.Llorenç V, González-Martin J, Keller J, Rey A, Pelegrín L, Mesquida M, et al. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis-related uveitis: from the tuberculin skin test to the new interferon gamma release assays. Acta Ophthalmol. 2013 Mar;91(2):e99–e107, DOI: [10.1111/j.1755-3768.2012.02564.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02564.x)

160.Albini TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. Am J Ophthalmol. 2008 Oct;146(4):486–8. DOI:[10.1016/j.ajo.2008.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.021)

161.Ang M, Htoon HM, Chee S-P. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. Ophthalmology. 2009 Jul;116(7):1391–6. DOI: [10.1016/j.ophtha.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.02.005)

162.Cordero-Coma M, Calleja S, Torres HE, del Barrio I, Franco M, Yilmaz T, et al. The value of an immune response to mycobacterium tuberculosis in patients with chronic posterior uveitis revisited: utility of the new IGRAs. Eye (Lond). 2010 Jan;24(1):36–43. DOI:[10.1038/eye.2009.51](https://doi.org/10.1038/eye.2009.51)

163.Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. Eye (Lond). 2012 May;26(5):658–65. DOI:[10.1038/eye.2012.1](https://doi.org/10.1038/eye.2012.1)

164.Ang M, Nguyen HV, Kiew SY, Chen S, Chee SP, Finkelstein E. Cost-effectiveness of alternative strategies for interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in tuberculous uveitis. Br J Ophthalmol. 2015 Jul;99(7):984–9. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2014-306285](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306285)

165.Ferreira SRS, Glasenapp R, Flores R, Lenz ML. Tuberculose na atenção primária à saúde [internet]. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição; 2017. [consultado 18 de marzo de 2022]. Disponible en:

<https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201804/25135827-tuberculose-na-atencao-primaria-a-saude.pdf>

166. Ang M, Kiew SY, Wong WL, Chee SP. Discordance of two interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2014 Dec;98(12):1649–53. DOI:[10.1136/bjophthalmol-2014-305229](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305229)

167. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, et al. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol*. 2006 May;1:7. DOI: [10.1186/1745-6673-1-7](https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-7)

168. Zhang BY, Yu ZM, Yang QL, Liu QQ, Chen HX, Wu J, et al. Serial anti-tuberculous immune responses during the follow-up of patients with tuberculous pleurisy. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18367. DOI:[10.1097/MD.00000000000018367](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018367)

169. Hang NT, Matsushita I, Shimbo T, Hong le T, Tam do B, Lien LT, et al. Association between tuberculosis recurrence and interferon- $\gamma$  response during treatment. *J Infect*. 2014 Dec;69(6):616-26. DOI: [10.1016/j.jinf.2014.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.06.007)

170. Agrawal R, Gonzalez-Lopez JJ, Nobre-Cardoso J, Gupta B, Grant R, Addison PK, et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*. 2016 Mar;100(3):348-55. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2014-306474](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306474)

171. La Distia Nora R, Sitompul R, Bakker M, Susiyanti M, Edwar L, Sjamsoe S, et al. Tuberculosis and other causes of uveitis in Indonesia. *Eye (Lond)*. 2018 Mar;32(3):546-54. DOI: [10.1038/eye.2017.231](https://doi.org/10.1038/eye.2017.231)

172. Petruccioli E, Chiacchio T, Vanini V, Cuzzi G, Codecasa LR, Ferrarese M, et al. Effect of therapy on Quantiferon-Plus response in patients with active and latent tuberculosis infection. *Sci Rep*. 2018 Oct 23;8(1):15626. DOI:[10.1038/s41598-018-33825-w](https://doi.org/10.1038/s41598-018-33825-w)

173. Clifford V, He Y, Zufferey C, Connell T, Curtis N. Interferon gamma release assays for monitoring the response to treatment for tuberculosis: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Dec;95(6):639-50. DOI:[10.1016/j.tube.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.07.002)



## **Anexo 1. Artículo “Current Practices in Ocular Tuberculosis: A Survey of Brazilian Specialists”**





## Current Practices in Ocular Tuberculosis: A Survey of Brazilian Specialists

Yuslay Fernández Zamora, Luciana Peixoto Finamor, Luci Meire P. Silva, Denise S. Rodrigues, Ricardo P. Casaroli-Marano & Cristina Muccioli

To cite this article: Yuslay Fernández Zamora, Luciana Peixoto Finamor, Luci Meire P. Silva, Denise S. Rodrigues, Ricardo P. Casaroli-Marano & Cristina Muccioli (2019): Current Practices in Ocular Tuberculosis: A Survey of Brazilian Specialists, Ocular Immunology and Inflammation

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1563705>



Published online: 26 Feb 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



ORIGINAL ARTICLE

# Current Practices in Ocular Tuberculosis: A Survey of Brazilian Specialists

Yuslay Fernández Zamora, MD<sup>1</sup>, Luciana Peixoto Finamor, MD PhD<sup>1</sup>, Luci Meire P. Silva, PhD MBA<sup>1</sup>, Denise S. Rodrigues, MD PhD<sup>2</sup>, Ricardo P. Casaroli-Marano, MD PhD<sup>1,3</sup>, and Cristina Muccioli, MD PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Visual Science, Escola Paulista de Medicina (EPM), Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil, <sup>2</sup>Laboratory of Immunology, Instituto Clemente Ferreira (ICF), São Paulo, Brazil, and <sup>3</sup>Department of Surgery, School of Medicine & Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

## ABSTRACT

**Purpose:** To describe the approach of Brazilian specialists in the diagnosis and treatment of tuberculosis-associated uveitis (TBU).

**Methods:** Members of the Brazilian Uveitis Society received an electronic invitation to participate in an online questionnaire.

**Results:** Of the 169 invited specialists, 78 answered the questionnaire. Specialists evaluated 5.6 patients with TBU annually. Tuberculin skin test (TST, 81%) was primarily used for diagnosis. Patients with presumed TBU should always be tested for syphilis and HIV according to 51 (88%) and 47 (81%) of respondents, respectively. Chest computed tomography (CT, 72%) was preferable to chest radiography (CXR) for diagnosis. A positive TST (81%) and CXR (60%) were the main indicators of anti-tuberculous therapy, with 34%, 39%, and 14% of specialists treating for 6, 9, and 12 months, respectively.

**Conclusions:** TST remains the preferred method for TBU diagnosis and prompt treatment by Brazilian specialists, though there is no consensus regarding disease treatment and management.

**Keywords:** Anti-tuberculous therapy, Brazilian survey, interferon-gamma release assay, tuberculosis, tuberculin skin test, tuberculosis-associated uveitis

Tuberculosis (TB) is considered as an ancient disease and currently remains a major global health problem. In 2015, TB was included among the first 10 causes of death worldwide, infecting 10.4 million people, including 1.2 million human immunodeficiency virus (HIV) patients.<sup>1–4</sup> Classically, *Mycobacterium tuberculosis* (MT) establishes a primary infection in the lungs, involving mechanisms of innate immunity in the host. A complex adaptive immune response leads to the formation of a granulomatous reaction by epithelioid cells, with a central area of caseous necrosis, in lung tissue.<sup>2</sup> Subsequently, in approximately 10% of cases, the infection manifests clinically as a pulmonary or extra-pulmonary disease, including in the eyes.<sup>2–4</sup> In this

context, posterior uveitis is among the most common manifestations of TB in the eye.<sup>2–4</sup> Tuberculous choroidal granulomas are due to hematogenous dissemination of the organism, but tuberculous choroiditis is probably due to hypersensitivity reactions to bacterial proteins.<sup>2</sup> In addition to choroiditis, neuroretinitis and retinal vasculitis are other common clinical features described in the posterior segment.<sup>2–4</sup>

Presently, the true incidence of TB-associated uveitis (TBU) is uncertain due to difficulties in confirming ocular disease by non-invasive methods and the lack of unified diagnostic criteria accepted by specialists.<sup>4</sup> In general, estimates of prevalence rates vary, ranging from 1%–4% to 10%–26% in different areas of the

Received 1 September 2018; revised 17 December 2018; accepted 21 December 2018

Correspondence: Cristina Muccioli, MD PhD, Department of Ophthalmology and Visual Science, Escola Paulista de Medicina (EPM), UNIFESP, Rua Botucatu 822, CEP: 04023-062, São Paulo, SP, Brazil. E-mail: crissmucci@gmail.com

\*RPC-M and CM contributed equally to this study.

world.<sup>5–7</sup> In Brazil, there are no current statistics regarding TBU prevalence, although it is suspected to be among the most common causes of infectious uveitis, considering the epidemiology of TB in the country. Brazil is among the top 20 countries with the highest estimated rates (90,000) of individuals falling ill with TB, with an annual incidence of 36.1 patients per 100,000 inhabitants. These cases represent important direct and indirect costs—both economic and social—for the local public health system.<sup>8,9</sup>

The diagnosis of TBU continues to be presumptive in most cases, due to its invasive nature. Hence, in the face of clinical suspicion, a presumptive diagnosis is made through evaluation of a combination of patient context, symptoms, clinical signs, and ancillary tests.<sup>1–6</sup> Even though TB is a curable disease, at present, there are no specific guidelines for the treatment and management of TBU.<sup>10–12</sup> Due to the lack of a gold standard criterion for diagnosing TBU and a unified treatment approach, this disease remains one of the greatest challenges for ophthalmologists. For these reasons, we conducted an online survey with the objective of describing the current approach of Brazilian uveitis specialists in the diagnosis and treatment of TBU.

## MATERIAL AND METHODS

### Ethical Statements

This study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Federal University of Sao Paulo (UNIFESP; Protocol 009/2015, number 945.294) and was conducted according the standards of Resolution 466/12 of the National Health Council as defined under Brazilian law.<sup>13</sup>

### Population and Survey

Participants were uveitis specialists with five or more years' experience in the field of intraocular inflammation and members of the Brazilian Uveitis Society (SBU; <http://www.uveitesbrasil.com.br/>). All participants received an invitation letter to participate in the study. The survey was conducted using the SurveyMonkey® platform. A link to answer the survey was included in the invitation letter with specific instructions to answer the survey questions, which were structured into six sections. The first section included questions regarding participants' demographic data. The remaining five sections asked about the following aspects of TBU: epidemiology, clinical features, pathophysiology, diagnosis, and treatment. The epidemiology section addressed questions regarding the incidence of TBU in the general population and also in the HIV-positive population. The

clinical features section evaluated different aspects of the clinical manifestations of the ocular disease. Trigger factors for TBU were evaluated in the physiopathology section. Aspects of diagnosis, such as the use of the tuberculin skin test (TST), interferon-gamma release assay (IGRA), chest radiography (CXT), chest computed tomography (CT), and other ancillary tests, were included in the diagnosis section. Additional questions regarding differences in treatment approach and other aspects related to treatment were also included in the survey. More details are available as a supplemental data (Annex 1).

### Statistical Analysis

Questionnaire results were analyzed using the chi-squared test of independence. Tests were run in the R programming language (<https://www.r-project.org/>), and 95% confidence intervals were determined.

## RESULTS

### Participant Information

A total of 169 members of the Brazilian Uveitis Society were invited to answer the electronic survey. We received 78 returns (46.1%), of which 44 (56.4%) were complete and 34 (43.6%) included answers to at least 85% of the survey questions. According to our survey, each specialist ( $n = 78$ ) evaluated a mean of 5.6 patients with TBU annually. Fifty-nine (76%) specialists reported that less than 25% of patients with TBU evaluated in the same period were positive for HIV.

### Clinical Features of TBU

A wide spectrum of clinical features of TBU represents a complex clinical problem for the diagnosis and treatment of the disease. In our survey, specialists were asked about the main clinical features that could be present in patients with TBU. All participants ( $n = 78$ ) agreed that anterior and posterior uveitis could be observed in ocular TB. Choroidal tuberculoma (97%), nodules/granuloma in the iris (97%), unifocal or multifocal choroiditis (95%), and retinitis/vasculitis (90%) represented other common features of the disease.

### Diagnosis and Treatment

From a total of 58 respondents, the TST was primarily used by 47 (81%) specialists to diagnosis TBU. Patients with presumed TBU should always be tested for syphilis and HIV according to 51 (88%) and 47 (81%)

respondents, respectively. Surprisingly, 42 (72%) participants preferred the use of CT as an ancillary test for TBU diagnosis, while 23 (40%) participants preferred CXR. The IGRA test was recommended by 13 (22%) participants. Regarding the TST values for TBU diagnosis, 38 (66%) participants considered a positive TST  $\geq 15$  mm, 17 (29%) participants a TST  $\geq 10$  mm, and 3 (5%) participants a TST  $\geq 5$  mm, while 11 (19%) participants used other values to consider TBU diagnosis. The main tests recommended by participants to prompt anti-TB therapy (ATT) were a positive TST result (47 participants, 81%) and a CXR with signs of latent or active TB (35 participants, 60%). A positive IGRA result (16 participants, 28%) was less likely to be used to indicate treatment. Table 1 summarizes aspects of the ancillary tests used to indicate diagnosis and treatment.

Our survey also included questions regarding other ancillary tests that could be used to complement TBU diagnosis and follow-up. Fluorescein angiography (FA), optical coherence tomography (OCT), and ocular ultrasound (USG) were the main ancillary tests used, accounting for 53 (91%), 50 (86%), and 44 (76%) participants, respectively, among a total of 58 respondents. Other assays, such as polymerase chain reaction [PCR, 10 (17%)] and ultrasound biomicroscopy [UBM, 18 (31%)], were less commonly used.

