

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÚVEA Y ESCLERA

4

Pruebas complementarias: laboratorio e imagen

Alex Fonollosa Calduch

Unidad Uveítis Hospital Universitario Cruces, Cruces-Barakaldo, (Vizcaya);
Instituto Oftalmológico Bilbao



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En el abordaje diagnóstico de las uveítis es clave realizar una exploración oftalmológica exhaustiva. Para ello la imagen multimodal es fundamental ya que permite la caracterización precisa de la uveítis y establecer así un diagnóstico diferencial. Éste normalmente consta de pocas opciones etiológicas (incluso a veces una opción única si el cuadro es muy característico como en el caso del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada-VKH-) que deberemos confirmar o rechazar en algunas ocasiones mediante exploraciones complementarias normalmente de laboratorio. Ésta es la estrategia más adecuada, y no la de «le pido de todo» o la de «protocolo de uveítis posterior». En este capítulo trataremos las pruebas de laboratorio tanto oftalmológicas como sistémicas y las pruebas de imagen oftalmológicas. En el texto se exponen las pruebas de laboratorio más relevantes en la práctica clínica habitual y en la tabla 1 y 2 otras pruebas de interés. Con relación a las pruebas de imagen se exponen sobre todo sus indicaciones, más que la semiología concreta de cada enfermedad, que será abordada en los capítulos correspondientes. Hay que señalar que el abordaje diagnóstico óptimo de estos pacientes deber realizarse en el contexto de una unidad multidisciplinar en la que colaboren oftalmólogos, internistas, reumatólogos o inmunólogos clínicos.

Tabla 1: Otras pruebas de interés en el diagnóstico de las uveítis

PRUEBAS	ENFERMEDAD	COMENTARIO
Análisis de sangre u orina		
ANAs	AIJ, lupus	
ANCAs	Vasculitis sistémicas	
Ac antifosfolípido	Sdr AF, lupus	Solicitar en cuadros oclusivos vasculares retinianos
Factor reumatoide, Ac anticitrulinados	Artritis reumatoide, AIJ	
HLA-DR, DQ II	TINU	El diagnóstico definitivo de TINU lo establece la biopsia renal
β-2Microglobulina en orina	TINU	
VSG y PCR	Arteritis de células gigantes	
Estudio de LCR	VKH, Sífilis, LVRP, Esclerosis múltiple	
Estudios radiológicos		
Radiografías sacroilíacas	Espondiloartropatías HLA-B27	
Radiografía y TC tórax	TB, Sarcoidosis, Granulomatosis con poliangeítis	
RM y TC cerebral y órbitas	Sarcoidosis, LVRP, Toxoplasma, Esclerosis múltiple	
Análisis de fluidos oculares		
Cociente CD4/CD8	Sarcoidosis	Un valor superior a 3 es sugestivo
Cociente IL10/IL6	Linfoma vitreoretiniano	Un valor superior a 1 es sugestivo

ANAs: anticuerpos anitnucleares, AIJ: Artritis idiopática juvenil, ANCAs: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, AF: antifosfolípido, LVRP: linfoma vítreoretiniano primario, VSG: Velocidad sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 2. Una situación que ocurre en algunas ocasiones es aquella en que el diagnóstico diferencial no está claro y en el que la historia clínica y el examen físico no aportan ningún dato de interés. En este caso (sobre todo en el caso de uveítis posteriores o panuveítis) se recomienda un estudio mínimo que incluya

