



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Tomografia de coherència òptica *swept-source* com a mètode de valoració de la coroides en les coroiditis estromals primàries

Olga Garcia Garcia



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

**Tomografia de coherència òptica *swept-source*
com a mètode de valoració de la coroide
en les coroiditis estromals primàries**

TESI DOCTORAL, 2017

Olga Garcia Garcia



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Tomografia de coherència òptica *swept-source* com a mètode de valoració de la coroide en les coroiditis estromals primàries

Olga Garcia Garcia

Tesi doctoral

Director:

Dr. Lluís Arias Barquet

Línia d'investigació:

100563 Fisiopatologia de les malalties

medicoquirúrgiques

Ciències Clíniques

Programa de doctorat de Medicina

Universitat de Barcelona

Barcelona, 2017

© 2017 Olga Garcia Garcia

© 2017 Universitat de Barcelona

Diagramación e ilustraciones:

Ilustración Médica

www.ilustracionmedica.es

El Dr. **Lluís Arias Barquet**, cap de secció de retina del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge i professor de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la present tesi doctoral titulada «**Tomografia de coherència òptica swept-source com a mètode de valoració de la coroide en les coroiditis estromals primàries**», ha estat realitzada amb la meua direcció per OLGA GARCIA GARCIA en el Departament d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge; seguint el programa de doctorat de Medicina de la Universitat de Barcelona en la línia d'investigació de Ciències Clíniques-Fisiopatologia de les malalties medicoquirúrgiques 100563.

Que la present tesi reuneix les condicions necessàries per a ser defensada en públic i poder accedir al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia.

Per que així consti, signo la present a

Barcelona, 24 de febrer de 2017

Signat,

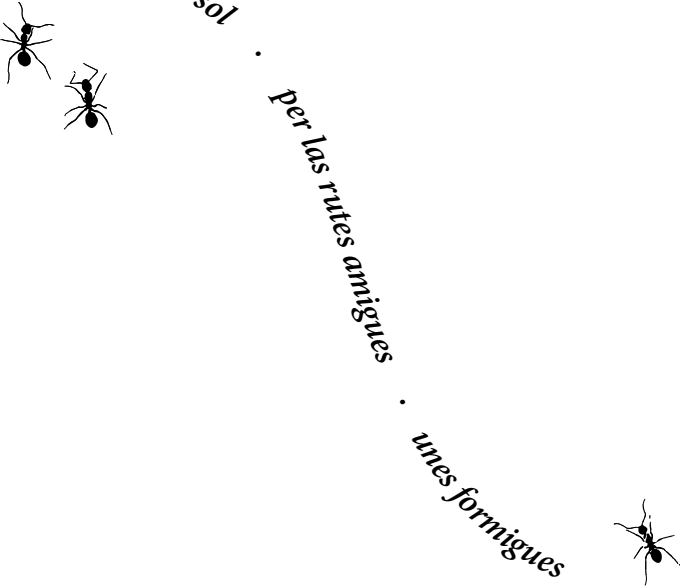
Dr. Lluís Arias Barquet

Al meu marit, per la seva paciència.

*Als meus fills Francesc i Andrea per
donar-me ànims i no defallir en l'intent.*

*Als meus pares, per a haver-me donat
les eines per arribar a on sóc ara.*

camí de sol · Per las rutes amigues · unes formigues



JOAN SALVAT-PAPASSEIT

Poeta avantguardista
Barcelona (1894-1924)

Agraïments

Al Dr. Lluís Arias que, a més d'acceptar ser director de la tesi i donar-me tot el seu suport, ha estat el que em va animar a assolir aquest objectiu.

Al Dr. Josep Maria Caminal que, també com a tutor, m'ha aportat una molt útil crítica constructiva.

Al Dr. Alfredo Adán per haver estat el que em va formar com a resident en el camp de les uveïtis.

A les doctores Sara Jordan Cumplido i Olaia Subirà González, que m'han ajudat en la recollida de dades.

Al Dr Antonio Vidaller i al Dr. Xavier Solanich Moreno, internistes de l'equip multidisciplinari de la secció d'uveïtis, que han realitzat la valoració sistèmica i els tractaments parenterals dels pacients.

Al Dr. Pere García Bru, cirurgià de retina i membre de l'equip multidisciplinari d'uveïtis.

Al Dr Javier Aguayo, la Dra. Natalia Díaz i a la resta dels residents del servei d'oftalmologia, sense els quals no hauria estat possible poder acabar tot aquest treball.

A les infermeres de consultes externes, optometristes i auxiliars, sense els quals seria impossible l'assistència de tots els

malalts avaluats. Menció especial a la benvolguda Sra. Conxita Moreno, qui va patir els meus inicis.

Als meus fills Francesc i Andrea per ajudar-me en els problemes informàtics, habituals en mi.

Al Gerard Civit Sentís, enginyer industrial i bon amic, per a la seva col·laboració en la realització dels gràfics, estudi estadístic i suport informàtic.

Al Christian Tebé, estadístic de l'Idibell, pel seu suport estadístic i suport informàtic.

A Bradley Londres, per la seva col·laboració en la correcció a l'anglès de les publicacions realitzades per a aquesta tesi. I a Mercè Badia per la correcció de la redacció en català.

Olga Garcia Garcia

Abreviacions i acrònims

AV	agudesesa visual
AVmc	agudesesa visual millor corregida
AGF	angiografia fluoresceínica
APP	atròfia peripapil·lar
AU	ambdós ulls
AVI	angiografia amb verd d'indocianina
BD	<i>birdshot disease</i> , malaltia de <i>birdshot</i> , corioretinopatia de <i>birdshot</i>
C	complet
CV	camp visual
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CDI-OCT	<i>combined depth OCT</i>
CsA	ciclosporina A
D	dona
DE	desviació estàndard
DEP	despreniment de l'epiteli pigmentari
DRs	despreniments de retina
DXM	dexametasona
EPMA	epiteliopatia placoide multifocal aguda
ERG	electroretinograma
EPR	epiteli pigmentari de la retina
ETDRS	<i>early treatment diabetic retinopathy study</i>
FSR	fluid sub-retinià
GRF	gruix retina foveolar
H:	home
HLA	<i>human leucocyte antigen</i>
I	incomplet
MER	membrana epiretiniana
MFM	micofenolat de mofetil
MGCT	<i>mean grid choroidal thickness</i> , mitjana gruix coroïdal de la reixeta
mm	mil·límetres
nm	nanòmetres
OCT	<i>optical coherence tomography</i> , tomografia de coherència òptica
OS	oftalmia simpàtica
P	pacient
PDN	prednisona

R	recidiva
RIQ	rang interquartil
S	síndrome
SD	<i>spectral domain</i> , domini espectral
SFCT	<i>subfoveal choroïdal thickness</i> , gruix coroïdal subfoveal
SS	<i>swept source</i>
UD	ull dret
UE	ull esquerre
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
μ	mitjana
μm	micròmetres, micres

Índex

1. Introducció	17
1.1 Coroide i coroïditis estromals primàries	19
1.2 Mètodes d'exploració de la coroide	21
La tomografia de coherència òptica (OCT)	22
1.3 Objectius	27
1.4 Hipòtesis	29
Hipòtesis de treball	29
Resultats esperats previs a l'estudi	30
1.5 Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)	31
Criteris diagnòstics de la síndrome de VKH	34
Angiografia fluoresceïnica (AGF)	37
Angiografia amb verd d'indocianina (AVI)	38
Tomografia de coherència òptica tipus <i>swept-source</i> (SS-OCT)	41
1.6 Corioretinopatia en perdigonada o <i>birdshot disease</i>	43
Criteris diagnòstics	44
Seguiment i exploracions complementàries	44
2. Metodologia	51
2.1 Selecció de pacients	53
Mida de la mostra	53
Obtenció i processament de les dades	53
Criteris d'inclusió	53
Criteris d'exclusió	54
2.2 Proves realitzades	57
Angiografia amb verd d'indocianina (AVI)	57
Camp visual (CV)	57
AVI i SS-OCT	58
Mitjans utilitzats	58
Anàlisi de les dades quantitatives.	58
Anàlisi de les dades qualitatives	59
Anàlisi de les recaigudes	60
Protocol de visites	60
2.3 Processament de les dades	63
Anàlisi estadístic	63
Aspectes ètics	65

3. Resultats 67

3.1 Coroïditis estromals primàries 69

3.2 Corioretinopatia en perdigonada 71

Anàlisi de les dades qualitatives	71
Alteracions qualitatives retinianes	71
Alteracions qualitatives a corioide	74
Anàlisi de les dades quantitatives	75
Alteracions quantitatives retinianes	75
Alteracions quantitatives coriodals	76
Correlació entre CV, AVI i SS-OCT	78

3.3 Síndrome de VKH 83

Dades demogràfiques i característiques clíniques dels pacients amb síndrome de VKH	89
Comparativa d'edat en el grup amb VKH agut i crònic	89
Anàlisi de l'agudesa visual en VKH aguts	91
Anàlisi de l'agudesa visual en VKH crònics/convalescents	91
Estudi del VKH amb la SS-OCT	92
Alteracions qualitatives en fase aguda	92
Alteracions qualitatives en la fase crònica	95
Alteracions qualitatives en les recídives.	97
Anàlisi de les alteracions qualitatives en VKH aguts	97
Anàlisi de les alteracions qualitatives en VKH crònics/convalescents	98
Anàlisi de les dades quantitatives	101
Síndrome de VKH agut	101
Anàlisi de les recaigudes en els VKH aguts	102
Evolució de l'AV i del gruix coroïdal subfoveolar en VKH aguts	105
Valoració quantitativa del gruix coroïdal en els VKH aguts durant l'evolució en tot el seguiment, de forma individualitzada per pacient	106
Exemples comparant les mesures del gruix coroïdal en VKH aguts amb el resultat de l'angiografia amb verd d'indocianina i les imatges qualitatives i quantitatives obtingudes amb la SS-OCT	112
Pacient 1	112
Pacient 2	113
Pacient 3	113
Pacient 5	114
Pacient 6	115
Síndrome VKH crònics/convalescents	116

Comparació de l'agudesa visual basal i final dels VKH aguts, recidivants i curats	116
Comparació del gruix coroïdal i gruix reixeta basals en VKH crònics	117
Evolució gruix coroïdal subfoveolar en VKH crònics/convalescents	118
Associació agudesa visual i gruix coroïdal subfoveolar	121
Evolució del gruix coroïdal subfoveolar a l'inici i final de l'estudi en VKH aguts, recidivants i curats	122
Anàlisi dels brots en els pacients amb VKH crònic/convalescent.	122
Comparació gruix coroïdal i reixeta, en controls i pacients amb coroiditis estromals primàries (<i>birdshot</i> , VHK aguts i crònics).	131
3.4 Gruix coroïdal en <i>birdshot</i> y VKH	131
3.5 Casos clínics destacables	135
4. Discussió	141
4.1 Discussió	143
4.2 Punts forts i punts febles de l'estudi	159
4.3 Conclusions	163
4.4 Bibliografia	167
5. Annexos	181
Annex 1	183
Annex 2	185
Annex 3	187
Annex 4	189
Annex 5	190
Annex 6	194
Annex 7	198
Annex 8	200
Annex 9	201
Annex 10	202
Annex 11	204



1 Introducció

- 1.1 Coroides i coroiditis estromals primàries
- 1.2 Mètodes d'exploració de la coroides
- 1.3 Objectius
- 1.4 Hipòtesis
- 1.5 Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- 1.6 Corioretinopatia en perdigonada o *birdshot disease*

1.1

Introducció

Coroide i coroiditis estromals primàries

La coroide és la capa vascular del globus ocular. Es troba entre la retina (capa més interna) i l'esclera (capa més externa del globus ocular), i és la responsable de la nutrició de les capes externes de la retina (epiteli pigmentari i segments externs dels fotoreceptors). També col·labora en mantenir una temperatura constant de la retina. Ambdós factors són imprescindibles per el bon funcionament de la retina i per tant per a la visió.

Gràcies a la informació obtinguda amb l'angiografia amb verd d'indocianina (AVI) s'ha pogut re-classificar la inflamació coroïdal o coroiditis segons l'estructura predominantment o inicialment afectada,⁽¹⁻³⁾ de manera que hi ha dos formes d'inflamació coroïdal: la *coriocal·laritis* i la *coroiditis estromal*. En la primera s'inflama primàriament la coriocal·lar (monocapa de vasos fenestrats i més interna) i en la segona la inflamació ataca a estructures de l'estroma coroïdal (capa de Sattler, de vasos mitjos i capa de Haller, de vasos més gruixuts i contigua a l'esclera). La coriocal·laritis inclou totes les síndromes que abans es coneixien com a síndromes de taques blanques (síndrome de taques blanques evanescents, epiteliopatia placòide multifocal aguda, coroiditis multifocal, serpiginosa...) excepte la malaltia de *birdshot*, que s'ha exclòs d'aquest grup i que ara pertany a les coroiditis estromals.

Per tant, les corioiditis estromals primàries són malalties autoimmunes que afecten de forma directa a antígens de l'estroma coroidal o capa de grans vasos de la coroide (capa de Sattler i capa de Haller) produint-se autoanticossos contra antígens estromals amb el desenvolupament de focus inflamatoris, a diferència de les corioiditis estromals secundàries, en les quals la inflamació coroidal és una localització que es produeix a l'atzar per una inflamació sistèmica com ara la sarcoïdosi, o infeccions com la tuberculosi, sífilis, etcètera.

S'inclouen dins del grup de corioiditis estromals primàries:

- a) Corioretinopatia en perdigonada, també coneguda en la literatura anglosaxona com a *birdshot disease* (BD) —terme amb el qual ens referirem per ser el més utilitzat dins del camp de les uveïtis—.
- b) Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).
- c) Oftalmia simpàtica.

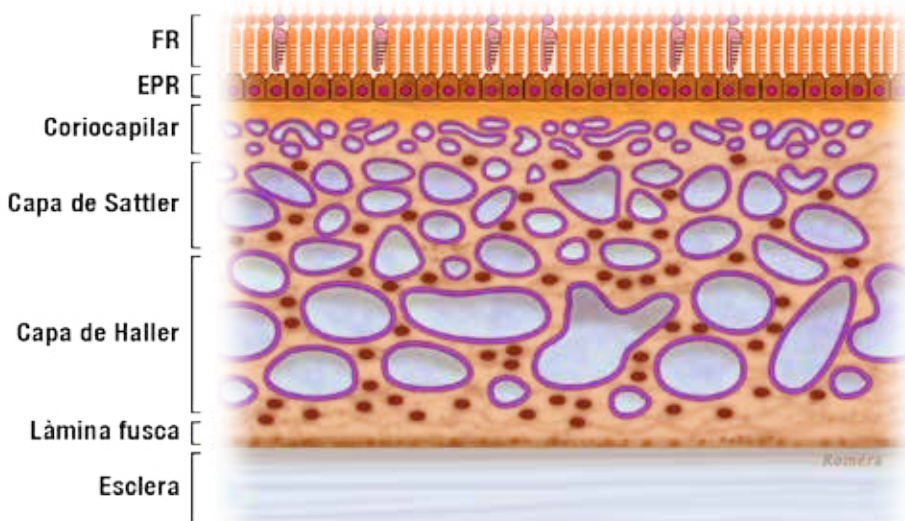


Figura 1. Estructura anatómica de la coroide, mostrant els estrats de petits vasos (coriocapilar), mitjans (capa de Sattler) i grans vasos (capa de Haller). FR: fotoreceptors. EPR: epiteli pigmentari de la retina.

1.2

Introducció

Mètodes d'exploració de la coroide

La valoració de la coroide es feia inicialment amb l'ecografia ocular B mesurant el seu gruix (valoració molt imprecisa que requereix grans canvis en la coroide per a poder ser detectats).⁽⁴⁾

A partir dels anys 90 del segle passat, ha estat l'angiografia amb verd d'indocianina, qui ha permès detectar les inflamacions de la coroide amb més facilitat.^(1,5-7) Es tracta d'un mètode que requereix la injecció d'un contrast (verd d'indocianina) per vena antecubital (que pot provocar reaccions adverses) i la posterior realització de retinografies durant una hora, per al registre de la fluorescència que provoca el contrast en arribar a la coroide. Aquest mètode, a part de ser invasiu, l'ha de fer personal qualificat per a l'obtenció de la via (personal d'infermeria), és llarg (de 45 a 60 minuts), molest pel pacient no només per la injecció sinó també per la necessitat de la dilatació pupil·lar. Les imatges obtingudes són de difícil interpretació (necessiten un oftalmòleg amb experiència en aquesta tècnica).

Amb la tomografia de coherència òptica, coneguda com OCT de l'acrònim en anglès *Optical Coherence Tomography*, però, s'ha aconseguit valorar-la amb un mètode ràpid i no invasiu. S'adquireixen les imatges en menys de 8 segons i no requereix ni anestèsia tòpica, ni dilatació pupil·lar, ni injecció de contrast; per tant no té afectes indesitjables. Però, la seva interpretació és lleugerament subjectiva, ja que requereix de la mesura manual per part de l'observador del gruix de la coroide.

Amb la utilització d'una tomografia de coherència òptica tipus *swept-source* (SS-OCT) amb el programa de 3D i radial, l'aparell és capaç de valorar automàticament el gruix coroïdal; la qual cosa pot permetre tenir una mesura objectiva de l'esmentat gruix i poder valorar l'evolució de les malalties inflamatòries que afecten la coroide de forma més fiable i ràpida.

La tomografia de coherència òptica (OCT)

L'OCT és un sistema que obté imatges basant-se en la interferometria òptica de baixa coherència. Les primeres publicacions en Oftalmologia són del 1993.⁽⁸⁾

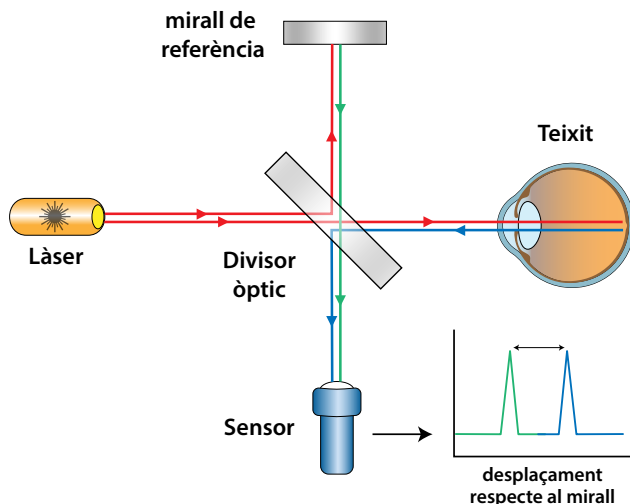
La tècnica es basa en emetre dos feixos de llum en l'espectre proper a l'infraroig; un feix s'envia als teixits estudiats i l'altre a un mirall de característiques i propietats conegudes (fig. 4). Després de ser reflexat pels teixits estudiats es compara amb el feix reflexat pel mirall. Els reflexes produïts, passen per un detector d'interferència que mesura el grau de coherència i envia els resultats a un generador d'imatges. Aquesta imatge està doncs condicionada pels diferents graus d'absorció i reflectància dels diferents teixits que ha estudiat. Així, els canvis en la densitat dels diferents teixits produiran imatges diferents.

A l'utilitzar un feix de freqüència propera a l'infraroig, el grau de definició de l'OCT se situa en el rang dels micròmetres. La utilització d'ones de baixa freqüència permet una bona penetració.

Al ser radiacions no ionitzants, no tenen risc radiològic i la baixa energia utilitzada fa que no es generi efecte tèrmic en els teixits explorats. Després de dècades d'investigació i de més de vint anys d'utilització clínica, no se n'han descrit efectes secundaris.⁽⁹⁻¹¹⁾

La realització de la tomografia requereix poca col·laboració per part del malalt. Només ha de recolzar la barbata en un suport similar a una làmpada de fenedura i mirar a un punt de fixació durant uns segons.

Les imatges s'obtenen immediatament, i per tant poden ser valorades in situ per l'oftalmòleg.

**Figura 2.**

Esquema del funcionament de la tomografia de coherència òptica

L'OCT va començar a aplicar-se de forma habitual en la pràctica clínica el 2004 com a mètode no invasiu, i encara que permetia valorar totes les estructures del globus ocular des del pol anterior fins la retina i la interfase vitreoretiniana,⁽¹²⁻¹⁵⁾ no permetia veure la coroides. La major part de les publicacions han estat però dedicades a la valoració de la interfase vitreoretiniana i de la retina.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

L'evolució de la tomografia òptica ha anat millorant en qualitat de les imatges i en capacitat de penetració dels teixits. La primera tècnica usada de forma habitual en la clínica diària va ser l'anomenada de domini temporal (*Time Domain*). Basava el seu funcionament en la traducció del senyal del mirall de referència longitudinalment al llarg del temps. Eren aparells amb baixa resolució i temps de captura llargs.

Posteriorment es va desenvolupar el domini freqüencial i codificació espacial, conegut també com a domini espectral (*Spectral Domain*) o domini Fourier. És actualment el sistema més utilitzat i en el que estan basats la majoria dels estudis i assajos clínics. Aquesta tecnologia treballa amb múltiples freqüències simultàniament en un mateix moment, la qual cosa provoca moltes interferències i obliga a tenir un processament informàtic més complex.

Les OCT posteriors han estat la *Enhanced Depth Imaging* (EDI-OCT) i la *full depth* o *Combined Depth Imaging* OCT

(CDI-OCT) les quals tenen més poder de penetració que l'anterior.^(8,20-24) Tot i així, la EDI-OCT no és capaç de detectar la interfase corioescleral en el 4-26 % d'ulls i s'ha de fer de forma manual, cosa que la fa laboriosa i que es presta a diferències d'interpretació subjectives.

Per tot això, seria desitjable la detecció automàtica d'aquesta interfase.⁽²⁵⁻²⁸⁾

L'OCT de domini freqüencial temporalment codificada, anomenada *swept-source* OCT (SS-OCT), amb un làser d'escombrada d'ona permet un anàlisi ràpid reduint les interferències al codificar les freqüències en temps. Obté resolucions de fins a un micròmetre millorant la capacitat de penetració dels teixits. Això permet tenir unes imatges de millor qualitat tant a nivell retinià com coroïdal. Però és una tecnologia que encara no està implementada de forma habitual en la clínica diària.^(29,30)

Spaide i col.⁽³¹⁾ van descriure la tècnica EDI (*Enhanced Depth Imaging*) que consisteix en enfocar més posteriorment un aparell OCT de domini espectral convencional aconseguint una imatge millorada de la coroïde.^(21,31) Park SY i col.⁽³²⁾ varen comparar la tècnica EDI amb la de domini espectral (SD-OCT) en ulls normals i varen concloure que eren equiparables. En altres estudis també s'han descrit les alteracions en l'OCT de domini

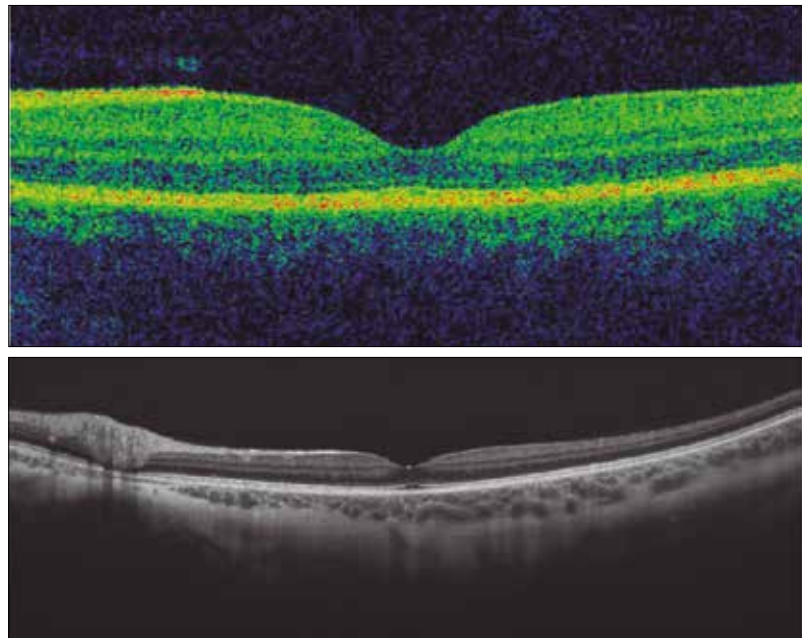


Figura 3.

Superior: imatge obtinguda amb OCT de domini espectral; només es veuen les capes de la retina. Inferior: *swept-source* OCT; millor qualitat de la retina i imatge de coroides i esclera.

espectral que es produeixen en malalties estromals primàries com la síndrome de VKH,^(22,33,37) corioretinopatia en perdigonada,⁽³⁸⁾ o l'oftàlmia simpàtica. Amb aquesta tècnica es parla d'engruiximent de la coroïde en fases agudes^(22,34,35) i en les recidives,⁽³⁶⁾ i d'aprimament de la coroïde en les fases de curació.⁽²³⁾

Però les mesures són només del gruix subfoveal i van fetes manualment i per tant, hi ha un factor subjectiu en la interpretació dels límits anterior i posterior de la coroïde, la qual cosa implica que, per a què una sola mesura sigui més fidedigna, ha de ser realitzada per més d'una persona. Això dificulta molt a la pràctica la seva utilització en la clínica diària.^(20,22,39,40) Per altra banda, només es mesuren punts de l'eix horitzontal i/o vertical i no tota la coroïde del pol posterior.⁽⁴¹⁾

Amb la tècnica EDI la millora de la qualitat coroïdal va en detriment de la qualitat retiniana, i no és fins que apareix la tècnica *swept-source* quan s'aconsegueix una excel·lent qualitat d'imatge tant a nivell retinià com coroïdal.

La tecnologia espectral utilitzada abans de la *swept-source* ha permès avaluar *in vivo* la coroïde, obtenint-ne imatges en secció d'alta definició; però, la interfase corioescleral no s'ha pogut detectar entre un 4-26% dels casos. Per altra banda, tots els estudis s'han basat en la identificació manual dels marges coroïdals. Aquest procés d'identificació de les interfases retino-coroïdal i coroido-escleral és molt laboriós i subjectiu, per tant les mesures preses de forma manual requereixen ésser realitzades per a diferents especialistes i contrastar els resultats obtinguts.

Per tant, la segmentació automàtica dels límits de la coroïde és molt desitjable, objectiu que aconseguim amb la SS-OCT utilitzada en el nostre estudi.

La tècnica *swept-source* permet obtenir unes resolucions constants, independentment de la profunditat del teixit gràcies a la seva major longitud d'ona combinada amb un sistema de projecció làser de rastreig.

Amb una velocitat d'escaneig superior als moviments oculars, s'eviten sorolls i artefactes en les imatges i per tant s'obté una millor resolució que en les OCT espectrals, no només de la retina, sinó també de la coroïde.

Amb la SS-OCT s'aconsegueix, doncs, una resolució d'un micròmetre amb un major camp de treball, amb talls de 12 mm de llargada enfront dels 9 mm màxims que aconseguien els altres aparells.

1.3

Objectius

L'objectiu principal del nostre estudi era mesurar amb la SS-OCT de forma automàtica la coroïde en el moment del diagnòstic i en l'evolució de les coroïditis estromals primàries, per tal de valorar la repercussió de la inflamació en l'esmentat teixit i la resposta al tractament, tant en les fases agudes com en les convalsents o curades amb o sense recidives.

Per tal d'assolir aquest objectiu es va fer:

- 1) Estudi de les alteracions quantitatives (variacions del gruix coroïdal) en la fase aguda per a valorar la resposta al tractament segons l'evolució del gruix coroïdal i la seva relació amb l'agudesa visual i l'angiografia amb verd d'indocianina (AVI).
- 2) Estudi de les alteracions quantitatives (variacions del gruix coroïdal) en la fase de curació o convalsent per valorar la repercussió de la cicatrització i la seva possible relació amb l'agudesa visual final.
- 3) Valoració de les alteracions quantitatives (variacions del gruix coroïdal) en la fase aguda i de curació o convalsent per valorar el possible canvi de gruix en les recidives confirmades amb la pèrdua d'agudesa visual i signes d'activitat inflamatòria amb l'AVI.

- 4) Valoració de la diferència entre el gruix coroïdal subfoveal i el promig del gruix de l'àrea corresponent a la reixeta de l'ETDRS en els casos aguts i crònics.

L'objectiu secundari va ser:

- 5) Valorar les alteracions qualitatives de la coroïde en les coroïditis estromals primàries en la fase aguda i crònica o convallescent.

1.4

Hipòtesis

Hipòtesis de treball

En les coroiditis estromals primàries es produeix, en la fase aguda, un augment de la permeabilitat vascular amb edema i infiltrat de cèl·lules inflamatòries. Això provoca un engruiximent de la coroide, localitzat o difós. En la fase de curació o cicatrització, el teixit pot recuperar la seva estructura prèvia a la inflamació o desenvolupar una atròfia amb el conseqüent aprimament coroïdal.

Amb la *swept-source* OCT (SS-OCT) es pot mesurar de forma automatitzada el gruix de la coroide compresa entre les arcades vasculares temporals; més concretament, en l'àrea de 12 mm de diàmetre centrada en la fòvea, corresponent a la reixeta utilitzada en l'estudi per al tractament precoç de la retinopatia diabètica ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). La mesura d'aquest gruix ens permet valorar els canvis coroïdals tant en les fases agudes com cròniques. Per tant, en casos d'inflamació aguda o en recidives, es pot valorar el canvi del gruix coroïdal de tot el pol posterior i seguir la seva evolució en un mateix pacient.

D'aquesta manera, la nostra hipòtesi de treball va ser que la SS-OCT permetia comparar les diferències de gruix coroïdal en l'evolució d'una coroiditis estromal primària i fer així

el monitoratge de forma incruenta, objectiva i ràpida de la resposta al tractament. També permetia detectar recidives de pol posterior en malalts amb un aparent control de la inflamació a nivell del pol anterior,^(1,37) així com possibles canvis de gruix en malalts curats asimptomàtics.

Resultats esperats previs a l'estudi

La mesura del gruix coroïdal en les coroiditis estromals primàries en fase aguda es traduirà en un augment del gruix que haurà de disminuir si hi ha una bona resposta al tractament antiinflamatori.

En les recidives es podrà detectar un augment del gruix focal o difós que permetrà valorar millor casos que poden passar inadvertits.

En les fases de curació es podrà valorar el grau d'aprimament coroïdal i la seva possible repercussió en l'agudesesa visual final.

1.5

Aspectes bàsics

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

La síndrome de VKH és una uveïtis granulomatosa bilateral amb característiques clíniques pròpies, segons la fase i la duració en que es trobi la malaltia.^(45,46)

La fase aguda es caracteritza per una coroiditis difosa, àrees de fluid subretinià multifocal i/o desprendiments de retina serosos que poden arribar a ser bullosos. Pot haver o no símptomes neurològics (cefalea, meningisme) o auditius (tinnitus, acúfens, hipoacúsia amb pèrdua d'altres freqüències en l'audiometria) i, a nivell dermatològic, la hiperestèsia cutània és bastant sospitosa de la malaltia (s'ha d'insistir en aquest símptoma que, si bé és molt freqüent, el malalt no el relaciona amb la pèrdua de visió i, per tant, no l'explica).

La fase convalescent/crònica comença a les 12 setmanes d'haver començat la malaltia i es caracteritza per la resolució dels desprendiments serosos de retina, així com la desaparició de les cèl·lules a càmera anterior i vitri. Comencen a aparèixer canvis pigmentaris a màcula (hiperplàsia de l'EPR) i atròfia difosa de l'EPR del pol posterior donant un aspecte que es coneix com a «fons en posta de sol» o *sunset glow*. En la fase crònica o convalescent, pot haver recidives que generalment són en forma d'uveïtis anterior granulomatosa. A nivell dermatològic hi ha: vitiligen, poliosi i alopecia (aquests signes només es donen en el 30 % de casos ja que, generalment, amb un bon tractament

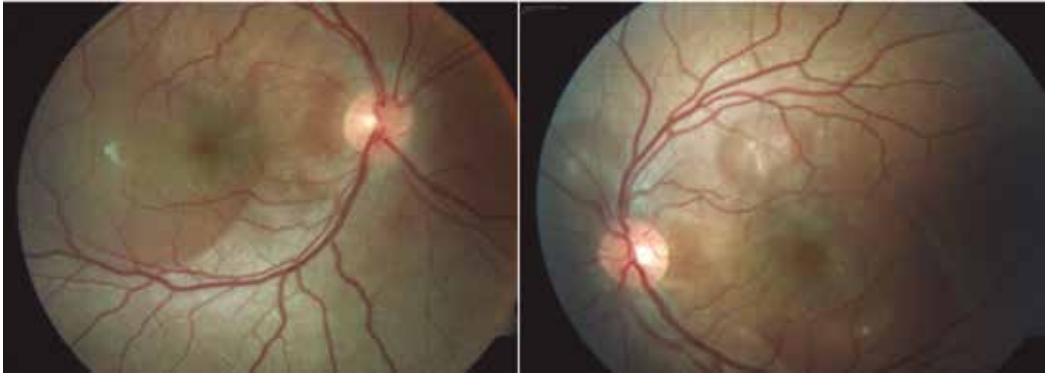
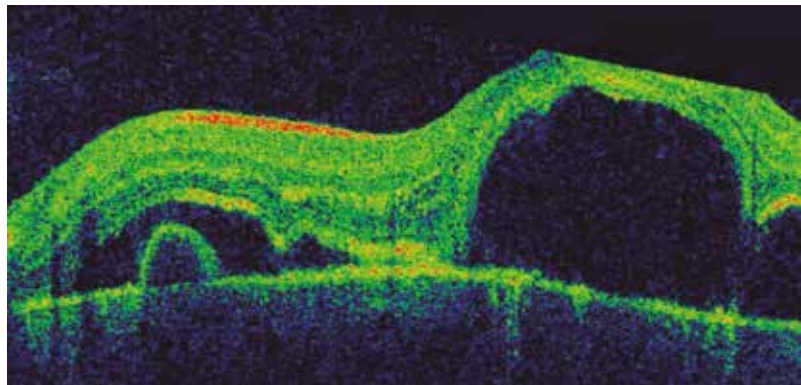


Figura 4.

VKH agut: fons d'ull amb despreniments retinians serosos multifocals i bilaterals (imatge superior, pacient de l'estudi). OCT de domini espectral de l'ull esquerre del mateix pacient que les retinografies prèvies feta a urgències: despreniments serosos múltiples de retina. No es pot veure el límit corioescleral ni les imatges dels vasos de la coroïde (imatge inferior).



immunosupressor a l'inici de la malaltia no arriben a aparèixer).⁽⁴⁷⁾

Com ja hem exposat, es tracta d'una corioïditis estromal primària produïda per una resposta autoimmunitària contra un antigen dels melanòcits.^(45,48-50) Per tant, afectarà a tots aquells teixits que tenen melanòcits: ulls, pell, oïda intern i meninges.

A nivell ocular parlem de síndrome de Vogt-Koyanagi quan hi ha uveïtis anterior i d'Harada quan hi ha uveïtis posterior amb despreniments de retina serosos multifocals i bilaterals amb o sense edema de papil·la, granulomes perifèrics (anomenats de Dalen-Fuchs des del punt de vista anatomo-patològic) que quan cicatritzen deixen unes lesions atròfiques. En fases avançades, sobretot en pacients que han patit moltes recidives, es veu una atròfia difosa de l'epiteli pigmentari de la retina que, com ja hem dit, rep el nom de fons d'ull en posta de sol (*sunset glow fundus*). Aquesta despigmentació no hauria d'implicar una atròfia de coroïde, tal com ja veurem amb els resultats obtinguts en l'estudi.



Figura 5.

VKH curat: imatge en posta de sol o *sunset glow*, atròfia peripapil·lar i hiperplàsia EPR nasal i macular (signes de mal pronòstic).

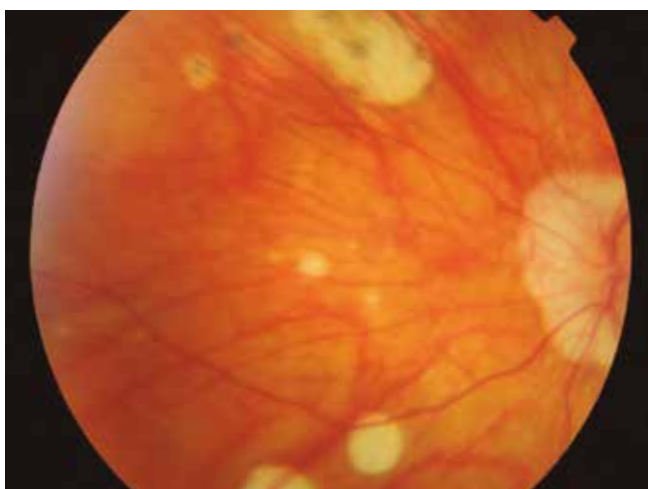


Figura 6.

VKH curat: fons d'ull en *sunset glow*, atròfia peripapil·lar i zones nummulars atròfiques corresponents a zones d'antics granulomes.

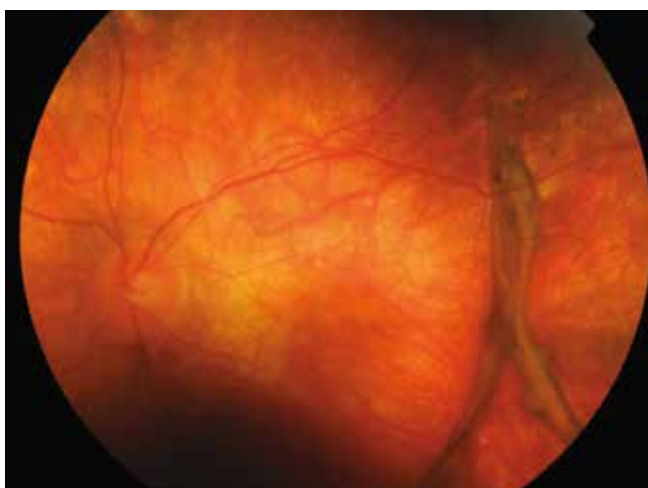


Figura 7.

VKH curat amb plects corioretinians corresponents al límit entre 2 desprendiments retinians bullosos en la fase aguda.

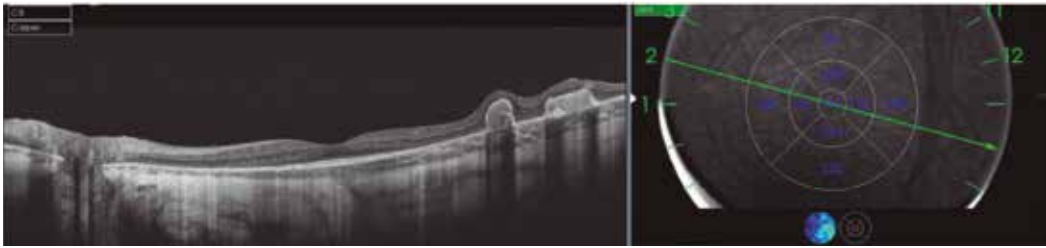


Figura 8.

SS-OCT de la retinografia anterior: Plecs retinians. Reixeta amb gruixos coroïdals inferiors respecte a la mitja dels voluntaris sans de l'estudi (220-360 μm).

Criteris diagnòstics de la síndrome de VKH

No hi ha tests diagnòstics; com a totes les síndromes, el diagnòstic es basa en la suma d'una sèrie de signes i símptomes.

Els criteris internacionals elaborats al 1978 en un congrés de la Societat Americana d'Uveïtis (només presents en el 55 % de casos) varen ser modificats al 1999 per un comitè internacional a Los Angeles i posteriorment publicats al 2001.⁽⁵¹⁾

Es descriuen tres graus diagnòstics de VKH: complet, incomplet i probable.

VKH complet, quan hi ha tots els criteris següents:

- 1) No història de trauma o cirurgia ocular prèvia.
- 2) No signes clínics i/o de laboratori suggestius d'una altra causa d'uveïtis.
- 3) Al menys un dels següents signes oculars, però sempre bilaterals:

3.A. Fase precoç, obligatòria la tríada de: focus múltiples d'exsudació subretiniana o despreniments exsudatius bul·losos, angiografia fluoresceínica amb retard multifocal de perfusió, múltiples punts de fuga hiperfluorescents i grans àrees d'hiperfluorescència tardana, i a l'ecografia ocular presència d'engruiximent difós de la coroïde.

3.B. Fase tardana, obligatòria la tríada de: història suggestiva de 3A, algun signe de despigmentació ocular (fons d'ull en posta de sol, signe de Sugiura, poliosi) i almenys un dels següents signes: iridociclitis bilateral recurrent o crònica, acúmul pigmentaris retinians o cicatrius de Dalen-Fuchs. En el cas que no hi hagi signes de despigmentació ocular hi ha d'haver els tres últims signes descrits en aquest punt.

- 4) Almenys un dels següents signes extraoculars neurològics/otorinolaringològics: tinnitus, meningisme o pleocitosi del líquid cefaloraquídi.
- 5) Dermatològics: alopecía, poliosi i/o vitiligen (aquests signes no són valorables si precedeixen a les manifestacions oculars o neurològiques).

NOTES:

La cefalea aïllada només es considera si va associada a rigidesa de nuca o d'esquena, febre, malestar general, nàusees i/o dolor abdominal.

Segons els criteris diagnòstics actualitzats⁵¹ es parla de pleocitosi del líquid cefaloraquídi encara que hi hagi poques cèl·lules, i pot autolimitar-se; per tant, només és valorable a l'inici de la malaltia.⁵³

VKH incomplet: obligatori 1, 2 i 3 i ha de tenir el 4 o el 5.

VKH probable: només té el 3, encara que pot associar-se el 1 i/o el 2.

Amb l'actual classificació del VKH en el moment del diagnòstic s'ha publicat que només són complets un 10 %, incomplets un 45 % i probables el 45 % restant.⁽⁴⁶⁾ En un estudi que vàrem realitzar en el nostre centre l'any 2001,⁽⁵²⁾ d'un total de 9 pacients (aguts, recidivants i curats) 33 % eren complets i 66 % incomplets. En l'estudi actual només s'han inclòs els individus amb diagnòstic; es a dir, els complets i els incomplets.

En el diagnòstic diferencial s'inclou:

- Oftàlmia simpàtica (OS). Si hi ha antecedent de traumatisme o cirurgia ocular prèvia no serà una síndrome de VKH sinó que es parlarà d'una OS. Hi ha casos d'OS en els quals s'ha descrit simptomatologia general com ara meningisme, hipoacúsia, alopecía o poliosi.
- Epiteliopatia placoide multifocal aguda (EPMA): la qual amb el temps pot desenvolupar una despigmentació del fons d'ull similar al VKH en fases tardanes.
- Escleritis posterior: pot començar fent despreniments serosos de pol posterior, però és excepcional que sigui bilate-

ral. És molt útil la ressonància magnètica quan es pensa en aquesta entitat.

- Síndrome d'efusió uveal: en leucèmies agudes o cròniques, o per isquèmia de la coriocapil·lar en la toxèmia gravídica, insuficiència renal, hipertensió maligna o coroidopatia lúpica (per exemple, el cas d'un VKH que va haver de sortir de l'estudi per haver desenvolupat un lupus). En tots aquests casos pot haver desprendiments de retina exsudatius.
- Les grans simuladores: sarcoïdosi (malaltia granulomatosa), sífilis, malaltia de Lyme, tuberculosi i limfoma intraocular.
- Coriocapil·laritis: síndrome de múltiples taques blanques evanescents, epiteliopatia placoide multifocal aguda.
- Hiperplàsia melanocítica difosa.

En cas de dubte diagnòstic del VKH es podria fer una anàlisi de l'HLA. Hi ha predilecció d'aquesta malaltia en races pigmenta-

Figura 9.

Pacient de l'estudi
–previ consentiment
informat– amb poliosi
(pestanyes despigmen-
tades).

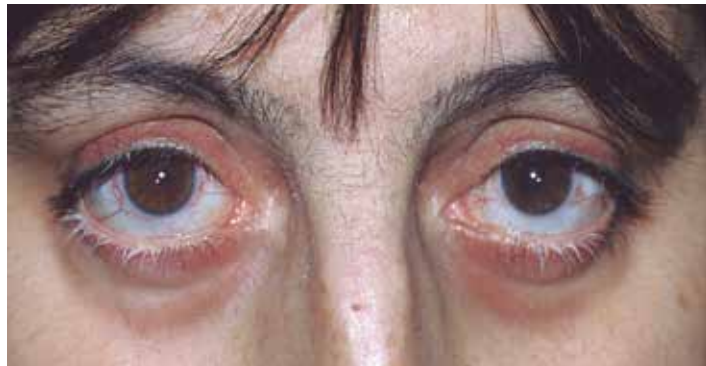


Figura 10.

Vitiligen (només valo-
rable si apareix després
de la uveïtis).



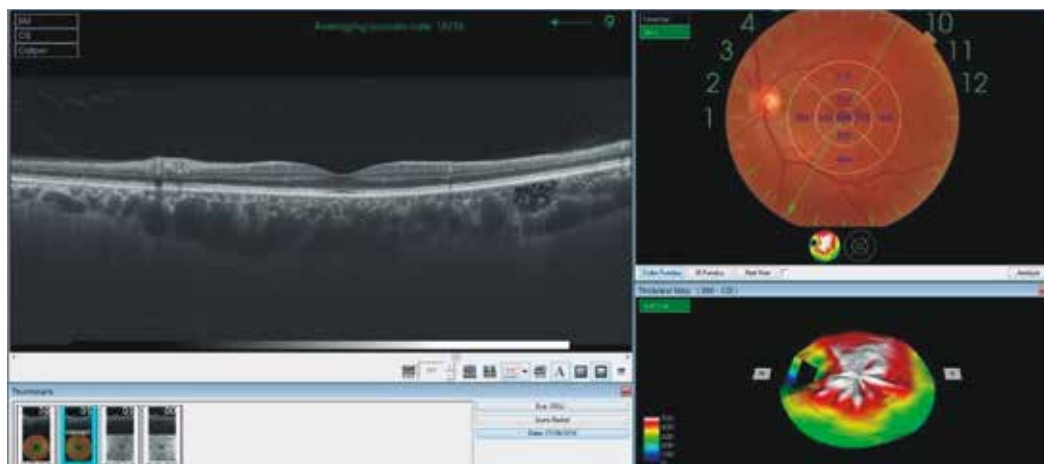


Figura 11. Imatge de SS-OCT: granuloma i engruiximent coroidal en una sarcoïdosi amb afectació ocular (pacient del nostre Servei).

des però és poc freqüent en la raça caucàsica ja que s'associa a l'HLA DR4, DW53 i DRB1(48), i cap d'aquests factors genètics no són massa prevalents en els caucàsics.

En quant a les fases del VKH, parlem de fase aguda quan hi ha inflamació anterior o posterior amb al menys un símptoma sistèmic, ja sigui auditiu o del sistema nerviós central. ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾

Es considera fase de convalescència (o tardana) als 3 mesos d'haver començat el tractament. El concepte de curació és controvertit en el món científic ja que, al ser una malaltia determinada genèticament, sempre hi ha la possibilitat de patir una recaiguda o recidiva. En el nostre estudi, vàrem definir la fase de curació com aquella fase en la que el pacient no havia tingut cap brot, havent estat com a mínim un any sense tractament.

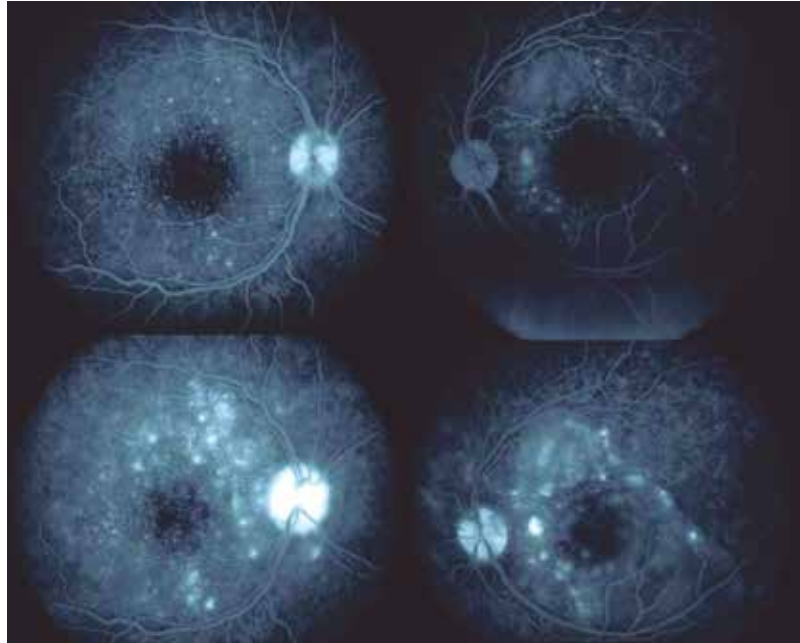
Angiografia fluoresceïnica (AGF)

En la fase aguda de la síndrome l'AGF demostra un puntejat hiperfluorescent (*hyperpinpoints*) que correspon a l'afectació de l'EPR: són punts per on es fuga el fluid que ocasiona els desprendiments serosos de la retina (DR serosos). D'aquesta manera, el contrast surt per aquests punts i s'acumula, omplint l'espai dels esmentats desprendiments. També hi ha hiperfluorescència de la papil·la. En les fases de convalescència ja no es veu l'acúmulo de contrast dels DR serosos, sinó que hi pot haver un aspecte granular, per lesió de l'EPR que fa defecte finestra i un bloqueig de contrast en les zones amb hiperplàsia de l'EPR.

En les fases prèvies al començament del tractament, la major o menor presència dels *hyperpinpoints* peripapil·lars sembla que

Figura 12.

AGF en fase aguda en la síndrome de VKH amb *hyperpinpoints* i hiperfluorescència papil·lar.



té més factor pronòstic que les alteracions que es veuen en l'angiografia amb verd d'indocianina.⁽⁵⁷⁾

Angiografia amb verd d'indocianina (AVI)

L'activitat inflamatòria coroidal s'avalua amb l'angiografia amb verd d'indocianina (AVI).

Des de la introducció del sistema de digitalització de les imatges i l'ús de les càmeres d'infraroig, l'AVI s'usa de forma sistematitzada en l'estudi de les coroiditis.⁽⁵⁸⁾

Una introducció bàsica als principis d'interpretació de l'AVI és imprescindible per a entendre les coroiditis.

El verd d'indocianina té la seva capacitat de fluorescència en els 830 nm; és a dir, en l'espectre infraroig. Això fa que l'epiteli pigmentari de la retina no actuï com a pantalla i no bloquegi la fluorescència, a diferència de l'angiografia amb fluoresceïna. Tampoc hi haurà, doncs, defecte finestra. Això permet veure les estructures vasculars de la coroide. Per altre banda, la molècula del verd d'indocianina s'uneix pràcticament al 100 % a proteïnes de gran mida, com són les lipoproteïnes, comportant-se com una macromolècula.^(59,60) La fluoresceïna, en canvi, s'uneix en un 80 % a proteïnes més petites com l'albumina.

