



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudi longitudinal en pacients amb Corioretinitis de Birdshot:

**Valor de l'angiografia per tomografia de coherència òptica
com a paràmetre d'activitat i/o progressió**

Aina Moll Udina

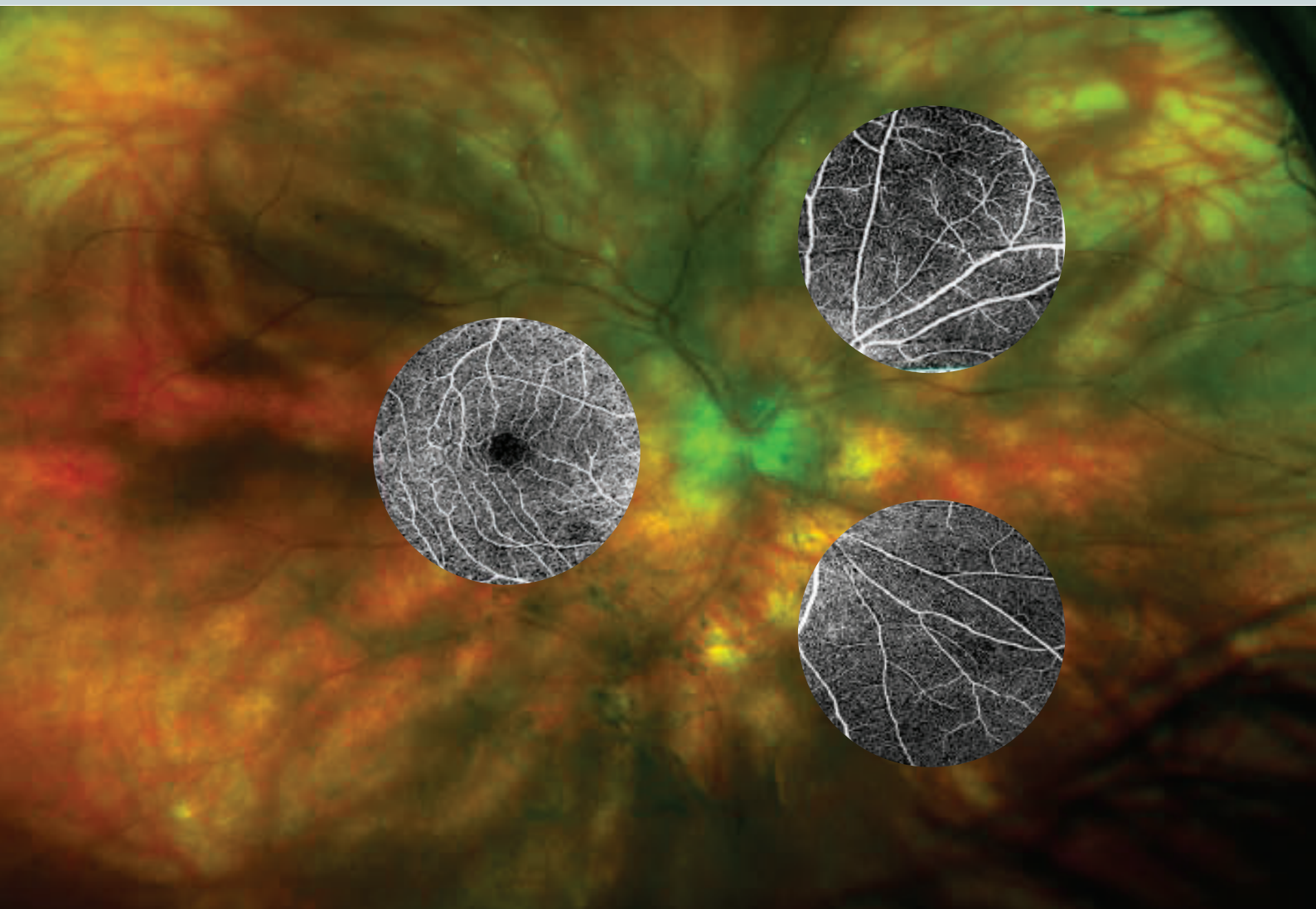


Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

**ESTUDI LONGITUDINAL EN PACIENTS AMB
CORIORETINITIS DE BIRDSHOT:**
valor de l'angiografia per tomografia de coherència òptica
com a paràmetre d'activitat i/o progressió



Memòria de tesi doctoral presentada per Aina Moll Udina
per a optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

ESTUDI LONGITUDINAL EN PACIENTS AMB CORIORETINITIS DE BIRDSHOT: valor de l'angiografia per tomografia de coherència òptica com a paràmetre d'activitat i/o progressió

Memòria de tesi doctoral presentada per **Aina Moll Udina**
per a optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per:

Dr. Víctor Llorens Bellés (director),

consultor del departament d'inflamació ocular de l'Institut Clínic d'Oftalmologia,

Investigador de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Hospital Clínic de Barcelona

Prof. Alfredo Adán Civera (director i tutor),

consultor sènior del departament d'inflamació ocular i director de l'Institut Clínic d'Oftalmologia, cap
de grup de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Hospital Clínic de Barcelona, Catedràtic d'oftalmologia de l'Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Abril del 2025

AGRAÏMENTS

Als directors de la tesi,

Al Dr. Llorens, sense tu, aquesta tesi no hagués estat possible. Gràcies per la teva rigorositat i la teva inesgotable paciència. T'estaré eternament agraïda pel teu compromís i guia.

Al Dr. Adán, per apostar per mi des del primer dia, per la seva creença en la investigació clínica i per impulsar-me a superar-me cada dia.

Als optometristes, Anabel i Jesús, i la Dra.Dotti, per la seva ajuda en aquest treball.

A tots els meus companys de Can Ruti, que m'heu ajudat a créixer tant com a persona i com a oftalmòloga. El vostre suport i ensenyament el duré sempre al cor.

A tot el personal del Institut Clínic d'Oftalmologia, per acollir-me amb tanta calidesa i fer-me sentir com una més de la família des del primer dia.

Al meu pare, pel seu realisme i lleialtat constant.

A tots els "Udines", pel seu suport incondicional sempre. I especialment al Paco, pel disseny d'aquesta tesi.

Al Joan, per la teva paciència infinita amb mi. Sense tu, no seria qui sóc avui.

Als meus sogres, per cuidar-me com una filla més.

A la meva mare. Penso en tu en cada moment.

I sense tu, que es curta la volada del meu goig.

Marià Villangómez

*M'esforço a créixer sabent que tu creixes amb mi;
projectes, il·lusions, desitjos, prenen volada per tu i amb mi,
per molts distants que et siguin,
i amb tu i per tu somnio d'acomplir-los.*

Miquel Martí i Pol

FINANÇAMENT

Aquesta tesi doctoral no ha rebut finançament de cap font externa.

INDEX

ABREVIATURES I ACRÒNIMS	9
ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI	10
1. INTRODUCCIÓ	12
1.1 ANTECEDENTS DE LA MALALTIA	12
1.2 IMMUNOGENÈTICA: DEMOGRAFIA I FREQUÈNCIA DEL HLA-A29	13
1.3 FISIOPATOLOGIA	14
1.4 CRITERIS CLÍNICS I/O D'INVESTIGACIÓ PER AL DIAGNÒSTIC	16
1.5 FUNCIÓ VISUAL I VISIÓ DE COLORS	18
1.6 TROBALLES CLÍNIQUES	19
1.6.1 Inflamació Ocular	19
1.6.2 Lesions fundoscòpiques de Birdshot	19
1.6.3 Edema Macular	20
1.6.4 Vasculitis Retinal	21
1.7 PROVES COMPLEMENTÀRIES CLÀSSIQUES	22
1.7.1. Camp Visual	22
1.7.2 Electrofisiologia	23
1.8. ESTAT ACTUAL DE LA MALALTIA: IMATGE MULTIMODAL	24
1.8.1 Tomografia de coherència òptica	24
1.8.2 Angiografia per tomografia de coherència òptica	28
1.8.3 Angiografia amb fluoresceïna	30
1.8.4 Angiografia amb verd d'indocianina	33
1.8.5 Autofluorescència	36
1.9 TRACTAMENT	37
1.9.1 Tractament Local	38
1.9.2 Tractament Sistèmic amb corticoides	39
1.9.3 Tractament Sistèmic no esteroïdal	39
1.10 PRONÒSTIC DE LA MALALTIA	43
2. HIPÒTESI	45
3. OBJECTIUS	46
3.1 Objectiu principal	46
3.2 Objectius secundaris	46
4. MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS (RELACIÓ D'ARTICLES)	48
4.1 ARTICLE 1	48
4.2 ARTICLE 2	61
5. DISCUSSIÓ	77
6. CONCLUSIONS	88
7. BIBLIOGRAFIA	90

INDEX FIGURES

- Figura 1:** Pacient amb lesions de BCR radials al nervi òptic. Imatge de camp ultra-ampli en pseudocolor, original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 20
- Figura 2:** Camp visual estratègia 30-2 d'un pacient amb BCR. S'hi aprecia l'afectació de camp visual retinal en forma de constricció perifèrica a ambdós ulls. Desviació mitjana de - 26 i - 22 dB respectivament. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 23
- Figura 3:** Edema macular quístic amb despreniment neurosensorial i presència de membrana epiretiniana en un pacient amb BCR. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 27
- Figura 4:** Disrupció difusa de la retina externa amb conservació només a nivell foveal en un pacient en fase avançada de BCR. Aprimament macular a nivell temporal i presència de membrana epiretiniana fina a tots dos ulls. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 27
- Figura 5:** Anomalies qualitatives capil·lars del plexe vascular superficial de l'A-OCT 3x3 mm d'un pacient amb BCR. S'hi aprecien telangiectàsies vasculars perifoveals (indicades amb un cercle vermell) (A), eixamplament dels espais intercapil·lars (assenyalat amb fletxes grogues) i irregularitat dels capil·lars (marcada amb un cercle groc) (B). A més, s'hi observa la reversió d'un *loop* vascular perifoveal als 12 mesos de seguiment (C-D). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 30
- Figura 6:** Angiografia amb fluoresceïna en fase venosa tardada d'un pacient amb BCR. A l'ull dret s'observa tinció parcial del disc òptic i una capil·laritis difusa en tots els quadrants (A). A l'ull esquerre es detecta fuga al disc òptic amb difuminació dels marges i de la vasculatura papil·lar, així com una fuga de contrast a les venes retinals (periflebitis) als quatre quadrants (B). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 32
- Figura 7:** Angiografia amb verd d'indocianina en un pacient en estadi precoç de BCR. S'hi observen taques hipocianescentes fosques multifocals a les fases intermèdies de l'angiograma (minut 7). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia. 34
- Figura 8:** Afectació dual de la retina i la coroides. S'hi observen les lesions despigmentades de BCR (teixit estromal més cicatricial) i lesions coroidals estromals actives (visibles amb verd d'indocianina). Imatge original d'Elena Brotons-Muñoz (*Ophthalmographics*). 34
- Figura 9:** Algoritme de tractament per al maneig de la BCR. 37

INDEX TAULES

- Taula 1.** Sistema de puntuació angiogràfica amb fluoresceïna (ASUWOG) 31
- Taula 2.** Sistema de puntuació angiogràfica amb verd d'indocianina (ASUWOG) 33

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

- AARI:** índex promig d'atròfia retinal
- A-OCT:** angiografia per tomografia de coherència òptica
- ATRI:** índex promig d'engruiximent retinal
- AV:** agudeses visual
- BCR:** corioretinitis de Birdshot
- HDDs:** Hypofluorescent dark dots
- HLA:** Human leukocyte antigen
- OCT:** tomografia de coherència òptica

ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de dos articles.

Article 1:

Aina Moll-Udina, Marina Dotti-Boada, Lucía Miguel, Anabel Rodríguez, Jesús Gascón, Maite Sainz de la Maza, Alfredo Manuel Adán Civera, Blanca Molins i Víctor Llorenç. Non-invasive biomarkers for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis: Optical coherence tomography angiography and beyond. *Acta Ophthalmologica*. 2024 May;102(3):e302-e313.

Factor d'impacte Journal Citation Report (JCR) 3.0.

Quartil Q1

doi: 10.1111/aos.15744

PMID 37551920.

Article 2:

Aina Mol-Udina, Marina Dotti-Boada, Anabel Rodríguez, Maite Sainz de la Maza, Alfredo Adán i Víctor Llorenç. Microvascular and Structural Characterization of Birdshot Chorioretinitis in Active and Inactive Phases. *Biomedicines*. 2024 Oct 21;12(10):2014.

Factor d'impacte JCR 3.9

Quartil Q1.

doi:10.3390/biomedicines12102414.

PMID: 39457726.

1

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 ANTECEDENTS DE LA MALALTIA

El terme corioretinitis de Birdshot (BCR), traduït, de vegades com a corioretinitis en perdigonada es va descriure per primera vegada el 1980, quan Ryan i Maumenee van reportar 13 pacients de raça blanca amb lesions groguenques a l'epiteli pigmentari de la retina, vasculitis retinal, poca inflamació intraocular i ull no dolorós (1). El 1981, Gass et al. van postular que aquestes lesions també podien ser despigmentades i grans, proposant el terme de corioretinitis vitilígena per la seva semblança al vitilígen de la pell, en una sèrie d'11 pacients (2). El 1982, aquest terme ja es va utilitzar per descriure 6 pacients més (3). Posteriorment, Priem et al. el 1988 van suggerir uns criteris mínims de diagnòstic basats en l'observació de 102 pacients: lesions bilaterals de tipus BCR amb vitritis d'1+ o 2+, edema macular quístic, irregularitat venosa o estretament arterial, vasculitis retinal, edema al nervi òptic, maculopatia en celofan, neovascularització, cicatriu macular i atròfia òptica (4).

