

C.Z.U.: 617.7-002.5-085:611.42

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.28>

PARTICULARITĂȚI CLINICE ALE TUBERCULOZEI OCULARE

Elvira VELIXAR, cercetător științific

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: eelascu@yahoo.com

Rezumat.

Tuberculoza oculară, o patologie severă a organului vizual, implică probleme de diagnostic și tratament. Manifestările clinice prezentate în literatura de specialitate sunt foarte variate și diferă în zone endemice pentru tuberculoză și zone non-endemice. Pentru eficacitatea managementului tuberculozei oculare este importantă cunoașterea particularităților clinice specifice zonei geografice și menținerea vigilenței pentru această patologie gravă.

Cuvinte cheie: tuberculoza oculară, evoluția tuberculozei oculare, particularități clinice ale tuberculozei oculare.

Summary. Clinical features of ocular tuberculosis.

Ocular tuberculosis, a severe pathology of the eye, involves problems of diagnosis and treatment. The clinical manifestations presented in the specialized literature are very varied and differ in endemic areas for tuberculosis and non-endemic areas. For the effectiveness of the management of ocular tuberculosis, it is important to know the clinical peculiarities specific to the geographical area and to maintain vigilance for this serious pathology.

Keywords: ocular tuberculosis, evolution of ocular tuberculosis, clinical features of ocular tuberculosis.

Резюме. Клинические особенности туберкулеза глаз.

Туберкулез глаз, тяжелая патология органов зрения, подразумевающая проблемы диагностики и лечения. Клинические проявления, представленные в литературе специалистами, варьируют в различных географических зонах, эндемичных по туберкулезу или нон-эндемичных. Для эффективного распознавания и лечения туберкулеза глаз очень важны знания клинических особенностей туберкулеза глаз в конкретной географической зоне и осторожность по данной патологии.

Ключевые слова: туберкулез глаз, эволюция туберкулеза глаз, клинические особенности туберкулеза глаз.

Introducere.

Tuberculoza (TB) este o boală infecțioasă, multisistemică cu diverse prezentări și manifestări, notificată încă din primele secole ale existenței omenirii. A răpit și continuă să răpună mii de veți omenești. Omenirea depune eforturi considerabile în continuare în lupta cu epidemia. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a fixat obiectivul de a pune capăt epidemiei TB la nivel mondial, prin implementarea Strategiei End TB 2016-2035. S-au elaborat și se implementează numeroase ghiduri și evidențe utile pentru intervenții la nivel național, european și internațional.

Tuberculoza oculară (TBO) este o manifestare locală a infecției tuberculoase a organismului uman, una dintre formele sale extrapulmonare și prezintă o patologie severă a organului vizual [1, 2, 3, 6, 14]. Diagnosticarea etiologiei tuberculoase a unui proces ocular este un proces complex, necesită o cunoaștere bună ale manifestărilor clinice și criteriilor de diagnostic. Unul din criterii se bazează pe excluderea altor entități posibile ale inflamației oculare, de aceea procesul de diagnosticare este extins în timp [4, 7, 8, 9]. Iar capacitatea tuberculozei oculare pentru

mimicrie pune în dificultate și întârzie diagnosticul [5, 15, 19, 21]. TBO din ultimii ani se manifestă pe un fondal de TB respiratorie inactivă [17, 18]. Perioada de la momentul infectării până la apariția semnelor clinice manifeste poate să se extindă până la 25 de ani sau mai mult, ce duce la tergiversarea diagnosticului și la un tratament neadecvat [10, 13, 16]. Tratamentul afecțiunilor tuberculoase oculare nu produce întotdeauna efectul dorit, și cu tot arsenalul de medicamente antituberculoase, drept consecință se dezvoltă complicații ce duc la pierderi substanțiale ale funcțiilor vizuale și la invaliditate [1, 8, 10 11, 13, 16].

Scopul.

Elucidarea particularităților clinice și evolutive ale tuberculozei oculare în Republica Moldova în scopul îmbunătățirii procesului de diagnostic și managementul inflamației tuberculoase oculare.

Material și metode.

Două eșantioane de pacienți cu TBO aflați în evidența specialiștilor ftizio-oftalmologi în diferite perioade de timp, Eșantion I pacienții din perioada 1965-1980 (n=100) și Eșantion II 1985-2020 (n=136).

Rezultate.

Diagnosticul pozitiv de TBO a fost stabilit conform criteriilor:

- tabloul clinic sugestiv pentru etiologia tuberculoasă în lipsa oricărei alte entități dovedite;
- reacție de focar din partea ochiului afectat la provocarea cu 2 U PPD administrate IDR;
- efect pozitiv de la tratamentul antituberculos de probă/ test-terapie (2-4 săptămâni).