Per tant, el verd fuga per les fenestracions de la coriocapil·lar lentament⁽⁶¹⁾ i és reabsorbit de forma lenta de l'estroma coroidal a la circulació.

La impregnació de la coroide pel verd es veu alterada per les lesions ocupants d'espai que fan els granulomes inflamatoris (propis de les coroïditis estromals primàries) causant imatges hipofluorescents a l'angiograma (*hypospots*).⁽⁶²⁾ Quan els grans vasos coroïdals, degut a la inflamació, deixen de ser impermeables es produeix fuga de contrast o hiperfluorescència, veient-se borrosos en els temps mitjos i produint-se una hiperfluorescència difusa en temps finals.

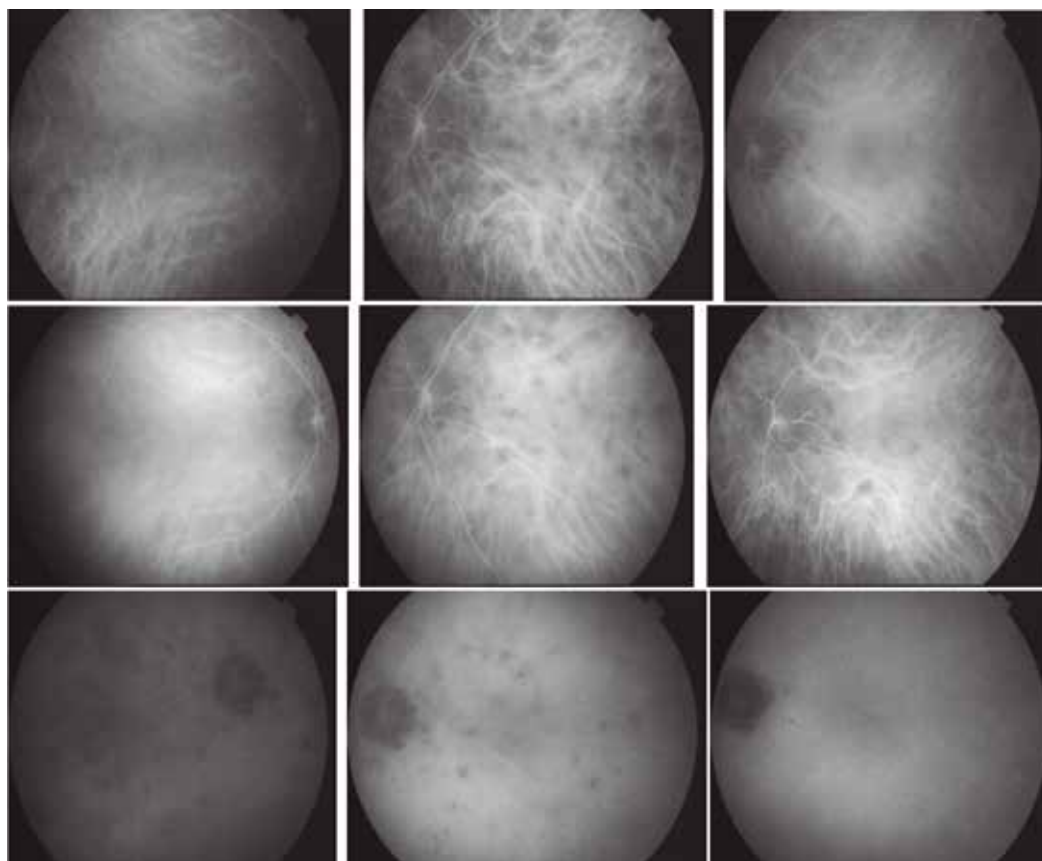


Figura 13. AVI en un pacient de l'estudi amb S. de VKH: la 1ra columna correspon a les 3 fases de l'angiograma de l'ull dret, la 2na correspon a les 3 fases de l'ull esquerre i la 3ra columna correspon a les 3 fases de l'ull esquerre 9 mesos més tard. Es tracta d'un pacient en la fase de convallescència en el qual hi ha una recaiguda a l'ull esquerre. L'AVI permet diagnosticar la recaiguda per la presència de *hypospots* en el pol posterior; alguns d'ells s'han mantingut fins a la fase tardana, i per tant ocupen tot el gruix de la coroide. Al cap de 9 mesos resten alguns *hypospots* en la fase intermèdia, però han disminuït en nombre i mida.

En el cas d'inflamació de la coriocapil·lar es produirà una no perfusió amb hipofluorescència lobular. L'AVI permetrà diferenciar així les coriocapil·laritis de les coroiditis estromals.

El procediment per a la realització de l'AVI consisteix en la injecció del contrast en una vena antecubital. Prèviament a la injecció del contrast es fa una fotografia del pol posterior amb el flash a màxima intensitat per a descartar zones amb autofluorescència. S'injecta 1 vial de 25 mg de verd d'indocianina liofilitzada (Xalabader Farma, Barcelona) diluït en 7,5 cc de sèrum salí fisiològic. Es prenen imatges del pol posterior els primers 2-3 minuts (fase inicial de l'angiograma), entre els 8-12 minuts es fan imatges de pol posterior i perifèriques de 360° (fase intermèdia); entre la fase intermèdia i la final es pot fer una angiografia fluoresceïnica si es necessària, i entre els 30-40 minuts es fan les imatges de la fase tardana.

En la síndrome de VKH l'AVI tindrà signes d'inflamació diferents en la fase aguda⁽⁶³⁾ i convalescent; però tant en l'una com en l'altra hi trobem els múltiples punts hipofluorescents característics dels granulomes de les coroiditis estromals primàries, segons l'estandardització de les lesions en l'AVI realitzada per CP Herbort.⁽¹⁾ Els altres signes d'inflamació més destacables que es poden veure són: vasos coroidals amb fuga de contrast (vasculitis de grans vasos coroidals), manca de visualització dels grans vasos coroidals per impregnació del contrast a nivell de l'estroma i hiperfluorescència de la papil·la.⁽⁶³⁾

Un dels avantatges de l'AVI és que pot detectar inflamació coroidal encara que no hi hagi signes clínics; per aquest motiu, es recomana fer una AVI per a diagnosticar recurrències coroidals ocultes.⁽¹⁾

Malgrat els beneficis de l'AVI, considerada la prova *gold standard* pel diagnòstic de les recurrències posteriors, aquesta tècnica té alguns inconvenients: és invasiva (injecció de contrast que pot produir reaccions adverses), llarga de fer (1 hora aproximadament), requereix personal qualificat per fer-la, i les imatges obtingudes requereixen una corba d'aprenentatge important per interpretar-les ja que la vascularització coroidal no té una distribució reglada com la retiniana, sinó que s'omple de forma multifocal sense seguir un patró uniforme.

Per altre banda, l'AVI dóna resultats qualitius (per tant subjectius) enlloc de quantitius: no permet mesurar la quantitat d'inflamació present. I encara més important, el signe principal de la inflamació, els *hypospots*, també es poden veure en cas d'atròfia coroïdal, la qual cosa fa difícil discernir entre cicatriu i granuloma.⁽⁶⁾ Altres autors,⁽⁶⁴⁾ però, consideren que és més freqüent la pèrdua de visibilitat dels grans vasos coroïdals que no pas els *hypospots*, per al diagnòstic de la inflamació.

Tomografia de coherència òptica tipus «swept-source» (SS-OCT)

Amb la tomografia de domini espectral utilitzada fins ara es podia mesurar la quantitat de desprendiment serós de la retina en la fase aguda (figura 7), i en la fase crònica es podia detectar la hipertròfia de l'EPR i la fibrosi, però no es podia valorar l'afectació coroïdal.

Amb la SS-OCT, en el nostre estudi, vàrem valorar les alteracions qualitatives retinianes i també les coroïdals, així com les alteracions quantitatives tant en fase aguda com crònica.

El fet que la despigmentació del fons de l'ull progressi amb el temps, sembla que seria degut a la inflamació de la coroide. En l'estudi prospectiu que hem realitzat, valorant l'oscil·lació dels gruixos coroïdals, vàrem intentar establir una relació entre les oscil·lacions de l'esmentat gruix i l'aspecte fundoscòpic final del pacient.

1.6

Aspectes bàsics

Corioretinopatia en perdigonada o «birdshot disease»

La corioretinopatia en perdigonada (BD), també coneguda com a corioretinitis vitiliginosa, ha estat fins ara mal catalogada dins de les síndromes de taques blanques. En realitat, és una coroiditis estromal primària bilateral que afecta a la retina i a la coroide. De curs crònic, pot tenir recurrències però no acostumen a ser molt florides.

És una malaltia exclusivament ocular, no associada a cap altre malaltia sistèmica.

L'afectació retiniana inclou una vasculitis capil·lar i de grans vasos, vitritis amb o sense papil·litis i edema macular quístic. L'afectació coroïdal és una reacció granulomatosa estromal amb característiques lesions d'aspecte cremós, ovoide i que comencen a nivell peripapil·lar i de perifèria mitja, però que acaben afectant tot el pol posterior.

Encara que la retina i la coroide estiguin afectades, són inflamacions independents entre sí, amb teixits diana desconeguts. No hi ha afectació de l'epiteli pigmentari de la retina ni de la coriocapil·lar, a diferència de les coriocapil·laritis o mal anomenades malalties de taques blanques.

La raça caucàsica és la que presenta major incidència de BD, ja que l'HLA A29 augmenta el risc de patir la malaltia 224 cops,^(65,66) i aquest subtipus d'antigen és més prevalent en aquest grup ètnic.

És la malaltia que té una major relació amb l'HLA, ja que quasi el 100 % dels malalts tenen l'HLA A29.^(66,67)

Des del punt de vista epidemiològic, representa el 1,2 % de les uveïtis a Europa, afecta entre la 3ra i la 7na dècades de la vida, amb una edat mitjana de 50 anys i una predilecció pel sexe femení, en una ràtio 3:2.

Es manifesta en forma de miodesòpsies, fotòpsies, visió més fosca, pèrdua de la brillantor dels colors i pèrdua d'agudes visual en fases avançades. La pèrdua de camp visual perifèric i augment de taca cega precedeixen a la pèrdua de la visió i, de fet, el camp visual és fins ara el millor paràmetre per a valorar l'evolució de la malaltia i és, junt amb l'electroretinograma (ERG), la prova més utilitzada per a controlar la resposta al tractament.^(68,70)

Criteris diagnòstics

El diagnòstic és clínic,⁽⁷¹⁾ segons es descriu a la taula 1.

Seguiment i exploracions complementàries

Per al seguiment de l'afectació retiniana i papil·lar del BD, s'utilitza l'AGE. A l'inici hi ha vasculitis sectorial preferentment venosa, però el tret més destacable és la vasculitis de tot l'arbre capil·lar que provoca una hiperfluorescència difosa de tot el pol posterior. Aquesta hiperfluorescència no es correspon amb les lesions hipofluorescents de l'AVI, fet que indica que la inflamació retiniana i coroïdal no és una conseqüència una de l'altra, sinó que són que són independents entre elles. A vegades la fuga de contrast a nivell capil·lar és tan marcat que no arriba contrast a les venes, donant la falsa impressió que hi ha un retard en la circulació arterio-venosa. També hi ha hiperfluorescència més o menys marcada de la papil·la i pot haver edema macular quístic. En fases tardanes hi ha defectes finestra per àrees atròfiques i els vasos retinians s'aprimen. L'angiografia amb verd d'indocianina (AVI) és més útil en les fases inicials de la malaltia per detectar l'afectació coroïdal quan encara no han aparegut les lesions del fons d'ull i també per valorar la resposta de l'afectació coroïdal al tractament. L'electroretinograma (ERG) i el camp visual (CV) serveixen per avaluar el grau de disfunció retiniana.⁽⁷⁴⁾

Tabla 1.
Corioretinopatia en Perdigonada: criteris diagnòstics per a propòsits d'investigació

Característiques requerides	1	Malaltia bilateral
	2	Presència d'almenys tres lesions peripapil·lars en perdigonada*, inferior o nasal al disc òptic en un ull
	3	Inflamació intraocular de segment anterior de baix grau (definit com $\leq 1+$ cèl·lula en càmera anterior †)
	4	Reacció inflamatòria vítria de baix grau (definit com $\leq 2+$ opacificació vítria ‡)
Troballes de suport	1	Positivitat a l' HLA-A29
	2	Vasculitis retiniana
	3	Edema macular quístic
Criteris d'exclusió	1	Precipitats queràtics
	2	Sinèquies posteriors.
	3	Presència de malalties infeccioses, neoplàsiques o inflamatòries que puguin causar lesions coroïdals multifocals §

* Lesions coroïdals de marges indistints, color crema, irregulars o elongades, que s'orienten amb el seu eix major radial al disc òptic.

§ El pacient ha de ser valorat per l'internista i l'oftalmòleg per a descartar: sarcoïdosi, limfoma, epiteliopatia placoide multifocal aguda (APMPPE, acrònim de l'anglès), coroiditis multifocal i panuveïtis; coroidopatia interna punctata (PIC); síndrome de múltiples punts blancs evanescents (MEWDS); parsplanitis; escleritis posterior; oftàlmia simpàtica; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (etapa crònica); sífilis; tuberculosi.

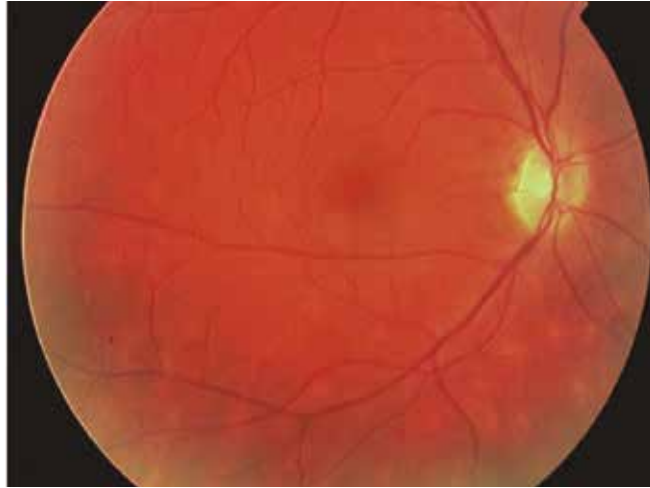
† (72) Jabs DA et al, ‡ (73) Nussenblatt AG et al.

A nivell funduscòpic es veu vasculitis retiniana, petites lesions coroïdals ovalades, de 100 a 300 μm , discretes a l'inici (corresponents als granulomes) i més evidents per la pèrdua de pigment coroïdal a mida que evoluciona la malaltia. En fases avançades pot arribar a simular un fons d'ull d'una retinitis pigmentosa.

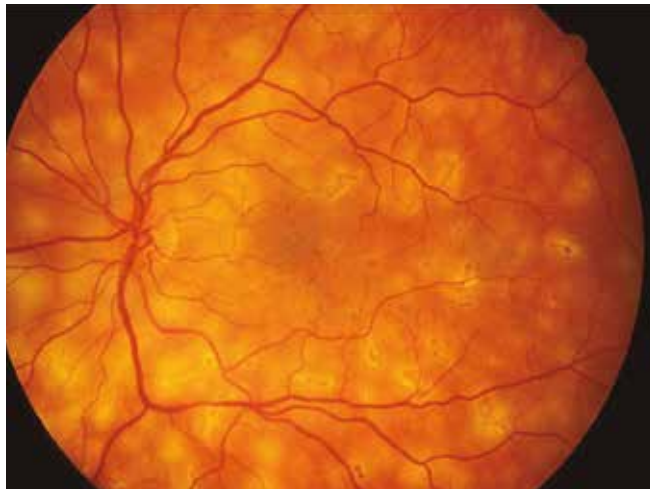
Aquestes lesions es distribueixen de forma uniforme al pol posterior i retina mitja (fonamentalment peripapil·lars i a retina nasal) i són les responsables de les imatges hipofluorescents

Figura 14.

Fons d'ull de la malaltia de *birdshot* amb poc temps d'evolució: s'hi observen molt poques lesions.

**Figura 15.**

Fons d'ull en fase avançada: aspecte típic de les lesions ovoïdals característiques corresponents als granulomes coroïdals.



en les fases mitges de l'AVI. Desapareixen en les últimes fases al tractar-se de granulomes de gruix parcial; es a dir, que no afecten tot el gruix de la coroïde.

Tal i com representem en la figura 16, les lesions en l'AVI apareixen abans que les lesions funduscòpiques i el seu control és un dels paràmetres utilitzats per a valorar la resposta al tractament, tot i que la valoració de la disminució d'aquests *hypospots* és una mica subjectiva. Per altre banda, les lesions cicatricials també fan *hypospots* i es poden confondre amb lesions actives. Un dels nostres objectius de treball va ser comprovar si les imatges tomogràfiques ens permetien diferenciar si les lesions blanquinoses del fons de l'ull eren granulomes o focus atròfics mesurant el gruix coroïdal amb la SS-OCT.

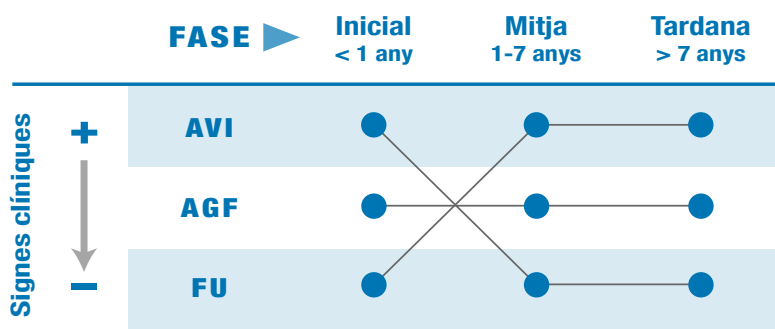


Figura 16.

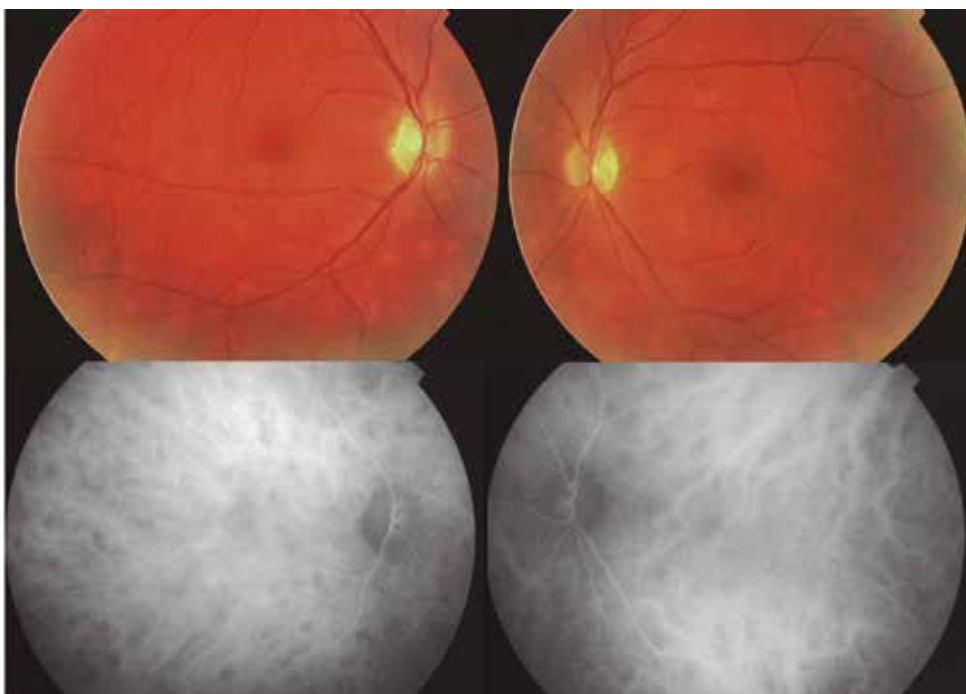
Esquema evolutiu de la malaltia de *birdshot*: a l'inici, hi ha afectació retiniana observable fundoscòpicament; les possibles lesions coroidals, només destacables amb l'AVI.⁷⁵

La figura 16 mostra un esquema evolutiu dels signes clínics de les diferents exploracions complementàries en el BD.

Com ja hem mencionat amb anterioritat, una altra de les proves útils per al diagnòstic i seguiment del BD, és l'ERG, concretament l'estratègia flash. És una prova però, poc utilitzada ja que l'aparatatge és costós per la limitada aplicació clínica que té, les proves són molestes per al malalt i necessiten de personal molt entrenat, tant per a la realització com per la interpretació de la prova. En el cas del BD, els resultats mostren un aplanament de les ones, podent arribar a ser pla del tot. Encara que hi ha autors que l'utilitzen per a la valoració de la resposta al tractament,^(68,69) d'altres només el fan en casos de diagnòstic

Figura 17.

Retinografies i AVI del mateix pacient al moment del diagnòstic: les característiques lesions hipofluorescents dels temps mitjos a ambdós ulls amb l'AVI són més evidents que les lesions del fons de l'ull.



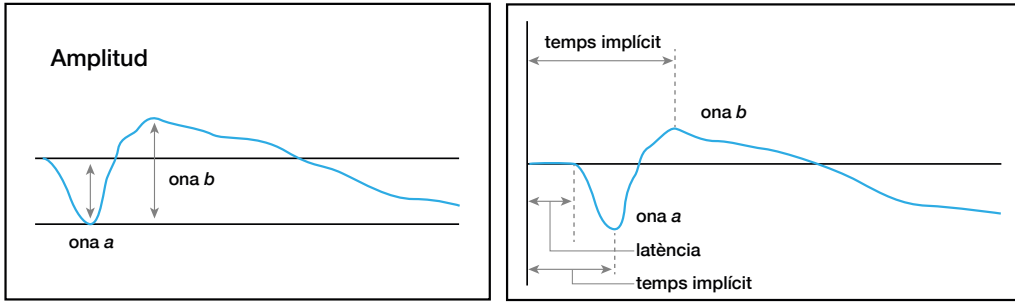
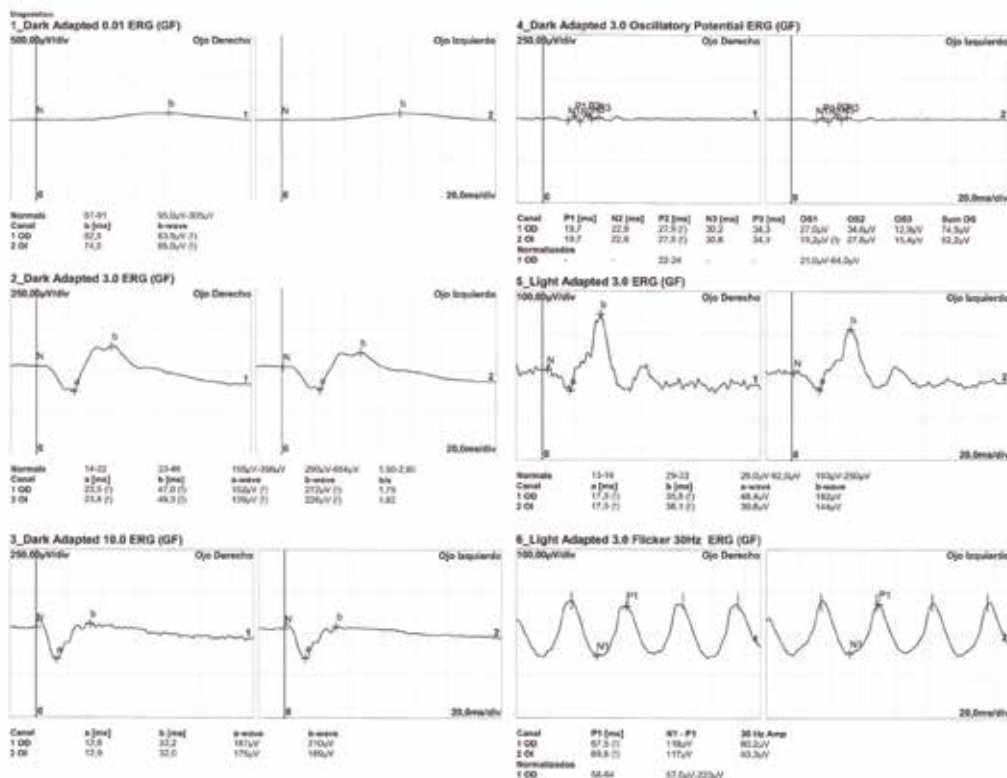


Figura 18. Esquema per a la valoració de les ones a i b en ERG flash.⁷⁶

dubtos perquè permet diferenciar la malaltia de *birdshot* de les coriocapil·laritis (síndrome de taques blanques evanescents, coroiditis plaçoide, coroiditis multifocal, serpiginosa...), en les quals s'afecta la retina externa (fotoreceptors/epiteli pigmentari de la retina) a diferència del BD.⁽⁷⁰⁾

Figura 19. Alteració dels temps de latència en un dels malalts de *birdshot* de l'estudi.

Les alteracions en l'ERG flash es produeixen només quan hi ha una afectació difosa de la retina; en malalties que només afecten la màcula aquest ERG pot ser normal. Per tant, en la malaltia de *birdshot* veurem una disminució de l'amplitud de l'ona a, un augment de la latència (inici de l'ona a) i un augment del temps implícit (temps que triga en aparèixer l'ona b).



En referència a la campimetria, en el cas de la malaltia de BD, la seva afectació inicial és d'un augment de la taca cega i escotomes arciformes que, si progressen, van reduint el camp perifèric fins a deixar un illot central en fases molt avançades. És una evolució campimètrica similar a la de la retinosi pigmentària.

Amb el tractament i també durant el curs evolutiu, les lesions coroidals van cicatritzant mentre que les lesions retinianes segueixen actives; per això, només es fa tractament quan comença a detectar-se un empitjorament del camp visual o quan hi ha edema macular. Aquesta repercussió funcional en el camp visual es produeix per l'afectació retiniana.

Com a objectiu del nostre estudi, doncs, pretenem incloure mitjançant la SS-OCT, una prova ràpida, incruenta i de fàcil interpretació que ajudi al control evolutiu de la malaltia

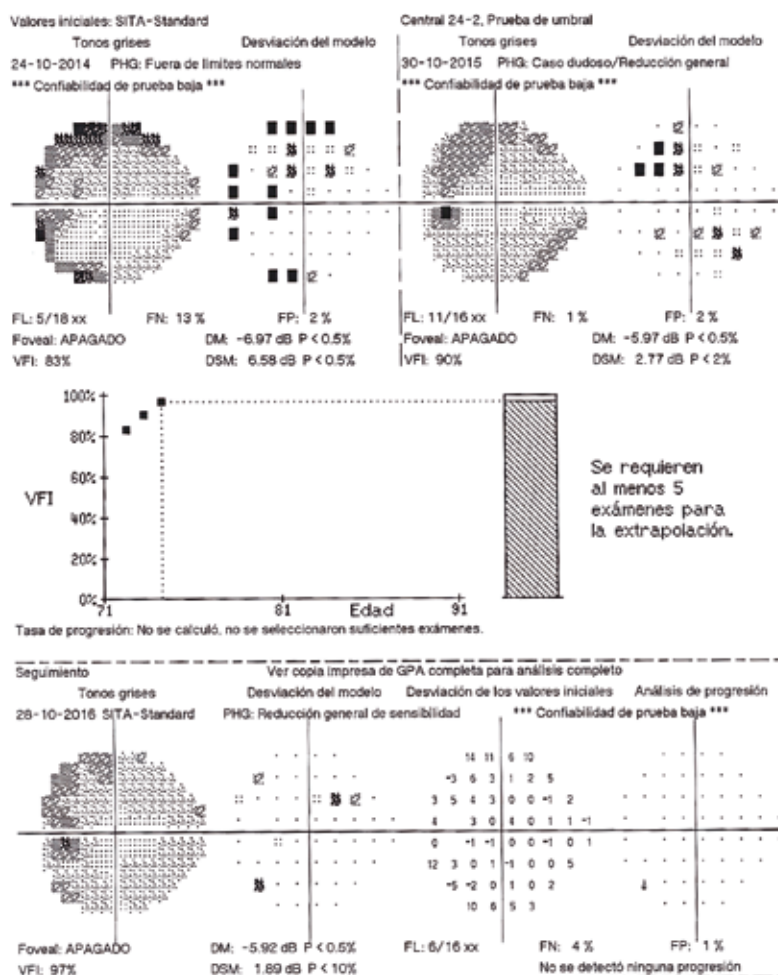
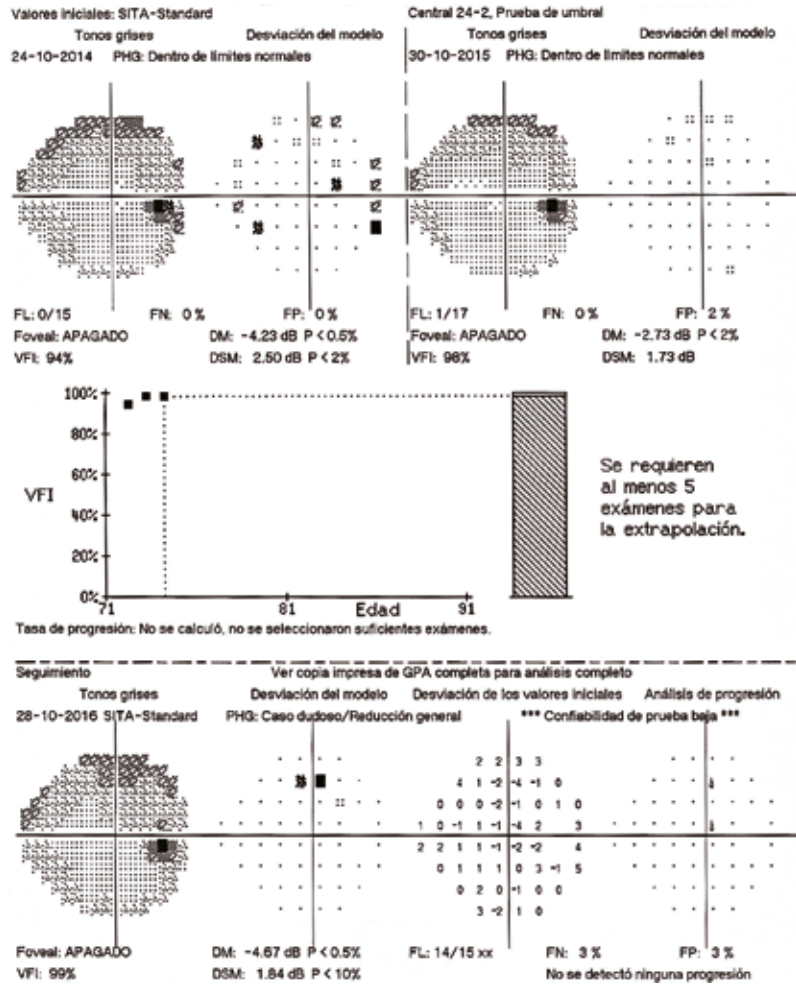


Figura 20. Evolució del CV d'un dels pacients amb birdshot amb bona resposta al tractament (ull esquerre).

Figura 20 (cont.).
Evolució del CV d'un dels pacients amb *birdshot* amb bona resposta al tractament (ull dret).



—complementant el camp visual, l'ERG i l'AVI—, mesurant de forma automàtica el gruix coroïdal. Amb aquesta tècnica, no és necessari dilatar la pupil·la i en pocs segons s'obtenen les imatges, la interpretació de les quals requereix una curta corba d'aprenentatge, sobre tot per a valorar les alteracions coroïdals.



2 Metodologia

- 2.1 Selecció de pacients
- 2.2 Proves realitzades
- 2.3 Processament de les dades

2.1

Metodologia

Selecció de pacients

Mida de la mostra

Estudi observacional i prospectiu realitzat en la Secció d'Uveïtis del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge, dels pacients diagnosticats de coroiditis estromal primària (63 pacients): per síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada 42 pacients, per oftàlmia simpàtica 5 pacients, per corioretinopatia en perdigonada 16 pacients; i 21 voluntaris sans com a grup control.

Obtenció i processament de les dades

Tots els pacients i els controls varen ser diagnosticats i controlats en la secció d'uveïtis. El doctorand va avaluar en cada un d'ells els criteris d'inclusió i exclusió. A aquells elegibles per participar a l'estudi, els va explicar la tècnica de la SS-OCT i com aquesta nova tecnologia (ja incorporada rutinàriament en el servei per altres patologies) podria ser de gran aportació per a l'estudi de la seva malaltia en particular (veure aspectes ètics).

Criteris d'inclusió

Els establerts en la literatura per a fer el diagnòstic de les malalties avaluades (pàgines 38-39 per la síndrome de VKH i pàgina 49 per la corioretinopatia en perdigonada). Pel diagnòstic del tipus d'uveïtis que tenia cada pacient en els controls es va

seguir la classificació segons els criteris del *International Uveitis Study Group*.⁽⁴²⁾

Criteris d'exclusió

Per a totes les persones incloses, tant voluntaris com malalts: història de cirurgia o patologia ocular prèvies, miopia o hipermetropia superior o igual a 3 diòptries,^(29,43) malaltia sistèmica diferent a l'estudiada, hipertensió arterial, dislipèmia, exploració ocular que indiqui que durant el temps que duri l'estudi hi ha risc de desenvolupar una cataracta que requereixi cirurgia.

Basant-nos en l'experiència d'altres estudis^(29,36,43,44) amb l'EDI-OCT —que suggereixen que el gruix coroïdal podria variar en miopies o hipermetropies elevades, i que la pressió sanguínia té variacions diürnes que també el podrien modificar—, es van excloure els pacients amb errors refractius ≥ 3 diòptries. Per altra banda, es mesurava la pressió arterial en cada visita prèvia a la realització de la SS-OCT i totes les exploracions es varen realitzar al matí.

El grup control eren voluntaris sans, treballadors de l'hospital, de sexe i edats similars al grup de malalts estudiat amb els mateixos criteris d'exclusió.

L'obtenció de les dades per l'estudi va començar al desembre del 2013 i es va tancar l'abril del 2016 (29 mesos de durada), tot i que se segueix fent en l'actualitat.

Considerant que la síndrome de VKH té un comportament i unes característiques anatòmiques diferents si es tracta de l'inici de la malaltia o d'un malalt que ha iniciat el tractament fa més de 3 mesos, els pacients diagnosticats de VKH es varen dividir en dos grups: aguts (els diagnosticats en el moment d'introduir les dades) i crònics o convalescents (els que feia 3 mesos o més que havien començat el tractament). Dins del grup de pacients crònics o convalescents es va diferenciar els que no havien requerit tractament en l'últim any, etiquetant-los com a curats, i els que requerien tractament per evitar recidives, que es van anomenar recidivants.

En quant a la malaltia de *birdshot*, considerant que es tracta d'una malaltia crònica de llarga evolució, el diagnòstic de

la malaltia havia de ser recent, inferior a 7 anys, per poder considerar que estava en fase activa.

Es va definir com a activa quan hi havia signes d'inflamació demostrats amb l'angiografia fluoresceínica o el verd d'indocianina, i/o progressió dels defectes campimètrics; i quiescent quan no hi havia signes d'activitat inflamatòria i el camp visual era estable.

Degut a que l'AVI i el camp visual (CV) són els mètodes més utilitzats pel control evolutiu del *birdshot*, es va comparar l'evolució de les alteracions qualitatives i quantitatives obtingudes amb la SS-OCT amb l'evolució d'aquests tests per veure si hi havia correlació entre les exploracions complementaries estàndard i la SS-OCT.

Es registraven les característiques demogràfiques de cada pacient abans de l'exploració oftalmològica complerta i posteriorment es feia la SS-OCT. Es feia una AVI en el moment del diagnòstic i en els casos ja diagnosticats, sempre que se sospitava una recidiva, ja sigui per l'existència d'inflamació a l'exploració (cèl·lules a càmera anterior i/o vitritis), pèrdua d'agudes visual, o bé augment del gruix coroidal al fer la SS-OCT superior a 50 μm , valor basat en la desviació estàndard que oferien altres estudis ^(22,33,36,37) per al gruix coroidal.

Amb l'AVI es pretenia comprovar si l'augment del gruix detectat amb la SS-OCT era degut a una veritable recidiva al confirmar o no signes d'inflamació amb el contrast.

2.2

Metodologia

Proves realitzades

Angiografia amb verd d'indocianina (AVI)

En el cas de la síndrome de VKH, l'AVI s'utilitzava com a exploració complementària en el diagnòstic i sempre que se sospitava que hi havia una recaiguda posterior. En la malaltia de *birdshot* s'acostuma a fer cada 6 mesos pel control evolutiu. En el nostre treball es va comparar el nombre de punts hipofluorescents (*hypospots*) en l'AVI feta a l'inici de l'estudi amb la del final per a determinar el curs de la malaltia, definint-la com a estable quan el nombre era similar, millora quan hi havia una franca disminució i empitjorament quan el nombre d'*hypospots* era superior al final de l'estudi.

Camp visual (CV)

En el cas del camp visual —exploració que en les patologies estudiades només es fa servir dins del protocol evolutiu de la malaltia de *birdshot*—, està comprovat que les lesions comencen a la perifèria progressant cap el centre. El canvis del CV inicial i final es varen comparar i es va definir com a considerant-lo *estable* si no hi havia canvis, *millora* si disminuïen els defectes inicials, i *empitjorament* quan aquests defectes augmentaven al final de l'estudi.

AVI i SS-OCT

En el cas de la malaltia de *birdshot* les lesions granulomatoses són molt petites i la traducció a nivell tomogràfic és difícil d'interpretar. Per a poder valorar la seva repercussió a nivell coroïdal, les imatges obtingudes amb l'AVI es varen acoblar a la SS-OCT per a poder-les avaluar conjuntament i poder veure si hi havia canvis coroïdals.

Mitjans utilitzats

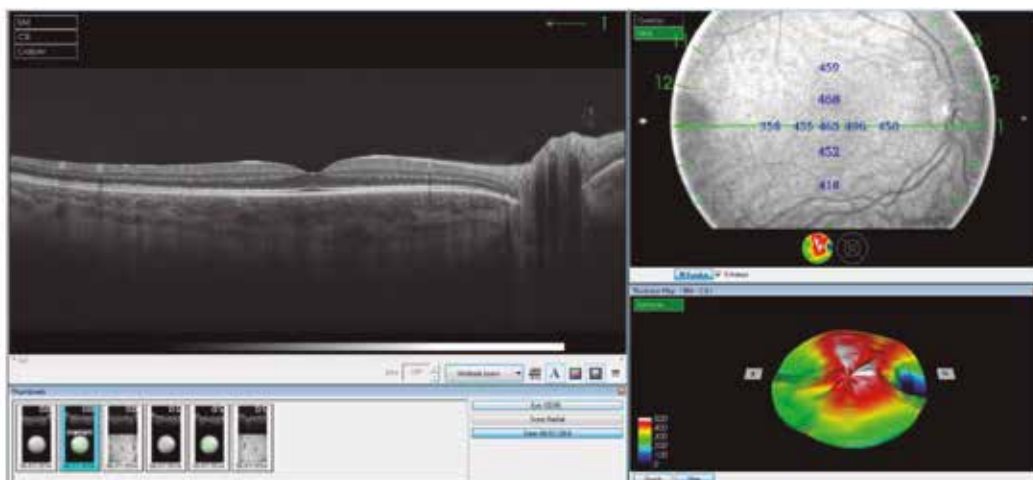
Per a l'exploració de tots els participants en l'estudi es va mesurar l'agudesa visual millor corregida amb l'escala de Snellen, el pol anterior, pressió intraocular i fons d'ull amb làmpada de fenedura, i l'angiografia amb verd d'indocianina amb la TRC-50 IX Retinal Camera, Topcon, Japan.

Pel control evolutiu de la malaltia de *birdshot* es va fer la campimetria computeritzada utilitzant el test 24-2 del campímetre Humphrey de Carl Zeiss Meditec, Dublin; i l'electroretinograma flash amb Electrophysiological diagnostic systems, Reti-system Roland Consult, Topcon, Japan.

L'OCT utilitzat en l'estudi va ser un prototipus amb la metodologia *swept-source*: el DRI OCT-1 Atlantis de Topcon Corporation, Tokio. Utilitza una longitud d'ona de 1050 nm i realitza més de 100.000 A-scans/segon amb 12 mm de longitud; la qual cosa permet obtenir una bona qualitat d'imatges del vitri, la retina, la coroïde i l'esclera amb una màxima extensió de teixit estudiat respecte a les altres OCT (12 mm enlloc dels 8 mm).

Anàlisi de les dades quantitatives.

El protocol d'adquisició de les imatges amb SS-OCT consistia en escanejar l'àrea macular d'ambdós ulls de cada pacient centrant la imatge en la fòvea. Amb el programa radial de 12 × 9 mm i el cub en 3D, s'aconseguien les mesures automàticament dels gruixos de la retina i de la coroïde. Els resultats obtinguts a nivell foveolar (SFCT- *subfoveal choroïdal thickness*) i el promig de les mesures obtingudes de la reixeta de l'àrea del ETDRS (figura 21) es recollien en un full d'Excel a on constaven els diferents gruixos obtinguts, la data de l'exploració, l'agudesa vi-



sual d'aquell dia (annexos 1, 2 i 3), i en l'apartat d'observacions s'anotava si hi havia hagut una recaiguda.

L'aparell valora els gruixos de 0 a 500 μm en una escala de colors sense tenir relació amb dades de normalitat, ja que no hi ha establertes dades normatives (imatge inferior dreta de la figura 21).

Anàlisi de les dades qualitatives

L'estudi qualitatiu de les alteracions estructurals de la retina i la coroide es va valorar amb el programa 2D de 12,0 mm horitzontal i radial. Les dades obtingudes es varen recollir en un full d'Excel per part del doctorand i d'altres dos oftalmòlegs (tots de forma independent), comparant posteriorment el resultat obtingut entre els tres.

Les tres capes vasculares de la coroide es van valorar amb el tall horitzontal centrat a fòvea.

La capa coriocalil·lar és la línia hiporreflectiva just per sota la línia hiperreflectiva que correspon a l'EPR (epiteli pigmentari de la retina). En condicions normals la coriocalil·lar és intermitent i difícil de percebre segons la nostra experiència i també segons altres autors.⁽³⁴⁾

La capa de Sattler està formada per vasos de menys de 80 μm de diàmetre i la de Haller de més de 80 μm .

Figura 21.

Imatge obtinguda amb SS-OCT en un dels nostres pacients de l'estudi: a l'esquerra, secció tomogràfica de retina i coroide; a la dreta superior, retinografia en blanc i negre i reixeta ETDRS amb els gruixos corioidals; a l'inferior dreta, colors normatius segons els gruixos obtinguts.

Varem considerar que hi havia pèrdua parcial de la coriocal·lular o de la Sattler quan la seva longitud era inferior al 50 % de la llargària total de la tomografia (12 mm); tot i que en l'estudi de Dusheng Li diferencien en pèrdua lleu, moderada i greu, segons sigui del 25-50 % del total, 50-75 % o superior al 75 % respectivament.

La capa de Haller es considera conservada si es veu algun vas gran, i abolida si no hi ha cap vas gran en tota la imatge horitzontal.

La descripció de les diferents alteracions qualitatives valorades s'ha inclòs en l'apartat de resultats de cada patologia, amb les imatges corresponents.

Anàlisi de les recaigudes

Es considerava que un augment del gruix coroïdal corresponia a una recaiguda posterior quan aquest engruiximent anava associat a pèrdua de visió (excloent-ne altres causes) o bé quan l'augment era superior o igual a 50 μm , havent també signes d'inflamació en l'angiografia amb verd d'indocianina. Es va decidir agafar les 50 μm com a tall, quan no hi havia pèrdua de visió, perquè corresponia al promig de les desviacions estàndard publicades en diferents estudis que mesuraven el gruix coroïdal.^(21,22,31,36)

Protocol de visites

En tots els casos es va fer una SS-OCT basal —a l'incloure el pacient a l'estudi— i en les successives visites, que es varen fer seguint la pauta de control personalitzada en cada cas; és a dir, depenent de si es tractava d'un voluntari, un BD o un VKH.

En els subjectes del grup control es va fer una sola determinació valorant el gruix coroïdal subfoveal i el gruix promig de la reixeta de l'ETDRS.

En la malaltia de *birdshot* es va fer un mínim d'una mesura cada 6 mesos en els casos quiescents (tres determinacions: basal, 6 i 12 mesos) i, en els casos actius, es va fer en funció del grau d'inflamació segons les exploracions realitzades.

En la síndrome de VKH, en els casos aguts i recidivants, es va realitzar la SS-OCT amb una cadència personalitzada, en fun-

ció de la variació en els resultats de les exploracions següents: millor agudesa visual corregida amb optotipus d'Snellen, biomicroscopia amb làmpada de fenedura, pressió intraocular, fons d'ull, angiografia amb verd d'indocianina i de la mateixa SS-OCT. D'aquesta manera es van controlar l'evolució i resposta al tractament

En el cas dels pacients curats es va realitzar la SS-OCT cada 6 o 12 mesos segons els resultats obtinguts: si el gruix es trobava en la franja normativa es feia el control anual (seguint, per altra banda la pauta de control d'aquests malalts que es feia abans de l'estudi); si el gruix coroidal era superior al normatiu i el pacient estava asimptomàtic es feia el control en 6 mesos, i si hi havia símptomes que suggerien possible recaiguda es feia angiografia amb verd d'indocianina i el control segons la gravetat dels símptomes reportats.

2.3

Metodologia

Processament de les dades

Un cop calculat de forma automàtica pel dispositiu de l'aparell el gruix coroïdal subfoveolar i els gruixos de la reixeta de l'ETDRS, el doctorand va introduir els resultats en fulls de càlcul Excel per a les alteracions quantitatives i qualitatives de cada malaltia estudiada. Així, el doctorand va poder comparar els gruixos en l'evolució de cada pacient per valorar la resposta al tractament, les recidives o el grau d'atròfia coroïdal segons el cas, i l'evolució de les alteracions qualitatives.

Els resultats obtinguts en el grup control es van comparar amb el grup d'estudi i amb els resultats publicats en població sana, però mesurats manualment amb la mateixa SS-OCT.⁽³⁰⁾

El gruix retinià dels voluntaris no es va mesurar ja que és una dada que ja ha estat estudiada des de la introducció de les primeres OCT i no hi havia cap raó per a pensar que el gruix retinià dels nostres voluntaris hagués de ser diferent al publicat.

Anàlisi estadístic

Es va realitzar un anàlisi descriptiu amb el càlcul de les mesures del valor central (mitjana i mediana) i de la dispersió —desviació estàndard (DE) i rang interquartil (RIQ)—. Per les variables quantitatives es va utilitzar la t de Student o la U de Mann-Whitney, segons es va creure més apropiat. Es varen considerar valors de $p < 0,05$ significatius. Tots els

anàlisis es varen realitzar amb el software Minitab 17.3.1 (Minitab, Inc.State College, Pennsylvania, USA).

En el cas del grup de pacients amb VKH crònic, al tenir una mostra més gran, es va fer un estudi estadístic més exhaustiu. Es va analitzar el número de brots identificats al llarg de les visites recollides i la seva associació amb el gruix coroïdal final, així com amb l'agudesa visual. Mitjançant un model lineal d'efectes mixtes es va analitzar l'associació entre el gruix i l'agudesa visual i entre el gruix i el tipus d'evolució (curació/recidiva). Igualment es va estudiar l'associació entre la diferència de gruix basal i final i la diferència de l'agudesa visual basal i final mitjançant la correlació de Spearman en conjunt i en funció de l'evolució. Finalment, es va estimar un mode lineal prenent la diferència de gruix basal i final com a variable dependent i la diferència de l'agudesa visual i l'evolució, com a variables independents.

Es va analitzar mitjançant un test de Wilcoxon la mediana de la diferència del gruix coroïdal subfoveolar basal i final en els pacients amb 0 brots i els pacients amb 1 o més brots.

Per analitzar les alteracions qualitatives dels VKH crònics es va comparar el número d'alteracions basals respecte el nombre d'alteracions finals mitjançant el test exacte de Fisher de cadascuna de les alteracions. Altrament es va descriure el percentatge de pacients amb una alteració «crònica» (alteració present tant a la visita basal com a la final) i el percentatge de pacients amb alteració *de novo* (alteració present a la visita final i no a la visita basal).

Finalment es va comparar la mitjana basal del gruix coroïdal subfoveolar amb la mitjana del gruix de la reixeta mitjançant el test *t*. Es va fer una anàlisi de subgrups per curats/recidivants.

El sentit exploratori de les anàlisis suggereix una lectura cautelosa dels resultats. La significació estadística es va fixar a un nivell de probabilitat $< 0,05$. El paquet estadístic que es va utilitzar per realitzar el tractament de les dades i la seva anàlisi estadística va ser el R versió 3.2.2 per a Windows.

Aspectes ètics

Aquest projecte és de tipus observacional i prospectiu. Donat que l'OCT tipus *swept-source* s'està utilitzant habitualment a la pràctica clínica en el nostre centre i no és un procediment invasiu, es va considerar l'exempció del consentiment informat en el cas dels pacients participants. En el cas del control històric amb voluntaris sans, tots ells treballadors del centre, es va sol·licitar un consentiment informat verbal.

Les dades clíniques dels pacients i voluntaris sans es van dissociar de les dades identificables, garantint d'aquesta manera la protecció de les dades personals dels subjectes font, d'acord amb la legislació vigent (LOPD 15/1999). Les dades clíniques dels pacients deriven del fitxer de pacients de l'Hospital Universitari de Bellvitge (SAP), base de dades assistencial que està registrada a l'Autoritat Catalana de Protecció de Dades (ACPD) per finalitats assistencials i de recerca. Igualment, el fitxer de voluntaris sans és una base de dades codificada i d'accés restringit.

Aquest projecte ha estat avaluat i autoritzat pel CEIC de l'Hospital Universitari de Bellvitge (número de referència PR204/14). L'equip investigador ha respectat els principis que figuren a la declaració de Hèlsinki (Fortaleza, 2013).



3 Resultats

- 3.1 Coroiditis estromals primàries
- 3.2 Corioretinopatia en perdigonada
- 3.3 Síndrome de VKH
- 3.4 Gruix coroïdal en *birdshot* y VKH
- 3.5 Casos clínics destacables

3.1

Resultats

Coroïditis estromals primàries

Dels 63 pacients amb coroïditis estromal primària diagnosticats i controlats en el Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge, es van incloure de forma prospectiva: 12 pacients (24 ulls), dels 16 amb BD; 34 pacients (68 ulls), dels 42 VHK —9 pacients (18 ulls) eren aguts i 25 (50 ulls) crònics—; i 17 controls (34 ulls). No es va incloure cap pacient dels 8 amb oftàlmia simpàtica perquè al començar l'estudi no n'hi havia cap de recent diagnòstic o be no complien els criteris d'inclusió establerts.