Actualment, sabem que la malaltia de BCR és una uveïtis posterior no infecciosa crònica, bilateral, caracteritzada per lesions hipopigmentades a nivell de la retina i la coroides (5). La seva prevalença s'estima al voltant d'un 0,6-1,5% dels pacients amb uveïtis, o bé, un 6-8% dels pacients amb uveïtis posteriors (6). En centres de referència d'Europa i Nord-americà aquesta prevalença és de l'1% en pacients amb uveïtis i del 5% en pacients amb uveïtis posteriors (7).

És una malaltia purament ocular, sense manifestacions extraoculars. El 2010, es va estudiar una sèrie de 118 pacients per analitzar possibles manifestacions extraoculars, però no se'n va poder identificar cap (8).

La BCR es caracteritza per una inflamació dual, i aparentment independent, de la retina i l'estroma de la coroides. Les lesions hipopigmentades múltiples, predominantment a la zona nasal inferior, que segueixen un trajecte radial des del nervi òptic, són una característica distintiva d'aquesta malaltia, motiu pel qual també s'anomena corioretinopatia en perdigonada (9) (vegeu l'apartat 1.4 de criteris diagnòstics més endavant,). S'ha descrit que la malaltia és més freqüent en dones que en homes (1,8) (5), encara que aquesta ràtio varia entre diferents sèries (6,10), i predomina en la sisena dècada (6,7,11). En una revisió sistemàtica de 512 pacients el 2005, la mitjana d'edat va ser de cinquanta-tres anys, amb una predominança femenina en un 54,1% dels casos (6). Xifres molt semblants es van descriure en una revisió posterior de Faia et al. el 2014, on es va constatar una mitjana d'edat de 53,3 anys i una predominança femenina del 58% en una sèrie de 1.157 pacients (12). Tot i que aquesta és l'edat més freqüent, també s'han reportat casos aïllats en joves, com ara una noia de quinze anys (13), un altre de disset anys (14) i una nena de sis anys (6).

1.2 IMMUNOGENÈTICA: DEMOGRAFIA I FREQUÈNCIA DEL HLA-A29

La BCR és una malaltia que fins ara només s'ha descrit en persones de raça blanca i caucàsica, amb l'excepció de casos aïllats reportats com el d'un hispànic (1 de 59 pacients de la sèrie) (15) o un cas atípic en un afroamericà (16). A l'Àsia també és extremadament infreqüent, amb només 11 pacients asiàtics amb malaltia de BCR reportats a tota la literatura (17).

Pel que fa a l'herència genètica, hi ha molt poca informació descrita a la literatura. S'han reportat 5 famílies diferents amb dos membres afectats cadascuna, sumant un total de 10 pacients (en una cohort de 225 pacients) (18), i un cas clínic d'uns bessons homozigots amb un interval de debut de dotze anys de diferència (19).

El 1982 ja es va descriure una forta associació amb l'al·lel *Human leukocyte antigen* (HLA) A-29 (20). Fins i tot s'ha afirmat que no hi ha cap altra malaltia que tingui una associació tan forta amb un al·lel HLA (7). S'ha reportat fins a un 96-98% dels casos amb BCR, però també es troba en fins a un 7% de la població general europea (6,21,22). El risc relatiu de desenvolupar aquesta malaltia en els portadors d'HLA-A29 s'ha estimat en més de 224. Donat que fins al 7% de la població general caucàsica és portadora d'aquest al·lel, el valor predictiu negatiu és suficient perquè el tipatge al·lèlic sigui útil en aquests pacients en els quals se sospita BCR (7).

L'HLA-A29 es divideix en més de 20 subtipus. S'ha suggerit a la literatura que el subtipus HLA-A*29:02 és particularment important per a conferir un alt risc per desenvolupar la malaltia (7). En caucàsics, l'HLA-A*29:02 és 20 vegades més prevalent que l'HLA-A*29:01, essent aquest últim més freqüent en població asiàtica (23,24) i rarament observat en pacients amb BCR (11,25).

En un estudi realitzat sobre diferents ètnies en la població dels Estats Units (26), es va observar en caucàsics un 4,3% el subtipus HLA-A*29:02 vs. un 0,2% l'HLA-A*29:01, mentre que en asiàtics va predominar l'HLA-A*29:01 (1,3%) vs. l'HLA-A*29:02 (0,4%). En canvi, en africans i hispànics, l'HLA-A*29:02 també és molt freqüent (3,6% i 4,9% respectivament), tot i que la incidència de BCR és mínima o nul·la. Per tant, el tipatge per aquest al·lel HLA-A*29:02 no és un argument vàlid únic per poder explicar la selecció de la malaltia en pacients amb descendència europea (7) i, per si sol tampoc explica la susceptibilitat completa a la BCR (11).

La diferència en el subtipus HLA-A*29:02 i HLA-A*29:01 es troba en una mutació simple (G376C/D102H), que sembla no afectar a la interacció amb els pèptids presentats.

El *Genome Wide Association Study* va confirmar aquesta associació de la BCR amb l'HLA-A*29:02 i va identificar un nou locus susceptible: haplotips específics en l'enzim aminopeptidasa del reticle endoplàsmic 1 i 2 (ERAP1 i ERAP2). Aquests estudis d'expressió genètica indiquen que les variants associades a aquests gens es correlacionen amb un ARN missatger i nivells d'expressió de proteïnes de ERAP1 i ERAP2. Aquestes aminopeptidases del reticle endoplàsmic s'encarregarien de processar

pèptids i convertir-los en antígens específics que, un cop presentats amb l'HLA-A29, estimularien la resposta dels limfòcits T efectors autoreactius, perpetuant així la inflamació ocular (22,27). L'expressió d'ERPA1 i ERAP2 està coordinada: quan disminueix l'expressió de ERAP1, ERAP2 augmenta.

A més, es coneix també una altra associació al·lèlica amb l'HLA-B44, i es creu que aquest és més freqüent en pacients amb BCR que en població general (28). Tot i que el tipatge per aquest al·lel confereix un cert risc per desenvolupar la malaltia, no és obligatori, com sí que ho és l'HLA-A29.

1.3 FISIOPATOLOGIA

La inflamació mediada per limfòcits T juga un paper clau en la patogènia d'aquesta malaltia, encara que el mecanisme exacte no es coneix (22).

El rol exacte de l'al·lel HLA-A29 en la fisiopatologia d'aquesta malaltia tampoc no queda clar i és un dels motius pels quals no és un criteri absolut per al seu diagnòstic, tot i que sembla ser necessari per a desenvolupar certa susceptibilitat a patir la malaltia (7).

S'han descrit processos autoimmunes semblants entre la BCR i uveïtis autoimmunes experimentals en animals amb l'antigen retinal S o la proteïna d'unió a l'interfotoreceptor (*Interphotoreceptor Binding Proteins, IRBP*). A més, s'ha observat un augment en sang perifèrica de limfòcits dirigits contra l'antigen S i IRBP en pacients amb BCR, encara que aquests no són específics d'aquesta malaltia (29).

S'ha pogut demostrar que pacients amb BCR tenen nivells de citocines intraoculars més elevades que a nivell sèric, com ara d'IL-17, IL-2 i TNF-alfa, així com una resposta limfocitària Th17 anormalment alta davant dels antígens retinals (30).

Molins B et al. van observar nivells sèrics més alts d'IL-23 i TGF-beta en pacients que no prenen immunosupressors en comparació amb aquells que sí que prenen tractament immunosupressor o amb controls sans. A més, van detectar nivells sèrics elevats d'IL-17A fins i tot en pacients en remissió clínica, la qual cosa indica que els pacients sense tractament i amb aparent remissió clínica presenten una inflamació subclínica de base (31).

Es proposa que han d'existir altres factors no relacionats amb l'al·lel HLA-A29 que podrien actuar com a protectors en asiàtics i africans, o bé, ser la diana d'una reacció autoimmune que es produeix en caucàsics però no en asiàtics o africans. S'ha descrit que aquest al·lel no actua únicament com a mediador del risc a través de cèl·lules presentadores d'antígens al sistema immune, sinó que petites quantitats d'antígens presentades amb la molècula d'HLA-29 serien suficients com a diana per a desenvolupar la malaltia. De manera recíproca, pocs pèptids originats a la molècula d'HLA-A29 i presentats amb qualsevol molècula d'HLA podrien ser suficients per a desencadenar la malaltia (7).

Un model de ratolí transgènic va evidenciar que l'HLA-A29 jugava un paper important en la patogènia de la malaltia. Aquest ratolí transgènic HLA-A*29:02 va desenvolupar una uveïtis posterior primària després de 6 mesos, de manera espontània i sense necessitat d'injectar-li antígens o immunostimulants (32). Malauradament, aquesta línia de ratolins transgènics es va perdre i cap altre grup ha pogut reproduir el model.

S'ha demostrat que la presència de gens receptors d'immunoglobulines *killer-like* (KIR) també confereixen risc de desenvolupar la malaltia (33). A més, aquests gens que codifiquen per receptors d'activació o inhibició de cèl·lules *natural killer* o d'alguns limfòcits T (CD8+) han estat observats en espècimens histològics de pacients amb BCR (34). També s'ha associat aquests KIR amb l'HLA-B44, podent explicar parcialment per què aquesta malaltia es dona gairebé exclusivament en caucàsics i menys sovint en asiàtics i afroamericans, tot i que aquests últims tinguin la meitat de prevalença de l'HLA-A29 que els caucàsics. El genotip compost per KIR2DL2/3/HLA-C1, 3DL1 + Bw4 T80 i KIR2DS2/3/4, que s'ha reportat en la BCR, és extremadament rar en població de raça negra o asiàtics (7).

L'anàlisi de l'humor vitri de dos pacients amb BCR van observar una infiltració tant de limfòcits T CD8+ com de CD4+, demostrant l'existència de limfòcits T específics per antígens oculars (35). Més recentment, Trombke et al. van observar en sang perifèrica un discret augment de limfòcits T CD8+ efectors expressant CD45RA en pacients inactius en comparació amb pacients actius. A més, van identificar una tendència a la disminució de limfòcits Th2 i un augment de Th1 amb BCR actius (36).

Es manté un debat continu sobre si la BCR és primàriament una malaltia de la retina o de la coroides. El fet de no poder distingir-ho, l'absència de canvis pigmentaris de l'epiteli pigmentari de la retina i les troballes a l'angiografia amb fluoresceïna i el verd d'indocianina, suggereixen que les lesions estan localitzades en l'estroma profund coroidal i que estan associades a les venes coroidals (11). En dos casos enucleats de pacients HLA-A29, la troballa predominant va ser una infiltració focal i no granulomatosa de limfòcits T a la coroides (34,37). En la mateixa línia, el 2013, Keane et al. van postular que els punts hiperreflectius que observaven a la coroides amb un tipus d'OCT *enhanced depth coroid* (EDI) podrien ser agregats limfocítics, localitzant-los a prop dels vasos llargs de la coriocapil·lar (38). Tanmateix, més recentment, el 2023, s'ha publicat un article on s'observa, en un ull enucleat amb diagnòstic de BCR bilateral i melanoma unilateral ciliocoroidal, un infiltrat limfocitari focal i perivascular al nervi òptic que s'estén cap a les capes internes de la retina, en concret, cap a la capa de cèl·lules ganglionars i la capa de fibres nervioses de la retina (39).

1.4 CRITERIS CLÍNICS I/O D'INVESTIGACIÓ PER AL DIAGNÒSTIC

Al llarg del temps, els criteris diagnòstics han anat evolucionant segons les modalitats de diagnòstic vigents. El 1980, Ryan i Maumenee van descriure 13 casos de BCR en ulls amb poca inflamació al segment anterior, vitritis difusa, vasculitis retinal amb edema macular, edema de papil·la i lesions cremoses i despigmentades al fons de l'ull (1). Poc després, Priem i Oosterhuis van proposar una modificació dels criteris diagnòstics basats en 102 pacients amb BCR. Van afegir l'estretament vascular arterial, irregularitat venosa, neovascularització retinal, maculopatia en celofan, estrella macular i atròfia òptica (4).

L'any 2006 un grup d'investigadors clínics de la Universitat de Califòrnia a Los Angeles (UCLA) (*International Workshop for Birdshot disease*, CA, 2002) amb Levinson al capdavant van descriure els criteris estandarditzats d'investigació per al diagnòstic de BCR (40). Aquests es van crear per a facilitar els estudis clínics d'aquesta malaltia. Són criteris d'investigació basats en factors clínics i assoleixen una sensibilitat del 97,5% i una especificitat del 100%.

Criteris diagnòstics de Levinson et al. (2006):

1. Característiques requerides:

- a. Malaltia bilateral
- b. Presentar almenys 3 lesions tipus BCR* a un ull i almenys 1 lesió peripapil·lar inferior o nasal al nervi òptic
- c. Inflamació en el segment anterior lleu (definit com a $\leq 1+$ cèl·lules a cambra anterior)**
- d. Inflamació al vitri lleu (definit com a $\leq 2+$ de vitritis)***

2. Troballes que suporten el diagnòstic:

- a. HLA-A29+
- b. Vasculitis retinal
- c. Edema macular quístic

3. Criteris d'exclusió:

- a. Presentar precipitats queràtics corneals
- b. Sinèquies posteriors
- c. Presència d'una malaltia infecciosa, neoplàsica o inflamatòria que pugui donar lesions multifocals coroidals.