PRUEBAS	COMENTARIO
VSG y PCR, hemograma completo, bioquímica que incluya función renal, hepática, glucemia, ionograma, proteínas totales, proteinograma y perfil básico de orina.	Estas pruebas están encaminadas a detectar posibles procesos infecciosos, linfoproliferativos o de carácter inflamatorio o vasculítico. Su normalidad va en contra de la coexistencia de los mismos. En la mayoría de los casos y de forma aislada, la especificidad de estas pruebas es escasa. Es el ejemplo de la VSG ó la PCR, pero hallazgos combinados con una anemia o leucopenia-leucocitosis, alteraciones del sedimento o del proteinograma pueden poner sobre la pista diagnóstica de, por ejemplo, un proceso hematológico
Radiografía simple de tórax	Para descartar lesiones características de sarcoidosis o de tuberculosis (latente). Con frecuencia, los hallazgos pueden ser asintomáticos como las adenopatías hiliares en el caso de la primera. Respecto a la segunda, es importante conocer si existen lesiones sugestivas de infección pasada de tuberculosis en los pacientes con uveítis dado que la probabilidad de que reciban corticoides es elevada.
Prueba de la intradermorreacción, PPD o Mantoux y/o pruebas de IGRA frente a la micobacteria tuberculosa	
Serología luética con pruebas treponémicas y no treponémicas.	

* Tabla cortesía Doctor Gerard Espinosa (Hospital Clínic Barcelona).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Sistémicas

La inmensa mayoría de pruebas tendrán como objetivo establecer un origen infeccioso o inmune de la uveítis. Las más relevantes son:

Pruebas microbiológicas

– **Serologías plasmáticas:** se solicitará la serología específica en función de la sospecha clínica. Algunos matices: la serología **luética** siempre (o casi siempre) la solicitaremos. La serología de *Toxoplasma gondii* es útil si es negativa para descartar toxoplasmosis, dado la elevada frecuencia de serología positiva en la población. Los tests

convencionales para detectar serología para *Bartonella henselae* son poco sensibles y específicos.¹ Una serología de *Toxocara canii* negativa no descarta el diagnóstico de Toxocariasis ocular ya que en esta entidad los títulos plasmáticos suelen ser muy bajos y por debajo del límite detectable.

–**Pruebas de liberación de interferón gamma o Interferon gamma release assay (IGRAs).** Se trata de una analítica de sangre. Mide el nivel de Interferón gamma que liberan los linfocitos T (QuantiFERON) o el número de células que lo producen (T-SPOT) tras incubar la muestra con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*. Su positividad indica infección latente tuberculosa (**no infección activa**). La sensibilidad sería similar al PPD (70%) pero sería más específico (90% vs 70%)².

–**PPD (protein purified derivative) o prueba de Mantoux:** Se trata de una reacción dérmica que se produce tras la inyección de antígenos de varias micobacterias en el antebrazo. Se lee a las 24-48 horas y se mide la induración (y no el eritema) de la lesión en milímetros. Su positividad indica infección latente tuberculosa.

Pruebas inmunológicas o de soporte en enfermedades de origen inmune

–**HLAs (Human Leukocyte Antigen):** Son únicamente 3 los HLAs realmente útiles en el diagnóstico de las uveítis: el **HLA-B27** (en uveítis anteriores agudas asociadas o no a espondiloartropatías), el **HLA-A29** presente en la inmensa mayoría de casos de coriorretinopatía *Birdshot* o en perdigonada (aunque no es criterio diagnóstico) y el **HLA-B51**, presente en el 60% de casos de enfermedad de Behçet en el área mediterránea.

–**Enzima convertidor de Angiotensina (EKA):** Esta enzima se ha empleado clásicamente en el diagnóstico de la sarcoidosis. La sintetizan los granulomas sarcoideos y se ha señalado que podría ser un biomarcador de actividad. Aunque su elevación constituye uno de los criterios diagnósticos según los criterios internacionales de sarcoidosis ocular³, hay que señalar que este parámetro tiene algunas limitaciones: un alto porcentaje de uveítis sarcoidea no asocian enfermedad sistémica activa, es decir, no asocia granulomas pulmonares o ganglionares activos que sintetizen EKA. Por otra parte, incluso en los casos de sarcoidosis pulmonar, se ha señalado una sensibilidad y especificidad limitada para la EKA. Finalmente hay que señalar que en los niños los valores de EKA son normalmente más elevados.⁴