Els pacients exclosos tenien patologia sistèmica o ocular associades (veure criteris d'exclusió).

No hi havia diferències estadísticament significatives en l'edat mitja entre els VKH i els controls ($p=0,328$), entre els VKH aguts i els crònics ($p=0,2531$), ni tampoc en el sexe ($p=0,775$), entre els grups estudiats i el grup control.

Tots els pacients es van avaluar durant un mínim de 12 mesos. Els BD entre 12 i 15 mesos (promig 14 mesos), els VKH aguts durant 2 anys (entre 6 i 24 mesos, promig de 12,5 mesos) i els crònics/convalescents durant 3 anys (de 6 a 36 mesos, promig de 29 mesos).

Taula 2. Dades demogràfiques de les coroïditis estromals primàries de l'estudi.

	Controls (n=17)	BD (n=12)	VKH (n=34)		P
			Aguts (n=9)	Crònics (n=25)	
Sexe, n (%)					
Masculí	5 (29,4)	4 (33,3)	3 (33)	10 (38,5)	P=0,775
Femení	12 (70,6)	8 (66,6)	6 (66)	16 (61,5)	
Edat, anys					
Mediana (Q1Q3)	49 (24-76)	49(36-73)	40 (37-53)	45 (38-57)	P=0,328
Mitja (DE)	49 (15)	50 (11)	40 (15)	46 (13)	P=0,2531
Ètnia					
Caucàsica	17 (100)	12 (100)	19 (100)	21 (80,7)	
Hispana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	
Asiàtica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Africana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	

3.2

Resultats

Corioretinopatia en perdigonada

En la malaltia en perdigonada, el diagnòstic s'havia fet feia menys de 7 anys i, per tant, els pacients es trobaven en les fases inicials o mitges de la malaltia (figura 16).

Dels 12 pacients, en 8 la malaltia estava activa (66,7%) i en 4 quiescent (33,3%); 9 pacients (75%) van necessitar tractament durant tot l'estudi, els altres 3 encara no havien estat tractats al finalitzar l'estudi. Tots els casos eren HLA A29 +.

Dels 12 pacients, 8 eren dones (66,6%) i 4 eren homes (33,3%), amb 1 a 7 anys d'inici de la malaltia —mitjana i desviació estàndard de 3,6 (2,3) anys—. L'edat mitjana fou de 49 anys (36-73 anys).

Anàlisi de les dades qualitatives

Basant-nos en les descripcions del treball de Keane PA⁽³⁸⁾ descriuim les alteracions que vàrem trobar en el nostre estudi:

Alteracions qualitatives retinianes

- 1) Aprimament o pèrdua de l'arquitectura (figura 22).
- 2) Disrupció focal de l'el·lipsoide (figura 23).
- 3) Pèrdua generalitzada de l'el·lipsoide (figura 24).
- 4) Focus hiperreflectius de la retina externa (figura 25).

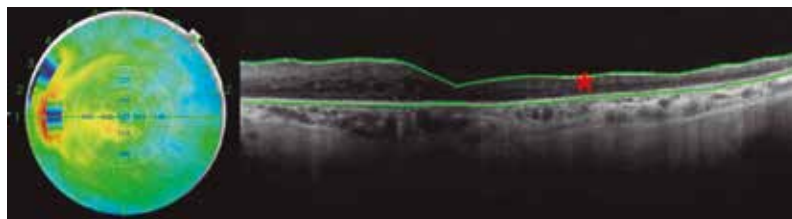
- 5) Cists intraretinians (figura 26).
- 6) Fluid subretinià (figura 27).
- 7) Engruïment de la hialoide (figura 28). En el pacient mostrat a la figura l'engruïment de la hialoide es va autolimitar tal i com es veu en la SS-OCT de l'últim control.

Taula 3. Característiques clíniques dels pacients amb BD.

Pacient	Ètnia	Sexe	Edat	Any Dx	HLA A29	Curs evolutiu	Tractament
1	caucàsic	H	56	2012	+	quiescent	no
2	caucàsic	H	55	2012	+	actiu	PDN, CsA, MFM
3	caucàsic	H	43	2013	+	actiu	PDN, MFM
4	caucàsic	D	73	2010	+	actiu	PDN, CsA, MFM
5	caucàsic	D	64	2012	+	actiu	PDN, CsA, MFM
6	caucàsic	D	52	2013	+	quiescent	no
7	caucàsic	H	38	2011	+	quiescent	PDN, M-FM, CsA, Influx
8	caucàsic	D	48	2006	+	quiescent	PDN, CsA, MFM
9	caucàsic	D	43	2011	+	actiu	PDN, CsA, MFM
10	caucàsic	D	51	2008	+	actiu	DXM iv, MFM
11	caucàsic	D	41	2014	+	actiu	PDN, MFM
12	caucàsic	D	36	2014	+	actiu	no

H: home; D: dona; Dx: diagnòstic; tractament rebut durant tot el curs de la malaltia (77): PDN: prednisona; CsA: ciclosporina; MFM: micofenolat de mofetil; Influx: infliximab; DXM iv: dexametasóna intravítrea.

Figura 22.



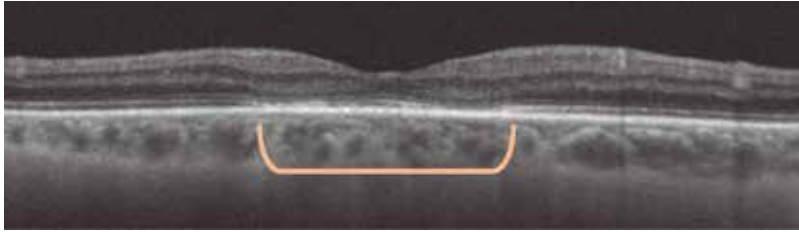


Figura 23.

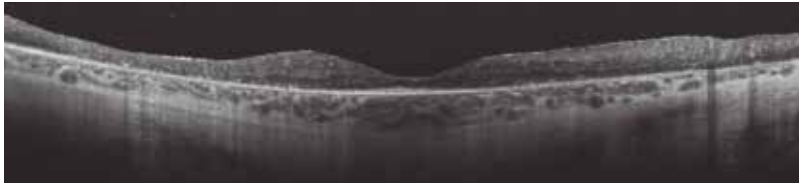


Figura 24.

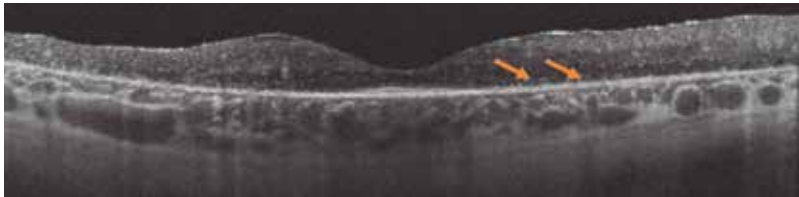


Figura 25.

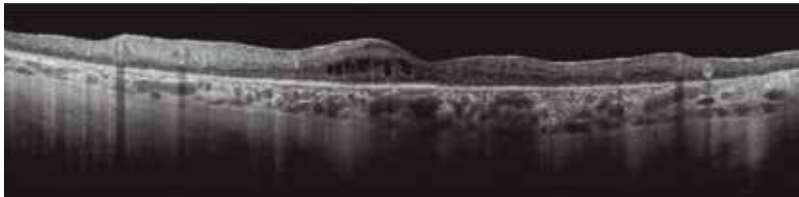


Figura 26.

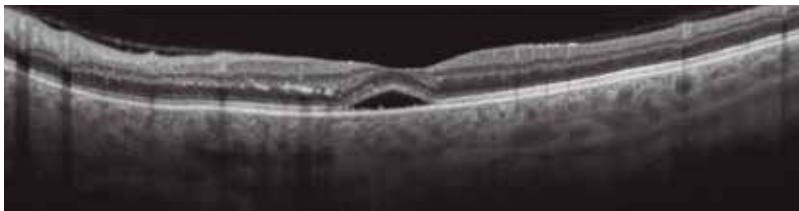


Figura 27.

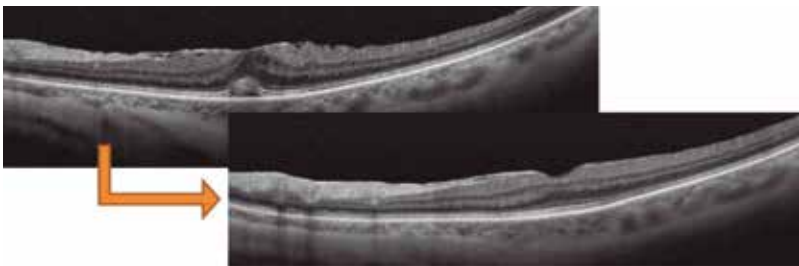


Figura 28.

Alteracions qualitatives a coroide

- 1) Aprimament de la capa de Sattler (figura 29).
- 2) Aprimament generalitzat (figura 30).
- 3) Focus hiperreflectius (figura 31).
- 4) Despigmantació focal (figura 32): fa que la llum arribi amb més intensitat a l'esclera.
- 5) Espai supracoroïdal hiporelectiu (figura 33): línia hiporelectiva entre coroïde i esclera.
- 6) Pèrdua del patró vascular (figura 34): no s'hi observen les imatges arrodonides amb centre hiporelectiu, corresponents a la llum vascular de les capes de Sattler i Haller.
- 7) Fibrosi estromal (figura 35): zona compacte hiperreflectiva corresponent a la capa d'Haller. La fibrosi present col·lapsa la imatge dels grans vasos d'aquesta capa.

Les alteracions qualitatives retinianes observades en l'inici i el final de l'estudi per ordre d'incidència varen ser: punts hiperreflectius en retina externa (50 % vs. 50 %), aprimament o pèrdua de l'arquitectura (41,6 % vs. 45,8 %), pèrdua focal de la capa el·lipsoide (29 % vs. 29 %), engruïment de la hialoide

Figura 29.

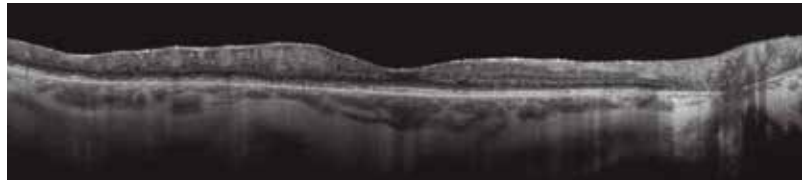


Figura 30.

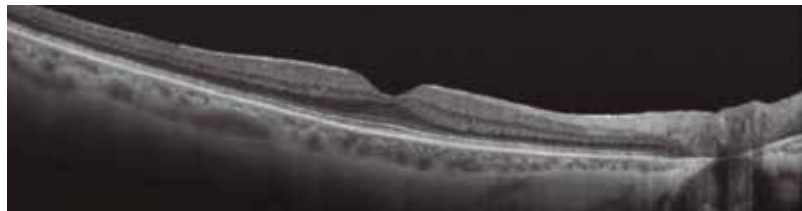


Figura 31.



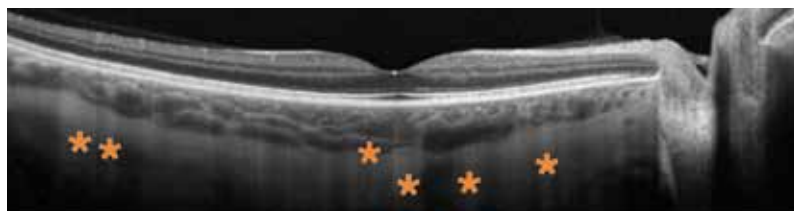


Figura 32.

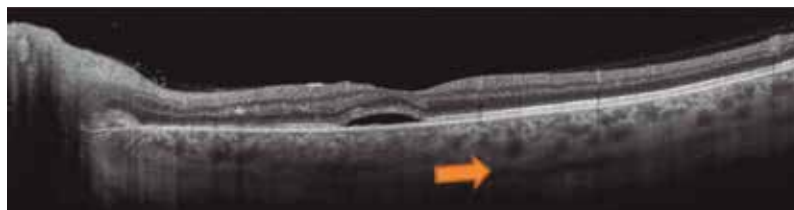


Figura 33.

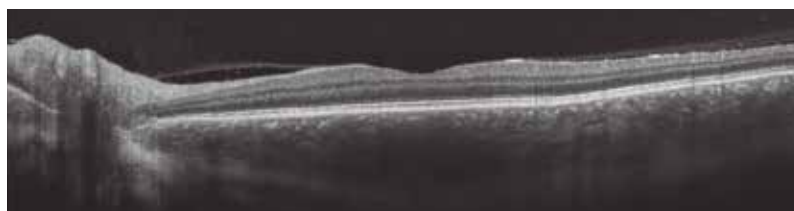


Figura 34.

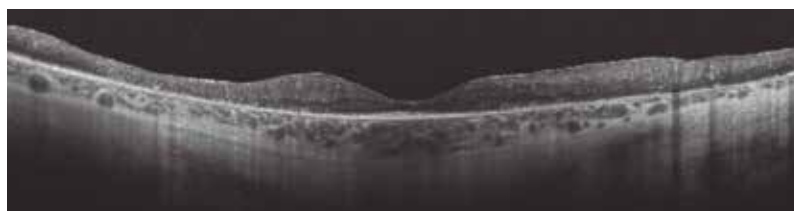


Figura 35.

(16,6 % vs. 8,3 %), cists intraretinians (12,5 % vs. 4,2 %), pèrdua generalitzada de l'el·lipsoide (12,5 % vs. 12,5 %), i fluid subretinià (8,5 % vs. 0 %), com es mostra a la taula 4.

Les alteracions qualitatives coroïdals observades en l'inici i el final de l'estudi per ordre d'incidència varen ser (taula 5): aprimament de la capa de Sattler (58,3 % vs. 58,3 %), aprimament generalitzat (54 % vs. 45,8 %), focus hiperreflectiu (41,6 % vs. 41,6 %), despigmentació focal (33,3 % vs. 33,3 %), espai supracoroïdal hiporelectiu (29,1 % vs. 25 %), fibrosi estromal (20,8 % vs. 20,8 %), i pèrdua del patró vascular (16,6 % vs. 41,6 %).

Anàlisi de les dades quantitatives (annex 4)

Alteracions quantitatives retinianes

El gruix retinià mesurat promig és de $248,92 \pm 51 \mu\text{m}$ a l'inici de l'estudi i de $233,91 \pm 40$ al final, un aprimament no significatiu ($p = 0,08$).

Taula 4. Percentatge d'alteracions qualitatives retinianes a l'inici i final de l'estudi dels malalts amb «birdshot».

Característica	Inici (%)	Final (%)
Aprimament o pèrdua de l'arquitectura	41,6	45,8
Disrupció focal de l'el·lipsoide	29	29
Pèrdua generalitzada de l'el·lipsoide	12,5	12,5
Punts hiperreflectius retina externa	50	50
Cists intraretinians	12,5	4,2
Fluid subretinià	8,3	0
Engruiximent de la hialoide	16,6	8,3

Taula 5. Percentatge d'alteracions qualitatives de coroide a l'inici i final de l'estudi dels malalts de «birdshot».

Característica	Inici (%)	Final (%)
Aprimament de la capa de Sattler	58,3	58,3
Aprimament generalitzat	54	45,8
Focus hiperreflectius	41,6	41,6
Despigmentació focal	33,3	33,3
Espai supracoroïdal hiporelectiu	29,1	25
Pèrdua del patró vascular	16,6	41,6
Fibrosi estromal	20,8	20,8

Es considera que el gruix retinià promig en persones sanes és de $225,3 \pm 17$.⁽⁷⁶⁾

Tres dels pacients varen presentar una reducció del gruix superior a 50 μm .

Alteracions quantitatives coriodals

El gruix coroïdal subfoveal promig va ser de $259,30 \pm 64 \mu\text{m}$ en els *birdshot* i de $290 \pm 71 \mu\text{m}$ en els voluntaris sans o controls ($p = 0,036$).

Taula 6. Taula comparativa de gruixos de coroides (μm) en «birdshot» i controls.

	Casos BD	Controls	P
Àrea foveal	259,3 \pm 64	290 \pm 71	0,036
Total ETDRS	244,5 \pm 67	276,7 \pm 69	0,029

BD: malaltia de *birdshot*, ETDRS: àrea macular de la reixeta del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. P calculada amb *t* de Student (distribució normal comprovada amb test de Shapiro Wilk).

El gruix promig de la reixeta ETDRS va ser de 244,50 \pm 67 μm en els BD en front de 276,70 \pm 69 μm en els controls ($p = 0,029$).

Valorant els gruixos coroidals per grups d'edat, la tendència a aprimar-se la coroides amb l'edat, descrita en la població sana no es veu en la corioretinopatia en perdigonada del nostre estudi,⁽⁴⁰⁾ tot i que la coroides del BD sí que es més prima que la de la població sana (diferència estadísticament significativa).

Taula 7. Taula de gruixos coroidals (μm) per grups d'edat en BD versus controls.

Edat	Promig reixeta ETDRS		Gruix subfoveal	
	Controls	<i>Birdshot</i>	Controls	<i>Birdshot</i>
21-40	290,1 \pm 58,9	221,71 \pm 48,7	305,18 \pm 65	233,75 \pm 50
41-60	285,3 \pm 79	263,65 \pm 72,7	299,77 \pm 78,5	276,1 \pm 69
> 60	230,9 \pm 43	216,69 \pm 42,28	249,2 \pm 56	230,6 \pm 50,6

Valorant els gruixos a l'inici i al final de l'estudi dels BD versus els controls, els gruixos inicials estaven en el límit de la significança estadística mentre, que al final de l'estudi eren significativament més primers (taula 8).

Diferenciant els casos quiescents dels actius, en els casos quiescents el gruix subfoveal promig va ser de 277,80 \pm 84 μm a l'inici i de 276,88 \pm 82 al final ($p = 0,743$). El gruix promig de l'ETDRS va ser de 258,44 \pm 98 μm a l'inici i de 257,79 \pm 92 al final ($p = 0,903$).

Taula 8. Taula comparativa dels gruixos inicials i finals entre «birdshot» i controls.

		Control, μm μ (DE)	Casos, μm μ (DE)	P
SFCT	Inici	290 (71)	256 (73)	0,068
	Final		249 (69)	0,025
Total reixeta ETDRS	Inici	277 (69)	241 (75)	0,056
	Final		236 (69)	0,024

μm : micròmetres. μ : mitjana. DE: desviació estàndard. SFCT: *subfoveal choroidal thickness*. ETDRS: *early treatment diabetic retinopathy study*.

En els casos actius, el gruix subfoveal promig era de $261,14 \pm 53 \mu\text{m}$ a l'inici i de $249,14 \pm 48 \mu\text{m}$ al final ($p=0,174$), mentre que el promig de la reixeta a l'inici era de $246,98 \pm 98 \mu\text{m}$ i de $237,75 \pm 44 \mu\text{m}$ al final ($p=0,262$).

Per tant, en els casos actius hi ha una tendència més marcada a aprimar-se la coroides encara que no és estadísticament significativa.

Correlació entre CV, AVI i SS-OCT (taula 9)

Les troballes entre aquestes tres tècniques diagnòstiques es varen poder correlacionar perfectament en 7 dels 12 pacients (58%). Dels 5 pacients amb discordança entre el CV, l'AVI i la SS-OCT, la discrepància es trobava en les mesures de la SS-OCT en 4 pacients (tots tenien mesures diferents en ambdós ulls) i l'altre pacient (pacient 2) tenia resultats no concordants amb les 3 tècniques (pitjor CV, AVI estable i millora del gruix amb la SS-OCT; és a dir, més aprimament).

No es va trobar correlació entre l'evolució de les 3 tècniques d'imatge i el fet de que els pacients fossin actius o quiescents; com tampoc es va trobar relació entre el fet d'estar rebent tractament o no.

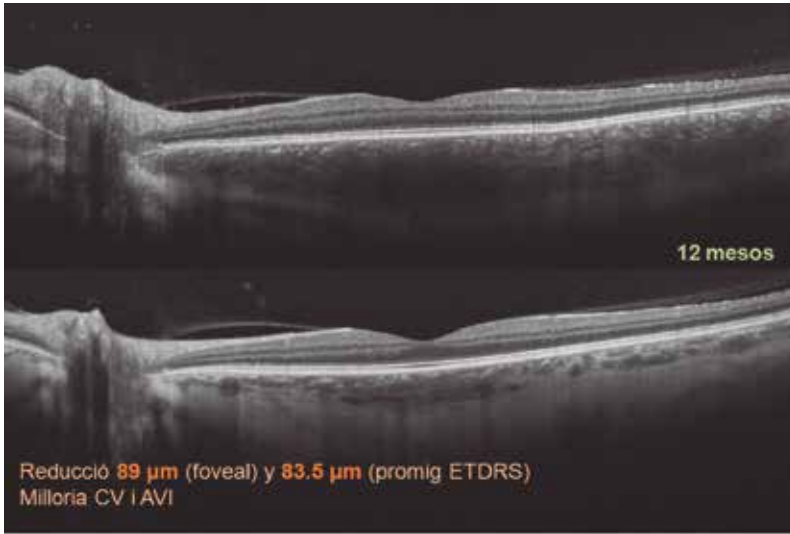
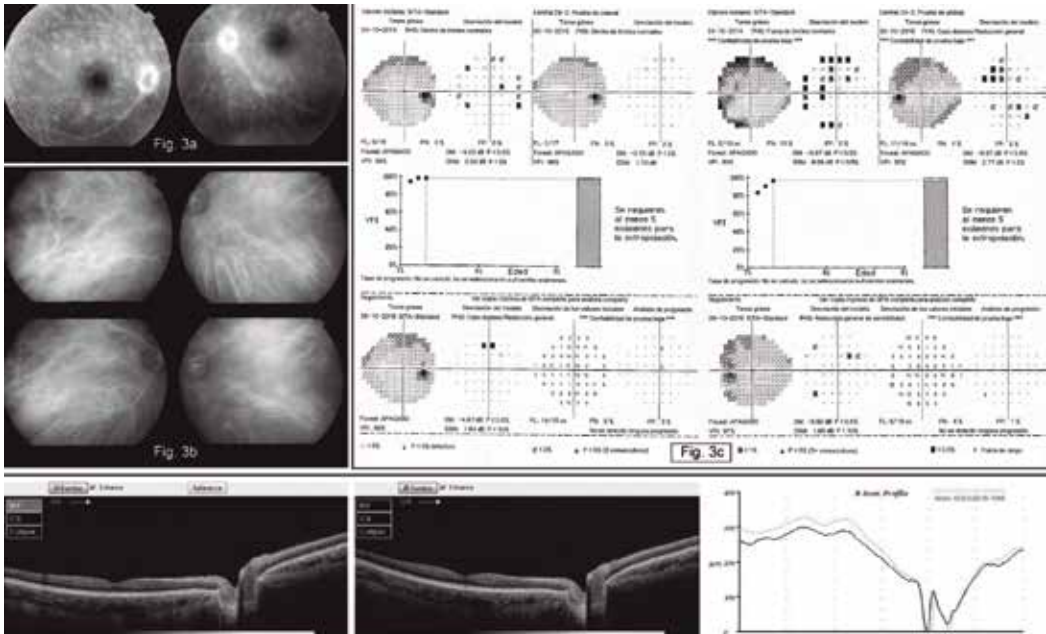


Figura 36. Aprimament evident del gruix coroidal als 12 mesos d'evolució d'un pacient amb BD. L'aprimament evident del gruix coroidal als 12 mesos concorda amb una millora del CV i de l'AVI, tal i com es veu en la següent figura; en la qual es veu que també es va produir un aprimament de l'ull dret (imatges de la SS-OCT i gràfic de gruixos coroidals).



Taula 9. Correlació entre agudesa visual, camp visual, AVI i SS-OCT en la BD.

Cas	AVmc basal		AVmc final			Camp visual		AVI	
	UD	UE	UD	UE		basal	final	basal	final
1	0,8	0,8	0,85	0,9	millor	def perif AU	millor	hipo UD	millor
2	1	0,6	0,4	CD 1,5m	pitjor	def perif AU	pitjor	hipo AU	=
3	1	1	1	1	=	def sup UE	millor	hipo AU	millor
4	0,8	0,3	0,7	0,65	millor	def sup AU	millor	hipo AU	millor
5	0,3	0,15	0,2	0,15	=	def perif AU	=	hipo AU	=
6	0,7	0,7	1	1	millor	def sup UE	=	hipo AU	millor
7	0,5	0,7	0,7	0,7	=	def perif AU	=	hipo AU	=
8	0,4	0,4	0,4	0,5	=	def perif AU	=	hipo AU	=
9	0,3	0,8	0,15	0,8	pitjor /=	def perif UD	millor	hipo AU	=
10	0,7	1	0,4	0,9	pitjor /=	def perif AU	pitjor/ millor	hipo AU	=/ millor
11	1	0,7	1	0,8	=	def perif UE	=	hipo UE	=
12	0,7	0,5	1	0,8	millor	def perif AU	millor	hipo AU	millor

AVmc: agudesa visual millor corregida, AVI: angiografia amb verd d'indocianina, dif subfov: diferència gruix subfoveolar, dif reixeta: diferència gruix reixeta, Tt: tractament, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AU: ambdós ulls, CD: conta dits, def perif: defectes perifèrics, def sup: defecte superior, hipo: *hypospots*, =: igual o estable.

Taula 9. Continuació.

Cas	Gruixos coroidals amb SS-OCT (basal menys final, μm)					FCB	Tt.
	Dif subfov UD	Dif subfov UE	Dif grid UD	Dif grid UE	final		
1	1	11	10,45	22,56	millor	Quiescent	No
2	13	7	0,33	3,22	millor	Actiu	Si
3	32	42	36,33	35,31	millor	Actiu	Si
4	18	23	6,8	15,33	millor	Actiu	Si
5	1	-1	-6	1,4	=	Actiu	Si
6	4	-2	0,5	-3	=	Quiescent	No
7	No valid	-2	No valid	9,4	=	Quiescent	Si
8	14	-10	10	1,4	millor / pitjor	Quiescent	Si
9	8	-6	6,1	-4	millor / pitjor	Actiu	Si
10	-53	89	-50,4	83,6	pitjor / millor	Actiu	Si
11	0	-5	4	-3	=	Actiu	Si
12	3	-7,2	4,6	-12	=/pitjor	Actiu	No

Al restar el gruix final de l'inicial, els resultats positius indiquen que la coroides basal era més gruixida que la final i per tant que hi havia hagut un aprimament i, inversament, els resultats negatius indiquen un engruiximent final de la coroides i, per tant, un empitjorament.

3.3

Resultats

Síndrome de VKH

Es varen recollir de forma prospectiva 9 pacients aguts i 25 pacients crònics durant els 3 anys de l'estudi: en els VKH aguts, amb una mitjana de 15,6 mesos i un rang de 8 a 29 mesos, i els pacients crònics, amb una mitjana de 29 mesos i un rang de 6 a 36 mesos. Diferenciant dins dels pacients crònics els recidivants dels curats, els recidivants es varen controlar durant un promig de 29 mesos (rang de 16 a 36 mesos), i els curats durant un promig de 25 mesos (rang de 6 a 35 mesos).

L'edat mitjana dels pacients va ser de 45,7 anys (desviació estàndard de 13 anys) en els pacients crònics, i de 40,4 anys (DE de 14,6 anys) en els pacients aguts ($p=0,2531$). No hi havia diferència estadísticament significativa entre els dos grups de VKH ni comparant-los amb el grup control, tampoc n'hi havia amb el sexe (taula 2).

Dels 9 pacients amb VKH agut, hi havia 3 dones (33%) i 6 homes (66%). Tots de raça caucàsica.

El diagnòstic de la malaltia es va fer entre 1er i el 21è dies d'inici dels símptomes i les mesures amb SS-OCT varen començar entre la 1a i la 4a setmanes de l'inici de la malaltia.

Des del punt de vista clínic, els símptomes de debut varen ser cefalea i visió borrosa en tots els casos, a més d'altres manifestacions com hiperestèsia de cuir pilós en 2 casos i hipoacúsia

Taula 10. Dades demogràfiques i clíniques de tots els pacients amb síndrome

Cas	Ètnia	Sexe	Edat	Evol.	Curs evol.	Dies fins Dx	Tipus VKH*	AVcc UD		AVcc UE	
								Inici	Final	Inici	Final
1	A	H	22	1,5	rec	180	I	CD/0.1	0,5	0.4/0.5	0,1
2	C	D	24	1,5	cronic	5	I	1	1	1	1
3	C	D	58	16	curat	120	I	0,4	1	0,5	0,9
4	A	H	60	8,5	cronic	60	I	0,6	0,6	0,8	0,7
5	C	H	26	1	curat	15	I	0,7	1	0,5	1
6	C	D	55	0	agut	14	I	0,65	1	0,85	1
7	A	D	40	8	curat	5	C	0,05	0,7	0,4	0,45
8	C	D	38	3	curat	4	I	CD 3m	1	CD 1m	1
9	C	H	39	7	curat	30	C	0,3	0,8/0,9	0,5	1
10	C	D	69	18,5	rec	7	I	0,2	0,5	CD ½m	0,5
11	C	D	58	19	cronic	10	C	0,3	0,7	0,6	0,8
12	C	D	40	12,5	curat	12	I	0,5	1	0,5	1
13	C	D	53	0	agut	7	I	0,2	1	0,4	1
14	C	H	15	0	agut	15	I	0,6	1	0,8	1
15	C	D	35	1	curat	15	I	0,15	0,8	0,6	1
16	C	D	40	0	agut	21	C	0,3	1	0,1	1
17	C	D	37	0	agut	7	I	0,3	0,6	0,7	0,7
18	C	D	32	3	curat	4	I	CD 2m	0,8	CD 1m	1
19*	C	H	48	14	curat	21	I	0,15	1	1	1
20	H	H	42	13	curat	60	I	0,6	1	0,3	1
21	C	D	34	10	curat	7	I	0,8	1	0,8	1
22	C	D	64	1	curat	7	I	0,7	0,8	0,4	0,6
23	C	D	52	7	curat	60	I	0,4	1	0,3	1
24*	H	D	48	12	rec	25	I	0,3	0,6	0,3	0,4
25	C	D	59	14	curat	90	I	0,9	1	0,9	1
26	C	D	41	14	curat	3	I	0,3	1	0,05	1
27	C	H	52	14	curat	4	I	0,4	1	0,5	1
28*	H	H	28	4	curat		I	0,1		0,1	

Ètnia: C: caucàsic, A: africà, H: hispànic. Sexe: D: dona, H: home. Evol.: anys d'evolució. Curs evol.: curs evolutiu, rec: recidivant. Dx: diagnòstic. Tipus VKH: C: complet, I: incomplet. AVcc: agudesa visual amb correcció, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AU: ambdós ulls, CD: compte dits, MM: moviment de mà, NPL: no percepció de llum.

* Pacients exclosos.

de VKH controlats a la secció d'uveïtis de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

Tipus Uveïtis		Tractament			Complicacions
Inici	Final	Cort.	Imm.	Biol.	
PUG AU	DE, H-EPR, SG	1	0	0	Cat AU, MER UE
UAg AU rec	DE, SG	1	1	1	Cat UD
UAg AU rec	DE, H-EPR macular, SG.	1	0	0	no
UA AU, acuf, cef, vert	H-EPR UD	1	1	0	no
DRs AU, cef	DE, H-EPR UE, SG periferic.	1	0	0	no
papilitis AU, DR UE	FU normal	1	0	1	no
DRs, papilitis AU	DE, H-EPR, SG, UA rec	1	1	0	sinequias post AU
DRs AU	H-EPR macula, SG	1	0	0	no
PUG AU, DRs	SG, H-EPR macula, DF	1	0	0	no
DRs, papilitis AU, cef, PAVB	SG, APP, DE, H-EPR macuar	1	1	0	Cat AO, EMQ AU
PUG AU	FU normal, UA rec	1	0	0	Cat, glaucoma AO
DRs, PUG AU	SG, DE, UA rec	1	0	0	glaucoma
Pug, papilitis, DRs AU	H-EPR macular AU	1	1	0	no
DRs AU, cef, HCC	H-EPR macular AU	1	1	0	no
PU, DRs y papilitis AU, cef, acuf, HCC	APP AU, UA	1	0	0	no
DRs, papilitis AU	H-EPR macular AU, DF UD	1	0	0	no
DRs, papilitis AU, cef, acuf, HCC	APP, alt EPR macular AU	1	0	0	no
PUG, DRs AU	APP, H-EPR macular, SG UE	1	1	0	no
PUG y DRs AU, cef, PAVB, HCC	FU normal	1	0	0	no
DRs AU, papilitis UE, cef, PAVB	DE, SG, H-EPR AU	1	0	0	no
DRs y UAg AU	FU normal	1	0	0	no
DRs y papilitis AU	FU normal	1	1	0	no
DRs y papilitis AU	FU normal	1	0	0	no
cef, PAVB, fotofobia	Faco i trabe AU, MER UE	1	1	0	Cat AU, glaucoma, MER OI
UAg, papilitis AU	APP AU	1	0	0	no
DRs y papilitis AU	H-EPR macular i SG AU	1	1	0	no
DRs, papilitis AU, cef, PAVB, HCC, acuf	FU normal	1	0	0	no
PUG AU, FU tipic	Faco AU, HTO per triamcinolona	1	1	0	Faco AU, glaucoma AU

Tipus uveïtis: UA: uveïtis anterior, PU: panuveïtis, g: granulomatosa, DRs: despreniment de retina seròs múltiple, cef: cefalea, acuf: acufens, vert: vertigen, hipoacu: hipoacúsia, HCC: hiperestèsia del cuir cabellut, PAVB: pèrdua aguda visual bilateral APP: atròfia peripapil·lar, H-EPR: hiperplàsia del EPR, SG: *sunset glow*, DF: Dallen-Fuchs, FU: fons d'ull, MER: membrana epiretiniana, HTO: hipertensió ocular, Faco: facoemulsificació, Cat: cataracta, trabe: trabeculectomia, EMQ: edema macular quístic. **Tractament:** Cort.:corticoids, Imm.: immuno-supressors, Biol.: biològics, 0: no administrat, 1: administrat.

Taula 10. Dades demogràfiques de tots els pacients amb síndrome de VKH (continuació)

Cas	Ètnia	Sexe	Edat	Evol.	Curs evol	Dies fins Dx	Tipus VKH*	AVcc UD		AVcc UE	
								Inici	Final	Inici	Final
29*	C	H	51	4	curat			0,3	1	0,4	1
30*	H	H	50	23	curat			1		1	
31	C	D	41	17	curat	45	2	0,2	0,3	0,2	0,1
32	C	H	51	17	curat	11	1	1	1	1	1
33*	C	D	82	18	cronic	14	1	MM	CD 3m	MM	NPL
34*	H	D	48	15	rec	1		0,8	1	0,8	1
35	C	H	49	14	curat	30	2	0,2	0,9	0,8	1
36*	A	H	32	11	curat	360	2	0,5	0,2	0,5	1
37	H	H	40	0	rec	21	1	1	1	0,7	1
38	C	D	55	1	curat	7	2	0,9	1	0,8	1
39	C	H	49	0	agut	21	2	CD ½m	0,8	0,05	1
40	C	H	21	0	agut	3	1	0,2	0,9	CD 1m	0,8
41	C	H	39	0	agut	1	2	0,8	0,8	0,9	0,2
42	C	H	55	0	agut	3	1	0,9	1	0,9	1

Ètnia: C: caucàsic, A: africà, H: hispànic. Sexe: D: dona, H: home. Evol.: anys d'evolució. Curs evol.: curs evolutiu, rec: recidivant. Dx: diagnòstic. Tipus VKH: C: complet, I: incomplet. AVcc: agudesa visual amb correcció, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AU: ambdós ulls, CD: compte dits, MM: moviment de mà, NPL: no percepció de llum.

* Pacients exclosos.

en 1 cas. En quant als signes, tots els malalts varen debutar amb uveïtis posterior amb despreniments de retina serosos multifocals (signe molt sospitós del VKH agut, sobretot quan és bilateral), i 7 tenien també inflamació de papil·la.

El diagnòstic final de la síndrome va ser en forma completa en 3 casos (33,3 %) i incompleta en 6 (66,6 %) —veure criteris diagnòstics⁽⁵¹⁾—. No es varen incloure, doncs, els pacients sense diagnòstic de certesa.

Els pacients varen començar el tractament quan es va confirmar el diagnòstic, que coincideix amb el mateix dia que es va fer la primera SS-OCT. Tots els pacients varen rebre tractament a l'inici amb prednisona oral de 1-1,5 mg/kg/d, o bé amb me-

Tipus Uveïtis		Tractament			Complicacions
Inici	Final	Cort.	Imm.	Biol.	
DRs AU					
	DF, alopecia, vitiligo	1	0	0	
papilitis, DR AU y PU AU, cef, hipoacu, HCC	SG, DF, H-EPR macula, APP AU	1	2	0	Faco, glaucoma, MER UE
DRs AU, cef, PAVB	FU normal	1	0	0	no
cef, PAVB, hipoacu		1	1	0	no
cef, PAVB		1	0	0	no
DRs, papilitis AU, sinusitis, cef, PAVB	H-EPR macula, APP, SG, DF	1	0	0	no
hipoacu, cef, PAVB		1	0	0	sinequias post AU
DRs AU, papilitis UE, fotofobia, escotoma UE	FU normal	1	0	0	no
UAg AU,vert, HCC, acuf	DF AU	1	0	0	no
DRs, UAg AU	SG, H-EPR macula, APP AU	1	0	0	no
DRs, papilitis AU, cef, acuf, HCC	FU normal	1	0	0	UE ambliop
DRs, papilitis AU, cef, acuf, HCC	FU normal	1	1	1	alterció elipsoide fovea
PU, DRs, papilitis AU	FU normal	1	0	0	no

Tipus uveïtis: UA: uveïtis anterior, PU: panuveïtis, g: granulomatosa, DRs: despreniment de retina seròs múltiple, cef: cefalea, acuf: acufens, vert: vertigen, hipoacu: hipoacúsia, HCC: hiperestèsia del cuir cabellut, PAVB: pèrdua aguda visual bilateral APP: atròfia peripapil·lar, H-EPR: hiperplàsia del EPR, SG: *sunset glow*, DF: Dallen-Fuchs, FU: fons d'ull, MER: membrana epiretiniana, HTO: hipertensió ocular, Faco: facoemulsificació, Cat: cataracta, trabe: trabeculectomia, EMQ: edema macular quístic. **Tractament:** Cort.:corticoids, Imm.: immunosupressors, Biol.: biològics, 0: no administrat, 1: administrat.

gadosi quan l'agudesada visual millor corregida va ser inferior a 0,05. Si la dosi de manteniment no podia ser inferior a 7,5 mg/d perquè es produïa una recidiva, s'hi afegia micofenolat de mofetil (3 casos) i un dels casos es va incloure en un assaig clínic amb sarilumab per ser refractari al tractament anterior i no poder afegir un tercer immunosupressor. Al finalitzar l'estudi tots havien fet un any de tractament amb prednisona oral, quatre (44,4%) varen poder deixar el tractament, tres (33,3%) necessitaven tractament amb micofenolat de mofetil i dos (22,2%) necessitaven tractament biològic (un anti-TNF i un altre anti-IL6).

Taula 11. Dades demogràfiques i característiques clíniques dels pacients amb síndrome de VKH agut

Cas	Edat	Sexe	Presentació clínica		Dies fins Dx	Tipus VKH	Setmanes 1 ^a mesura SS-OCT	Tractament inici
			Inici estudi	Final estudi				
1	55	D	Papil·litis AU, DRs UE	No lesions FU	14	I	4	PDN Sarilumab
2	53	D	PU, Papil·litis, DRs AU	Hiperplàsia EPR màcula AU	7	I	3	PDN MM
3	15	H	DRs AU, hiperestèsia cap	Hiperplàsia EPR màcula AU	15	I	2	PDN MM
4	37	D	Papil·ledema i DRs AU	Hiperplàsia EPR màcula AU, APP AU	7	I	3	PDN
5	40	H	Papil·ledema i DRs AU	Hiperplàsia EPR màcula AU, D-F UE	21	C	3	PDN
6	49	H	PU i DRs AU, meningisme, hiperestèsia cap	Hiperplàsia EPR macular i SG AU, APP UD	21	I	3	PDN
7	21	H	Papil·ledema i DRs AU	No lesions FU	3	C	1	PDN
8	39	H	Papil·ledema i DRs AU, meningisme, hipoacúsia	No lesions FU	1	I	1	PDN
9	55	H	PU, DRs i papil·ledema AU	No lesions FU	3	C	1	PDN

D: dona; H: home; AU: ambdós ulls; PU: panuveïtis; DRs: desprendiments de retina múltiples; UE: ull esquerre; EPR: epiteli pigmentari de la retina; SG: *sunset glow*; APP: atròfia peripapil·lar; UD: ull dret; VKH: Vogt-Koyanagi-Harada; I: tipus incomplet; C: tipus complet; PDN: prednisona; MM: micofenolat de mofetil.

Al final de l'estudi 4 (44,4%) pacients no tenien lesions fundoscòpiques típiques dels malalts convalescents, i els altres 5 (55,5%) que sí que presentaven aquestes lesions, tots tenien a més, hiperplàsia de l'epiteli pigmentari de la retina a nivell macular. Addicionalment, 2 (22,2%) tenien atròfia peripapil·lar, 1 (11,1%) cicatrius dels granulomes de Dalen-Fuchs i 1 (11,1%) fons d'ull amb atròfia difosa o *sunset-glow fundus*.

Dades demogràfiques i característiques clíniques dels pacients amb S. VKH (taula 10).

Considerant els pacients amb més de 3 mesos des de l'inici de la malaltia com a crònics/convalescents, d'aquests, n'hi havia 21 pacients (84%) de raça caucàsica, 3 d'origen africà (12%) i 1 hispà (4%).

Referent al sexe, hi havia 16 dones (64%) i 9 homes (36%).

Comparativa d'edat en el grup amb VKH agut i crònic

No hi havia diferència estadísticament significativa entre els 3 grups d'edat (de 20-40, de 41-60 i ≥ 61 anys) ($p=0,2531$) en els pacients aguts i crònics.

Taula 12. Descripció de l'edat basal i per grups d'edat dels VKH crònics i aguts

Variables	Crònics n = 25	Aguts n = 9
Edat (anys)		
Mitjana (DE)	45,7 (12,7)	40,4 (14,6)
Mediana(Q1-Q3)	45,0 (38,2 - 57,2)	40,0 (37,0 - 53,0)
Grups de Edat		
20-40	10 (38,5%)	4 (44,4%)
41-60	14 (53,8%)	4 (44,4%)
> 61	2 (7,7%)	0 (0,0%)

DE: Desviació estàndard; Q1-Q3: Quartil 1 i quartil 3.
T-test comparació de mitjanes de l'edat: p-valor=0,2531

Del total de pacients amb VKH (en qualsevol de les seves formes clíniques), 8 casos (23,53%) eren complets i 26 (76,47%) incomplets; concretament, en el grup dels aguts eren complets 3 (33,3%) i incomplets 6 (66,6%), i en el grup dels malalts crònics/convalescents tenien la forma completa 5 pacients (20%) i la forma incompleta 20 pacients (80%).

Segons els anys d'evolució de la malaltia, el grup de malalts crònics podríem dividir-lo en tres subgrups: entre els 3 mesos i 1 any hi havia quatre pacients (16%), d'1 any a 4 anys també 4 (16%), i amb més de 4 anys d'evolució 17 pacients (68%). El pacient que tenia el major temps de seguiment portava 19 anys de evolució.

El temps de demora des de l'inici dels símptomes fins al diagnòstic de la malaltia en el conjunt dels VKH va ser de 26,43 dies, essent de 31 dies en el grup dels crònics/convalescents i de 10,2 dies en els aguts. Hi va haver més demora en el diagnòstic en el cas dels malalts crònics/convalescents; el que es va diagnosticar més ràpid va ser als 3 dies i el que va trigar més varen ser 180 dies, mentre que en el grup dels aguts, 1 pacient es va diagnosticar el mateix dia que es va visitar i el que va tenir un diagnòstic més tardar va ser de 21 dies.

Referent al tractament rebut durant tot el seguiment dels malalts, del total dels 34 pacients 20 (58,82%) es varen tractar només amb prednisona i 3 (8,82%) varen rebre també biològics al no haver respost (o bé haver tingut efectes indesitjables) a 1 ó 2 immunosupressors (micofenolat de mofetil, ciclosporina A i/o metotrexate). Hi ha estudis que no han trobat diferència significativa entre el control de la inflamació amb micofenolat de mofetil i metotrexate.⁽⁷⁸⁾ Del grup dels aguts varen rebre només prednisona 5 pacients (55,5%) i 2 (22,2%) varen haver de necessitar biològics. Del grup dels crònics/convalescents 18 (69,23%) es controlaven amb prednisona i només 1 (3,85%) va rebre biològics. Al finalitzar l'estudi hi havia quatre (44,4%) pacients aguts que després d'1 any de tractament havien pogut deixar-lo sense patir recaigudes.

Les complicacions que varen anar apareixent durant l'estudi varen ser: cataractes, glaucoma, membrana epiretiniana (MER), sinèquies posteriors, edema macular quístic i alteració de la capa el·lipsoide. Del total dels 34 pacients, 27 (79,41%) no varen tenir complicacions durant tot el seguiment. Per grups, 7 (77,7%) dels aguts no varen tenir complicacions i 20 (80%) dels crònics/convalescents tampoc. La complicació més freqüent va ser la cataracta, 5 (14,70%) casos, seguida del glaucoma en 3 (8,82%) pacients i MER en 2 (5,9%). La resta de les complicacions només es varen donar en 1 cas. Algunes complicacions

es donaven en el mateix pacient: 4 malalts (11,76 %) varen tenir dues o més complicacions.

Al finalitzar l'estudi, de tots els pacients amb Síndrome de VKH, la lesió funduscòpica més observada havia sigut la hiperplàsia de l'epiteli pigmentari en l'àrea macular en 18 ulls (34,61 %), seguida del fons d'ull en posta de Sol o *sunset glow* en 14 ulls (26,92 %), les imatges de Dalen Fuchs en 12 ulls (23,07 %), i l'atròfia peripapil·lar en 8 ulls (15,38 %).

Al finalitzar l'estudi, tenien un fons d'ull normal 12 ulls (23,07 %).

Anàlisi de l'agudesa visual en VKH aguts

A l'inici de l'estudi la mediana de l'agudesa visual (AV) en escala decimal era de 0,75 (Q1-Q3, 0,2-0,9) versus 1 (Q1-Q3, 0,8-1) al final de l'estudi ($p=0,0078$). La mediana de l'agudesa visual en el grup control era d'1 (taula 16). L'AV inicial era $\geq 0,63$ en 12 ulls (66,7 %), $\leq 0,4$ en 6 ulls (33,3 %), i 1 en 3 ulls. Al finalitzar l'estudi, 14 ulls (77,7 %) havien millorat l'AV, 2 ulls (11,1 %) es mantenien estables (tenien una AV inicial de la unitat), i 2 ulls varen perdre visió (d'1 a l'inici a 0,7-0,8 al final). Veure annex 1 i taula 19.

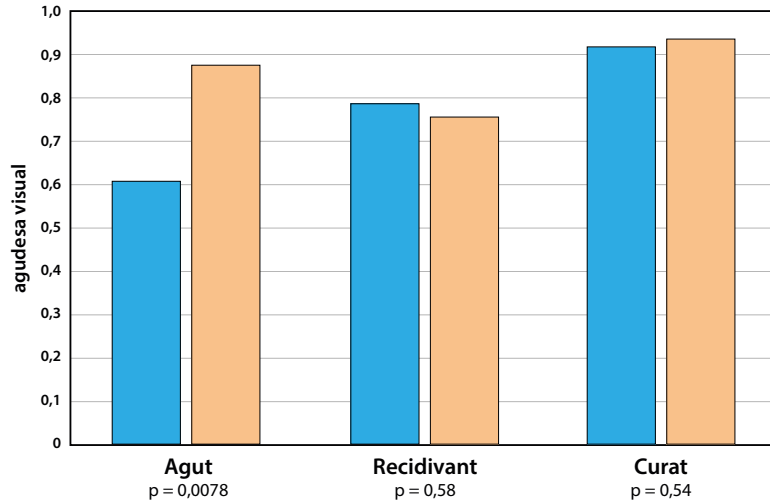
Anàlisi de l'agudesa visual en VKH crònics/conva-lescents

A l'inici, la mediana de l'agudesa visual (AV) en escala decimal era de 0,9 (Q1-Q3, 0,7-1) i no hi havia diferència estadísticament significativa entre l'AV inicial i final en el grup dels VKH crònics ni tampoc en el grup control.

Si dividim el grup dels crònics/convalescents en 2 subgrups, recidivants i curats (annexos 2 i 3), veiem que l'AV inicial dels recidivants era d'1 en 6 ulls (33,3 %), 0,8-0,9 en 4 ulls (22,2 %), 0,6-0,7 en 3 ulls (16,6 %), 0,5 en 2 ulls (11,1 %), 0,4 en 1 ull (5,5 %) i 0,1 en 1 ull (taula 19). Varen millorar l'AV 10 ulls (55,5 %) al finalitzar l'estudi, es va mantenir estable en 3 ulls (16,6 %) que ja tenien màxima visió; 5 ulls (27,7 %) varen perdre visió (2 ulls del mateix pacient de 1 a 0,7-0,8, 2 ulls d'un altre pacient de 0,8 a 0,4 i de 0,1 a 0,025 i un altre ull de 1 a 0,8). L'AV inicial dels curats era de 1 en 18 ulls (64,3 %), 0,8-0,9 en 8 ulls (28,5 %),

Figura 37.

Anàlisi de l'agudesa visual basal (■) i final (■) en els pacients aguts, recidivants i curats. Agudesa visual en escala decimal.



0,6 en 1 ull (3,6 %) i 0,4 en un altre ull. Al final de l'estudi cap dels ulls que havien patit una recidiva havia empitjorat la visió; només 1 ull havia perdut 5 lletres per el desenvolupament d'una membrana epiretiniana.

La diferència entre l'AV inicial i final no era estadísticament significativa en cap dels dos grups ($p = 0,5823$ en recidivants i $p = 0,5419$ en curats). Tot i així, hi havia diferència entre l'AV dels recidivants i curats, essent millor la dels curats. L'AV va millorant amb l'evolució de la malaltia essent millor en els pacients curats seguit dels recidivants i pitjor en els pacients aguts.

Estudi del VKH amb la SS-OCT

Basant-nos en els estudis realitzats per Dusheng Lin i col.⁽⁷⁹⁾ i per Hossein Nazari i col.⁽⁸⁰⁾, vàrem classificar les troballes qualitatives de la SS-OCT en:

Alteracions qualitatives en fase aguda

Alteracions qualitatives retinianes en fase aguda:

- 1) Fluid sub-retinià (figura 38).
- 2) Septes sub-retinians (figura 39). Molt característics d'aquesta malaltia, pràcticament diagnòstics.
- 3) Alteració el-lipsoide (figura 40).
- 4) Fluctuacions membrana limitant interna (figura 41).

