



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

FERNANDO JORGE ALMEIDA CARDOSO LEDO DE MATOS

***TUBERCULOSE OCULAR: ESTUDO DE UMA
POPULAÇÃO PORTUGUESA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

RUI DANIEL MATEUS BARREIROS PROENÇA

MARÇO DE 2014

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) ocular pode causar uma ampla variedade de achados oftalmológicos em múltiplas estruturas oculares, mimetizando diversas patologias da úvea e da retina, não havendo um sinal oftalmológico patognomónico. A inexistência de critérios universalmente aceites para o diagnóstico de TB ocular contribui para as dificuldades diagnósticas associadas. O papel infeccioso direto relacionado com *Mycobacterium tuberculosis* não explica certas manifestações frequentemente observadas, sendo estas possivelmente atribuíveis a reações de hipersensibilidade associadas à permanência do bacilo no epitélio pigmentado da retina.

Objetivo: Avaliar a prevalência das diferentes manifestações clínicas do espectro da TB ocular presentes numa população portuguesa.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 32 doentes com TB ocular. Estudaram-se parâmetros demográficos, clínicos, morfológicos, respeitantes ao tratamento e à melhor acuidade visual corrigida (MAVC). Todos os doentes incluídos no estudo tinham um teste IGRA positivo.

Resultados: Incluíram-se 32 doentes, 17 homens e 15 mulheres, com uma média de idades de $45,6 \pm 12,67$ anos (25-81 anos) na apresentação da doença. O tempo médio de seguimento em consulta foi de 27,8 meses. A bilateralidade foi observada em 66% dos casos. 12 doentes apresentavam coroidite serpigínosa-*like* presumidamente tuberculosa, correspondendo esta à manifestação ocular mais frequente, seguindo-se os tubérculos coroídeos (6 doentes), vasculite retiniana (5 doentes), abscesso sub-retiniano (3 doentes) e 1 doente apresentava nódulos de Bouchut.

Conclusão: A TB ocular pode ocorrer em doentes sem antecedentes de TB, com radiografia do tórax normal e teste de Mantoux duvidoso. As manifestações mais frequentes foram as que acometiam o segmento posterior, sendo a coroidite serpigínosa-*like* presumidamente

tuberculosa a manifestação mais frequentemente observada. Devido à dificuldade de diagnóstico por métodos diretos, o teste IGRA revelou-se um exame de grande utilidade no esclarecimento de casos de doentes com TB ocular.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose Ocular, Uveíte, Coroidite, Vasculite

ABSTRACT

Introduction: Ocular tuberculosis (TB) can cause a wide variety of ophthalmologic findings in multiple ocular structures mimicking various pathologies of the retina and uvea and there is no pathognomonic eye sign. The lack of universally accepted criteria for the diagnosis of ocular TB contributes to the associated diagnostic difficulties. The direct infectious role of the *Mycobacterium tuberculosis* does not explain some commonly observed manifestations, which are possibly attributable to hypersensitivity reactions associated with the permanence of the bacillus in the retinal pigment epithelium.

Purpose: To assess the prevalence of the clinical manifestations of the spectrum of ocular TB present in a Portuguese population.

Material and Methods: Retrospective study of 32 patients with ocular TB. Demographic, clinical, morphological, relating to the treatment and best corrected visual acuity (BCVA) parameters were studied. All patients included in the study had a positive IGRA test.

Results: 32 patients, 17 men and 15 women with a mean age of 45.6 ± 12.67 years (25-81 years), the presentation of the disease were included. The mean follow-up in consultation was 27.8 months. Bilateral disease was observed in 66% of cases. 12 patients had serpiginous-like choroiditis presumably tuberculous, this corresponds to the most common ocular manifestation, followed by choroidal tubercles (6 patients), retinal vasculitis (5 patients), subretinal abscess (3 patients) and 1 patient had Bouchut nodules.

Conclusion: Ocular TB can occur in patients without a history of TB, with normal chest radiograph and Mantoux test doubtful. The most frequent manifestations were that affected the posterior segment, the serpiginous-like choroiditis presumably tuberculous manifestation most frequently observed. Due to the difficulty of diagnosis by direct methods, the IGRA test has proved a useful examination in clarifying cases of patients with ocular TB.

Key-words: *Mycobacterium tuberculosis*, Ocular Tuberculosis, Uveitis, Choroiditis, Vasculitis

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a forma pulmonar a mais frequente e típica desta patologia. O atingimento de outros órgãos e sistemas ocorre, no entanto, em cerca de 33% dos casos. Se não for tratada atempadamente, a TB pode ter uma taxa de mortalidade que varia entre 50 a 65% em 5 anos.¹ A transmissão é feita principalmente por via aérea, estimando-se 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.²

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a TB como sendo uma “emergência global”, uma vez que causa, anualmente, cerca de 3 milhões de mortes em todo mundo³, sendo o número de novos casos estimado em cerca de 9,4 milhões, 96% dos quais ocorrendo em países em vias de desenvolvimento.¹

Em Portugal, a taxa de incidência da tuberculose é de 21,6/100000 habitantes, segundo dados apresentados pela Direção-Geral da Saúde (DGS) em 2012, aproximando-se assim da fasquia dos países de baixa incidência (<20/100000 habitantes). Apesar disso, Portugal continua a ser o país da Europa ocidental com a taxa de incidência mais elevada de tuberculose.⁴

A associação de TB com doença ocular data do século XVIII, quando foram descritas lesões na íris em doentes com TB⁵ e o reconhecimento dos tubérculos coroideus foi integrado na literatura médica entre 1830 e 1844. A incidência de TB ocular permanece incerta,⁶ estimando-se que 1,4% das pessoas com TB pulmonar desenvolvam manifestações oculares.⁷ Todavia, cerca de 60% dos doentes apresentam uma forma extrapulmonar, sem qualquer evidência de TB pulmonar,⁶ facto que poderá subestimar o número real de casos de TB ocular.

A TB ocular pode causar uma ampla variedade de achados oftalmológicos em múltiplas estruturas oculares, mimetizando diversas patologias da úvea e da retina, não havendo um sinal oftalmológico patognomónico. A inexistência de critérios universalmente

aceites para o diagnóstico de TB ocular assenta nos seguintes pressupostos: a similaridade com outras possíveis causas de uveíte; o facto de só se conseguir obter tecido ocular para estudo de uma forma invasiva; e, ainda, devido às limitações dos métodos de diagnóstico atuais.⁸

Apesar da possibilidade de ocorrência de alterações retinianas e do nervo óptico, a apresentação clínica mais comum da TB ocular é a uveíte, sendo o segmento posterior aquele que é mais frequentemente atingido.⁶ A coroidite serpiginosa-*like*, presumidamente associada a TB, pode ser incluída no espectro de manifestações da TB ocular, merecendo atenção pelas suas particularidades relativas à terapêutica.