Oftalmológicas

Pruebas microbiológicas

–**Reacción en cadena de polimerasa (PCR-polymerase chain reaction):** Normalmente se realiza en humor acuoso y/o vítreo. Es muy sensible para detección de grupo herpes (cerca al 100%).⁵ Estaría indicada en casos de uveítis anteriores fenotípicamen-

te herpéticas (unilaterales, hipertensivas y granulomatosas) en las que dudemos entre Herpes Simple y Citomegalovirus, y en casos de necrosis retiniana aguda (para diferenciar herpes simple de Varicela-Zoster, cuyo tratamiento -Aciclovir intravenoso- difiere en cuanto a las dosis, más altas en el caso de Varicela-Zóster), o en uveítis anteriores crónicas refractarias al tratamiento. La sensibilidad para *Toxoplasma gondii* es menor (alrededor del 40%) y estaría indicada en casos de toxoplasmosis atípicos (por ejemplo, retinopatía necrotizante). En casos de sospecha de endoftalmitis, además del cultivo, puede solicitarse PCR panbacteriana o panfúngica, que se basa en la detección de subunidades genéticas conservadas en todas las especies (16S en las bacterias y 5.8S, 18S y 28S en las fúngicas).

–**Producción local de anticuerpos (Ac): índice de Goldmann-Whitmer:** Este índice se obtiene del cociente (Ac específico fluido ocular/Ac total fluido ocular) / (Ac específico sérico/Ac total sérico); si es mayor de 4 indicaría producción local de Ac y por tanto infección activa ocular; está especialmente indicado en casos de sospecha de toxoplasmosis (se ha comunicado una sensibilidad del 90%) ya que la PCR, como se ha comentado, tiene una sensibilidad moderada.⁶

–**Cultivos:** El cultivo y tinción fúngica y bacteriana de vítreo se realizarán ante la sospecha de endoftalmitis.

Pruebas inmunológicas

–**Inmunofenotipo por citometría de flujo:** Generalmente se analiza en humor acuoso o en vítreo; la indicación principal es la sospecha de linfoma B vitreoretiniano, en la que se observará clonalidad de células CD20+.

–**Citología-Anatomía patológica:** La citología de humor acuoso o vítreo y la anatomía patológica de las biopsias (iris, retina) se indicarán en casos de sospecha de neoplasias, fundamentalmente linfoma vitreoretiniano.

PRUEBAS DE IMAGEN

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Probablemente la prueba de imagen más importante en uveítis. Objetiva, caracteriza, cuantifica y monitoriza el edema macular (fig. 1) Permite evaluar alteraciones cualitativas de las capas de la retina (disrupción o engrosamiento de capas, presencia de lesiones hipo-hiperreflectivas, fluido subretiniano). La tecnología *Swept Source* y el sistema EDI (*enhanced depth imaging*) en dominio espectral también permite la valoración de la coroides (fundamentalmente los cambios de grosor). En el vítreo pueden observarse puntos hiperreflectivos en los casos de vitritis que corresponden a células inflamatorias. La OCT también permite valorar las complicaciones estructurales como la membrana

epirretiniana, los neovasos coroideos o la atrofia coriorretiniana. (fig. 2). Además, permite objetivar y monitorizar las alteraciones del disco óptico.