Nota:

*lesions coroidals amb vores no definides, hipopigmentades o color crema, rodones o ovals, normalment de mida $\frac{1}{4}$ o $\frac{1}{2}$ del cap del nervi òptic i agrupats a nasal inferior, radials a aquests.

La inflamació del segment anterior està definida per l'escala establerta pel grup de treball d'estandardització en la nomenclatura de les uveïtis (*Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN*) (41) i *la de segment posterior està definida per l'escala d'opacitat vítria de Nussenblatt (42).

Recentment, l'any 2021 el grup de treball *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN) va descriure uns criteris de classificació per a la BCR: Criteris 1,2,3 o bé el criteri 4 (43).

Criteris de classificació de SUN (2021):

1. Coroiditis multifocal bilateral característica a la funduscòpia
 - a. Lesions coroidals de tipus BCR multifocals cremoses o groguenques, ovalades o rodones
 - b. Absència o lleu inflamació a càmera anterior
2. Absència o lleu cel·lularitat a càmera anterior
 - a. No precipitats queràtics
 - b. No sinèquies posteriors
3. Vitritis absent o fins moderada
4. Coroiditis multifocal amb:
 - a. HLA-A29 positiu, i a més a més, una de les següents, b o c
 - b. Lesions típiques de la BCR al fons de l'ull o
 - c. Lesions multifocals hipofluorescents al verd d'indocianina sense lesions tipus BCR característiques al fons de l'ull.

Exclusió:

1. Serologia positiva per sífilis utilitzant un test treponèmic
2. Evidència de sarcoïdosi (adenopaties hiliars bilaterals a la radiografia de tòrax o una biòpsia demostrant granulomes no caseïficans)
3. Evidència de limfoma intraocular en una vitrectomia o una biòpsia de teixit ocular.

També el 2021, van sorgir uns criteris europeus, amb l'objectiu de permetre un diagnòstic precoç abans que es presenti la coroiditis multifocal al fons d'ull i no perdre la finestra terapèutica necessària per evitar danys tissulars irreversibles (44).

Criteris Europeus (2021):

1. Presència de vitritis en un o dos ulls (requerit)
2. Presència de vasculitis retinal en un o dos ulls (requerit)
3. Coroiditis estromal evidenciada al verd d'indocianina, als dos ulls (requerit)
4. Positivitat de l'HLA-A29 (requerit)
5. Camp visual anormal en un o dos ulls (suporta)
6. Presència de lesions de tipus BCR despigmentades ovalades (suporta molt però no requerit)

Val a dir, doncs, que en l'actualitat es pot diagnosticar una BCR que no presenti lesions al fons de l'ull, però sí al verd d'indocianina, si la resta de criteris es compleixen.

1.5 FUNCIO VISUAL I VISIO DE COLORS

Les manifestacions clíniques d'aquesta malaltia són visió borrosa, fotofòbia, miodesòpsies, fotòpsies, visió vibrant, pèrdua progressiva de la visió dels colors, pèrdua de camp visual perifèric i/o nictalopia (5).

L'agudesia visual (AV) pot romandre conservada fins a estadis avançats de la malaltia i subestimar la gravetat de la malaltia si s'utilitza com a únic marcador de funció visual. Aquesta s'ha descrit com un marcador de la malaltia incomplet, ja que pot oscil·lar entre 20/20 i percepció de llum (9).

En una revisió de la literatura s'ha vist que el 9,8% dels malalts amb BCR complien criteris de ceguesa legal ($AV \leq 20/200$ al millor ull), encara que més del 45% mantenien l' $AV \geq 20/40$ a ambdós ulls, amb una mitja de seguiment de trenta-vuit mesos (6). Altres autors com Rothova et al. van observar una ceguesa legal en un 20% dels pacients després d'un seguiment llarg d'entre 5 i 10 anys (10).

En l'estudi longitudinal de 160 ulls amb BCR de Monnet et al. (5), descriuen 55 ulls amb $AV \geq 1.0$, 84 amb AV entre 0.5-0.9, 13 ulls amb AV entre 0.2-0.4 i 8 amb $AV < 0.1$. En el grup de bona AV (≥ 1.0), es referien sovint altres símptomes com visió borrosa (54%), miodesòpsies (76%), anormalitat en la visió de colors (32%), anormalitat en la sensibilitat de contrast (38%) o nictalopia (51%) (5).

Com és comú a les uveïtis, l'edema macular quístic és la causa més freqüent de pèrdua visual en aquests pacients (5,6). En l'estudi longitudinal explicat més a dalt, l'edema macular era la causa més freqüent en el grup d'AV per sota de 0,4 (5). Aquest associat a pèrdua visual s'ha descrit que pot ocórrer en un 10% dels ulls per any, i la incidència reportada de pèrdua visual entre 20/50 o pitjor i 20/200 o pitjor és de 13% i 4% respectivament, per ull/any (45). $\geq$

Una altra causa de pèrdua d'agudesia visual menys freqüent és la disrupció dels fotoreceptors a nivell central macular (45,46).

Pel que fa a la visió de colors anòmla, va haver-hi dos estudis retrospectius que van veure un 76,3% d'ulls afectats amb dèficits de colors (4,15). Es va fer un estudi longitudinal de 80 pacients amb BCR per estudiar aquest aspecte en detall. Es va utilitzar un test *Lanthony 15-Hue test* (test L-15), que consta de 15 fitxes de colors que es van graduant segons el color. En aquest estudi van avaluar diversos índexs: el de confusió, el de sensibilitat i l'angle. Van trobar que el 50% dels pacients amb BCR havien dessaturat al test L-15. Un 20% dels ulls amb AV normal tenien anomalies de color, i un 19% dels ulls amb $AV < 0.4$ tenien visió de colors normal. L'angle més freqüent trobat va ser el tritanòpic. Concloen que la visió anòmla de colors és comú en pacients amb BCR, però no té per què associar-se a pitjors visions ni a edema macular (47).

Les anomalies de camp visual i la sensibilitat reduïda al contrast estan més estretament relacionades amb les lesions fundoscòpiques de BCR i l'afectació retinal de la malaltia. Aquestes anomalies sovint es correlacionen amb els danys estructurals observats al fons d'ull (48).

1.6 TROBALLES CLÍNIQUES

1.6.1 Inflamació Ocular

En el cas de les inflamacions oculars de tipus posterior, com la BCR, la resposta inflamatòria afecta principalment a la retina i la coroides. Aquesta patologia es caracteritza per una inflamació crònica i progressiva que pot provocar danys estructurals i funcionals greus, incloent-hi alteracions del camp visual i pèrdua de sensibilitat al contrast.

Una de les característiques fonamentals de la resposta inflamatòria ocular és la participació de cèl·lules T autoreactives i altres components del sistema immune innat i adaptatiu, que poden provocar vasculitis retinal i coriòiditis (49).

Típicament en aquesta malaltia el segment anterior està poc inflammat, les sinèquies són criteri d'exclusió i tampoc és típica la injecció hiperèmica ocular. De fet, per al monitoratge de la malaltia, els scores clínics d'inflamació ocular no es recomanen com a una eina útil (6).

La presència de vitritis és una altra característica habitual en la BCR, que es presenta amb opacitats en el vitri observades durant l'exploració del fons d'ull. Aquesta inflamació contribueix a la pèrdua de visibilitat del fons d'ull i està associada amb símptomes com la visió borrosa i les miodesòpsies. La inflamació del vitri sol ser lleu o moderada, sense la presència d'acúmul densos vitris com boles de neu (*snowballs*) o bancs de neu (*snowbanks*), i amb tendència a ser més intensa al principi de la malaltia en els estadis primerencs, que al final (5).

1.6.2 Lesions fundoscòpiques de Birdshot

Les lesions fundoscòpiques en la BCR constitueixen un dels elements més característics i identificatius d'aquesta malaltia inflamatòria posterior crònica. Aquestes lesions es caracteritzen principalment per ser lesions retinocoroidals despigmentades amb un patró típic de BCR i solen ser més sovint observades en estadis més avançats de la malaltia (49).

Les lesions típiques de BCR són ovalades de color crema radials al nervi òptic, més sovint agrupades a l'arcada nasal inferior i, per això la BCR rep el nom d'en perdigonada. Mesuren típicament 1/8 a 1/5 del diàmetre del nervi òptic i poden anar confluint en la seva evolució. Algunes lesions poden adquirir pigmentació amb el pas del temps (Figura 1). L'atròfia peripapil·lar és una troballa comuna durant l'evolució de la malaltia i podria ser conseqüència de la coalescència d'aquestes lesions al voltant al nervi òptic, o més aviat, conseqüència de la inflamació de la papil·la òptica que s'observa invariablement a les fases inicials de la malaltia (50). La inflamació persistent produeix dany a l'epiteli pigmentari de la retina, conduint a l'atròfia corioretinal.

No obstant això, com que el diagnòstic es realitza cada cop més precoç, abans que apareguin les lesions de tipus BCR, el fons de l'ull pot ser normal i romandre normal si s'aplica un tractament precoç i efectiu (50).

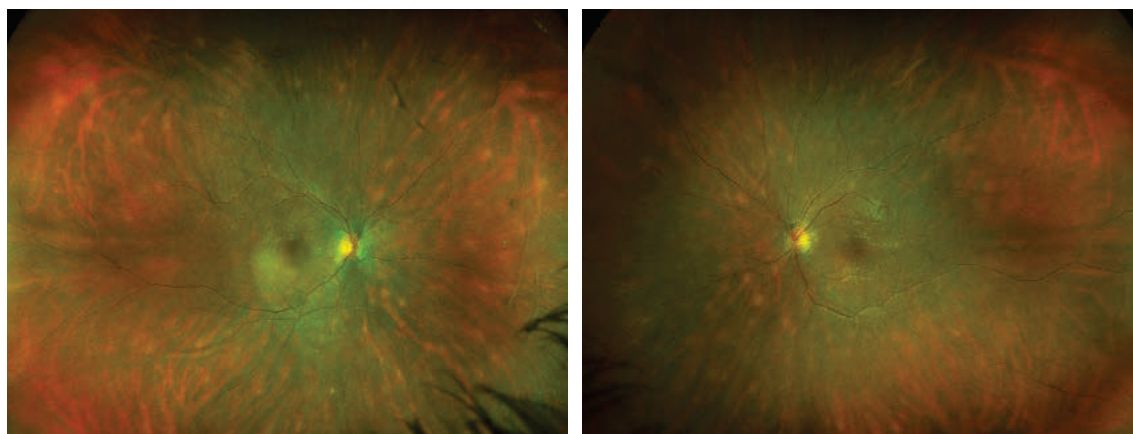


Figura 1: Pacient amb lesions de BCR radials al nervi òptic. Imatge de camp ultra-ampli en pseudocolor, original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

1.6.3 Edema Macular

L'edema macular s'ha definit com un increment del gruix de la màcula, amb o sense la presència de quists intraretinals a la tomografia de coherència òptica (OCT). Antigament, aquest edema també es podia diagnosticar amb una angiografia amb fluoresceïna quan s'observava fuga de contrast a la màcula que augmentava en temps tardans de la prova (46). Tot i que l'edema macular angiogràfic i tomogràfic no sempre coincideixen, en l'actualitat diagnostiquem i quantifiquem aquest més sovint amb una OCT.

L'edema macular és una causa molt comuna de pèrdua d'agudes visual en la BCR i sol estar relacionat amb:

- » Inflamació vascular: La vasculitis retinal observada en pacients amb BCR condueix a una permeabilitat anormal dels vasos sanguinis retinals, la qual cosa facilita l'acumulació de líquid a la regió macular.
- » Alteració de la barrera hemato-retinal externa: Els processos inflamatoris poden danyar la barrera hemato-retinal externa, que normalment actua com una protecció per evitar el pas excessiu de fluid cap a la retina (45,50).

A l'estudi longitudinal de Monnet en 160 ulls amb BCR, van observar un 34% d'edema macular, un 20% d'edema macular quístic i en 5 ulls van trobar canvis quístics però sense engruiximent macular a l'OCT (46). Pel que fa a l'angiografia, van observar un 36% d'edema macular. Va haver-hi 14 ulls on es va detectar edema macular per OCT i no es va observar a l'angiografia i a l'inrevés (27 ulls). El trencament de la barrera hemato-retinal de forma lleu no sembla ser l'únic factor que es tradueix en un engruiximent macular o quists intraretinals que pugui detectar l'OCT. L'edema macular i l'agudes visual es va correlacionar de forma significativa, trobant pitjors agudes visual en ulls amb edema macular. Aquest no es va correlacionar amb signes inflamatoris a cambra anterior o posterior ni amb lesions del fons de l'ull de tipus BCR (46).

A la sèrie de Priem et al. (4) de 102 pacients, l'edema macular quístic es va observar en un 63% dels casos, i a la sèrie de 37 pacients de Rothova et al. (10) en un 84%, amb un seguiment de 5 anys.

En estadis més avançats de la malaltia, i moltes vegades degut secundàriament a aquests quists intra-retinals s'observa atrofia retinina macular que es tradueix en un aprimament de gruix macular detectat amb l'OCT (46).

En resum, l'edema macular a la malaltia de BCR és una complicació habitual que requereix un diagnòstic precoç i un maneig personalitzat per a no perdre agudes visual a llarg termini.

1.6.4 Vasculitis Retinal

La vasculitis retinal és una característica fonamental de la corioretinitis de Birdshot i contribueix significativament a les alteracions funcionals i estructurals observades en aquesta malaltia inflamatòria crònica. Es tracta d'una inflamació dels vasos retinals que afecta predominantment les vècules i les venes, però també a capil·lars i arterioles. La inflamació de la papil·la òptica també es veu molt sovint en aquests pacients, sobretot en etapes inicials.