A coroidite serpiginosa é uma inflamação da coróide, rara, crónica e recorrente, com origem presumivelmente autoimune. Se não tratada atempadamente, pode progredir secundariamente para a retina⁹ e responde favoravelmente a terapêutica imunomoduladora. No contexto de TB ocular podem ser encontradas lesões serpiginosas-*like*, constituindo esta uma entidade recentemente descrita,¹⁰ com um quadro semelhante ao da coroidite serpiginosa ou da epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda (APMPPE).

Os doentes com coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa respondem à terapêutica com imunomoduladores, desde que combinados com fármacos antituberculosos,⁶ sendo portanto essencial a sua distinção de outras manifestações de TB ocular em que, à partida, não há necessidade de utilização de imunomoduladores. Como causa destas lesões poderá estar uma resposta de hipersensibilidade da coróide ao *Mycobacterium tuberculosis* que, persistindo no epitélio pigmentado da retina, poderá iniciar uma resposta inflamatória mediada imunologicamente, traduzindo-se em manifestações como neurorretinite, vasculite ou coroidite.¹¹

Apesar das dificuldades de diagnóstico, existem padrões de apresentação e exames complementares úteis para efetuar a caracterização segura de cada doente, podendo o diagnóstico e tratamento atempado melhorar o prognóstico visual.¹²

Posto isto, afigura-se relevante estudar uma população portuguesa com acometimento ocular causado por TB. O objetivo do nosso estudo foi avaliar a prevalência das manifestações clínicas do espectro da TB ocular nesta população.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo de 32 doentes consecutivos com diagnóstico de TB, observados na consulta de Imunopatologia Ocular do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e do Centro Cirúrgico de Coimbra. Todos os doentes incluídos no presente estudo apresentavam doença ativa em pelo menos um olho no momento do diagnóstico.

A inclusão de cada doente implicou uma caracterização detalhada da patologia, assente num procedimento de avaliação de sinais e sintomas, com o objetivo de aferir da possibilidade de inclusão ou exclusão do diagnóstico de TB ocular. Assim, foram excluídas todas as causas infecciosas de uveíte, exceto a TB, e as síndromas uveíticas não infecciosas. Foi realizado em todos os doentes o teste IGRA e uma radiografia do tórax.

Foi construída uma base de dados contendo informação acerca dos doentes incluídos no estudo, compreendendo: dados demográficos, antecedentes pessoais sistémicos e oftalmológicos, duração de seguimento em consulta e tipo, duração e dose dos fármacos utilizados no tratamento. Em todas as consultas foi feito um exame oftalmológico completo, incluindo a determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), exame biomicroscópico, observação do fundo do olho com oftalmoscópio indirecto, retinografia, tomografia de coerência óptica (OCT), autofluorescência, retinografia de campo largo

(Optomap[®]), angiografia fluoresceínica e angiografia pelo verde de indocianina, sempre que estes se justificavam.

Cada doente foi caracterizado de acordo com a existência de: manifestações oculares externas, neurorretinite, uveíte (anterior, intermédia, posterior, ou panuveíte) e lesões concomitantes (tubérculos coróides, abscessos sub-retinianos, nódulos de Bouchut, vasculite retiniana e coroidite serpigínica-*like* presumidamente tuberculosa).

A evolução das lesões foi documentada por retinografia, autofluorescência e angiografia fluoresceínica durante o período de seguimento. Foram registadas as manifestações clínicas e complicações observadas, como lesão foveal, edema macular cistóide, neovascularização coróideia e vitrite.

Os doentes com TB ocular foram submetidos a terapêutica com antituberculosos. Nos casos de doentes com coroidite serpigínica-*like* presumidamente tuberculosa, à terapêutica antituberculosa acrescentou-se, de acordo com o doente em causa, tratamento com um imunomodulador (metilprednisolona, metotrexato ou ciclosporina A).

Todos os dados recolhidos foram introduzidos numa base de dados efectuada no programa Microsoft Excel 2010 e realizada uma análise estatística descritiva. As variáveis qualitativas foram descritas através da apresentação dos seus valores absolutos e relativos; apenas a variável idade era quantitativa, pelo que neste caso determinou-se a média e o respectivo desvio-padrão.

RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 32 doentes, 17 homens e 15 mulheres, com uma média de idades de $45,6 \pm 12,67$ anos (25-81 anos), na apresentação da doença. O tempo médio de seguimento dos doentes estudados, na consulta, foi de $27,8 \pm 38,0$ meses.

Dos 32 doentes estudados, 8 (25%) tinham antecedentes de TB e apenas 6 (19%) tinham lesões pulmonares ativas visíveis na radiografia do tórax. Recorreu-se ao teste IGRA em todos os casos em que havia suspeita de doença, mesmo naqueles sem história de TB prévia e com radiografia normal, sendo de assinalar que os 32 doentes incluídos no nosso estudo apresentavam positividade para o teste.

A todos os doentes foi prescrita terapêutica anti-tuberculosa com 4 fármacos (isoniazida 5mg/Kg/dia; rifampicina 10mg/kg/dia; etambutol 15mg/kg/dia; pirazinamida 20mg/kg/dia) e suplementação com piridoxina, durante 2 meses. Posteriormente efetuaram tratamento com 2 fármacos (isoniazida e rifampicina), com uma duração média de $6,6 \pm 1,5$ meses.

Os dados dos doentes foram organizados de acordo com o segmento ocular acometido e as manifestações clínicas (Quadro I).

Quadro I – Resumo das características demográficas e manifestações clínicas

	Número de casos	Porcentagem
Total de casos estudados	32	
Gênero		
• Masculino	17	53,2%
• Feminino	15	46,8%
Bilateralidade	20	66,0%*
Manifestações clínicas		
Manifestações oculares externas		
• Dacrioadenite tuberculosa	2	6,3%
Uveíte anterior	1	3,0%
Uveíte intermédia	1	3,0%
Panuveíte	1	3,0%
Neurorretinite	0	0%
Uveítes posteriores		
• Coroidite serpigínea-like	12	37,5%
• Tubérculos coroídeos	6	18,8%
• Vasculite retiniana	5	15,6%
• Abcesso sub-retiniano	3	9,4%
• Nódulos de Bouchut	1	3,0%

* Não se contabilizaram, por apenas acometerem o segmento externo do olho, os casos de dacrioadenite ocular.

Foram documentados 2 casos de dacrioadenite tuberculosa (Fig. 1), bilateral (Fig. 2), em dois homens. Tratou-se de uma manifestação inflamatória exuberante (Fig. 3), de ocorrência rara. Estes dois casos foram submetidos a biópsia cirúrgica da glândula lacrimal (Fig. 4), que confirmou o diagnóstico, tendo sido submetidos a terapêutica antituberculosa.