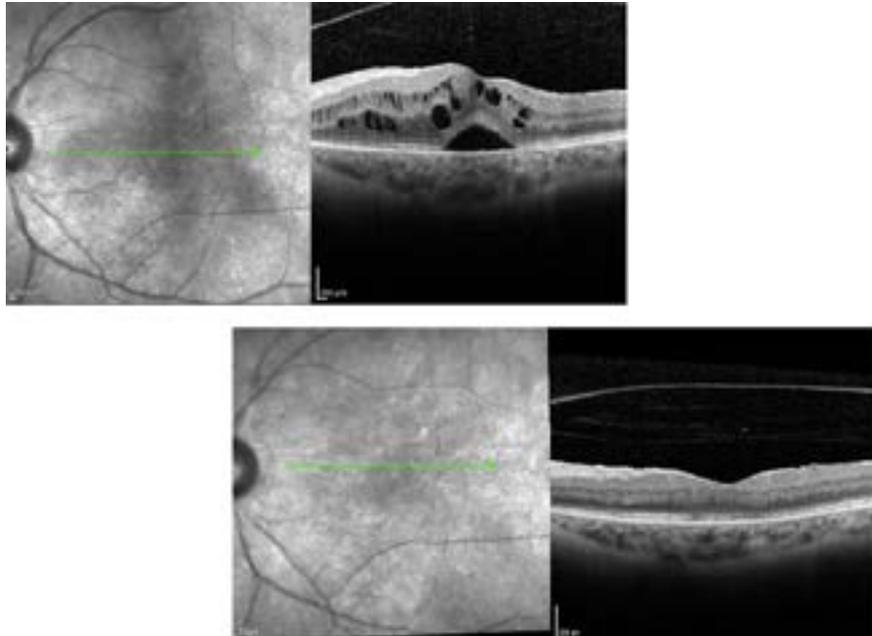


Figura 1: Coriorretinopatía *Birdshot*.

Edema macular en ojo izquierdo (imagen superior). Se aprecia quistes intrarretinianos, fluido subretiniano y puntos hiperreflectivos tanto en la retina interna como en la externa. En la imagen inferior se aprecia resolución del edema tras inyección intravitrea de dispositivo de liberación de dexametasona. Obsérvese las zonas de atenuación de la capa de los elipsoides.

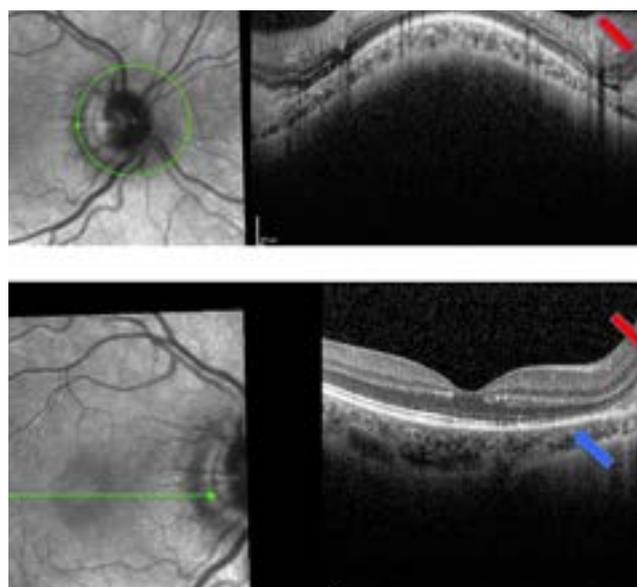


Figura 2: Membrana neovascular subretiniana yuxtapapilar asociada a coroiditis multifocal (flecha roja).

En la imagen inferior se observa otros hallazgos patológicos como puntos hiperreflectivos en plexiforme externa (secundarios a exudados lipídicos) y disrupción de la banda de los elipsoides (flecha azul).

OCT-Angiografía (OCTA)

Aunque la experiencia en uveítis todavía es limitada, se ha demostrado su utilidad en las coriocalaritis como en la epitelopatía placoide posterior multifocal aguda (EPPMA) o la coroiditis serpiginosa en las que se objetiva un déficit de flujo a nivel coriocalar y en las vasculitis retinianas isquémicas en las que se observa déficit de flujo en el plexo superficial y profundo. También puede ser interesante para diferenciar focos inflamatorios de focos de neovascularización coroidea, por ejemplo, en el contexto de la coroiditis multifocal o la coroiditis punteada interna.⁷ (figs. 3, 4, y 5).

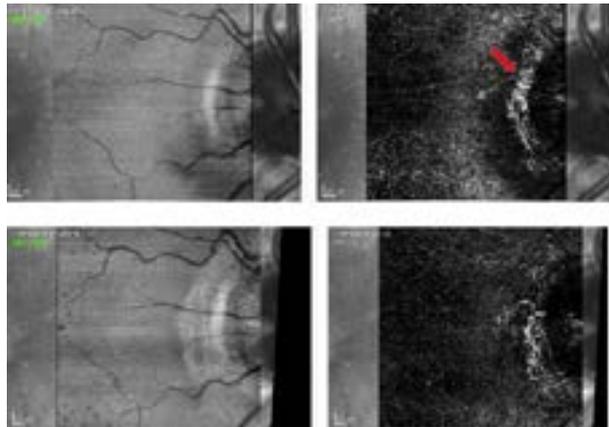


Figura 3: Angiografía-OCT del caso de la figura 2.