- 5) Ondulacions EPR (figura 42). També es veien en la imatge anterior, inclús més marcades.
- 6) Plecs EPR (figura 43). Són com invaginacions de l'EPR
- 7) Despreniment EPR (DEP, figura 44).
- 8) *Bulge* de l'EPR (figura 45). Petits engruiximents de l'EPR que coincideixen amb les zones on hi ha present FSR.

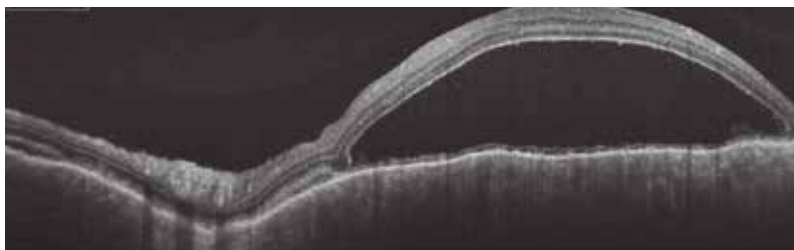


Figura 38.

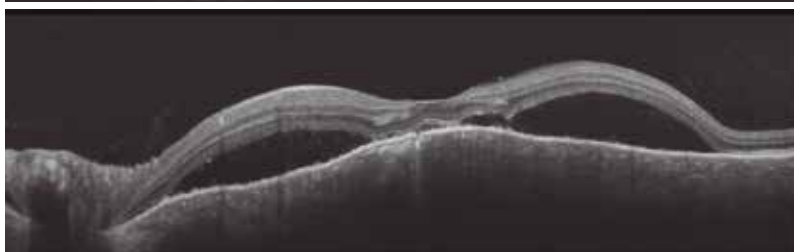


Figura 39.

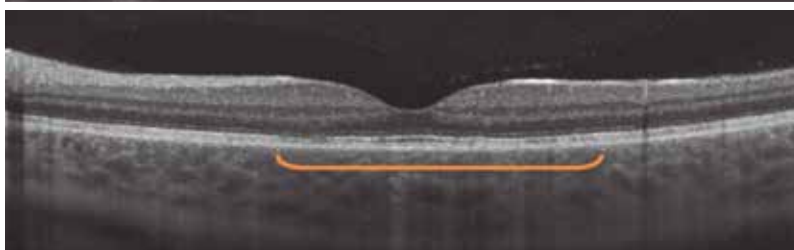


Figura 40.

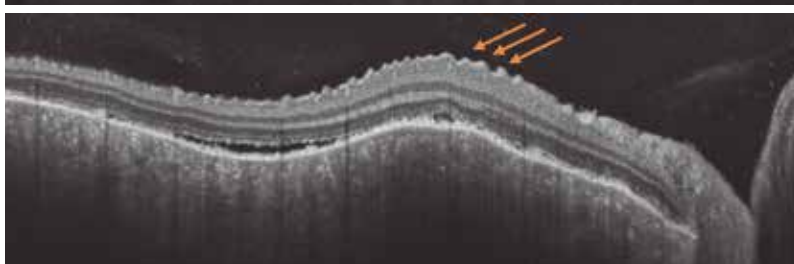


Figura 41.

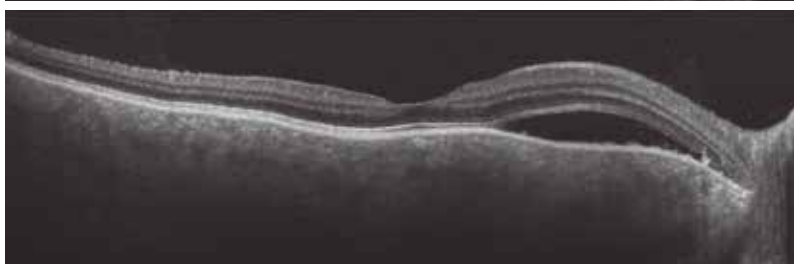


Figura 42.

Figura 43.

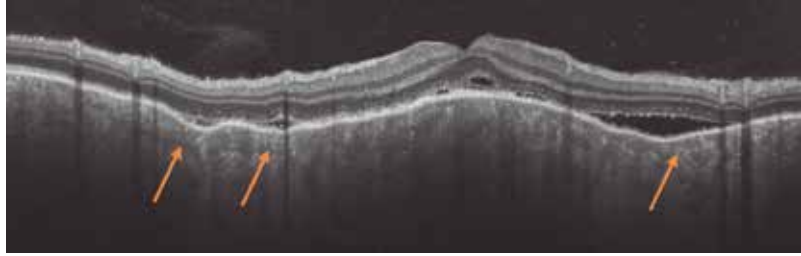


Figura 44.

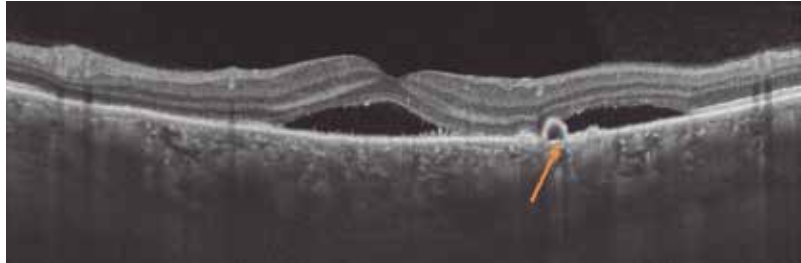


Figura 45.

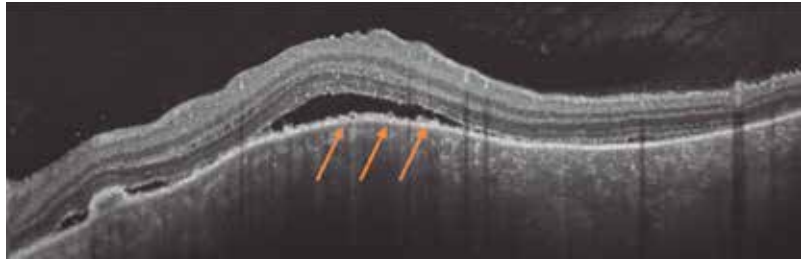
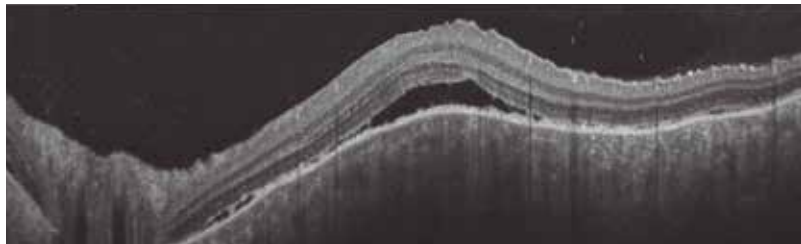


Figura 46.



Alteracions qualitatives coroides en fase aguda:

Disminució hiperreflectivitat vascular (figura 46). No s'observen les imatges arrodonides de la llum dels vasos de la coroides.

Hi ha autors com Sakata *et al.*⁽⁴¹⁾ que parlen de les *choroidal bulging* per referir-se a les protrusions que fa la coroides cap a la retina quan està inflamada (també visibles en aquesta imatge), però com que la imatge que ofereixen serien iguals a les de les ondulacions de l'EPR, només que més localitzades, no les hem inclòs aquí per considerar que es valorava la mateixa alteració dues vegades. Altres autors han descrit aquestes imatges d'ondulació de l'EPR com a plects o estries coroidals.⁽⁸¹⁾

Alteracions qualitatives en la fase crònica

Retinianes:

- 1) Atròfia peripapil·lar (figura 47). Provoca un augment del pas de la llum cap a l'esclera.
- 2) Pèrdua parcial el·lipsoide (figura 48).
- 3) Atròfia o hiperplàsia EPR (figura 49). En aquest cas hi ha una atròfia generalitzada de l'EPR que deixa passar la llum a tota l'esclera en tot el tall.
- 4) Plecs EPR (figura 50). Produïts en el lloc on hi havia hagut una bossa de DR serós.
- 5) Fluctuacions membrana limitant interna (figura 51).
- 6) *Bulge* de l'EPR (figura 52).

Coroïdees:

- 1) Pèrdua parcial coriocal·lar (figura 53). Coriocal·lar: línia hiporelectiva per sota l'EPR.

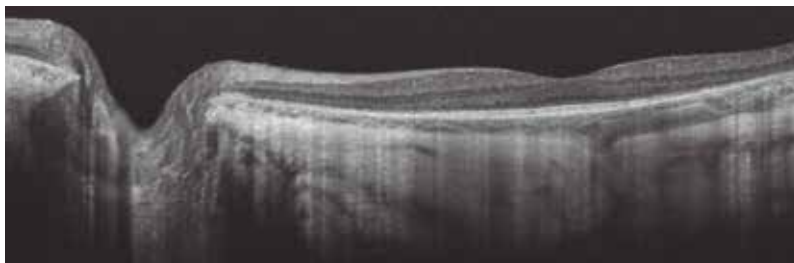


Figura 47.

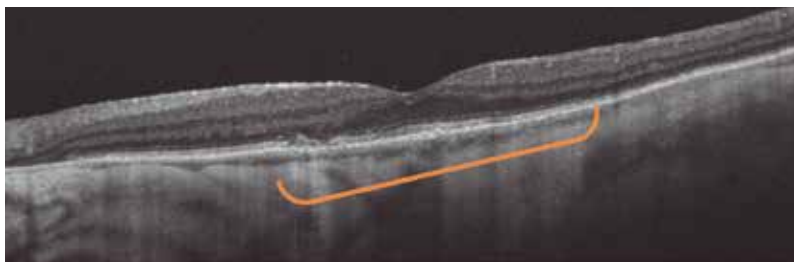


Figura 48.

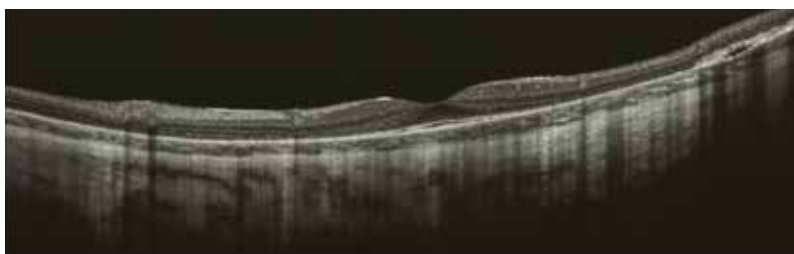


Figura 49.

Figura 50.

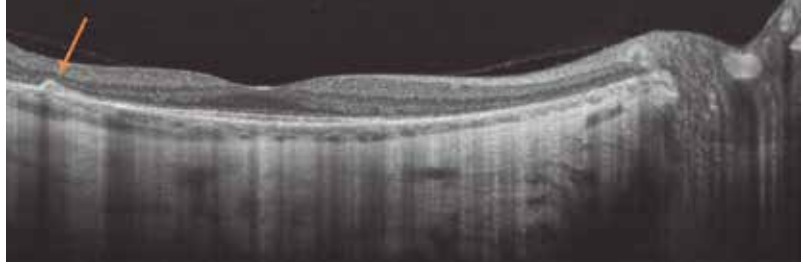


Figura 51.

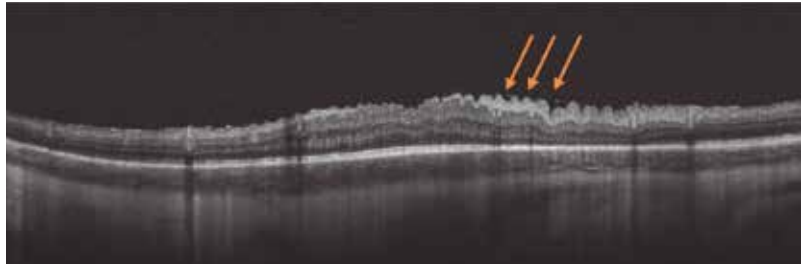


Figura 52.

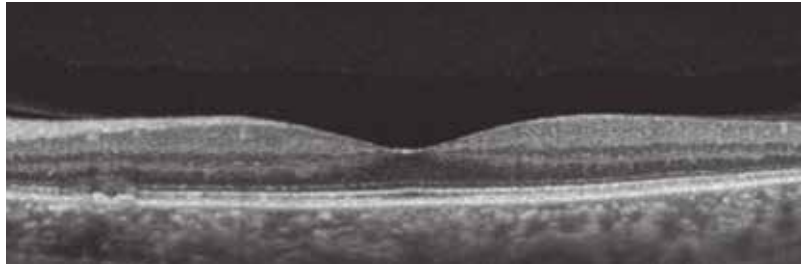


Figura 53.

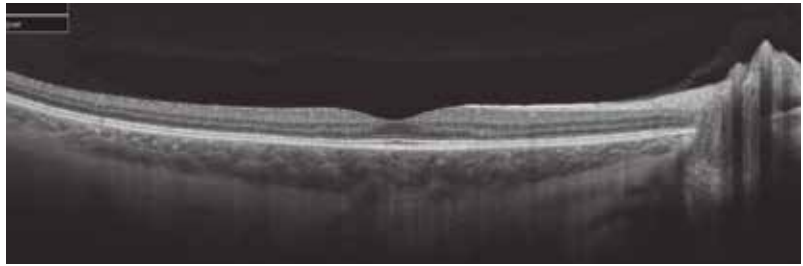


Figura 54.

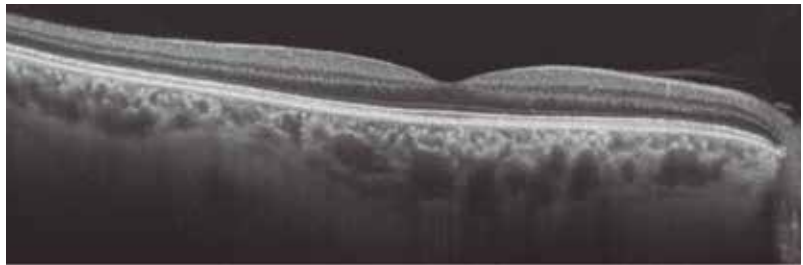
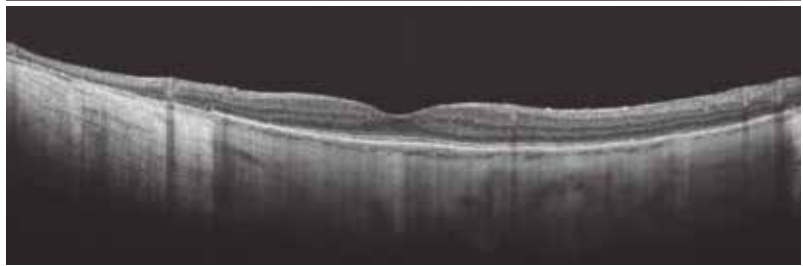


Figura 55.



2) Disminució capa de Sattler (figura 54).

3) Disminució capa de Haller (figura 55).

Alteracions qualitatives en les recidives.

Retinianes: presència d'algun signe de la fase aguda.

Coroïdees: no acostuma ha haver la pèrdua de visibilitat de les imatges vasculars que es veu en la fase aguda sinó que, generalment, hi ha del gruix (és en realitat una alteració quantitativa).

Anàlisi de les alteracions qualitatives en VKH aguts (annex 5)

L'alteració qualitativa més freqüent a l'inici de l'estudi va ser la presència de fluid subretinià i l'alteració de la capa el·lipsoide, seguida de les ondulacions de l'EPR (totes elles es varen observar en més del 60% dels pacients). Tal i com s'observa en la taula següent, totes les alteracions basals varen disminuir significativament al final del seguiment, essent la més prevalent l'alteració de l'el·lipsoide (33% dels pacients), i la única que no es va observar al finalitzar va ser la fluctuació de la membrana limitant interna.

A nivell coroïdal només es va observar una disminució de la característica hiperreflectivitat vascular observada en condicions normals. Aquesta pèrdua de les imatges vasculars de la coroïde es donava en el 83% dels pacients i només es mantenia en el 33% al final de l'estudi

En la taula de la recollida de dades de les alteracions qualitatives (annex 4) s'observa que aquestes alteracions es varen normalitzar al mes d'evolució quan el gruix coroïdal era $\leq 400 \mu\text{m}$. La seva reparació permetia detectar recaigudes en el control evolutiu.

Taula 13. Percentatges d'alteracions qualitatives retinianes i coroïdals a VKH aguts a l'inici i final de l'estudi.

Alteracions	Inici (%)	Final(%)
Retinianes:		
FSR	66,67	11,11
Septes	50	5,56
Alteració el·lipsoide	66,67	33,33
Fluctuacions MLI	38,89	0
Ondulacions EPR	61,11	11,11
DEP	22,22	5,56
Plecs EPR	38,89	5,56
<i>Bulge</i> EPR	44,44	16,67
Coroïdals:		
< Hiperreflectivitat vascular	83,33	33,33

FSR: fluid subretinià, MLI: membrana limitant interna, EPR: epitel·li pigmentari de la retina, DEP: despreniment epitel·li pigmentari

Anàlisi de les alteracions qualitatives en VKH crònics/convalescents (annex 6)

A la següent taula es descriu el percentatge d'alteracions qualitatives basals a nivell de la retina i la coroïde en pacients amb VKH crònic analitzant tots els ulls. A tall d'exemple, un 38,5 % dels pacients crònics presentava a la visita basal una atròfia peripapil·lar a ambdós ulls i, un 23,1 %, un pèrdua parcial de l'el·lipsoide a l'ull dret. De les alteracions qualitatives descrites es varen presentar amb més freqüència: disminució de la hiperreflectivitat de la capa de Sattler, en un 53,8 % a l'ull dret i un 57,7 % a l'ull esquerre (promig de 55,75 %); pèrdua parcial de la coriocupil·lar en un 38,5 % a UD i un 42,3 % a UE (promig de 40,4 %); atròfia peripapil·lar en un 38,5 % a ambdós ulls, atròfia/hiperplàsia de l' EPR en un 23,1 % a UD i 34,6 % a UE (promig de 29 %) i pèrdua parcial de l'el·lipsoide en un 23,1 % a UD i 26,9 % a UE (promig de 25 %). No s'han descrit a l'inici de l'estudi pacients amb VKH crònic que tinguessin plecs de l'EPR.

Taula 14. Alteracions basals a nivell de la retina i la coroides dels pacients crònics con VKH.

Variabls	Ull Dret n = 26	Ull Esquerra n = 26
Atròfia peripapil·lar		
no	15 (57,7 %)	16 (61,5 %)
sí	10 (38,5 %)	10 (38,5 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Pèrdua parcial el·lipsoide		
no	19 (73,1 %)	19 (73,1 %)
sí	6 (23,1 %)	7 (26,9 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Atròfia/hiperplàsia EPR		
no	19 (73,1 %)	17 (65,4 %)
sí	6 (23,1 %)	9 (34,6 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Plecs EPR		
no	25 (96,2 %)	26 (100,0 %)
sí	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Fluctuacions MLI		
no	24 (92,3 %)	25 (96,2 %)
sí	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Bulge EPR		
no	21 (80,8 %)	21 (80,8 %)
sí	4 (15,4 %)	5 (19,2 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Pèrdua parcial coriocapilar		
no	15 (57,7 %)	15 (57,7 %)
sí	10 (38,5 %)	11 (42,3 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Hiperreflectivitat Sattler		
no	11 (42,3 %)	11 (42,3 %)
sí	14 (53,8 %)	15 (57,7 %)
Missing	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Pèrdua capa Haller		
no	24 (92,3 %)	24 (92,3 %)
sí	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)
Missing	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)

Si s'analitzen les alteracions qualitatives basals i finals per pacient (taula 15) veiem que hi havia 14 (53,84 %) pacients sense atròfia peripapil·lar durant tot l'estudi, 9 (34,61 %) que en tenien durant tot l'estudi i 1 pacient (3,84 %) que en va presentar

Taula 15. Percentatges d'alteracions qualitatives retinianes i coroïdals en VKH crònics/convalescents a l'inici i final de l'estudi.

Final ▼	Basal		%	
	no	sí		
Atrofia peripapil·lar				
no	14	1♦	10/25=40 %	inici
sí	1♦	9	10/25=40 %	final
Pèrdua parcial el·lipsoide				
no	19	2♦	6/25=24 %	inici
sí	0♦	4	4/25=16 %	final
Atròfia/hiperplàsia EPR				
no	19	2♦	6/25=24 %	inici
sí	0♦	4	4/25=16 %	final
Plecs EPR				
no	24	0	0/25=0 %	inici
sí	1♦	0	1/25=4 %	final
Fluctuacions MLI				
no	24	0♦	1/25=4 %	inici
sí	0♦	1	1/25=4 %	final
Bulge EPR				
no	21	1♦	4/25=16 %	inici
sí	0♦	3	3/25=12 %	final
Pèrdua parcial coriocal·lar				
no	14	0♦	10/25=40 %	inici
sí	1♦	10	11/25=44 %	final
Hiperreflectividad Sattler				
no	8	1♦	14/25=56 %	inici
sí	3♦	13	16/25=64 %	final
Pèrdua capa Haller				
no	21	0♦	1/25=4 %	inici
sí	3♦	1	4/25=16 %	final

♦: desapareixen al final de l'estudi. ♦: apareixen al final de l'estudi

només a la visita final. Dels 10 pacients amb atrofia peripapil·lar basal, 9 pacients (90 %) la seguien presentant a la visita final. La resta d'alteracions s'interpreten de la mateixa manera.

Hi ha autors⁽³⁶⁾ que consideren que l'atrofia peripapil·lar, la hiperplàsia de l'EPR macular i el fons d'ull en posta de sol (*sunset glow*) són signes de mal pronòstic de la malaltia en fases tardanes.

Anàlisi de les dades quantitatives

L'anàlisi quantitatiu del VKH també es va fer diferenciant els casos aguts del crònics/convalescents, ja que, com que el gruix coroïdal és molt diferent en cada període evolutiu, valorar-lo sempre de la mateixa manera, ens manipularia els resultats i ens faria perdre informació.

Síndrome de VKH agut (annex 1):

A l'inici de l'estudi, la mediana del gruix retinià foveolar del grup control era de 227 μm (Q1-Q3, 156-298 μm) versus les 290 μm (Q1-Q3, 227-475 μm) del grup amb VKH agut ($p=0,000$). Al final de l'estudi, la mediana del gruix retinià en el VKH agut era de 248 μm (Q1-Q3, 237-288 μm), canvi estadísticament significatiu comparat amb el gruix inicial ($p=0,038$, taula 16).

A l'inici, la mediana del gruix coroïdal subfoveal (*subfoveal choroidal thickness-SFCT*) en els controls era de 315 μm (Q1-Q3, 240-350 μm) versus les 607 μm (Q1-Q3, 420-1000 μm) en els VKH aguts ($p=0,000$). Al final de l'estudi, la mediana del SFCT dels VKH aguts era de 317 μm (Q1-Q3, 254-438 μm) ($p=0,371$). La mediana del gruix promig de la reixeta (*mean grid choroidal thickness-MGCT*) en els controls era de 299 μm (Q1-Q3, 232-341 μm) a l'inici versus les 587 μm (Q1-Q3, 414-972 μm) ($p=0,000$) en el grups amb VKH agut. Al final de l'estudi, la mediana de la reixeta (MGCT) en els pacients amb VKH aguts havia disminuït a 297 μm (Q1-Q3, 249-386 μm), aprimament no significatiu ($p=0,392$).

No hi havia diferències estadísticament significatives entre els valors del MGCT (reixeta) i el SFCT (gruix coroïdal subfoveal) en el grup del VKH agut ($p=0,9114$).

Taula 16. Gruix coroïdal vs. gruix reixeta en pacients aguts.

Variables	Gruix reixeta (n = 9)	Gruix coroïdal subfoveal (n = 9)
Mitjana	610,7 (281,4)	625,6 (277,8)
Mediana (Q1-Q3)	552,0 (354,0 - 888,0)	590,0 (397,0 - 918,0)
Missing	--	--

t-test p-valor=0,9114

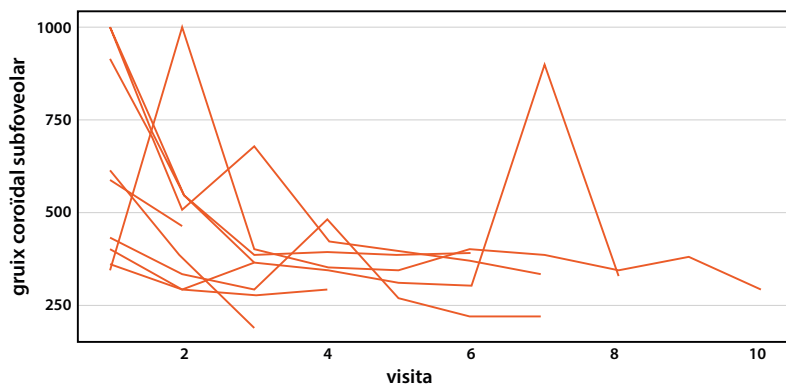
Degut a que el SFCT es mesura en la zona foveolar i, per tant, en l'àrea de màxima visió, i que els altres estudis publicats han utilitzat només aquesta mesura enlloc del gruix de la reixeta, es va decidir utilitzar el SFCT com a valor de referència per monitoritzar l'evolució del gruix coroïdal durant tot l'estudi.

En la figura 56 es representa la tendència des del començament fins al final de l'estudi a la disminució del gruix coroïdal subfoveal en els ulls drets (a tall d'exemple) dels 9 pacients aguts, i totes les recaïdes que hi havia hagut. També es veu el nombre de visites que havia fet cada pacient, un mínim de dues i un màxim de deu (el total de visites i recaïdes fins al final de l'estudi està reflexat en l'annex 1).

Anàlisi de les recaïdes en els VKH aguts (taula 18).

Mesurant automàticament el gruix coroïdal amb SS-OCT es varen diagnosticar 16 recaïdes; és a dir, un augment del gruix coroïdal amb o sense pèrdua d'AV. Totes aquestes recaïdes es varen confirmar amb signes d'activitat inflamatòria

Figura 56.
Evolució del gruix coroïdal subfoveal en 9 pacients aguts.



Taula 17. Anàlisi de les variables estudiades en el grup de VKH aguts versus controls.

Variables	Controls (n = 34)	VKH aguts, inici (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH inici)	VKH aguts, final (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH final)
Agudesa visual					
Mitjana(DS)	1,0 (0,0)	0,61 (0,36)	p = 0,000	0,88(0,2)	p = 0,026
Mediana (Q1-Q3)	0,9 (0,7 - 1,0)	0,75 (0,2 - 0,9)		1,0 (0,8 - 1,0)	
GRF					
Mitjana (DS)	225 (71)	427 (314)	p = 0,000	260 (36)	p = 0,038
Mediana (Q1-Q3)	227 (156-298)	290 (227 - 475)		248 (237 - 288)	
SFCT					
Mitjana (DS)	302 (71)	667 (258)	p = 0,000	328 (104)	p = 0,371
Mediana (Q1-Q3)	315 (240 - 350)	607 (420- 1000)		317 (254 - 438)	
MGCT					
Mitjana (DS)	287 (69)	649 (260)	p = 0,000	305 (95)	p = 0,392
Mediana (Q1-Q3)	299 (232 - 341)	587 (414- 972)		297 (249 - 386)	

n: nombre d'ulls, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada, DS: desviació estàndard, GRF: gruix retina foveolar, SFCT: gruix coroides subfoveolar, MGCT: promig gruix coroidal de la reixeta, *Mann-Whitney's U Test.

amb l'angiografia amb verd d'indocianina. En 6 casos (37,5%), la recaiguda s'acompanyava de pèrdua d'AV i en 10 ulls (62,5%) no hi va haver canvi d'AV. Per tant, **el 62,5% de les recurrències es varen diagnosticar gracies a les troballes amb la SS-OCT.**

L'augment mínim del gruix de la SFCT associat a pèrdua d'AV va ser de 31 µm i el màxim de 660 µm. L'augment promig de la SFCT en les recidives va ser de 167,25 µm.

Sorprenentment, la pèrdua d'AV no estava directament relacionada amb la quantitat d'augment del gruix coroidal; per exemple, un pacient va tenir un augment de 660 µm en la SFCT però

Taula 18. Anàlisi de les recaigudes en els VKH aguts.

	AV pre-R	AV a la R	Pèrdua de visió	SFCT pre-R (μm)	SFCT en R (μm)	↑ gruix μm	Mesos del Dx	Anys fins final*
P1 1R UD	1	1	no	296	363	67	7	2
P1 2R UE	1	1	no	363	415	52	7	2
P1 3R UE	1	0,9	si	434	465	31	16	2
P1 4R UD	0,7	0,025	si	297	900	603	17	2
P1 5R UE	0,7	0,7	no	358	416	58	17	2
P2 6R UE	1	1	no	284	478	192	5	2
P2 7R UD	1	1	no	317	562	245	5	2
P3 8R UD	0,9	0,9	no	505	680	175	4	2
P3 9R UE	0,9	0,9	no	417	478	61	4	2
P5 10R UE	1	0,8	si	340	1000	660	1	1
P5 11R UD	1	1	no	339	401	62	11	1
P5 12R UE	1	1	no	392	485	91	11	1
P6 13R UE	1	1	no	346	534	188	6	1
P6 14R UD	0,75	0,4	si	383	438	55	8	1
P6 15R UD	1	0,4	si	388	468	80	11	1
P6 16R UE	1	0,25	si	382	438	56	11	1

P: pacient, R: recaiguda, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AV: agudesa visual, SFCT: gruix coroidal subfoveolar, μm : micròmetres, Dx: diagnòstic. *: anys de curs fins al final de l'estudi.

només una pèrdua d'un 20% de l'AV (d'1 a 0,8), mentre que un altre pacient va tenir un augment de 31 μm i una pèrdua del 10 % de l'AV (d'1 a 0,9). Veure taula 18.

La recaiguda més ràpida es va produir al mes d'iniciada la malaltia i la més tardana als 17 mesos. El temps promig de recaiguda va ser de 8,81 mesos des del debut de la malaltia.

Al finalitzar l'estudi, no s'havien produït recaigudes en els pacients amb menys d'un any amb VKH des del diagnòstic.

En la taula següent s'analitzen les recaigudes dels VKH aguts amb l'agudesa visual millor corregida, just abans i en el mateix

Taula 19. Anàlisi personalitzat de l'AV basal i final i del gruix coroïdal subfoveolar basal i final dels pacients VKH aguts.

Cas	Agudesa visual		SFCT(μm)	SFCT (μm)	Gruix final
	Basal UD/UE	Final UD/UE	UD/UE basal	UD/UE final	
1	1/1	0,7/0,8	349/405	272/296	Normal AU
2	0,2/0,4	1/1	426/425	239/228	Normal AU
3	0,6/0,8	1/1	≥ 1000 AU	259/284	Normal AU
4	0,6/0,8	1/1	918/790	357/457	Normal UD UE engruixit
5	1/0,7	1/1	≥ 1000 AU	339/392	Normal UD UE engruixit
6	0,05/0,05	0,8/1	≥ 1000 AU	448/435	Engruiximent AU
7	0,2/0,025	0,9/0,7	397/524	276/364	Normal AU
8	0,8/0,9	0,8/0,2	590/605	481/488	Engruiximent AU
9	0,9/0,9	1/1	610/625	141/170	Aprimament AU

UD: ull dret; UE: ull esquerre; AU: ambdós ulls; SFCT: gruix subfoveolar; μm : micròmetres.

moment de la recaiguda. S'hi valora si la recaiguda va acompanyada o no de pèrdua visual, la relació entre els gruixos coroïdals subfoveolars abans i durant, la diferència entre ambdós gruixos, el número de mesos que han passat des del diagnòstic de la malaltia fins la 1ra recaiguda i, a l'última columna, hi ha el nombre d'anys que porta cursada la malaltia fins al final de l'estudi.

Evolució de l'AV i del gruix coroïdal subfoveolar en VKH aguts (annex 1)

L'AV inicial va ser $\geq 0,63$ en 12 ulls (66,7%), $\leq 0,4$ en 6 ulls (33,3%), i dels 12 ulls amb AV $\geq 0,63$, 3 tenien una AV inicial d'1,0.

En la taula 19 s'analitza el valor absolut de l'AV inicial i final de cada pacient amb VKH agut, així com els valors del gruix subfoveolar inicial i final, i una comparació del gruix final amb el gruix obtingut en el grup control.

Al finalitzar l'estudi, 14 ulls (77,7%) havien millorat visió, 2 (11,1%) es mantien estables (tenien la màxima visió, i per tant no podien millorar) i els altres 2 ulls (11,1%) restants havien perdut visió (d'1 a l'inici, a 0,7-0,8 al final).

Agafant el gruix coroïdal dels voluntaris del nostre grup (220-360 μm) com a valor de referència, 17 ulls (94,4%) dels VKH aguts tenien un engruiximent coroïdal a l'inici de l'estudi. Al final de l'estudi, 10 d'aquests ulls (55,5%) havien recuperat el gruix coroïdal considerat normal en el nostre estudi, 6 ulls (33,3%) tenien un lleuger engruiximent i els 2 ulls restants (11,1%) presentaven un notable aprimament però sense pèrdua d'AV.

Valoració quantitativa del gruix coroïdal en els VKH aguts durant l'evolució en tot el seguiment, de forma individualitzada per pacient

La valoració quantitativa del gruix coroïdal en els casos de VKH aguts es va fer també de forma personalitzada per tal de no perdre informació rellevant.

Valoració quantitativa del gruix coroïdal en els VKH aguts durant l'evolució en tot el seguiment, de forma individualitzada per pacient:

Pacient 1 (primer pacient agut de l'estudi): En el gràfic de l'ull dret (OD) s'observa que el gruix subfoveolar i el del "grid" o reixeta són pràcticament idèntics. Comença amb gruixos considerats dins del rang de la normalitat en els nostres controls (de 220 a 360 μm), coincidint amb una AV de la unitat, i s'observa una pèrdua de l'AV prèvia a l'augment del gruix coroïdal, el qual arriba a 900 μm . Tot i tornar a gruixos normals al final de l'estudi, l'AV acaba sent de 0,7 i, per tant, hi ha una pèrdua de 0,3.

Fent també la 1ra mesura amb la SS-OCT a l'ull esquerre del mateix pacient agut 1, s'hi observa un engruiximent de la coroïde (la qual és de 400 μm), tot i que l'AV encara es manté amb la unitat i no baixa fins a 0,7 fins que aquest engruiximent no és superior a les 450 μm . Durant l'evolució, es produeixen dues recaigudes i l'AV al finalitzar l'estudi està en 0,8; per tant, ha perdut 2 dècimes de visió.

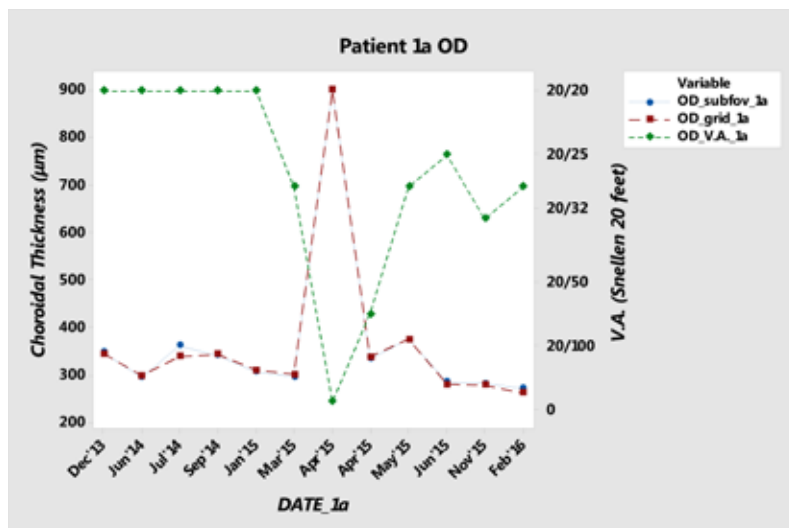


Figura 57. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 1 agut (ull dret).

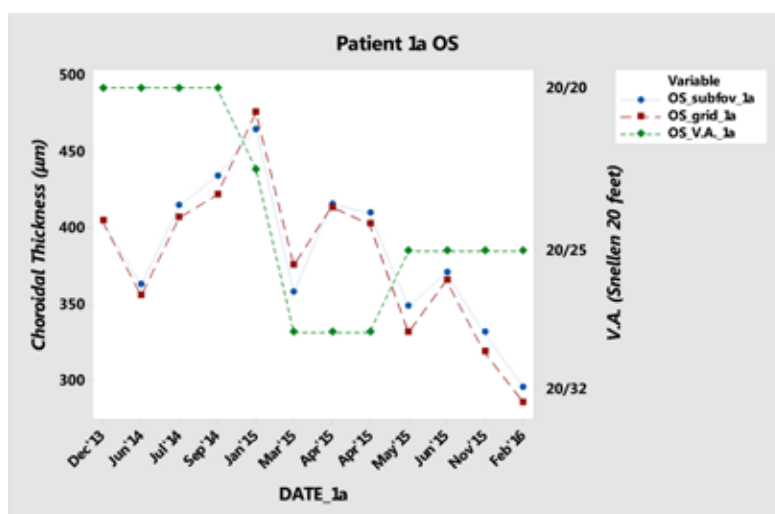


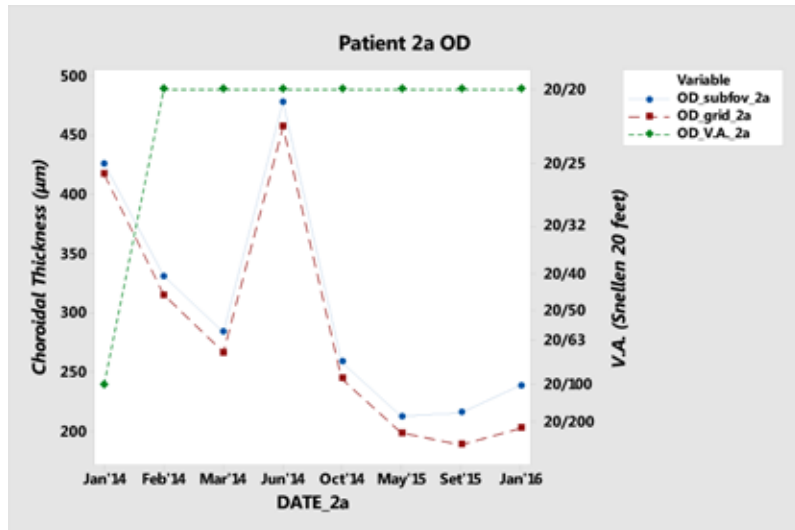
Figura 58. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 1 agut (ull esquerre).

Pacient 2 (segon pacient agut de l'estudi), ull dret: inicia l'estudi amb un valor elevat del gruix de la coroide de 425 µm i una AV de 0,2. Quan el gruix coroidal està en els límits de la normalitat, l'AV s'ha recuperat fins la unitat i es manté estable fins al final, tot i haver hagut un pic del gruix coroidal fins quasi les 500 µm, que es va resoldre.

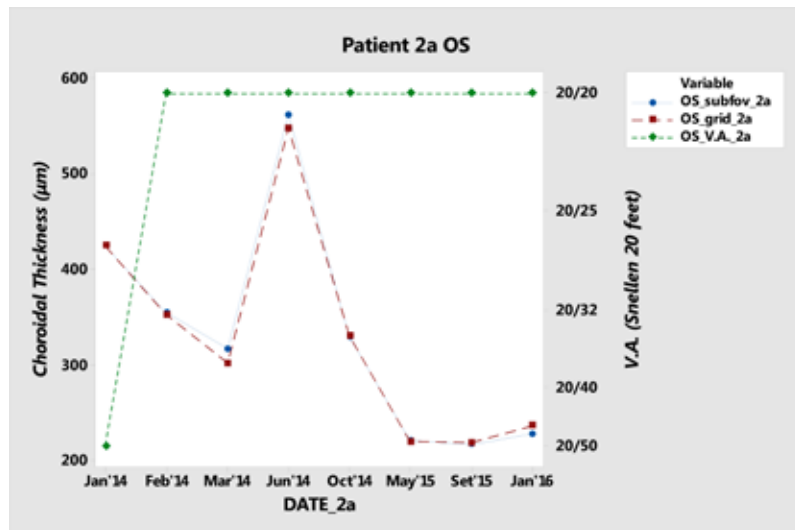
Pacient 2, ull esquerre: inicia l'estudi presentant un brot, amb un gruix de més de 400 µm i una AV millor corregida de 0,4. Recupera la visió fins la unitat al mes de tractament. Igualment que a l'altre ull, es produeix una recaiguda, provocant un gruix coroidal d'unes 550 µm però sense pèrdua d'AV.

Figura 59.

Evolució de l'AV i gruixos coroïdals del pacient 2 agut (ull dret).

**Figura 60.**

Evolució de l'AV i gruixos coroïdals del pacient 2 agut (ull esquerre).



Pacient 3 (tercer pacient agut de l'estudi), l'ull dret: comença amb una AV de 0,6 i un gruix de 1000 µm (màxim gruix detectable amb fiabilitat de la SS-OCT). Tot hi haver un brot als 4 mesos, i durant encara la recuperació del brot inicial, l'AV va millorant progressivament fins arribar a 1,2. Tot i que hi ha una sensació de pèrdua visual al finalitzar l'estudi, s'ha de tenir present que acaba amb una visió de 1,0.

Pacient 3, ull esquerre: també comença l'estudi amb un gruix de 1000 µm però amb una bona AV, de 0,8. El gruix baixa ràpidament al mes de tractament i de forma més progressiva fins al final de l'estudi. La visió es recupera fins a la unitat.

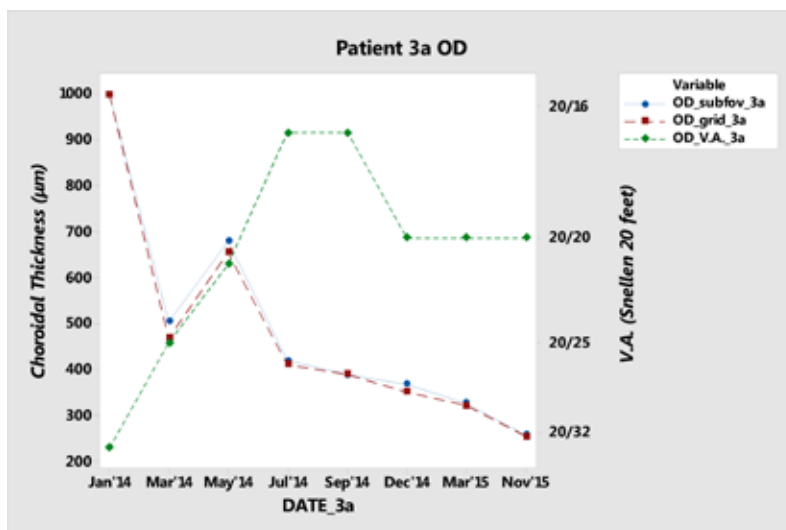


Figura 61. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 3 agut (ull dret).

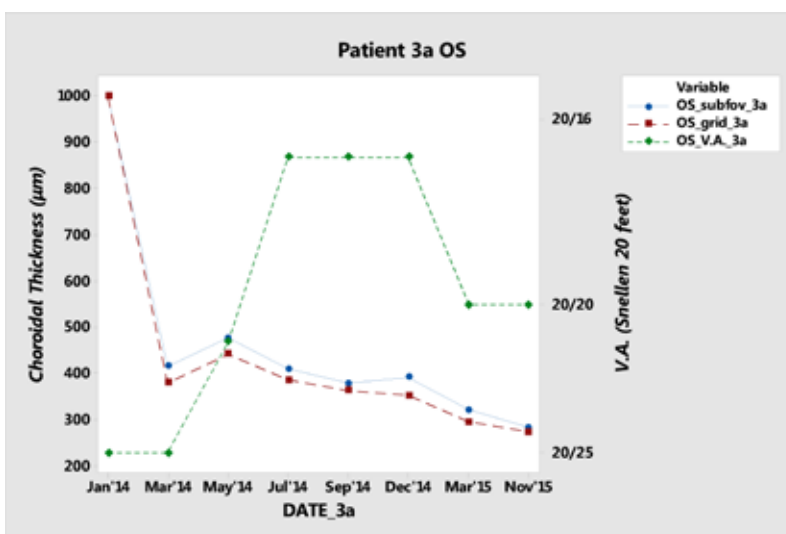


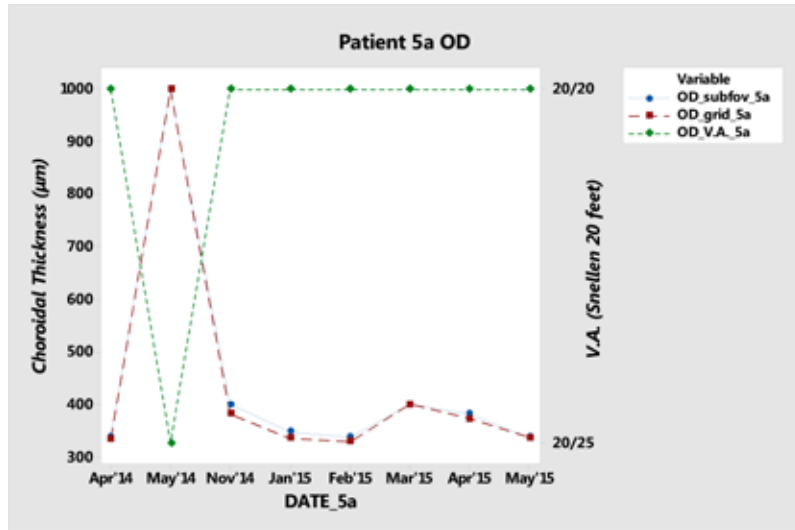
Figura 62. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 3 agut (ull esquerre).

Pacient 4 (quart pacient agut de l'estudi): en aquest cas no s'ha fet gràfic perquè el pacient no va venir a tots els controls i per tant, encara que hi ha el mateix inici i final de l'estudi, manquen controls evolutius (annex 1).

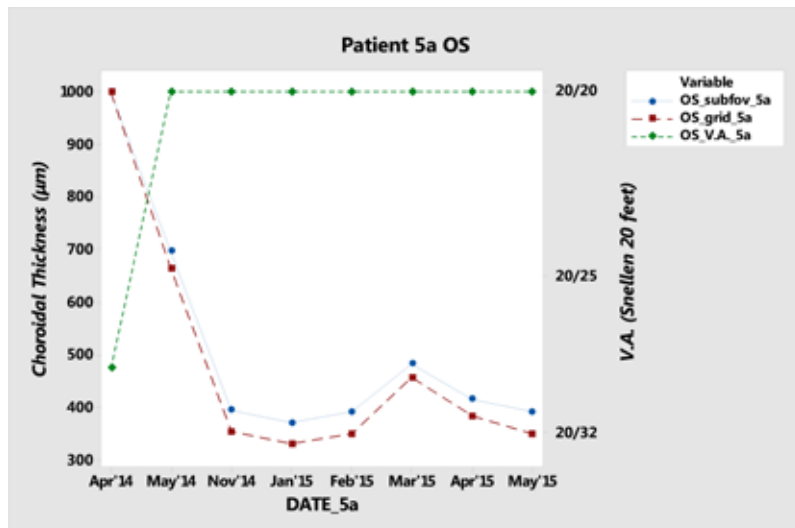
Pacient 5 (cinquè pacient dels aguts), **ull dret**: a l'inici de l'estudi l'ull dret comença amb un gruix dintre del límit màxim de la normalitat i una AV de la unitat, però al mes de seguiment es produeix un brot amb un gruix de 1000 µm i un descens de l'AV a 0,8. Posteriorment, el gruix es manté dintre de la normalitat exceptuant un lleuger engruiximent asimptomàtic; l'AV millor corregida és de la unitat (annex 1).

Figura 63.

Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 5 agut (ull dret).

**Figura 64.**

Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 5 agut (ull esquerre).



Pacient 5, ull esquerre: comença l'estudi amb important inflamació coroidal i gruix de 1000 μm i una AV millor corregida de 0,7. Al mes de tractament l'AV s'ha recuperat totalment, mantenint-se estable a 1,0 durant la resta de l'estudi, encara que es produeix un brot amb engruiximent coroidal fins les 500 μm .

Pacient 6, ull dret: comença l'estudi amb un gruix de 1000 μm i una AV millor corregida de 0,05. El gruix coroidal triga 2 mesos en normalitzar-se però durant el seguiment fa 2 petits brots amb pèrdua d'AV fins a 0,4. Tot i que, en un moment donat, arriba a tenir la unitat, després de l'última recaiguda només arriba al 0,8.

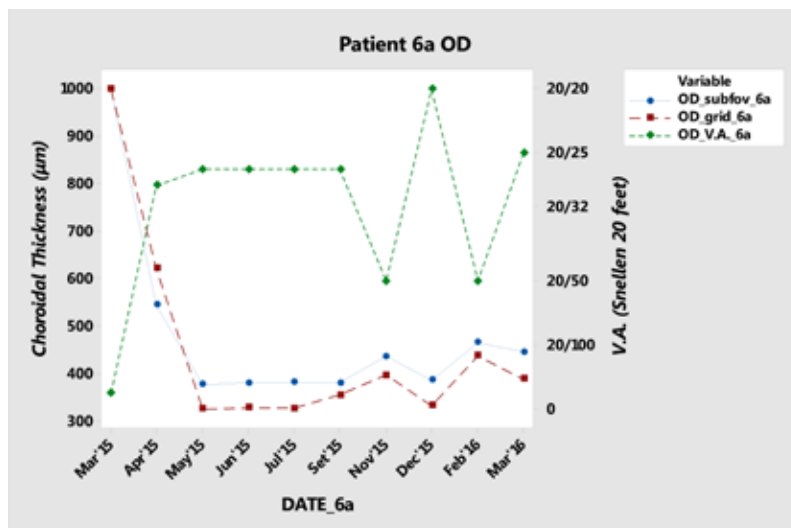


Figura 65. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 6 agut (ull dret).

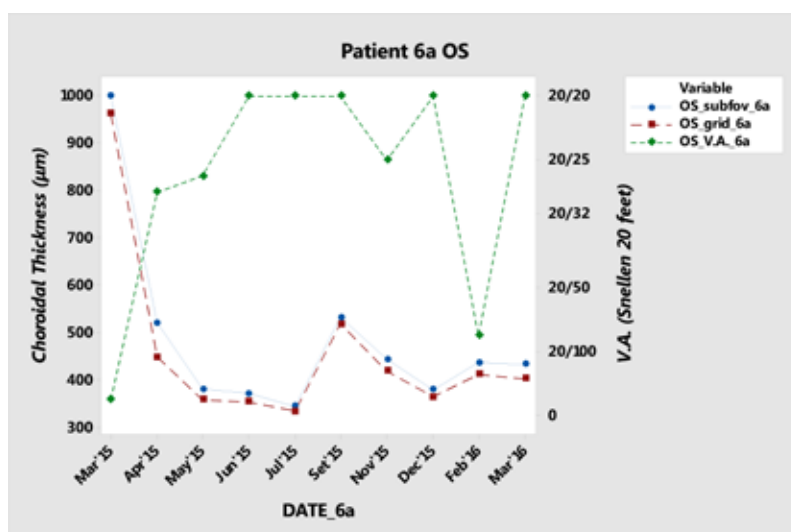


Figura 66. Evolució de l'AV i gruixos coroidals del pacient 6 agut (ull esquerre).