Fig. 1. Caso de um doente com dacrioadenite bilateral

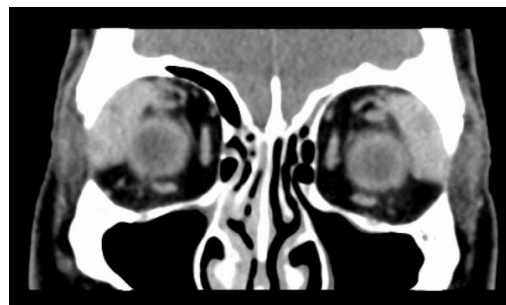


Fig. 2. TAC evidenciando glândulas lacrimais de dimensões aumentadas.



Fig. 3. Foi efetuada uma biopsia cirúrgica para confirmação do diagnóstico.

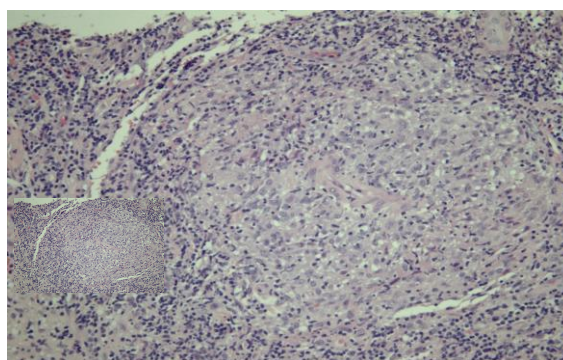


Fig. 4. Anatomia Patológica da glândula lacrimal (HE), observando-se uma reação inflamatória com formação de granulomas caseosos.

Foi registado 1 caso de uveíte anterior (Fig. 5), 1 caso de uveíte intermédia e 1 caso de panuveíte. No doente com uveíte intermédia registou-se como complicação edema macular cistóide (Quadro II).

O segmento posterior foi o mais afetado, apresentando os doentes um quadro de uveíte (Fig. 6). Dos 27 doentes, 12 (44%) apresentavam uma coroidite *serpiginosa-like* presumidamente tuberculosa, correspondendo esta à manifestação ocular mais frequente, seguindo-se os tubérculos coróides, presentes em 6 doentes (22%), vasculite retiniana presente em 5 doentes (19%), abscesso sub-retiniano em 3 doentes (11%) e 1 doente (4%) apresentava nódulos de Bouchut.

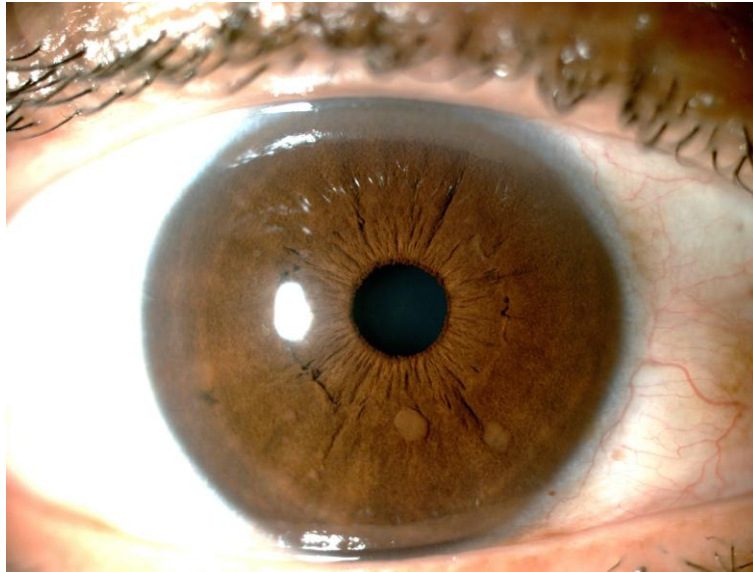


Fig. 5. Nódulos da íris, observados em doente com afetação do segmento anterior.

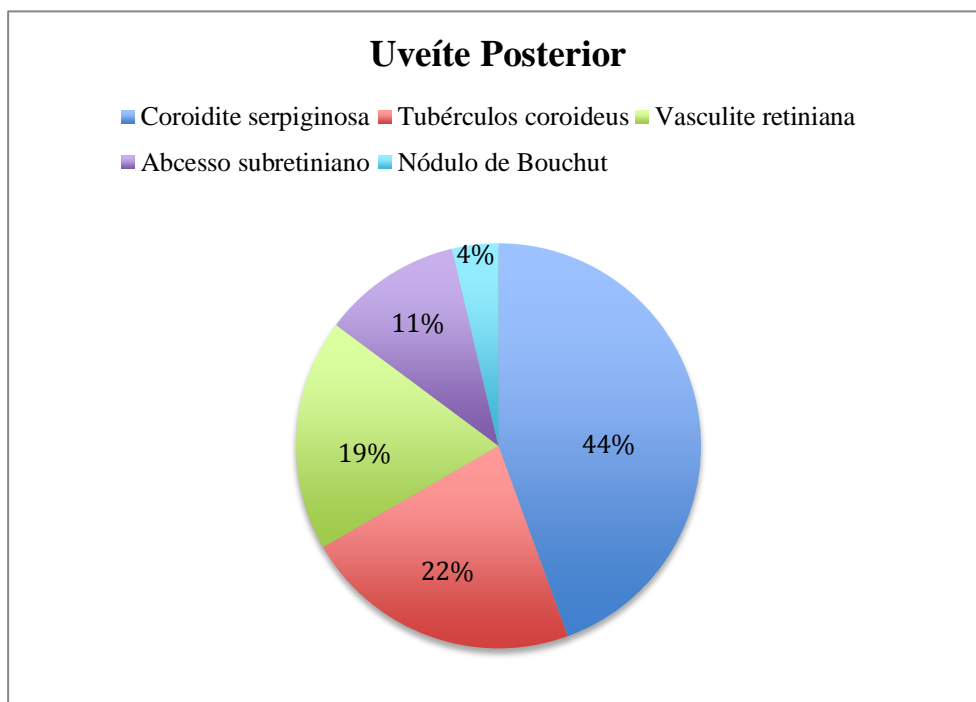


Fig. 6. Prevalência das manifestações oculares em doentes com uveíte posterior.

Do total de 30 doentes (excluindo-se os casos de dacrioadenite), 18 (60%) desenvolveram uma complicação decorrente da TB ocular (Quadro II). É relevante assinalar que alguns dos doentes apresentavam mais do que uma complicação ocular sendo, nestes

casos, considerada apenas aquela cujas manifestações apresentavam maior gravidade relativa aquando da avaliação oftalmológica (Fig.7).