Regarding TBU treatment, Brazilian specialists usually prescribed the standard ATT, which initially involves combination therapy with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. The use of streptomycin and oral prednisone were indicated by only 3 (7%) and 16 (36%) participants, respectively, from a total of 44 respondents. Periocular and intraocular corticosteroids were recommended by 21 (48%) and 17 (39%) participants, respectively. The treatment duration recommended by specialists was as follows: 15

(34%) participants recommended 6 months, 17 (39%) recommended 9 months, and 6 (14%) recommended 12 months. Only 14 (32%) participants deferred ATT to clinicians, but all of them started treatment with multidisciplinary participation. Table 2 summarizes aspects of the therapeutic approach and management of TBU.

### Global Comparison among Specialists

According to previous reports<sup>11</sup>, individual uveitis specialists from India (n = 31) and North America (n = 60) annually evaluate approximately 76.3 and 2.2 patients with TBU respectively. A one-sample Wilcoxon signed rank test showed that the number of TBU cases evaluated by Brazilian specialists in the same period was significantly different from the number evaluated by Indian specialists (W = 0,  $p < 0.0001$ ) but was not different from that evaluated by North American specialists (W = 1677,  $p = 0.35$ ). We also observed significant differences ( $p < 0.05$ ) in the use of TST, IGRA, CXR, and chest CT among specialists worldwide. Interestingly, CXR was less likely ( $p < 0.001$ ) to be used by Brazilian specialists, who preferred chest CT ( $p < 0.05$ , Table 1) to diagnosis of TBU.

TST, IGRA, and CXR were the main ancillary tests used by all specialists to indicate treatment. However, CXR with suspected signs of latent or active TB was considered significantly less often by Brazilian specialists when compared with worldwide experts ( $p \leq 0.001$ , Table 1). The prescription of standard ATT was significantly different ( $p < 0.05$ ) between Brazilian specialists and those from developed countries ( $p < 0.001$ ), who preferred to defer therapy to clinicians (Table 2). Brazilian specialists were less likely ( $p < 0.05$ ) to use IGRA results to prompt ATT.

TABLE 1. Main diagnostic tests recommended by specialists and tests to be considered for TB treatment indication in patients suspected of TBU.

	Brazil	Developing countries	Brazil vs developing countries	Developed countries	Brazil vs developed countries
	n (%)	n (%)	p-value	n (%)	p-value
TST	47 (81%)	62 (96%)	0.0013	51 (65%)	0.035
IGRA	13 (22%)	47 (73%)	<0.001	58 (74%)	<0.001
Chest radiography	23 (40%)	46 (71%)	<0.001	66 (84%)	<0.001
Chest CT	42 (72%)	33 (51%)	0.023	15 (19%)	<0.001
Syphilis serology	51 (88%)	48 (75%)	0.095	75 (96%)	0.136
HIV serology	47 (81%)	NE		NE	
	<b>58 (100%)</b>	<b>63 (100%)</b>		<b>79 (100%)</b>	
Positive TST	47 (81%)	58 (81%)	0.126	58 (74%)	0.511
Positive IGRA	16 (28%)	51 (79%)	<0.001	71 (91%)	<0.001
Chest radiography with signs of latent or active TB	35 (60%)	55 (85%)	0.0013	69 (88%)	<0.001
	<b>58 (100%)</b>	<b>64 (100%)</b>		<b>76 (100%)</b>	

Data on "Developing countries" and "Developed countries" were extracted from Lou *et al.*<sup>11</sup>  
 TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon-gamma release assay; CT, computed tomography;  
 TB, tuberculosis; NE, not evaluated

TABLE 2. Drugs prescribed by specialists for TBU treatment and duration of ATT.

	Brazil	Developing countries	Brazil vs developing countries	Developed countries	Brazil vs developed countries
	n (%)	n (%)	p-value	n (%)	p-value
Rifampicin	27 (61%)	44 (69%)	0.427	23 (30%)	<0.001
Isoniazid	27 (61%)	44 (69%)	0.427	24 (32%)	0.001
Pyrazinamide	25 (57%)	41 (64%)	0.448	21 (28%)	0.001
Ethambutol	21 (48%)	36 (56%)	0.383	17 (22%)	0.004
Streptomycin	3 (7%)	0	0.03	3 (4%)	0.456
Oral prednisone	16 (36%)	31 (48%)	0.213	17 (22%)	0.097
Defer ATT to clinician	14 (32%)	21 (33%)	0.913	58 (76%)	<0.001
	<b>44 (100%)</b>	<b>64 (100%)</b>		<b>76 (100%)</b>	
2 months of treatment	NE	7 (11%)		2 (3%)	
4 months of treatment	0	0		4 (5%)	0.119
6 months of treatment	15 (34%)	21 (33%)	0.889	23 (31%)	0.698
9 months of treatment	17 (39%)	26 (41%)	0.835	26 (35%)	0.663
12 months of treatment	6 (14%)	10 (16%)	0.775	20 (27%)	0.098
12–18 months of treatment	2 (4%)	NE		NE	
According to clinical response	4 (9%)	NE		NE	
	<b>44 (100%)</b>	<b>64 (100%)</b>		<b>75 (100%)</b>	

Data on “Developing countries” and “Developed countries” were extracted from Lou et al.<sup>11</sup>  
ATT, anti-tuberculosis treatment; NE, not evaluated

Neither the use of oral prednisone nor ATT duration was statistically different among specialists (Table 2).

## DISCUSSION

Brazil is considered to have a high burden of TB, due to its contribution in absolute numbers of TB cases.<sup>14</sup> For this reason, in this study, we analyzed the different diagnostic and therapeutic approaches applied by Brazilian uveitis specialists in the diagnosis and treatment of TBU.

When analyzing the number of patients with TBU evaluated annually by Brazilian specialists (mean of 5.6 patients) it is clear that TBU rates do not reach the levels observed in countries like India; however, a recent uveitis clinical report from São Paulo Hospital showed an increase in the incidence of this disease from 3.98% in 1980 to 5.22% in 2014.<sup>15</sup> More recently, in a study conducted in the same tertiary care hospital in São Paulo, the most frequent etiology of infectious uveitis was TB.<sup>16</sup> Considering the high incidence of TB and HIV coinfection in Brazil, the low percentage of HIV-positive patients with TBU reported by participants was surprising.<sup>17</sup>

Regarding the clinical features of TBU, we observed that pleomorphic presentations of TBU are recognized by Brazilian specialists, ranging from anterior uveitis to panuveitis, including retinal vasculitis, uni- or multifocal choroiditis, and some forms of serpiginous choroiditis. These results are in concordance with the existing literature.<sup>2–4</sup>

In general, although TST has some limitations, mainly in populations in which TB is endemic, such as Brazil, it continues to be used as the main tool for

the screening and diagnosis of TBU,<sup>11</sup> as was observed in our research. The specificity of TST in the Brazilian population and in other populations with high TB burdens may be affected by prior Bacillus Calmette–Guerin (BCG) immunization and non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections, resulting in false-positive results in several cases. Moreover, any situation that severely weakens the immune system response could also impair these results.<sup>18</sup>

While the American Thoracic Society (ATS) considers cutoff values of TST  $\geq 10$  mm in high-prevalence countries<sup>19</sup> such as Brazil, we observed heterogeneity in the Brazilian responses regarding TST values used when considering a TBU diagnosis, with values of TST  $\geq 15$  mm being predominant. This may be justified because values of TST greater than 14 mm are unlikely to be due to a prior BCG vaccine immunization.<sup>20</sup> In clinical practice, the rapid diagnosis of ocular disease can be difficult due to the absence of confirmatory non-invasive tests. When added to the fact that TBU may present as any type of uveitis, diagnosis becomes even more difficult. This is aggravated by the fact that the inflammatory ocular reaction is usually treated in the beginning with oral steroids, producing transient clinical improvements which mask and delay a true diagnosis of TBU and may also affect TST results.<sup>21</sup>

Although there is no gold standard test for confirming TBU diagnosis, IGRA seems to be more specific than the TST to detect *Mycobacterium* infection,<sup>22–25</sup> ranging in sensitivity from 77% to 93%.<sup>23,24</sup> The IGRA test seems to be useful in countries in which BCG immunization is mandatory, such as Brazil, mainly to reduce false-positive results due to the limitations of TST.<sup>26</sup> Recent research has shown that the rate of diagnosis



of latent tuberculosis infection (LTBI) fell by almost one-half when IGRA testing was used.<sup>27</sup> However, the ATS has concluded that while IGRA testing is preferable in most patients, the TST may be more appropriate in a sizeable minority due to its availability, feasibility, cost, or burden.<sup>19</sup> Specialists in Brazil appear to be in accordance with this approach, as can be observed by our results. The high cost and poor accessibility of IGRA lead it to be rarely used by Brazilian specialists. Many studies<sup>24,28</sup> have suggested that a combination of the TST and IGRA can predict ocular disease better than each test independently, limiting delayed diagnoses and unnecessarily prolonged treatments, which exhibit a high index of toxicity.

Despite the fact that only 1.2% of TB pulmonary disease cases exhibit ocular involvement,<sup>29</sup> the utility of CXR and chest CT seems to be crucial in ruling out pulmonary involvement or systemic disease<sup>30,31</sup> in cases of TBU. Interestingly, according our data, chest CT was preferred over CXR by Brazilian specialists for TBU diagnosis. These results may be related to the higher accuracy of CT in detecting pulmonary and extra-pulmonary TB involvement when compared with that of CXR.<sup>32</sup>

TBU treatment is also a controversial topic among specialists. A four-drug scheme similar to that for pulmonary TB was used by the majority of participants.<sup>33</sup> However, the establishment of a standardized protocol regarding the duration of ATT remains a challenge. Our results showed no general agreement regarding treatment duration among Brazilian specialists, which is similar to that observed among specialists worldwide. With systemic treatment, one must consider the immune privilege of the eye, as well as the blood–ocular barrier. Several studies have demonstrated less TBU severity and few relapses in patients treated for periods longer than 6 months.<sup>2,33,34</sup> Thus, long-term treatment equal to or greater than 9 months could be indicated, as in TB meningitis or central nervous system infections.<sup>34</sup>

Concomitant use of systemic corticosteroids is also controversial among Brazilian and worldwide specialists. Our results showed that just one-third of participants indicated their use. There was also no consensus among Brazilian specialists regarding the use of intraocular and periocular corticosteroids. Many authors have advocated the concomitant use of corticosteroids with ATT in order to mitigate structural and functional damage secondary to inflammation produced mostly by a type IV hypersensitivity reaction.<sup>2,33,35,36</sup> However, some authors suggest that only ATT should be used when TBU is highly suspected.<sup>37,38</sup>

The relatively small sample size and incomplete responses from some participants were the main limitations of our study. The latter may be related to the high complexity of ocular disease, mainly concerning topics such as diagnosis and treatment, in which there is no consensus. In spite of the above constraints, our results

reflect to a large extent the current panorama of the diagnosis and management of TBU by Brazilian specialists. Despite these limitations, our data confirm that there is currently little agreement regarding the main aspects related to TBU among Brazilian specialists. This corroborates previous reports of a significant lack of consensus regarding the disease among the international medical community. Thus, TBU remains a real challenge for the specialist community, with no gold-standard, non-invasive test for ocular disease diagnosis and no standardized, definitive treatment and management protocol. Due to the social impact of this sight-threatening disease, health authorities in the countries primarily affected by this condition should pay special attention to the establishment of unifying criteria for TBU diagnosis and treatment.

## DECLARATION OF INTEREST

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## FUNDING

This work was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil) under Grant 401096/2014 (2015-2018). RPC-M was supported as a Special Visiting Researcher by the program “Science Without Frontiers” from CNPq under Grant 401096/2014-9. YF-Z was granted in part by the “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)” under Finance Code 001.

## ORCID

Yuslay Fernández Zamora  <http://orcid.org/0000-0003-3294-2871>

Ricardo P. Casaroli-Marano  <http://orcid.org/0000-0003-1812-9323>

## REFERENCES

1. Yeh S, Sen HN, Colyer M, Zapor M, Wroblewski K. Update on ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:551–556. doi:10.1097/ICU.0b013e328358ba01.
2. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis - an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:561–587. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.015.
3. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:14–24. doi:10.3109/09273948.2014.986582.
4. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:7–13. doi:10.3109/09273948.2014.967358.