En la imagen superior se aprecia el complejo neovascular en la capa avascular en situación basal (flecha roja). En la imagen inferior tras tratamiento con una inyección de bevacizumab.

Angiografía-OCT que muestra en el debut (A y B) zonas de ausencia de flujo a nivel coriocalar y a los 3 meses recuperación del mismo (C y D).

Angiografía (AGF) con contraste

La AGF fluoresceínica permite objetivar vasculitis retinianas (observaremos fuga del colorante) y sus complicaciones isquémicas (cierre capilar, neovascularización); la AGF de campo amplio⁸ se ha convertido en una herramienta imprescindible para poder valorar adecuadamente la extensión de la enfermedad (fig. 5); las lesiones inflamatorias a nivel del epitelio pigmentario (EPR)-retina externa (coroiditis punteada interna, múltiples puntos blancos evanescentes, por ejemplo) y la patología inflamatoria coriocalar (coroiditis serpiginosa).

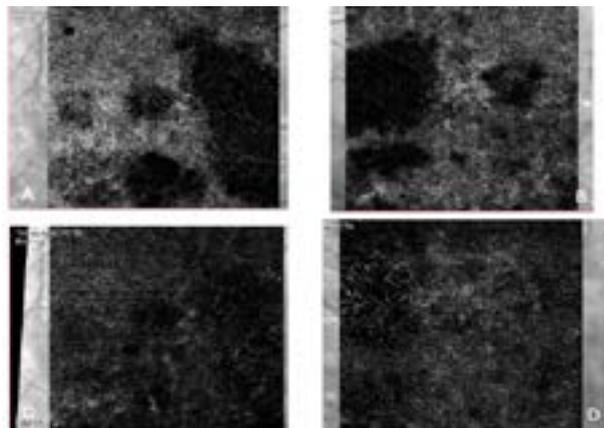


Figura 4: Epiteliopatía placoide posterior multifocal aguda.

sas, EPPMA) también pueden ser valoradas por la AGF fluoresceínica pero la autofluorescencia de fondo ocular, la OCT y la OCTA se emplean cada vez con mayor frecuencia, sobre todo a la hora de monitorizar la actividad inflamatoria en cada uno de los controles. La AGF con verde de indocianina se emplea fundamentalmente en la valoración de las coroiditis estromales (*Birdshot*, Sarcoidosis, VKH, Oftalmía simpática), en las que podremos observar lesiones nodulares hipocianescentes pertenecientes a granulomas y fuga a nivel de los vasos coroideos.⁹ (fig. 6). También es útil para la valoración de las coriocapilaritis y procesos inflamatorios a nivel del epitelio pigmentario.