Quadro II - Outras manifestações e complicações observadas no grupo de estudo

Manifestações e complicações oculares	
Vitrite	3 (10%)
Edema macular cistóide	2 (6,6%)
Lesão foveal	6 (20%)
Neovascularização coroideia	7 (23,3%)

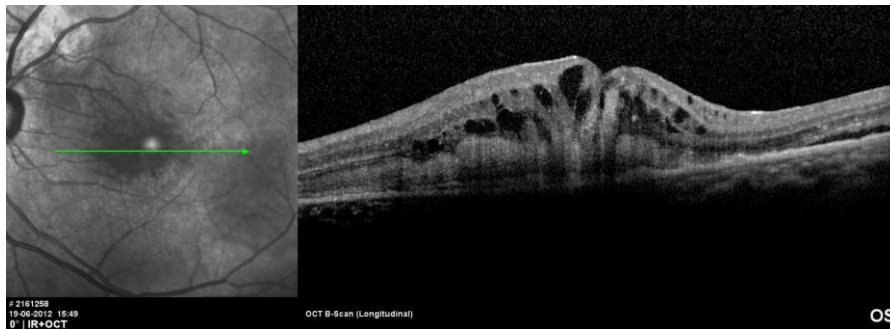


Fig.7. OCT mostrando lesão macular com edema macular cistóide.

Coroidite serpiginosa-like presumidamente tuberculosa

A coroidite serpiginosa-like presumidamente tuberculosa (Figs. 8-10) foi a manifestação mais frequente na população estudada, afetando 12 doentes. A maioria dos doentes observados com esta manifestação eram do género feminino (7 doentes). A bilateralidade foi observada em 75% dos doentes e a idade média aquando do diagnóstico foi $51,5 \pm 20,3$ anos (Quadro III).

Quadro III – Coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa

Coroidite serpiginosa-<i>like</i> presumidamente tuberculosa	
Total de casos	12
Género	
Masculino	5
Feminino	7
Bilateralidade	75%
Idade	51,5 ± 20,3 anos
MAVC inicial	0,40 ± 0,30
MAVC final	0,53 ± 0,37

Os padrões de apresentação da coroidite serpiginosa foram documentados (Fig. 11 e 12), sendo o padrão geográfico mais frequente do que o multifocal. Relativamente à localização intraocular das lesões, verificou-se um número semelhante de casos com localização intraocular das lesões, verificou-se um número semelhante de casos com localização peripapilar e perimacular.



Fig. 8. Retinografia mostrando lesões ativas num caso CSL multifocal progressivo.

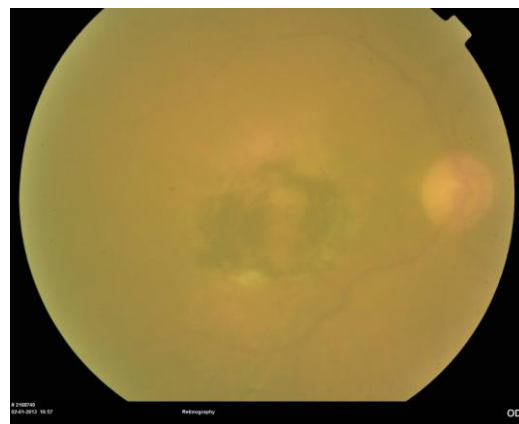


Fig. 9. CSL perimacular com vitrite significativa.

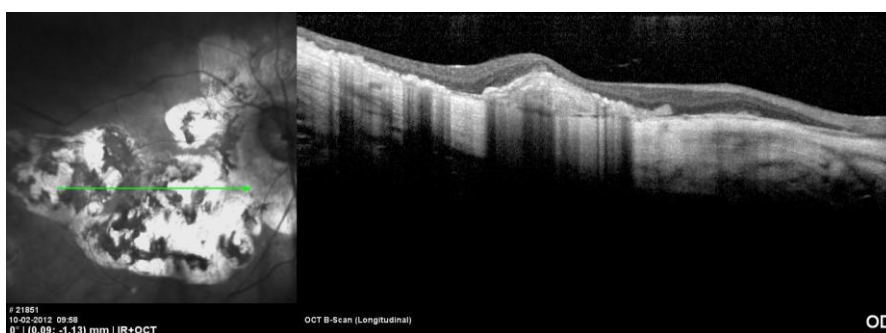


Fig. 10. Envolvimento da fóvea evidenciado por OCT.

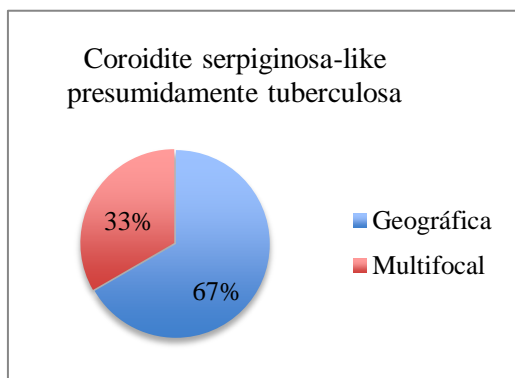


Fig. 11. Padrões morfológicos das lesões

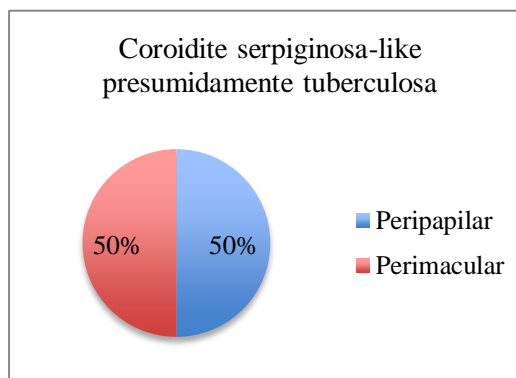


Fig. 12. Padrão de localização das lesões

A todos os doentes com coroidite serpiginosa-like presumidamente tuberculosa foi instituído tratamento imunomodulador (Fig. 13), sendo a ciclosporina A utilizada em 7 doentes, o metotrexato em 3 doentes, a azatioprina e a metilprednisolona num doente cada. A escolha do imunomodulador foi individualizada para cada doente e baseada na idade, efeitos secundários previsíveis e contra-indicações.

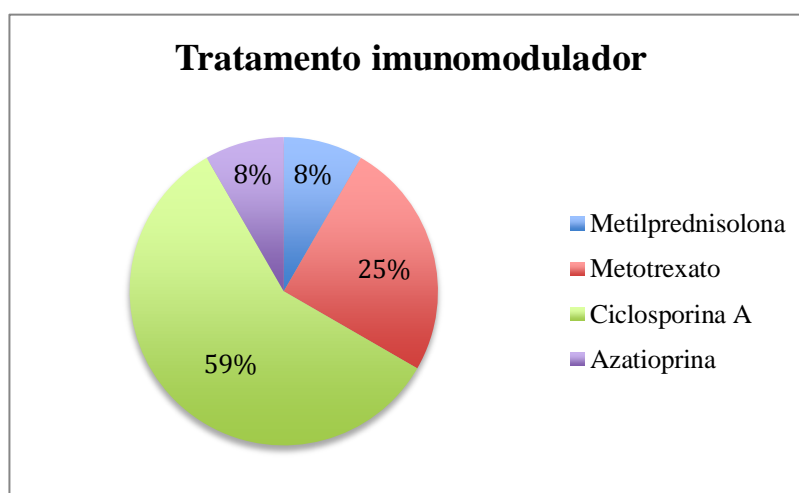


Fig. 13. Fármacos utilizados no tratamento da CSL

De uma MAVC inicial de $0,40 \pm 0,30$, os doentes evoluíram para uma MAVC final de $0,53 \pm 0,37$. Relativamente a complicações, 4 doentes (33%) desenvolveram neovascularização coroideia e 6 doentes (50%) apresentaram uma lesão foveal (Fig.10) (Quadro II), sendo também comum a observação de casos de vitrite associada (Fig.9).

