



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA** FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO MIGUEL BOAVANTURA FERNANDES

# ***TUBERCULOSE OCULAR: CASO CLÍNICO DE UVEÍTE***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MICROBIOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF. DOUTORA TERESA MARIA FONSECA DE OLIVEIRA GONÇALVES

DR. PAULO MANUEL TERRÍVEL CRAVO ROXO

MAIO DE 2020



## ÍNDICE

Resumo.....	1
Introdução.....	2
Caso Clínico.....	4
Discussão.....	7
Conclusão.....	10
Agradecimentos.....	11
Referências Bibliográficas.....	12
Anexo 1.....	13

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose (TB) ocular pode manifestar-se como uveíte, podendo esta patologia ocorrer em pacientes sem antecedentes relevantes e sem evidências de doença pulmonar ativa atribuível a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.

**Caso Clínico:** A paciente apresentava dor ocular, fotofobia e ligeira diminuição da acuidade visual, bilateralmente, sem achados clínicos oftalmológicos preditivos de TB ocular e sem manifestações sistêmicas. Só a positividade do teste do *Interferon gamma release assay* (IGRA) pode determinar, neste caso, uma etiologia tuberculosa, permitindo um tratamento adequado e precoce da patologia de base (terapêutica antibacilar).

**Conclusão:** São evidentes os desafios em todo o processo diagnóstico desta patologia com diversas formas possíveis de apresentação, ficando demonstrada a utilidade do teste do *Interferon gamma release assay*.

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose Ocular, Uveíte, *Interferon gamma release assay*

## ABSTRACT

**Introduction:** Ocular tuberculosis (TB) can manifest as an uveitis, and this pathology can occur in patients with no history, and/or without active lung disease due to *Mycobacterium tuberculosis* infection.

**Case Report:** Patient presenting ocular pain, photophobia and a slight decrease in visual acuity, in both eyes, without ophthalmic clinical findings predictive of ocular TB and without systemic manifestations. Only the positivity of the *Interferon gamma release assay* test can determine, in this case, a tuberculous etiology, allowing an appropriate and premature treatment of the main pathology (antituberculosis treatment).

**Conclusion:** Challenges are evident in the whole process of diagnosing this pathology with several possible forms of presentation, demonstrating the usefulness of the *Interferon gamma release assay* test.

**Key-words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Ocular Tuberculosis, Uveitis, *Interferon gamma release assay*

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo ácido-álcool resistente *Mycobacterium tuberculosis* ou, menos frequentemente, por *Mycobacterium africanum* ou *Mycobacterium bovis*. As suas manifestações podem estender-se aos mais diversos órgãos e sistemas do corpo humano, sendo o sistema respiratório, nomeadamente o pulmão, o mais tipicamente afetado.<sup>1</sup> A transmissão é feita principalmente pelas vias aéreas, sendo que estudos estimam que cerca de um terço da população mundial tenha TB na sua forma latente e que, em 5% dos casos, esta possa evoluir para doença ativa.<sup>2</sup> O tratamento eficaz e precoce assume-se como essencial nesta patologia, impedindo assim a sua propagação.

Esta doença infecciosa é uma causa importante de morbidade e mortalidade a nível mundial, predominando nos países em vias de desenvolvimento, onde 75% dos casos se reportam a pessoas que estão na idade de maior produtividade económica (15-54 anos).<sup>3</sup>

Fatores imunossupressores têm um profundo efeito na epidemiologia da TB, catalisando a história natural da doença e promovendo a progressão desta para a sua forma ativa. Simultaneamente, os casos resistentes à terapêutica revelam-se cada vez mais como um preocupante problema de saúde pública.<sup>3</sup>

Considerando a localização orgânica da TB, podemos dividi-la, grosseiramente, em tuberculose pulmonar e tuberculose extrapulmonar. A forma pulmonar assume-se como a mais frequente; no entanto, o comprometimento extrapulmonar ocorre em cerca de 33% dos casos.<sup>4</sup> Este último envolve tipicamente gânglios linfáticos, pleura, ossos e articulações.