Aquesta inflamació dels vasos i de la papil·la es tradueix en fuga i possible oclusió vascular a l'angiografia amb fluoresceïna, prova prínceps per al diagnòstic i monitoratge. Aquesta fuga pot ser difusa o focal, depenent de la gravetat de la vasculitis.

La vasculitis retinal en la BCR és provocada per una resposta immune disfuncional, probablement, mediada per cèl·lules T autoreactives i citocines inflamatòries que danyen les cèl·lules endotelials dels vasos. Això provoca:

- » Increment de la permeabilitat vascular.
- » Activació de mecanismes procoagulants, que poden desencadenar oclusió vascular.
- » Reclutament de leucòcits i altres cèl·lules inflamatòries al voltant dels vasos (49,51).

S'han estudiat els canvis en el calibre vascular retinal com a possible biomarcador d'activitat de la BCR en 33 ulls comparats amb un grup control. Els autors van concloure que els pacients amb BCR presenten un calibre venular més petit, a causa de la inflamació progressiva de la mateixa malaltia, comparat amb els controls. La relació arteriola-vènula va ser més gran en pacients amb BCR, suggerint que les venes estan més afectades que les artèries. Per tant, suggereixen que el calibre vascular podria ser un bon marcador no invasiu per al seguiment de la malaltia (52).

Veure més detalls a l'apartat d'angiografia amb fluoresceïna, 1.8.3.

1.7 PROVES COMPLEMENTÀRIES CLÀSSIQUES

1.7.1. Camp Visual

El camp visual computeritzat o campimetria és una prova que determina la capacitat de la retina per discriminar la mínima intensitat lluminosa visible en cada punt sobre un fons d'il·luminació constant.

La pèrdua de camp visual a la malaltia de BCR sembla que sigui multifactorial, a causa del dany inflamatori crònic, alteració vascular i isquèmia, edema macular crònic, degeneració retinal i defectes en la funció neuroretinal (48,49,53).

En els pacients amb BCR, l'estudi del camp visual perifèric és imprescindible, donat que aquest es va perdent, manifestant-se com una constricció relativa del camp visual (Figura 2). El camp visual SITA estratègia 24-2 i, sobretot, el 30-2 és útil per avaluar la retina perifèrica en aquests pacients, ja que pot estar molt afectat el camp visual però el pacient mantenir una bona visió central.

En un estudi en 80 pacients amb BCR, es van detectar fins a un 62% de camps visuals anòmals a la primera visita, essent el més freqüent: la constricció perifèrica, escotoma paracentral o múltiples escotomes. La mitjana de desviació mitjana s'ha correlacionat amb visió borrosa, nictalopia i mala sensibilitat al contrast, però té poca correlació amb l'agudesia visual. Malgrat això, aquesta s'ha vist correlacionada amb l'afectació de la retina externa a la tomografia de coherència òptica (54).

S'ha demostrat a la literatura que, mentre els defectes de camp visual van augmentant en pacients amb malaltia activa, aquests milloren en els pacients que es troben amb un adequat control inflamatori (quiescents) (55,56). Thorne et al. van detectar defectes de camp visual durant els 6 primers mesos de presentació de la malaltia en el 75% dels pacients. Aquests defectes van anar progressant en els que no van rebre tractament, a diferència dels pacients tractats amb immunosupressors, observant-se una millora en els defectes de camp visual en aquests últims (57).

Més recentment amb el camp visual automatitzat de Humphrey, s'ha observat que el patró de desviació mitjana és més sensible per detectar progressió en el camp visual que la mateixa desviació mitjana. Tomkins-Netzer et al. observen que, quan els pacients són tractats en un curt termini de temps, la desviació no canvia, però el patró de desviació empitjora. I els pacients tractats a llarg termini, mantenen estabilitat en el patró de desviació i millora en la desviació mitjana (58). En aquesta línia, Arya et al. van detectar progressió del camp visual duent a terme una anàlisi de regressió lineal de la sensibilitat lumínica, malgrat tenir una desviació mitjana estable o un electroretinograma estable o fins i tot, normal (59).

Amb tot i això, el camp visual és difícil d'interpretar en aquests pacients perquè són ulls amb baixa sensibilitat al contrast i altres disfuncions visuals qualitatives.

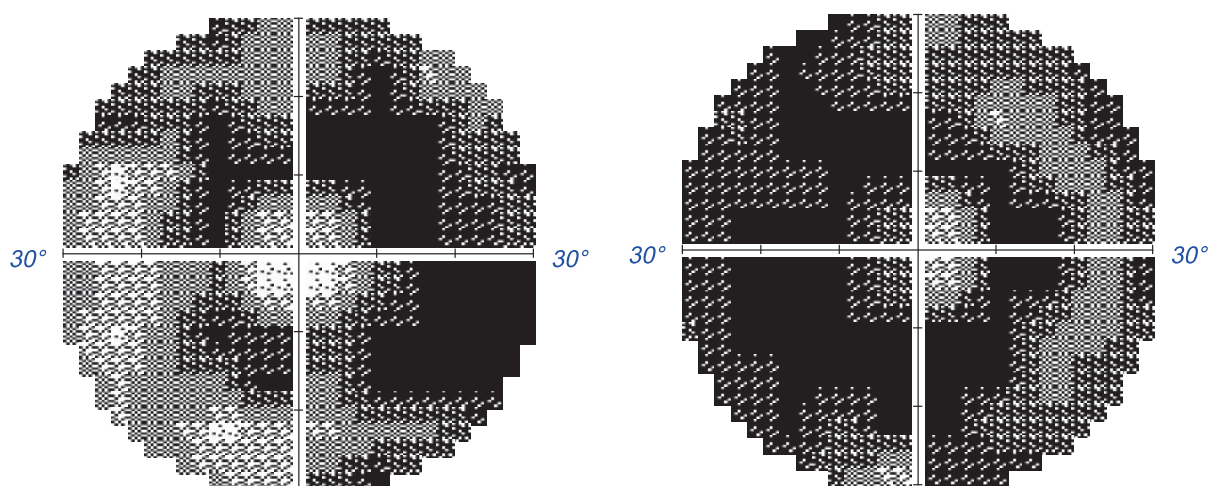


Figura 2: Camp visual estratègia 30-2 d'un pacient amb BCR. S'hi aprecia l'afectació de camp visual retinal en forma de constricció perifèrica a ambdós ulls. Desviació mitjana de - 26 i - 22 dB respectivament. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

1.7.2 Electrofisiologia

L'electrofisiologia ocular és una eina que ens ajuda a avaluar la funció retinal. Proporciona una mesura objectiva de la funció de les cèl·lules retinals i la via visual. Encara continua sent el *gold standard* per al monitoratge de la malaltia en molts hospitals del món.

Les proves electrofisiològiques són:

- » Electrorretinograma estàndard de camp ampli: permet l'avaluació de la funció global de la retina. En pacients amb BCR s'observa sovint una reducció significativa de l'amplitud de les ones A i B, indicant disfunció en fotoreceptors i cèl·lules bipolars. Així com, una perllongació dels temps de resposta de cons (*flicker* 30Hz) (11,15).
- » Electrorretinograma multifocal: permet l'avaluació de la funció macular i paracentral dels cons de manera localitzada. En pacients amb BCR pot mostrar una reducció de les amplituds de les zones centrals i paracentrals, que es poden correlacionar amb anomalies de camp visual o edema macular (11).

En pacients amb BCR s'han reportat electroretinogrames anòmals entre el 72% i el 89% dels casos (6).

Tant l'electrorretinograma estàndard com multifocal s'han descrit a la literatura com bones eines per al monitoratge la malaltia, amb una bona sensibilitat per detectar subtils disfuncions retinals i també per determinar la resposta al tractament (60–63).

En concret, en l'electrorretinograma estàndard, la perllongació de cons mediada per 30Hz *flicker time* sembla ser la mesura més sensible per detectar dany retinal i s'ha vist que pot millorar amb el tractament (62). Aquest paràmetre ha estat utilitzat com a objectiu principal a diversos assajos avaluant l'eficàcia del tractament (64,65).

Sembla que l'electroretinograma multifocal s'afecta abans que l'estàndard, podent predir l'aprimament macular (atròfia retinal) que després es veurà en l'OCT. S'han observat casos sense atròfia macular visible a l'OCT, però amb l'electroretinograma multifocal afectat, proposant que els canvis en aquest podrien ser marcadors sensibles de malaltia activa abans del desenvolupament del dany estructural irreversible (11).

No obstant això, les proves electrofisiològiques són proves invasives i laborioses que requereixen molt temps i, per tant, no es poden fer repetidament en totes les consultes de seguiment. A més, sembla que la seva sensibilitat i viabilitat en detectar activitat inflamatòria tractable lleu i la manca d'una estandardització fan que, a la pràctica clínica diària, la seva utilitat real sigui bastant limitada (11,50,59).

1.8. ESTAT ACTUAL DE LA MALALTIA: IMATGE MULTIMODAL

Donat que la història natural de la malaltia és cap a la progressió amb el pas de temps, és imprescindible un monitoratge acurat que pugui mesurar el dany acumulat al llarg dels anys.

Clàssicament, com ja s'ha comentat anteriorment, el monitoratge dels pacients es feia amb camps visuals i/o electroretinogrames, sense gaire èxit per detectar progressió lleu de la malaltia.

En l'actualitat disposem d'imatge multimodal que inclou: retinografia de fons de l'ull en color/pseudocolor de camp ampli, angiografia amb fluoresceïna, angiografia amb verd d'indocianina, autofluorescència de camp ampli, tomografia per coherència òptica de domini espectral i swept-source i angiografia per OCT.

Avui en dia, aquesta imatge multimodal, pot resultar útil pel seguiment i monitoratge de la malaltia de forma més acurada i no invasiva. La imatge multimodal ens pot permetre detectar alteracions subtils retinals i coroidals (66,67).

1.8.1 Tomografia de coherència òptica

La tomografia de coherència òptica de domini espectral i swept-source (OCT) és una prova d'imatge no invasiva, senzilla i fonamental per al diagnòstic i seguiment de la BCR.

Aquesta eina permet obtenir imatges detallades de les capes de la retina, detectar alteracions estructurals associades, canvis en el gruix retinal i avaluar també l'estructura de la coroides. És una eina molt útil per visualitzar l'estat dels fotoreceptors, ja que té una resolució quasi tissular a nivell retinal.

Aplicacions claus de l'OCT estructural en la BCR:

- » Identificar la presència d'edema macular i/o membrana epiretiniana (Figura 3)
- » Degeneració o aprimament de capes retinals secundària a la inflamació crònica.
- » Alteracions de l'epiteli pigmentari de la retina.
- » Canvis en el gruix de la coroides.
- » Gruix de la capa de fibres nervioses peripapil·lar.

OCT a nivell macular:

Els estudis d'OCT i BCR, observen un aprimament macular generalitzat, el que suggereix un dany progressiu estructural en aquests pacients. L'aprimament de la retina externa representa la causa principal de l'aprimament macular anatòmic (Figura 4) (11,50).

Papadia et al. avaluen retrospectivament 28 ulls i observen que la retina està engruixida a causa d'una retina més exsudativa (vasculitis) en les etapes inicials (< 1 any, no tractats), en etapes mitjanes (1-6 anys, tractats) aquest gruix retinal estava significativament reduït, i en etapes tardanes (> 6 anys) hi ha un aprimament o atròfia retinal. També observen que hi ha un desenvolupament de membranes epiretinianes en un 92% dels ulls amb BCR en etapes tardanes (68).

La disrupció de la capa el·lipsoïdes també s'ha associat a una disminució d'agudes visual i pronòstic visual desfavorable (11,50).

Teussink M et al. van descriure dos tipus de lesions típicament observades a l'OCT en aquesta malaltia: disrupció de la capa d'el·lipsoïde en un 33% dels pacients, amb regeneració posterior en 4/7 casos en tractament immunosupressor i atròfia de retina externa (fotoreceptors i epiteli pigmentari de la retina) en un 19% dels casos. Reporten que la disrupció de la capa d'el·lipsoïdes central no està estretament relacionada amb l'activitat de la malaltia, perquè està absent en alguns pacients amb vasculitis molt activa, i ho relacionen més aviat amb la llarga evolució de la malaltia. Proposen que aquesta disrupció d'el·lipsoïdes no és sinònim de pèrdua de fotoreceptors, sinó que probablement reflecteix un escurçament dels segments externs d'aquests, fet que sostindria que es regeneressin després d'un tractament efectiu (66).

D'altra banda, l'OCT també s'ha utilitzat per quantificar els canvis de volum en aquests fotoreceptors externs. De fet, qualitativament també s'han vist els canvis post immunomodulació, normalitzant-se aquesta línia de fotoreceptors observada a l'OCT (69). Hi ha un model de quantificació de fotoreceptors (volum de segments externs) en pacients amb BCR per avaluar la degeneració retinal basada en OCT espectral (Heidelberg). Està reportat que aquest volum és menor en pacients amb BCR comparat amb controls. I a més, aquest volum és major en els pacients que tenen les proves electrofisiològiques normals comparat amb les que les tenen afectades. Malgrat que tenen una n molt petita (tres casos), conclouen que després del tractament immunomodulador, aquest volum de segments externs augmenta (69).

Pel que fa a la coroides, s'ha observat aprimament de la coroides generalitzat en etapes avançades de la malaltia i correlació entre aquest aprimament i duració de la malaltia (67).