5. Rathinam SR, Cunningham ET. Infectious causes of uveitis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40:137–152.
6. Abu El-Asrar AM, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2010;50:19–39. doi:10.1097/IIO.0b013e3181d2ccb9.
7. Chen EJ, Bin Ismail MA, Mi H, et al. Ocular autoimmune systemic inflammatory infectious study (OASIS) - report 1: epidemiology and classification. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;5:1–15.
8. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis.* 2014;14:9. doi:10.1186/1471-2334-14-9.
9. de Almeida IN, de Assis Figueredo LJ, Soares VM, et al. Evaluation of the mean cost and activity-based cost in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the laboratory routine of a high-complexity hospital in Brazil. *Front Microbiol.* 2017;15:249.
10. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:40–46. doi:10.3109/09273948.2014.986584.
11. Lou SM, Montgomery PA, Larkin KL, Winthrop K, Zierhut M, Rosenbaum JT. Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: the international perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:32–39. doi:10.3109/09273948.2014.994784.
12. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, et al. Antitubercular therapy for intraocular tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:628–653. doi:10.1016/j.survophthal.2016.03.001.
13. Da Saúde M. Conselho Nacional de Saúde, Brasília, Brasil. Brasília: *Diário Oficial da União*, resolution no. 466. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>. Published December 12, 2012. Accessed August 20, 2018.
14. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Published September 18, 2018. Accessed December 6, 2018.
15. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R Jr. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 new patients in 15 months. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;25:1–6.
16. Silva LMP, Arantes TE, Casaroli-Marano R, Vaz T, Belfort R Jr, Muccioli C. Quality of life and psychological aspects in patients with visual impairment secondary to uveitis: a clinical study in a tertiary care hospital in Brazil. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;11:1–9. doi:10.1080/09273948.2017.1370551.
17. Da Saúde M, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>. Published March 2018. Accessed December 6, 2018.
18. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177–184.
19. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American thoracic society/infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64:111–115. doi:10.1093/cid/ciw778.
20. Rowland K, Guthmann R, Jamieson B, Malloy D. Clinical inquiries. How should we manage a patient with a positive PPD and prior BCG vaccination?. *J Fam Pract.* 2006;55:718–720.
21. Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye.* 2011;25:475–480. doi:10.1038/eye.2010.235.
22. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One.* 2017;12:e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539.
23. Babu K, Bhat SS, Philips M, Subbakrishna DK. Review of results of QuantiFERON TB gold test in presumed ocular tuberculosis in a South Indian patient population. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:498–502.
24. Trad S, Bodaghi B, Saadoun D. Update on immunological test (Quantiferon-TB gold) contribution in the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;12:1–8. doi:10.1080/09273948.2017.1375120.
25. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:433–440. doi:10.1016/j.ajo.2011.02.006.
26. Sudharshan S, Ganesh SK, Balu G, et al. Utility of QuantiFERON®-TB gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. *Int Ophthalmol.* 2012;32:217–223. doi:10.1007/s10792-012-9554-0.
27. Gao L, Li X, Liu J, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1053–1061. doi:10.1016/S1473-3099(17)30402-4.
28. Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2223–2227. doi:10.2147/OPHTH.S65254.
29. Lal B, Gupta RK. Ocular involvement in tuberculosis: a clinical study. *Afro-Asian J Ophthalmol.* 1985;4:241–243.
30. Mehta S. Role of computed chest tomography (CT scan) in tuberculous retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10:151–155.
31. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160:753–758. doi:10.2214/ajr.160.4.8456658.
32. Ryu YJ. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tuberc Respir Dis.* 2015;78:64–67. doi:10.4046/trd.2015.78.2.64.
33. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:772–779. doi:10.1016/j.ajo.2008.06.011.
34. Cordero-Coma M, Garzo I, Salazar R, Franco M, Calleja S, Ruiz de Morales JM. Treatment of presumed tuberculous uveitis affecting the posterior segment: diagnostic confirmation and long term outcomes. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013;88:339–344. doi:10.1016/j.oftal.2012.11.011.
35. Gupta V, Gupta A, Sachdeva N, Arora S, Bambery P. Successful management of tubercular subretinal granulomas. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:35–40. doi:10.1080/09273940500269939.
36. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginous-like choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology.* 2003;110:1744–1749. doi:10.1016/S0161-6420(03)00619-5.
37. Cutrufello NJ, Karakousis PC, Fishler J, Albini TA. Intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:281–291. doi:10.3109/09273948.2010.489729.
38. Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis.* 2009;13:432–435. doi:10.1016/j.ijid.2008.09.018.

**Anexo 2. Artículo: “Clinical features and management of presumed ocular tuberculosis: A long-term follow-up cohort study in a tertiary referral center in Brazil”**



# Clinical features and management of presumed ocular tuberculosis: A long-term follow-up cohort study in a tertiary referral center in Brazil

European Journal of Ophthalmology  
1–8

© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/11206721211044624

journals.sagepub.com/home/ejo



Yuslay Fernández Zamora<sup>1</sup> , Luciana Peixoto Finamor<sup>1</sup>,  
Luci Meire P Silva<sup>1</sup>, Denise S Rodrigues<sup>2</sup>,  
Ricardo P Casaroli-Marano<sup>1,3</sup>   
and Cristina Muccioli<sup>1</sup>

## Abstract

**Purpose:** To evaluate the clinical features and management of presumed ocular tuberculosis (OTB).

**Method:** A prospective 3-year follow-up study of patients with ocular inflammation that performed Interferon-gamma release assay (IGRA) and tuberculin skin test (TST) was conducted in a tertiary referral center in Brazil. Patients with clinical signs highly suspect of OTB with a positive TST and/or IGRA with other causes ruled out were prescribed anti-tuberculosis therapy (ATT) during 9 months. Clinical features and treatment outcomes were recorded.

**Results:** Seventy-two patients (mean age  $48.3 \pm 15.7$  years) were included in the study, and most were female (65.3%,  $n=47$ ). Posterior uveitis (43.1%,  $n=31$ ) was the main clinical feature. Multifocal choroiditis (25%,  $n=18$ ) was the most common choroidal involvement. Concomitant oral prednisone (45.8%,  $n=33$ ) during ATT was associated with more recurrences ( $p=0.04$ ). A significant difference ( $p < 0.001$ ) between initial and final best-corrected visual acuity after ATT conclusion was observed. Cure or remission was observed in 58 (85.3%) patients that completed follow-up ( $n=68$ ).

**Conclusion:** In our cohort some variation in demographics and ocular phenotypes of presumed OTB was observed. The high rates of cure or remission of our patients strongly support the ATT in presumed OTB. Oral corticosteroids during ATT were associated with higher recurrences rates.

## Keywords

Tuberculosis, ocular tuberculosis, interferon-gamma release assay, uveitis, intraocular inflammation

Date received: 6 October 2020; accepted: 17 August 2021

## Introduction

Ocular tuberculosis (OTB) is an extrapulmonary *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) infection with a broad spectrum of clinical features.<sup>1,2</sup> The most common clinical presentation of TB in the eye is uveitis due to MTB preference for oxygen-rich tissue, such as the choroid, although it can affect any part of the eye.<sup>3,4</sup>

A definitive diagnosis of OTB requires microbiological or histopathological evidence of MTB in intraocular fluids or tissues. Therefore, diagnosis is more frequently presumed, due to the invasive procedures needed to obtain conclusive microbiologic or histopathologic evidence.<sup>4,5</sup> Physicians should always keep in mind OTB when assessing and diagnosing patients with ocular inflammation,

especially in countries where TB is endemic. With the introduction of interferon-gamma release assay (IGRA) test, the diagnosis of OTB has been improved.<sup>6</sup> On the

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Escola Paulista de Medicina (EPM), Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>2</sup>Instituto Clemente Ferreira (ICF), São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Department of Surgery, School of Medicine & Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

### Corresponding author:

Yuslay Fernández Zamora, Department of Ophthalmology & Visual Science, Escola Paulista de Medicina (EPM), Federal University of São Paulo, Rua Botucatu, 806. São Paulo, São Paulo 04023-062, Brazil  
Email: yuslay82@gmail.com

other hand, the tuberculin skin test (TST), one of the oldest methods for diagnosing TB, continues to be used widely despite its known limitations.<sup>7</sup>

Many studies have shown the high efficacy of anti-tuberculosis therapy (ATT) in reducing OTB recurrences.<sup>2,8</sup> In fact, a positive response to ATT is an important diagnostic factor to take into account in cases of presumed OTB.<sup>2,8</sup> Delayed diagnosis or delayed treatment of OTB can lead to severe visual impairment which impact the patient's quality of life and increases the cost to the public health system.<sup>9</sup> Although TB is an ancient disease, there is still no consensus regarding diagnosis and treatment of OTB. Therefore, further studies are needed to understand this complex disease.

This study aimed to describe the clinical features and outcomes of a long-term follow-up of a patient's cohort with presumptive OTB from a tertiary referral public hospital in São Paulo, Brazil.

## Materials and method

### Ethical statements

This study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Federal University of São Paulo (UNIFESP; protocol 9/2015, number 945,294). It was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as well as with Resolution 466/12 of the National Health Council as defined under Brazilian law.<sup>10,11</sup> All procedures for the prospective clinical study were performed under strict clinical referral after patients' had received necessary information and signed the corresponding informed consent form.

### Study design and setting

This was a prospective, interventional cohort study of consecutive new patients, aged 18 years or older, with active ocular inflammation attending the Uveitis/AIDS Sector of the Federal University of São Paulo (UNIFESP), Brazil, between May 2016 and June 2019.

### Diagnosis criteria of presumed OTB

The diagnosis of presumed OTB was made based on ocular clinical finding proposed by Gupta et al.<sup>3</sup> and the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) group,<sup>12</sup> positive TST or IGRA test and exclusion of other causes of ocular inflammation (infectious causes: syphilis, toxoplasmosis and herpes viruses; and non-infectious causes: sarcoidosis, Behcet's syndrome, Vogt Koyanagi Harada syndrome, rheumatoid arthritis, among other).

### Inclusion and exclusion criteria

Patients were enrolled if they had any of the following ocular findings: anterior uveitis (granulomatous or

non-granulomatous) with or without iris nodules or ciliary body granuloma; intermediate uveitis (granulomatous or non-granulomatous with exudates in the *pars plana* or peripheral uvea with snow balls); posterior panuveitis – choroidal tubercle or choroidal granuloma or subretinal abscess or serpiginous-like choroiditis or retinitis or retinal vasculitis or neuroretinitis or optic neuritis or endogenous ophthalmitis or panophthalmitis or scleritis.<sup>12</sup> Patients with interstitial keratitis or keratouveitis or orbital involvement highly suspected of TB were also enrolled.

The exclusion criteria of the study were: patients with a known infectious or non-infectious cause of ocular inflammation; daily steroid doses  $\geq 10$  mg or immunosuppressive therapies if taken or applied at any time within the 3 months prior to the TST and/or IGRA test; patients with liver disease, kidney disease, optic neuropathy or severe allergic reactions to the study drugs, as well as pregnant or breastfeeding, and patients who refused to sign the consent.

### Demographic data and clinical outcomes

Demographic data (age, gender, race), clinical characteristics of interest (comorbidities, positive epidemiology for TB defined as: close and continuous contact with a person with a history of pulmonary TB or be a health worker with high exposure, history of active or latent TB, previous ocular diagnosis and medications, onset of ocular symptoms and ATT initiation, chest X-ray (CXR) or chest CT-scan results suggestive of healed or active pulmonary tuberculosis, clinical phenotypes of ocular inflammation according to COTS nomenclature,<sup>13</sup> and ocular complications were recorded.

### Diagnosis assessment

All patients underwent a complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, liver enzyme panel, HIV test, syphilis serology test, CXR or chest CT-scan, TST, and IGRA test (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Plus test (QFT-Plus; Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)). Values of TST  $\geq 10$  mm at 72 h were considered positive for ATT indication.<sup>14</sup> For a QFT-Plus test to be considered positive, the TB antigen value minus the negative control value must be greater than or equal to 0.35 IU/ml.<sup>15</sup> Depending on clinical presentation of ocular inflammation, patients performed other serology test such as: toxoplasmosis serology, herpes virus family serology and rheumatologic exams. A complete ocular examination by a uveitis specialist and a clinical examination by an infectious disease specialist before starting ATT were performed. Best-corrected visual acuity (BCVA), as measured using the ETDRS chart, was assessed at each follow-up visit in all patients. Optical coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA) were performed at physicians' discretion. Patients were evaluated weekly during the first month

and monthly during the remainder of the period. However, the periodicity of visits was individualized according to the clinical course of the study participants.

### Treatment approach

Decision to initiate ATT was based on clinical ocular findings highly suggestive of tuberculosis etiology, with a positive TST or IGRA. An ATT regimen was administered according to the Brazilian Ministry of Health guidelines.<sup>16</sup> It consisted of the RHZE four-drug combination: Rifampicin (8–12 mg/kg), Isoniazid (4–6 mg/kg), Pyrazinamide (20–30 mg/kg), and Ethambutol (15–25 mg/kg) for the first 2 months followed by Rifampicin and Isoniazid at standard doses<sup>16</sup> for the remaining 7 months. When intolerance to rifampicin and/or isoniazid was presented, ATT was extended for 12 months using levofloxacin and/or ethambutol according to the infectologist prescription. Patients with active disease with severe ocular complications in the contralateral eye at the time of inclusion were also treated for 12 months of ATT. For those patients who had a new flare before completing the ninth month of ATT, it was decided to extend the ATT for 12 months, with concomitant corticosteroids. Topical corticosteroids were indicated in any anterior segment inflammation in doses depending on inflammation severity. Concomitantly oral prednisone was prescribed in cases of paunveitis, occlusive retinal vasculitis, posterior uveitis with moderate to severe vitritis, serous retinal detachment, and bilateral macular edema. Baseline doses of 1 mg/kg/day during the first 7 days were used with gradual tapering according to patient's response. In patients that were not initially treated with concomitantly oral prednisone but presented a new flare during or after ATT, oral and/or topical corticosteroids were added. Patients with unilateral macular edema during the follow-up were also treated with sub-tenon or intraocular corticosteroid injection. When clinical worsening was detected during ATT (paradoxical effect), oral prednisone was added or increased (0.5–1 mg/kg/day) and tapered off according to clinical response. Immunosuppressant was prescribed in patients that, after 12 months of ATT, were unable to control ocular inflammation with prednisone dose  $\leq$ 10 mg/day.

### Treatment outcome

Treatment failure was defined as persistent or recurrent inflammation within 6 months of completing ATT, inability to taper oral corticosteroids to  $<$ 10 mg or topical steroids to less than two times per day, or use of steroid-sparing immunosuppressive agents.<sup>17</sup> Patients who abandoned treatment or did not complete at least 6 months of follow-up following completion of ATT or ATT discontinuation due to anaphylactic reaction were considered lost to follow-up. OTB was considered in remission upon

inactive disease (grade 0 cells/no inflammation) for at least 3 months following the complete course of ATT. OTB was considered cured upon inactive disease (grade 0 cells/no inflammation) for at least 24 months following the complete course of ATT.<sup>13</sup> Adverse drug reactions (ADRs) secondary to ATT were also recorded.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were presented for both categorical and continuous variables. Groups of categorical variables were compared using the Barnard test. Binocular data were compared using a mixed model with patient as the random factor. Logistic regression models were used to correlate binary outcomes. The significance level was set to 0.05 (R version 3.6.1).