Manifestações oculares são consideradas raras. *M. tuberculosis* pode afetar vários tecidos oculares, nomeadamente a esclera, a conjuntiva, a córnea, a úvea, o vítreo e a retina, sendo a apresentação mais comum a uveíte com envolvimento do segmento posterior. Estas manifestações podem resultar de uma infeção ativa ou de uma reação imunológica. A TB ocular primária define-se como tendo o olho como principal porta de entrada e afeta principalmente a conjuntiva, a córnea ou a esclera. A TB ocular secundária, da qual a uveíte é a principal manifestação, ocorre por disseminação hematogénica ou por contiguidade com estruturas adjacentes.

O termo uveíte relaciona-se diretamente com a palavra úvea, uma camada vascular do globo ocular. É uma inflamação intraocular que pode conduzir à destruição de tecidos, podendo resultar em perda de visão, total ou parcial. Estima-se que a uveíte é causa conhecida de cerca de 10% de todos os casos de cegueira a nível mundial,<sup>4</sup> assumindo-se como entidade fortemente redutora da qualidade de vida dos pacientes.

Genericamente, grande parte dos pacientes com uveíte de causa tuberculosa não apresenta manifestações sistémicas relacionadas com a doença, pelo que o diagnóstico definitivo necessitaria do isolamento de *M. tuberculosis*. Revela-se, assim, extremamente

desafiador, tendo em conta a dificuldade na recolha de amostras e na realização de biópsias. Deste modo, o diagnóstico de TB ocular é frequentemente presumido pela ausência de evidências definitivas.<sup>5</sup>

A uveíte de etiologia tuberculosa revela-se como uma patologia de difícil diagnóstico. Um diagnóstico eficaz promove um tratamento precoce, duas variáveis que se assumem como essenciais para minimizar a decadência da acuidade visual e de possíveis recorrências.

Neste trabalho é descrito um caso clínico de TB ocular (uveíte de causa tuberculosa), tentando-se, assim, sistematizar e facilitar o diagnóstico de possíveis casos similares, nomeadamente daqueles que revelam poucas evidências sugestivas de uma infeção por *M. tuberculosis*.

## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 87 anos, caucasiana e residente em Portugal (Anexo 1 – Consentimento informado).

Apresenta fotofobia e dor ocular, bilateralmente, sendo mais marcados no olho esquerdo, com cerca de um mês de evolução e de início súbito. Refere ligeira diminuição da acuidade visual, mas não significativa em relação ao ano anterior. Diabética (tipo 2) há cerca de 15 anos, sob insulino-terapia, com complicações microvasculares (nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronária). Apresenta dislipidemia e hipertensão arterial controladas com medicação e insuficiência venosa crónica nos membros inferiores. Antecedentes de cataratas diagnosticadas nos dois olhos, tendo sido submetida a cirurgia do olho esquerdo em 2018. Nega migração para zonas endémicas e contacto prévio com doentes infetados com *M. tuberculosis*.

Perante o referido quadro clínico, foram pedidas análises sanguíneas pertinentes (Tabela I) e realizado o exame oftalmológico (Tabela II).

Tabela I. Análises sanguíneas pertinentes e respetivos resultados.

ANÁLISES SANGUÍNEAS	
EXAME	RESULTADO
Hemograma Completo	<ul style="list-style-type: none"><li>Dentro dos valores normais.</li></ul>
Bioquímica (PCR, VS)	<ul style="list-style-type: none"><li>Dentro dos valores normais.</li></ul>

Tabela II. Exame oftalmológico e respetivos resultados.

EXAME OFTALMOLÓGICO	
EXAME	RESULTADO
Acuidade visual	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Olho direito</u>: 4/10 sem correção; 5/10 com correção;</li><li><u>Olho esquerdo</u>: 4/10 sem correção; 8/10 com correção.</li></ul>
Biomicroscopia	<ul style="list-style-type: none"><li><u>Olho direito</u>: catarata cortical ligeira. Sem hiperémia conjuntival e sem precipitados queráticos, sinequias ou células na câmara anterior;</li><li><u>Olho esquerdo</u>: lente intraocular. Sem hiperémia conjuntival e sem precipitados queráticos, sinequias ou células na câmara anterior.</li></ul>