S-a confirmat etiologia tuberculoasă la obținerea a cel puțin două criterii pozitive din cele trei enumerate. La copii obligatoriu s-a confirmat de specialistul fizio-pediatru prezența infecției tuberculoase.

Toți pacienții au fost examinați conform planului examenului standard oftalmologic, folosind metodele clinice și instrumentale (determinarea AV și percepții cromatice, corecția viciilor de refracție existente, biomicroscopia cu fluoresceină, oftalmoscopia cu pupila largă, schiascopia) și supuși investigațiilor paraclinice (radiografia/CT toracelui/articulației, sumarul sângelui și urinei, VSH, biochimia, coagulograma, Proteina C-reactivă, probele reumatice, IDR Proba Mantoux cu 2 UT, test-terapie, la un grup de bolnavi – ADA ser, Qferon-test, IGG și IGM anti toxoplazmoză, IGG și IGM HVS, CMV în cadrul diagnosticului diferențial). Cercetarea a fost efectuată în baza examenului clinic al pacienților, urmărirea evoluției procesului inflamator, involuției simptomelor inflamatorii oculare (congestia, edemul corneei, infiltrate sclerale, corneene, neo vascularizarea corneei, precipitate corneene, starea irisului, pupilei, aderențe pupilare, opalescența camerei anterioare, depuneri pe cristalin, opacifierea/bride ale corpului vitros, infiltrarea celulară a corpului vitros, edemul retinei, focare corioretiniene, numărul focarelor, caracteristica și localizarea focarelor).

Termenul de TBO cuprinde orice infecție cauzată de *Mycobacterium Tuberculosis*, sau de una din cele trei specii înrudite (specia Bovis, African, um, și Microti), în interiorul globului ocular, pe suprafața lui, sau în structurile adiacente [4, 6, 8, 12, 14, 16, 17]. Se deosebește TBO primară și secundară. Definiția de TBO primară variază la diferiți autori: unii o descriu ca afecțiune oculară, în lipsa implicării sistemice, alții – pentru a descrie boala în care ochiul este poarta de pătrundere a *Mycobacteriei* (MBT) în organismul uman. TBO secundară este definită ca implicarea oculară rezultată din răspândirea hematogenă de la un focar primar distanțat, sau de invazia directă din zonele adiacente, cum ar fi sinusurile și cavitatea craniană.

Cea mai răspândită formă clinică a TBO este uveita (UTB). Uveita prezintă inflamația a unei sau

mai multor părți ale stratului uveal – iris, corpul ciliar și coroida. Adesea în procesul inflamator specific sunt implicate retina, lichidul din camera anterioară și vitrosul. Conform clasificării internaționale (The International Ocular Inflammation Society – IOIS și the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, 2005) uveita este clasificată anatomic ca: uveita anterioară, include irita (inflamație în camera anterioară (CA)) și iridociclita (inflamație în CA și vitrosul anterior); uveita intermediară, localizată în cavitatea vitrosă și/sau pars plana (parte a corpului ciliar care se extinde posterior dincolo de joncțiunea irisului și sclera) ciclită posterioară, hialită; uveită posterioară, orice formă de retinită, coroidită sau inflamație a discului optic; panuveită, implică structuri anterioare, intermediare și posterioare. Uveita este, de asemenea, clasificată după debut (brusc sau insidios), durată (limitată sau persistentă) și curs (acut, recurent sau cronic). UTB cel mai des are debut insidios, durată persistentă, curs recurent sau cronic. Tradițional, în TBO la formularea diagnosticului se specifică localizarea procesului tuberculos în toate straturile oculare afectate, pentru a reda expansiunea inflamației: sclero-keratită, sclero-kerato-uveită, uveo-corioretinită. După criteriul de implicare ale țesuturilor oculare în procesul inflamator TB predomină corioretinita (uveita posterioară cu implicarea retinei suprapuse) și uveita, urmate de sclerokeratită. Când se implică toată uveea apar manifestări grave de panuveită. Vasculita retiniană și neuroretinita sunt manifestări comune ale inflamației tuberculoase a segmentului posterior. A fost înregistrat caz de edem macular chistoid ca prezentarea de TB oculară. Vitrită, corioretinită geografică, papilită, abcese subretiniene, tuberculom, panofalmită, și endoftalmită au fost descrise la pacienții cu TBO. Orbita poate fi implicată în formă de inflamație TB granulomatoasă și fibrozare, însoțite de osteomielită și endoftalmită. În ultimii ani, corioretinitele tuberculoase sunt caracterizate printr-o componentă paraspecifică exudativă pronunțată. Iar localizarea predominant centrală și paracentrală a focarului de tuberculoză generează complicații teribile – detașare de epiteliu pigmentar și neuroepiteliu, distrofie retiniană secundară, fibroza hemoragiei vitriene, care duc la pierderea severă a vederii, inclusiv orbire. Structura coroidii (vascularizarea abundentă, fluxul sanguin lent, vase de calibru mic) creează condiții favorabile pentru fixarea MBT și apariția de focare metastazice. Leziuni metastazice tuberculoase ale polului posterior ocular includ: corioretinita (focală, diseminată, difuză); tuberculii coroidii și coroidita (miliară, jukstapapilară). În funcție de localizare, acestea sunt: centrală, paracentrală, peri