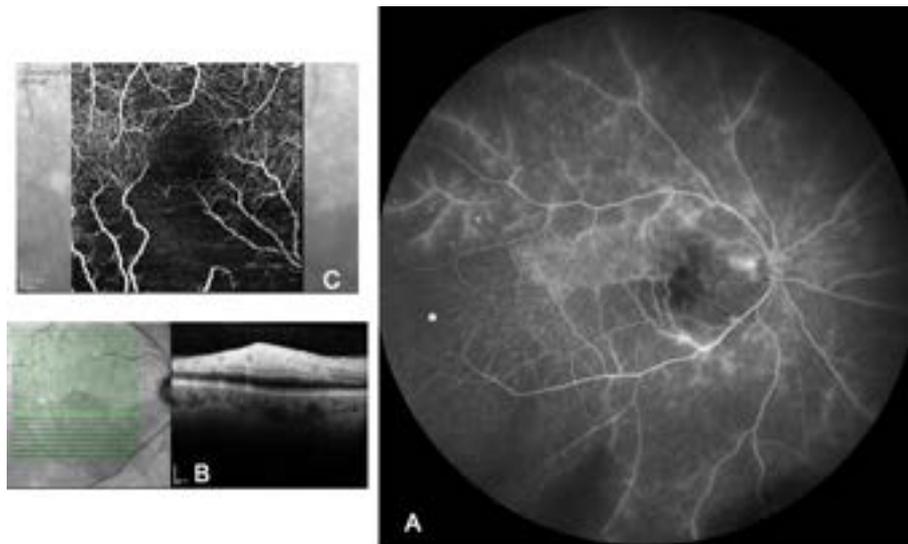


Figura 5: Vasculitis retiniana isquemizante.

A: Angiografía fluoresceínica de campo amplio que muestra (*) extensa área de isquemia y fuga del colorante difusa en los vasos retinianos, indicativo de vasculitis. B: OCT que muestra hiperreflectividad de las capas internas de la retina, indicativo de lesión isquémica. C: OCT-Angiografía que muestra disminución de flujo en plexo superficial.

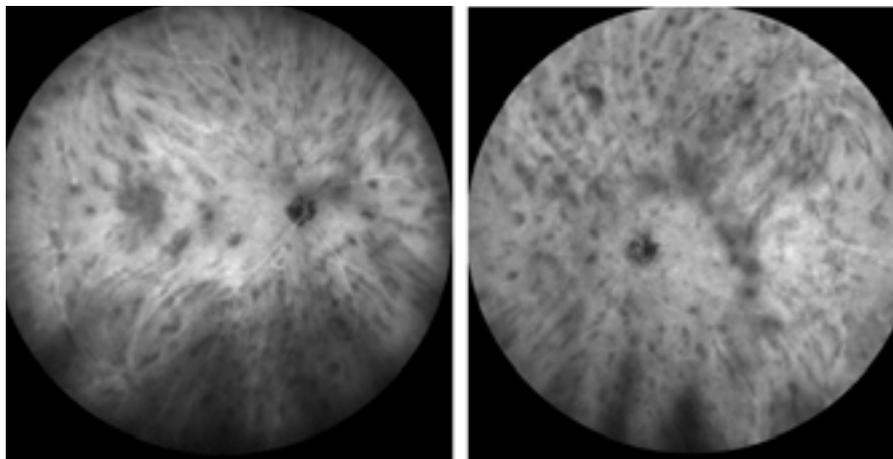


Figura 6: Coriorretinopatía *Birdshot*.

Angiografía con verde de indocianina que muestra múltiples lesiones redondeadas difusas hipocianescentes en ambos ojos típicas de esta enfermedad.

Autofluorescencia de fondo ocular (AFF)

Objetiva el acúmulo o disminución de lipofuscina (hiperautofluorescencia e hipoautofluorescencia respectivamente). Especialmente útil en la valoración de patología del EPR-retina externa. Muchas uveítis posteriores presentan alteraciones en la AFF, pero hay que resaltar su gran utilidad en la monitorización de la coroiditis serpiginosa y las serpiginosas-like, la coroiditis multifocal/coroiditis punteada interna y complejo AZOOR (Acute zonal occult outer retinopathy)¹⁰ (figs. 7, 8 y 9).

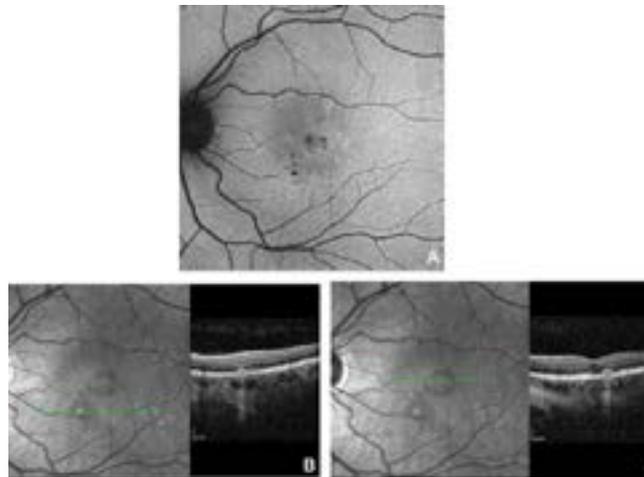


Figura 7: Coroiditis punteada interna.