<b>Fundoscopia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não apresenta lesões de retinopatia diabética, nomeadamente edema macular;</li> <li>• Disco ótico rosado e com limites bem definidos, bilateralmente;</li> <li>• Vítreo límpido.</li> </ul>
<b>Tomografia de coerência ótica (OCT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foram identificados pequenos quisto intra-retinianos foveais, bilateralmente (Fig. 1).</li> </ul>
<b>Angiografia com fluoresceína</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não evidenciou achados novos aos já documentados.</li> </ul>

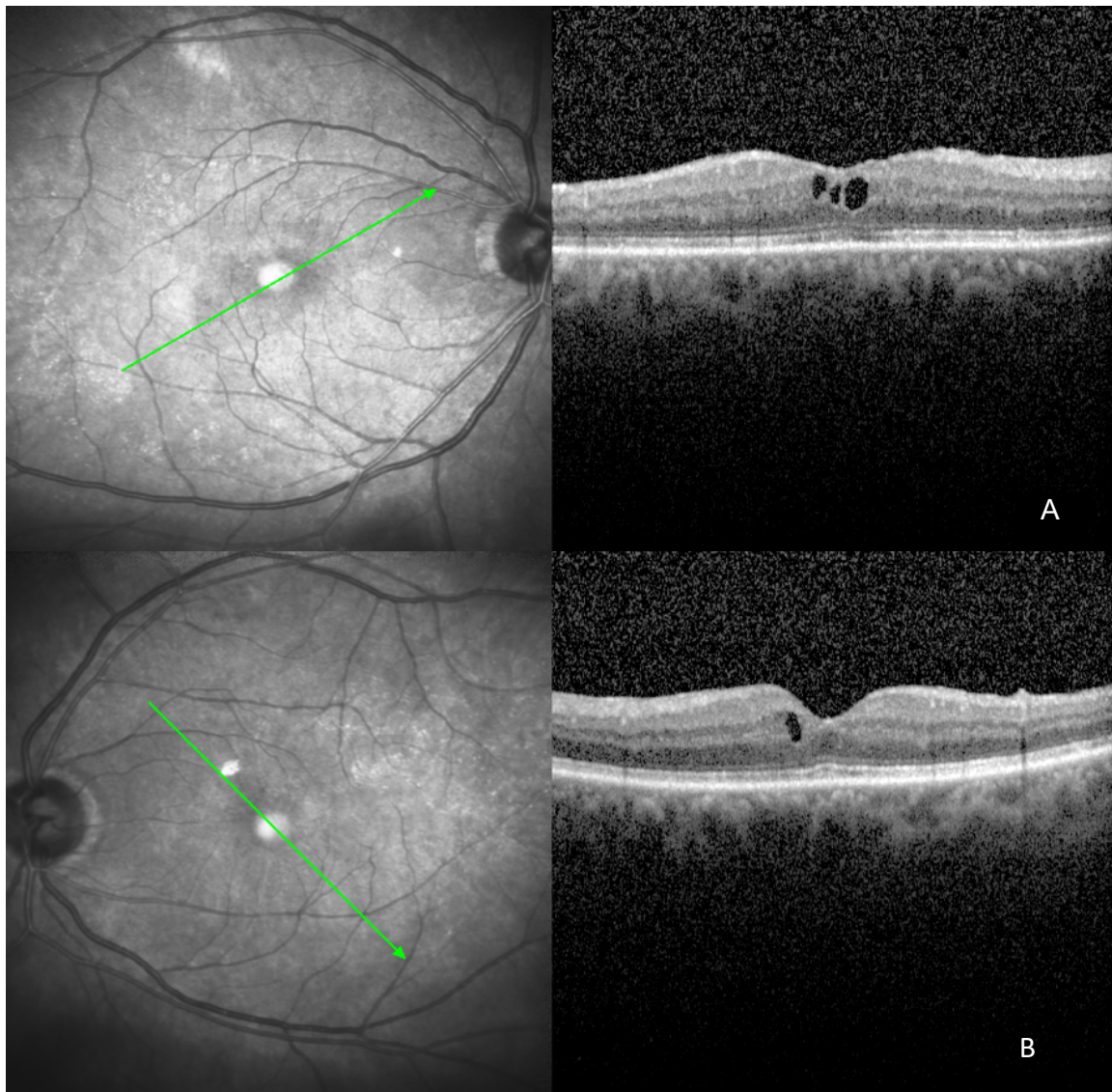


Fig. 1. OCT macular do olho direito (A) e do olho esquerdo (B).