S'ha observat un aprimament de la coroides de forma accelerada mitjançant OCT en els pacients inactius clínicament amb BCR. Es tracta d'un estudi retrospectiu on van comparar 22 ulls clínicament inactius clínicament vs. controls, i es va observar significativament una coroides aprimada vs. els con-

trols, amb un seguiment de 3 anys (70). Altres troballes de la coroides i OCT són presència d'espais hiporefectius supracoroidals i focus d'hiperreflectivitat a la coroides, que podrien correspondre amb infiltrats inflamatoris o agregats cel·lulars (11,38).

També s'han estudiat els canvis retinals i coroidals amb *swept source* OCT (SS-OCT) en pacients amb BCR (n=12) vs. controls. Es va observar un aprimament de la coroides en pacients amb BCR, però no es van trobar canvis significatius en aquest entre el principi de l'estudi i el final (dotze mesos). Van trobar una correlació en un 58% dels casos entre els defectes del camp visual, taques hipofluorescents al verd d'indocianina i el gruix de la coroides (aprimament) mesurat amb *swept source* OCT al principi de l'estudi i als dotze mesos (71).

Hi ha pocs estudis d'OCT fora de la màcula:

Keane et al. van estudiar regions retinals maculars i extramaculars (superiors i inferiors a les arcades temporals, nasal al nervi òptic i temporal a la màcula) amb *enhanced depth* coroid OCT (Heidelberg) i van observar comparat amb controls: pèrdua generalitzada de l'arquitectura retinal en àrees extramaculars, sobretot superior i inferior a les arcades temporals; disrupcions focals i generalitzades de la unió del segment intern-extern dels fotoreceptors, especialment en zones inferiors. Pel que fa a la coroides, aprimament coroidal significatiu en localitzacions extramaculars i la presència de focus hiperreflectius a la coroides, corresponent possiblement a infiltrats inflamatoris. Totes aquestes alteracions estructurals en àrees extramaculars es van correlacionar amb símptomes clínics com fotòpsies i pèrdua del camp visual, malgrat que siguin ulls amb màcules aparentment normals (38).

La OCT periarçada permet el monitoratge del gruix perivascular dels grans vasos fora de la màcula, mostrant engruiximent durant l'activitat inflamatòria i aprimament després del tractament (72). Aquests autors avaluaren 22 ulls d'11 pacients amb BCR amb antecedent de vasculitis retinal. Van observar que fent adquisicions d'OCT a les arcades temporals per fora de la màcula podien discernir si el pacient presentava vasculitis o no mitjançant el mapa de gruix retinal. Van fer dos grups (vasculitis o no segons l'angiografia) i van poder correlacionar-ho amb el mapa de gruixos perivascular de l'OCT. Tot i això, conclouen que l'OCT no és substitutiva de l'angiografia, però sí pot ajudar a saber quant s'ha de demanar (augment del gruix a les arcades vasculars mitjançant mapes d'OCT).

En la mateixa línia, un estudi en 22 pacients amb BCR va concloure que l'engruiximent perivascular podria ser un biomarcador d'activitat inflamatòria, donat que es correlaciona positivament amb el volum macular central, gruix macular central i la inflamació vítria posterior. Aquest engruiximent disminuïa després de la teràpia immunosupressora, mentre que tornava a augmentar amb els brots inflamatoris. A més, l'engruiximent perivascular va ser més acusat en ulls amb BCR que en ulls amb uveïtis intermèdies, destacant la seva utilitat especialment en aquesta malaltia (73).

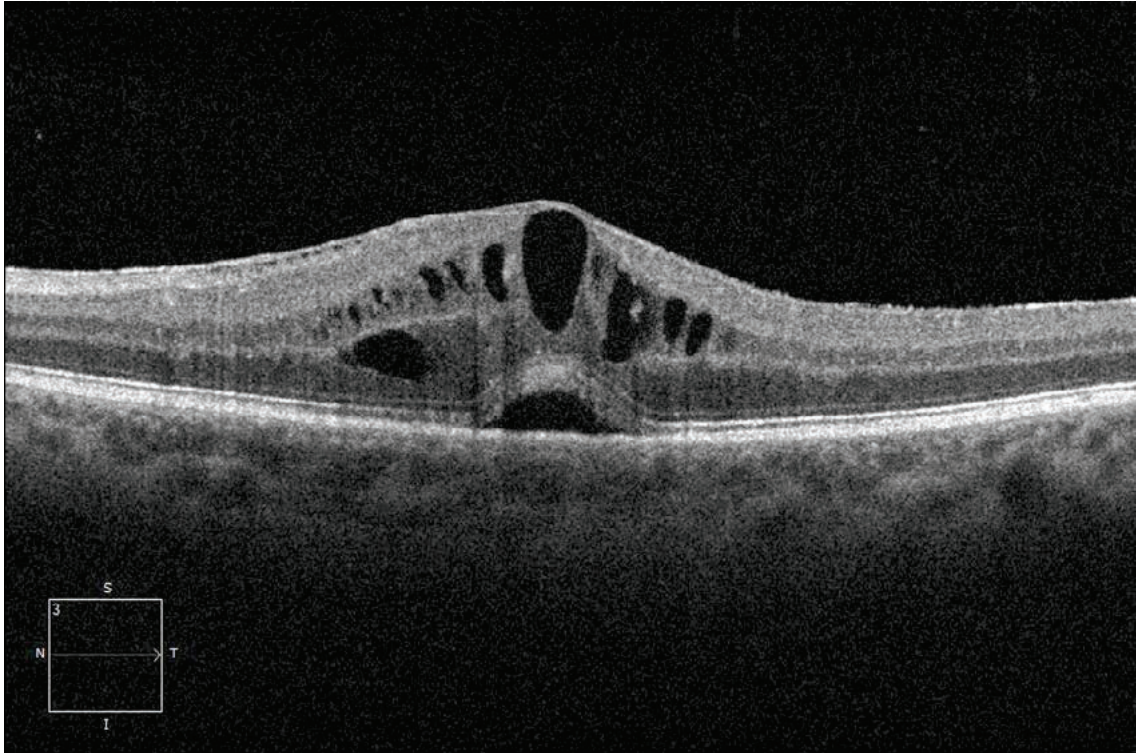


Figura 3. Edema macular quístic amb despreniment neurosensorial i presència de membrana epiretiniana en un pacient amb BCR. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

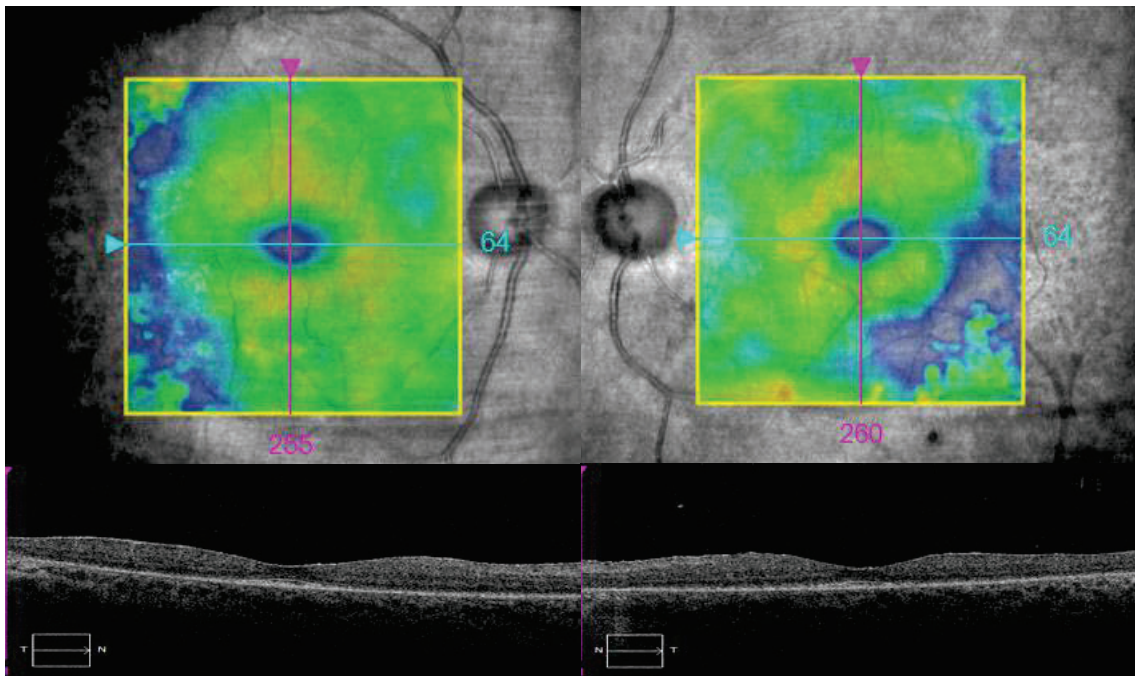


Figura 4: Disrupció difusa de la retina externa amb conservació només a nivell foveal en un pacient en fase avançada de BCR. Aprimament macular a nivell temporal i presència de membrana epiretiniana fina a tots dos ulls. Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

1.8.2 Angiografia per tomografia de coherència òptica

En l'actualitat, disposem de l'angiografia per tomografia de coherència òptica (A-OCT), la qual no requereix contrast endovenós, no és invasiva i permet examinar la microvasculatura retinal i coroidal, fet que ofereix una alternativa a tècniques tradicionals com l'angiografia amb fluoresceïna o amb verd d'indocianina (74). El sistema Angioplex® (Zeiss) permet l'estudi detallat dels diferents plexes vasculars, en projecció axial o coronal (*en-face*). A més, també permet quantificar el plexe vascular superficial per obtenir la densitat vascular, l'índex de perfusió, així com l'àrea i circularitat de la zona avascular foveal.

Una de les limitacions és no usar contrast endovenós, ja que no permet observar l'estat funcional de la barrera hemato-retinal interna, sovint afectada en aquesta malaltia. A més, els artefactes causats per opacitats vítries, típiques de la BCR, també fan difícil la seva interpretació i l'àrea d'escaneig té unes dimensions limitades que no permeten estudiar la xarxa vascular perifèrica (75).

Per aquest motiu, l'angiografia amb fluoresceïna de camp ampli continua sent la prova d'elecció per a l'estudi de la vasculatura retinal perifèrica.

La A-OCT té un gran potencial per a l'estudi de la patogènia, el diagnòstic i la seva història natural. Aquesta tècnica permet visualitzar canvis microvasculars no detectables amb l'angiografia invasiva (76).

Les principals aplicacions de l'A-OCT en la BCR són:

- » Canvis en la densitat vascular retinal, els quals s'han correlacionat amb pèrdua visual i aprimament retinal (51).
- » Canvis perifoveals i maculars en l'àmbit microvascular qualitatiu (Figura 5).
- » Amplificació de la zona avascular foveal.
- » Identificació de reducció del flux de la coroidal (*flow voids*).

Malgrat aquestes troballes de dany microvascular i estructural significatiu, l'agudesa visual sovint roman estable, fet pel qual eines com l'A-OCT adquireixen importància (74,77).

Si entrem en detall, el 2015 De Carlo et al. van concloure que l'A-OCT (Optovue, Fremont, CA) seria clau per a l'estudi de la història natural i seguiment de la malaltia de Birdshot, observant en 8 ulls, canvis en la microvasculatura retinal i coroidal en tots. En el 88% dels ulls hi van observar *loops* capil·lars i dilatacions focals capil·lars, però l'eixamplament dels espais intercapil·lars perifoveals va ser el canvi més notori en el plexe vasculars retinals. També hi van trobar zones focals d'hipoperfusió a la capa coriocapil·lar macular, que es correlacionaven amb lesions coroidals hipopigmentades del fons de l'ull. A través d'aquests punts, s'apreciaven els vasos coroidals augmentats de sota (74).

Pohlman et al. van dur a terme un estudi en 32 pacients amb malaltia de Birdshot trobant alteracions qualitatives tipus telangiectàsies, eixamplament dels espais intercapil·lars i *loops* vasculars en la microvasculatura del plexe retinal superficial en un 63% i en el 52% del plexe profund amb l'aparell Heidelberg (Spectralis, DE). Van concloure que la progressió de la malaltia s'associa a canvis vasculars.

A més, descriuen diferències significatives quant a alteracions de l'arquitectura vascular entre els ulls actius (classificats d'acord amb criteris angiogràfics i verd d'indocianina) i els inactius, igualment entre diferents categories de durada de la malaltia. Com més durada, més alteració microvascular (67).

Forte et al. en 12 ulls amb BCR, també van observar, en l'àmbit qualitatiu, un 58,3% de *loops* capil·lars, eixamplament dels espais intercapil·lars al plexe superficial en un 75% i profund 58,3%, dilatacions capil·lars en un 58,3% i telangièctasies en un 66,6%. També hi van detectar una absència de flux a la coroides en un 58,3%. No van constatar diferències significatives entre els plexes superficial i profund (76).

L'estudi de Pichi et al., en 44 ulls amb BCR aparentment inactiu, va utilitzar tres modalitats d'imatge (A-OCT, angiografia amb fluoresceïna i OCT estructural) per determinar quina és la més precisa en la detecció d'activitat subclínica. Conclouen que l'A-OCT és una tecnologia d'imatge prometedora per al monitoratge d'activitat subclínica fins i tot en pacients amb bona agudesa visual. Van observar una ampliació de la zona avascular foveal en pacients amb BCR en comparació amb sans, i anomalies qualitatives de la microcirculació perifoveal (telangièctasies i *loops* capil·lars en un 63,6%). A més, van poder correlacionar de forma moderada la detecció d'àrees d'isquèmia perifoveal a l'angiografia amb fluoresceïna amb àrees de no perfusió capil·lar perifoveal al plexe capil·lar superficial de l'A-OCT, tot i que va ser més fàcil d'apreciar a l'A-OCT (77).