papilară, periferică; în funcție de evoluție – acută, cronică; în funcție de morfologie – granulomatoasă, nongranulomatoasă, exudativă, hemoragică. Atunci când în procesul inflamator se angajează retina, apar periflebita, tromboza. În leziuni ale nervului optic – neurita tuberculoasă.

Examenul polului anterior descoperă: – sclerite, care pot fi difuze, posterioare, nodulare, asociate cu o dezvoltare granulomatoasă locală; – keratite stromale cu leucom rezidual; – iridociclite cu celule în camera anterioară, cu precipitate cu aspect de grăsime sau fără. Distribuția clasică a acestor precipitate pe suprafața endotelială a corneei este treimea ei cea mai inferioară, ce formează o formă triunghiulară. Pot fi descoperite edemul cornean sau creșterea tensiunii intraoculare, în special dacă există sinechii. Irisul poate avea sinechii anterioare și posterioare, granulom sau atrofie locală în locul granulomului preexistent. Granulomul poate fi situat în unghiul camerei anterioare, iar inflamația de lungă durată duce la dezvoltarea unei cataracte complicate sau glaucomului secundar. Pot fi descoperite edemul cornean sau creșterea tensiunii intraoculare, în special dacă există sinechii. Examenul vitrosului descoperă agregarea celulară în partea anterioară și inferioară în formă de „bulgări de zăpadă”, iar pe pars-plana depuneri în formă de „bancuri de zăpadă”.

Examenul polului posterior afișează focare coroidiene și retinale active sau vechi. Procesul coroidal granulomatos mono sau multifocal este “cartea de vizită” a TB oculare. Retina care acoperă procesul coroidian poate avea semne de retinită secundară, vasculită localizată, detașare seroasă

de retină. Edemul macular acompaniază frecvent inflamația intraoculară. Inflamația și edemul papilei nervului optic poate surveni de sine stătător ori în conjunctură cu alte localizări ale inflamației polului posterior.

În cadrul analizei efectuate se evidențiază factori de patomorfoză ai TBO, care contribuie la accentuarea problemelor la etapele de depistare și diagnosticare. Schimbările survenite sub influența factorilor externi și interni ale epidemiologiei, clinicii, evoluției și tabloului patomorfologic ale unei boli alcătuiesc patomorfoza ei. Mai mult de 50 ani de folosire ale preparatelor antituberculoase (PAT) au schimbat semnificativ evoluția bolii. Folosirea pe larg a preparatelor steroidiene a contribuit la pierderea semnelor patognomonice clinice, ce influențează negativ procesul de depistare și diagnosticare. Evoluția propriu zisă a MBT, care se adaptează la condițiile create, adoptă noi tablouri de mimetrie și dezvoltă rezistență la PAT, astfel reducând semnificativ eficiența tratamentului.

Inflamația tuberculoasă oculară de obicei are un debut subacut cu o evoluție cronică, progresivă, frecvent cu perioade de creștere și descreștere a intensității reacțiilor inflamatorii. Pacienții cu TBO în zilele noastre rar au manifestări extraoculare, ce poate pune în dificultate stabilirea diagnosticului. Ocazional se descoperă tuberculoză în anamneză. Testul intradermal cu tuberculină pozitiv se înregistrează acum mai des, pierzând din specificitate. Pacienții cu TBO prezintă rar acuze de febră, tuse, producție de spută. Radiografia toracelui de obicei este normală, fără semne ale unui proces tuberculos pulmonar actual

Tabelul 1.