Tubérculos (granulomas) coróideus

Observou-se um total de 6 casos de tubérculos coróideus (Figs. 14-17), 4 deles em homens e 2 em mulheres. A bilateralidade foi observada em 66% dos casos e a idade média do diagnóstico foi de $40,7 \pm 18,4$ anos (Quadro IV).

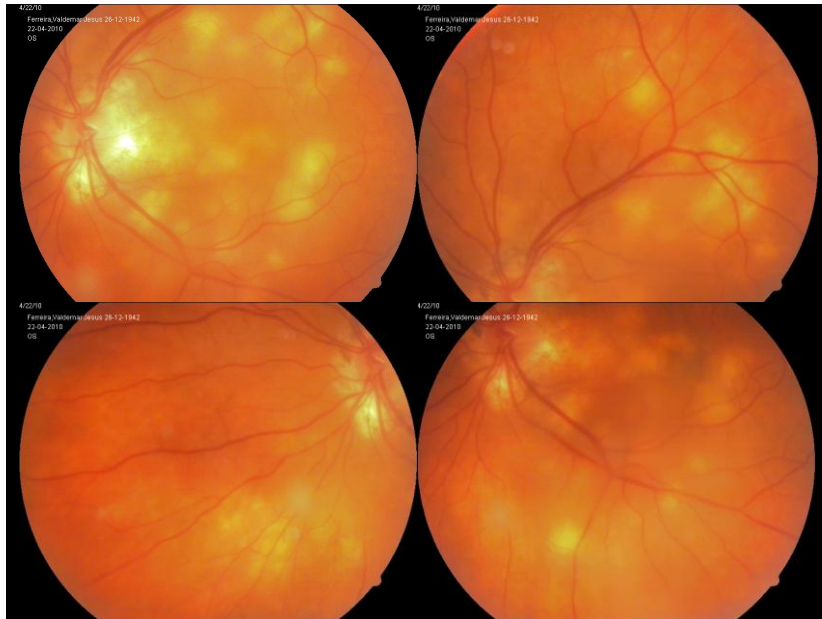


Fig. 14. Retinografia mostrando tubérculos coróideus múltiplos

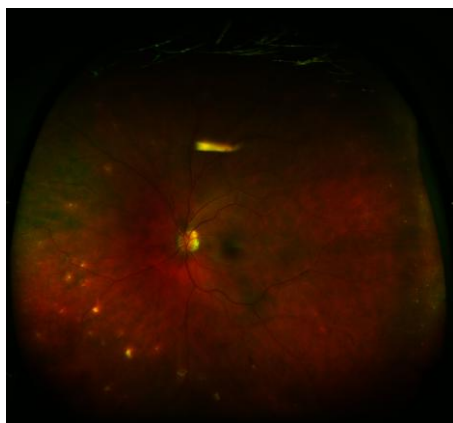


Fig. 15. Retinografia de campo largo mostrando tubérculos coróideus na periferia da retina.

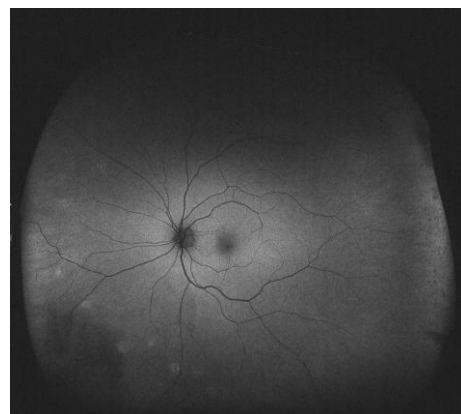


Fig. 16. Retinografia autofluorescente de campo largo mostrando tubérculos coróideus na periferia da retina.

Três doentes com tubérculos coroideus desenvolveram vitrite (Quadro II). De uma MAVC inicial de $0,74 \pm 0,26$, os doentes evoluíram para uma MAVC final de $0,85 \pm 0,21$.

Do total de 10 olhos com tubérculos coroideus, 1 (10%) complicou com edema macular cistóide (Quadro II).

Quadro IV – Tubérculos coroideus. Características clínicas.

Tubérculos coroideus	
Total de casos	6
Género	
Masculino	4
Feminino	2
Bilateralidade	66%
Idade	$40,7 \pm 18,4$ anos
MAVC inicial	$0,74 \pm 0,26$
MAVC final	$0,85 \pm 0,21$

Abcesso sub-retiniano

Observou-se um total de 3 casos com abcesso sub-retiniano (Figs. 17-21), 2 deles do género feminino. Num dos casos o abcesso era bilateral. A idade média dos doentes aquando do diagnóstico era $79,3 \pm 1,7$ anos (Quadro V).

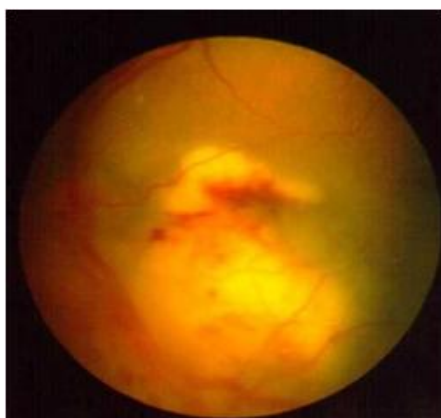


Fig.17. Retinografia mostrando um abcesso sub-retiniano, com hemorragias.

Quadro V – Abscesso sub-retiniano. Características clínicas.

Abcesso sub-retiniano	
Total de casos	3
Género	
Masculino	1
Feminino	2
Bilateralidade	33%
Idade	$79,3 \pm 1,7$ anos
MAVC inicial	$0,16 \pm 0,10$
MAVC final	$0,19 \pm 0,11$



Fig. 18. Abscesso sub-retiniano peripapilar.

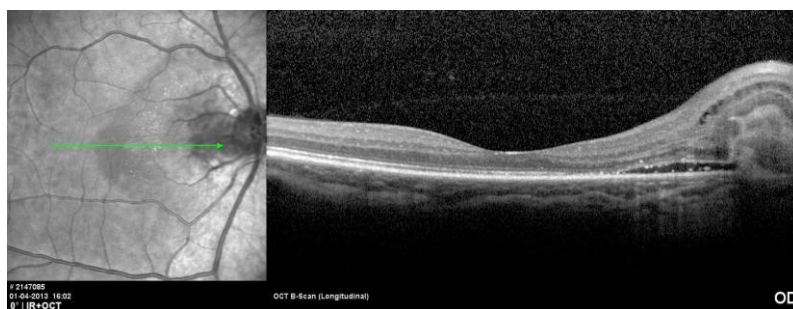


Fig. 19. OCT mostrando o abscesso sub-retiniano peripapilar.