També s'ha documentat una disminució de la densitat vascular macular en els plexes superficial, profund i en el retinal complet a l'A-OCT (Optovue, Fremont, CA) respecte a subjectes sans (37 ulls amb BCR i 37 ulls sans). A més, van correlacionar significativament aquestes troballes amb una pitjor agudesa visual corregida. Així mateix, van objectivar una disminució del gruix parafoveal retinal en els ulls amb BCR, tot i no de forma significativa. No van observar canvis significatius pel que fa a la zona avascular foveal en comparar ambdós grups. Ho justifiquen explicant que la zona avascular foveal, com que no té capil·lars, és menys susceptible a la vasculitis retinal i subseqüent atrofia retinal. Aquests autors suggereixen que la inflamació de la microvasculatura retinal i subseqüent tancament capil·lar afecten totes les regions de la vasculatura retinal i no es limiten a un plexe específic d'aquesta malaltia. Aquestes troballes impliquen que l'afectació vascular va més enllà de la inflamació activa i podria estar relacionada amb processos degeneratius a llarg termini (51).

Utilitzant l'A-OCT de tipus *swept source*, s'han identificat àrees de baix flux a la coroides en imatges *en-face* (*flow voids*), que es correlacionen amb lesions hipocianescents (HDDs) al verd d'indocianina i que no s'observen al fons de l'ull. Aquests espais de flux van ser localitzats inicialment a la coroides profunda (capa de Haller) i responien al tractament, mentre que en pacients amb un estat avançat s'estenen a tota la coroides, afectant eventualment la retina. A més, van indicar que les lesions se situen a prop dels grans vasos de la coroides, fet que suggereix que els vasos i l'estroma circumdant són la principal diana de la malaltia, que pot anar propagant-se a capes més superficials. Conclouen que la modalitat *swept source* podria ser clau per al diagnòstic precoç i seguiment d'aquests pacients (78).

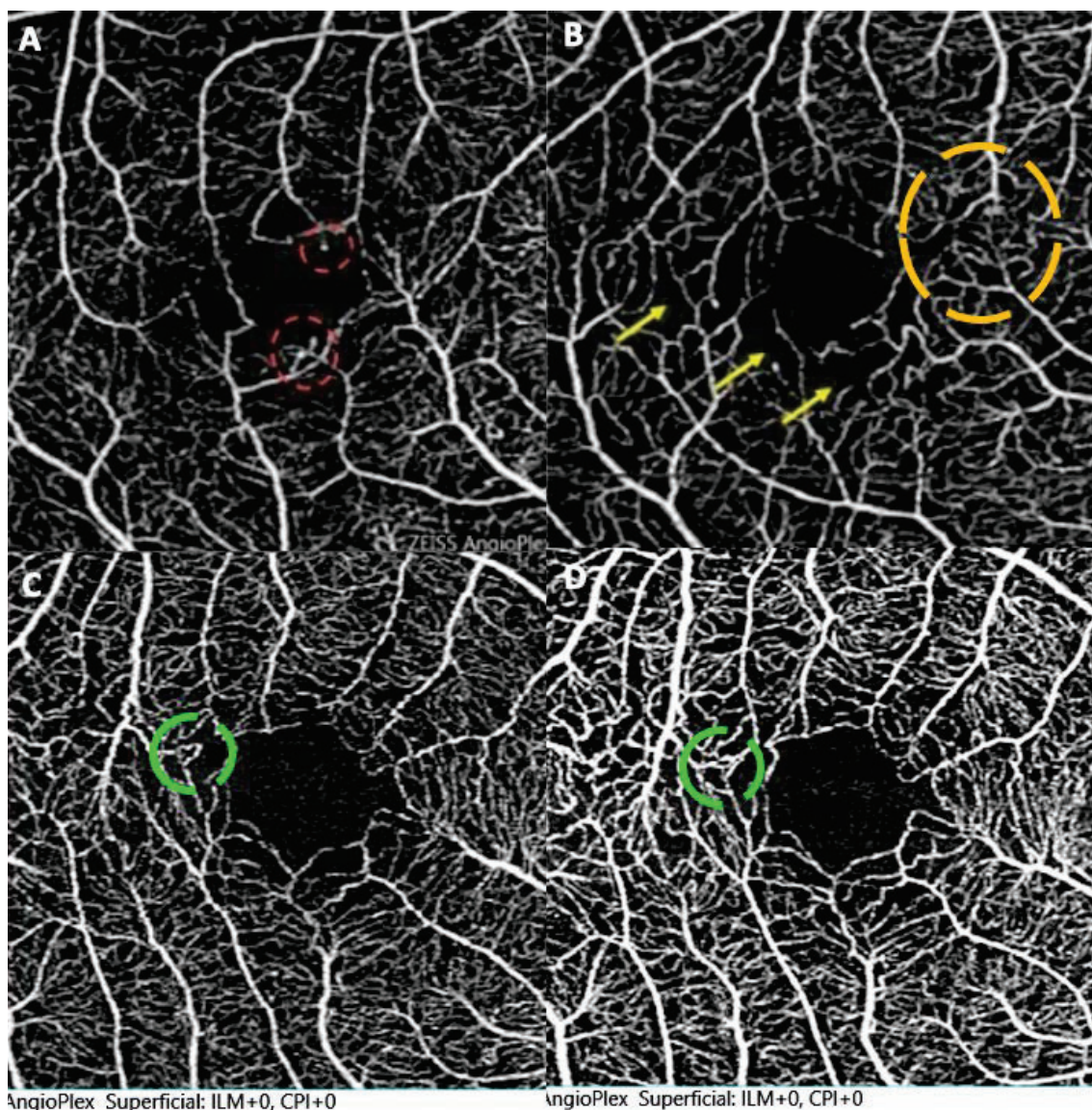


Figura 5. Anomalies qualitatives capil·lars del plexe vascular superficial de l'A-OCT 3x3 mm d'un pacient amb BCR. S'hi aprecien telangiectàsies vasculars perifoveals (indicades amb un cercle vermell) (A), eixamplament dels espais intercapil·lars (assenyalat amb fletxes grogues) i irregularitat dels capil·lars (marcada amb un cercle groc) (B). A més, s'hi observa la reversió d'un *loop* vascular perifoveal als 12 mesos de seguiment (C-D). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

1.8.3 Angiografia amb fluoresceïna

L'angiografia amb fluoresceïna es basa en el fenomen de la fluorescència, propietat que presenten certes substàncies quan reben la llum de determinada longitud d'ona i emeten part d'aquesta energia absorbida com una llum visible de menor valor energètic i, per tant, de longitud d'ona més gran que la incident. Aquesta prova consisteix a injectar un contrast anomenat fluoresceïna a la vena cubital del pacient i prendre fotografies del fons de l'ull per observar les fases vasculars de circulació per la vasculatura ocular. Les fases es divideixen en coroidal, arterial, arteriovenosa precoç, venosa tardana i fase tissular.

L'angiografia amb fluoresceïna és una prova essencial en el diagnòstic de l'afectació vascular de la BCR, especialment en pacients amb vasculitis subclínica. La tècnica revela diverses anomalies vasculars relacionades amb la inflamació i disfunció de la barrera hemato-retinal.

- » Vasculitis retinal
- » Oclusió capil·lar i isquèmia
- » Edema macular
- » Capilaropatia perifoveal: es correlaciona millor amb l'A-OCT

La malaltia de BCR afecta tant a la retina com la coroides i sembla que de manera independent. L'angiografia amb fluoresceïna, juntament amb l'OCT, és fonamental en la detecció de l'afectació retinal. L'angiografia amb fluoresceïna és també clau tant en la detecció precoç de la inflamació quan les lesions de fons d'ull encara no són visibles com en seguiment de la progressió de la malaltia.

El grup *The Angiography Scoring for Uveitis Working Group* (ASUWOG) va proposar un sistema de semiquantificació dual, combinant l'angiografia amb fluoresceïna i amb verd d'indocianina, amb l'objectiu de puntuar l'activitat inflamatòria en malalties corioretininals i poder fer un seguiment acurat de la malaltia i la resposta als tractaments. A continuació es presenta la taula del sistema de puntuació angiogràfica, que té una puntuació màxima de 40 (Taula 1) (48).

Taula 1. Sistema de puntuació angiogràfica amb fluoresceïna (ASUWOG)

SIGNE ANGIOGRÀFIC	PUNTUACIÓ
Hiperfluorescència del disc òptic als 5–10 min	Tinció normal del marge escleròtic (0 punts) Tinció del disc amb marges definits (parcial) (1 punt) o difús (2 punts) Fuita al disc òptic amb difuminació dels marges i de la vasculatura papil·lar (3 punts)
Edema macular als 10 min	Hiperfluorescència tènue (1 punt) Anell incomplet de fuita (2 punts) Anell complet de fuita (3 punts) Acumulació de colorant en espais quístics (4 punts)
Tinció vascular retinal i/o fuita als 5–10 min (Arcades del pol posterior)	Focal (1 punt) Més extensa o multifocal però en una àrea limitada (2 punts). Difusa (3 punts) Per a cada quadrant addicional (1 punt)
Fuita capil·lar als 5–10 min (Pol posterior, excloent anell de fuita perifoveal)	- Limitada (1 punt) - Difusa (2 punts) - Per a cada quadrant addicional: Focus de fuita limitats en àrea o intensitat (1 punt) o fuita difusa (2 punts)
No perfusió capil·lar retinal	- Isquèmia macular (eixamplament de la zona avascular foveal) (1 punt) - Pol posterior (excloent isquèmia macular) (1 punt) - Per a cada quadrant addicional (1 punt)
Neovascularització del disc òptic (NVD)	2 punts
Neovascularització en altres localitzacions (NVE)	- En un sol focus (1 punt) - Múltiple (2 punts)
Fugues puntiformes (<i>pinpoint leaks</i>)	- Àrea limitada o un focus (≤ 3 DD) (1 punt) - Extensa (>3 DD) (2 punts)
Tinció retinal i/o acumulació subretinal als 5–10 min	- Limitat o en un focus (≤ 3 DD) (1 punt) - Extens (>3 DD) (4 punts)

Taula adaptada de l'article: Tugal-Tutkun I, Herborg CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol*. 2010 Oct;30(5):539-52.

La fase arteriovenosa precoç sovint està allargada en aquests pacients i s'ha suggerit com a clau diagnòstica de l'angiograma. S'ha descrit que s'allarga a causa de la fuga de contrast intensa a les artèries i la seva difusió tissular abans d'entrar a la circulació venosa (79).

Les lesions de tipus BCR en fases inicials presenten una hipofluorescència precoç amb una subtil hiperfluorescència tardana. Aquest fet s'ha atribuït a la infiltració inflamatòria de la coroides més externa associada als vasos coroidals llargs, fet que provoca una disrupció de perfusió a nivell de la capa coriocapil·lar, la qual, secundàriament, causa una alteració de l'epiteli pigmentari de la retina.

Com s'ha dit anteriorment, aquesta prova és fonamental per a detectar activitat inflamatòria vascular (vasculitis retinal). S'observa difusió de contrast profunda o capil·laritis (*leakage*) o bé fuga de contrast a través de la paret d'aquests vasos, predominantment en les venes: periflebitis. Una altra troballa comuna és la fuga de contrast del nervi òptic que s'observa a les fases tardanes de l'angiograma (*hot disk*) (Figura 6).

L'edema macular quístic i molt rarament, la neovascularització coroidal, es fan evident en les fases tardanes de l'angiograma (4,79).

El grup de Pavesio et al. va publicar una nova troballa en aquesta malaltia gràcies a l'angiografia de camp ultra ampli. Van observar isquèmia perifèrica retinal en 36 ulls amb vasculitis de 24 pacients, on 18 ulls tenien àrees de no perfusió capil·lar, 5 ulls mostraven telangiectàsies perifèriques i 13 absència de perfusió capil·lar i telangiectàsies. Aquestes alteracions es van localitzar només en un sol quadrant retinal i cap pacient va desenvolupar complicacions neovasculars secundàries. Això suggereix que la isquèmia retinal està relacionada amb la inflamació crònica de base d'aquests pacients (80).

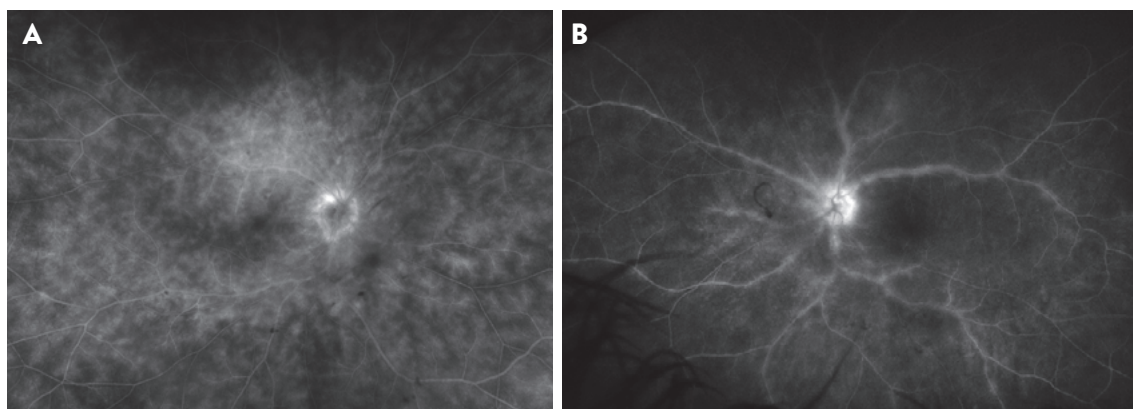


Figura 6. Angiografia amb fluoresceïna en fase venosa tardana d'un pacient amb BCR. A l'ull dret s'observa tinció parcial del disc òptic i una capil·laritis difusa en tots els quadrants (A). A l'ull esquerre es detecta fuga al disc òptic amb difuminació dels marges i de la vasculatura papil·lar, així com una fuga de contrast a les venes retinals (periflebitis) als quatre quadrants (B). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

1.8.4 Angiografia amb verd d'indocianina

L'angiografia amb verd d'indocianina és una prova d'imatge invasiva que permet estudiar la vasculatura de la coroides. El verd d'indocianina és un colorant que, a diferència de la fluoresceïna, s'uneix en un 98% a proteïnes plasmàtiques. Això es tradueix en una permeabilitat vascular més baixa (amb menys fuga a través de la coriocapil·lar) i en una menor penetració tissular, fet que possibilita un millor estudi de l'arquitectura vascular coroidal.