Com base no quadro clínico (dor ocular, fotofobia e ligeira diminuição da acuidade visual) e na presença de quistos foveais sem outras alterações na fundoscopia, equacionou-se possível causa inflamatória. Foi proposta, como uma possível hipótese de diagnóstico, uma uveíte, de etiologia ainda desconhecida. Apesar de não haver evidência de doença pulmonar ativa atribuível a infecção tuberculosa, nem achados ao exame oftalmológico característicos de TB ocular, na literatura médica é descrito que uma uveíte de causa desconhecida deve considerar a tuberculose como uma entidade integrante do diagnóstico diferencial.<sup>6</sup> Foi solicitado o teste do *Interferon gamma release assay* (IGRA), o qual foi positivo (Tabela III), indicando uma infecção pelo *M. tuberculosis*.

Tabela III. Resultado do *Interferon gamma release assay* (IGRA) positivo.

<b>DIANÓSTICOS SEROLÓGICOS (HP)</b>		<b>UNIDADE</b>	<b>V. REFERÊNCIA</b>
<b><i>Interferon gamma release assay</i></b>			
<b>Resultado</b>	Positivo		
<b>TB1 (Ag-Nil)</b>	3.34	UI/ml	Positivo > 0.35
<b>TB2 (Ag-Nil)</b>	2.25	UI/ml	Positivo > 0.35
<b>Mitógeno-Nil</b>	>10.00	UI/ml	>0.50
<b>Interpretação</b>	Infecção a <i>M. tuberculosis</i> provável		

Nestas circunstâncias, estabeleceu-se como diagnóstico final mais provável uma uveíte de causa tuberculosa e a paciente iniciou a terapêutica antibacilar (TAB). Efetuou tratamento com um esquema de combinação de quatro fármacos: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, juntamente com vitamina B6. Após dois meses, o esquema terapêutico foi reduzido a isoniazida e rifampicina, combinados com vitamina B6, com duração entre seis a dez meses. Atualmente, encontra-se no quarto mês de tratamento, verificando-se uma boa tolerância à TAB, sem reações adversas registadas. Quanto à condição oftalmológica, ainda não poderá ser avaliada objetivamente, uma vez que a paciente ainda não teve consulta de oftalmologia, mas refere uma melhoria na dor ocular e fotofobia, tal como uma subjetiva e ligeira melhoria da acuidade visual, bilateralmente.

## DISCUSSÃO

Dependendo da localização da infecção, da resposta do organismo do hospedeiro e da virulência do microrganismo infeccioso, a TB pode manifestar-se nos mais variados órgãos e sistemas do corpo humano, mimetizando diversas patologias.<sup>6</sup> Uma destas entidades é a uveíte, enquadrada na TB ocular que, tal como as restantes manifestações, depende dos fatores de risco individuais decorrentes do contacto com a infecção.

Na generalidade, os pacientes acometidos com uveíte de causa tuberculosa não apresentam manifestações sistémicas (febre, sudorese noturna, perda ponderal, astenia) nem manifestações respiratórias (tosse crónica, expectoração produtiva, hemoptises, dispneia). Assim, o diagnóstico de uveíte de etiologia tuberculosa representa um difícil desafio, uma vez que muitas das entidades etiológicas obrigam a um extenso diagnóstico diferencial, sem que haja evidência de doença pulmonar ativa atribuível a infecção tuberculosa.<sup>7</sup> Um diagnóstico definitivo implicaria a observação de bacilos nos tecidos oculares ou a cultura de fluidos oculares.<sup>5</sup> Uma vez que a recolha de amostras e a realização de biópsias oculares se reflete habitualmente impraticável, o diagnóstico é presumido pela ausência de evidência definitiva e é baseado em achados clínicos oftalmológicos sugestivos, pelo teste positivo para a infecção latente por *M. tuberculosis* e pela resposta à terapêutica antibacilar.<sup>5</sup> Referente a esta temática, e devido às diferentes formas de apresentação da TB ocular e à variabilidade de critérios de diagnóstico, diversos autores têm proposto modelos diagnósticos organizados e estruturados, de forma a identificar, de uma forma precoce, rápida e dirigida, a infecção tuberculosa como causa primária da inflamação ocular. Genericamente, a primeira etapa centra-se na história clínica do paciente, completa e minuciosa. No caso clínico relatado, realça-se a dor ocular e fotofobia, tal como a ligeira diminuição da acuidade visual. Não havia manifestações de doença pulmonar ativa de origem tuberculosa, nem antecedentes de contacto com *M. tuberculosis*. Como fatores de imunossupressão, a doente apresentava diabetes *mellitus*, capaz de originar uma ativação da infecção tuberculosa latente. De seguida procedeu-se ao exame oftalmológico completo. De acordo com diversos autores, certos sinais clínicos são preditivos de TB ocular<sup>5</sup>: sinequias posteriores de base larga associados ou não a esclerite anterior; vasculite retiniana com ou sem coroidite associada; coroidite serpiginosa-like associada a vitrite e com lesões multifocais poupando a região peripapilar<sup>5</sup>. Gupta propôs um sistema de classificação e de diagnóstico, relacionando diversos achados com um respetivo grau de probabilidade da infecção tuberculosa (Tabela IV).<sup>8</sup>