A: Autofluorescencia de fondo ocular que muestra varias lesiones puntiformes hipoautofluorescentes con un halo ténue hiperautofluorescente alrededor. B y C: Cortes de OCT a través de las lesiones que muestran signos típicos de coroiditis punteada interna: elevación y disrupción de la banda del epitelio pigmentario y material hiperreflectivo en su seno. Obsérvese en la imagen de infrarrojo el halo de hiporreflectividad alrededor de las lesiones.

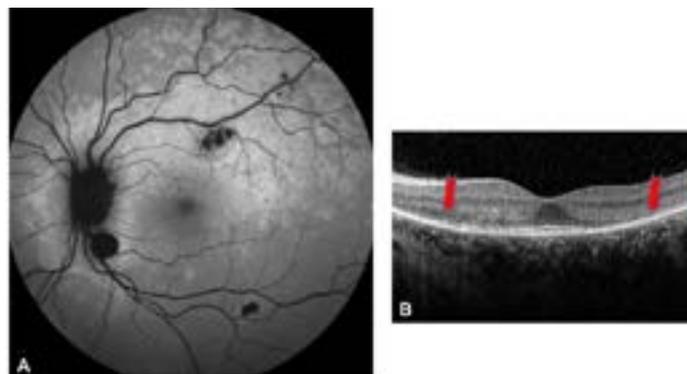


Figura 8: Síndrome de aumento de mancha ciega idiopático (complejo AZOOR).

A: Autofluorescencia de fondo ocular que muestra una gran área de hiperautofluorescencia alrededor del disco óptico y en arcada temporal superior. Las lesiones hipoautofluorescentes corresponden a focos de coriorretinitis antiguos. B: La OCT muestra atrofia de capa nuclea externa, membrana limitante externa y elipsoides en las zonas de hiperautofluorescencia (flechas rojas).

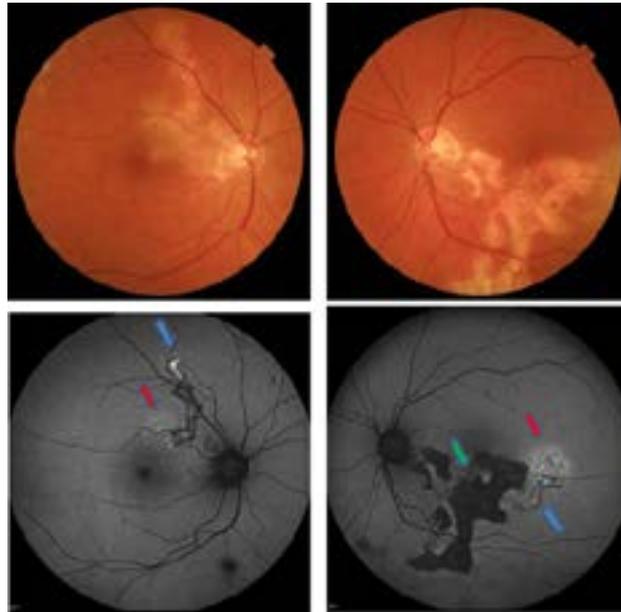


Figura 9: Coroiditis serpiginosa asociada a tuberculosis.

La AFF muestra lesiones hipoautofluorescentes crónicas (flecha verde), lesiones subagudas (flecha azul) y lesiones agudas (flecha roja).