Fig. 20. Abscesso sub-retiniano macular.



Fig. 21. OCT mostrando o abscesso sub-retiniano macular.

De uma MAVC inicial de $0,16 \pm 0,10$, os doentes evoluíram para uma MAVC final de $0,19 \pm 0,11$. Dos 4 olhos estudados com abscesso sub-retiniano, 3 complicaram com neovascularização coróideia unilateral (Quadro II).

Nódulos de Bouchut

Registou-se um caso de 1 doente com TB ativa que desenvolveu nódulos de Bouchut, ocupando o pólo posterior do olho (Fig. 22). O doente em causa tinha uma MACV inicial de 0,9 tendo recuperado na totalidade após o tratamento.

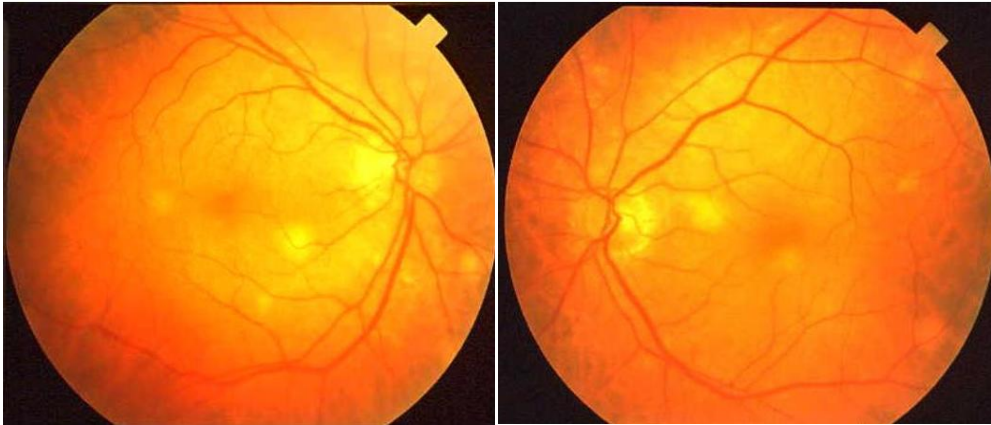


Fig. 22. Nódulos de Bouchut múltiplos e dispersos no segmento posterior.

Vasculite retiniana

Foram observados 5 casos de doentes que tinham vasculite retiniana (Figs. 23-27), 4 deles do género masculino. 25% dos doentes apresentavam vasculite bilateral. A idade média aquando do diagnóstico era $31,8 \pm 17,7$ anos (Quadro VI).

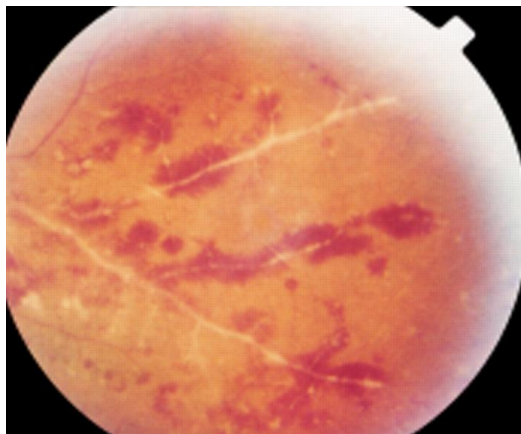


Fig. 23. Doença de Eales.

Quadro VI. Vasculite retiniana (Doença de Eales). Características clínicas.

Vasculite retiniana	
Total de casos	5
Género	
Masculino	4
Feminino	1
Bilateralidade	25%
Idade	31,8 ± 17,7 anos
MAVC inicial	0,64 ± 0,31
MAVC final	0,82 ± 0,29

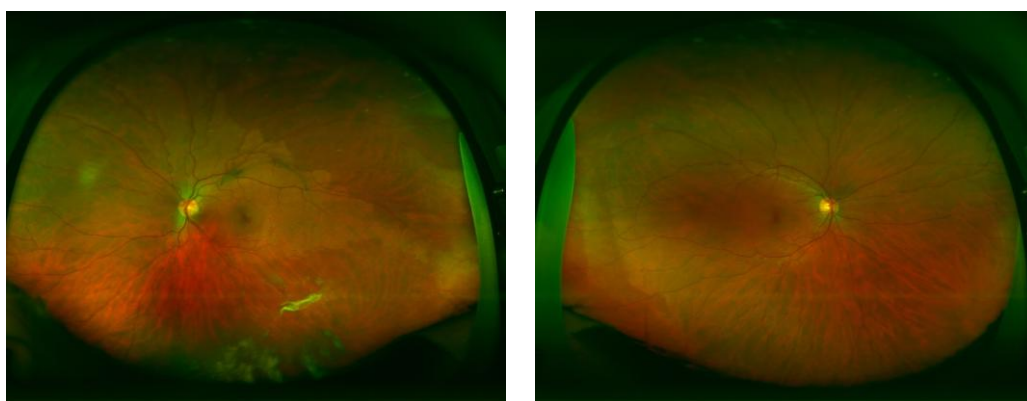


Fig. 24 e Fig. 25. Retinografia de campo largo num doente de 29 anos com Doença de Eales.

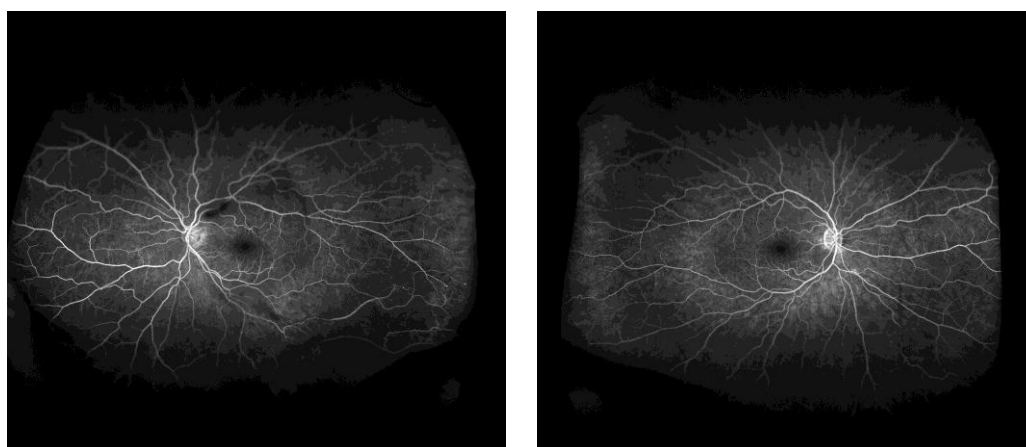


Fig. 26 e Fig. 27. Angiografia fluoresceínica (de campo largo) de um doente de 29 anos com Doença de Eales.