Pacient 6, ull esquerre: igual que l'altre ull, comença l'estudi amb un gruix de 1000 µm i una AV millor corregida de 0,05. Amb 3 mesos de tractament arriba a la unitat tot i haver una recaiguda amb un gruix de 500 µm, però l'AV baixa a 0,8 posteriorment a l'esmentat brot. Crida l'atenció que hi ha una important pèrdua d'AV (arriba a 0,2) abans d'acabar l'estudi, que es recupera a 0,8 tot i els gruixos encara no estan encara normalitzats (448 µm UD i 391 µm UE).

Veure la resta de resultats dels pacients aguts en l'annex 1.

Exemples comparant les mesures del gruix coroïdal en VKH aguts amb el resultat de l'angiografia amb verd d'indocianina i les imatges qualitatives i quantitatives obtingudes amb la SS-OCT:

Pacient 1 (fig. 67)

A: Gràfics evolutius del pacient 1: agudesa visual (AV) en escala de Snellen i gruix coroïdal subfoveal y reixeta en μm , per ull dret (AD) i ull esquerre (AS) entre desembre de 2013 i febrer de 2016. Ambdós ulls varen tenir un total de cinc recurrències posteriors, tres asimptomàtiques, i sense pèrdua d'AV. Al final de l'estudi hi havia una normalització del gruix coroïdal (272 μm ull dret i 296 μm ull esquerre).

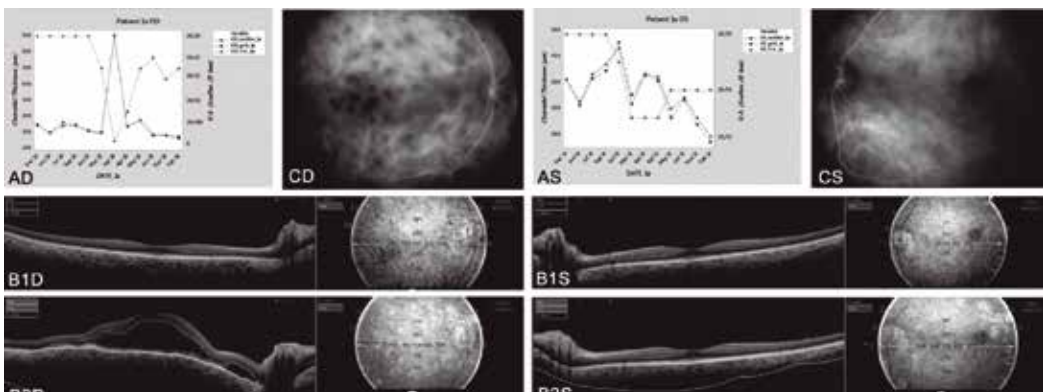
B1: SS-OCT de l'ull dret (B1D) i ull esquerre (B1S) al març del 2015: gruix coroïdal subfoveolar de 207 μm ull dret i 385 μm ull esquerre, sense alteracions retinianes destacables.

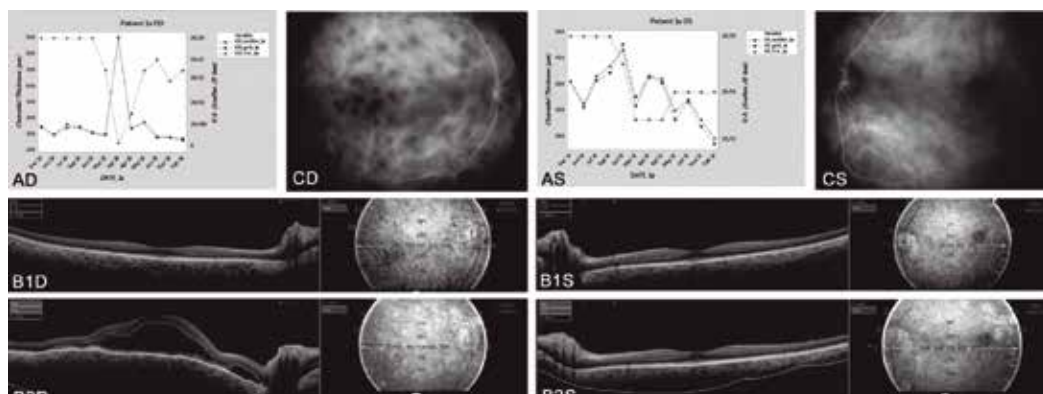
B2: SS-OCT de l'ull dret (B2D) i ull esquerre (B2S) a l'abril del 2015: a B2D observem un augment del gruix subfoveolar (916 μm) que coincideix amb l'aparició de despreniment neurosensorial en l'àrea macular i a B2S observem un augment del gruix coroïdal subfoveolar (416 μm), sense alteracions retinianes associades. L'evolució de les imatges de la SS-OCT són suficients per a detectar el brot bilateral.

C: AVI de l'ull dret (CD) i ull esquerre (CS) de l'abril del 2015: s'observen focus hipofluorescents a ambdós ulls que confirmen la inflamació a nivell coroïdal que s'havia diagnosticat amb la SS-OCT (coincideix major afectació de l'ull dret amb les dues exploracions, major gruix i major nombre d'*hypospots*).

Figura 67.

Comparativa de les imatges obtingudes amb SS-OCT i AVI en una recaiguda posterior bilateral del pacient 1 agut.





Pacient 2 (fig. 68)

A: Gràfics evolutius del pacient 2: agudesa visual en escala de Snellen i gruix coroïdal subfoveal i reixeta en μm , per a ull dret (AD) i ull esquerre (AS) entre gener del 2014 i gener del 2016. Hi va haver una recidiva posterior asimptomàtica que va ser diagnosticada gràcies a la SS-OCT al març del 2014; no hi havia signes d'inflamació a l'ull i la recidiva es va confirmar amb l'AVI. Al final de l'estudi, el gruix coroïdal ($239 \mu\text{m}$ OD, $228 \mu\text{m}$ OS) i l'AV eren normals.

B1: SS-OCT de l'ull dret (B2D) i ull esquerre (B2S) al febrer del 2014: gruix coroïdal subfoveolar $< 320 \mu\text{m}$ en ambdós ulls, sense alteracions retinianes destacables.

B2: SS-OCT al març del 2014 observem un augment del gruix subfoveolar bilateral, $478 \mu\text{m}$ a l'ull dret (B2D) i $562 \mu\text{m}$ a l'ull esquerre (B2S), sense alteracions retinianes associades.

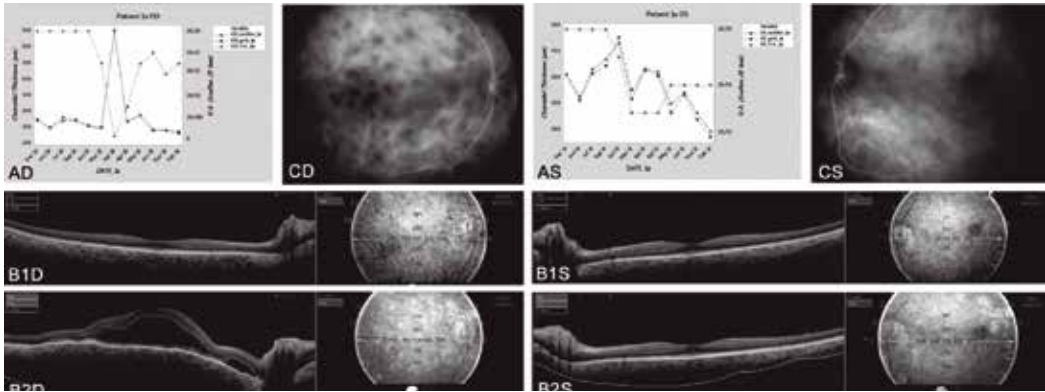
C: AVI de l'ull dret (CD) i ull esquerre (CS) al març del 2014 en la que es confirma la inflamació amb la presència d'*hypospots* i hiperfluorescència (vasculitis) dels grans vasos coroïdals.

Pacient 3 (fig. 69)

A: Gràfics evolutius del pacient 3: agudesa visual en escala de Snellen i gruix coroïdal subfoveal i reixeta en μm , a l'ull dret (AD) i ull esquerre (AS) entre gener del 2014 i novembre del 2015. Durant el seguiment es va produir un brot bilateral asimptomàtic (maig del 2014) que també es va diagnosticar gràcies a la mesura del gruix coroïdal amb la SS-OCT. Al final de l'estudi, el gruix coroïdal i l'AV eren normals ($259 \mu\text{m}$ ull dret i $284 \mu\text{m}$ ull esquerre, AV d'1,0 o 20/20 a ambdós ulls).

Figura 68.

Comparativa de les imatges obtingudes amb SS-OCT i AVI en una recaiguda posterior bilateral asimptomàtica del pacient 2 agut.

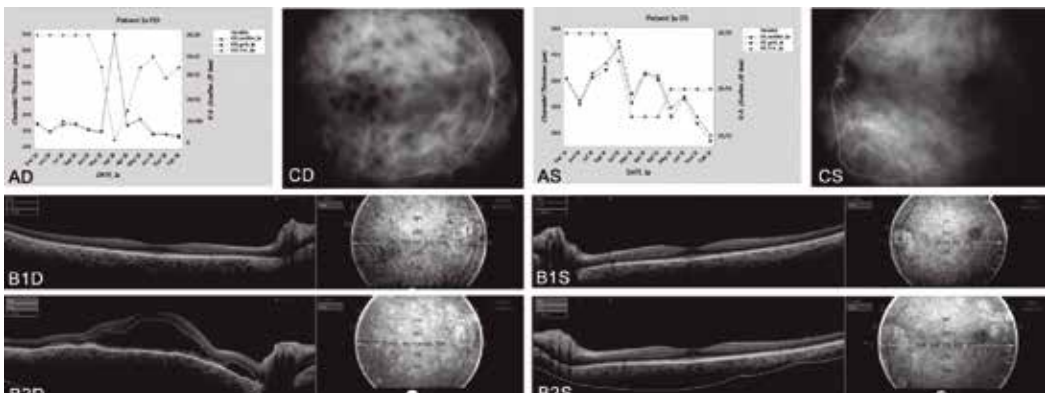
**Figura 69.**

Comparativa de les imatges obtingudes amb SS-OCT i AVI en una recaiguda posterior bilateral asimptomàtica del pacient 3 agut.

B1: SS-OCT de l'ull dret (B1D) i ull esquerre (B1S) al maig del 2014: observem un augment del gruix corioidal subfoveolar en ambdós ulls (680 i 478 μm).

B2: SS-OCT al juliol del 2014 de l'ull dret (B2D) i ull esquerre (B2S), observem una disminució del gruix corioidal en ambdós ulls (420 i 411 μm).

C: AVI de l'ull dret (CD) i ull esquerre (CS) del juliol del 2014, amb subtils signes d'inflamació corioidal bilateral.

**Figura 70.**

Comparativa de les imatges obtingudes amb SS-OCT i AVI en una recaiguda posterior bilateral asimètrica del pacient 5 agut.

Pacient 5 (fig. 70)

A: Gràfics evolutius del pacient 5: agudesa visual en escala d'Snellen i gruix corioidal subfoveal i reixeta en μm (μm) a l'ull dret (AD) i ull esquerre (AS) entre Abril del 2014 i Maig del 2015. Inici amb augment del gruix a l'ull esquerre (1283 μm) i visió borrosa i brot a l'ull dret al mes (1068 μm). Augment del gruix al març del 2015 bilateral asimptomàtic. Al final de l'estudi, el gruix corioidal era de 339 μm i 392 μm , a l'ull dret i esquerre respectivament, i l'AV d'1 o 20/20 a ambdós ulls.

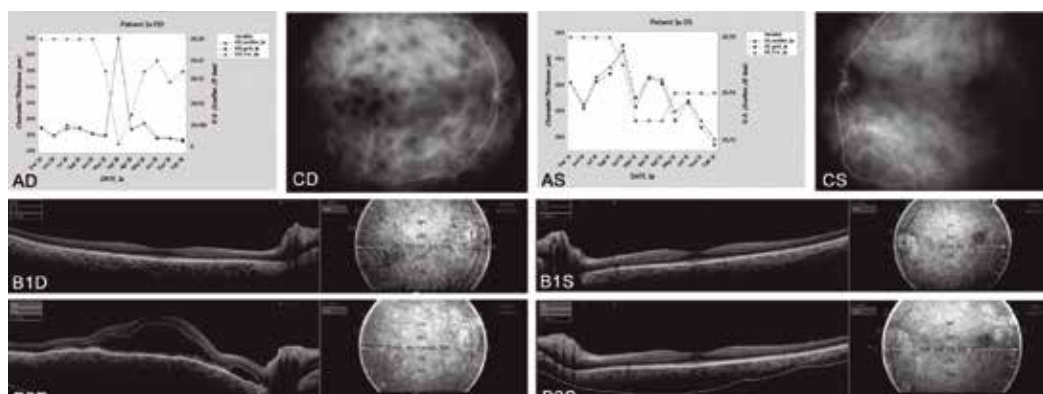


Figura 71. Comparativa de les imatges obtingudes amb SS-OCT i AVI en una recaiguda posterior asimptomàtica de l'ull esquerre del pacient 6 agut.

B1: SS-OCT de l'ull dret (B1D) i ull esquerre (B1S) a l'abril del 2014: observem un gruix coroidal subfoveal de $340\ \mu\text{m}$ a l'ull dret equiparable a pacients sans i de $1283\ \mu\text{m}$ a l'ull esquerre amb desprendiments serosos múltiples característics de la fase aguda de la malaltia. No s'observa el límit entre coroides i esclera degut a que el gruix és superior a $1000\ \mu\text{m}$.

B2: SS-OCT al maig del 2014: a l'ull dret (B2D) observem un gran augment del gruix coroidal ($1068\ \mu\text{m}$) acompanyat de l'aparició de desprendiment serós de retina juxtapapil·lar, mentre que amb el tractament es redueix el gruix coroidal de l'ull esquerre (B2S), $697\ \mu\text{m}$.

C: AVI de l'ull dret (CD) i ull esquerre (CS) del març del 2015 en la que es confirma la inflamació amb l'aparició d'alguns *hypospots* i difusió de colorant que no permet veure els grans vasos coroidals.

Pacient 6 (fig. 71)

A: Gràfics evolutius del pacient 6: agudesa visual (AV) en escala d'Snellen i gruix coroidal subfoveal i reixeta en μm , per ull dret (AD) i ull esquerre (AS) entre març del 2015 i març del 2016. Inici amb gruixos $>1000\ \mu\text{m}$ a ambdós ulls. A l'ull dret hi va haver 2 recidives amb augment del gruix coroidal i pèrdua de visió. A l'ull esquerre es va detectar un augment del gruix coroidal abans de la pèrdua de visió i després una recurrència ($534\ \mu\text{m}$) sense pèrdua de visió.

B1: SS-OCT de l'ull dret (B1D) i ull esquerre (B1S) el juliol del 2015: observem un gruix coroidal proper a valors estàndard a ambdós ulls (384 i $346\ \mu\text{m}$).

B2: SS-OCT de l'ull dret (B2D) i ull esquerre (B2S) el setembre del 2015: mentre observem una estabilitat en el gruix coroïdal de l'ull dret (383 μm), se'n produeix un augment asimptomàtic de l'esmentat gruix a l'ull esquerre (534 μm).

C: AVI de l'ull dret (CD) i ull esquerre (CS) al setembre del 2015; hi ha un lleuger augment de la permeabilitat vascular (vasculitis) de l'ull esquerre que confirma el brot.

Síndrome VKH crònics/convalescents

Dels 25 pacients crònics, 14 eren curats i per tant no necessitaven tractament de manteniment i els 9 restants requerien tractament per a evitar les recaigudes i, per tant, eren recidivants (taula 10).

A la taula 20 es presenta la descripció de les dades basals de l'agudesia visual, el gruix de la retina foveolar i de la coroïde subfoveolar i del promig de la reixeta en pacients amb VKH crònics i aguts comptabilitzant tots els ulls (drets i esquerres).

Entre VKH crònics i aguts hi havia diferències estadísticament significatives en el gruix de la coroïde subfoveolar (test de la suma de rangs de Wilcoxon p-valor = 0,0020) i de la reixeta (test de la suma de rangs de Wilcoxon p-valor = 0,0002). En canvi, no podem dir que hi hagués diferències estadísticament significatives entre crònics i aguts en el gruix de la retina foveolar (test de la suma de rangs de Wilcoxon p-valor = 0,2927) ni en l'agudesia visual (test de la suma de rangs de Wilcoxon p-valor = 0,7837).

Comparació de l'agudesia visual basal i final dels VKH aguts, recidivants i curats

Hi havia una diferència estadísticament significativa entre l'AV basal i final en el grup dels VKH aguts ($p=0,0078$), mentre que no hi va haver diferència en el grup dels recidivants ($p=0,5823$) ni en el dels curats ($p=0,5419$). Per tant, les recidives no varen afectar el gruix coroïdal final. Veure figura 37.

Taula 20. Agudes visual basal i gruix basal de la retina foveolar/ coroïde subfoveolar/reixeta en VKH crònics i aguts contabilitzant tots els ulls.

Variables	Crònics		Aguts	
	Ull dret n = 25	Ull esquerre n = 25	Ull dret n = 9	Ull esquerre n = 9
Agudes visual				
Mitjana (DE)	0,8 (0,2)	0,8 (0,3)	0,6 (0,4)	0,6 (0,4)
Mediana	0,9	0,9	0,6	0,8
(Q1-Q3)	(0,7 - 1,0)	(0,8 - 1,0)	(0,2 - 0,9)	(0,4 - 0,9)
Gruix foveal (retina)				
Mitjana (DE)	242,0 (33,9)	244,1 (36,0)	394,4 (316,2)	459,1 (327,5)
Mediana	238,0	235,0	285,0	296,0
(Q1-Q3)	(222,0 - 261,0)	(222,0 - 267,2)	(214,0 - 386,0)	(257,0 - 470,0)
Missing	1 (3,8%)	0 (0%)		
Gruix subfoveolar				
Mitjana (DE)	305,0 (136,0)	303,6 (130,6)	625,6 (277,8)	708,2 (246,4)
Mediana	291,0	305,5	590,0	625,0
(Q1-Q3)	(221,0 - 381,0)	(211,2 - 372,5)	(397,0 - 918,0)	(524,0 - 1000,0)
Missing	1 (3,8%)	0 (0%)		
Gruix reixeta				
Mitjana (DE)	282,7 (130,9)	281,6 (124,3)	610,7 (281,4)	686,7 (248,5)
Mediana	265,0	278,0	552,0	611,0
(Q1-Q3)	(193,0 - 340,0)	(199,8 - 339,5)	(354,0 - 888,0)	(462,0 - 963,0)
Missing	1 (3,8%)	0 (0%)		

DE: Desviació estàndard; Q1-Q3: Quartil1 i quartil 3.

Comparació del gruix coroïdal i gruix reixeta basals en VKH crònics

A les següents taules es presenta la comparació del gruix coroïdal subfoveolar amb el gruix coroïdal reixeta a l'inici de l'estudi pels pacients crònics i per separat dels curats i dels recidivants, sense trobar diferències estadísticament significatives entre els dos gruixos en tots els grups (tal i com va passar en el grup dels VKH aguts).

Taula 21. Gruix coroïdal vs. gruix reixeta en pacients crònics.

Variables	Gruix reixeta (n = 25)	Gruix coroïdal subfoveal (n = 25)
Mitjana	282,7 (130,9)	305,0 (136,0)
Mediana (Q1-Q3)	265,0 (193,0 - 340,0)	291,0 (221,0 - 381,0)
Missing	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)

t-test p-valor=0,5496

Taula 22. Gruix coroïdal vs. gruix reixeta en pacients curats.

Variables	Gruix reixeta (n = 14)	Gruix coroïdal subfoveal (n = 14)
Mitjana	232,1 (69,2)	252,9 (79,7)
Mediana (Q1-Q3)	237,0 (190-266,5)	277,5 (183,2 - 294,8)
Missing	--	--

t-test p-valor = 0,4675

Taula 23. Gruix coroïdal vs. gruix reixeta en pacients recidivants.

Variables	Gruix reixeta (n = 9)	Gruix coroïdal subfoveal (n = 9)
Mitjana	347,1 (163,5)	371,3 (165,8)
Mediana (Q1-Q3)	340,0 (250 - 474)	387 (276,5 - 480,0)
Missing	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)

t-test p-valor = 0,7273

Evolució gruix coroïdal subfoveolar en VKH crònics/convalescents (annexos 2 i 3)

Diferenciant el grup dels recidivants dels curats i comparant-los amb el grup control, a l'inici de l'estudi la mediana del SFCT en els controls era de 315 µm (IQR, 240-350) vs. 317 (240-374) en els recidivants (p=0,3271) i 245(169-299) en els curats

($p=0,0045$). Al finalitzar l'estudi, la mediana del SFCT en els recidivants era de 322 (181-358) μm ($p=0,8415$) i 227 (158-295) en els curats ($p=0,0003$). Per tant, hi havia diferència estadísticament significativa del gruix basal i final en el grup dels curats respecte al grup control però no en els recidivants. En els curats el gruix era significativament més prim que els controls.

Degut a que la mesura subfoveolar (SFCT) valora l'àrea de màxima visió, i que altres estudis també utilitzen aquesta mesura enlloc del promig de la reixeta, es va decidir utilitzar el SFCT com a valor de referència pel monitoratge del gruix coroïdal durant el seguiment dels malalts.

Agafant com a referència de normalitat el gruix coroïdal dels controls (22-360 μm), en els recidivants el SFCT basal era normal en 6 ulls (33,3%), 9 ulls (50%) eren més gruixuts del normal i els altres 3 (16,6%) tenien una coroide més prima. A l'acabar l'estudi, 9 ulls (50%) havien recuperat el gruix normal, 5 (28%) eren considerablement més prims i 4 ulls (22%) tenien un lleuger engruiximent coroïdal.

A la figura següent cada recta representa l'evolució del gruix coroïdal subfoveolar de l'ull dret (a tall d'exemple) al llarg de les visites de cada pacient amb VKH crònic (en vermell els curats i en verd els que varen tenir recidives durant l'estudi).

Els pacients que a l'inici tenien gruixos $> 350 \mu\text{m}$ —es a dir, superiors al normal—,⁽³⁰⁾ tenien una tendència a l'aprimament de la coroide al final de l'estudi.

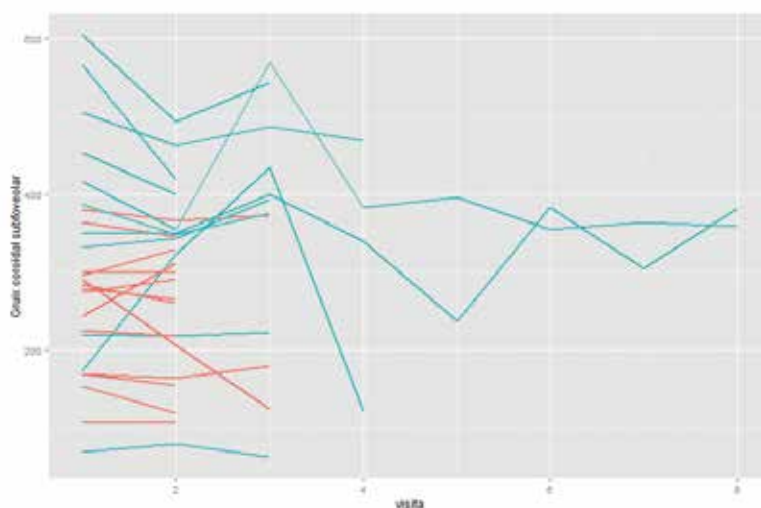
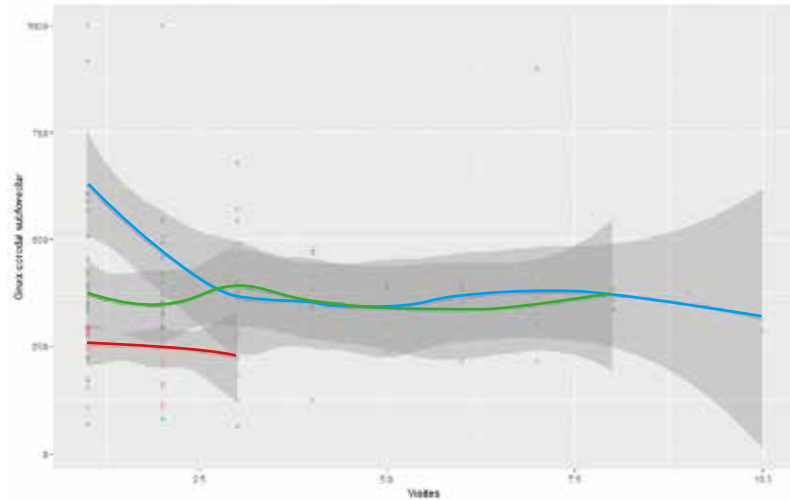


Figura 73. Evolució del gruix coroïdal subfoveolar de l'ull dret al llarg de les visites dels VKH curats i recidivants (fet als dos anys d'haver començat l'estudi).

Figura 74.

Evolució del gruix coroidal subfoveal en VKH curats (-), recidivants (-) i aguts (-).



Els punts vermells (fig. 74) representen el valor del gruix coroidal subfoveal de cada pacient curat per visita. També en vermell, la corba suavitzada del gruix coroidal subfoveal per visita en curats. Els punts verds representen el valor del gruix coroidal subfoveal de cada pacient amb recidiva per visita. També en verd, la corba suavitzada del gruix coroidal subfoveal per visita en pacients amb recidiva. En gris, regió de confiança al 95 %.

Segons aquesta figura, els pacients crònics amb recidives durant l'estudi tenien un gruix coroidal inicial i final superior als pacients sense recidives. No es veu, però, una tendència a major aprimament en un grup respecte a l'altre.

Els punts vermells són els valors del gruix coroidal subfoveal de l'UD de cada pacient curat per visita. També en vermell, la corba suavitzada del gruix coroidal subfoveal per visita en curats. Els punts verds són el valor del gruix coroidal subfoveal de l'UD de cada pacient amb recidiva per visita. També en verd, la corba suavitzada del gruix coroidal subfoveal per visita en pacients amb recidiva. Els punts blaus són el valor del gruix coroidal subfoveal de l'UD de cada pacient agut per visita. També en blau, la corba suavitzada del gruix coroidal subfoveal per visita en pacients aguts. En gris, regió de confiança al 95 %.

En aquesta figura es veu una major tendència a l'aprimament coroïdal en els pacients aguts respecte als crònics; una tendència a anar normalitzant-se el gruix, tot i les recidives.

A la taula 24 es presenten els resultats d'un model mixt amb el gruix coroïdal subfoveolar com a variable dependent. El resultat del model permeten confirmar el que s'aprecia a la figura 73. El gruix coroïdal subfoveolar dels pacients aguts i recidivants era significativament major que el dels pacients curats. Així mateix, l'evolució al llarg de les visites del gruix coroïdal subfoveolar era significativament decreixent. Finalment, el model ens diu que un 45 % de la variabilitat total correspondria a la diversitat dels pacients.

Taula 24. Model mixt del gruix coroïdal subfoveolar

Factors	β	IC95 %		p-valor
Constant	254,27	203,94	304,6	<0,0001
Estat (Recidiva)	156,57	93,82	219,33	<0,0001
Estat (Aguts)	182,27	126,3	238,24	<0,0001
Visita	-13,39	-22,64	-4,15	0,0045
ICC	45 %			

Constant = al gruix mitjà de la coroïde dels curats.

Estat (Recidiva) = diferència del gruix dels pacients amb recidives respecte als curats.

Estat (Aguts) = diferència del gruix dels pacients aguts respecte als curats.

Visita, resultat β : a cada visita hi va haver un aprimament de 13,39 μm

ICC = índex de correlació intra-classe del 45 %, els gruixos depenen de cada grup.

Tots són estadísticament significatius.

Associació aguda visual i gruix coroïdal subfoveolar

A l'annex 8 es presenta la diferència entre el gruix coroïdal de la primera visita i la segona, i la diferència de l'agudesia visual de la primera visita i la segona. La mitjana de la diferència del gruix fou de 49,2 (DE 184,6). La mitjana de la diferència de l'agudesia visual de -0,1 (DE 0,2). Les dues diferències presenten una forta correlació negativa -0,69 IC95 % [-0,83, -0,46];

ara bé, si descartem els nou pacients aguts, la correlació deixa de ser estadísticament significativa $-0,40$ IC95 % $[-0,69,0,00]$. De la figura del annex 8 es dedueix que els pacients amb un augment del gruix $< 125 \mu\text{m}$ no perdien visió, mentre que els que tenien un augment del gruix $>125 \mu\text{m}$ sí que la perdien.

A l'annex 9 es presenta la diferència entre el gruix coroïdal de la visita basal i la final, i la diferència de l'agudesa visual de la visita basal i la final. La mitjana de la diferència del gruix fou de $96,6$ (DE $188,3$). La mitjana de la diferència de l'agudesa visual fou de $-0,1$ (DE $0,2$). Les dues diferències presenten una forta correlació negativa $-0,48$ IC95 % $[-0,70, -0,17]$; ara bé, si descartem els 9 pacients aguts, la correlació deixa de ser estadísticament significativa $-0,45$ IC95 % $[-0,72, -0,07]$. És a dir, la pèrdua de l'AV és deguda als pacients aguts.

Evolució del gruix coroïdal subfoveolar a l'inici i final de l'estudi en VKH aguts, recidivants i curats

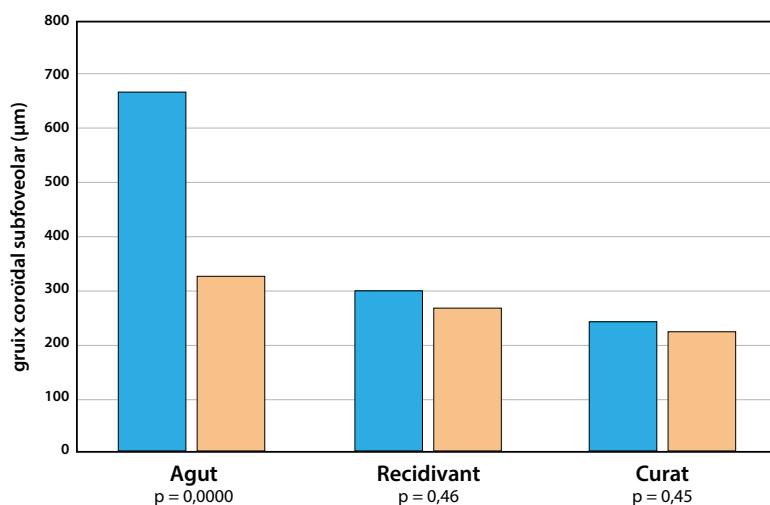
Hi va haver una reducció del gruix coroïdal subfoveolar estadísticament significativa en els VKH aguts, mentre que la reducció en el cas dels recidivants i els curats no ho era (fig. 76). També es pot observar en el gràfic que els aguts tenien un gruix superior, seguit dels recidivants i els curats.

Anàlisi dels brots en els pacients amb VKH crònic/convalescent.

També es va fer l'anàlisi separant els pacients recidivants dels curats.

En el grup dels pacients amb recidives, dels 11 pacients que es varen incloure a l'inici de l'estudi, a l'analitzar les recaigudes se'n va haver d'excloure 2: un perquè se li va diagnosticar un lupus eritematós i l'altre per no haver vingut a tots els controls. Analitzant aquests 9 pacients restants (taula 25), 7 (78 %) varen tenir recaigudes (augment del gruix coroïdal amb o sense pèrdua visual) durant els 3 anys que va durar l'estudi i totes elles es varen confirmar amb l'existència de signes d'activitat inflamatòria en l'AVI.

Es varen diagnosticar un total de 24 recaigudes i, d'aquestes, 14 (58,3 %) tenien pèrdua de visió i 10 (41,6 %) no; per tant, **el 41,6% de les recaigudes dels pacients recidivants es varen diagnosticar gràcies a les troballes fetes amb la SS-OCT.**

**Figura 75.**

Evolució del gruix coroidal subfoveolar a l'inici (■) i al final (■) de l'estudi en VKH aguts, recidivants i curats. P calculada amb el test de Man-Whitney.

L'augment del gruix promig en els ulls simptomàtics va ser de 100 µm i de 126 µm en els asimptomàtics. L'augment mínim del SFCT associat a pèrdua de visió va ser de 5 µm (pèrdua de visió de 0,2, de 0,6 a 0,4) i l'augment màxim amb pèrdua de visió va ser de 255 µm; però, el cas amb màxim augment del gruix coroidal detectat en les recidives (de 300 µm) no va cursar amb pèrdua de visió.

Igualment, en el grup dels aguts, la pèrdua de visió en els pacients recidivants no va estar directament correlacionada amb l'augment del SFCT sinó que es va relacionar més amb la quantitat de recaigudes que va patir el pacient o amb coroides més primes al començament de l'estudi. De fet, un pacient va tenir 2 recaigudes amb pèrdua de visió però amb molt poc augment del gruix (5 µm UD i 26 µm UE) però el SFCT basal era molt prim (70 i 84 µm, respectivament). Els 2 pacients amb més recaigudes (5 i 7 recaigudes) eren els únics el gruix coroidal inicial i finals dels quals era major que el límit superior dels controls (360 µm); el gruix promig inicial d'aquests 2 pacients era de 403 µm i el final de 373 µm. A l'inici de l'estudi, 3 ulls (16,6%) tenien una SFCT més prima que els controls (< 220 µm) i al final de l'estudi 5 ulls (28%). Comparant el SFCT basal i final de cada ull de cada pacient hi va haver un aprimament coroidal en 7 ulls (39%).

Les recaigudes es varen produir en 3 pacients que s'havien diagnosticat 1-1,5 anys abans de començar l'estudi, 2 pacients s'havien diagnosticat feia 7 anys i 2 pacients feia 19 anys.

Taula 25. Anàlisi de les recaigudes dels pacients VKH recidivants.

	AV pre-R	AV a la R	Pèrdua de visió	SFCT pre-R (μm)	SFCT en R (μm)	↑ gruix μ .	Mesos del Dx
P1 R1 UD	1	1	NO	323	435	112	7
P1 R2 UE	1	1	NO	340	452	112	
P1 R3 UD	0,9	0,8	SI	92	347	255	
P1 R4 UE	0,8	0,8	NO	90	390	300	
P2 R5 UD	1	0,7	SI	301	454	153	1
P2 R6 UE	1	0,9	SI	346	569	223	
P3 R7 UD	1	0,6	SI	355	570	215	1,5
P3 R8 UE	1	1	NO	394	574	180	
P3 R9 UE	1	0,8	SI	417	438	21	
P3 R10 UD	1	1	NO	359	410	51	
P3 R11 UE	1	1	NO	333	444	111	
P4 R12 UD	1	1	NO	344	394	50	1
P4 R13 UE	1	0,8	SI	313	372	59	
P5 R14 UD	0,8	0,5	SI	350	400	50	19
P5 R15 UD	0,7	0,8	NO	238	384	146	
P5 R16 UE	0,8	0,7	SI	350	389	39	
P5 R17 UD	0,6	0,7	NO	306	383	77	
P5 R18 UE	0,8	0,5	SI	318	380	62	
P5 R19 UD	0,8	0,6	SI	374	393	19	
P5 R20 UE	0,8	0,5	SI	394	453	59	
P6 R21 UD	0,6	0,05	SI	64	90	26	18,5
P6 R22 UE	0,6	0,4	SI	68	73	5	
P7 R23 UD	0,9	0,6	SI	350	567	217	7
P7 R24 UE	0,8	0,8	NO	317	438	121	

P: pacient, R: recaiguda, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AV: agudesa visual, SFCT: gruix coroidal subfoveolar, μm : micròmetres, Dx: diagnòstic.

Taula 26. Anàlisi de les recaigudes dels pacients curats.

	AV pre-R	AV a la R	Pèrdua de visió	SFCT pre-R (μm)	SFCT en R (μm)	↑ gruix μ .	Mesos del Dx
P1 1R UE	1	0,8	si	210	272	62	18
P4 2R UE	1	1	no	309	357	48	6
P12 3R UD	0,8	0,4	si	260	285	25	2
P12 4R UE	1	0,9	si	243	307	64	2

P: pacient, R: recaiguda, UD: ull dret, UE: ull esquerre, AV: agudesia visual, SFCT: gruix coroidal subfoveolar, μm : micròmetres, Dx: diagnòstic.

Tant en el grup dels pacients aguts com en els recidivants el tractament s'augmentava o no es reduïa si en la recaiguda hi havia un descens de l'AV o l'augment del SFCT era $> 100 \mu\text{m}$.

Analitzant les recaigudes dels pacients curats (pacients sense tractament i sense recaigudes conegudes a l'iniciar l'estudi), dels 15 malalts es va haver de descartar 1 per manca de seguiment (annex 2).

Dels 14 pacients curats (28 ulls), 3 pacients (21,4%) varen tenir recaigudes durant l'estudi: 2 pacients en un ull i l'altre en els dos ulls. De les quatre recaigudes diagnosticades, tres (75%) eren simptomàtiques; és a dir, tenien pèrdua de visió en el moment de la recaiguda i un (25%) va ser asimptomàtica; per tant, **el 25% de les recaigudes del grup dels pacients curats es varen diagnosticar gràcies a la realització de la SS-OCT** i es varen confirmar amb l'AVI.

A la figura 77 es mostra la imatge de la SS-OCT del pacient curat amb recaiguda bilateral: en la imatge D s'observa l'augment del gruix de la coroides de l'ull esquerre i es quantifica aquest augment amb els valors obtinguts de forma automàtica per l'aparell, en la imatge E s'observa la recaiguda de l'UD.

A la imatge següent es confirmen els signes d'activitat inflammatòria que hi havia en la recaiguda de l'ull esquerre al realitzar l'AVI d'aquest mateix pacient. Es veuen *hypospots* en temps inicials (imatge B) i augment de l'aclariment del contrast amb punts de hiperfluorescència en temps mitjos i tardans (imatges

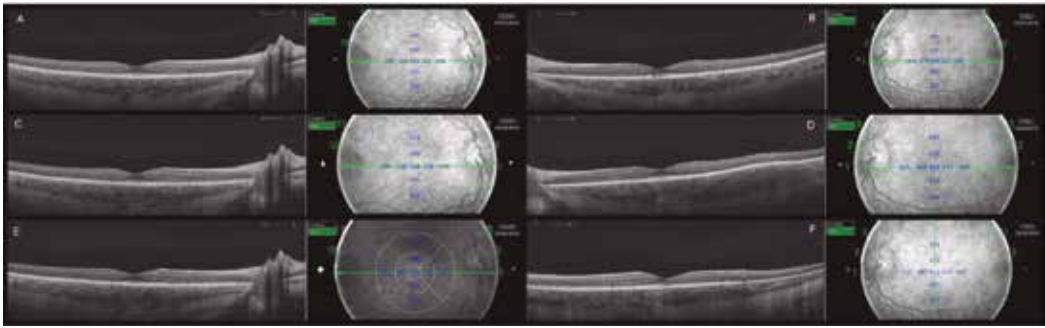


Figura 76.

Imatges obtingudes amb la SS-OCT en l'evolució d'un pacient curat amb recaiguda.

D i F). Els signes d'inflamació coincideixen en la mateixa zona a on hi ha l'engruiximent localitzat de la coroida (hemiretina temporal superior de l'UE).

La mínima pèrdua d'AV en una recaiguda va ser de 0,1 (d'1 a 0,9) amb un augment del SFCT de $64 \mu\text{m}$ i la màxima va ser de 0,4 (de 0,8 a 0,4) amb un augment de SFCT de només $25 \mu\text{m}$. La recaiguda amb major i menor pèrdues visuals va ser una recaiguda bilateral. El gruix subfoveolar abans i durant les recaigudes estava dins dels límits dels gruixos normals dels controls ($220\text{-}360 \mu\text{m}$). Els tres pacients del grup dels curats que varen tenir recaigudes durant l'estudi havien estat diagnosticats de la malaltia 2, 6 i 18 anys abans de començar l'estudi.

Només un dels pacients curats amb recaigudes es va haver de medicar al tractar-se d'un brot bilateral i presentar la major pèrdua visual. Es tractava del pacient que feia una any que havia deixat el tractament, mentre que els altres 2, en feia 5 i 7, respectivament. Els brots d'aquests dos últims es van autolimitar.

El gruix coroïdal de tots els ulls que van tenir recidives es trobava dins dels límits de la normalitat ($220\text{-}360 \mu\text{m}$) al finalitzar l'estudi.

En la taula 27 s'hi aprecia la diferència estadísticament significativa entre l'AV inicial dels pacients amb VKH recidivant i la dels controls, així com amb l'AV final i la dels controls; no obstant, no hi va haver diferència significativa entre l'AV inicial i final dels VKH recidivants. En quant al gruix coroïdal subfoveolar, no hi va haver diferències entre l'inicial i final dels VKH recidivants, ni entre aquest grup i els controls.

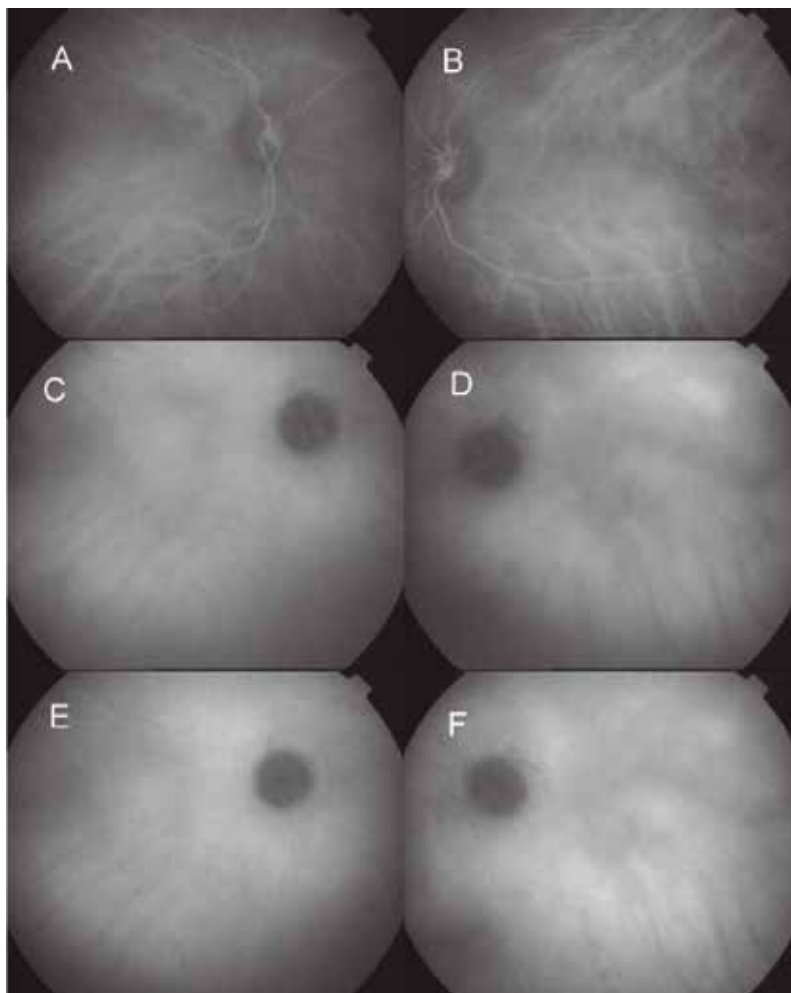


Figura 77. AVI que correspon a la recaiguda del ull esquerre (imatge D de la fig. 76).

Comparant l'AV dels controls amb el grup dels VKH curats hi havia una discreta diferència a l'inici de l'estudi mentre que no n'hi havia al final; en canvi, no n'hi havia quan es comparava l'AV inicial i final del grup dels curats. Al comparar el gruix coroïdal subfoveolar del grup dels curats amb els controls, hi havia diferència tant a l'inici com al final de l'estudi, però no n'hi havia al comparar el grup a l'inici i al final. Aquesta diferència de gruixos dels curats amb els controls era conseqüència de que els curats tenien la coroïde més prima de la mitjana dels controls.

Finalment en les figures de l'annex 9 es compara la diferència del gruix coroïdal basal i final amb la presència o absència de les diferents alteracions qualitatives i on no s'hi identifiquen

Taula 27. Anàlisi de l'AV i gruix subfoveolar basal i final dels VKH recidivants vs controls.

Variables	Controls (n = 34)	VKH recidiv., inici (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH inici)	VKH recidiv., final (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH final)	p-valor* (VKH inici vs. final)
Agudesa visual						
Mitjana(DS)	1,0 (0,0)	0,79 (0,27)	p=0,000	0,76 (0,27)	p=0,000	p=0,5823
Mediana (Q1-Q3)	0,9 (0,7 - 1,0)	0,8 (0,55-1)		0,8 (0,55-0,9)		
SFCT						
Mitjana (DS)	302 (71)	302 (102)	p=0,3271	272 (108)	p=0,8415	p=0,4654
Mediana (Q1-Q3)	315 (240 - 350)	317 (240 - 374)		322 (181 - 358)		

n: nombre d'ulls, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada, DS: desviació estàndard, SFCT: gruix coroid subfoveolar, *t-test.

Taula 28. Anàlisi de l'agudesa visual i el gruix coroidal subfoveolar basal i final en el grup dels pacients curats comparat amb els controls.

Variables	Controls (n = 34)	VKH curats, inici (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH inici)	VKH curats, final (n = 18)	p-valor* (controls vs. VKH final)	p-valor* (VKH inici vs. final)
Agudesa visual						
Mitjana(DS)	1,0 (0,0)	0,92 (0,14)	p=0,0121	0,94 (0,13)	p=0,0784	p=0,5419
Mediana (Q1-Q3)	0,9 (0,7 - 1,0)	1,0 (0,9 - 1)		1,0 (0,925 - 1)		
SFCT						
Mitjana (DS)	302 (71)	243 (77)	p=0,0045	226(75)	p=0,0003	p=0,4593
Mediana (Q1-Q3)	315 (240 - 350)	245 (169 - 299)		227 (158 - 295)		

n: nombre d'ulls, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada, DS: desviació estàndard, SFCT: gruix coroidal subfoveolar, *t-test.

diferències estadísticament significatives; és a dir, en els malalts convalents/curats, no hi havia relació entre el canvi de gruix i l'aparició de les diferents alteracions qualitatives (atròfia peripapil·lar, pèrdua parcial el·lipsoide, atròfia/hiperplàsia EPR...).

Analitzant les recidives posteriors dels malalts curats i recidivants de forma individualitzada, tampoc es va veure que hi hagués alteracions qualitatives durant els brots.

3.4

Resultats

Gruix coroïdal en «birdshot» y VKH

Comparació gruix coroïdal i reixeta, en controls i pacients amb coroiditis estromals primàries («birdshot», VHK aguts i crònics).

A les taules següents es presenta la comparació del gruix coroïdal basal en controls sans versus pacients *birdshot*, controls sans versus pacients VHK crònics i controls sans versus pacients VHK aguts. No hi havia diferències en la mitjana del gruix coroïdal subfoveolar basal entre controls sans i pacients *birdshot* ($p=0,2154$), ni entre els sans i els VKH crònics ($p=0,6302$). Altrament sí que hi havia diferències en la mitjana del gruix coroïdal subfoveolar basal entre controls sans i pacients VHK aguts ($p=0,0084$).

A la taula 30 es compara el promig del gruix de la reixeta basal amb els controls sans versus els *birdshot* i els controls sans versus els VKH crònics i aguts i només hi havia diferències estadísticament significatives entre el grup dels controls i els aguts ($p=0,0078$).

Taula 29. Comparació del gruix coroïdal subfoveal basal en controls sans vs. «birdshot», sans vs. VKH crònics, i sans vs. VKH aguts.

	n	Mitjana	DE	p-valor*
Controls sans*	17	290	71	--
<i>Birdshot</i>	12	259,3	64	0,2154
VKH crònics	25	305,0	136	0,6302
VKH aguts	9	625,6	277,8	0,0084

DE: desviació estàndard; *t-test mostres independents

*S'ha comparat el gruix coroïdal dels controls sans d'aquest estudi amb els de l'estudi de Ruiz-Medrano *et al.* (n=276 mitjana=301,89 DE=80) mitjançant un T-test. El resultat és una diferència mitjana de 11,89 (IC95% -14,27 38,05) estadísticament no significativa (p-valor=0,3718).

Taula 30. Comparació del gruix de la reixeta basal en controls sans vs. «birdshot» i vs. VKH crònics i aguts, i entre els diferents grups de pacients entre sí.

	n	Mitjana	DE	p-valor*
Controls sans	17	276,7	69	--
<i>Birdshot</i>	12	244,5	67	0,1978
VKH crònics	25	282,7	130,9	0,84
VKH aguts	9	620,7	281,4	0,0078

DE: desviació estàndard; *t-test mostres independents

Quan es comparava el gruix coroïdal subfoveal final dels diferents grups de la malaltia de VKH amb el grup control, no hi havia diferència estadísticament significativa —excepte en el grup dels curats— que ratllava la significància estadística al tenir una corioide més prima.

Taula 31. Comparació del gruix coroïdal subfoveal final en controls sans vs. VKH aguts, VKH curats i recidivants i entre sí.

	n	Mitjana	DE	p-valor	p-valor
Controls sans	17	290	71	--	--
VKH aguts	9	347,44	110,64	0,1176 ¹	--
VKH curats	14	218,93	73,13	0,0076 ³	0,1784 ²
VKH recidivants	9	280,78	114,39	0,8332 ⁴	--

DE: desviació estàndard;

¹ Test-t: Sans vs. aguts; ² Test -t: Curats vs. recidivants

³ Test-t: Sans vs. curats; ⁴ Test -t: Sans vs. recidivants

3.5

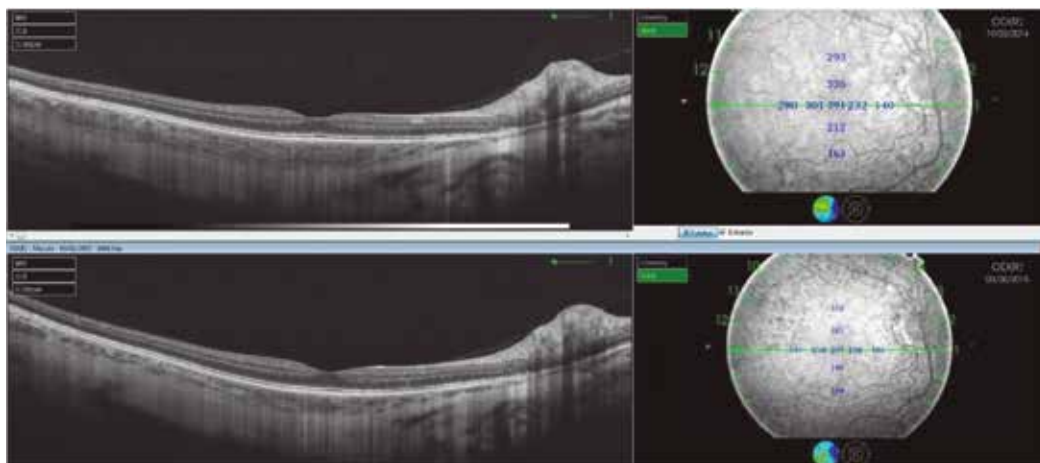
Resultats

Casos clínics destacables

La figura 78 mostra la imatge de SS-OCT de l'ull dret d'un pacient amb la síndrome de VKH recidivant al cap d'un any de seguiment: s'hi s'observa un aprimament evident del gruix coroïdal que es pot observar tant en la imatge del tall, com en les xifres de la mesura automàtica de la coroïde.