Tabela IV. Sistema de classificação e de diagnóstico da TB ocular anteriormente proposto (baseado em Gupta et al., 2015<sup>8</sup>).

<b>GRUPO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO</b>
<b>TB ocular confirmada (pontos 1 e 2, juntos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Pelo menos um sinal clínico sugestivo de TB ocular;</li> <li>• 2. Confirmação microbiológica de <i>M. tuberculosis</i> nos fluidos/tecidos oculares.</li> </ul>
<b>TB ocular provável (pontos 1, 2 e 3, juntos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Pelo menos um sinal clínico sugestivo de TB ocular (e exclusão das restantes possíveis etiologias);</li> <li>• 2. Evidências, na radiografia torácica, consistentes com infecção tuberculosa; ou evidências clínicas de TB extraocular; ou confirmação microbiológica de <i>M.tuberculosis</i> na expectoração ou provenientes de localizações extraoculares;</li> <li>• 3. Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exposição registada à infecção;</li> <li>○ Evidências imunológicas de infecção tuberculosa.</li> </ul> </li> </ul>
<b>TB ocular possível (pontos 1, 2 e 3, juntos) ou (pontos 1 e 4, juntos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Pelo menos um sinal clínico sugestivo de TB ocular (e exclusão das restantes possíveis etiologias);</li> <li>• 2. Radiografia torácica não consistente com infecção tuberculosa e ausência de evidências clínicas de TB extraocular;</li> <li>• 3. Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exposição registada à infecção;</li> <li>○ Evidência imunológicas de infecção tuberculosa;</li> </ul> </li> <li>• 4. Evidências, na radiografia torácica, consistentes com infecção tuberculosa ou evidências clínicas de TB extraocular, mas sem nenhuma das características referidas no ponto 3.</li> </ul>

De forma a facilitar um diagnóstico mais dirigido, considera-se que uma uveíte de etiologia desconhecida, recorrente ou que não responde à terapêutica convencional fortalece a etiologia tuberculosa. Com base neste pressuposto, foi pedido o teste IGRA, o qual confirmou a infeção latente por *M. tuberculosis*. Na tabela V <sup>5, 9, 10, 11</sup> estão esquematizados alguns dados gerais relativos ao teste IGRA.

Tabela V. Características do Teste *Interferon gamma release assay*.<sup>5,9,10,11</sup>

<b>INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA)</b>	
<b>Mecanismo de ação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseia-se numa reação de hipersensibilidade tardia com produção de interferão <i>gamma</i> em resposta ao reconhecimento dos antígenos do <i>M. tuberculosis</i> pelos linfócitos sensibilizados;</li> <li>• Envolve uma única colheita de sangue.</li> </ul>
<b>Especificidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 91 - 99 %</li> </ul>
<b>Sensibilidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 89 - 91 %</li> </ul>
<b>Falsos positivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidose;</li> <li>• Reatividade cruzada com infeção pulmonar e ocular por <i>Mycobacterium kansasii</i> ou por exposição a um número limitado de outras micobactérias não tuberculosas.</li> </ul>
<b>Falsos negativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunossupressão;</li> <li>• Diabetes <i>mellitus</i>;</li> <li>• Silicose;</li> <li>• Insuficiência renal crónica;</li> <li>• Neoplasias.</li> </ul>
<b>Nota:</b> O resultado não é influenciado pela vacinação BCG.	