Os doentes apresentavam uma vasculite periférica, oclusiva, com embainhamento perivasculare e vitrite moderada. De uma MAVC inicial de $0,64 \pm 0,31$, os doentes evoluíram para uma MAVC final de $0,82 \pm 0,29$.

DISCUSSÃO

A TB ocular continua a ser uma patologia de difícil compreensão e diagnóstico, sobretudo devido à variedade de mecanismos envolvidos no aparecimento da miríade de manifestações clínicas associadas. Compreender o porquê de alguns doentes com TB desenvolverem esta patologia e a chegada a um diagnóstico concreto revelam-se tarefas de elevada complexidade. Pela gravidade associada e pelo tratamento específico que exige, a TB deverá ser incluída no diagnóstico diferencial quando estamos perante um caso de uveíte.¹³

O nosso estudo sugere que a TB ocular ocorre frequentemente na ausência de sintomas constitucionais e respiratórios ou de uma radiografia de tórax alterada dado que, dos 32 doentes estudados, apenas 25% tinham antecedentes de TB e somente 19% tinham lesões pulmonares ativas visíveis na radiografia. O teste IGRA desempenhou um papel importante ao conseguir reunir os casos latentes no grupo de estudo, facilitando o diagnóstico de TB ocular em doentes sem história prévia de TB e sem alterações radiológicas pulmonares sugestivas. Além disso, no caso da coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa, o teste IGRA teve particular utilidade uma vez que, ao aferir da possibilidade destas lesões terem uma origem tuberculosa ou autoimune, se conseguiu orientar o tratamento destes doentes. A terapêutica nestes casos incluiu fármacos antituberculosos além da terapia imunomoduladora prevista para a coroidite serpiginosa IGRA negativa.

Em termos demográficos, o número de homens e mulheres afetados foi semelhante: 53% vs 47%, respetivamente. Holland e col.,¹⁴ no Jules Stein Eye Institute, conduziram um estudo (n=40) em que concluíram que a TB ocular não apresentava predileção pelo género, o que vai de encontro com os resultados do nosso estudo.

A idade média de diagnóstico foi de $45,6 \pm 12,67$ anos. Num estudo conduzido por Gupta e col.¹⁵ na Índia, em que foram descritas as manifestações oculares em doentes com

TB, a média de idades dos doentes incluídos no estudo era 34.7 ± 12.2 anos. Poder-se-á atribuir esta discordância às diferenças entre as estruturas demográficas dos dois países.

Relativamente às manifestações clínicas encontradas, dos 32 doentes incluídos no estudo, 85% (26 doentes) tinham uma uveíte posterior, 6,25% (2 doentes) tinham dacrioadenite, 3% (1 doente) tinham uveíte anterior, 3% (1 doente) tinham panuveíte e 3% (1 doente) uveíte intermédia. Não foi diagnosticado nenhum caso de neurorretinite. Noutro estudo levado a cabo por Gupta e col.⁶ (n=158), verificou-se que a uveíte posterior foi a manifestação mais frequente, correspondendo a 42% do total, seguindo-se a uveíte anterior com 36%, a panuveíte com 11% e os restantes 11% correspondendo a casos de uveíte intermédia, neurorretinite, e manifestações oculares externas. No estudo de Holland e col.,¹⁴ a maioria das manifestações encontradas foi uma inflamação do tipo *granulomatoso* não havendo, no entanto, especificação das manifestações associadas. Relativamente à uveíte anterior, o nosso estudo contabilizou apenas um caso, o que difere relativamente ao estudo de Gupta e col.⁶ em que 36% dos doentes apresentavam esta manifestação. Possivelmente, esta diferença prender-se-á com a possível não referenciação das uveítes anteriores no nosso estudo. No estudo de Wroblawski e col.¹⁶ (n=25), as diferentes apresentações clínicas dos doentes com TB ocular tiveram uma distribuição relativa concordante com o nosso estudo, apesar das diferenças utilizadas na nomenclatura das diferentes manifestações. Assim, no estudo de Wroblawski e col.¹⁶ houve predomínio de doentes com uveíte posterior/panuveíte com 52% e apenas 12% de uveíte anterior. Os restantes doentes estudados apresentaram endoftalmite (12%), manifestações oculares externas (8%), granuloma da conjuntiva (8%), granuloma do nervo ótico (4%) e massa orbitária (4%). Relativamente a outras manifestações oculares menos frequentes, o facto de não termos tido no nosso estudo nenhum doente com patologia do nervo óptico é consentâneo com a literatura existente sobre a frequência destas manifestações.¹⁵

Dos 32 doentes estudados, 12 (37,5%) apresentavam coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa, sendo esta a manifestação clínica mais frequente no nosso estudo, ao contrário de Gupta e col.⁶ que apontou os tubérculos coroídeos como mais frequente. Esta diferença estatística pode prender-se com as diferenças demográficas entre os dois estudos: enquanto o estudo de Gupta e col. foi conduzido na Índia, o nosso teve como base uma população de raça caucasiana, portanto, em contexto endémico distinto. Apesar disso, o autor considera que o espectro clínico da doença está a tornar-se mais amplo e a incluir cada vez mais outros tipos de manifestações que não os tubérculos coroídeos,¹⁵ o que vem de encontro aos nossos resultados.

A presença de tubérculos coroídeos está frequentemente associada à disseminação hematogénea do *Mycobacterium tuberculosis*,^{13,17} enquanto que a inflamação menos localizada da coróide e a vasculite estão mais associadas a uma reação de hipersensibilidade.⁸ A maioria dos doentes do nosso estudo não apresentavam sinais de TB ativa, já que apenas 19% evidenciavam lesões pulmonares na radiografia, subgrupo no qual ocorreram os tubérculos coroídeos. É assim compreensível que as manifestações do tipo *hipersensibilidade* tenham sido mais frequentes do que a infeção ativa - tubérculos coroídeos. Dos 32 doentes estudados, 6 apresentavam tubérculos coroídeos e em 4 doentes eram bilaterais. De acordo com a literatura existente, a remissão é comum quando os doentes são submetidos a tratamento com antituberculosos,⁶ o que é consentâneo com a acuidade visual final visual observada.

Relativamente à coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa, o envolvimento bilateral é frequente, podendo existir doença ativa nos dois olhos simultaneamente, começar num olho e posteriormente atingir o olho adelfo, ou existir doença ativa num olho e inativa no outro.¹⁸ No estudo de Gupta e col.⁶ (n=26), 73% dos doentes com coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa apresentavam doença bilateral, valores

coincidentes com o nosso estudo (75%). O tratamento agressivo com altas doses de imunomoduladores conseguiu, na maioria dos casos, não só impedir a contínua perda de acuidade visual, como também permitiu uma melhoria na MAVC.