Pel que fa a la puntuació dual establerta pel grup ASUWOG i mencionada anteriorment, l'angiografia amb verd d'indocianina presenta una puntuació màxima de 20 punts (Taula 2) (48).

Taula 2. Sistema de puntuació angiogràfica amb verd d'indocianina (ASUWOG)

SIGNE ANGIOGRÀFIC	PUNTUACIÓ
Hiperfluorescència precoç dels vasos estromals (0–5 min)	
Pol posterior	1
1–2 quadrants	1
Més de 2 quadrants	2
Vasculitis coroidal (10–20 min) (vasos difuminats)	
Suau: vasos difuminats, recorregut visible (focal/difús)	1
Moderada: vasos més borrosos però el recorregut es pot intuir	
Localitzats/àrea limitada (≤ 2 quadrants)	2
Difusa (> 2 quadrants)	3
O vasos difuminats sense cap recorregut visible:	
Localitzats/àrea limitada (≤ 2 quadrants)	4
Difusos (> 2 quadrants)	6
Taques o zones fosques (excloent atròfia) (indicant focus estromals coroidals o no perfusió de la coriocapil·lar)	
Pol Posterior:	
Escasses i/o febles	1
Nombroses i/o pronunciades	2
Per cada quadrant:	
Escasses i/o febles	1
Nombroses i/o pronunciades	1.5
Hiperfluorescència del disc òptic (> 15 min)	
Perceptible	1
Pronunciada	3

Taula adaptada de l'article: Tugal-Tutkun I, Herbert CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol*. 2010 Oct;30(5):539-52.

El verd d'indocianina mostra lesions coroidals no detectables ni l'exploració de fons d'ull ni fins i tot a l'angiografia amb fluoresceïna en pacients amb patologies inflammatòries corioretinals estromals primàries, com la BCR, el Voght-Koyanagui-Harada (VKH) o l'oftalmia simpàtica, o secundàries, com la sarcoïdosi, tuberculosi, la sífilis o la coroidopatia lúpica. També s'observen en pacients amb coriocapil·laritis com la corioïditis serpinginosa, l'epiteliopatia posterior aguda multifocal, o la síndrome de punts blancs evanescents (48). La utilitat, doncs, d'aquesta prova, és ajudar-nos a entendre millor la patogènesi d'aquestes malalties inflammatòries que són més coroidals estromals o coriocapil·lars, i possiblement, detectar i monitorar l'activitat inflammatòria imperceptible d'una altra manera.

Pel que fa al BCR, s'han descrit tres patrons possibles. El primer i més característic és la presència de taques hipofluorescents fosques multifocals (*hipofluorescent dark dots*, HDDs) que apareixen a la fase intermèdia al voltant dels vasos de la coroides i corresponen a una mena de granulomes d'infiltració per limfòcits T, els quals impedirien una correcta impregnació del colorant a la coroides (Figura 7). Aquestes taques poden romandre en la fase tardana o desaparèixer (isofluorescents). Les taques persistents es considera que poden representar granulomes més crònics o cicatrius estromals, apreciables o no a l'angiografia amb fluoresceïna. Les que persisteixen en fase tardana podrien associar-se també a hipoperfusió de la capa cori-ocapil·lar, observant-se a l'angiografia amb fluoresceïna com a hipofluorescents. Aquests HDDs resulten especialment útils en fases primerenques de la malaltia, ja que són subclínic i no visibles al fons de l'ull; així és així perquè estan localitzats a l'estroma de la coroides, per sota de l'epiteli pigmentari de la retina. Alguns HDDs poden correlacionar-se amb hiperfluorescència a l'angiografia amb fluoresceïna, però en general s'hi aprecien moltes més taques (anomenades silents) en el verd d'indocianina que en l'angiografia amb fluoresceïna i no tenen per què correlacionar-se. Tot plegat indica que existeix una afectació dual de la retina i la coroides, sense que aquesta sigui forçosament secundària a l'estructura adjacent (Figura 8).

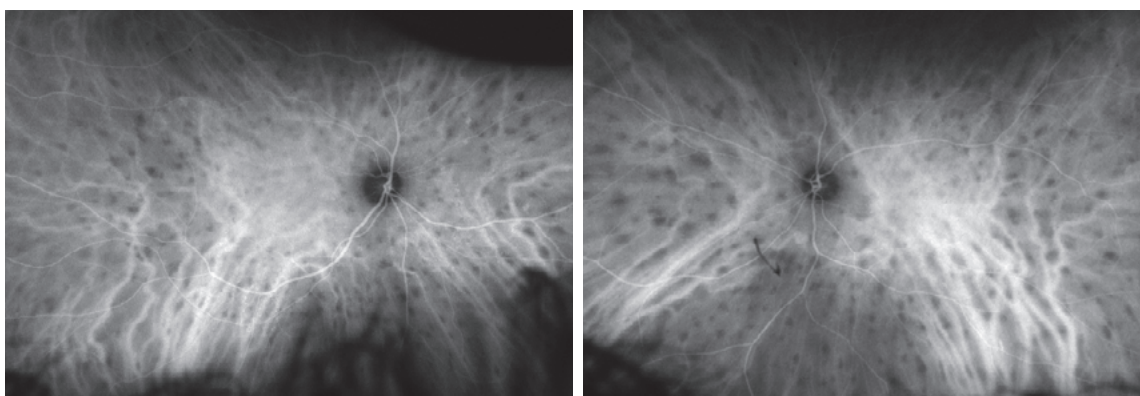


Figura 7. Angiografia amb verd d'indocianina en un pacient en estadi precoç de BCR. S'hi observen taques hipofluorescents fosques multifocals a les fases intermèdies de l'angiograma (minut 7). Imatge original de la consulta d'uveïtis a l'Institut Clínic d'Oftalmologia.

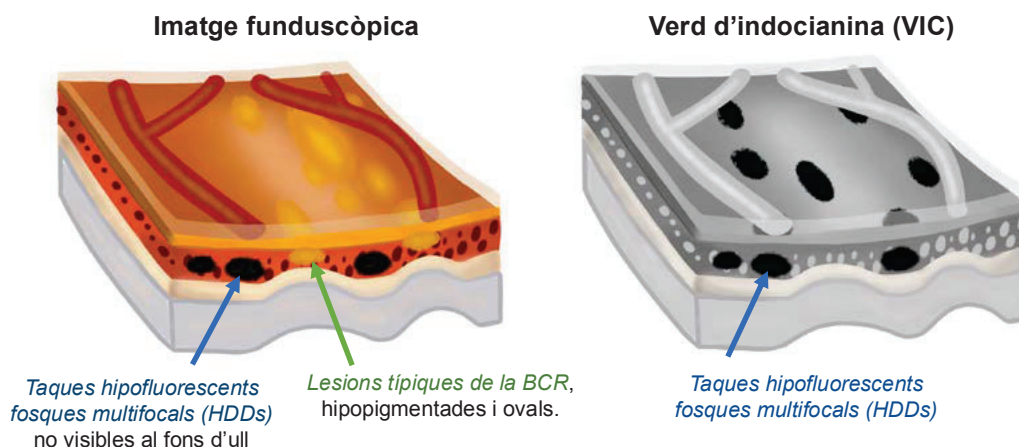


Figura 8. Afectació dual de la retina i la coroides. S'hi observen les lesions despigmentades de BCR (teixit estromal més cicatricial) i lesions coroidals estromals actives (visibles amb verd d'indocianina). Imatge original d'Elena Brotons-Muñoz (*Ophthalmographics*).

Els altres dos patrons presents quan la malaltia està activa són: els vasos de la coroides quan estan borrosos (*fuzzy*) i no els pots distingir bé, i una hiperfluorescència difusa tardana. Aquests dos signes corresponen a vasculitis dels vasos llargs de la coroides.

Aquests dos patrons tardans responen fàcilment al tractament, mentre que els HDDs poden respondre només parcialment. Per tant, això probablement indica que les lesions recents poden respondre ràpidament al tractament, però les cròniques són irreversibles i deixen una cicatriu a l'estroma permanent al llarg del temps (81,82).

Altres autors han observat com aquests HDDs poden desaparèixer amb el tractament sistèmic (83,84), i fins i tot s'ha reportat que podrien ser marcadors d'activitat de la malaltia, desapareixent quan aquesta està quiescent i apareixent quan hi ha un brot (85). En la mateixa línia, l'equip de Herbert Jr et al. van fer un estudi retrospectiu analitzant 13 pacients que presentaven HDDs al verd d'indocianina i només 8 d'ells lesions tipus BCR al fons de l'ull. Van fer dos grups, el grup de tractament precoç (sense lesions al fons de l'ull), en el qual hi havia un retard entre el diagnòstic i el tractament que era menor de deu mesos i el grup de tractament tardà, després de deu mesos. Amb tractament sistèmic immunomodulador, van constatar que aquests HDD desapareixien o disminuïen en gairebé tots els casos (4/6 en el grup precoç i 3/7 en el tardà) i que precedien a les lesions tipus BCR al fons de l'ull. Per tant, constaten que són marcadors d'inflamació activa i que el seu tractament canviarà el fenotip clínic de la malaltia. Fins i tot, equiparen aquestes lesions tipus BCR al fons de l'ull amb el *sunset glow fundus* del Vogt-Koyanagi-Harada, estadi avançat de la malaltia insuficientment tractada. Per aquest motiu, recomanen tractament precoç en casos amb HDDs, malgrat no presentar lesions al fons de l'ull ni afectació funcional com pèrdua de visió o defectes de camp visual (84).

El 2016, també es va realitzar un altre estudi retrospectiu per saber si aquests HDDs eren indicadors de malaltia activa. Incloïa 26 pacients i 26 ulls que tenien almenys una angiografia amb verd d'indocianina quan havien estat actius i un altre en la fase de quiescència. Ajudant-se del *photoshop*, van comptabilitzar el nombre i la mida de les lesions i l'àrea total que ocupaven en pacients actius vs. quiescents. Van observar una disminució estadísticament significativa (70%) en el nombre de lesions i àrea total entre malaltia quiescent i activa. 22 pacients amb malaltia activa van inactivar-se amb tractament (87,5%), fet que va suposar una reducció en el nombre i l'àrea total de les lesions a l'angiograma amb verd d'indocianina. Per tant, suggereixen que no només s'utilitzi aquesta eina per al diagnòstic sinó també per al seguiment, podent monitorar la malaltia indicant activitat i brot, tot i ser una prova invasiva (85).

1.8.5 Autofluorescència

La propietat d'autofluorescència amb llum blava la dona, fonamentalment, la molècula de lipofuscina que contenen les cèl·lules de l'epiteli pigmentari de la retina, per tant, ens permetrà valorar l'estat metabòlic d'aquest epiteli de forma indirecta. D'aquesta manera, l'autofluorescència ens permet veure un mapa topogràfic de la vitalitat d'aquest epiteli i ser útil en el seguiment d'aquests pacients (86). També existeix el desemascarament de l'epiteli per una pèrdua de fotoreceptors, que donaria un patró d'hiperautofluorescència.

Així doncs, és típic d'aquesta malaltia veure zones atròfiques de l'epiteli pigmentari de la retina com hipofluorescents per absència d'aquesta lipofuscina. Aquestes lesions no sempre es correlacionen amb les lesions de tipus BCR visibles al fons de l'ull (86). Una altra troballa secundària a una vasculitis retininal és la presència d'estries hipofluorescents lineals que segueixen el trajecte dels vasos per dany de l'epiteli pigmentari adjacent (11).

Hi ha un estudi en 76 ulls amb BCR que correlaciona la hipofluorescència macular amb baixa agudeses visual. Observen que en més d'un 80% de les lesions coriorretinals observades en l'autofluorescència, hi ha una correlació directa entre l'extensió de la lesió i l'estatus visual, indicant una lesió secundària de l'epiteli pigmentari en relació amb la coroides. Les àrees difuses de hipo-hiperautofluorescència a la perifèria de la retina, observades en un 46,7% donen una visió de com és de difusa l'afectació i plasmen el desconfort que refereixen els pacients (87).

En un altre estudi, utilitzen l'autofluorescència juntament amb l'OCT per avaluar el curs longitudinal de l'afectació de la retina externa en 42 ulls, relacionant-ho amb l'activitat de la malaltia (66). Descriuen tres tipus de lesions típiques: atròfia peripapil·lar en el 90% dels casos (prèvia papilitis i edema de papil·la), estries hipofluorescents perivasculars (fuita perivascular en l'angiografia amb fluoresceïna), plaques d'atròfia coriorretinals hipofluorescents (hipofluorescents tardanes en el verd d'indocianina). Les àrees de discreta hiperautofluorescència ajuden a detectar i a seguir regions de dany a la retina externa que es regeneren amb tractament efectiu, pel fet que existeix una correlació entre aquestes àrees hiperautofluorescents i la disrupció a la retina externa observada a l'OCT (66).