## Results

### Demographic results

Two hundred sixty-one newly referred patients with clinically suspected OTB were evaluated between May 2016 and July 2019, and underwent TST and IGRA test. A total of 77 met inclusion criteria; of those, 5 patients with highly suspicion of TB etiology were followed without ATT due to the anatomical classification (tubercular anterior uveitis) with low inflammation severity, and patients' comorbidities. These patients were not included in the final analysis. Forty-seven (65.3%) patients were women, and the average age was 48.2 years (ranging for 18–81 years, SD=15.7). The mean time between ocular symptoms and ATT initiation was 52.5 months (between 15 days and 360 months; SD=68.4). Regarding BCG vaccination, 51 (75%) patients recalled having been vaccinated for TB, and 36 (50%) patients reported positive epidemiology for TB. Eight (11.1%) patients reported a previous history of 6 months of ATT: four for OTB, three for pulmonary TB, and one for skin TB. All patients were HIV-negative. One patient treated primary syphilis in the past, and the result of the non-treponemal test performed at the patient's screening visit was negative. From the total of treated patients ( $n=72$ ), 68 (94.4%) completed ATT and complied with follow-up for at least 6 months. The mean follow-up was 29 months (SD=10.8). The demographic and clinical characteristics of the cohort of patients with presumed OTB are shown in Table 1.

### Positive test results

TST was  $\geq$ 10 mm in 71 (98.6%) patients, with a mean of 18.1 mm (range, 8–34 mm, SD=5.8), and IGRA was positive in 65 (90.3%) patients. Changes in pulmonary imaging were detected in 32 (44.4%) patients. Abnormal CXR was detected in 6 (8.3%) patients, and 31 (43.1%) patients

**Table 1.** Demographic characteristics of patients with presumed OTB.

Characteristics	
Age; years (MD $\pm$ SD)	48.2 $\pm$ 15.7
Women, n/N (%)	47/72 (65.3%)
BCG vaccination, n/N (%)	51/72 (75%)
TB positive epidemiology, n/N (%)	36/72 (50%)
TB positive screening test, n/N (%)	
IGRA (QF-TB Gold PLUS) $\geq$ 0.35	65/72 (90.3%)
TST $\geq$ 10mm	71/72 (98.6%)
Abnormal imaging test, n/N (%)	32/72 (44.4%)
Previous history of extra-ocular TB, n/N (%)	8/72 (11.1%)
Time (month) from symptom onset to ATT (MD $\pm$ SD)	52.5 $\pm$ 68.4

OTB: ocular tuberculosis; BCG: bacillus Calmette-Guerin; TB: tuberculosis; IGRA (QF-TB Gold PLUS): interferon-gamma release assay (Quantiferon-TB Gold PLUS); TST: tuberculin skin test; ATT: anti-tuberculosis therapy; MD: mean; SD: standard deviation.

presented some chest CT-scan finding likely related to TB. The most common findings were: non-calcified micronodules (20.8%,  $n=15$ ); calcified micronodules (9.7%,  $n=7$ ); sequelae of pleuroparenchymal disorders (8.3%,  $n=6$ ); and thoracic lymph nodes (6.9%,  $n=5$ ).

### Clinical features of presumed OTB

The primary ocular manifestations included: posterior uveitis (43.1%,  $n=31$ ), episcleritis/scleritis (13.0%,  $n=10$ ), intermediate uveitis (12.5%,  $n=9$ ), panuveitis (9.7%,  $n=7$ ), anterior uveitis (8.3%,  $n=6$ ), and retinal vasculitis (8.3%,  $n=6$ ). The remaining clinical features are described in Table 2. Choroidal involvement was observed in 28 (38.9%) patients. Clinical presentations included: multifocal choroiditis (25.0%,  $n=18$ ), focal choroiditis (9.7%,  $n=7$ ), serpiginous-like choroiditis (2.8%,  $n=2$ ), and tuberculoma (1.4%,  $n=1$ ). Figure 1 shows some of the clinical manifestations that were found in our study. Fifty-one (70.8%) patients had bilateral ocular impairments, of which 34 (47.2%) presented as bilateral active disease at the time of inclusion (Table 2).

### Management and outcomes

Forty-nine (68.1%) patients of the study received 9 months of ATT. In 15 (20.8%) patients ATT was administered for 12 months due the following reasons: intolerance to rifampicin/isoniazid, requiring prolonged treatment schedules (levofloxacin and/or ethambutol) in three (4.2%) patients; persistent ocular inflammation (scleritis, serpiginous-like choroiditis and macular edema) during ATT in six (8.3%) patients, and active disease with severe ocular complications in the contralateral eye at the time of inclusion in six (8.3%) patients. The remaining seven (9.7%) patients completed only 6 months of treatment due to: poor

**Table 2.** Clinical features of presumed OTB.

Clinical presentation, n/N (%)	
Posterior uveitis	31/72 (43.1%)
Choroidal involvement	28/72 (38.9%)
Multifocal choroiditis	18/72 (25%)
Focal choroiditis	7/72 (9.7%)
Serpiginous-like choroiditis	2/72 (2.8%)
Tuberculoma	1/72 (1.4%)
Episcleritis/scleritis	10/72 (13.0%)
Intermediate uveitis	9/72 (12.5%)
Panuveitis	7/72 (9.7%)
Anterior uveitis	6/72 (8.3%)
Retinal vasculitis	6/72 (8.3%)
Interstitial keratitis/keratouveitis	2/72 (2.8%)
Orbital pseudotumor	1/72 (1.4%)
Laterality presentation, n/N (%)	
Bilateral	51/72 (70.8%)
Unilateral	21/72 (29.2%)

OTB: ocular tuberculosis.

compliance in three (4.1%) patients, anterior ocular involvement with excellent response to ATT in three patients (4.1%), and loss of follow-up of one (1.4%) patient. Another patient had anaphylactic reaction with immediate discontinuation from ATT.

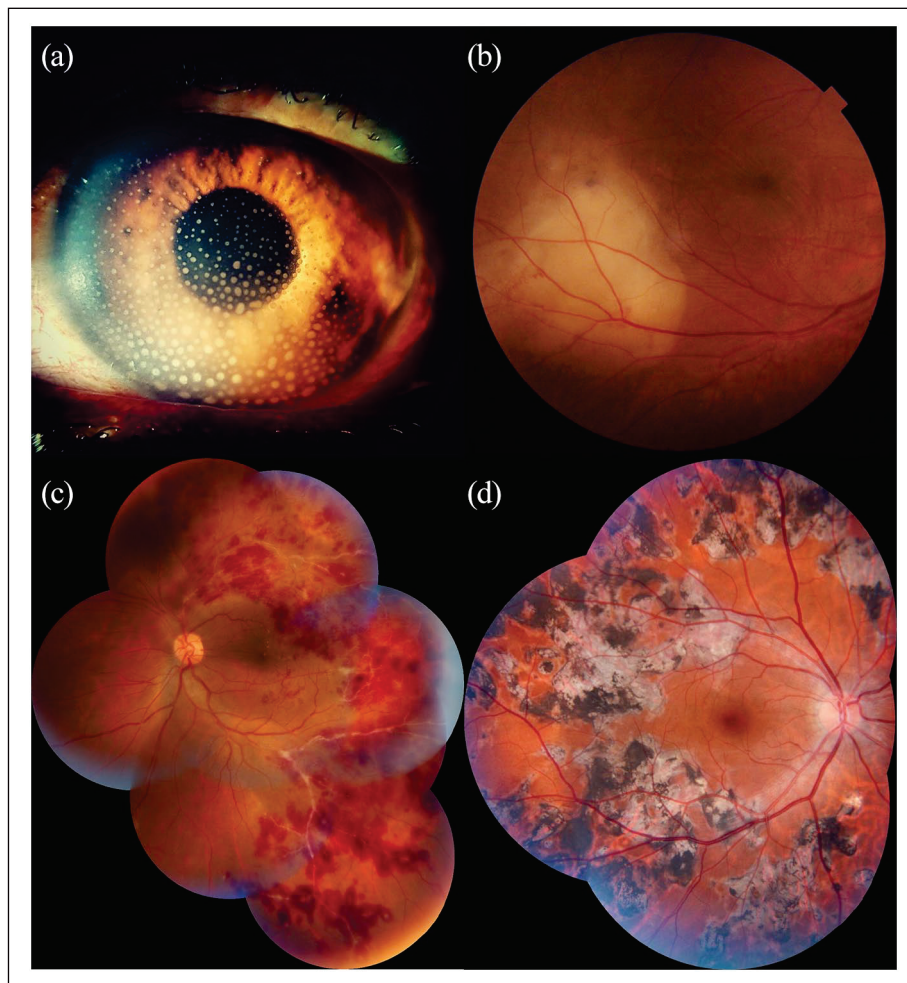
Prior to ATT, 50 (69.4%) patients had been treated with topical and/or systemic corticosteroids due to ocular inflammation, and 5 (6.9%) patients had a history of immunosuppressant use, 3 of them due to systemic disease, with ocular involvement after its use. During ATT, 48 (66.7%) patients were concomitantly on corticosteroids. Fifteen (20.8%) required only topical corticosteroids, 14 (19.4%) used systemic corticosteroids, 19 (26.4%) needed both, and 6 (8.3%) needed intraocular administration. All patients with persistent ocular inflammation 6 (8.3%) and active disease with severe ocular complications in the contralateral eye 6 (8.3%) received concomitantly oral corticosteroids. One (1.4%) patient with occlusive retinal vasculitis had paradoxical inflammatory flares after initiating ATT. In this case it was necessary to increase the doses of oral prednisone, with control of ocular inflammation and no recurrences.

During post-treatment follow-up, 22 (32.3%) patients continued using some form of corticosteroids and 6 stopped without recurrences. Another six patients needed low-dose systemic or topical daily.

### Oral prednisone and recurrences

Among patients who started concomitantly oral prednisone with ATT (45.8%;  $n=33$ ), 13 (39.4%) had recurrences of ocular inflammation in the follow-up. From patients who did not take oral prednisone ( $n=39$ ) during ATT only 7 (17.9%) relapsed. When comparing these sub-groups, a Barnard test showed that the use of oral prednisone significantly





**Figure 1.** Main ophthalmological manifestation in tuberculosis related uveitis: (a) Granulomatous keratic precipitates in tubercular anterior uveitis (Courtesy: Caio Nascimento, MD), (b) Raised yellowish subretinal lesion located in the inferior arcade corresponding to tuberculoma (Courtesy: Matheus Freire, MD), (c) Intraretinal hemorrhages and perivascular sheathing from the arcades to periphery due to occlusive tubercular retinal vasculitis, (d) Multiples healed choroiditis lesion associated with tubercular multifocal choroiditis.

increased the number of recurrences ( $p=0.04$ ). From the 20 (29.4%) patients who relapsed, 19 had fewer recurrences once treated. The main clinical features with higher number of recurrences after ATT and oral corticosteroids were intermediate uveitis with recalcitrant macular edema and serpiginous-like choroiditis.

### Treatment outcomes

Cure or remission was observed in 58 (85.3%) patients that completed the follow-up ( $n=68$ ). Treatment failure was observed in 10 (14.7%) patients. Of them, four patients required corticosteroid-sparing immunosuppressive agents to control recurrence. The remaining six patients were unable to taper oral corticosteroids to  $<10$  mg/day or topical steroids to less than twice daily. A positive correlation was observed between treatment failure and panuveitis ( $p=0.007$ ). Two (2.8%) patients that completed the ATT were finally diagnosed as non-OTB, because a different etiology was found during the follow-up.

### Visual outcomes

Before treatment, the mean BCVA, expressed in LogMAR units, was 0.57 (SD=0.7). Following treatment, the mean BCVA improved to 0.4 (SD=0.62). A linear mixed model with patient as the random factor showed a significant difference between initial and final BCVA ( $p<0.001$ ). Visual improvement was assessed in 55 eyes from the 33 patients who took concomitantly oral prednisone during ATT. Thirty-one eyes (56.4%) showed visual improvement, although oral prednisone was not found to have a significant effect on visual improvement ( $p=0.42$ ).

### Ocular complications and follow-up findings

Ocular complications were observed in 79 (54.9%) eyes of 48 (66.7%) patients, including macular edema in 20 (13.9%) eyes, epiretinal membrane in 18 (12.5%) eyes, and secondary cataract in 18 (12.5%) eyes. Ocular hypertension and subretinal fibrosis were found in nine (6.3%) eyes.

**Table 3.** Ocular complications and adverse drug reactions of patients with presumed OTB.

Ocular complications (eyes) <i>n/N</i> (%)	79/144 (54.9%)
Macular edema	20/144 (13.9%)
Epiretinal membrane	18/144 (12.5%)
Secondary cataract	18/144 (12.5%)
Secondary glaucoma/HTO	9/144 (6.3%)
Subretinal fibrosis	9/144 (6.3%)
Retinal detachment	7/144 (4.9%)
Retinal ischemia	6/144 (4.2%)
Vascular occlusion	5/144 (3.5%)
NVM	3/144 (2.1%)
Adverse drug reactions (patients), <i>n/N</i> (%)	37/72 (51.4%)
Gastric symptoms	11/72 (15.2%)
Itchy skin	7/72 (9.7%)
Fatigue	7/72 (9.7%)
Hepatotoxicity	7/72 (9.7%)
Arthritis/arthralgia	4/72 (5.6%)
Glottis edema/bronchospasm	2/72 (2.8%)
Others*	11/72 (15.3%)

OTB: ocular tuberculosis; HTO: ocular hypertension; NVM: subretinal neovascular membrane.