Evoluția formelor clinice ale TBO în Republica Moldova

Eșantion	Localizarea procesului				
	Keratita	Kerato-uveită	Sclero-kerato-uveită	Uveita	Corioretinita
1965-1980 n=100	16 (16%)	14 (14%)	9 (9%)	12 (12%)*	49 (49%)
1985 -2020 n=136	15 (11,03%)	26 (19,12%)	16 (11,8%)	42 (30,88%)*	37 (27,21%)

P=0,000306, *p< 0,005

Tabelul 2.

AV restantă post tratament în diferite perioade de evidență în funcție de forma clinică

Eșantion	Schimbările morfologice cu scăderea AV post tratament		
	Sclero-kerato-uveită	Uveita	Corioretinita
< 1980, tratament anti-TB, n=100	45%.	63,0%*	60%**
2000> tratament anti-TB standardizat, n=40	20%	60%	70,8%
2000>, standardizat + limfotrop, n=65	-	18,5%*	37,5%**

P*= 0,00029, p<0,005, P**=0,00193, p<0,005

sau sechele post tuberculoase. Tuberculoza oculară contemporană poate fi proces atât granulomatos, cât și nongranulomatos. Pacienții depistați în ultimii ani prezintă mai des procese nongranulomatoase. Procesul inflamator ocular poate fi atât unilateral, cât și bilateral, cu predominarea totuși a celui dintâi.

După anii 2000 dintre formele toxico-alergice ale TBO pe primul loc se plasează retinovasculitele în schimbul blefaritelor, conjunctivitelor și keratitelor flictenulare întâlnite anterior. La copiii ultimii ani uveitele tuberculoase se descoperă pe fundalul infecției tuberculoase primare. Crește ponderea formelor nongranulomatoase cu implicarea polului anterior. Dispar precipitatele lardacee cu aspect de grăsime la uveitele anterioare. Cel mai des înregistrate forme clinice ale TBO în diferite perioade sunt prezentate în tabelul 1, din care se observă creșterea ponderii inflamației polului anterior al globului ocular și uveitelor, comparativ cu corioretinitele granulomatoase ale căror pondere în structura TBO contemporană scade. Formele clinice cu implicarea a mai multor straturi oculare kerato-uveită, sclero-kerato-uveită au o tendință de creștere și sunt specifice pentru TBO.

În tabelul 2. observăm că schimbările morfologice ce implică scăderea AV sunt caracteristice inflamației specifice oculare, predomină în formele clinice uveita TB și corioretinita TB și are o tendință pronunțată de micșorare în cazul fortificării tratamentului anti-TB standardizat cu metoda limfotropă practică în Institutul Ftiziopneumologie.

Astfel, manifestările clinice contemporane ale TBO poartă un caracter diferit de cel din anii 1965 – 1980. Pierd din specificitate simptomele, crește numărul formelor clinice nongranulomatoase. A dispărut forma clinică toxico-alergică keratita flictenulară. Se manifestă tendința de creștere a pacienților cu Radiografia fără schimbări TB ale organelor intratoracice. Scade numărul pacienților cu manifestări extraoculare. Procesul intraocular are caracter exudativ și infiltrativ cu dezvoltarea rapidă a complicațiilor cauzate de schimbări pronunțate în statutul imun al organismului și dereglarea microcirculației și limfocirculației. Complicațiile maschează focarul tuberculos și scad considerabil acuitatea vizuală. Corioretinitele TB actuale au localizare centrală cu impact major asupra AV.

Discuții.

În discuție menționăm că TBO este un proces inflamator agresiv al țesuturilor oculare cu sechele de obicei masive, persistente, cu impact major asupra funcțiilor vizuale [4, 12, 14, 16, 17, 20]. Din publicațiile de specialitate se desprind probleme cum