RESUMEN

En el diagnóstico de las uveítis es fundamental establecer un diagnóstico diferencial en base a una exploración oftalmológica exhaustiva que incluya la imagen multimodal (siendo la OCT fundamental) y una historia clínica completa. Las pruebas de laboratorio y otras exploraciones complementarias se solicitarán en función de dicho diagnóstico diferencial. En la mayoría de los casos se tratará de discernir entre un origen infeccioso (donde las serologías y la PCR son imprescindibles) y un origen inmune (donde algunas pruebas son de utilidad como algunos HLA y determinados autoanticuerpos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Amer R, Tugal-Tuktun I. Ophthalmic manifestations of bartonella infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 607-612.
2. Madhukar P, Zwerlin A, Dick M. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.

3. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, et al., International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2019; 103:1418–1422.
4. Ramos-Casals M, Retamozo S, Sisó-Almirall A, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, Brito-Zerón P. Clinically useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15:391-405.
5. Kharel Sitaula R, Janani MK, Madhavan HN, Biswas J. Outcome of polymerase chain reaction (PCR) analysis in 100 suspected cases of infectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018 Jan 10;8(1):2.
6. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, Schuurman R, Weersink AJ. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complementary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141:313-8.
7. Dingerkus VLS, Munk MR, Brinkmann MP, Freiberg FJ, Heussen FMA, Kinzl S, Lortz S, Orgül S, Becker M. Optical coherence tomography angiography (OCTA) as a new diagnostic tool in uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019; 9:10.
8. Mesquida M, Llorens V, Adán A. New imaging techniques in retinal vasculitis. *Med Clin (Barc)*. 2017 20; 149:261-266.
9. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Mantovani A, Neri P, Khairallah M, Papasavvas I. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis Part 2: invasive imaging methods. *Eye (Lond)*. 2021; 35:52-73.
10. Tugal-Tutkun I, Herbort CP Jr, Mantovani A, Neri P, Khairallah M. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis. Part 1: noninvasive imaging methods. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):33-51.

Lecturas recomendadas

Martínez-Berriotxo A, Fonollosa A, Artaraz J. Aproximación diagnóstica a las uveítis [Uveitis: diagnostic approach]. *Rev Clin Esp*. 2012 Oct; 212(9):442-52.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. **En relación con el diagnóstico de las uveítis señale la verdadera:**
 - a. Se basa en 4 protocolos: protocolo de uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis.
 - b. La serología luética sólo se solicita en casos de panuveítis o uveítis posterior.
 - c. Solicitar el HLA es imprescindible para confirmar el diagnóstico de Vogt-Koyanagi-Harada.
 - d. La frecuencia de HLA-A29 en pacientes con enfermedad de *Birdshot* es de un 50% aproximadamente.
 - e. Las pruebas de laboratorio que se soliciten dependerán de los hallazgos de la exploración y anamnesis.

2. **¿Qué pruebas solicitarías para diagnosticar infección latente tuberculosa?**
 - a. Serología *Mycobacterium tuberculosis*.
 - b. PCR *Mycobacterium tuberculosis* en humor acuoso y/o vítreo.
 - c. Cultivos de humor acuoso y/o vítreo.
 - d. PPD y/o Pruebas de liberación de interferón gamma.
 - e. Tinción de Zielh-Neelsen de lágrima.

- 3. En relación con la Enzima convertidora de Angiotensina (EKA) señale la verdadera...**
- a. Los valores normales descartan sarcoidosis.
 - b. Los niños suelen tener valores más bajos.
 - c. Su elevación en orina es típica del síndrome de TINU (Tubulointerstitial nephritis and uveítis).
 - d. La elevación del EKA asociada a un fenotipo ocular clínico típico de sarcoidosis obliga a descartar la presencia de adenopatías hiliares.
 - e. Se analiza de rutina en humor acuoso ante la sospecha de sarcoidosis.
- 4. La OCT estructural NO permite diagnosticar:**
- a. Edema macular.
 - b. Vasculitis retiniana.
 - c. Membrana neovascular subretiniana.
 - d. Membrana epirretiniana.
 - e. Disrupción de los elipsoides.
- 5. La Autofluorescencia de fondo ocular es especialmente útil para el diagnóstico de:**
- a. Vasculitis retinianas.
 - b. Coroiditis estromales.
 - c. Patología EPR-retina externa.
 - d. Edema macular.
 - e. Vitritis.