\*Of these, two patients became pregnant despite regular contraceptive use.

Retinal detachment was observed in seven (4.9%) eyes (three of which were serous retinal detachment). Other complications are described in Table 3. A logistic regression model showed that time between symptom onset and ATT initiation had a significant effect on ocular complications ( $p=0.001$ ). Twenty-five (17.4%) eyes with ocular complications from 19 (26.4%) patients were treated surgically. Cataract surgery, retinal laser photocoagulation due to retinal ischemia, and intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema were performed on 10 (6.9%), 7 (4.9%), and 6 (4.2%) eyes respectively. One patient was surgically treated for glaucoma in both eyes (1.4%), two eyes (1.4%) were treated with an anti-angiogenic (bevacizumab) due to active choroidal neovascular membrane, and one (0.7%) eye underwent a pars plana vitrectomy secondary to rhegmatogenous retinal detachment during follow-up.

### Adverse drug reactions

From the total of 72 patients initially treated, ADRs to ATT occurred in 37 (51.4%) patients. Major reactions in order of severity were: glottic edema/bronchospasm in two (2.8%) patients, and hepatotoxicity in seven (9.7%) patients, leading to the use of alternative regimens in most of them. The most common minor reactions included gastric symptoms (15.2%,  $n=11$ ) and skin itching (9.7%,  $n=7$ ). Optic neuropathy secondary to ATT was not reported. Two patients became pregnant while on contraceptives during ATT. Other ADRs are described in Table 3.

## Discussion

Brazil is considered a TB-endemic country. Nonetheless, the real incidence of OTB is unknown, although it is suspected to be one of the most frequent causes of infection due to the prevalence of TB in Brazil.<sup>18</sup> In light of this scenario and the limited number of OTB studies in Brazil, we analyzed the specific behavior of this disease.

In our 3-year study, our uveitis center examined a total of 2117 new patients with ocular inflammation, 3.3% of whom presented as presumed OTB. This rate is comparable to OTB rates in other TB-endemic countries.<sup>3</sup> In a prospective study previously conducted at the same tertiary referral uveitis center, TB uveitis was found in 55 (5.22%) of 1053 patients evaluated in 15 months.<sup>19</sup> Unlike most OTB-related studies,<sup>20</sup> our cohort included more women than men. Other features, such as the relatively young age of the study patients, the predominance of bilateral disease, and rates of posterior uveitis, were consistent with the literature.<sup>2,20,21</sup> Additionally, the occurrence of ocular disease without clinically apparent systemic disease was consistent with most published studies.<sup>22</sup>

OTB may present with a broad spectrum of clinical findings.<sup>2,13</sup> In our cohort, multifocal choroiditis was the most frequent pathology affecting the choroid. Serpiginous-like choroiditis and tuberculoma, though commonly described in the literature, were less common. In a recent publication by the COTS Group, serpiginous-like choroiditis (46.1%) was the most frequent pathology affecting the choroid.<sup>23</sup> These results corroborate regional variations of the phenotypic expression of choroidal involvement in OTB.

Treatment duration for OTB remains a controversial topic in the medical community. The Brazilian Ministry of Health advocates 6 months of treatment for extrapulmonary TB (except meningoencephalic TB),<sup>16</sup> but Brazilian uveitis specialists tend to prescribe 9 months or more of treatment for OTB.<sup>24</sup> A retrospective review found an 11-fold reduction in the likelihood of uveitis recurrence when ATT was given for more than 9 months.<sup>25</sup> Many authors suggest prolonged anti-mycobacterial therapy for OTB because it is associated with a significant reduction in inflammation recurrence and treatment failure.<sup>6,25–27</sup> Given the strong medical evidence supporting more extended treatment, the majority of patients in our cohort were treated for 9 months or more.

Although OTB diagnosis is presumptive in most cases, several studies have observed the benefit of ATT for ocular disease. According to these studies, the proportion of successful outcomes in patients who undergo ATT is greater than in patients who do not.<sup>6,20,26–28</sup> In our cohort, most patients had treatment success. When analyzing patients who experienced recurrences, we still found a reduction in the number of recurrences following ATT. In our cohort, the rate of ATT failure was low, similar to the rates reported in the literature.<sup>17</sup>

Interestingly, it was observed that patients with panuveitis had more treatment failure than other clinical

presentations of OTB. In a retrospective study it was found that patients with intermediate uveitis or panuveitis and those on immunosuppressive therapy had higher odds of treatment failure ( $p < 0.05$ ).<sup>27</sup> In contrast, in a retrospective review, it was found that patients with posterior and panuveitis were more responsive to ATT than those with anterior or intermediate uveitis.<sup>28</sup> The authors and most experts agree in the hypotheses that some clinical presentations of OTB, such as: intermediate uveitis and panuveitis, could be secondary to autoimmune reaction to molecular mimicry of latent TB, as opposed to direct infection by TB bacilli, requiring in these cases more aggressive immunosuppressant treatment.<sup>21,29</sup> In a recent study of the COTS-1 group it was observed a benefit of ATT in patients with panuveitis compared to patients with intermediate uveitis, although there was not a statistical significance. On the other hand, contrary to the authors' expectation, the frequency of treatment failure was similar in the group who received ATT compared to the group who did not. Although the evidence of this retrospective study showed no significant effect of the ATT in these clinical presentations of OTB, the experts encourage the use of ATT, especially in patients from endemic countries with any immunological evidence of TB, together with radiological finding suggestive of active or healed pulmonary TB, justifying the potential benefit from ATT in patients with tubercular intermediate uveitis and tubercular panuveitis.<sup>29</sup> Currently, only a few studies have evaluated the relationship between clinical phenotypes and treatment failure, so further studies are needed to evaluate this relationship.

Concomitant use of corticosteroids during ATT is also a controversial topic among specialists. Our data revealed that most patients required steroids on account of the severity of ocular inflammation. Very few required corticosteroid-sparing immunosuppressive agents, and these were prescribed once ATT had ended. A meta-analysis reported concurrent use of corticosteroids therapies and immunosuppressants for severe inflammation in 93% and 11% of the reviewed studies, respectively.<sup>20</sup> In addition, data from 25 international eye care centers found that 76% of the patients underwent ATT while concurrently receiving corticosteroids.<sup>17</sup> To the date, there is no consensus regarding the benefits of concurrent use of corticosteroids in terms of visual prognosis in patients with OTB.<sup>20</sup> Furthermore, worse treatment outcomes were reported in patients who used systemic steroids while undergoing ATT.<sup>17</sup> In our study, concomitant oral prednisone was found to significantly influence OTB recurrences, with no effect in visual improvement. Although this topic merits further investigation, based on our results, we recommend that systemic corticosteroids should be used cautiously and carefully, and, before prescribing them, assess the trade-off between controlling OTB inflammation and the higher probability of recurrences.

It is well known that OTB is associated with significant ocular morbidity.<sup>30</sup> In our cohort, more than half of the patients had some form of ocular complication. The

extensive delay between symptom onset and ATT initiation may surely contribute to these features.

ADRs secondary to ATT are considered frequent<sup>31</sup> and may occur in up to 60% of patients.<sup>16,31,32</sup> Our data showed no evidence of optic nerve involvement related to ethambutol. Systemic adverse drug reactions, predominantly consisting of gastric manifestations and itching, were frequent in our cohort, and a major adverse life-threatening event was observed in two patients. Therefore, several factors must be taken into account before starting first-line ATT in presumed OTB given its potential toxicity. To our knowledge, only a few studies have investigated systemic ADRs to first-line ATT in patients with OTB.

There are only a few studies related to ocular tuberculosis carried out in a tertiary referral center in Brazil. For this reason, better understanding this challenging disease in the Brazilian population will allow better diagnosis and treatment, improving the quality of life of these patients.

In conclusion, our study showed some variation in demographics and ocular phenotypes of presumed OTB when compared to other studies. Posterior uveitis was the main clinical features in our cohort. Nine months or more of ATT and the appropriate selection of patients for receiving ATT provided a high rate of OTB cure or remission with reduced risk of inflammation recurrence. Furthermore, the use of oral corticosteroids during ATT was associated with a higher frequency of relapses with no significant effect on visual improvement. Ocular complications were strongly influenced by the extended delay between symptom onset and ATT initiation. Systemic ADRs were also frequent in our patients, so treatments must be prescribed with extreme care and caution. Further randomized trials are necessary to better understand the real effect of ATT in patients with presumed OTB.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the Uveitis/AIDS Sector of the Federal University of São Paulo (UNIFESP) and the Clemente Ferreira Institute for their technical support, and Antonio Díaz Tula for his statistical expertise.

### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was funded by Brazil's National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) [grant 401096/2014 (2015-2018)]. RPC-M received support as a special visiting researcher under Science Without Frontiers through CNPq [grant 401096/2014-9]. YF-Z was granted in part by the "Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)" [Finance Code 001].



## ORCID iDs

Yuslay Fernández Zamora  <https://orcid.org/0000-0003-3294-2871>

Ricardo P Casaroli-Marano  <https://orcid.org/0000-0003-1812-9323>

## References

- Alvarez S and McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984; 63: 25–55.
- Gupta V, Gupta A and Rao NA. Intraocular tuberculosis-An update. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 561–587.
- Gupta A, Sharma A, Bansal R, et al. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23: 7–13.
- Barondes MJ, Sponsel WE, Stevens TS, et al. Tuberculous choroiditis diagnosed by chorioretinal endobioscopy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 460–461.
- Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, et al. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina* 1995; 15: 461–468.
- Agrawal R, Grant R, Gupta B, et al. What does IGRA testing add to the diagnosis of ocular tuberculosis? A bayesian latent class analysis. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 245.
- Cohn DL. The effect of BCG vaccination on tuberculin skin testing: does it matter? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 915–916.
- Bansal R, Gupta A, Gupta V, et al. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 772–779.
- Silva LMP, Arantes TE, Casaroli-Marano R, et al. Quality of life and psychological aspects in patients with visual impairment secondary to uveitis: a clinical study in a tertiary care hospital in Brazil. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 99–107.
- World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20): 2191–2194.
- Da Saúde M. *Conselho Nacional de Saúde, Brasília, Brasil*. Brasília: Diário Oficial da União, resolution no. 466, 2012.
- Agrawal R, Gunasekeran DV, Raje D, et al. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the collaborative ocular tuberculosis study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(10): 4162–4171.
- Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, et al. Standardization of nomenclature for Ocular Tuberculosis - results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) workshop. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 10: 1–11.
- Butt A, Kadeishvili K, Aronow WS, et al. Testing for tuberculosis infection. *Compr Ther* 2008; 34: 151–158.
- Screen for TB with confidence. [https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002\\_1101652\\_BRO\\_QFT-Plus.pdf](https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002_1101652_BRO_QFT-Plus.pdf). (2016, accessed 4 January 2020).
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília: MS. [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf). (2019, accessed January 4, 2020).
- Testi I, Agrawal R, Mahajan S, et al. Tubercular uveitis: nuggets from Collaborative ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 25: 1–9.
- AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. <https://agencia.fiocruz.br/tuberculose>. (2017, accessed December 20, 2019).
- Gonzalez-Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, et al. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 new patients in 15 months. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25: 382–387.
- Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, et al. Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2016; 61: 628–653.
- Agrawal R, Gunasekeran DV, Grant R, et al. Clinical features and outcomes of patients with tubercular uveitis treated with antitubercular therapy in the collaborative ocular tuberculosis study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 1318–1327.
- Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 2223–2227.
- Agrawal R, Gunasekeran DV, Agarwal A, et al. The collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: a multinational description of the spectrum of choroidal involvement in 245 patients with tubercular uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 29: 1–11.
- Fernández Zamora Y, Finamor LP, Silva LMP, et al. Current practices in ocular tuberculosis: a survey of Brazilian specialists. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 256–261.
- Ang M, Hedayatfar A, Wong W, et al. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 332–336.
- Ang L, Kee A, Yeo TH, et al. Treatment outcome in patients with presumed tubercular uveitis at a tertiary referral eye care centre in Singapore. *Int Ophthalmol* 2016; 38: 11–18.
- Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23: 40–46.
- Bajema KL, Pakzad-Vaezi K, Hawn T, et al. Tuberculous uveitis: association between anti-tuberculous therapy and clinical response in a non-endemic country. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2017; 7: 19.
- Agrawal R, Betzler BK, Testi I, et al. The collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: a multinational review of 447 patients with tubercular intermediate uveitis and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 1–11. DOI: 10.1080/09273948.2020.1808226
- Gunasekeran DV, Gupta B, Cardoso J, et al. Visual morbidity and ocular complications in presumed intraocular tuberculosis: an analysis of 354 cases from a non-endemic population. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(6): 865–869.
- Castro AT, Mendes M, Freitas S, et al. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol* 2015; 21(3): 144–150.
- Valadares RM, Carvalho WD and de Miranda SS. Association of adverse drug reaction to anti-tuberculosis medication with quality of life in patients in a tertiary referral hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; 53: e20190207.