En la figura 79 es veu la SS-OCT de l'ull esquerre d'un pacient amb VKH curat: s'hi observa que als 9 mesos hi ha un engruïment localitzat en la coroïde temporal superior que es constata tant en la imatge en colors del gruix coroïdal (superior dreta) com en el gràfic inferior, en el que la línia verda és el gruix inicial i la blava, 9 mesos més tard.

Figura 78. Imatge de SS-OCT d'engruïment localitzat de coroïde en VKH curat.



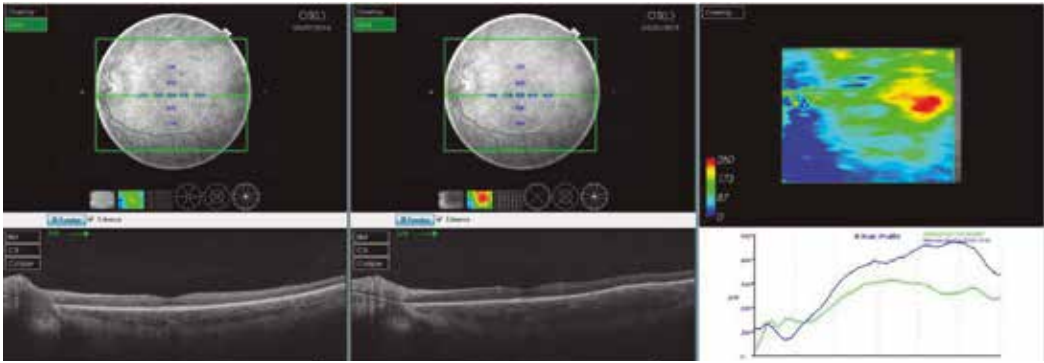
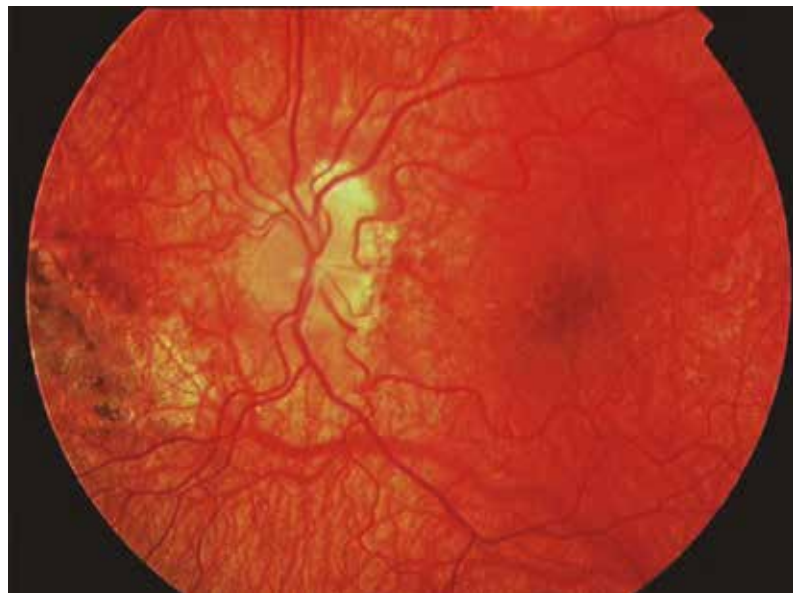


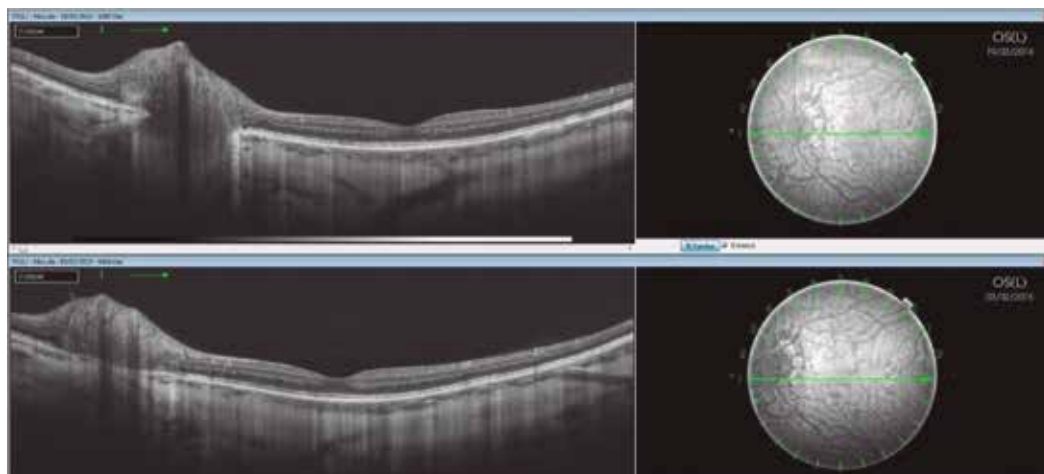
Figura 79. Imatge de SS-OCT d'engruiximent localitzat de coroides en VKH curat.

Retinografia (fig. 80) de l'ull esquerre d'un pacient amb VKH curat amb quatre dels signes típics del VKH en fases avançades: 1) atròfia difosa del pigment de l'epiteli pigmentari de la retina (fons d'ull en posta de sol o "*sunset glow fundus*"), 2) hiperplàsia de l'EPR que es produeix típicament en la màcula, 3) atròfia peri-papil·lar, 4) hiperplàsia pigmentaria a la retina nasal, corresponent al límit d'un antic DR serós. Malgrat l'aspecte del fons d'ull l'agudesesa visual era de la unitat tot i que s'ha relacionat el fons d'ull en posta de sol amb una pèrdua de la sensibilitat retiniana.⁽⁸²⁾

La pèrdua de pigmentació no hauria d'implicar necessàriament una atròfia del gruix coroides; però, efectivament, tal i com es veu en la imatge de la SS-OCT del mateix ull de la retinografia anterior, si que hi ha una important atròfia coroides.

Figura 80. Fons d'ull de VKH curat amb els 4 signes de les fases avançades.





La figura 81 es tracta del pacient 8c. Al començar l'estudi feia 2 anys que havia deixat de fer tractament i no havia tingut cap episodi d'inflamació ocular des d'aleshores. En el seguiment amb SS-OCT es va observar un aprimament progressiu del gruix coroïdal subfoveal tot i no haver-se diagnosticat cap brot durant tot l'estudi. A l'inici presentava un gruix de 291 μm a l'ull dret i 125 a l'ull esquerre, mentre que al final de l'estudi va ser de 122 i 97 μm , respectivament.

Pacient amb VKH curat que al començar a fer SS-OCT feia un any que se li havia retirat el tractament. Durant l'estudi va tenir dos brots posteriors bilaterals, el primer asimptomàtic i el segon amb pèrdua d'AV (d'1 AU a 0,8 AU). En la figura 82 s'observa el brot asimptomàtic; cal destacar l'important engruiximent coroïdal, tot i tenir un gruix inicial molt inferior a la mitjana del grup control.

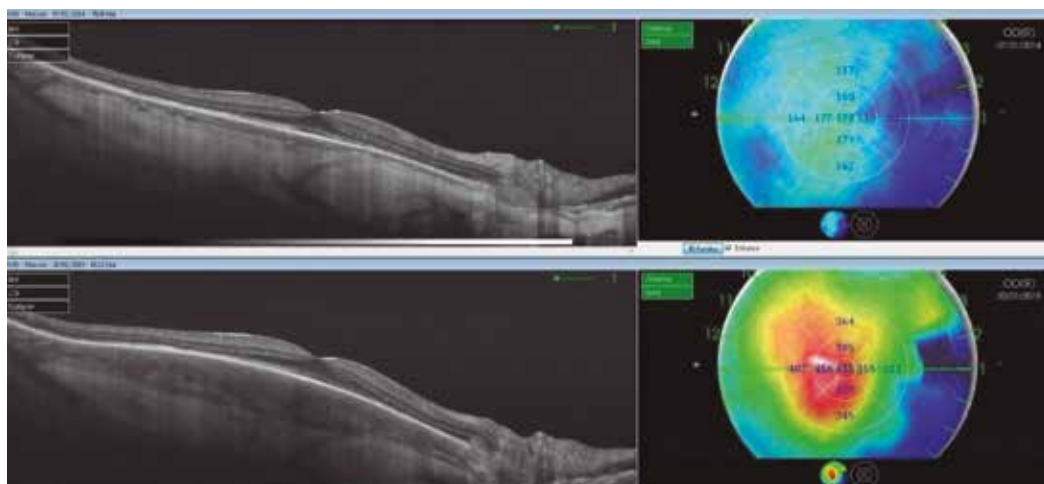


Figura 81. Imatge de SS-OCT d'aprimament coroïdal en VKH curat.

Figura 82. Imatge d'engruiximent coroïdal asimptomàtic en VKH curat i corioide inicial extremadament prima.

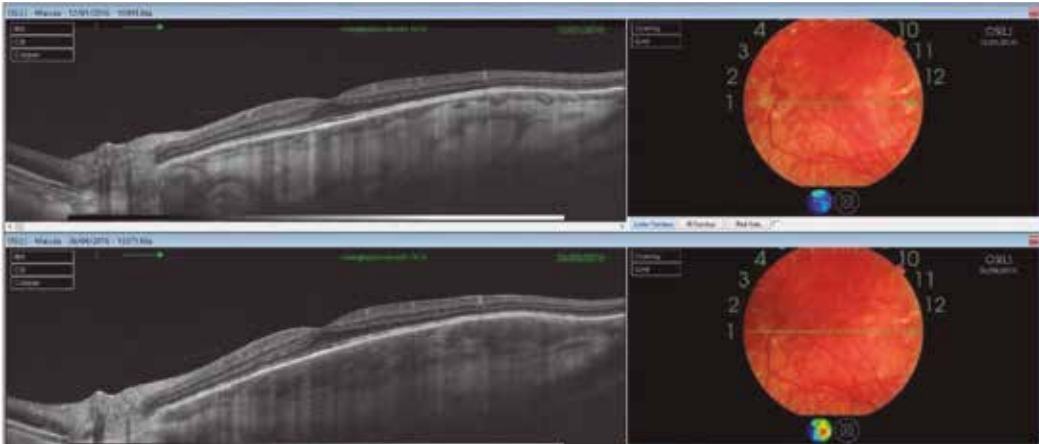


Figura 83. Imatge SS-OCT de recaiguda asimptomàtica bilateral del pacient anterior.

Pacient amb VKH agut en el que es compara la imatge amb SD-OCT i SS-OCT fetes el mateix dia, pocs dies després del debut de la malaltia (figs. 84 i 85). Es pot observar que, mentre que en la SD-OCT es veu que hi ha un discret despreniment de la retina neurosensorial però no es pot veure el límit entre la coroides i l'esclera. En la SS-OCT es veu clarament aquest límit i, per tant, l'engruiximent de la coroides.

La SS-OCT realitzada el mateix dia que la SD-OCT (imatge superior) es veu que hi ha un evident engruiximent coroidal que millora al mes de tractament (imatge inferior).

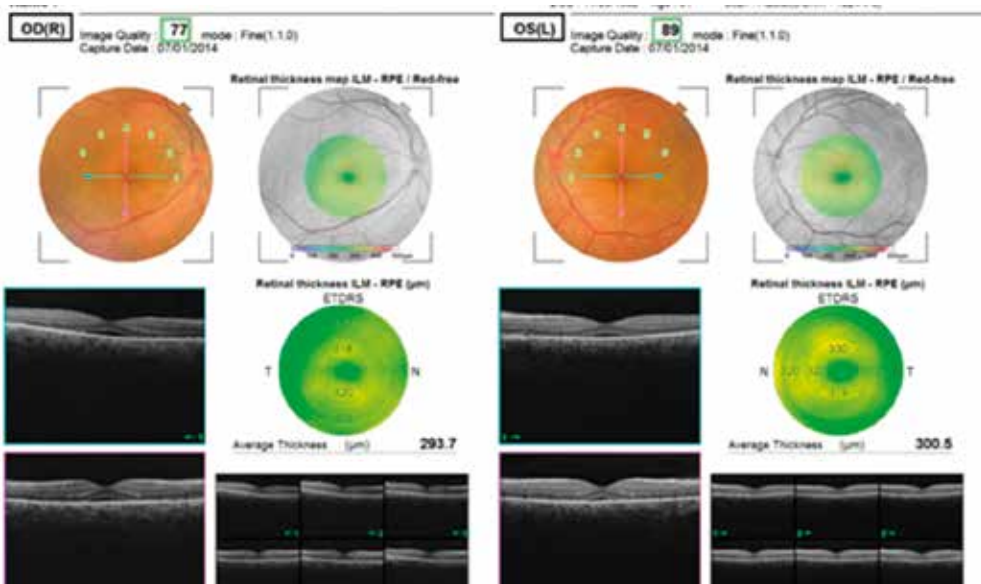


Figura 84. Imatge de SD-OCT de debut de VKH.

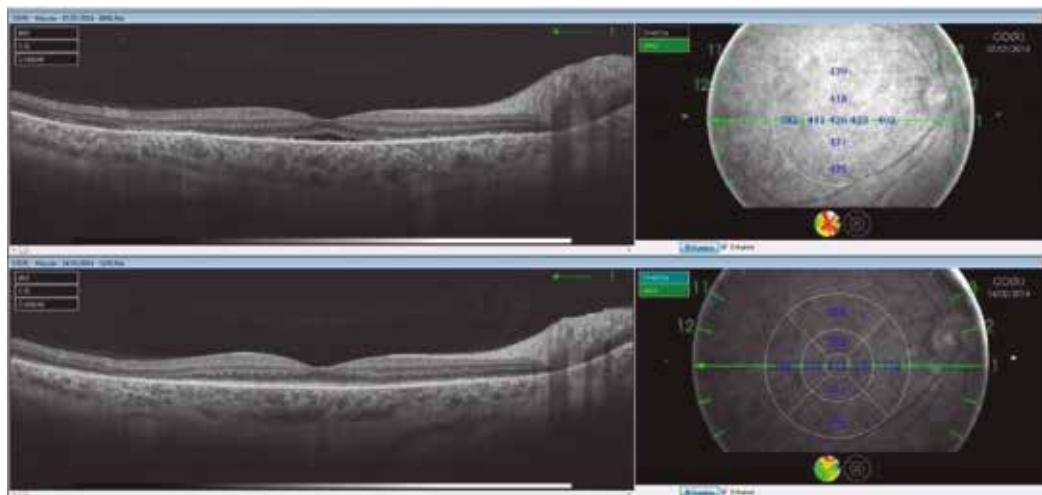


Figura 85. SS-OCT del mateix pacient VKH agut de la figura anterior, realitzada el mateix dia que la SD-OCT (imatge superior). La imatge inferior correspon a un mes després, amb aprimament del gruix coroidal.



4 Discussió

- 4.1 Discussió
- 4.2 Punts forts i punts febles de l'estudi
- 4.3 Conclusions
Bibliografia

4.1

Discussió

La mesura manual del gruix coroïdal és laboriosa tant des del punt de vista tècnic com del personal que la realitza. Requereix que sigui valorada per diferents experts, perquè hi ha un component subjectiu a l'hora de determinar els límits intern i extern de la coroïde.^(22,33,36,37,43,51) Per aquest motiu, l'objectiu del nostre estudi va ser fer aquesta mesura de forma automatitzada gràcies al prototipus de SS-OCT que disposàvem en el nostre Servei. Malgrat les avantatges que en principi sembla que pot tenir la segmentació automatitzada de les capes de la coroïde, no hi ha hagut fins ara cap estudi que la utilitzi per a monitoritzar de forma prospectiva el curs de les coroïditis estromals primàries.

Donats els inconvenients de les exploracions complementàries pel control evolutiu de les coroïditis estromals primàries, l'angiografia amb verd d'indocianina i l'EDI-OCT en el cas de la síndrome de VKH, l'angiografia i l'electroretinograma en el cas de la malaltia de *birdshot*, vàrem fer en la clínica diària el mesurament automatitzada del gruix coroïdal de forma prospectiva durant tres anys. Per tant, el principal objectiu del nostre estudi era determinar el valor clínic de la mesura automatitzada del gruix coroïdal com a mètode objectiu, ràpid i no invasiu per a poder valorar alhora la resposta al tractament i les recidives posteriors de les esmentades uveïtis.

El 70% del flux sanguini ocular passa per la coroides⁽⁸³⁾; en aquest teixit vascular hi ha diferents factors que poden influir en el seu gruix. Spaide i col.⁽³¹⁾ varen calcular que el gruix coroïdal subfoveolar promig en gent sana era de 318 µm a l'ull dret i de 335 µm a l'ull esquerre, Rahman i col.⁽²⁶⁾ de 332 µm, Sakata i col.⁽⁴¹⁾ de 333 µm, Margolis i col.⁽²¹⁾ de 287 µm, i Branchini LA i col.⁽⁸⁴⁾ de 257 µm; tots ells en voluntaris sans. Sempre, però, fent les mesures de forma manual amb tecnologia SD o EDI.^(85,86) Aquestes diferències podrien ser atribuïbles a la variabilitat d'edat dels grups estudiats; per això, en el nostre estudi vàrem subdividir els pacients en tres grups tal i com va fer Ruiz Medrano per a poder comparar-los amb el seu estudi fet en població sana i amb la mateixa tecnologia *swept-source*.⁽³⁰⁾ Tot i que ells varen fer les mesures de forma manual. Hi ha un altre estudi que compara el gruix coroïdal mesurat amb el mateix prototipus que el nostre i la tècnica SD-OCT en voluntaris sans i diu que els resultats són comparables; també ho compara en malalties retinianes i en aquest cas diu que hi ha una lleugera diferència de gruixos coroïdals, però no fa la comparació amb malalties d'aquest teixit.⁽⁸⁷⁾

Per altra banda, s'han descrit altres factors que podrien fer variar el gruix coroïdal; com són, la longitud axial,^(26,29,88,89) el sexe,⁽⁹⁰⁾ variacions diürnes,⁽⁴⁴⁾ pressió intraocular, pressió arterial, i algunes substàncies com la cortisóna o l'epinefrina.^(91,92)

Encara que la major part d'autors no han trobat diferències significatives entre els sexes, Wang J i col⁽⁸⁹⁾ descriuen un lleuger increment dels gruixos retinians i coroïdals en el sexe femení entre 146 voluntaris xinesos, mesurat amb el mateix prototipus de SS-OCT que el del nostre estudi.

El gruix coroïdal també varia en funció de la patologia del segment posterior; per exemple, s'ha descrit que augmenta en hipermetropies importants⁽⁸⁵⁾; VKH aguts^(13,21,22,31,33,35,41,93); corioretinopatia serosa central,⁽⁹⁴⁻¹⁰²⁾ i vasculopatia polipoïdea coroïdal.^(103,104)

Per altre banda, hi ha un aprimament en casos de miopia alta,⁽⁴³⁾ degeneració macular associada a l'edat,⁽¹⁰³⁾ forat macular,⁽¹⁰⁵⁾ malaltia degenerativa coroïdal,⁽¹⁰⁶⁾ i fases cicatricials d'inflamació ocular prèvia.^(37,80,107-109)

Branchini LA i col.⁽⁸⁴⁾ analitzen la morfologia de la coroide i els seus vasos i arriben a concloure que en el seu càlcul amb SD-OCT el promig del gruix coroïdal subfoveolar és de 257 μm però que aquest gruix és a expenses del diàmetre dels vasos de la capa de Haller ($204 \pm 66 \mu\text{m}$), ja que la capa de Sattler i la coriocapil·lar només fan $53 \pm 20 \mu\text{m}$. D'aquest estudi es dedueix que l'estroma coroïdal en condicions normals, sense inflamació, pràcticament no ocupa espai.

Hamzah F i col.⁽⁹⁶⁾ diuen que les mesures realitzades amb el nostre prototipus de *swept-source* OCT i l'EDI es correlacionen significativament en la corioretinopatia serosa central. Tan C i col.⁽⁸⁷⁾ també confirmen que les mesures del gruix coroïdal fetes amb SS-OCT són equiparables a les obtingudes amb SD-OCT en ulls sans ($< 200 \mu\text{m}$) però que, en canvi, en patologies que cursen amb engruiximent de la coroide les mesures amb SS-OCT són més exactes.

El principal objectiu del nostre estudi era avaluar la utilitat de la SS-OCT com a mètode d'exploració complementària pel control de les coroïditis estromals primàries.

Pel que ens consta, no hi ha en la literatura cap estudi prospectiu que utilitzi la SS-OCT en la pràctica clínica mesurant de forma automàtica els gruixos retinià i coroïdal.

Els pacients amb BD i VKH poden tenir moltes alteracions qualitatives a retina i coroide les quals ha sigut fàcilment identificables en el nostre estudi utilitzant la SS-OCT amb els protocols lineal i 2D radial.

En la coriorretinitis en perdigonada, el gruix coroïdal subfoveal i promig de la reixeta ha estat més prim en el grup de voluntaris de forma estadísticament significativa, però la tendència a aprimar-se amb l'edat que es dona en els voluntaris —i que també s'ha descrit en gent sana d'altres publicacions—, no es va produir en els *birdshot*. En canvi, si que es va produir una tendència estadísticament significativa a l'aprimament en el gruix de la retina dels *birdshot* al finalitzar l'estudi, així com una diferència significativa al comparar el gruix retinià dels *birdshot* amb el gruix retinià dels controls i amb el gruix retinià foveal en pacients sans d'altres estudis (promig ponderat).⁽¹¹⁰⁾

En aquells pacients en els quals es veia una tendència a l'aprimament de la coroide també s'hi podia apreciar una millora dels signes d'inflamació amb el verd d'indocianina i en el camp visual.⁽¹¹¹⁾ En canvi, en els pacients amb una tendència a l'engruiximent de la coroide, les altres exploracions complementàries també indicaven un empitjorament.

Les lesions qualitatives més freqüents de la retina varen ser l'aprimament o pèrdua de l'arquitectura i l'existència de focus hiperreflectius a retina externa, mentre que a coroide va ser la despigmentació focal, l'aprimament o absència de la capa de Sattler, l'aprimament generalitzat i els focus hiperreflectius.

Les dades obtingudes amb la SS-OCT s'han correlacionat perfectament en un 58% de casos amb les tècniques usades habitualment pel control de la BD; és a dir, amb l'AVI i el CV. La SS-OCT dona informació qualitativa i quantitativa que complementa la informació dels tests convencionals,^(69,70,74, 112-114) per tant, és una tècnica molt recomanable en la pràctica clínica diària.

El curs clínic de la BD és impredecible, els estadis actiu i quiescent són freqüents. Per altre banda, valorar l'efecte del tractament només amb els valors de l'agudesia visual no és recomanable ja que, en alguns casos, pot haver pèrdua de CV o alteracions en l'electroretinograma sense pèrdua d'AV. Encara que l'ERG i el CV són les tècniques *gold standard* del control del BD, l'ERG no sempre està disponible en tots els centres, és molest pel pacient, llarg de fer i difícil d'interpretar. L'ERG és, però, la tècnica més sensible per l'estudi de la disfunció retiniana i un bon mètode pel control del tractament.⁽⁶⁹⁾

Les tècniques que utilitzen la injecció de contrast (l'angiografia fluoresceïnica i el verd d'indocianina) informen sobre el grau d'inflamació retiniana i coroïdal, però no donen informació anatòmica dels canvis que es produeixen en aquests teixits. Aquest és un important inconvenient, ja que pot haver importants canvis estructurals que podrien passar desapercebuts.⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ En aquest sentit, l'anàlisi radial 2D fet amb la SS-OCT és un pas important per poder estudiar aquests canvis de forma ràpida i segura.

En el nostre estudi analitzem els canvis qualitius i quantitatius. Tots ells indiquen inflamació activa.

En la malaltia de *birdshot* aquesta inflamació activa ve avalada per un diagnòstic relativament recent (3,6 anys de promig), per la presència d'activitat inflamatòria en les altres exploracions complementàries en dos terços dels pacients i pel fet que el 75% dels casos rebien tractament. S'ha de puntualitzar, però, que degut al curt període d'estudi en el cas de la BD (1 any), no es varen observar millores qualitatives en la retina ni en la coroides.

Keane PA i col.⁽¹¹⁵⁾ varen utilitzar l'EDI-OCT per a valorar els canvis qualitius en localitzacions extramaculars (superior i inferior a les arcades temporals, nasal a la papil·la i temporal a la màcula) en 12 pacients amb BD. Aquests autors varen descriure un aprimament generalitzat de la retina amb pèrdua de l'el·lipsoide, un aprimament de la coroides subfoveolar ($276 \pm 101 \mu\text{m}$), i un aprimament o absència de la capa de Sattler.

En el nostre estudi vàrem veure una alteració que no estava descrita per Keane PA i col.: l'engruiximent de la hialoide. Parlem d'engruiximent enlloc de membrana epiretiniana perquè va ser una alteració que va desaparèixer amb el tractament anti-inflamatori oral, sense necessitat de cirurgia. També vàrem observar altres alteracions no descrites per Keane PA; la pèrdua del patró vascular (definida com l'absència de les imatges del lumen vascular en les capes de Sattler i Haller associat a engruiximent coroidal, atribuït a edema extravascular) i fibrosi estromal en la coroides.

Quan l'angiografia AVI es va acoblar a les imatges de la SS-OCT per a poder-les comparar, vàrem veure que els granulomes eren tan petits que la forma, la reflectivitat interna i els marges no es podien valorar amb SS-OCT. L'únic canvi que es podia valorar era l'augment de transmissió de la llum emesa pel tomògraf que arribava a l'esclera. Aquest efecte s'ha descrit com a àrees focals de despigmentació coroidal o augment de la reflectivitat escleral.⁽¹¹⁵⁾ En l'estudi realitzat per Invernizzi i col.⁽¹¹²⁾, aquest va ser l'únic signe tomogràfic vist en tots els granulomes independentment de la seva mida.

En el nostre estudi, tal i com era d'esperar, els malalts amb *birdshot* tenien la coroides significativament més prima que els voluntaris sans, però no en vàrem trobar diferències entre el gruix inicial i final.

Molts estudis han utilitzat tant EDI-OCT com SS-OCT per avaluar el gruix coroidal en població sana. En aquests estudis es veu que el gruix està inversament relacionat amb l'edat; es a dir, disminueix amb el temps. Fan servir, però, tècniques manuals per a mesurar el límit intern i extern de la coroides.^(21,29,31) El promig del SFCT mesurat amb EDI-OCT en voluntaris sans s'ha estimat entre 287 i 335 μm .^(21,31) En canvi, Ruiz-Medrano i col.⁽³⁰⁾ varen obtenir un gruix de $239 \pm 109 \mu\text{m}$ mesurat amb el mateix prototipus de SS-OCT que el nostre i de $244 \pm 108 \mu\text{m}$ amb la SD-OCT. El promig del gruix macular agafant un feix horitzontal va ser de $203 \pm 91 \mu\text{m}$ amb el mateix prototipus de SS-OCT versus $204 \pm 89 \mu\text{m}$ amb el 3D OCT-2000. Els autors d'aquest estudi varen concloure que la mesura del gruix coroidal feta amb el nostre prototipus de SS-OCT i amb 3D OCT-2000 era similar però que el percentatge de casos en els que el límit entre la coroides i l'esclera era visible era major amb el nostre prototipus (DRI OCT-1 Atlantis). Altres autors⁽¹¹⁶⁾ han comparat l'OCT de domini espectral amb el nostre prototipus SS-OCT i han conclós que la modalitat SS-OCT era superior ja que identificava millor el marge corio-escleral.

Altres estudis amb EDI-OCT⁽¹¹³⁾ varen trobar que el gruix de la retina foveolar era similar en voluntaris i pacients amb BD, però que en els malalts amb aquesta malaltia el gruix retinià disminuïa amb el temps.

En el nostre estudi vàrem veure una correlació entre els canvis en el camp visual, l'angiografia amb verd d'indocianina i la SS-OCT comparant l'inici de l'estudi i el final; en el 58 % de casos aquestes exploracions milloraven durant el seguiment. Però dos pacients tenien discordança: en un hi havia millora del AVI (menys *hypospots* al final de l'estudi) sense canvis en el CV ni la SS-OCT, i en un altre pacient hi havia empitjorament del CV sense canvis en l'angiografia ni la SS-OCT.

Aquesta correlació positiva de resultats entre les diferents tècniques de seguiment en la majoria d'individus estudiats avala

la utilització de la SS-OCT com a exploració complementària pel seguiment de la malaltia de *birdshot*, sobre tot si tenim en compte la capacitat de la SS-OCT en mesurar automàticament el gruix coroïdal.

Valorant els resultats obtinguts en el cas de la síndrome de VKH hem trobat que hi havia un engruiximent coroïdal a l'inici de la malaltia en fase aguda, igual que s'ha publicat en altres estudis. (13,21,22,31,33,35,41,93,117) En el nostre cas⁽¹¹⁸⁾ el promig del gruix de la coroïde subfoveolar (SFCT) en els VKH aguts era significativament més elevat que el del grup control (666,9 vs. 302,3 μm), mentre que no ho era en el grup dels convalsents/recidivants (317 μm). En el cas dels curats era significativament més prima (245 μm). En l'anàlisi del gruix SFCT final no hi va haver diferències estadístiques entre els tots grups de malalts i el grup control, excepte en el grup dels curats que seguien essent significativament més prims que els controls ($p=0,0003$). Hi ha referències⁽³⁴⁾ que també coincideixen en no trobar diferències de gruixos finals en els malalts convalsents, d'altres⁽²²⁾ observen una tendència de la coroïde a anar-se aprimant la coroïde amb el temps, descrivint una relació inversament proporcional entre el gruix coroïdal i el temps d'evolució; però no hem trobat estudis que parlin de VKH curats; de fet, el concepte de VKH curat és controvertit al considerar que, sent una malaltia autoimmunitària, pot recidivar en qualsevol moment. Nosaltres vàrem considerar curats tots aquells pacients que no havien tingut cap recaiguda després d'almenys 1 any d'haver deixat el tractament, i recidivants aquells pacients amb VKH que tenien recaigudes i que per tant seguien amb tractament de manteniment al començar l'estudi.

Durant el seguiment, l'augment del gruix coroïdal amb pèrdua d'AV s'associava a recaiguda de la inflamació del pol posterior. Però, el més important a destacar en el nostre estudi va ser que en el grup amb VKH agut quasi dos terços (62,5%) dels ulls amb recaiguda no tenien pèrdua d'AV, per tant, aquesta s'havia diagnosticat gràcies a la SS-OCT. En el grup dels recidivants el 14,6% de les recaigudes també varen ser asimptomàtiques i per tant diagnosticades amb la SS-OCT, i en el grup dels curats així passava en el 25% de les recaigudes. Per altre banda, sempre es va confirmar que hi havia recaiguda per l'existència de

signes inflamatoris amb l'angiografia amb verd d'indocianina. Aquestes troballes suggereixen que la SS-OCT pot ser una eina molt valuosa per a fer un diagnòstic de recaiguda de forma ràpida, objectiva i no invasiva, a més de per a avaluar la resposta al tractament en pacients amb VKH.

Encara que la EDI-OCT permet visualitzar i mesurar el gruix coroïdal, en casos amb coroides molt engruixida pot ser difícil delinear-ne el marge extern i en aquests casos s'ha de fer la mesura manual, tasca molt laboriosa que no es pot fer de forma rutinària en la clínica diària.^(13,33,35,39) El benefici d'aquests estudis referenciats és que han confirmat l'augment del gruix coroïdal, el qual pot estar relacionat no només amb la infiltració inflamatòria sinó també amb l'augment de la exsudació.⁽³³⁾ Aquests estudis, però, no han utilitzat la mesura del gruix coroïdal com una mesura de seguiment dels malalts.

Malgrat que la mesura manual del gruix coroïdal és una dada molt valuosa —sobre tot en el cas de la síndrome de VKH— per seva complexitat, només caldria realitzar-la quan hi ha una pèrdua de la segmentació automàtica de les capes de la coroides que, en el nostre i en altres estudis, s'ha produït en un 4% de casos.⁽¹¹⁹⁾

La descoberta de l'augment del gruix coroïdal en el VKH agut i recidivant obre la possibilitat d'utilitzar nous mètodes pel diagnòstic i monitorització de l'evolució del VKH. La capacitat de la SS-OCT de fer-ne mesures automàtiques dóna al clínic una nova eina pel seguiment de les coroiditis estromals primàries.

En el nostre estudi ens havíem plantejat la hipòtesi que es podia utilitzar la SS-OCT per a mesurar els canvis en el gruix de la coroides per tal de valorar la resposta al tractament i per detectar recidives posteriors. Els nostres resultats semblen confirmar aquestes hipòtesis.

Varem trobar que en els VKH aguts i recidivants hi havia un important aprimament del gruix coroïdal i una millora de l'AV després del tractament. Això confirma que la mesura automàtica del gruix coroïdal és una bona manera d'avaluar la resposta al tractament. Inversament, també vàrem objectivar que l'augment del gruix coroïdal s'acompanyava de pèrdua de visió; però, encara més important va ser la troballa de que la

mesura del gruix coroïdal permetia diagnosticar brots posteriors asimptomàtics; es a dir, sense pèrdua de visió ni signes d'inflamació a càmera anterior. En tots aquests casos es va confirmar l'existència d'inflamació coroïdal fent una angiografia amb verd d'indocianina. Per tant, encara que l'angiografia és necessària per a confirmar l'existència d'inflamació, la SS-OCT obre la possibilitat de diagnosticar recaigudes sense haver de fer la injecció de contrast, estalviant així una prova invasiva i llarga.

L'angiografia dóna informació qualitativa (existència o no d'inflamació) mentre que la SS-OCT dóna informació qualitativa i quantitativa (quantitat d'engruiximent coroïdal en μm).

L'anàlisi personalitzat del resultat de la tomografia va permetre diagnosticar totes les recidives posteriors tant si eren o no simptomàtiques; diagnosticant-se 21 recidives posteriors asimptomàtiques (10 en els aguts, 10 en els recidivants i 1 en els curats) que es varen confirmar al fer l'AVI.

Les troballes del nostre estudi coincideixen amb altres publicacions al descriure l'augment del gruix coroïdal en les fases inicials dels VKH aguts. ^(13,15,22,33,34,39,93,120)

La tendència en el temps a aprimar-se la coroïde tant en els VKH aguts com en els crònics/convalescents també s'havia descrit en altres estudis. ^(8,20,31,121) Encara que l'augment del gruix coroïdal en l'estudi evolutiu dels malalts amb VKH ens ha servit per a diagnosticar les recidives posteriors —malgrat que l'esmentat gruix fos més prim del normal abans de la recaiguda—, hi ha estudis ⁽¹²²⁾ en els quals defensen que si la coroïde prèviament a la recaiguda és molt prima, el control del gruix coroïdal no permet detectar inflamacions coroïdals latents. En el nostre estudi, l'aprimament es va constatar després de les recaigudes, però, com ja hem dit abans, no es va veure una diferència significativa entre els gruixos inicials i finals dels pacients recidivants ni curats. Però, el que és més important en el nostre cas és que el gruix coroïdal es va obtenir de forma automatitzada, i per tant sense la necessitat d'un professional entrenat en fer les esmentades mesures, essent doncs el nostre mètode més fàcil, ràpid, amb resultats reproduïbles i aplicable a la clínica diària.

Per a verificar la validesa del gruix coroïdal subfoveolar (SFCT) mesurat automàticament amb la SS-OCT en el grup control, vàrem comparar els nostres resultats amb els obtinguts amb el mateix prototipus de SS-OCT però mesurat de forma manual en 276 voluntaris en l'estudi fet per Ruiz-Medrano i col.⁽³⁰⁾ Aquests autors varen reportar una mitjana de 301,9 μm , es a dir, sense diferència estadísticament significativa amb el nostre resultat amb una mitjana de 302,3 μm . Varem realitzar un *t*-test per a veure si hi havia diferències entre aquests dos grups, trobant una diferència mitja de només 11,89 μm (Q1-Q3, 14,27 - 38,05), no estadísticament significativa ($p = 0,3718$). Aquesta comparació va confirmar la validesa del nostre grup control. Però el que és més important en aquest cas és que les nostres mesures es varen fer de forma automatitzada.

Nakayama i col.⁽³⁵⁾ varen avaluar 8 pacients amb diagnòstic recent de VKH. En aquest cas els autors mesuraven manualment amb l'EDI-OCT i varen definir com a recidiva un augment del gruix coroïdal $>100 \mu\text{m}$. respecte al previ, donat que la desviació estàndard del gruix coroïdal promig era de $\pm 50 \mu\text{m}$. En el nostre estudi, vàrem considerar recidiva com aquell augment del gruix coroïdal necessari per a produir una pèrdua d'agudes visual no atribuïble a altres causes, i amb la confirmació de signes d'activitat inflamatòria en l'AVI, o en aquells casos sense pèrdua d'AV però amb un augment del gruix $> 50 \mu\text{m}$ amb signes d'inflamació en l'AVI —valor de la desviació estàndard promig de la majoria dels estudis^(21,22,31,36)—. Igual que en el nostre estudi, Nakayama i col. varen trobar un augment del SFCT a l'inici dels VKH aguts (mitjana de 578 μm) i també varen descriure un aprimament d'aquest gruix amb el tractament. També descriuen un augment del gruix coroïdal al reduir el tractament a 3 pacients (5 ulls), sense evidència d'activitat inflamatòria a càmera anterior, però no ho comparen amb l'AVI i a més, només fan 1 any de seguiment i les mesures les prenen de forma manual. En canvi, nosaltres trobem més casos de recidives asimptomàtiques: en els VKH aguts (5 pacients, 10 ulls), en els recidivants també 5 pacients (10 ulls) i en els curats 1 ull d'un pacient. Creiem que la diferència en el nombre de recidives entre ambdós estudis es deu a la diferència de duració (3 anys en el nostre cas versus 1 en el seu).

No vàrem trobar una correlació entre la quantitat de pèrdua visual i l'augment del gruix coroïdal en les recurrències; sembla com si els pacients que havien tingut menys recaigudes i els que tenien un gruix pre-recaiguda en el rang de la normalitat necessitessin presentar un augment més important del gruix coroïdal en la recaiguda per a que s'afectés l'AV, comparat amb els pacients amb corioide més primes o amb més recaigudes.

En la síndrome de VKH la taxa de recurrències estimada oscil·la entre un 25 % i un 54 %, ^(1,41,123-125) el 50 % de les quals són recurrències posteriors. ⁽¹²⁶⁾ Hi ha, però, algun estudi que parla d'un 73,8 % de recaigudes posteriors, ⁽¹²⁷⁾ tot i que en aquest cas es fa amb SD-OCT valorant la reaparició de DR serosos i sense valorar el gruix coroïdal. Les recurrències posteriors solen associar-se a baixa visió en el moment del diagnòstic o amb un descens massa ràpid del tractament amb corticoides. ^(29,41)

En el nostre estudi les recurrències en els Harada aguts es varen produir en 5 (56 %) dels 9 pacients amb VKH aguts, en 7 (78 %) dels 9 pacients recidivants i en 3 (21 %) dels 14 curats. Totes varen ser recurrències posteriors, però el 25 % de les recaigudes tenien component anterior, mentre que en el grup pacients curats era del 50 %. Per tant, les recaigudes anteriors tendien a ser més freqüents com més llarg era el temps de seguiment del malalt. En general l'AV no era particularment baixa: a l'inici era superior a 0,5 en 64 % dels VKH aguts, en el 83 % dels recidivants i en el 96,4 % dels curats. El 77,7 % dels aguts i el 55 % dels recidivants havien recuperat visió al finalitzar l'estudi, mentre que cap dels curats havia perdut visió. Per altre banda, es va fer una pauta descendent lenta dels corticoides (tots els pacients havien rebut tractament amb corticoides com a mínim durant 1 any des del diagnòstic). Conseqüentment, considerant que l'AV dels pacients del nostre estudi era acceptable i que els corticoides es varen reduir lentament, l'elevada taxa de recidives en el nostre estudi ha de ser, per força, deguda a altres factors. Basant-nos en els nostres resultats —en els quals les recurrències es donaven en aquells pacients de major temps d'evolució (més d'un any del diagnòstic)—, sembla ser que la probabilitat de patir una recurrència augmenta amb la duració de la malaltia.

Les recaigudes asimptomàtiques dels nostre estudi tenen tendència a disminuir amb el temps, el 62,5 % de les recaigudes eren asimptomàtiques en els aguts, el 41,6 % en les recidivants i el 25 % en els curats. La presència d'uveïtis anterior també està relacionada amb l'evolució, augmentant amb el temps: no en va haver en els aguts, però sí en els recidivants (25%) i encara més en els curats (50%).

Quan es diagnosticava una recaiguda posterior en els pacients aguts i recidivants s'aturava la pauta descendent del tractament, o inclús s'augmentava en funció de la pèrdua visual i del grau de inflamació detectat (de l'augment del gruix coroïdal i dels signes d'activitat inflamatòria en l'AVI). En els pacients curats es va haver de reintroduir el tractament només en un cas per pèrdua de visió; als altres pacients suposadament curats però amb recidiva només va caler fer-los seguiment, ja que la seva recaiguda es va autolimitar.

És prou conegut el fet que la presència d'hipopigmentació difusa del fons d'ull, coneguda com a fons d'ull en posta de sol (*sunset glow fundus*), podria atribuir-se a brots posteriors que han passat inadvertits i per tant que no han estat tractats. Per aquest motiu, es recomana fer una angiografia amb verd d'indocianina durant el seguiment del malalt tot i restar asimptomàtic.⁽¹⁾ Però, tenint en compte els inconvenients d'aquesta tècnica (invasiva, llarga, personal especialitzat, difícil interpretació), s'hauria d'evitar el màxim possible. Per altre banda, el signe d'inflamació més utilitzat en l'AVI és l'existència d'*hypospots*, però aquests poden ser deguts a granulomes (per tant inflamació) o a cicatrius coroïdals (no inflamació). L'única manera que hi havia fins ara de diferenciar els granulomes de les cicatrius era fent una tanda de tractament corticoide màxim i comparar la quantitat d'*hypospots* abans i després del tractament.⁽⁶⁾ En aquest sentit, monitoritzar el gruix coroïdal amb la realització d'una SS-OCT pot oferir un complement molt valuós pel seguiment d'aquests malalts, estalviant injeccions de contrast i tractament corticoides màxims innecessaris.

Nosaltres vàrem fer una AVI en tots els casos de sospita de recidiva per a confirmar l'existència d'inflamació i vàrem veure que la SS-OCT era més fàcil, ràpida i segura.

Tal i com hem explicat anteriorment, hi ha hagut casos de recaigudes detectades per l'augment del gruix coroïdal sense que hi hagués signes d'inflamació a pol anterior ni canvis d'agudeses visual.

Varem constatar fons d'ull en posta de sol en ambdós ulls d'un pacient (11 %) dels Harada aguts (es tractava d'un pacient que va tenir 3 brots asimptomàtics), en 4 pacients (44,4 %) dels recidivants i en 5 (36 %) dels curats. Encara que no podem saber quantes recaigudes posteriors asimptomàtiques varen tenir els pacients recidivants i curats abans de començar l'estudi, l'augment de fons d'ull en posta de sol més freqüent en els malalts recidivants era d'esperar ja que tal i com hem dit anteriorment és una evolució relacionada amb les recaigudes.⁽³⁷⁾

Valorant les alteracions qualitatives en la síndrome de VKH diagnosticades en el nostre estudi, descrivim els septes sub-retinians, les fluctuacions de la membrana limitant interna i els plecs de l'EPR, tots ells considerats típics del VKH, a diferència de la corioretinopatia serosa central en la qual no s'observen.⁽¹²⁰⁾ Però, tot i que els plecs només es veuen en les fases agudes del VKH, la seva incidència s'ha descrit en un 57 %, ⁽¹²⁰⁾ mentre que en el nostre estudi només s'ha observat en el 39 % dels pacients aguts. Per altre banda, els articles consultats descriuen que els desprendiments de l'epiteli pigmentari de la retina (DEP) són típics de la serosa central, però en el nostre cas també hem diagnosticat DEP en pacients amb VKH (figura 42).

Hi ha autors que correlacionen l'índex d'ondulacions de l'EPR (calculant la longitud de l'EPR, segons una fórmula que proposen amb mesures fetes a partir de talls longitudinals de l'EPR de 6 mm) amb el grau d'inflamació.^(39,81) Nosaltres no varem mesurar aquest índex, simplement varem constatar si hi havia o no ondulació de l'EPR. Les ondulacions de l'EPR es varen donar en el 61 % dels VKH aguts al debutar la malaltia, mentre que no es varen veure al final ni en els casos recidivants, a diferència d'un altre estudi⁽¹²⁸⁾ en el qual relacionaven l'aparició d'ondulacions de l'EPR com a signe predictor de recaigudes posteriors i de mala AV final. En el nostre cas tampoc varem poder observar una relació directa entre l'existència d'ondulacions de l'EPR amb mala AV final. Només es va constatar l'aparició d'ondulacions de l'EPR en una recaiguda d'un pacient curat.

Referent al *bulge* o bombament de l'EPR, segons la bibliografia consultada, no està descrit en l'Harada sinó en la serosa central, i sempre ha vingut relacionada amb la hiperplàsia de l'EPR.⁽⁹⁵⁾ Nosaltres el vàrem observar en cinc pacients (20 %) del grup dels convalsents/recidivants (figura 50) i per tant, concloem que no hauria de ser una lesió exclusiva de la serosa central, ja que en la malaltia de d'Harada també hi ha la hiperplàsia de l'EPR a nivell macular i en els plec que es formen en les zones limítrofs dels antics despreniments serosos de la fase aguda; per tant, ens sembla lògic poder veure hiperplàsia de l'EPR descrita com a *bulge* en l'Harada. Però és important diferenciar «l'EPR *bulge*» del «*choroidal bulging*» en el qual hi ha una protusió localitzada de la retina externa per inflamació i per tant engruiximent localitzat de la coroida⁽⁴¹⁾; en canvi, en el nostre estudi el *choroidal bulging* només el vàrem observar en el cas d'una recidiva d'un pacient curat (figura 77).

Les imatges de la SS-OCT en fases agudes, en les quals a part de l'engruiximent de la coroida hi havia una pèrdua de les imatges vasculares de l'estroma, contrasten amb la idea que la inflamació provoca vasodilatació. En aquests casos sembla que l'exsudació, l'edema i la infiltració de l'espai extravascular «comprimiria» els vasos i per això no es veurien. Aquests canvis en la l'estroma i en els vasos coroidals també han estat descrits per altres autors.⁽¹²⁹⁾

Nakayama M i col. han estudiat vuit pacients amb VKH agut i diuen que els que tenien un gruix coroidal $> 500 \mu\text{m}$ a la setmana del tractament feien atròfia peripapil·lar (valorada amb les retinografies inicial i finals de l'estudi). Aquesta atròfia també l'han associada a un diagnòstic tardà i a un tractament poc agressiu.⁽³⁵⁾ En el nostre estudi, dels 9 pacients amb VKH agut, 7 pacients (13 ulls) tenien un gruix inicial $\geq 500 \mu\text{m}$ i només 2 pacients (3 ulls) varen acabar l'estudi amb atròfia peripapil·lar. Destacar que en el nostre estudi, 6 ulls tenien un gruix inicial $\geq 1000 \mu\text{m}$, però cal remarcar que el diagnòstic va ser precoç i el tractament agressiu i, per tant, potser per això vàrem tenir una baixa incidència d'atròfia peripapil·lar.

Tot i que hi ha autors que suggereixen que el gruix coroidal en fase aguda pot ser un factor predictiu de l'agudesesa visual final⁽³⁷⁾; en el nostre cas, no vàrem trobar cap relació. Dels 18

ulls, 11 tenien una agudesa visual final de 1,0 i d'aquests 11, 9 tenien un gruix inicial $> 500 \mu\text{m}$. S'ha de subratllar també que tots els ulls varen acabar amb bona agudesa visual final $\geq 0,7$, excepte 1 ull amb una agudesa visual de 0,2 probablement perquè estava encara amb inflamació al finalitzar l'estudi.

Valorant el gràfic evolutiu en els VKH aguts es veu que, tot i les recidives, hi ha una tendència a anar normalitzant-se el gruix coroïdal al final de l'estudi. En els casos dels VKH crònics, els gràfics també constaten que els pacients que a l'inici de l'estudi tenien un gruix $> 350 \mu\text{m}$ (és a dir, superior a la normalitat calculada amb els voluntaris), tenien una tendència a un apriament de la coroïde al final de l'estudi respecte a l'inici.

Finalment, també tenir present que la realització de la mesura del gruix coroïdal també és una bona eina de diagnòstic diferencial en el cas de VKH amb inflamació papil·lar però sense DR serosos^(64,130); l'augment del gruix coroïdal confirma el diagnòstic de VKH.

4.2

Punts forts i punts febles de l'estudi

El nostre estudi és el primer que ha usat la mesura automatitzada del gruix coroïdal pel seguiment dels malalts amb coroïditis estromals primàries.

És l'estudi prospectiu amb major nombre de pacients amb la malaltia de *birdshot* i la síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de raça caucàsica fet a Europa Occidental.

No ens consta cap estudi a dia d'avui que hagi fet un estudi prospectiu d'aquestes dues malalties mesurant de forma automàtica els canvis de gruix a nivell retinià i coroïdal (valoració quantitativa), i a l'hora, els canvis qualitatius d'aquests teixits.

En el cas de la malaltia de *birdshot* o perdigonada, el nostre estudi té limitacions degut a que el nombre de pacients reclutats és petit, inconvenient que era previsible al tractar-se d'una malaltia molt poc prevalent.

A més, tot i que es varen agafar només pacients en fase inicial de la malaltia (inferior a 7 anys), hi havia variabilitat en quan al temps d'evolució i això ha fet que el grup estudiat no fos massa homogeni.