Os sintomas da paciente, a diminuição da acuidade visual e a presença de quistos foveais sem outras alterações na fundoscopia, conjugadas com um teste IGRA positivo e uma melhoria do quadro clínico mediante a TAB, ainda que subjetiva nesta altura, fortalecem a hipótese diagnóstica de patologia ocular de etiologia tuberculosa.

## **CONCLUSÃO**

A TB ocular é considerada rara e o seu diagnóstico difícil, tendo em conta as diferentes formas possíveis de apresentação e a variabilidade de critérios de diagnóstico. Assim, torna-se essencial um conhecimento profundo desta patologia, ficando demonstrada a utilidade do teste IGRA. Um diagnóstico precoce e um tratamento atempado são cruciais no combate à potencial perda de visão causada pela uveíte.

## **AGREDECIMENTOS**

Agradeço à Professora Doutora Teresa Gonçalves e ao Dr. Paulo Cravo Roxo por me terem acompanhado ao longo da realização deste trabalho.

Dedico um agradecimento ao Professor Doutor Rui Proença pelo auxílio na obtenção de alguns dados importantes relativos a este caso clínico e à Dr. Isa Sobral pelo esclarecimento de algumas questões mais específicas da área médica da oftalmologia.

Por fim, dirijo uma especial palavra à minha família e amigos que fizeram parte integrante de todo o meu percurso académico e que tornaram possível a conclusão do mesmo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Schafer A. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 24ª Edição. Elsevier, 2005.
2. Tabbara, KF. Ocular Tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin.* 2005 (45):57-69.
3. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* 1999;282:677-86.
4. Raviglione MC, O'Brien RJ. *Medicina Interna de Harrison.* 18ª edição. Artmed; 2013.
5. Portelinha J, Picoto M, Marques A, Isidro F, Guedes M. Tuberculose ocular presumida. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.* 2013; Vol. 37: pp.227-235.
6. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular Tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2016.
7. Patel S, Saraiya N, Tessler H, Goldstein D. Mycobacterial ocular inflammation. Delay in diagnosis and other factors impacting morbidity. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(6):752-758.
8. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:7-13.
9. Shakarchi FI. *Clinical Ophthalmology.* 2015;9:2223-2227.
10. Pepple KL, Van Gelder R, Forooghian F. Caveats about QuantiFERON-TB gold in-tube testing for uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):752-3.
11. Caspers L, Makhoul D, Ebraert H, Michel O, Willermain F. 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;158(3):646-7.

## ANEXO 1

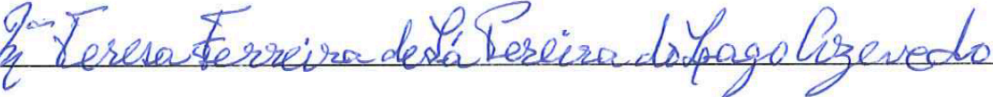
### Consentimento Informado para elaboração de tese com base no processo clínico da doente

Dou permissão para aceder aos meus dados clínicos bem como para elaborar uma tese de Mestrado com base no meu caso clínico.

Compreendo que o o meu nome não será publicado, mas que o anonimato pode não ser garantido.

Assinatura: 

Data: 11/05/2020

Nome: 



**Consentimento Informado para Publicação de material identificável na revista XXXX**

Dou permissão para que o seguinte material apareça na versão impressa e eletrônica da revista XXXX.

Título ou Assunto do artigo, ou fotografia, vídeo: \_\_\_\_\_

Compreendo que o meu nome não será publicado, mas que o completo anonimato pode não ser garantido.

Li o manuscrito ou uma descrição geral do que o manuscrito contém e revi as fotografias, ilustrações, vídeo, que serão publicadas e nas quais estou incluído.

Ou

Foi-me dada a oportunidade de ler o manuscrito e ver todas as fotografias, ilustrações, vídeo nas quais estou incluído, e renunciei o meu direito de o fazer.

Assinatura *Teresa da L. Aguiar* Data: 11/05/2020

Nome: *Teresa Ferreira da L. Pereira do Lago Aguiar*

Se concede a permissão por outra pessoa, qual é a sua relação com a pessoa?