**Anexo 3. Artículo: “*Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis*”**



## Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis

Yuslay Fernández-Zamora, Luciana Peixoto Finamor, Luci Meire P Silva, Denise S. Rodrigues, Ricardo P. Casaroli-Marano & Cristina Muccioli

To cite this article: Yuslay Fernández-Zamora, Luciana Peixoto Finamor, Luci Meire P Silva, Denise S. Rodrigues, Ricardo P. Casaroli-Marano & Cristina Muccioli (2022): Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis, Ocular Immunology and Inflammation, DOI: [10.1080/09273948.2022.2027459](https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2027459)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2027459>



Published online: 26 Jan 2022.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)







View Crossmark data [↗](#)

RESEARCH ARTICLE



## Role of Interferon-gamma release assay for the diagnosis and clinical follow up in ocular tuberculosis

Yuslay Fernández-Zamora, MD <sup>a,b</sup>, Luciana Peixoto Finamor, MD, PhD<sup>a</sup>, Luci Meire P Silva, PhD, MBA <sup>a</sup>, Denise S. Rodrigues, MD, PhD<sup>c</sup>, Ricardo P. Casaroli-Marano, MD, PhD <sup>a,b</sup>, and Cristina Muccioli, MD, PhD <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology and Visual Science, Escola Paulista de Medicina (EPM), Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil; <sup>b</sup>Department of Surgery, School of Medicine & Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Laboratory of Immunology, Instituto Clemente Ferreira (ICF), São Paulo, Brazil

### ABSTRACT

**Purpose:** To assess the performance of interferon-gamma release assay (IGRA) associated with tuberculosis skin test (TST) for ocular tuberculosis (OTB) diagnosis and therapeutic decision making.

**Method:** One hundred and ninety-one patients with ocular inflammation were prospectively followed-up. Patients with clinical signs highly suspected of OTB, TST $\geq$ 10 mm, and/or IGRA $\geq$ 0.35 IU/mL received antitubercular therapy (ATT). Sensitivity (Se), specificity (Sp), and area under the curve (AUC) were assessed.

**Results:** Seventy-two (37.7%) patients received ATT for presumed OTB. Combining TST and IGRA had Se=89.6%, Sp=99.2%, and AUC (0.98) significantly higher compared to TST (0.85, Z=6.3, p<.001) or IGRA (0.95, Z=2.5, p=.01). Prior history of corticosteroids or immunosuppressant with concomitantly oral prednisone and baseline IGRA > 2.0 IU/mL was associated significantly with more recurrences in ATT patients (p=.01).

**Conclusion:** Considering TST and IGRA together was more effective in assessing OTB diagnosis. The real value of the IGRA test to predict recurrences needs further studies.

### ARTICLE HISTORY

Received 8 December 2020

Revised 27 October 2021

Accepted 4 January 2022

### KEYWORDS

Ocular tuberculosis; interferon gamma release assay; tuberculosis skin test; diagnosis; antitubercular treatment

Ocular tuberculosis (OTB) represents one of the most challenging eye diseases for uveitis experts. Its ability to affect all structures of the eye, mimicking any inflammatory disease, makes its diagnosis even more difficult.<sup>1-3</sup>

Two possible pathophysiological mechanisms have been proposed to explain the inflammatory reaction caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB): hematogenous spread with direct invasion of MTB in the eye<sup>2,4</sup> and delayed hypersensitivity reaction secondary to MTB located anywhere on the body.<sup>4,5</sup> The immune-mediated mechanism of inflammation and the paucibacillary nature of OTB make confirmatory techniques, such as MTB culture, acid-fast bacilli smear, or polymerase chain reaction (PCR) from ocular samples, have poor sensitivity (20–30%).<sup>2,6</sup>

Currently, there is no definitive non-invasive method to confirm OTB and its diagnosis is mainly presumptive. Nonetheless, diagnosis accuracy has increased in the last years with the introduction of interferon-gamma release assays (IGRAs).<sup>7</sup> This powerful test can measure *in vitro* the production of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) released by T-cells in peripheral blood, in response to MTB antigens ESAT-6, CFP-10, and TB 7.7. Unlike the tuberculosis skin test (TST), IGRA test is not affected by Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination and most non-tuberculous *Mycobacterium* infection.<sup>7</sup> It has been especially useful to detect latent tuberculosis infection (LTBI) in settings where BCG vaccination is mandatory, such as in Brazil.<sup>8,9</sup>

In pulmonary and LTBI, IGRA test has shown specificity between 91% and 99% and sensitivity between 89% and 91%.<sup>8,10</sup> In OTB, these values are not well established, although values between 80% and 85% had been reported for sensitivity and specificity, respectively, in a BCG-vaccinated and non-endemic population.<sup>7,8</sup>

The timely identification of OTB using current diagnosis tests and appropriate antitubercular treatment (ATT) can avoid severe visual impairment in affected patients with a favorable outcome.<sup>4,11</sup>

The aim of this study was to evaluate the performance of the IGRA test associated with TST for the diagnosis and therapeutic decision making of presumed OTB in a tertiary referral center in São Paulo, Brazil. The study also aimed to evaluate the IGRA value implications on treatment outcomes and the effect of ATT on IGRA values at 6 months and 12 months after therapy completion.

## Material and method

### Ethical Statements

This study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Federal University of São Paulo (UNIFESP; Protocol 009/2015, number 945.294). It was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as well as with Resolution 466/12 of the National Health Council as defined under Brazilian law.<sup>12,13</sup> All procedures for the prospective

clinical study were performed under strict clinical indication after signing the informed consent form and appropriate information to the patients.

### Study Design and Setting

This was a prospective, interventional, cohort study conducted on 191 patients with ocular inflammation with 18 years or older recruited between May 2016 and July 2019 from the Uveitis/AIDS Sector of the Department of Ophthalmology of the Federal University of São Paulo (UNIFESP).

### Inclusion Criteria

Patients were enrolled in the study if they had any ocular findings suggestive of OTB according to Gupta et al.<sup>1</sup> and the Collaborative Ocular Tuberculosis Study group (COTS) criteria,<sup>14</sup> such as anterior uveitis (granulomatous or non-granulomatous) with or without iris nodules or ciliary body granuloma; intermediate uveitis (granulomatous or non-granulomatous with exudates in the *pars plana* or peripheral uvea with snow balls); posterior or panuveitis – choroidal tubercle or choroidal granuloma or subretinal abscess or serpiginous-like choroiditis or retinitis or retinal vasculitis or neuroretinitis or optic neuritis or endogenous ophthalmitis or panophthalmitis or scleritis. Patients with interstitial keratitis or keratouveitis or orbital involvement highly suspected of TB were also enrolled.

### Exclusion Criteria

Patients were excluded if they had any known infectious or non-infectious disease to account for ocular inflammation, indeterminate IGRA result, daily prednisone use  $\geq 10$  mg/day or any immunosuppressant treatment if taken 3 months before testing for TST and IGRA, optic neuropathy, pregnancy or breastfeeding, or refusal to sign the informed consent form.

### Demographic and Clinical Data

Demographic information (including age, gender, and race) was collected for all patients. Co-morbidities, positive epidemiology for TB, history of BCG vaccination, history of active or LTBI, and previous use of corticosteroids or any immunosuppressive therapy in ATT patients were recorded. Clinical phenotypes of ocular inflammation were also recorded according to COTS nomenclature.<sup>15</sup>

### Diagnosis Assessment

All included patients underwent TST, IGRA, human immunodeficiency virus (HIV), syphilis serology, toxoplasmosis serology, and chest radiograph (CXR) or chest CT scan at baseline. Other ancillary tests and rheumatologic exams to rule out other infectious or non-infectious causes were performed. Patients also underwent a detailed ophthalmological evaluation by uveitis experts, and a systemic evaluation before ATT initiation and during the follow-up by specialists in infectious diseases.

### TST and IGRA Test

TST was performed by trained personnel using the Mantoux technique, with an intradermal injection of 2 TU (tuberculin units: purified protein derivative [PPD]) in 0.1 mL (RT23 SSI-2 TU/0.1 mL; Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark), given in the middle forearm and transverse induration was measured after 48–72 hours. Based on the guidelines from the Center of Disease Control and Prevention, the cutoff of 10 mm was considered positive for ATT indication.<sup>16</sup>

Two different generations of IGRA test were used during the study: QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) and QuantiFERON®-TB Gold Plus test (QFT-PLUS) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia). In 2017, the fourth-generation QFT-PLUS was approved to replace QFT-GIT. The last one has a single TB antigen tube with a mixture of synthetic peptides of three MTB antigens early secreted antigenic target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10), and TB 7.7. QFT-PLUS has two TB antigen tubes, TB1 and TB2. Both tubes contain long ESAT-6 and CFP-10 peptides that stimulate CD4<sup>+</sup> helper T-cells. TB2 also has short ESAT-6 and CFP-10 peptides that stimulate CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cells. The levels of IFN- $\gamma$  production in response to TB1 (CD4 T-cells [QFT-GIT and QFT-PLUS]) and TB2 (CD4 and CD8 T-cells [QFT-PLUS]) peptides stimulation were measured in peripheral blood by ELISA after 18–24 hours of incubation. Positive results were interpreted following the manufacturer recommendations: the TB antigen value minus the negative control value must be greater than or equal to 0.35 IU/mL.<sup>17</sup>

Patients receiving ATT were re-tested at 6 months and 1 year after ATT completion.

For serial IGRA in treated patients, reversions were defined as baseline IFN- $\gamma$   $\geq 0.35$  IU/mL and follow-up IFN- $\gamma$   $< 0.35$  IU/mL. Uncertain zones were defined as IGRA values between 0.2 and 0.7 IU/mL.<sup>18,19</sup>

### Treatment, Outcomes, and OTB Diagnosis

Patients with ocular findings highly suggestive of OTB according to Gupta et al.<sup>1</sup> and the COTS criteria,<sup>14</sup> with a positive TST or IGRA test, and exclusion of other infectious and noninfectious causes of ocular inflammation received a standard ATT<sup>20</sup> (ATT Group) consisting of Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol during the first 2 months, followed by Rifampicin and Isoniazid for the remaining 7 months. All patients who received ATT were rigorously monitored through directly observed treatment. In cases of panuveitis, occlusive retinal vasculitis, posterior uveitis with moderate-to-severe vitritis, serous retinal detachment, and persistent or recurrent macular edema, concomitantly oral prednisone was prescribed. Baseline doses of 1 mg/kg/day during the first 7 days were used with gradual tapering according to patient's response. The presence of recurrence within 6 months of completing ATT, inability to tapered oral corticosteroids to  $< 10$  mg/day, or use of topical steroids to less than two times per day, or reducing the use of steroid-sparing immunosuppressive agents were considered treatment failure.<sup>21</sup> At the end of the follow-up, the patients

were finally classified as either “presumed OTB” or “non-OTB” according to the treatment outcome. Patients with ATT failure who presented another etiology of ocular inflammation during the follow-up were classified as “non-OTB.” All other ATT patients were classified as “presumed OTB.”

Patients who did not receive ATT were treated with corticosteroids and/or immunosuppressant therapy (non-ATT Group). Patients in this group who managed to control ocular inflammation were finally classified as non-OTB.

**Statistical Analysis**

Descriptive statistics are presented for both categorical and continuous variables. The relationship between IGRA values and age, gender, history of prior use of corticosteroids, and treatment failure in ATT Group was evaluated using logistic regression models. The relationship between the IGRA test and TST intervals at baseline was assessed using a generalized linear model.

To evaluate the performance of TST, IGRA, and the combination of TST and IGRA to predict OTB, logistic regression models were created and their sensitivity (Se), specificity (Sp), and area under the curve (AUC) were calculated using 10-fold cross-validation. Agreement between IGRA and TST was assessed using the Cohen’s kappa correlation. Statistical analysis was conducted using the R programming language (<https://www.R-project.org/>, version 3.6.1).

**Results**

**Demographic and Diagnostic Test Results**

A total of 191 patients were enrolled in the study. Seventy-two patients were included in the ATT Group, and 119 patients were included in the non-ATT Group. The cohort’s mean age was 46.2 ± 15.7 years, and 64.4% (n = 123) were females. IGRA was positive in 34% (n = 65) patients, and a mean of IFN-γ was 3.9 ± 3.7 IU/mL. Negative IGRA values were found in 66% (n = 126) of patients. The specific behavior of IGRA related to demographic characteristics is described in Table 1. Using the standard cutoff values of 10 mm for TST, 54.0% (n = 103) patients had positive TST. From these patients, 68.9% (n = 71) received ATT (Table 2).

**Table 1.** Demographic characteristics of patients with ocular inflammation.

	ATT Group (N = 72)		Non-ATT Group (N = 119)	
	IGRA (+)	IGRA (-)	IGRA (+)	IGRA (-)
Age (MD ± SD, n)	48.4 ± 16 (n = 65)	46.1 ± 13.2 (n = 7)	-	45 ± 15.5 (n = 119)
Gender (n, %)	F: 43 (59.7%) M: 22 (30.6%)	F: 4 (5.6%), M: 3 (4.2%)	-	F: 76 (63.3%) M: 43 (35.8%)

IGRA+: QFT-GIT or QFT-PLUS ≥ 0.35 IU/mL; IGRA (-): QFT-GIT or QFT-PLUS < 0.35 IU/mL; TST: tuberculosis skin test; ATT: antitubercular treatment; F: female; M: male.

**Table 2.** TST interval and IGRA distribution of patients with ocular inflammation.

TST interval	ATT Group (N = 72)		Non-ATT Group (N = 119)		Total (N = 191)
	IGRA (+)	IGRA (-)	IGRA (+)	IGRA (-)	
≥0 ≤ 4 mm	0 (none)	0 (none)	0 (none)	69 (58.0%)	69 (36.1%)
≥5 ≤ 9 mm	1 (1.4%)	0 (none)	0 (none)	18 (15.1%)	19 (9.9%)
≥10 ≤ 15 mm	23 (31.9%)	2 (2.8%)	0 (none)	24 (20.0%)	49 (25.7%)
>15 ≤ 20 mm	18 (25%)	4 (5.6%)	0 (none)	6 (5.04%)	28 (14.7%)
>20 mm	23 (31.9%)	1 (1.4%)	0 (none)	2 (1.7%)	26 (13.6%)
Total (N = 191)	65 (34.0%)	7 (3.7%)	0 (none)	119 (62.3%)	191 (100%)

IGRA+: QFT-GIT or QFT-PLUS ≥ 0.35 IU/mL; IGRA (-): QFT-GIT or QFT-PLUS < 0.35 IU/mL; TST: tuberculosis skin test; ATT: antitubercular treatment.