En el cas de la síndrome de VKH la mostra és considerable i els resultats de la població estudiada des del punt de vista demogràfic i clínic es correspon amb les dades publicades en altres estudis en quant a sexe, edat i forma de presentació.^(52,131,132)

Per altre banda, només hi va haver un pacient amb VKH que s'hagués d'excloure per opacitat de medis. En tots els casos inclosos la qualitat de les imatges era bona.

Keane i col·laboradors⁽³⁸⁾ també varen comprovar que hi havia un aprimament coroïdal en els *birdshot*, però les mesures les varen realitzar manualment. En el nostre estudi, les alteracions qualitatives valorades es varen basar en les descrites per Keane, però també en vàrem afegir alguna que no havia estat mai descrita.

Som coneixedors d'altres estudis^(22,33,35) on s'ha mesurat el gruix coroïdal en el VKH agut, però, aquests estudis es varen realitzar en població japonesa i mesurant manualment, sigui amb l'EDI-OCT o amb el SS-OCT.⁽²²⁾

Un altre punt feble del nostre estudi és que tampoc establia controls protocol·litzats cada mes pel fet que, al tractar-se d'un estudi per a aplicació en la clínica diària, es va considerar més oportú no modificar la pauta de controls que es realitzen en aquestes patologies, de manera que les visites només depenien de l'estat de cada pacient. Només se'n va augmentar la freqüència —respecte el nombre de visites que s'haguessin fet al pacient si no hagués estat inclòs en l'estudi— en aquells casos de VKH curats, els quals se'ls va controlar cada 6 mesos, en lloc de cada any (inclús es van revalorar abans dels 6 mesos, els casos en els que es va diagnosticar un augment asimptomàtic del gruix coroïdal).

Una altra limitació de l'estudi en els VKH va ser la decisió de fer AVI només en aquells augments de gruix coroïdal $> 50 \mu\text{m}$; aquest fet podria haver infradiagnosticat alguna recaiguda asimptomàtica, però vàrem creure que, en el cas que n'hi hagués hagut alguna amb aquestes característiques, hauria estat una inflamació poc important i per tant poc transcendent. D'aquesta manera s'evitava fer AVI innecessàries. No obstant, en tots els casos en els quals hi va haver augment del gruix coroïdal significatiu es va fer una AVI i es va demostrar que hi havia activitat inflamatòria.

Tots els estudis realitzats fins ara han fet la valoració del gruix coroïdal de forma manual i no automatitzada, tot i haver emprat, en alguns casos, la mateixa tecnologia *swept-source* que el

nostre estudi; per tant, no disposem de recolzament bibliogràfic per a poder comparar els nostres resultats en les mateixes condicions. Però de ben segur, la tècnica, tal i com l'hem utilitzada nosaltres, resulta molt més objectiva que els estudis fets amb anterioritat.

La SS-OCT ens ha permès valorar les alteracions qualitatives i quantitatives de la malaltia de *birdshot* i de la síndrome de VKH de forma no invasiva, ràpida i objectiva.

La millora de la tecnologia SS-OCT en el seguiment dels canvis estructurals de la retina i coroides permet entendre millor la patogènesi d'aquestes malalties.^(121,133)

En una recent publicació⁽¹³⁴⁾ s'ha validat la mesura automàtica del gruix coroidal amb la tecnologia SS-OCT en voluntaris sans.

4.3

Conclusions

La mesura del gruix coroïdal obtinguda de forma automatitzada ens permet valorar l'engruiximent en les fases agudes, la resposta al tractament, els focus de recidives i les atrofies coroïdals de forma ràpida, incruenta i reproduïble en cada control, mesurant sempre en tot moment la mateixa àrea coroïdal.

En el VKH en fase aguda hi ha un engruiximent coroïdal que es va aprimant amb el tractament fins a mantenir-se estable quan no hi ha inflamació.

En les fases recidivants l'engruiximent focal o difós detectat amb la tècnica emprada en el nostre estudi s'ha pogut corroborar amb una angiografia amb verd d'indocianina en tots els casos; però aquesta recaiguda no s'hagués pogut diagnosticar, en alguns casos, sense haver fet la SS-OCT, perquè no hi havia altres signes d'inflamació ni clínica acompanyant.

En els pacients curats, la realització d'una SS-OCT periòdica (cada 6-12 mesos) ens ha permès calcular el gruix coroïdal promig i certificar l'estabilitat d'aquest gruix, així com la confirmació de la curació de la malaltia sense la necessitat de realitzar exploracions complementàries més cruentes.

Gràcies a aquest estudi, s'ha pogut observar que hi ha pacients que en principi estaven etiquetats com a curats, que, al realitzar una SS-OCT, presenten un engruiximent coroïdal asimptomà-

tic autolimitat. Aquest fet reforçaria la teoria que, inflamacions coroïdals no diagnosticades fins ara —pel fet que el pacient estava asimptomàtic— serien la causa de l'evolució del fons d'ull cap a una despigmentació generalitzada; el que es coneix com a fons d'ull en posta de sol o *sunset glow fundus*.

L'observació d'aquestes inflamacions coroïdals en el nostre estudi mitjançant la SS-OCT en pacients amb VKH en fase crònica/convalescent, fa que s'hagin de replantejar els criteris diagnòstics de la síndrome, ja que els que s'estan utilitzant actualment no tenen en consideració la possibilitat que hi hagi una inflamació de coroïde, sinó que només tenen en compte les iridocyclitis.

Les recaigudes coroïdals que es produeixen en els pacients amb VKH curats s'han diagnosticat, única i exclusivament, gràcies a la mesura del gruix coroïdal, ja que no es varen detectar alteracions qualitatives en aquests brots. Les alteracions qualitatives dels pacients curats no tenien relació amb recaigudes posteriors i la majoria es mantien en el temps.

Encara que hi ha altres estudis que han valorat el gruix coroïdal amb tècnica EDI i *swept-source*, no hi ha a dia d'avui cap estudi que utilitzi la mesura automatitzada que, al nostre entendre, és el que permet que aquesta tecnologia es pugui aplicar a la clínica diària.

La SS-OCT és una forma ràpida i no invasiva per a valorar els canvis retinians i coroïdals en les coroïditis estromals primàries que, encara que ha resultat més eficaç pel control de la síndrome de VKH que per a la malaltia de *birdshot*, també es pot considerar una exploració complementària als tests convencionals utilitzats per a aquesta última patologia.

Tot i que es necessitarien més estudis amb més nombre de pacients i de més llarga evolució, la SS-OCT ha demostrat ser en el nostre estudi una tècnica molt útil en la clínica diària per a les coroïditis estromals primàries.

Els resultats d'aquest estudi suggereixen que la mesura automatitzada amb SS-OCT pot ser una eina molt valuosa tant per avaluar la resposta al tractament com per a l'ajuda del diagnòstic de les recidives posteriors.

Si es confirmés, les troballes presentades en aquesta tesi podrien reduir la necessitat de realitzar angiografies amb verd d'indocianina de forma rutinària pel control evolutiu de les coroiditis estromals primàries, ja que aquesta prova podria utilitzar-se només en els casos dels pacients asimptomàtics amb un engruiximent de la coroides.

La informació obtinguda complementa les altres exploracions complementàries que es disposava fins ara i amplia el coneixement de la repercussió de la inflamació en les malalties estudiades. Però les noves tècniques que s'estan començant a aplicar, com són la angio-OCT, ens donaran més informació addicional a la que hem obtingut amb la SS-OCT, podent detectar focus d'hipoperfusió coriocapil·lar^(135,136) sense la necessitat de la injecció de contrast.

Bibliografia

1. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol.* 2007 Jan;27(2-3):173-82.
2. Gupta A, Gupta V, Herbort CP KM. Uveitis. Text and Imaging. Jay-pee brothers Medical publishers (p) Ltd, editor. New Delhi; 2009.
3. Gupta A, Gupta V, Herbort CP KM. Uveitis. Text and Imaging. 2009. page 515 .
4. Forster DJ, Cano MR, Green RL, Rao NA. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(10):1421-6.
5. Oshima Y, Harino S, Hara Y, Tano Y. Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(1):58-66.
6. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP. Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. *Int Ophthalmol.* 2013;33(5):571-7.
7. Bouchenaki N, Herbort CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 2001 Jan;108(1):54-64.

8. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(1):113–4.
9. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science* (80-). 1991;22(254):1178–81.
10. Drexler W, Morgner U, Kärtner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1999;1(24):1221–3.
11. Fujimoto JG, Drexler W, Schuman JS HC. Optical coherence tomography (OCT) in ophthalmology: introduction. *Opt Express.* 2009;2(17):3978–9.
12. Maruyama Y, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004;35(3):239–42.
13. Parc C, Guenoun J-M, Dhote R, Brézin A. Optical coherence tomography in the acute and chronic phases of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005 Jan;13(2–3):225–7.
14. Mirza RG, Johnson MW, Jampol LM. Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):397–421.
15. Wu W, Wen F, Huang S, Luo G, Wu D. Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2007 May;143(5):900–1.
16. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(6):752–9.
17. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2611–9.
18. Lima LH, Sallum JMF, Spaide RF. Outer retina analysis by optical coherence tomography in cone-rod dystrophy patients. *Retina.* 2013;33(9):1877–80.
19. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina.* 2011;31(8):1609–19.

20. Branchini L, Regatieri C V, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):119–23.
21. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811–5.
22. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, Ohguro N, et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jul;250(7):1089–95.
23. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5536–40.
24. Keane PA, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42 Suppl:S67-74.
25. Tian J, Marziliano P, Baskaran M, Tun TA, Aung T. Automatic segmentation of the choroid in enhanced depth imaging optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express*. 2013;4(3):397–411.
26. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2267–71.
27. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11(18):2183–9.
28. Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, Sattmann H, Chavez-Pirson A, Drexler W. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid. *Opt Express*. 2005;13(9):3252–8.
29. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular Choroidal Thickness and Volume in Normal

- Subjects Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(8):4971.
30. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero J a., Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular Choroidal Thickness Profile in a Healthy Population Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55(6):3532.
 31. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):496–500.
 32. Park SY, Kim SM, Song Y-M, Sung J, Ham D-I. Retinal thickness and volume measured with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):557–66.e2.
 33. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011 Mar;31(3):510–7.
 34. Fong AHC, Ph MDO, Li KKW, Wong D, Path F. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral- domain optical coherence. *Retina.* 2011; 31(3):502-9.
 35. Nakayama M, Keino H, Okada A a, Watanabe T, Taki W, Inoue M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2012;32(10):2061–9.
 36. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivalves E, Takahashi WY, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jan;97(1):70–4.
 37. Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, Miyanaga M, Kawaguchi T, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal thickness in convalescent vogt-koyanagi-harada disease. *Retina.* 2014;34(4):775–80.
 38. Keane PA, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, Murray PI, et al. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):341–50.
 39. Hosoda Y, Uji A, Hangai M, Morooka S, Nishijima K, Yoshimura N. Relationship Between Retinal Lesions and Inward Choroidal

- Bulging in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):1056–1063.e1.
40. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S et al. Choroidal volumen variations with age, axial length, and sexe in healthy subjects: a three dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2572–8.
 41. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Takahashi WY, Costa R a, Yamamoto JH. Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4(1):6.
 42. Group S working. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16.
 43. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 Sep;148(3):445–50.
 44. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Jan;53(1):261–6.
 45. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):265–92.
 46. Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 2010;117(3):591–9, 599.e1.
 47. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(5):682–7.
 48. Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(3):223–6.
 49. Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(9):2004–9.
 50. Silpa-Archa S, Silpa-Archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, mul-

- timodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev*. 2016;15(8):809–19.
51. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):647–52.
 52. Garcia-Garcia O, Arcediano AM. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: revisión en el área de influencia de la CSUB. *Ann d'Oftalmología*. 2001;9(1):24–8.
 53. Kitaichi N, Matoba H, Ohno S. The positive role of lumbar puncture in the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease: lymphocyte subsets in the aqueous humor and cerebrospinal fluid. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2–3):97–103.
 54. Kitamura M, Takami K, Kitaichi N, Kitachi N, Namba K, Kitamei H, et al. Comparative study of two sets of criteria for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1080–5.
 55. Yamaki K, Hara K, Sakuragi S. Application of revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49(2):143–8.
 56. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, Dunn JP, Jabs DA. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):674–8.
 57. Chee SP, Jap A CC. The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(6):888–93.
 58. Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Slakter JS, Chang B OD. Indocyanine green videoangiography: current status. *Eur J Ophthalmol*. 1994;4:69–81.
 59. Guex-Crosier Y HC. Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 1997;5:203–6.
 60. Lim JI FR. Indocyanine green angiography. *Int Ophthalmol Clin*. 1995;35(4):59–70.
 61. Herbort CP, Guex-Crosier LP. Schematic interpretation of indocyanine green angiography. *Ophthalmology*. 1994;2:169–76.

62. Herbort CP, Bodaghi B LP. Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies inflammatoires: principes, interpretation schématique, sémiologie et intérêt clinique. *J Fr Ophthalmol.* 2001;24:423–47.
63. Abouammoh MA, Gupta V, Hemachandran S, Herbort CP et al. Indocyanine green angiography findings in initial-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6):573–8.
64. Attia S, Khochtali S, Kahloun R, Ammous D, Jelliti B, Ben Yahia S, et al. Clinical and multimodal imaging characteristics of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease unassociated with clinically evident exudative retinal detachment. *Int Ophthalmol.* 2016;36(1):37–44.
65. Baarsma GS, Priem HA, Kijlstra A. Association of birdshot retinochoroidopathy and HLA-A29 antigen. *Curr Eye Res.* 1990 Jan;9 Suppl:63–8.
66. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(2):147–58.
67. Padrón Pérez N, Garcia-Garcia O. Birdshot chorioretinopathy/Chori-rétinopathie de Birdshot. *J Fr d'Ophthalmologie.* 2014;37(4):344.
68. Holder GE, Robson AG, Pavesio C, Graham EM. Electrophysiological characterisation and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(6):709–18.
69. Sobrin L, Lam BL, Liu M, Feuer WJ, Davis JL. Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(1):52–64.
70. Kiss S, Ahmed M, Letko E, Foster CS. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2005;112(6):1066–71.
71. Levinson RD, Brezin A, Accorinti M, Holland GN. Research Criteria for the Diagnosis of Birdshot Chorioretinopathy : Results. *Am J Ophthalmol.* 2006;185–7.

72. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16.
73. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92(4):467–71.
74. de Courten C, Herbort CP. Potential role of computerized visual field testing for the appraisal and follow-up of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(10):1389–91.
75. Gupta A, Gupta V, Herbort CP KM. Uveitis. Text and Imaging. 2009. 560.
76. Fishman GA SS. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. 1990. 9 p.
77. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):815–24.
78. ShenE, Rathinam SR, Babu M, Kanakath A et al. Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada disease: a subanalysis from a randomized clinical trial of antimetabolite therapies. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:279–86.
79. Lin D, Chen W, Zhang G, Huang H, Zhou Z, Cen L, et al. Comparison of the optical coherence tomographic characters between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(1):87.
80. Nazari H, Hariri A, Hu Z, Ouyang Y, Sadda S, Rao NA. Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4:9.
81. Gupta V, Gupta A, Gupta P, Sharma A. Spectral-domain cirrus optical coherence tomography of choroidal striations seen in the acute stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(1):148–153.e2.
82. Abu El-Asrar AM, Mudhaiyan T Al, Al Najashi AA, Hemachandran S, Hariz R, Mousa A, et al. Chronic Recurrent Vogt-Koyanagi-Ha-

- rada Disease and Development of “Sunset Glow Fundus” Predict Worse Retinal Sensitivity. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;1–11.
83. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. Vol. 58, *Survey of Ophthalmology.* 2013.
 84. Branchini LA, Adhi M, Regatieri C V., Nandakumar N, Liu JJ, Laver N, et al. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1901-8.
 85. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefé’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2014;252
 86. Sim DA, Keane PA, Mehta H, Fung S, Zarranz-Ventura J, Fruttiger M, et al. Repeatability and reproducibility of choroidal vessel layer measurements in diabetic retinopathy using enhanced depth optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2893-901.
 87. Tan CSH, Ngo WK, Cheong KX. Comparison of choroidal thicknesses using swept source and spectral domain optical coherence tomography in diseased and normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):354-8.
 88. Chen FK, Yeoh J, Rahman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):975–85.
 89. Wang J, Gao X, Huang W, Wang W, Chen S, Du S, et al. Swept-source optical coherence tomography imaging of macular retinal and choroidal structures in healthy eyes. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:122.
 90. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438–41.
 91. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina.* 2011;31(2):332–5.
 92. Kahn KN, McKibbin M, Kahn RS. Variability in subfoveal choroidal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10):7221.

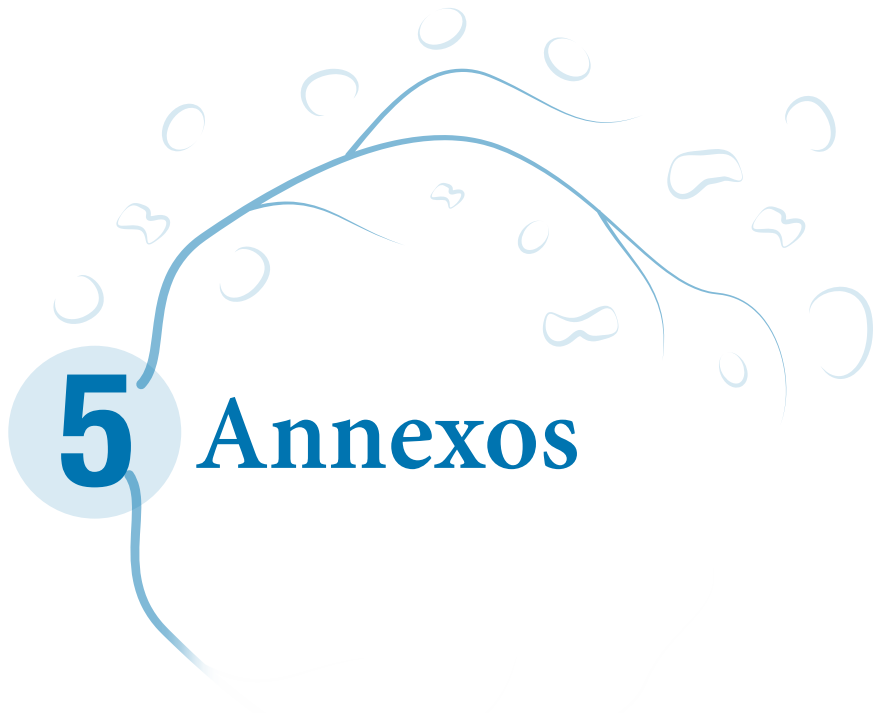
93. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the choroid in ocular inflammation: a focus on enhanced depth imaging. *J Ophthalmol*. 2014 Jan;2014:459136.
94. Wirostko WJ, Nordgren RN, Dubis AM. Topographical Choroidal Thickness Change Following PDT for CSC: An OCT Case Report. *J Ophthalmol*. 2012;2012:347206.
95. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Usui S, Sawa M, Tsujikawa M, et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2013;33:302–8.
96. Hamzah F, Shinojima A, Mori R, Yuzawa M. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:145.
97. Nagasawa T, Mitamura Y, Katome T, Shinomiya K, Naito T, Nagasato D, et al. Macular choroidal thickness and volume in healthy pediatric individuals measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):7068-7074.
98. Balaratnasingam C, Freund KB, Tan AM, Mrejen S, Hunyor AP, Keegan DJ, et al. Bullous Variant of Central Serous Chorioretinopathy: Expansion of Phenotypic Features Using Multimethod Imaging. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1541–52.
99. McClintic SM, Jia Y, Huang D, Bailey ST. Optical coherence tomographic angiography of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmology* 2015;133(10):1212-1214.
100. Kuroda Y, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, et al. Increased Choroidal Vascularity in Central Serous Chorioretinopathy Quantified Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:199–207.
101. Ambiya V, Yogi R, Li A, Shah S, Sarvaiya C, Mehta P, et al. Subfoveal choroidal thickness as a predictor of central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2016;30:1623-1629.
102. Lee H, Bae K, Kang SW, Woo SJ, Ryoo NK, Kim SJ, et al. Morphologic characteristics of choroid in the major choroidal thickening diseases, studied by optical coherence tomography. *PLoS One*. 2016;11(1).

103. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kawasaki R, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(8):1123–8.
104. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016(52):130–55.
105. Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, Uva MG, Russo V, Zagari M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in idiopathic macular hole: A cross-sectional prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):112–117.
106. MacDonald IM, Russell L, Chan C-C. Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(3):401–7.
107. Bittencourt MG, Kherani S, Ferraz DA, Ansari M, Nasir H, Sepah YJ, et al. Variation of choroidal thickness and vessel diameter in patients with posterior non-infectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014 Dec;4(1):14.
108. Kuroda M, Hirami Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:435–40.
109. Inomata H, Rao NA. Depigmented atrophic lesions in sunset glow fundi of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):607–14.
110. Muñoz Negrete FJ, Rebolleda Fernandez G DLIM. Tomografía de coherencia óptica. 2011:104.
111. Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L Caminal Mitjana JM. Swept-Source OCT to view Birdshot Chorioretinopathy. *EyeNet*. 2015;Nov:25.
112. Invernizzi A, Mapelli C, Viola F, Cigada M, Cimino L, Ratiglia R, et al. Choroidal granulomas visualized by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2015;35(3):525–31.

113. Papadia M, Jeannin B, Herbort CP. OCT findings in birdshot chorioretinitis: a glimpse into retinal disease evolution. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(6 Suppl):S25-31.
114. Oh KT, Christmas NJ, Folk JC. Birdshot retinochoroiditis: long term follow-up of a chronically progressive disease. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):622-9.
115. Keane PA, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, Murray PI, et al. Characterization of Birdshot Chorioretinopathy Using Extra-macular Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):341-350.
116. Copete S, Flores-Moreno I, Montero J a, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):334-8.
117. O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol*. 2016
118. Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L CJ. Automatic measurement of choroidal thickness with swept-source optical coherence tomography for clinical follow-up in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016;7:579.
119. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchese N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: Repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1022-32.
120. Tsuboi K, Nakai K, Iwahashi C, Gomi F, Ikuno Y, Nishida K. Analysis of choroidal folds in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2015 Jun;253(6):959-64.
121. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata DE, Hashimoto Y, et al. Significant role of the choroidal outer layer during recovery from choroidal thickening in Vogt-Koyanagi-Harada disease patients treated with systemic corticosteroids. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:181.

122. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, et al. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(4):473–7.
123. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin MLC, Rodrigues H, Kalil J, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2015 May;253(5):785–90.
124. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):486-93.
125. Iwahashi C, Okuno K, Hashida N, Nakai K, Ohguro N, Nishida K. Incidence and clinical features of recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese individuals. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(3):157–63.
126. Taylor S, Lightman S. Recurrent anterior uveitis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):922–3.
127. Errera M-H, Levinson RD, Fardeau C, Thomas D, Cohen D, Navarro A, et al. Late posterior segment relapses in a series of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):509-10.
128. Hashizume K, Imamura Y, Fujiwara T, Machida S, Ishida M, Kurosaka D. Retinal pigment epithelium undulations in acute stage of vogt-koyanagi-harada disease: Biomarker for Functional Outcomes After High-Dose Steroid Therapy. *Retina*. 2016;36(2):415–21.
129. Kawano H, Sonoda S, Yamashita T, Maruko I, Iida T, Sakamoto T. Relative changes in luminal and stromal areas of choroid determined by binarization of EDI-OCT images in eyes with Vogt-Koyanagi-Harada disease after treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2016;254(3):421–6.
130. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Go S, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in papillitis type of vogt-koyanagi-harada disease and idiopathic optic neuritis. *Retina*. 2016;36(5):992–9.

131. Chew SK, Levy J, Rogers S, Lim LL. Long-term Outcomes of Limited Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2016;167:52–6.
132. Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, Kozak I, Al Harbi MB et al. Clinical outcomes of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease over 12 years at a tertiary center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(5):521–9.
133. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(3):213-21.
134. Philip A-M, Gerendas BS, Zhang L, Faatz H, Podkowinski D, Bogunovic H, et al. Choroidal thickness maps from spectral domain and swept source optical coherence tomography: algorithmic versus ground truth annotation. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:1372-1376.
135. Aggarwal K, Agarwal A, Mahajan S, Invernizzi A, Mandadi SKR, Singh R, et al. The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in the Diagnosis and Management of Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Jul;1–12.
136. Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Exploring choriocapillaris under reticular pseudodrusen using OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(11)2165-2173.



5 Annexos

Annex 1

Full de recollida dels gruixos en micròmetres de la retina foveolar, coroides subfoveolar i promig de la reixeta amb la data i l'agudeses visual de totes les visites realitzades en els VKH aguts.

Cas	Retina		Coroide				Data	AVmc (decimal)	
	GRF		SFCT		MGCT			UD	UE
	UD	UE	UD	UE	UD	UE			
1	213	231	349	405	345	405	des'13	1	1
1	211	230	296	363	299	356	juny'14	1	1
1	212	229	363	415	340	407	jul'14	1	1
1	212	231	342	434	344	422	sept'14	1	1
1	215	231	307	465	311	476	gen'15	1	0,9
1	212	230	297	358	301	376	març'15	0,7	0,7
1	750	245	900	416	900	414	abril'15	0,025	0,7
1	217	243	335	410	338	403	abril'15	0,3	0,7
1	200	241	376	349	375	332	maig'15	0,7	0,8
1	205	240	286	371	281	366	juny'15	0,8	0,8
1	210	235	283	332	279	319	nov'15	0,6	0,8
1	210	237	272	296	263	286	feb'16	0,7	0,8
2	214	211	426	425	417	425	gen'14	0,2	0,4
2	220	224	331	355	315	353	feb'14	1	1
2	231	238	284	317	267	302	març'14	1	1
2	232	245	478	562	457	548	juny'14	1	1
2	234	239	259	330	245	331	oct'14	1	1
2	246	249	213	221	199	220	maig'15	1	1
2	240	243	216	217	189	219	set'15	1	1
2	282	250	239	228	203	237	gen'16	1	1
3	386	470	1000	1000	1000	1000	gen'14	0,6	0,8
3	216	234	505	417	470	381	març'14	0,8	0,8
3	222	237	680	478	656	443	maig'14	0,95	0,95
3	221	237	420	411	412	387	juliol'14	1,2	1,2
3	233	250	389	380	391	364	sept'14	1,2	1,2
3	230	250	369	393	352	353	des'14	1	1,2
3	234	256	328	322	322	296	març'15	1	1
3	233	247	259	284	255	275	nov'15	1	1
4	297	258	918	790	888	745	març'14	0,6	0,8
4	237	254	544	473	542	466	abril'14	1	1
4	240	246	357	457	349	445	nov'14	1	1
5	203	755	340	1000	335	1000	abril'14	1	0,7
5	200	180	1000	697	1000	665	maig'14	0,8	1
5	240	201	401	395	383	354	nov'14	1	1

Annex 1 (continuació)

Cas	Retina		Coroide				Data	AVmc (decimal)	
	GRF		SFCT		MGCT			UD	UE
	UD	UE	UD	UE	UD	UE			
5	235	196	401	483	401	457	març'15	1	1
5	235	195	383	416	373	384	abril'15	1	1
5	236	196	339	392	337	350	maig'15	1	1
6	1200	1200	1000	1000	1000	963	març'15	0.05	0.05
6	238	237	546	522	623	450	abril'15	0.7	0.7
6	238	238	379	383	328	361	maig'15	0.75	0.75
6	243	243	382	373	330	356	juny'15	0.75	1
6	250	263	384	346	329	336	juliol'15	0.75	1
6	250	260	383	534	357	520	sept'15	0.75	1
6	288	313	438	445	399	421	nov'15	0.4	0.8
6	271	289	388	382	335	366	des'15	1	1
6	313	314	468	438	440	414	feb'16	0.4	0.25
6	286	318	448	435	391	405	març'16	0.8	1
7	491	454	397	524	354	462	juny'15	0.2	0.025
7	223	226	291	332	273	337	juliol'15	0.3	0.3
7	220	225	273	357	255	308	agost'15	0.9	0,6
7	228	223	284	345	261	308	sept'15	0.9	0.7
7	243	273	276	364	253	309	nov'15	0.9	0.7
8	261	257	590	605	552	569	juliol'15	0.8	0.9
8	270	271	455	507	447	487	sept'15	1	1
8	275	383	492	514	490	475	des'15	1	0.5
8	388	365	481	488	457	460	feb'16	0.6	0.4
8	318	253	448	501	385	467	març'16	0.8	0.2
9	285	296	610	625	605	611	juliol'15	0.9	0.9
9	300	295	373	368	349	346	sept'15	1	1
9	303	295	180	186	168	169	oct'15	1	1
9	293	313	136	164	130	151	des'15	1	1
9	293	313	141	170	132	145	feb'16	1	1

Les cel·les en blau indiquen els gruixos de les recidives diagnosticades amb la mesura de la SS-OCT.

GRF: gruix retina foveal, SFCT: gruix coroide subfoveolar, MGCT: promig gruix coroïdal de la reixeta, excepte les agudeses visuals que estan en escala

Annex 2

Full de recollida dels gruixos en micròmetres de la coroida subfoveolar, agudesa visual i data de totes les visites realitzades en els VKH recidivants.

Pacient	SFCT		AV		Data
	UD	UE	UD	UE	
5c	173	309	1	1	gen'14
P1	323	340	1	1	juliol'14
	435	452	1	1	gen'15
	122	162	1	0,9	juny'15
	92	90	0,9	0,8	gen'16
	347	390	0'8	0'8	abril '16
	176	359	0'8	0'8	maig '16
	97	109	0'8	0'9	sept '16
	7c	301	346	1	1
P2	454	569	0,7	0,9	juny'14
	400	437	1	1	jul'14
	310	346	1	1	sept '14
	278	329	1	1	abril '15
	243	258	1	1	oct '16
9c	221	240	0,8	0,1	maig'14
	218	254	0,25	0,025	des'14
	224	263	0,4	0,025	juliol'15
	205	271			abril '16
10c	417	469	1	1	des'13
P3	355	394	1	1	juny'14
	570	574	0,6	1	juliol'14
	384	417	0,8	1	set'14
	396	438	0,8	0,8	oct'14
	356	359	0,9	0,9	gen'15
	365	388	1	1	abril'15
	359	333	1	1	juny'15
	410	444	1	1	març'16
	353	371	1	1	maig '16
	353	379	1	1	nov '16
17c	350	317	0,9	0,8	juliol'14
P7	567	438	0,6	0,8	juliol'15
	420	430	0,8	0,8	set'15
	352	320	0,9	0,8	nov'15

Annex 2 (continuació)

Pacient	SFCT		AV		Data
	UD	UE	UD	UE	
19c	332	303	1	1	juliol'14
P4	344	461	1	1	març'15
	394	313	1	1	juny'15
	316	372	1	0'8	abril '16
	342	325	1	0'8	octb '16
24c	352	374	0,8	0,8	gener'14
P5	350	371	0,8	0,8	juliol'14
	400	397	0,5	0,7	set'14
	340	376	0,6	0,8	gener'15
	238	350	0,6	0,8	març'15
	384	389	0,7	0,7	abril'15
	306	318	0,7	0,8	juliol'15
	383	380	0,8	0,5	set'15
	374	394	0,8	0,8	nov'15
	393	453	0,6	0,5	març'16
	353	392	0'8	0'6	abril '16
	338	371	0'8	0'6	juliol '16
	374	387	0'9	0'9	nov '16
25c	387	391	0,4	0,6	maig'14
	349	384	0,5	0,8	oct'14
	376	428	0,5	0,8	maig'15
	329	394	0,5	0,7	març'16
26c	70	84	0,5	0,5	gen'14
P6	80	81	0,5	0,5	feb'15
	63	69	0,5	0,7	set'15
	77	77	0,4	0,6	gen'16
	80	81	0,4	0,6	feb'16
	64	68	0'6	0'6	juliol'16
	90	73	0'05	0'4	octubre'16
	74	87	0'6	0'6	nov'16

Les cel·les en blau indiquen els gruixos de les recidives diagnosticades amb la mesura de la SS-OCT.

SFCT: gruix coroïdal subfoveal, AV: agudesa visual, UD: ull dret, UE: ull esquerre, mesures de gruixos en micròmetres, agudeses visuals en escala decimal, caselles en gris corresponen a les recidives.

Annex 3

Full de recollida dels gruixos en micròmetres de la coroida subfoveolar, agudesa visual i data de totes les visites realitzades en els VKH curats.

Pacient	SFCT		AV		Data
	UD	UE	UD	UE	
1c	280	205	1	0,9	gen'14
1c	266	210	1	1	nov'14
1c	264	272	1	0,8	nov'15
1c	291	214	1	0,8	nov'16
3c	107	115	0,6	0,4	gen'14
3c	108	115	0,6	0,5	juny'14
4c	381	368	1	1	des'13
4c	367	309	1	1	juliol'14
4c	374	357	1	1	maig'15
4c	384	348	1	1	gen'16
4c	352	259	1	1	juny'16
6c	300	272	1	1	gen'14
6c	258	262	1	1	abril'15
6c	225	230	1	1	nov'15
6c	225	223	1	1	feb'16
6c	229	192	1	1	set'16
8c	291	125	0,8	0,8	març'14
8c	207	126	0,8	0,9	nov'14
8c	125	207	0,8	0,9	feb'15
8c	137	100	0,8	0,9	maig'15
8c	122	97	0,9	0,9	feb'16
12c	260	243	0,8	1	abril'14
12c	285	307	0,4	0,9	juny'14
12c	255	250	0,8	1	nov'14
13c	244	324	1	1	juny'14
13c	312	320	1	1	feb'15
13c	297	302	1	1	feb'16
14c	226	230	0,9	0,9	juny'14
14c	218	208	1	1	set'15
14c	211	206	1	1	març'16
14c	208	251	1	1	set'16
15c	275	247	1	1	juny'14
15c	292	268	1	1	juliol'15

Annex 3 (continuació)

Pacient	SFCT		AV		Data
	UD	UE	UD	UE	
18c	169	171	1	1	juliol'14
18c	164	190	1	1	oct'14
18c	180	175	1	0,9	gen'15
18c	160	158	1	1	març'16
18c	158	152	1	1	oct'16
20c	169	179	1	1	juliol'14
20c	156	168	1	1	feb'15
20c	165	185	1	1	des'15
21c	296	304	1	1	juliol'14
21c	330	305	1	1	maig'15
22c	154	157	1	1	juliol'14
22c	119	146	1	1	gen'15
22c	158	150	1	1	gen'16
23c	364	352	0,9	0,8	maig'14
23c	347	317	0,9	0,8	maig'15
23c	353	360	1	1	oct'15
23c	323	332	0,8	1	oct'16

SFCT: gruix coroïdal subfoveal, AV: agudesa visual, UD: ull dret, UE: ull esquerre, mesures de gruixos en micròmetres, agudeses visuals en escala decimal, les caselles en blau corresponen a les recidives.

Annex 4

Taula de recollida de dades quantitatives dels pacients amb malaltia de “birdshot”.

Cas	GRF basal		GRF final		SFCT basal		GPR basal		SFCT final		GPR final	
	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
1	246.00	250.00	247.00	246.00	357.00	450.00	359.22	454.00	356.00	439.00	348.77	444.55
2	245.00	172.00	250.00	172.00	217.00	184.00	191.55	181.77	204.00	177.00	191.22	178.55
3	283.00	273.00	241.00	230.00	304.00	283.00	297.33	263.11	272.00	241.00	261.00	227.88
4	312.00	386.00	314.00	282.00	176.00	222.00	185.77	183.55	158.00	199.00	179.00	168.22
5	202.00	295.00	184.00	234.00	293.00	252.00	267.44	238.88	292.00	253.00	273.22	237.44
6	268.00	254.00	269.00	255.00	213.00	244.00	191.55	223.55	209.00	246.00	191.00	226.77
7	206.00	268.00	207.00	260.00	238.00	210.00	163.00	200.66	243.00	215.00	196.00	191.30
8	151.00	190.00	142.00	204.00	228.00	283.00	217.77	257.77	214.00	293.00	207.66	256.33
9	285.00	278.00	334.00	242.00	322.00	246.00	301.44	223.88	314.00	252.00	295.33	228.00
10	252.00	243.00	230.00	233.00	252.00	371.00	223.77	337.22	305.00	282.00	274.11	253.66
11	217.00	201.00	212.00	201.00	268.00	266.00	268.44	293.55	268.00	271.00	264.44	296.44
12	252.00	273.00	243.00	270.00	152.00	112.00	158.00	108.00	149.11	119.22	153.40	120.55

GRF: gruix retina foveolar, SFCT: gruix coroidal subfoveolar, GPR: gruix promig reixeta.

Annex 5

Taula recollida alteracions qualitatives dels VKH aguts.

Pacient	Retina									
	FSR		Septes		Alteració el·lipsoide		Fluctuacions MLI		Ondulacions EPR	
	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	si	no	si	no	si	no	no	no	si	no
1a	si	no	no	no	si	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
2a	si	si	no	no	si	si	no	no	no	no
2a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
2a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
2a	si	no	no	no	si	si	no	no	no	no
2a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
2a	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
2a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
3a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	si	no	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
4a	si	no	si	no	si	no	si	si	si	si
4a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
4a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si
5a	si	no	no	no	si	si	si	no	si	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
6a	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no
6a	no	no	no	no	si	si	no	no	no	no

FSR: fluid subretinià, MLI: membrana limitant interna, EPR: epiteli pigmentari retina, DEP: despreniment de l'epiteli pigmentari.

Retina						Coroide ↓ hiperreflectivitat vascular		Data	Agudesa visual	
DEP		Plecs EPR		Bulge EPR		UD	UE		UD	UE
UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE		UD	UE
no	no	no	no	no	no	no	no	des'13	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	juny'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	jul'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	sept'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	si	gen'15	1	0,9
no	no	no	no	no	no	no	no	març'15	0,7	0,7
no	no	si	no	no	no	si	no	abril'15	0,025	0,7
no	no	no	no	no	no	si	no	abril'15	0,3	0,7
no	no	no	no	no	no	no	no	maig'15	0,7	0,8
no	no	no	no	no	no	no	no	juny'15	0,8	0,8
no	no	no	no	no	no	no	no	nov'15	0,6	0,8
no	no	no	no	no	no	no	no	feb'16	0,7	0,8
no	no	no	no	si	si	si	si	gen'14	0,2	0,4
no	no	no	no	no	no	si	si	feb'14	1	1
no	si	no	no	no	no	no	no	març'14	1	1
no	no	no	no	si	si	si	si	juny'14	1	1
no	no	no	no	no	si	no	no	octub'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	maig'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	set'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	gen'16	1	1
no	no	si	si	si	si	si	si	gen'14	0,6	0,8
no	no	no	no	si	si	si	si	març'14	0,8	0,8
no	no	no	no	si	no	si	si	maig'14	0,95	0,95
no	no	no	no	no	no	si	si	juliol'14	1,2	1,2
no	no	no	no	no	no	no	no	sept'14	1,2	1,2
no	no	no	no	no	no	no	no	des'14	1	1,2
no	no	no	no	no	no	no	no	març'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	nov'15	1	1
no	no	si	no	no	no	si	si	març'14	0,6	0,8
no	no	no	no	no	no	si	si	abril'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	nov'14	0,5	0,6
no	no	no	si	no	no	no	si	abril'14	1	0,7
no	no	si	no	no	no	si	si	maig'14	0,8	1
no	no	no	no	no	no	no	no	nov'14	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	gen'15	1	1
no	no	no	no	no	no	si	si	feb'15	1	1
no	no	no	no	no	no	si	si	març'15	1	1
no	no	no	no	no	no	si	si	abril'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	maig'15	1	1
si	si	si	si	si	si	si	si	març'15	0,05	0,05
no	si	no	no	si	si	si	si	abril'15	0,7	0,7
no	no	no	no	si	si	si	si	maig'15	0,75	0,75
no	no	no	no	si	si	si	si	juny'15	0,75	1
no	no	no	no	si	si	si	si	juliol'15	0,75	1
no	no	no	no	no	si	si	si	set'15	0,6	1
no	no	no	no	no	si	si	si	nov'15	0,4	0,8
no	no	no	no	no	si	si	si	des'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	Feb'16	0,4	0,25

Annex 5 (continuació)

Pacient	Retina									
	FSR		Septes		Alteració el·lipsoide		Fluctuacions MLI		Ondulacions EPR	
	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
7a	si	si	si	si	si	si	no	no	no	si
7a		no	no	no	si	si	no	no	no	si
7a	no	no	no	no	no	si	no	no	no	no
7a	no	no	no	no	no	si	no	no	no	no
7a	no	no	no	no	no	si	no	no	no	no
8a	si	si	no	si	si	si	no	no	si	no
8a	si	si	no	si	si	si	no	no	si	no
8a	si	si	no	no	si	si	no	no	no	no
8a	si	si	no	no	si	si	no	no	no	no
8a	si	si	no	no	si	si	no	no	no	no
9a	no	no	no	no	no	no	no	no	si	si
9a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
9a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
9a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
9a	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no

FSR: fluid subretinià, MLI: membrana limitant interna, EPR: epitel·li pigmentari retina, DEP: despreniment de l'epitel·li pigmentari.

DEP		Retina				Coroide ↓ hiperreflectivitat vascular		Data	Agudesa visual	
UD	UE	Plecs EPR		Bulge EPR		UD	UE		UD	UE
no	si	no	no	no	no	si	si	Juny'15	0,2	0,025
no	si	no	no	no	si	no	no	Juliol'15	0,3	0,3
no	no	no	no	no	no	no	no	Agost'15	0,9	0,6
no	no	no	no	no	no	no	no	Sept'15	0,9	0,7
no	no	no	no	no	no	no	no	Nov'15	0,9	0,7
si	no	no	si	si	si	si	si	Juliol'15	0,8	0,9
si	no	no	si	si	si	si	si	Sept'15	1	1
si	si	no	si	no	si	si	si	Des'15	1	0,5
si	si	no	si	no	si	si	si	Feb'16	0,6	0,4
si	si	no	si	no	si	si	si	Març'16	0,8	0,2
no	no	no	no	no	no	si	si	Juliol'15	0,9	0,9
no	no	no	no	no	no	si	si	Sept'15	1	1
no	no	no	no	no	no	si	si	Oct'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	Des'15	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	Feb'16	1	1

Annexo 6 (continuació)

Pacient	Retina									
	Atròfia peripapil·lar.		Pèrdua parcial el·lipsoide		Atròfia/hiperplàsia EPR		Plecs EPR		Fluctuacions MLI	
	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
16c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
16c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
16c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
17c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
17c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
18c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
18c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
18c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
19c	si	si	no	no	no	no	no	no	no	no
19c	si	si	no	si	no	no	no	si	no	no
19c	si	si	no	si	no	no	si	no	no	no
20c	no	no	no	no	no	si	no	no	no	no
20c	no	no	no	no	no	si	no	no	no	no
21c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
21c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
22c	si	si	no	no	no	no	no	no	no	no
22c	si	si	no	no	no	no	no	no	no	no
22c	si	si	no	no	si	si	no	no	no	no
23c	no	si	no	no	no	no	no	no	no	no
23c	no	si	no	no	no	no	no	no	no	no
24c	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
24c	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
24c	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
24c	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
24c	si	si	no	si	no	no	no	no	no	no
24c	si	si	no	si	no	no	no	no	no	no
24c	si	si	no	si	no	no	no	no	no	no
25c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
25c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
25c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
25c	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
26c	si	si	si	si	si	si	no	no	no	no
26c	si	si	si	si	si	si	no	no	no	no
26c	si	si	si	si	si	si	no	no	no	no

Retina		Coroide						Agudesa visual	
Bulge EPR		Pèrdua parcial coriocapilar		↓ hiperreflectivitat Sattler		Pèrdua capa Haller			
UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
no	no	no	no	si	si	no	no	0,7	0,4
no	no	no	no	si	si	no	no	0,7	0,5
no	no	no	no	si	si	no	no	0,8	0,6
no	no	no	no	si	si	no	no	0,6	0,9
no	no	no	no	no	no	no	no	0,9	0,8
no	no	no	no	no	no	no	no	1	1
no	no	no	no	si	si	no	no	1	1
no	no	no	no	si	si	no	no	1	0,9
no	no	si	si	no	no	no	no	1	1
no	no	si	si	no	si	no	no	1	1
no	no	si	si	si	no	no	no	1	1
no	no	no	no	si	si	no	no	1	1
no	no	no	no	si	si	no	no	1	1
no	no	no	no	si	si	no	no	1	1
no	no	si	si	si	si	no	no	1	1
no	no	si	si	si	si	si	no	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	1	1
no	no	no	no	no	no	no	no	0,9	0,8
no	no	no	no	no	no	no	no	0,9	0,8
no	no	si	si	si	si	no	no	0,8	0,8
no	no	si	si	si	si	no	no	0,8	0,8
no	no	si	si	si	si	si	no	0,5	0,7
no	no	si	si	si	si	si	no	0,6	0,8
no	no	si	si	si	si	si	no	0,6	0,8
no	no	si	si	si	si	si	no	0,7	0,7
no	no	si	si	si	si	si	no	0,75	0,8
no	no	si	si	si	si	si	si	0,8	0,5
no	no	si	si	si	si	no	no	0,4	0,6
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,8
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,8
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,7
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,5
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,5
no	no	si	si	si	si	no	no	0,5	0,7

Annex 7

Taula de recollida de dades qualitatives dels pacients amb malaltia de «birdshot»: alteracions retinianes.

Pacient		R1		R2		R3		R4		R5		R6		R7	
		UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
1	basal														
	final														
2	basal	X	X	X				X	X						X
	final	X	X	X				X	X						X
3	basal														
	final														
4	basal	X	X							X		X			X
	final	X	X												
5	basal	X	X			X	X	X	X	X	X			X	X
	final	X	X			X	X	X	X						
6	basal														
	final														
7	basal	X	X	X	X			X	X						
	final	X	X	X	X			X	X						
8	basal	X				X		X	X						
	final	X				X		X	X						
9	basal			X				X							
	final	X		X				X		X				X	
10	basal														
	final														
11	basal			X				X				X			
	final			X				X							
12	basal		X	X	X			X	X						
	final		X	X	X			X	X						

R1: aprimament/pèrdua arquitectura, R2: ruptura focal el-lipsoide, R3: pèrdua generalitzada el-lipsoide, R4: focus hiperreflectius retina externa, R5: quists intraretinians, R6: fluid subretinià, R7: engruïment hialoide, X indica la presència de lesió, espai en blanc absència de lesió.

Annex 7 (continuació)

Taula de recollida de dades qualitatives dels pacients amb malaltia de «birdshot»: alteracions coroïdees.

Pacient		C1		C2		C3		C4		C5		C6		C7	
		UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE	UD	UE
1	basal		X			X	X						X		
	final		X			X	X						X		
2	basal	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X
	final	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X
3	basal							X	X						
	final				X										
4	basal	X	X	X	X		X								
	final	X	X	X	X		X								
5	basal	X	X		X	X	X	X	X	X	X			X	X
	final	X	X		X	X	X	X	X	X				X	X
6	basal			X	X			X	X						
	final			X	X										
7	basal	X	X		X			X	X						
	final	X	X		X			X	X			X	X		
8	basal	X	X	X				X	X	X	X			X	
	final	X	X	X				X	X	X	X			X	
9	basal	X	X		X										
	final	X	X		X							X	X		
10	basal	X		X				X	X	X	X	X	X		
	final	X								X	X	X	X		
11	basal					X	X		X		X				
	final					X	X		X		X	X	X		
12	basal			X	X		X	X	X			X			
	final						X					X			

C1: aprimament/absència capa de Sattler, C2: aprimament generalitzat, C3: focus hiperreflectius, C4: despigmentació focal, C5: espai supracoroïdal hiporelectiu, C6: pèrdua patró vascular, C7: fibrosi estromal, X: amb lesió, espai en blanc: sense lesió.

Annex 8

Diferència entre el gruix coroidal de la 1^a visita i la 2^a i la diferència entre l'agudesa visual de la 1^a visita i la 2^a dels pacients amb la S. de VKH.

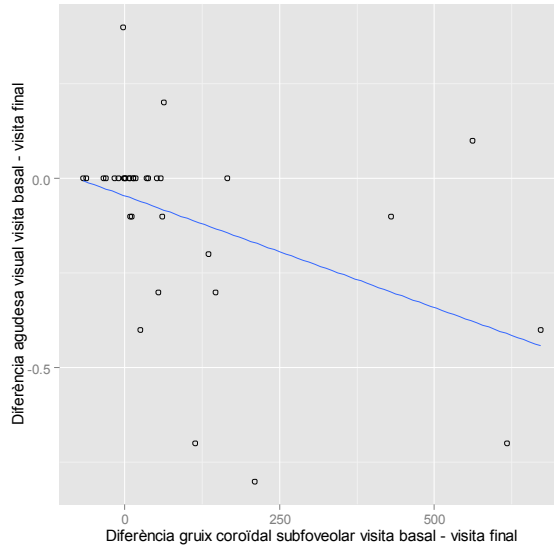


Figura annex 8

Taula annex 8. Diferència entre visita 1 i visita 2 del gruix coroidal i l'agudesa visual.

Variables	Visita1 - Visita 2	Visita1 - Visita 2 (sense aguts)
	n = 35	n = 26
Diferència gruix coroidal		
Mitjana (DE)	49.2 (184.6)	15.3 (56.6)
Mediana (Q1-Q3)	21.0 (0.5 - 92.2)	13.0 (-1.0 - 38.0)
Missing	1 (2.9%)	1 (3.8%)
Diferència agudesa visual		
Mitjana (DE)	-0.1 (0.2)	-0.0 (0.2)
Mediana (Q1-Q3)	0.0 (-0.1 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)
Spearman*	-0.69 IC95% [-0.83,-0.46]	-0.40 IC95% [-0.69,-0.00]

DE: Desviació estàndard; Q1-Q3: Quartil1 i quartil 3.

*Correlació entre la diferència de gruix i la diferència d'agudesa visual

Annex 9

Diferència entre el gruix coroïdal de la primera visita i la final i la diferència de l'agudesada visual de la primera visita i la final dels pacients amb la S. de VKH.

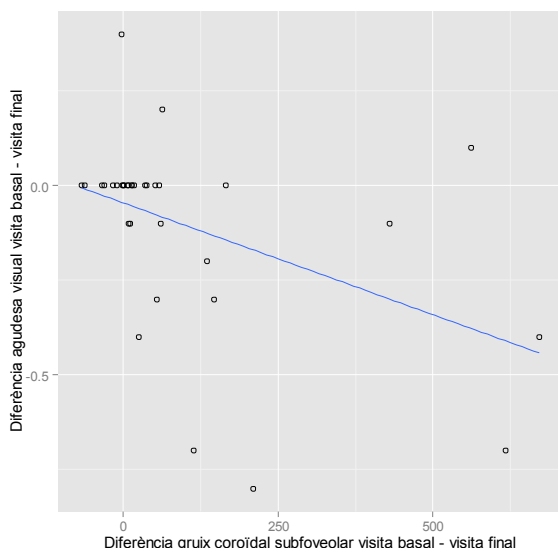


Figura annex 9.