A multiplicação dos bacilos pode levar a necrose caseosa e ter como consequência grave a formação de abscesso sub-retiniano, caracterizado pelo aspeto de uma massa elevada de cor amarelada. No nosso estudo, 3 doentes (9,4%) apresentavam abscesso sub-retiniano, sendo bilateral num dos casos. Estes doentes, aquando do diagnóstico, apresentavam uma acuidade visual baixa. Dos 4 olhos observados, 3 desenvolveram neovascularização coroideia no seio da cicatriz, após o tratamento. A literatura existente, apesar de escassa, evidencia que casos de abscesso sub-retiniano podem ter bom prognóstico visual.¹⁹ No entanto, nos casos do nosso estudo, provavelmente devido a uma MAVC inicial reduzida à partida e o facto de 75% dos doentes ter desenvolvido neovascularização, poderá ter contribuído para uma MAVC final inferior à esperada.

Os doentes com vasculite retiniana tinham uma média de idades mais baixa ($31,8 \pm 17,7$ anos) relativamente aos restantes doentes ($45,6 \pm 12,67$ anos). A vasculite pode envolver as veias, de forma mais frequente ou, mais raramente, as artérias, podendo também haver doença sistémica associada.²⁰ Nos doentes estudados, a vasculite associou-se também a casos de hemovítreo. Este facto, aliado ao escalão etário dos doentes e, ainda, ao facto de a maioria deles ser do género masculino, levou-nos a classificá-los como tendo a doença descrita por Eales. Por vezes, o diagnóstico diferencial entre *vasculite idiopática do adulto jovem vs doença de Eales* não é de fácil concretização, sendo até considerado especulativo se as vasculites retinianas associadas a TB são devidas a infeção ou se refletem uma reação granulomatosa de hipersensibilidade.¹¹

A presença de um dos seguintes: vasculite com ou sem coroidite, opacidades vítreas do tipo *snow-ball*, sinéquias posteriores ou coroidite serpigínosa-*like* deve-nos fazer pensar

em etiologia tuberculosa, perante um caso de uveíte. No entanto, é difícil excluir TB ocular se nenhum destes sinais estiver presente devido a baixo valor preditivo negativo e a baixa sensibilidade.¹⁵ No entanto, os sinais típicos tais como a coroidite multifocal, tubérculos coróides e vasculite retiniana têm um valor preditivo positivo elevado para o diagnóstico de uveíte de causa tuberculosa.²¹

Devido às dificuldades associadas ao diagnóstico, a identificação destas ou de outras manifestações oculares reveste-se de especial interesse no que diz respeito à posterior orientação terapêutica dos doentes. O nosso estudo contribuiu para a compilação de conhecimento acerca de uma população portuguesa com TB ocular, num contexto epidemiológico em que a infeção por *Mycobacterium tuberculosis* é menos frequente relativamente àqueles países onde são conduzidos a maioria dos estudos nesta área. O acompanhamento frequente, no contexto da consulta externa, bem como o tratamento precoce e agressivo desta patologia, permitiu a constatação de uma melhoria significativa na acuidade visual.

CONCLUSÕES

O estudo de uma população portuguesa permitiu a caracterização dos doentes com TB Ocular, registando-se as diferentes manifestações clínicas oftalmológicas. Concluiu-se que as manifestações mais frequentes foram as que acometiam o segmento posterior, de entre as quais se destaca a coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa, a manifestação mais frequentemente observada. É necessário um alto índice de suspeição para o diagnóstico de TB ocular, podendo esta patologia ocorrer em doentes sem antecedentes de TB, com radiografia do tórax normal e teste de Mantoux duvidoso. Devido à dificuldade de diagnóstico por métodos diretos, o teste IGRA revelou-se um exame de grande utilidade para ajudar no esclarecimento de casos de doentes com TB ocular.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Rui Proença que me acompanhou e orientou ao longo desta jornada de pesquisa e escrita e que, de forma paciente, registou as minhas dúvidas e me ajudou no sentido de enriquecer o presente trabalho.

Agradeço aos meus amigos que, ao longo destes anos de curso, também me guiaram e me souberam fazer sorrir mesmo quando os momentos não eram os mais fáceis.

Uma palavra especial de apreço à minha família, que sempre me soube aconselhar neste percurso e que me deu força no sentido de concluir esta importante etapa da minha vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Raviglione MC, O'Brien RJ. Medicina Interna de Harrison. 18ª edição. Artmed; 2013. 1340p
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. Direção-Geral da Saúde 2013 [www.dgs.pt]. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho (dados provisórios) [consultado 2014 Janeiro 30]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-nacional-de-luta-contra-a-tuberculose-ponto-da-situacao-epidemiologica-e-de-desempenho-dados-provisorios-jpg.aspx>.
5. Craig J. Helm GNH. Wecker LV. Die Erkrankungen des Uvealtractus und des Glaskorpers. Tuberkeln der Choroidea. Choroiditis tuberculosi, in Graefe A, Saemisch T, eds. *handbuch der Gesamten Augenheilkunde.* 1874;4:642-648. *Survey of Ophthalmology.* 1993 (38):229-56.
6. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov-Dec;52(6):561-87.
7. Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *American journal of ophthalmology.* 1967 Oct;64(4):742-8.
8. Bramante CT, Talbot EA, Rathinam SR, Stevens R, Zegans ME. Diagnosis of Ocular Tuberculosis: a role for new testing modalities? *International Ophthalmology Clinics.* 2007;47(3):45-62.

9. Gass, JD. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th edition. Mosby; 1997. 430p
10. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A. Fundus autofluorescence in serpiginouslike choroiditis. *Retina*. 2012 Apr;32(4):814-25.
11. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bambery P. PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina*. 2001;21(5):435-44.
12. Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin*. 2005 Spring;45(2):57-69.
13. Haring G, Nolle B, Kiehne K, Wiechens B. [Chronic granulomatous chorioretinitis in tuberculosis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1996 Dec;209(6):376-9.
14. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*. 1993 Nov-Dec;38(3):229-56.
15. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *American journal of ophthalmology*. 2010 Apr;149(4):562-70.
16. Wroblewski KJ, Hidayat AA, Neafie RC, Rao NA, Zapor M. Ocular tuberculosis: a clinicopathologic and molecular study. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):772-7.
17. Fernandez CC, Garcia JJ, Moro BD, Blanco JA, Suarez ML. [Choroidal tubercles in miliary tuberculosis]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2000;75(5):355-8.
18. 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.
19. Mason JO. Treatment of large macular choroidal tubercle improves vision. *Archives of ophthalmology*. 2000 Aug;118(8):1136-7.

20. Farcet JP, Binaghi M, Kuentz M, Merlier JF, Mayaud C, Nebout T, et al. A hypereosinophilic syndrome with retinal arteritis and tuberculosis. *Archives of internal medicine*. 1982 Mar;142(3):625-7.
21. Mao Y, Peng XY, You QS, Wang H, Zhao M, Jonas JB. Tuberculous uveitis in China. *Acta ophthalmologica*. 2014 Jan 30.