**Table 3.** Agreement between TST and IGRA in patients with ocular inflammation.

	ATT Group (N = 72) (n,%)	Non- ATT Group (N = 119) (n,%)	Total (N = 191) (n,%)
TST(+) IGRA(+)	64 (88.9%)	0 (none)	64 (33.5%)
TST(+) IGRA(-)	7 (9.7%)	32 (26.7%)	39 (20.4%)
TST(-) IGRA(+)	1 (1.4%)	0 (none)	1 (0.5%)
TST(-) IGRA(-)	0 (none)	87 (73.3%)	87 (45.5%)
Concordance results	64 (88.9%)	87 (73.1%)	151 (79.1%)
Discordant results	8 (11.1%)	32 (26.7%)	40 (20.9%)
Kappa (95% CI)	-	-	<b>0.59 (0.49, 0.7)</b>

TST(+): tuberculosis skin test ≥ 10 mm, TST(-): tuberculosis skin test < 10 mm; IGRA(+): QFT-GIT or QFT-PLUS ≥ 0.35 IU/mL; IGRA(-): QFT-GIT or QFT-PLUS < 0.35 IU/mL; ATT: antitubercular treatment; CI: confidence interval.

**Agreement between IGRA and TST**

Concordance results of IGRA and TST were observed in 79.1% (n = 151) of patients. Of them, 33.5% (n = 64) had a positive agreement and 45.5% (n = 87) had a negative agreement. Discordant results of IGRA and TST were observed in 20.9% (n = 40) of patients. The Cohen’s kappa correlation coefficient was 0.59 (95% CI: [0.49, 0.7], p < .001). The specific behavior of agreement by groups is shown in Table 3.

**Correlation between Demographic, Clinical Data, and Baseline IGRA Values of ATT Group**

Analysis of generalized regression models showed that age (p = .19), gender (p = .63), history of prior use of oral corticosteroids (p = .31), phenotype of ocular inflammation (p = .26), underlying systemic diseases (p = .9), and old fibrotic scar on chest X-ray/CT scan (p = .14) had no statistically significant effect on quantitative IGRA values at baseline (Table 4). Any statistically significant effect was also not found considering the ophthalmoscopic clinical presentation (p = .56).

**Correlation between Quantitative Values of TST and IGRA at Baseline of ATT Group**

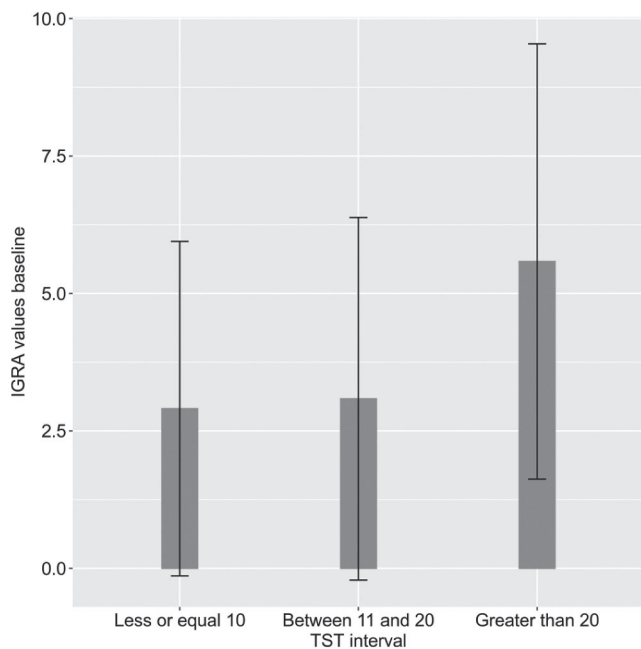
Three TST intervals were created to evaluate the correlation between TST and IGRA values at baseline in ATT Group: a) up to 10 mm; b) ≥11 mm and ≤20 mm; and c) >20 mm. A generalized linear model showed a significant effect of the TST interval on IGRA values, F(2,69) = 102.4 (p = .02).



**Table 4.** Correlation between IGRA values at baseline and demographic, clinical data, recurrences, and treatment success of ATT Group.

Criteria		p-Value
Age; years (MD ± SD)	48.2 ± 15.7	0.19
Women, n/N (%)	47/72 (65.3%)	0.63
Past history of oral corticosteroids (n,%)	50/72 (69.4%)	0.31
Abnormal CXR/chest CT scan, n/N(%)	32/72 (44.4%)	0.14
Underlying systemic diseases	28/72 (38.9%)	0.9
Phenotype of ocular inflammation, n/N (%)		0.26
• Posterior uveitis	31/72 (43.1%)	
• Episcleritis/scleritis	10/72 (13.0%)	
• Intermediate uveitis	9/72 (12.5%)	
• Panuveitis	7/72 (9.7%)	
• Anterior uveitis	6/72 (8.3%)	
• Retinal vasculitis	6/72 (8.3%)	
• Other presentations	4/72 (5.5%)	
Recurrences during follow-up	20/68 (29.4%)	
Recurrences with IGRA > 2.0 IU/mL	16/20 (80%)	0.007
Recurrences in patients with IGRA > 2.0 IU/mL, prior history of corticosteroid or immunosuppressant intake, and use of concomitant oral prednisone during ATT	8/14 (57.1%)	0.01
IGRA > 2.0 IU/mL and treatment failure	8/10 (80%)	0.08

IGRA: interferon gamma release assay; CXR: chest X-ray, CT: computed tomography; ATT: antitubercular treatment; MD: mean; SD: standard deviation.



**Figure 1.** Correlation between IGRA values at baseline and TST interval in ATT Group. Mean and standard deviation of IGRA values (IU/mL) grouped by intervals of TST (mm). Interval of TST less or equal to 10 and interval between 11 and 20 had similar mean IGRA values: 2.9 and 3.1, respectively, while interval of TST greater than 20 had a larger mean (5.6).

A multiple comparison test with Tukey contrasts showed a significant difference between intervals b and c ( $p = .02$ ) (Figure 1).

**Table 5.** IGRA values (IU/mL) at baseline, and 6 and 12 months after ATT completion.

	IGRA results		
	Baseline	6 months	*p-Value
n = 47	4.2 ± 3.7	3.8 ± 3.7	0.17
n = 33	Baseline	12 months	*p-Value
	4.9 ± 3.6	3.4 ± 3.6	0.002

IGRA: interferon gamma release assay; ATT: antitubercular treatment; \*: The p-value corresponds to the Mann-Whitney U-test. Values was presented in MD ± SD.

### Effect of ATT on IGRA Values

From 72 patients receiving ATT, the mean value of IFN- $\gamma$  release at baseline was  $4.2 \pm 3.7$  IU/mL. After 6 months of ATT completion, 47 (65.3%) patients were re-tested presenting a mean IGRA value of  $3.8 \pm 3.7$  IU/mL. From these patients, 5 (10.6%) were still IGRA negative, 35 (74.5%) continued positive with slight decrease in its values, and 7 (15.9%) had conversion to a negative response. Of those patients with reversion of IFN- $\gamma$  values, three had IGRA values at baseline between 0.2 and 0.7 IU/mL (uncertain zone), and four patients had IGRA values >0.7 IU/mL. The differences between the IGRA values at baseline and 6 months of ATT completion were not statistically significant ( $p = .17$ ) (Table 5).

Thirty-three (45.8%) patients performed IGRA test after 12 months of ATT completion. The mean values of IFN- $\gamma$  release at baseline and 12 months of ATT completion for these patients ( $n = 33$ ) were  $4.8 \pm 3.6$  IU/mL and  $3.4 \pm 3.6$  IU/mL, respectively. IFN- $\gamma$  values significantly reduced after 12 months of ATT completion ( $p = .002$ ). Of them, 6.1% ( $n = 2$ ) patients were still negative, 84.8% ( $n = 28$ ) continued positive, and 3.0% ( $n = 1$ ) had reversion of IFN- $\gamma$  values. The other 6.1% ( $n = 2$ ) patients were already negative at 6 months of ATT conclusion (Table 5). No statistically significant difference was found in IGRA values performed at 6 ( $p = .36$ ) and 12 months ( $p = .5$ ) after finishing ATT between patients who experienced recurrences and used oral prednisone and the other patients.

### Baseline IGRA Values and Treatment Outcomes

The association between IGRA values at baseline and recurrences of ocular inflammation during or after ATT were also evaluated. For that, two intervals of IGRA values were considered: a) less or equal than 2.0 IU/mL; and b) greater than 2.0 IU/mL.<sup>22</sup> The recurrence proportion for IGRA values  $\leq 2.0$  IU/mL was 13%, and for IGRA values >2.0 IU/mL was 43%. Barnard's test showed that patients with IGRA values >2.0 IU/mL had significantly ( $p = .007$ ) more recurrences than patients with IGRA  $\leq 2.0$  IU/mL. We also investigated whether the combination of prior history of oral corticosteroids or immunosuppressant, concomitant oral prednisone during ATT, and having baseline IGRA values (>2.0 IU/mL) increases the chances of having recurrences. Thus, two groups were considered: patients who used concomitant corticosteroid during ATT, with IGRA baseline >2.0 IU/mL and prior history of corticosteroid or immunosuppressant intake ( $n = 14$ ), and the other patients not included in this group ( $n = 54$ ). Interestingly, we found a significant difference in recurrences from the two

**Table 6.** Results for predictive models in OTB using either TST or IGRA, and both TST and IGRA.

	TST	IGRA	TST and IGRA
Sensitivity (%)	98.5	90.8	89.6
Specificity (%)	71.8	99.2	99.2
AUC	0.85	0.95	0.98
PPV (%)	98.9	95.2	95.2
NPV (%)	65.7	98.4	98.4
Residual deviation	138.3	58.4	45.3
AIC	142.3	62.4	51.3

TST: tuberculosis skin test; IGRA: interferon gamma release assay; AUC: area under the curve; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AIC: Akaike information criterion.

groups,  $F(1,66) = 6.1$  ( $p = .01$ ) (Table 4). In the 14 patients who experienced recurrences and met all aforementioned criteria, ATT was administered during 9 months in 4 patients and the remaining 10 patients were treated for 12 months. Regarding treatment failure, 8 out of the 10 patients with treatment failure had IGRA baseline  $>2.0$  IU/mL. Barnard's test did not find any significant relationship between quantitative IGRA values and treatment failure ( $p = .08$ ).

### Sensitivity and Specificity of IGRA and TST for OTB Diagnosis

From 72 patients who received ATT, 91.7% ( $n = 66$ ) were finally diagnosed as presumed OTB, 4 patients were lost to follow-up, and the remaining 2 patients were classified as non-OTB because another etiology was found during the follow-up. All patients initially included in the non-ATT Group ( $n = 119$ ) were diagnosed as non-OTB at the end of the follow-up.

Considering these results, logistic regression models were used to evaluate the contribution of TST and IGRA to the OTB diagnosis. The Se, Sp, and AUC of the TST model were 98.5%, 71.8%, and 0.85, respectively. The positive predictive value (PPV) was 98.9%, and the negative predictive value (NPV) was 65.7%. This model had a residual deviation of 138.3 and an Akaike information criterion (AIC) value of 142.3.

The IGRA test had an Se of 90.8%, an Sp of 99.2%, and an AUC of 0.95, with a PPV of 95.2% and NPV of 98.4%. This model showed a residual deviation of 58.4 and an AIC value of 62.4, both lower compared with the TST model, hence representing an improvement (for comparing models, lower values of residual deviation and AIC are better). The AUC difference between TST and IGRA ( $Z = 3.48$ ) was statistically significant ( $p < .001$ ).

A new model using both TST and IGRA results was trained, showing an Se of 89.6%, an Sp of 99.2%, and AUC of 0.98. The PPV was 95.2%, and the NPV was 98.4%. This model had a residual deviation of 45.3 and an AIC of 51.3, hence improving compared with the TST and IGRA models. The AUC of the combined model was significantly higher compared to both TST alone ( $Z = 6.3$ ,  $p < .001$ ) and IGRA alone ( $Z = 2.5$ ,  $p = .01$ ).

An ANOVA test was used to compare the three models to each other. Results showed that the combined model (TST and IGRA) was significantly different from both the TST and IGRA models, in both cases ( $p < .001$ ). Table 6 summarizes the performance of each prediction model.

## Discussion

The diagnosis of presumed OTB is challenging and relies on a combination of clinical features, TB epidemiology, radiological tests, immunological tests (TST and/or IGRA), ATT response, and exclusion of other known causes of ocular inflammation. It is also known that neither IGRA nor TST can distinguish active TB from LTBI, and between infection and persistent immune response. One of the major limitations of TST for TB diagnosis is the low specificity, especially in patients from countries with BCG vaccination coverage, and in those infected with non-tuberculosis mycobacteria. On the other hand, the IGRA test does not have the limitations of TST and presents great specificity in showing MTB exposure.<sup>16</sup> Considering these facts, the IGRA test had a determinant influence on the treatment decision in our study. Similar to other diagnostic aid, IGRA and TST are adjunctive ancillary tests for presumed OTB diagnosis, and they are mainly used to indicate TB exposure. Furthermore, clinical judgment should never be replaced in the face of high suspicion of tuberculous etiology, even in the presence of negative tests.