Diferència entre el gruix coroïdal de la primera visita i la final i la diferència de l'agudesada visual de la primera visita i la final.

Taula annex 9. Diferència entre visita basal i visita final del gruix coroïdal i l'agudesada visual.

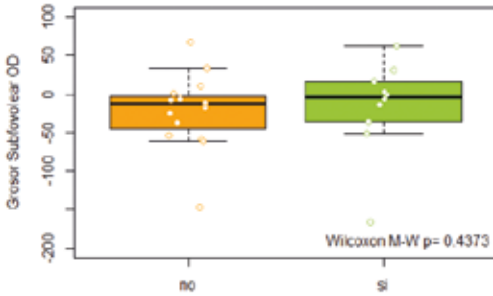
Variables	Visita1 - Visita final	Visita1 - Visita final (sense aguts)
	n = 35	n = 26
Diferència gruix coroïdal		
Mitjana (DE)	96.6 (188.3)	19.4 (53.1)
Mediana (Q1-Q3)	21.0 (0.2 - 100.5)	11.0 (-3.0 - 37.0)
Missing	1 (2.9%)	1 (3.8%)
Diferència agudesada visual		
Mitjana (DE)	-0.1 (0.2)	-0.0 (0.1)
Mediana (Q1-Q3)	0.0 (-0.1 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)
Spearman*	-0.48 IC95% [-0.70,-0.17]	-0.45 IC95% [-0.72,-0.07]

DE: Desviació estàndard; Q1-Q3: Quartil1 i quartil 3.

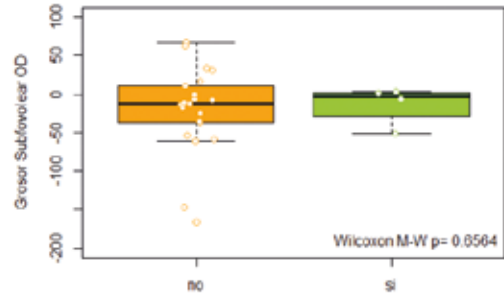
*Correlació entre la diferència de gruix i la diferència d'agudesada visual

Annex 10

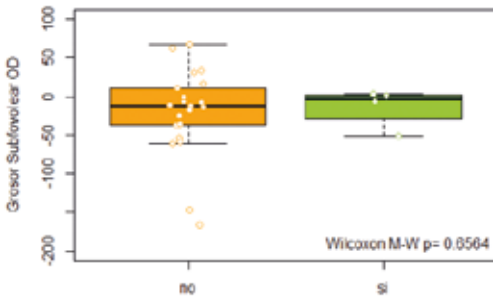
Associació entre el gruix coroidal subfoveolar dels VKH crònics/convalescents i les diferents alteracions qualitatives.



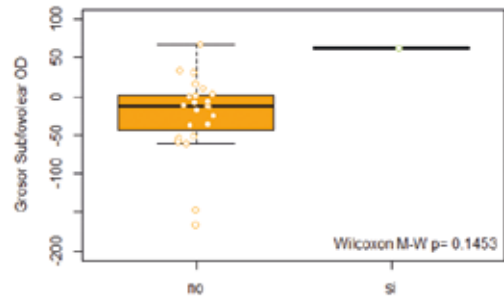
Annex 10.1 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i la atrofia peripapil·lar final.



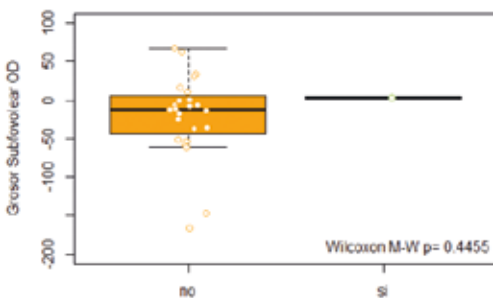
Annex 10.2 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i pèrdua parcial el·lipsoide final.



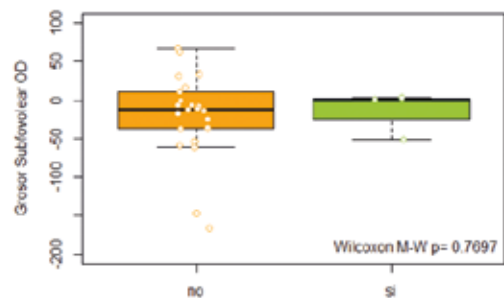
Annex 10.3 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i atrofia/hiperplàsia EPR final.



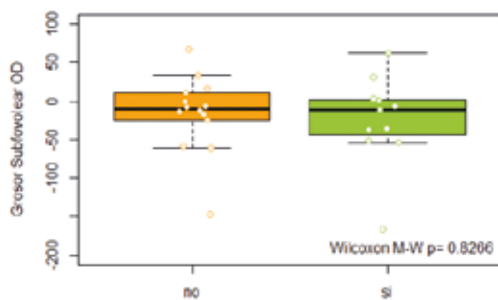
Annex 10.4 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i plecs EPR final.



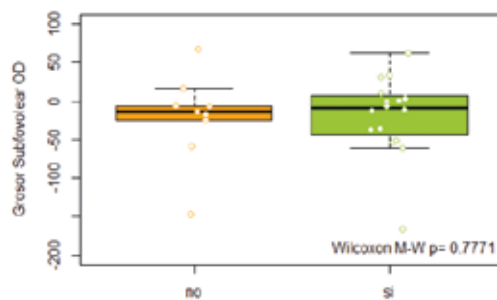
Annex 10.5 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i fluctuacions MLI final .



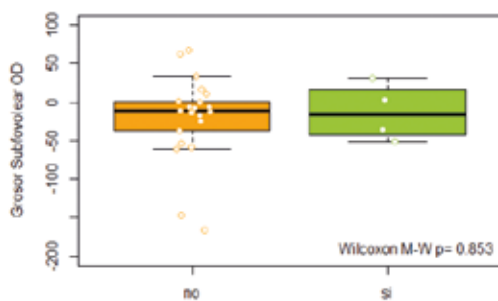
Annex 10.6 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveolar i bulge EPR final.



Annex 10.7 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveal i pèrdua parcial coriocalar final.



Annex 10.8 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveal i hiperreflectivitat Sattler.



Annex 10.9 Associació entre la diferència del gruix coroidal subfoveal i pèrdua capa Haller.

Annex 11

Publicacions relacionades amb la tesi

Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease.

Olga Garcia-Garcia, Sara Jordan-Cumplido, Olaia Subira-Gonzalez, Pere Garcia-Bru, Luis Arias, Josep Maria Caminal.

J Clin Exp Ophthalmol 7:579. DOI: 10.4172/2155-9570.1000579.

Open access 2016.

Feasibility of Swept-Source OCT for Active Birdshot Choroidopathy.

Olga Garcia-Garcia, Olaia Subira-Gonzalez, Sara Jordan-Cumplido, Pere Garcia-Bru, Luis Arias, Josep Maria Caminal.

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.

Pendent de publicació. DOI: 10.1007/s00417-017-3655-4.



Research Article

Open Access

Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease

Olga Garcia-Garcia¹, Sara Jordan-Cumplido, Olaia Subira-Gonzalez, Pere Garcia-Bru, Luis Arias, Josep Maria Caminal

¹Ophthalmology Department, University Hospital of Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

*Corresponding author: Olga Garcia, Department of Ophthalmology, Hospital Universitari Bellvitge, FeixaLlarga s/n, 08... Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, Tel: +34619186515; E-mail: 23221ogg@gmail.com

Received date: June 15, 2016; Accepted date: July 21, 2016; Published date: July 24, 2016

Copyright: © 2016 Garcia-Garcia O, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background: The course of acute Vogt-Koyanagi-Harada is typically assessed qualitatively using indocyanine green angiography. Swept-source optical coherence tomography may provide a safer, non-invasive, more objective approach to follow up. In this study, we assess the clinical value of the automated measurement capabilities of swept-source tomography to measure choroidal thickness.

Design: Prospective, longitudinal case-control study at a tertiary university hospital.

Participants: Nine patients with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (18 eyes) and 17 age-matched controls (34 eyes).

Methods: Choroidal thickness (subfoveal area and ETDRS grid) was automatically measured with swept-source optical coherence tomography. Changes in thickness were compared to changes in visual acuity and indocyanine green angiography findings to check for correlations.

Main outcome measures: Changes in choroidal thickness (micrometers- μ m) from baseline. Secondary measures included visual acuity and angiography.

Results: At baseline, patients presented significantly greater mean (SD) subfoveal choroidal thickness (666.9 μ m [258.3] vs. 302.3 [71.4]) and ETDRS grid choroidal thickness (648.7 μ m [260.5] vs. 287.5 [69.3]) than controls ($p=0.000$). Choroidal thinning and improved vision were associated with treatment while increasing thickness and worsening vision were associated with posterior relapse. In 62.5% of recurrences in tomography, no changes in visual acuity were present; however, all recurrences diagnosed with tomography showed signs of inflammation on angiography.

Conclusions: Automatic measurement of choroidal thickness with swept-source optical coherence tomography is a rapid, non-invasive manner of detecting posterior segment recurrences and treatment response in acute Harada patients. Swept-source tomography could reduce the need for angiography to monitor patients with Harada disease.

Keywords: Choroidal thickness; Swept-source optical coherence tomography; Acute Vogt-Koyanagi-Harada.

with anterior granulomatous uveitis and dermatologic signs (vitiligo, alopecia, poliosis).

Introduction

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome is a bilateral granulomatous uveitis that typically presents with distinct clinical features based on the duration and stage of the disease [1,2]. The acute stage of VKH is characterized by diffuse choroiditis, multifocal areas of subretinal fluid and/or bullous serous retinal detachments, with or without neurologic (headaches, meningismus) or auditory (tinnitus, hypoacusia) symptoms. The convalescent stage of the disease develops 12 weeks after onset and is characterized by resolution of retinal detachments with disappearance of cells from the anterior chamber and the vitreous, with characteristic pigmentary changes in the macula and sunset glow fundus. The chronic/recurrent phase is characterized by clinical signs of disease activity in the anterior segment of the eye

Choroidal activity is usually evaluated with indocyanine green angiography (ICGA). Herbert et al. systematized the ICGA findings for follow-up, identifying 4 signs: hypofluorescent dark dots (the most important sign, present in the acute and convalescent stage, indicating stromal granulomas), hyperfluorescent choroidal vessels, fuzzy indistinct large choroidal vessels, and disc hyperfluorescence [3]. An important advantage of ICGA is that it can detect choroidal inflammation even when no clinical signs are present; for this reason, ICGA is recommended to diagnose occult choroidal recurrences [3]. Despite the benefits of ICGA-considered the gold standard for the diagnosis of posterior recurrence-this imaging modality presents several important drawbacks. ICGA is an invasive, time-consuming procedure requiring contrast injection. In addition, the results are qualitative (i.e., subjective) rather than quantitative, and thus it is not

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 2 of 10

possible to quantify the degree of inflammation. Moreover, the most important sign of inflammation-hypofluorescent spots-are also commonly observed in choroidal atrophy, making it harder to judge the persistence or recurrence of choroidal inflammation.

The relatively recent development of enhanced-depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT), based on spectral-domain OCT, has enabled in vivo evaluation of the choroid, providing high-definition cross-sectional images [4,5]. Numerous studies have used EDI-OCT to assess choroidal thickness in both normal and pathologic eyes [6-10]. However, because EDI-OCT is unable to detect the choroid-scleral interface in many cases (from 4-26% of eyes), choroidal margins must be manually identified-a highly cumbersome and subjective (due to inter-observer differences) process. For all these reasons, automatic segmentation of the choroid layer would be preferable [11-13]. The recent development of swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) may offer an alternative approach to segmentation without the drawbacks of manual labeling. SS-OCT uses a 1 μ m band light source that allows for deeper penetration into the retinochoroidal structures, providing increased resolution. SS-OCT is able to simultaneously display a focused image of both the retina and choroid, thus providing better visualization of retinal and choroidal changes, especially of the choroid-scleral interface, thus making it a reliable tool for measuring choroidal thickness [14,15].

Due to time and staffing constraints, manual measurements are typically impractical in daily clinical practice [16-21]. For this reason, we use SS-OCT at our centre to automatically measure choroidal thickness. Despite the advantages of automatic segmentation with SS-OCT, to our knowledge, this technique has not been previously used to prospectively monitor the course of disease in patients with acute VKH.

In the present case-control study, we prospectively assessed a series of 9 patients diagnosed with VKH. We used SS-OCT to measure choroidal thickness at baseline and at various time points over the 2-year follow-up. Changes in choroidal thickness were compared to changes in visual acuity (VA), ICGA findings, and clinical symptoms to check for significant associations between these variables.

Methods

We prospectively recruited nine patients with acute VKH and 17 age-matched healthy controls. Inclusion criteria for the VKH patients included an established diagnosis of VKH at our institution according to the revised diagnostic criteria for VKH disease [16]. Exclusion criteria (both cases and controls) included any history of ocular disease or surgery, myopia or hypermetropia greater than ± 3 diopters [9,17,22,23], or any history of systemic disease (other than VKH) with ocular involvement.

Demographic characteristic were recorded before the clinical ophthalmic examination and OCT image acquisition. A complete ophthalmic examination was performed including best-corrected visual acuity (BCVA) using decimal fractions and Snellen equivalent in feet.

Written informed consent was obtained from all subjects in accordance with our institutional guidelines. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Institutional Review Board/Ethics Committee approval was obtained from the local Research Ethics Committee (CEIC of University Hospital of Bellvitge), reference number PR204/14.

ICGA was used to check for signs of choroidal inflammation and was performed when signs of anterior or posterior recurrence were present, or when an increase of choroidal thickness was detected on the SS-OCT with a simultaneous decrease in VA, or when the increase was $\geq 50 \mu$ m without changes in VA. Based on the standard deviation (SD) of measures of choroidal thickness reported in other studies [18-21], we performed ICGA in all patients who presented an asymptomatic increase of thickness $\geq 50 \mu$ m in order to check for signs of inflammation, a finding that would confirm that the increased choroidal thickness was due to relapse.

SS-OCT image acquisition protocol

We scanned the macular area of both the affected and healthy eyes with SS-OCT (Atlantis DRI OCT-1, Topcon, Japan) at a 1,050-nm wavelength and scanning speed of 100,000 A-scans/second using a high-definition set of twelve radial cuts of 12.0 mm each, horizontal scans, and a cube raster scan protocol (12.0 \times 9.0 mm). Retinal foveal and choroidal thicknesses were measured automatically. Two choroidal areas were analyzed: the subfoveal choroidal thickness (SFCT) and the area of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grid centred on the fovea (Figure 1). The SFCT and the mean of the 9 measures of the choroidal thickness of the grid (mean grid choroidal thickness: MGCT) were used as reference measures. The SS-OCT 3D scan produces a 12 \times 9 mm retinal and choroidal thickness map of the macular area after automated segmentation of the retina and the choroid. The retinal and choroidal thickness maps were overlapped with the modified ETDRS grid (6 \times 6 mm), thus obtaining automated measures of SFCT and MGCT. These measures were then compared with SFCT and MGCT measures obtained with SS-OCT in healthy age-matched controls both manually and automatically through the same SS-OCT protocols (Table 2).

The number of follow-up consultations in VKH patients was individualized according to need. Based on previous experience [9,17,21,22] with EDI-OCT imaging, which suggests that the choroid could change in high myopia or hypermetropia, and that blood pressure could have diurnal variations, we excluded patients with refractive errors ≥ 3 diopters. In addition, blood pressure was measured at each consultation prior to examination to assure that it was within an acceptable range. Finally, all examinations were performed in the morning to assure consistency.

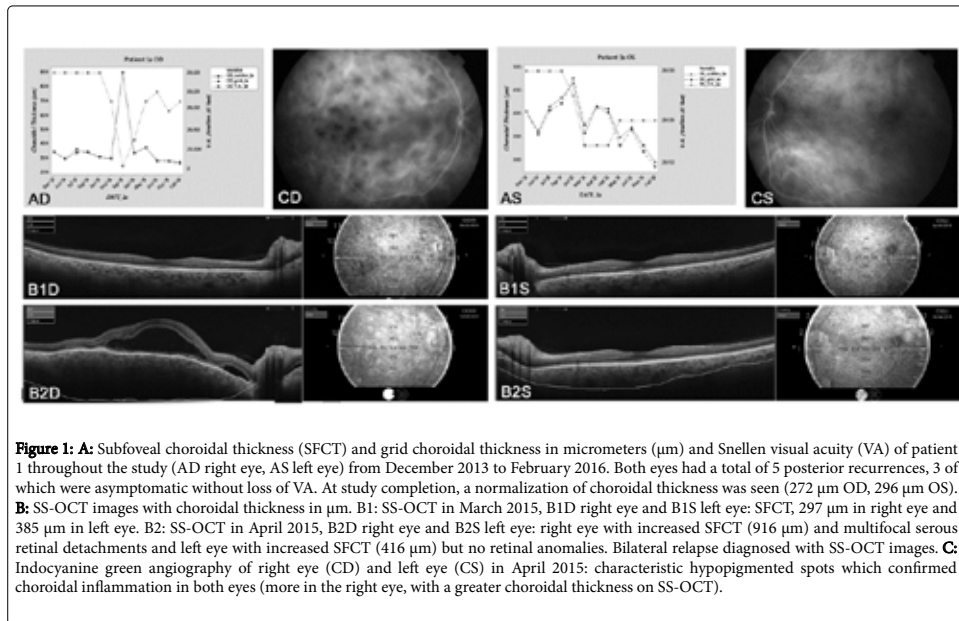
Definition of relapse

Changes in choroidal thickness were classified as a posterior recurrence when these changes were associated with diminished VA (excluding other causes) and/or with signs of inflammation on ICGA.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed. Measures of the central value (mean and median) and dispersion (SD, interquartile range [IQR]) were determined. For quantitative variables, the Student t test or the Mann-Whitney U test was used, as appropriate, to compare means. All statistical tests were two-tailed, and P values of <0.05 were deemed significant. All analyses were performed using Minitab 17.3.1 software (Minitab, Inc. State College, Pennsylvania, USA).

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. J Clin Exp Ophthalmol 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579



	Age	Sex	Clinical presentation		Days until diagnosis	VKH type	Treatment
			Onset	Study end			
1	55	F	Papillitis OU, RDs OS	No fundus changes	14	I	PDN + Sarilumab
2	53	F	Panuveitis, Papillitis, and RDs OU	Macular RPE hyperplasia OU	7	U	PDN + MM
3	15	M	RDs OU, galea capitis hyperesthesia	Macular RPE hyperplasia OU	15	I	PDN + MM
4	37	F	Papilledema and RDs OU	Macular RPE hyperplasia OU, PPA OU	7	I	PDN
5	40	M	Papilledema and RDs OU	Macular RPE hyperplasia OU, Dalen-fuchs OS	21	C	PDN
6	49	M	Panuveitis & RDs OU, Meningism, galea capitis hyperesthesia	Macular RPE hyperplasia and Sunset-glow OU, PPA OD	21	I	PDN
7	21	M	Papilledema and RDs OU	No fundus changes	3	C	PDN
8	39	M	Papilledema and RDs OU, Meningism hypoacusia	No fundus changes	1	I	PDN
9	55	M	Panuveitis, RDs & Papilledema OU	No fundus changes	3	C	PDN

F: Female; M: Male; OU: Both Eyes; RDs: Multiple Retinal Detachments; OS: Left Eye; RPE: Retinal Pigment Epithelium; PPA: Peripapillary Atrophy; OD: Right Eye; VKH: Vogt-Koyanagi-Harada type: I: Incomplete; U: Uveo-Meningeal; C: Complete; PDN: Prednisone; MM: Mycophenolate Mofetil

Table 1: Demographic and clinical data of studied patients with Vogt-Koyanagi-Harada.

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 4 of 10

Results

We prospectively recruited 9 patients (3 women and 6 men) with acute VKH (18 eyes) and 17 age-matched healthy controls (34 eyes). All subjects were followed for up to 2 years (range, 6 to 24 months; mean, 12.5 months). Follow up in the patient group was as follows: <1 year (four patients), 1 year (two patients), and two years (three patients).

At baseline, the median decimal VA in the VKH group was 0.75 (IQR, 0.2-0.9) [Snellen equivalent, 20/32 (IQR, 20/100-20/20)] versus 1 (IQR, 0.8-1) [Snellen equivalent 20/20 (IQR20/25-20/20)] at study end ($p=0.026$). The median VA in the control group was 1 (Snellen equivalent, 20/20) (Table 2). Initial VA was ≥ 0.63 (20/32) in 12 eyes (66.7%), ≤ 0.4 (20/50) in 6 eyes (33.3%), and 1 (20/20) in 3 eyes (see annex).

All VKH patients presented with headaches and blurred vision in addition to other common clinical features of the disease (Table 1). Median age was 40 years (range, 37-53) (Table 1). The control group consisted of 10 women (59%) and 7 men (41%), with a median age of 49 (range, 24-76 years). There were no significant differences between age in the two groups at baseline ($p=0.328$). Overall analysis of the study variables are shown in Table 2.

At baseline, the median retinal foveal thickness in the control group was 227.1 μm (IQR, 156.1-298.1) versus 290.5 μm (IQR, 226.8-475.3) in the VKH group ($p=0.000$). By study end, the median thickness in the treatment group was 248.5 μm (IQR, 236.8-287.8), a significant change ($p=0.038$) from baseline (Table 2).

Variables	Healthy controls (n=34)	VKH (baseline) (n=18)	p-value* (controls vs. VKH baseline)	VKH (studyend) (n=18)	p-value* (controls vs. VKH study end)
Visual acuity					
Mean (SD)	1.0 (0.0)	0.61 (0.36)	$p=0.000$	0.88(0.2)	$p=0.026$
Median (Q1-Q3)	0.9 (0.7 - 1.0)	0.75 (0.2 - 0.9)		1.0 (0.8 - 1.0)	
RFT					
Mean (SD)	225 (71)	427 (314)	$p=0.000$	260 (36)	$p=0.038$
Median (Q1-Q3)	227 (156-298)	290 (227 - 475)		248 (237 - 288)	
SFCT					
Mean (SD)	302 (71)	667 (258)	$p=0.000$	328 (104)	$p=0.371$
Median(Q1-Q3)	315 (240 - 350)	607 (420- 1000)		317 (254 - 438)	
MGCT					
Mean (SD)	287 (69)	649 (260)	$p=0.000$	305 (95)	$p=0.392$
Median(Q1-Q3)	299 (232 - 341)	587 (414- 972)		297 (249 - 386)	
VKH: Vogt-Koyanagi-Harada; MGCT: Mean Grid Choroidal Thickness; SFCT: Subfoveal Choroidal Thickness; RFT: Retinal Foveal Thickness; SD: Standard Deviation; Q1-Q3: Quartile 1 and Quartile 3, *Mann-Whitney's U Test					

Table 2: Study variables: Vogt-Koyanagi-Harada patients versus controls: at baseline and study end.

At baseline, the median SFCT in controls was 315.5 μm (IQR, 240.5-350.5) versus 607.5 μm (IQR, 420-1000) in patients ($p=0.000$). At study completion, the median SFCT in patients was 317.5 μm (IQR, 254-438.3) ($p=0.371$). Median MGCT in controls was 298.9 μm (IQR 232-341.1) at baseline versus 587 μm (IQR, 414-972.3) ($p=0.000$) in the patient group. At study end, the median MGCT in patients had decreased to 297.5 μm (IQR, 249-386.5), a non-significant decrease ($p=0.392$) (Table 2).

There were no statistically significant differences between the MGCT and the SFCT values in the study group ($p=0.9114$). Given that the SFCT is measured in the area of maximum vision, and that previously-reported studies have used this measure, we elected to use

the SFCT as the reference value to monitor choroidal thickness during follow up.

Relapses

A total of 16 recurrences (increased choroidal thickness with or without loss of VA) were observed during the 2-year follow up period. In all cases, choroidal thickness was measured automatically by SS-OCT. All recurrences were confirmed by ICGA (signs of inflammation) (Table 3). In 6 cases (37.5%), the relapse was accompanied by a worsening VA and in 10 eyes presented with an unchanged vision (62.5%); consequently, 62.5% of recurrences were diagnosed based on the SS-OCT findings.

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 5 of 10

	VA Pre-Relapse	VA at Relapse	Decrease in vision	SFCT (µm) Pre-Relapse	SFCT (µm) at Relapse	Increase in Thickness	Months since diagnosis	Years at study end
P1 1R OD	1	1	no	296	363	67	7	2
P1 2R OS	1	1	no	363	415	52	7	2
P1 3R OS	1	0.9	yes	434	465	31	16	2
P1 4R OD	0.7	0.025	yes	297	900	603	17	2
P1 5R OS	0.7	0.7	no	358	416	58	17	2
P2 6R OS	1	1	no	284	478	192	5	2
P2 7R OD	1	1	no	317	562	245	5	2
P3 8R OD	0.9	0.9	no	505	680	175	4	2
P3 9R OS	0.9	0.9	no	417	478	61	4	2
P5 10R OS	1	0.8	yes	340	1000	660	1	1
P5 11R OD	1	1	no	339	401	62	11	1
P5 12R OS	1	1	no	392	485	91	11	1
P6 13R OS	1	1	no	346	534	188	6	1
P6 14R OD	0.75	0.4	yes	383	438	55	8	1
P6 15R OD	1	0.4	yes	388	468	80	11	1
P6 16R OS	1	0.25	yes	382	438	56	11	1

P: Patient; R: Relapse; OD: Right Eye; OS: Left Eye; VA: Visual Acuity (decimal); SFCT: Subfoveal Choroidal Thickness; µm: Micrometers.

Table 3: Analysis of relapses: best corrected visual acuity and subfoveal choroidal thickness prior to and at relapse. Number of months at relapse since diagnosis of the illness, and years of follow-up at the end of the study.

	Decimal Visual Acuity		Baseline SFCT OD/OS (µm)	Study end SFCT OD/OS (µm)	Normal (220-360 µm) thickness
	Baseline OD/OS	Study end OD/OS			
1	1/1	0.7/0.8	349/405	272/296	Yes OU
2	0.2/0.4	1/1	426/425	239/228	Yes OU
3	0.6/0.8	1/1	≥ 1000 OU	259/284	Yes OU
4	0.6/0.8	1/1	918/790	357/457	Yes OD thicker OS
5	1/0.7	1/1	≥ 1000 OU	339/392	Yes OD Thicker OS
6	0.05/0.05	0.8/1	≥ 1000 OU	448/435	Thicker OU
7	0.2/0.025	0.9/0.7	397/524	276/364	Yes OU
8	0.8/0.9	0.8/0.2	590/605	481/488	Thicker OU
9	0.9/0.9	1/1	610/625	141/170	Thinner OU

OD: Right Eye; OS: Left Eye; SFCT: Subfoveal Choroidal Thickness; µm: Micrometers; OU: Both Eyes

Table 4: Visual acuity and subfoveal choroidal thickness at baseline and study end in acute Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) patients. Choroidal thickness of VKH patients at the end of the study compared with controls (normal, thicker or thinner).

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 6 of 10

The minimum increase in SFCT associated with loss of VA was 31 μm (the maximum was 660 μm). In patients with a recurrence, the mean increase in SFCT was 167.25 μm . Interestingly, loss of VA was not directly correlated with the amount of increase in SFCT: for example, one patient experienced an increase of 660 μm in SFCT but only a 20% decrease in VA (from 1 to 0.8), whereas another patient had an increase of 31 μm that resulted in a 10% decrease in VA (from 1 to

0.9). Relapses occurred as soon as 1 month after disease onset to as late as 17 months after onset. The mean time to relapse was 8.81 months from onset.

At study completion, no recurrences were observed in patients with <1 year from diagnosis. VA and SFCT at baseline and at study completion (Table 4).

Baseline VA was ≥ 0.63 (20/32) in 12 eyes (66.7%), ≤ 0.4 (20/50) in 6 eyes (33.3%); notably, of the 12 eyes with ≥ 0.63 VA, 3 had a baseline VA of 1 (20/20) (Table 4). Thus, 14 eyes experienced an improvement in vision at study completion while vision remained unchanged (maximum vision) in 2 eyes, and 2 eyes experienced a decrease in vision (from VA 1 at baseline to 0.7-0.8) at final follow up.

Using the choroidal thickness of the control group (220-360 μm) as a reference value, 17 eyes in the VKH group presented choroidal

thickening at baseline. By study end, 10 eyes had recovered normal choroidal thickness, 6 showed a slight thickening, and 2 showed a notable thinning but without affecting VA (Table 4).

Individualized follow up analysis of each patient (see figure legends and tables): patient 1 (Figure 1), patient 2 (Figure 2), patient 3 (Figure 3), patient 5 (Figure 4), patient 6 (Figure 5), patient 4, 7, 8 and 9 (Table 4).

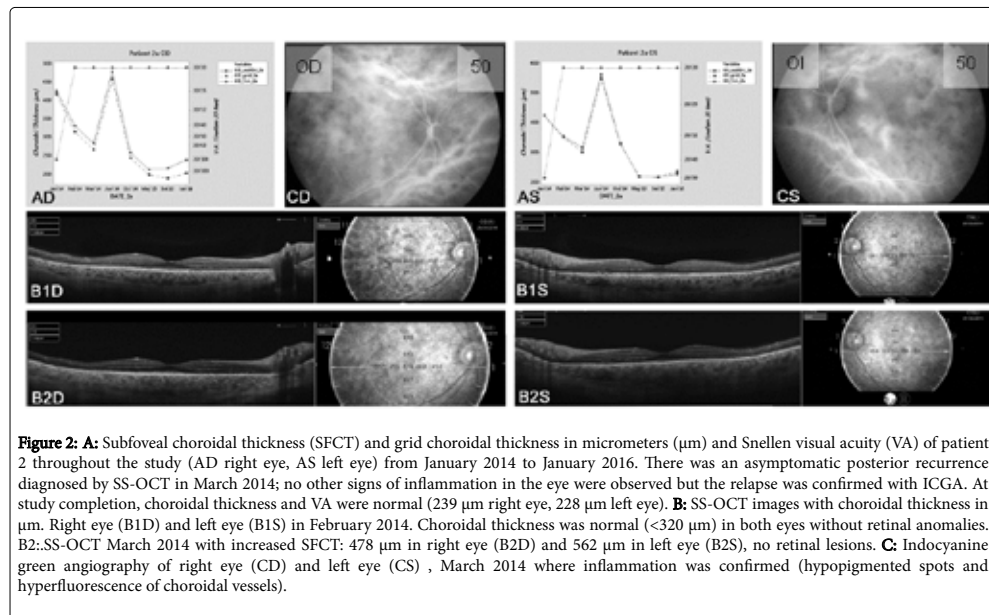


Figure 2: A: Subfoveal choroidal thickness (SFCT) and grid choroidal thickness in micrometers (μm) and Snellen visual acuity (VA) of patient 2 throughout the study (AD right eye, AS left eye) from January 2014 to January 2016. There was an asymptomatic posterior recurrence diagnosed by SS-OCT in March 2014; no other signs of inflammation in the eye were observed but the relapse was confirmed with ICGA. At study completion, choroidal thickness and VA were normal (239 μm right eye, 228 μm left eye). **B:** SS-OCT images with choroidal thickness in μm . Right eye (B1D) and left eye (B1S) in February 2014. Choroidal thickness was normal (<320 μm) in both eyes without retinal anomalies. B2: SS-OCT March 2014 with increased SFCT: 478 μm in right eye (B2D) and 562 μm in left eye (B2S), no retinal lesions. **C:** Indocyanine green angiography of right eye (CD) and left eye (CS), March 2014 where inflammation was confirmed (hypopigmented spots and hyperfluorescence of choroidal vessels).

Discussion

Given the drawbacks of ICGA and EDI-OCT, it would be useful to have an alternative approach to assessing the course of VKH disease. In our center, we have been using the automated measurement feature of SS-OCT for the past several years to measure choroidal thickness in patients with VKH. SS-OCT offers a rapid, non-invasive, and objective method of detecting posterior segment recurrences and treatment response. The main aim of our study was to determine the clinical value of measuring choroidal thickness with the automatic

segmentation capabilities of SS-OCT. Consistent with previous reports [7,8,18,19,23-26], we found that patients with VKH had significantly thicker SFCT (666.9 μm) than healthy controls (302.3 μm). During follow up, increasing choroidal thickness and worsening VA were associated with posterior relapse. Importantly, in nearly two-thirds (62.5%) of eyes in which relapse was diagnosed by SS-OCT, no changes in VA were present. By contrast, all relapsed eyes showed signs of inflammation on ICGA. These findings suggest that SS-OCT may be a valuable adjunct to ICGA to rapidly, objectively, and non-invasively

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 7 of 10

detect the likely presence of posterior segment recurrence and to evaluate treatment response in patients with acute VKH.

In the acute phase of VKH disease, bilateral granulomatous panuveitis is present with diffuse choroiditis and multifocal exudative retinal detachments. While EDI-OCT allows for visualization and measurement of the choroidal thickness, it may be difficult to delineate the outer edge of the choroid with this technique. For this reason, the

thickness must be measured manually—a time-consuming task that makes this approach prohibitive in many cases [18,23,24,27,28]. The benefit of these studies is that they have confirmed the presence of choroidal thickening—which may be related not only to inflammatory infiltration but also increased exudation—in acute VKH. Importantly, however, those studies did not evaluate choroidal thickness over time as a follow-up measure [18].

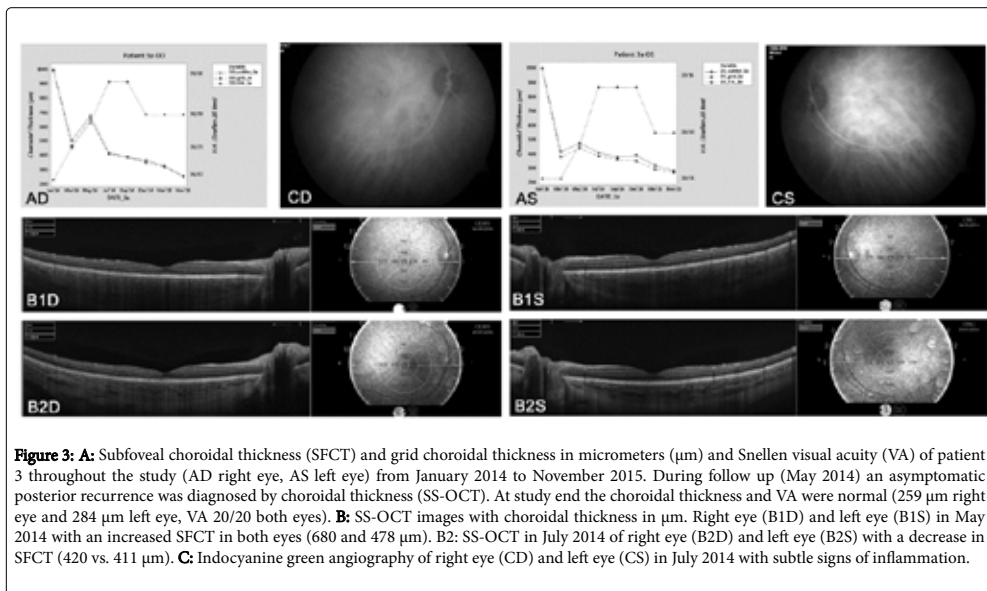


Figure 3: A: Subfoveal choroidal thickness (SFCT) and grid choroidal thickness in micrometers (μm) and Snellen visual acuity (VA) of patient 3 throughout the study (AD right eye, AS left eye) from January 2014 to November 2015. During follow up (May 2014) an asymptomatic posterior recurrence was diagnosed by choroidal thickness (SS-OCT). At study end the choroidal thickness and VA were normal (259 μm right eye and 284 μm left eye, VA 20/20 both eyes). **B:** SS-OCT images with choroidal thickness in μm. Right eye (B1D) and left eye (B1S) in May 2014 with an increased SFCT in both eyes (680 and 478 μm). B2: SS-OCT in July 2014 of right eye (B2D) and left eye (B2S) with a decrease in SFCT (420 vs. 411 μm). **C:** Indocyanine green angiography of right eye (CD) and left eye (CS) in July 2014 with subtle signs of inflammation.

Although the manual approach to measuring choroidal thickness provide valuable data—particularly with regards to the association between choroidal thickness and acute VKH—it is not practical for clinical use due to the time required to perform the measurements. The discovery of the presence of choroidal thickening in acute VKH opens up the possibility of alternative approaches to diagnosing and monitoring the course of VKH. The emergence of SS-OCT—with its automatic measurement capabilities—provides clinicians with a new tool to quickly evaluate choroidal thickness to monitor the clinical course of VKH. In this study, we hypothesized that we could use SS-OCT to measure changes in the thickness of the choroid to both assess treatment response and to detect posterior relapse. Our results appear to confirm this hypothesis. We found that, after treatment, patients with acute VKH experienced a significant decrease in choroidal thickness and a gain in VA, a finding that seems to support the use of automatic measurement of choroidal thickness to evaluate treatment

response. In addition, in symptomatic patients, we found that an increased choroidal thickness was associated with partial vision loss. By contrast, in asymptomatic patients with recurrent disease, the first sign of relapse was an increase in choroidal thickness (detected by SS-OCT) without loss of VA (all relapses were confirmed with ICGA). Thus, although ICGA is necessary to confirm the relapse, SS-OCT offers the possibility of detecting recurrent disease without the need for such an invasive, time-consuming procedure. Moreover, although ICGA gives a qualitative diagnosis of choroidal inflammation, SS-OCT provides an objective, quantitative diagnosis of that inflammation (evidence by the increase in choroidal thickness). Notably, personalized follow-up with SS-OCT scanning allowed us to diagnose pathologic increases in choroidal thickness in all eyes with posterior recurrences; it was also useful for the diagnosis of 10 posterior recurrences without loss of VA that were later confirmed with ICGA.

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 8 of 10

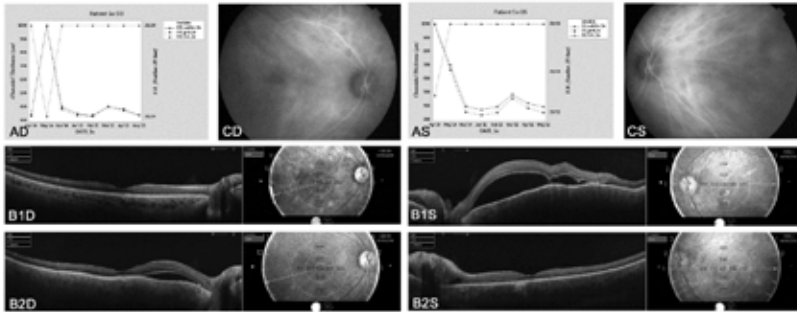


Figure 4: **A:** Subfoveal choroidal thickness (SFCT) and grid choroidal thickness in micrometers (μm) and Snellen visual acuity (VA) of patient 5 throughout the study (AD right eye, AS left eye) from April 2014 to May 2015. Baseline with increased SFCT in left eye ($1283 \mu\text{m}$) and blurred vision. Relapse in right eye 1 month later (SFCT $1068 \mu\text{m}$). Asymptomatic SFCT increase in both eyes in March 2015. At study end, the choroidal thickness was $339 \mu\text{m}$ and $392 \mu\text{m}$, in the right and left eyes, respectively, with VA 20/20 in both eyes. **B:** SS-OCT images with choroidal thickness in μm . Right eye (B1D) and left eye (B1S) in April 2014: standard SFCT in right eye ($340 \mu\text{m}$) and increased SFCT in left eye ($1283 \mu\text{m}$) with multifocal serous retinal detachments, typically seen in the acute phase of the disease. The limit between choroid and sclera was not visible due to choroidal thickness $> 1000 \mu\text{m}$. B2: SS-OCT in May 2014: B2D right eye with $1068 \mu\text{m}$ of SFCT with juxtapapillary serous retinal detachment; B2S, right eye with less thickness after corticoid treatment ($697 \mu\text{m}$). **C:** Indocyanine green angiography of right eye (CD) and left eye (CS) of March 2015 confirmed the existence of inflammation with hypopigmented spots in both eyes.

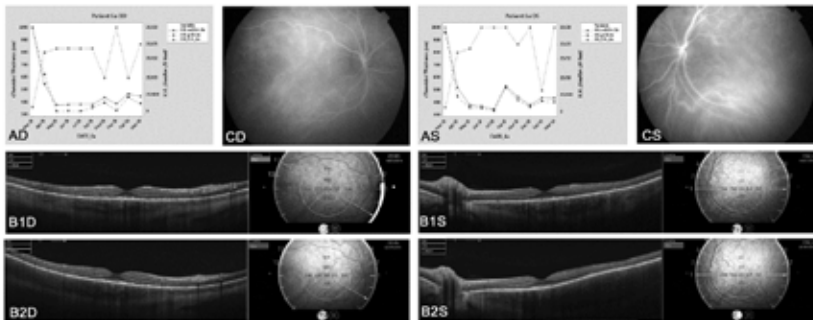


Figure 5: **A:** Subfoveal choroidal thickness (SFCT) and grid choroidal thickness in micrometers (μm) and Snellen visual acuity (VA) of patient 6 throughout the study (AD right eye, AS left eye) from March 2015 to March 2016. Baseline SFCT $> 1000 \mu\text{m}$ in both eyes. Two recurrences were detected in the right eye, with increased choroidal thickness and diminished VA. In the left eye an increase in choroidal thickness was detected before diagnosis of symptomatic blurred vision and posterior recurrence ($534 \mu\text{m}$) without diminished VA. **B:** SS-OCT images with choroidal thickness in μm . Right eye (B1D) and left eye (B1S) in July 2015: SFCT almost normal (384 y $346 \mu\text{m}$) in both eyes. B2: SS-OCT of right eye (B2D) and left eye (B2S) in September 2015: SFCT of right eye remained normal ($383 \mu\text{m}$), while there was an increase in the left eye ($534 \mu\text{m}$). **C:** Indocyanine green angiography of right eye (CD) and left eye (CS) of September 2015 confirmed the inflammation in left eye with choroidal vasculitis.

The findings in our study are consistent with previous reports describing a significant increase in choroidal thickness in patients with acute VKH [18,19,23,26-30]. To verify the representativeness of the

SFCT values measured automatically with SS-OCT in our control group, we compared these with the manual measurements (also obtained with SS-OCT) in 276 healthy volunteers in another study

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 9 of 10

[14]. Those authors reported a mean SFCT of 301.89 μm (SD=80), a finding that was similar to our control group (mean, 302.3 μm). We performed a t-test to check for differences between these two groups, finding a mean difference of only 11.89 μm (95% CI, 14.27-38.05), which was not statistically significant ($p=0.3718$). This comparison confirmed the representativeness of our control group. Perhaps more importantly, our SFCT data was obtained using the automated measurement feature of SS-OCT. This is an enormous advantage because it does not require a trained professional to make the measurements and it can be done much faster and easier, making it an excellent method for use in daily clinical practice.

Nakayama et al. evaluated 8 patients recently diagnosed with VKH. In that study, the authors measured choroidal thickness manually with EDI-OCT, defining a recurrence as an increase in choroidal thickness $>100 \mu\text{m}$ from measurement [24]. In our study, we defined the relapse as the minimum increase in thickness required to induce a decrease in VA (not otherwise attributable to other causes) and with the presence of inflammatory signs on ICGA, or without loss of vision but with an increase of $\geq 50 \mu\text{m}$ in thickness combined with the presence of inflammatory signs on ICGA. The 50 μm cut off was selected because this was the mean SD among published studies [7,8,19,21]. As in our study, Nakayama et al. found that VKH patients had an increased SFCT at baseline (mean, 578 μm). Likewise, those authors found, as we did, that choroidal thickness decreased with treatment. However, they also found a rebound in choroidal thickening in 3 patients (5 eyes) during corticosteroid tapering but without evidence of increased inflammation (1 year follow-up and manual measurements). By comparison, in our study, 5 patients (10 eyes) presented asymptomatic relapses. We suspect that the higher relapse rate observed in our study versus Nakayama et al. is due to our longer follow-up (12 months vs. 24 months).

In VKH, the reported relapse rate ranges from 25% to 54% with anterior recurrences accounting for 50% of all recurrences [3,25,31]. Posterior recurrences are usually associated with poor VA at diagnosis or with a rapid tapering of the corticosteroid dose [25]. In our study, recurrent inflammation was found in 5 out of 9 patients (56%), all of which were posterior recurrences. In general, baseline VA was not particularly low (two-thirds of patients had a VA >0.63 and 3 of the 18 eyes had a decimal VA of 1. In addition, corticosteroids were tapered slowly in all cases (minimum of 1 year of treatment with prednisone). Consequently, given that VA in our sample was relatively acceptable and that corticosteroids were tapered slowly, the high relapse rate must be due to other factors. Based on our data, which showed that recurrences were associated with the duration of follow-up from diagnosis (all cases of recurrence were observed only in patients with ≥ 1 year from diagnosis), it appears that the likelihood of recurrence depends on the duration of the disease.

It is well known that the presence of a hypopigmented fundus (sunset glow) could be attributable to unidentified (and thus, untreated) posterior recurrences. For this reason, the routine use of ICGA during follow up is recommended in VKH patients [3]. However, given the aforementioned drawbacks of ICGA, the use of this modality should be minimized to the extent possible. In this sense, monitoring SFCT with SS-OCT may offer a valuable complement to ICGA. We used ICGA to confirm the presence of inflammation in all relapses but we found that SS-OCT was quicker, easier and safer than angiography. We observed sunset glow fundus in only 1 patient (both eyes), but this finding was not unexpected given that this patient experienced three asymptomatic relapses and it seems likely that there

is an association between asymptomatic relapse and sunset glow fundus.

Study strengths and limitations

To our knowledge, the present study is the first to use the automated measurement features of SS-OCT to measure choroidal thickness in patients with acute VKH. Moreover, our prospective study includes the largest sample to Caucasian, Western European patients with VKH. We are aware of other studies that measured choroidal thickness in acute VKH; however, those studies were conducted in Japanese patients using EDI-OCT or SS-OCT with manual measurement [18,19,24]. Ours is the first study to present data on automated-and therefore objective-measurement of choroidal thickness obtained during the course of this disease.

This study has several limitations, primarily the small sample size and the fact that-despite the recurrent nature of this disease-we did not perform standardized monthly follow-up appointments for all patients. Rather, examinations were scheduled according to need depending on the severity of each individual case. Another limitation is that the decision to use a cut-off value of $\geq 50 \mu\text{m}$ before performing the ICGA, as this may have led to an under diagnosis of recurrences; however, this was a conscious decision to limit ICGA choroidal assessments to avoid performing unnecessary angiographies.

Conclusions

The results of this study suggest that the automatic measurement of choroidal thickness using SS-OCT can be a valuable tool to both evaluate treatment response and to help diagnose posterior recurrences. If confirmed, the findings presented here may reduce the need to use ICGA for routine follow-up, as angiography may only be necessary in asymptomatic patients who develop an increase in choroidal thickness. However, this finding must be first confirmed in prospective studies with larger patient samples.

Acknowledgements

We would like to thank Bradley Londres for his assistance in editing and improving the English language in this report, to Gerard Civit Sentis (Bachelor's degree in Industrial Technology) for the statistical analysis, Javier J Aguayo-Alvarez (resident of Ophthalmology in our department) for bibliography research, and to the optometrists David Megias Llanos and Marta Senau Ramirez.

References

- Moorthy RS, Inomata H, Rao NA (1995) Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 39: 265-292.
- Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, et al. (2010) Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 117: 591-599.
- Herbert CP, Mantovani A, Bouchenaki N (2007) Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol* 27: 173-182.
- Fercher AF, Hitzingerberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H (1993) In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 116: 113-114.
- Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, et al. (2012) Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology* 119: 119-123.

Citation: Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, et al. (2016) Automatic Measurement of Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography for Clinical Follow-Up in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 7: 579. doi:10.4172/2155-9570.1000579

Page 10 of 10

6. Keane P, Ruiz-Garcia H, Sadda SR (2011) Clinical Applications of Long-Wavelength (1,000-nm) Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging* 42: S67-S74.
7. Margolis R, Spaide RF (2009) A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 147: 811-815.
8. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC (2008) Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146: 496-500.
9. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, et al. (2011) Macular Choroidal Thickness and Volume in Normal Subjects Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 52: 4971.
10. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, et al. (2010) Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 150: 815-824.
11. Tian J, Marziliano P, Baskaran M, Tun TA, Aung T (2013) Automatic segmentation of the choroid in enhanced depth imaging optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express* 4: 397-411.
12. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, et al. (2011) Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2267-2271.
13. Keane P, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, et al. (2013) Characterization of Birdshot Chorioretinopathy Using Extramacular Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol* 131: 341.
14. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero J, Duker JS, et al. (2014) Macular Choroidal Thickness Profile in a Healthy Population Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 55: 3532.
15. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J (2003) Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express* 11: 2183-2189.
16. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, et al. (2001) Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 131: 647-652.
17. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF (2009) Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148: 445-450.
18. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyama H, Sekiryu T, et al. (2011) Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 31: 510-517.
19. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, et al. (2012) Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250: 1089-1095.
20. Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, Miyanaga M, Kawaguchi T, et al. (2014) Choroidal thickness in convalescent vogt-koyanagi-harada disease. *Retina* 34: 775-780.
21. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivales E, et al. (2013) Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 97: 70-74.
22. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR (2012) Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 261-266.
23. Parc C, Guenoun JM, Dhote R, Brézin A (2005) Optical coherence tomography in the acute and chronic phases of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 13: 225-227.
24. Nakayama M, Keino H, Okada A, Watanabe T, Taki W, et al. (2012) Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 32: 2061-2069.
25. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Takahashi WY, Costa RA, et al. (2014) Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 4: 6.
26. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O (2014) Examining the choroid in ocular inflammation: a focus on enhanced depth imaging. *J Ophthalmol* 2014: 459136.
27. Hosoda Y, Uji A, Hangai M, Morooka S, Nishijima K, et al. (2014) Relationship between retinal lesions and inward choroidal bulging in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 157: 1056-1063.
28. Tsuboi K, Nakai K, Iwahashi C, Gomi F, Ikuno Y, et al. (2015) Analysis of choroidal folds in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253: 959-964.
29. Wu W, Wen F, Huang S, Luo G, Wu D (2007) Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 143: 900-901.
30. Fong AH, Li KK, Wong D (2011) Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 31: 502-509.
31. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin MLC, Rodrigues H, et al. (2015) High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253: 785-790.

L'Autora

OLGA GARCIA GARCIA es llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona. Obtingué el títol d'especialista en Oftalmologia a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Actualment treballa com especialista en uveïtis a l'Hospital Universitari de Bellvitge. És professora associada d'oftalmologia a l'Universitat de Barcelona (Campus de Bellvitge).