ar fi diagnosticul dificil și des întârziat, rezultatele insuficiente ale tratamentului anti-TB standardizat în privința restabilirii acuității vizuale, lipsa consensului în privința abordării tratamentului în diferite țări [1, 3, 8, 9, 10, 13]. Specialiștii subliniază diferențe mari în prezentările formelor clinice în diferite zone geografice TB endemice și TB non-endemice și sugerează importanța cunoașterii formelor caracteristice zonei respective pentru eficientizarea procesului de depistare [6, 8, 11, 16, 17, 20, 22]. De aceea considerăm necesare pentru oftalmologiei rețelei primare cunoștințele despre pattern-urile contemporane ale TBO pentru menținerea vigilenței în privința acestei patologii grave și trecerea de la depistarea pasivă la cea activă, prin controlul profilactic al grupurilor de risc. În Republica Moldova TBO se întâlnește cu o ușoară predominare la bărbați, (raportul bărbați/femei = 1,2/1), cu un diapazon vast de vârstă (7-77). Cel mai des TBO se manifestă în segmentul de vârstă 25 – 45 ani. De regulă, bolnavul de TBO este un adult apt de muncă, fără deprinderi nocive, cu studii medii speciale, depistat prin „adresare”, des cu patologia sistemului hepatobiliar, provenind din mediu urban (55,1%), condiții de trai satisfăcătoare, nu aparține păturii social vulnerabile. Predomină pacienții din zona Centru și Nord ale Republicii. Pentru a îmbunătăți depistarea precoce a tuberculozei oculare sub supravegherea medicului oftalmolog de sector se recomandă crearea grupurilor cu risc sporit pentru dezvoltarea TBO, care vor include: persoanele cu infecții oculare idiopatice, cu simptome sugestive pentru TBO, cu contact cu bolnavul de TB activă în anamneză, persoanele cu tuberculoză și tratament pentru TB în anamneză, cu traumatism ocular, cu ineficiența tratamentului antiinflamator-antibacterian nespecific, cu infecție HIV, diabet zaharat, persoanele cu tratament imunosupresiv, copiii cu infecție TB și viraj tuberculonic, și efectuarea controlului profilactic persoanelor din aceste grupe cu oftalmoscopia în midriază medicamentoasă.

Concluzii.

În Republica Moldova manifestările clinice ale tuberculozei oculare diferă de cele clasice, întâlnite acum 20 - 30 ani. Evoluția tabloului clinic se manifestă prin pierderea specificității simptomelor, prin abordarea „măștilor” ale altor patologii, prin scăderea ponderii pattern-urilor granulomatoase, care predominau în trecut și erau considerate „carte de vizită” al TBO și creșterea ponderii inflamației specifice a polului anterior al ochiului. Aceste schimbări trebuie luate în considerare de oftalmologiei rețelei primare pentru optimizarea procesului de depistare și tratament.

Bibliografie.

1. Agarwal A., Agrawal R. OCT angiography features of paradoxical worsening in tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24: 621-30.
2. Agrawal R. et al. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the collaborative ocular tuberculosis study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4162.
3. Agrawal R. et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*, 2016; 100:348–55.
4. Agrawal R., Gunasekeran DV., Robert G. 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):1318-1327.
5. Alaraj A. Solitary presumed choroidal tuberculomas masquerading as choroidal tumors. *Saudi Med J*, 2013. Jan;34(1):P.86-90.
6. Alli HD. et al. Tubercular uveitis in uveitis cases in a high TB and HIV setting: a prospective cohort study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(1):9.
7. Alli HD. et al. Global prevalence and clinical outcomes of tubercular uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 May-Jun;67(3):770-792.
8. Al-Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. *Iraqi Postgrad Med J*, 2015; 14(1):91–95.
9. Alvarez GG. et al. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis*. 2009;13:432-435.
10. Basu S. et al. Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. *Eye (Lond)*. 2013;27:657-662.
11. Cifuentes-González C. Colombian ocular infectious epidemiology study (COIES): presumed ocular tuberculosis incidence and sociodemographic characterization, 2015–2020. *Ophthalmic Epidemiology*, 30:4,414-423.
12. 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.
13. Fonollosa A. et al Dexamethasone intravitreal implants in the management of tubercular multifocal serpiginoid choroiditis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2016; 6(1):31.
14. Gupta V. et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:14-24.
15. Gupta V. Tuberculosis — a potential intraocular masquerade. *Surv Ophthalmol*, 2002 Sep-Oct;47(5):399-426.
16. Manousaridis K. et al. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye (Lond)*, 2013;27:480- 487.
17. Ng KK. et al. Presumed tuberculous uveitis in nonendemic country for tuberculosis: case series from a New Zealand tertiary uveitis clinic. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 45(4):357–65.
18. Ohara H. Prevalence of ocular inflammation among patients with active tuberculosis or nontuberculous mycobacterial infections in a tertiary hospital in Japan. *Research Square*, 2020, 14 p.
19. Sassalos TM., Rao RC. Ocular tuberculosis masquerading as a tumor. *Lancet Infect Dis*. 2018 Aug;18(8):924.
20. Shahidatul-Adha M. et al. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia – a case series. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;24:25–30.
21. Velixar E. Proces neoplasic sau tuberculoză oculară – provocare diagnostică. *Congresul III național de Oncologie. Culegere de articole și teze*. Chișinău, 2010, pp. 106-108.
22. Wakabayashi T. et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*, 2003;11:277-286.