Many studies have evaluated the sensitivity and specificity of IGRA test to improve OTB diagnosis. Although there is an agreement that IGRA is more specific than TST, its sensitivity is still under discussion when compared to TST, with variations among studies.<sup>23–27</sup> The results of our study are similar to those in the literature: the IGRA test showed a higher specificity and smaller sensitivity compared to the TST test. Our results also showed that the combination of IGRA and TST yielded better results overall compared to each test independently, justified by the significantly higher AUC and the smaller residuals when predicting OTB. Simultaneous use of IGRA and TST, together with clinical signs, was recommended to increase the accuracy of tubercular uveitis diagnosis.<sup>6,26,28</sup> It has been demonstrated to be the most cost-effective approach for the OTB diagnosis.<sup>29</sup>

The correlation of clinical signs, and TST and IGRA test was especially useful in 32 patients from our non-OTB group, in which TST values were  $\geq 10$  mm. For these patients, obtaining negative IGRA results was decisive to avoid possible side-effects during prolonged ATT.<sup>20,30</sup> Currently, in a real-world setting, the combined use of IGRA and TST for OTB diagnosis in Brazilian population is rarely used, due to the high cost and poor accessibility of the IGRA test. In low-resource countries, the dual approach must be especially indicated in patients with non-affiliate uveitis etiology using systemic corticosteroids or immunosuppressive therapy because of the increased false negative of TST under these treatments. This combined approach is also particularly helpful in case of suspicion of false-positive TST, especially in patients with TST values between 10 and 14 mm.

Several studies reported a moderate agreement ( $\kappa = 0.471$  and  $\kappa = 0.607$ ) between TST and IGRA.<sup>24,31</sup> In our study, a moderate agreement between both tests was also achieved ( $\kappa = 0.59$ ). Discordant results were more frequent in cases with positive TST and negative IGRA. These results are probably related to the TST cross-reactivity with other non-tuberculous mycobacteria,<sup>20,32</sup> the higher specificity of the IGRA test,<sup>23–26</sup>

and less likely due to the cross-reactivity with BCG vaccine, considering that Brazil had universal BCG vaccination at birth since 1976<sup>20</sup> and its effect on TST is virtually nil after 10 years or more.<sup>32</sup>

Our study showed no statistical correlations between baseline IGRA responses with demographic and clinical aspects, similar to recent reports.<sup>33,34</sup> Factors such as host immune response and duration of infection could have an influence on quantitative IGRA values. Surprisingly, a statistically significant correlation was found between prior history of oral prednisone or immunosuppressant intake, oral corticosteroids during ATT, in patients with baseline IGRA values (>2.0 IU/mL), and recurrences, and this result deserves special attention. It is well known that concomitant corticosteroids in OTB are widely discussed among experts and its true benefit is still unproven. Some studies noticed a poorer outcome in patients treated with concomitant oral corticosteroid.<sup>4,21</sup> We hypothesize that the concomitant use of systemic corticosteroids in patients with a strong TB antigen-specific IFN- $\gamma$  response – probably due to high extraocular bacillary burden or frequent exposure to MTB<sup>35</sup> – may cause fluctuations (decline) in the quantitative levels of IFN- $\gamma$ <sup>36</sup> and consequently could be causing recurrences of ocular inflammation.<sup>37</sup> Prior use of oral corticosteroids or immunosuppressant could increase the MTB replication and therefore the antigenic stimulus. Despite that, more evidence are needed to better understand the relevance of quantitative IGRA values in the prediction of recurrences. Our findings provide additional information that may be the starting point for future research related to OTB outcomes in patients with high IGRA values and concomitant oral prednisone use. Previous studies reported that patients with higher IGRA values were more likely to have treatment success.<sup>22,38</sup> In our study, no statistically significant correlation between high IGRA values and treatment success was found. In this sense, future multicenter studies will be necessary to understand the immunological responses in patients with OTB.

An interesting positive correlation was observed between the TST size and the mean values of IFN- $\gamma$  released at baseline. These findings could be useful for clinical follow-up in OTB patients. Although quantitative value of IGRA test is not the gold standard for clinical decision in OTB, it was observed that its value has an important significance in the disease activity, as was observed in our study in which all patients with clinical suspicion of OTB with positive IGRA received ATT.

The influence of ATT in IFN- $\gamma$  released is another topic specially studied by many experts. In our study, most of our patients continued to be IGRA positive with a small reduction of the IFN- $\gamma$  values after 6 months of ATT completion. Furthermore, most patients tested at 12 months after ATT conclusion were also positive, but a significant decrease in IFN- $\gamma$  values was observed, in agreement with previous results.<sup>33</sup> Some studies related to active pulmonary disease and LTBI reported a decrease in IFN- $\gamma$  level after ATT conclusion.<sup>18,39</sup> Different from the studies mentioned above, a significant decrease of IFN- $\gamma$  production was observed in our study 1 year after treatment conclusion. The fact that most patients continued to be IGRA positive after 12 months of ATT conclusion could be explained

by the long mean time between ocular symptoms onset and ATT initiation (mean: 52.5  $\pm$  68.4 months, range: 0.5–360 months). A TB infection that persisted for a long time before being cleared with ATT could have triggered a robust and durable immunological memory that leads to persistent IGRA immunoreactivity.<sup>40,41</sup> Currently, it is impossible to use the IGRA as a marker for monitoring the response to ATT in presumed OTB. Further studies are needed to better understand the influence of ATT on IFN- $\gamma$  production in patients with OTB.

We recognize that our study has some limitations. For reasons beyond our control, two different generations of IGRA test (QFT-GIT and QFT-PLUS) were used at baseline. Therefore, some data could not be analyzed. Secondly, in our setting, we were unable to study the host's immune response, so it was not possible to include it in the multivariate analysis.

To conclude, our study shows that although the IGRA and TST individually were effective tools for the diagnosis of OTB, the combined use of both tests exhibits excellent sensitivity and specificity, increasing the accuracy of OTB diagnosis. Currently, this approach is little used in developing countries, including Brazil, due to the high cost and low accessibility of IGRA. For this reason, in a real-world setting, the combined approach is generally reserved for really doubtful cases. Our study also found a significant association between patients with IGRA values >2.0 IU/mL treated with concomitant oral prednisone and recurrences. In this sense, further studies are needed before issuing any definite conclusion related to the true value of IGRA test to predict treatment failure or recurrences in OTB. Our findings also show a significant decrease in IGRA values after 12 months of ATT conclusion, although most of our patients continued to be IGRA positive.

## Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Uveitis/AIDS Sector of the Federal University of São Paulo (UNIFESP) and the Clemente Ferreira Institute for their technical support, and Antonio Díaz Tula for writing the statistical analysis scripts.




## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

## Funding

This work was funded the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil) through Grant 401096/2014 (2015–2018). RPC-M received support as a special visiting researcher under Science Without Frontiers through CNPq Grant 401096/2014-9. YF-Z was granted in part by the “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)” under Finance Code 001.

## ORCID

Yuslay Fernández-Zamora, MD  <http://orcid.org/0000-0003-3294-2871>  
 Luci Meire P Silva, PhD, MBA  <http://orcid.org/0000-0002-9899-6461>  
 Ricardo P. Casaroli-Marano, MD, PhD  <http://orcid.org/0000-0003-1812-9323>  
 Cristina Muccioli, MD, PhD  <http://orcid.org/0000-0002-6870-6187>



## References

1. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):7–13. doi:10.3109/09273948.2014.967358.
2. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(6):561–587. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.015.
3. Trad S, Saadoun D, Errera MH, et al. Tuberculose oculaire. *Rev Med Interne.* 2018 Sep;39(9):755–764. doi: 10.1016/j.revmed.2018.05.003.
4. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, et al. Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(5):628–653. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.03.001.
5. Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina.* 1995;15(6):461–468. doi: 10.1097/00006982-199515060-00001.
6. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee S-P. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye (Lond).* 2012;26(5):658–665. doi:10.1038/eye.2012.1.
7. Agrawal R, Grant R, Gupta B, et al. What does IGRA testing add to the diagnosis of ocular tuberculosis? A Bayesian latent class analysis. *BMC Ophthalmol.* Published 2017 Dec 8;17(1):245. doi: 10.1186/s12886-017-0597-x.
8. Urzua CA, Liberman P, Abuauad S, et al. Evaluation of the accuracy of T-SPOT.TB for the diagnosis of ocular tuberculosis in a BCG-vaccinated, non-endemic population. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(4):455–459. doi: 10.3109/09273948.2015.1135965.
9. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177–184. doi:10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241.
10. Ang M, Wong WL, Li X, Chee SP. Interferon  $\gamma$  release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1062–1067. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302199.
11. Hamade IH, Tabbara KF. Complications of presumed ocular tuberculosis. *Acta Ophthalmol.* 2010 Dec;88(8):905–909. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01579.x.
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
13. Saúde MD. Conselho Nacional de Saúde, Brasília, Brasil. Brasília: Diário Oficial da União, resolution no. 466. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>. Published December 12, 2012. Accessed August 20, 2018.
14. Agrawal R, Gunasekaran DV, Raje D, et al. Global variations and challenges with Tubercular Uveitis in the collaborative Ocular Tuberculosis Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):4162–4171. doi: 10.1167/iov.18-24102.
15. Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, et al. Standardization of nomenclature for ocular tuberculosis – results of collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) workshop. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;10:1–11. doi: 10.1080/09273948.2019.1653933.
16. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):111–115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
17. Screen for TB with confidence. [https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002\\_1101652\\_BRO\\_QFT-Plus.pdf](https://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/PROM-9282-002_1101652_BRO_QFT-Plus.pdf). Published April, 2016. Accessed January 4, 2020.
18. Petruccioli E, Chiacchio T, Vanini V, et al. Effect of therapy on QuantiFERON-Plus response in patients with active and latent tuberculosis infection. *Sci Rep.* 2018;8(1):15626. doi: 10.1038/s41598-018-33825-w.
19. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* Jan 2009;13(1):84–92.
20. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília: MS; 2019. [https://sbpt.org.br/porta1/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_recomendacoes\\_tb\\_2ed\\_atualizada\\_8maio19.pdf](https://sbpt.org.br/porta1/wp-content/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf). Accessed: January 4, 2020.
21. Testi I, Agrawal R, Mahajan S, et al. Tubercular uveitis: nuggets from Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;25:1–9. doi: 10.1080/09273948.2019.1646774.
22. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(3):433–440.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.02.006.
23. Sudharshan S, Ganesh SK, Balu G, et al. Utility of QuantiFERON®-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. *Int Ophthalmol.* 2012;32(3):217–223. doi: 10.1007/s10792-012-9554-0.
24. Llorenç V, González-Martin J, Keller J, et al. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis-related uveitis: from the tuberculin skin test to the new interferon gamma release assays. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(2):e99–e107. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02564.x.
25. Albin TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):486–488. doi:10.1016/j.ajo.2008.06.021.
26. Ang M, Htoon HM, Chee S-P. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1391–1396. doi:10.1016/j.ophtha.2009.02.005.
27. Cordero-Coma M, Calleja S, Torres HE, et al. The value of an immune response to mycobacterium tuberculosis in patients with chronic posterior uveitis revisited: utility of the new IGRAs. *Eye.* 2010;24(1):36–43. doi: 10.1038/eye.2009.51.
28. Trad S, Bodaghi B, Saadoun D. Update on immunological test (Quantiferon-TB Gold) contribution in the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1192–1199. doi:10.1080/09273948.2017.1332232.
29. Ang M, Nguyen HV, Kiew SY, Chen S, Chee SP, Finkelstein E. Cost-effectiveness of alternative strategies for interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in tuberculous uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(7):984–989. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306285.
30. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol (2006).* May-Jun 2015 ;21(3):144–150. doi:10.1016/j.rppnen.2014.08.004.
31. Ang M, Kiew SY, Wong WL, Chee S-P. Discordance of two interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1649–1653. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305229.
32. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(11):1192–1204.
33. Babu K, Bhat SS, Philips M, Subbakrishna DK. Review of results of QuantiFERON TB gold test in presumed ocular tuberculosis in a South Indian patient population. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Oct;24(5):498–502. doi: 10.3109/09273948.2015.1010094.
34. La Distia Nora R, van Velthoven MEJ, Ten Dam-van Loon NH, et al. Clinical manifestations of patients with intraocular inflammation and positive QuantiFERON-TB gold in-tube test in a country nonendemic for tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2014 Apr;157(4):754–761. doi: 10.1016/j.ajo.2013.11.013.
35. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1(1):7. doi: 10.1186/1745-6673-1-7.

36. Zhang BY, Yu ZM, Yang QL, et al. Serial anti-tuberculous immune responses during the follow-up of patients with tuberculous pleurisy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18367. doi: 10.1097/MD.00000000000018367.
37. Hang NTL, Matsushita I, Shimbo T, et al. Association between tuberculosis recurrence and interferon- $\gamma$  response during treatment. *J Infect*. 2014;69(6):616–626. doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.007.
38. Agrawal R, Gonzalez-Lopez JJ, Nobre-Cardoso J, et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(3):348–355. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306474.
39. Clifford V, He Y, Zufferey C, Connell T, Curtis N. Interferon gamma release assays for monitoring the response to treatment for tuberculosis: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Dec;95(6):639–650. doi: 10.1016/j.tube.2015.07.002.
40. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 2018 Aug 23;362:k2738. doi: 10.1136/bmj.k2738.
41. Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, et al. Can interferon- $\gamma$  release assays be useful for monitoring the response to anti-tuberculosis treatment?: a systematic review and meta-analysis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020 Feb 3;68(1):4. doi: 10.1007/s00005-020-00568-4.