Un altre estudi prospectiu de 172 ulls amb BCR defineixen tres patrons d'autofluorescència semblants a l'anterior article: patró perivascular, patró arcades, patró tracte descendent i peripapil·lar confluent. I els correlacionen amb la inflamació intraocular, suggerint que l'epiteli pigmentari, doncs, deu tenir un paper en la fisiopatologia de la malaltia. Aquesta hipofluorescència progressa des d'una forma granular a una forma confluent i centrípetament cap a la fòvea, essent d'utilitat l'autofluorescència per a monitorar la progressió de la malaltia amb el tractament (86).

Malgrat aquests resultats reportats, l'autofluorescència continua essent una prova altament variable i inespecífica, sense clars signes primerencs d'activitat o progressió, pel qual la seva utilitat a la pràctica clínica habitual en BCR és molt limitada.

1.9 TRACTAMENT

En l'actualitat, no existeix un consens clar sobre quan iniciar el tractament, quin és el tractament òptim ni qui n'hauria de ser la duració en aquesta malaltia. Habitualment, es recomana tractar a aquests pacients amb corticoides associats a immunomodulació clàssica o teràpia biològica. Elodie et al. proposen un algoritme de tractament per al maneig de la BCR basat en la revisió de la literatura i en la seva experiència (50) (Figura 9).

El seguiment a llarg termini d'aquests pacients ha demostrat que la malaltia és caracteritzada per períodes inflamatoris amb pèrdua visual progressiva a causa de les complicacions estructurals i la disfunció retinal global (4,10).

Els corticoides sistèmics en monoteràpia no són viables, ja que requereixen dosis de manteniment inacceptables, amb el consegüent desenvolupament d'efectes secundaris associats a aquests (55,88).

En una sèrie de Thorne et al. amb 40 pacients amb BCR van veure que menys d'un 15% es mantienien en remissió amb dosis inferiors a 30 mg/dia de corticoides sistèmics (45).

Els **agents immunomoduladors no esteroïdals** s'haurien d'utilitzar de manera regular per controlar la BCR i evitar el deteriorament progressiu de la retina. Tot i això, **els pacients sovint són reticents a iniciar un tractament precoç** amb aquests agents, ja que interpreten erròniament, l'agudesia visual conservada com un indicador de manca d'activitat de la malaltia (77).

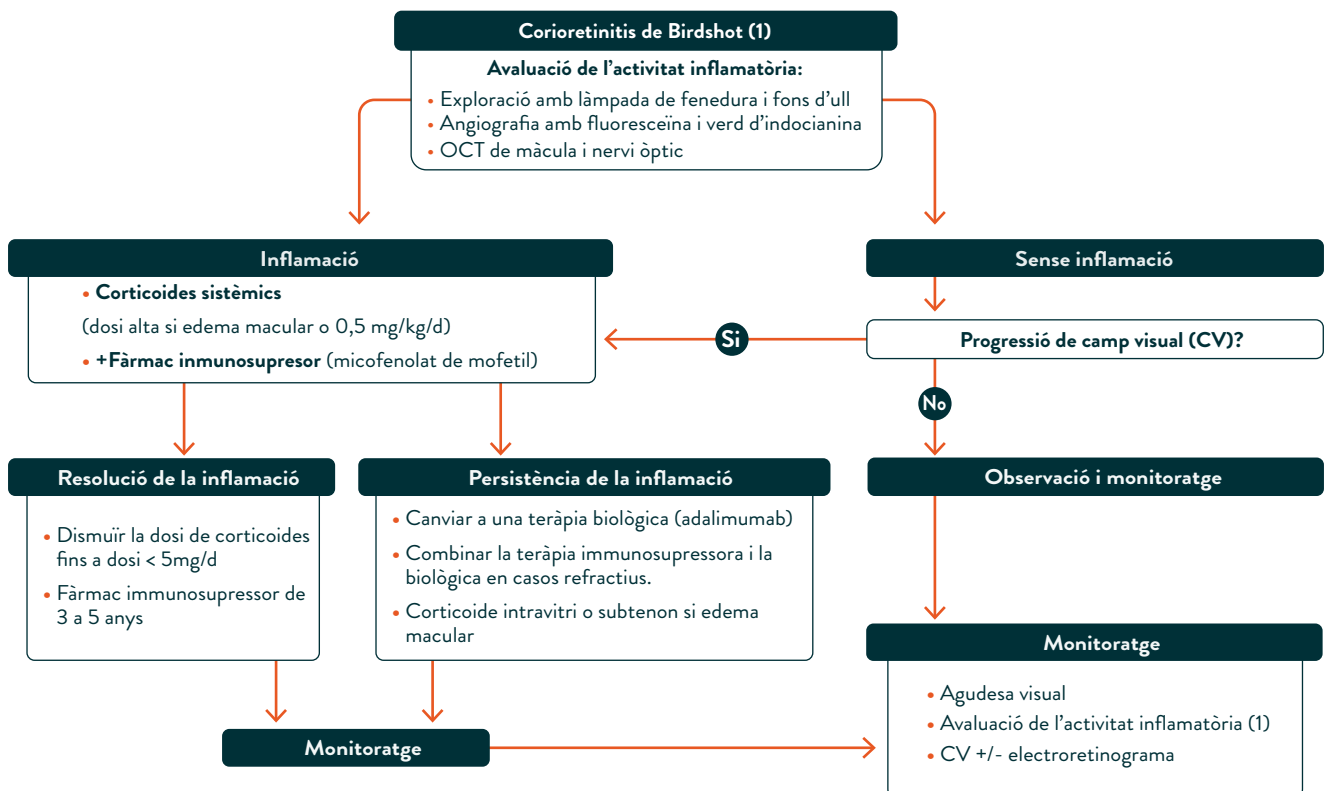


Figura 9. Algoritme de tractament per al maneig de la BCR.

Figura adaptada de l'article: Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot Chorioretinopathy: A Review. J Clin Med. 2022 Aug 16;11(16):4772.

1.9.1 Tractament Local

El tractament local intraocular (periocular o intravítri) de corticoides s'ha utilitzat en primera línia, ja que es tracta d'una malaltia purament ocular, i especialment en casos d'edema macular (45,88).

1. Implant de dexametasona 0,7 mg, Ozurdex®

L'implant d'alliberament sostingut de dexametasona 0,7 mg és molt eficaç per controlar l'edema macular secundari de la BCR i també contribueix al control de la inflamació. Tan mateix, cal dir que la seva duració és limitada (entre 3 i 6 mesos), de manera que el control és temporal i la necessitat de reinjecció és evident. A la literatura, no hi ha gaires estudis sobre l'ús d'Ozurdex® específicament en pacients amb BCR. En un estudi retrospectiu de 3 pacients (6 ulls) seguits entre 1 i 3 anys, on el criteri d'inclusió fou inflamació activa entesa com a vitritis i/o vasculitis, sense edema macular, i amb una mitja d'entre 1 i 4 implants, tots els pacients van experimentar millora de l'agudesia visual i van assolir la remissió clínica en l'última revisió. No obstant això, tots els pacients van acabar necessitant teràpia sistèmica per progressió de la malaltia. El tractament combinat d'Ozurdex® i teràpia sistèmica sembla ser la millor estratègia per al control de la inflamació en aquests pacients (89).

D'altra banda, en un altre estudi retrospectiu semblant en 3 pacients (6 ulls) amb seguiment només d'un any, s'hi va observar una resolució completa de la vitritis i una disminució significativa de l'edema macular associat a una millora visual durant almenys 6 mesos després de cada implant. Aquests autors no van observar que cap dels 3 pacients desenvolupés noves lesions coroidals al verd d'indocianina o nous brots inflamatoris durant en seguiment d'un any (90).

A un estudi retrospectiu més ampli amb 142 pacients amb BCR, es va veure que el 84% dels pacients presentaven una bona resposta al tractament amb Ozurdex® als sis mesos, situant-se com el segon tractament amb millor índex de resposta, darrere de l'interferó. Malgrat això, es destaca que és el tractament amb major taxa de recurrència a causa de l'efecte rebot, on l'edema reapareix un cop es dissipa l'efecte dels corticoides (91).

Les limitacions d'aquest implant intravítri de dexametasona són l'alta taxa de recurrència (86,8%), cosa que fa necessari repetir les injeccions, el fa insostenible com a únic tractament a llarg termini, i els efectes adversos locals, com la hipertensió ocular i les cataractes poden limitar el seu ús (91).

2. Acetònid de fluocinolona de 190 mg, Iluvien®

Pel que fa a l'implant d'acetònid de fluocinolona de 190 mg (Iluvien®) en pacient amb BCR, és una bona opció per controlar la inflamació intraocular i reduir la necessitat de tractament sistèmic. Es va realitzar un estudi en 15 ulls amb BCR tractats amb Iluvien®, on es va observar que aquest implant és eficaç per disminuir la vasculitis, l'edema macular i la disfunció retinal d'aquests pacients. Tanmateix, sembla que no inactiva la inflamació coroidal. Les dades sobre el gruix de la coroides i les lesions HDDs al verd d'indocianina suggereixen que aquests paràmetres només milloren amb tractament sistèmic (92).

3. Acetònid de Fluocinolona 0,59 mg, Retisert®

L'implant quirúrgic d'acetònid de fluocinolona intravítri (de 0,59 mg: Retisert®, B&L) ha demostrat la seva eficàcia en aquests pacients amb BCR (93–95). En un estudi multicèntric retrospectiu de 32 ulls de 22 pacients amb BCR i seguiment d'un any, es va reportar una millora de la inflamació ocular (100%) i de l'agudesa visual, així com disminució de l'edema macular (7%) i de la necessitat de teràpia sistèmica. Tanmateix, es va observar una alta incidència de cataractes i d'hipertensió ocular-glaucoma (78% necessitaren tractament antihipertensiu i 40% cirurgia de glaucoma). En un altre estudi amb 20 ulls d'11 pacients amb Retisert®, es va observar la resolució de l'edema macular en un 88% i el control de la inflamació en el 100% dels casos, reduint la necessitat de teràpia sistèmica immunosupressora. Tot i això, es va reportar una alta incidència de cataractes i la necessitat de cirurgia de glaucoma en el 70% dels casos (95). En una sèrie de casos d'11 ulls d'11 pacients tractats amb Retisert®, es va observar una disminució de la inflamació intraocular (11,1% al cap de 2 anys) arribant a ser del 0% al cap de 3 anys de l'implant. Cap pacient (d'un total de 4) presentava vasculitis activa als 6 mesos, i es va observar una resolució de l'edema macular en tots els pacients als 6 mesos, que es va mantenir als 2 i 3 anys. A més, s'hi va reportar una disminució reeixida de la necessitat de tractament sistèmic, i 8 dels 11 pacients segueixen en remissió més enllà dels 3 anys. En aquesta sèrie també es va observar hipertensió ocular (el 85,7% van necessitar tractament tòpic antihipertensiu i 57,1% va requerir cirurgia de glaucoma) i una alta incidència de cirurgia de cataractes (100%) als 3 anys de l'implant (94). D'altra banda, hi ha un cas clínic reportat del 2019 en què es descriu la persistència de lesions coroidals amb verd d'indocianina en pacients tractats amb Retisert®, que van resoldre amb prednisona oral (96). Val a dir que aquest implant no està aprovat per l'EMA, i s'utilitza només esporàdicament als Estats Units, a causa dels greus problemes de seguretat que comporta, entre ells, el glaucoma refractari.

1.9.2 Tractament Sistèmic amb corticoides

Els corticoides sistèmics constitueixen la primera línia de tractament en molts pacients amb BCR actiu. S'usa prednisona oral a dosis inicials de 30–60 mg per controlar ràpidament la inflamació ocular. Malgrat la seva ràpida eficàcia, l'ús a llarg termini es veu limitat pels efectes adversos (diabetis, hipertensió, osteoporosi, insomni, etc.). Per aquest motiu, s'intenta reduir la dosi a menys de 7.5 mg en 3–6 mesos i es combina amb tractament sistèmic estalviador de corticoides (50). Thorne et al. van observar que una dosi de menys de 15 mg al dia de prednisona no era suficient per a disminuir el risc de desenvolupar edema macular secundari (45).

1.9.3 Tractament Sistèmic no esteroïdal

La teràpia immunomoduladora sintètica clàssica o biològica (IMT) estalviadora de corticoides és la base del tractament de manteniment en la BCR. Un estudi en 132 pacients tractats amb IMT va mostrar una disminució significativa de la taxa de brots de BCR després de 5 anys de tractament (97).

Diversos grups han demostrat que l'inici precoç de la immunomodulació pot prevenir l'aparició de les lesions despigmentants al fons de l'ull, modificant el fenotip de la BCR i associant-se a un millor pronòstic (84).

La IMT es pot donar sola o en combinació en casos refractaris. Els fàrmacs es poden dividir en:

- 1 Antimetabòlits: metotrexat, micofenolat de mofetil, azatioprina.
- 2 Inhibidors de les cèl·lules T: ciclosporina A, tacròlimus
- 3 Agents alquilants: ciclofosfamida o clorambucil
- 4 Teràpia biològica: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), anti IL-6 (tocilizumab), anti IL-17 (secukinumab), anti IL-2 (daclizumab), interferons.
- 5 Immunoglobulines endovenoses

Hi ha un estudi retrospectiu amb 279 pacients tractats de BCR que pretén determinar quins marcadors clínics poden predir si un BCR respondrà bé a la immunomodulació clàssica o adalimumab (respondors) o bé, serà resistent, necessitant altres teràpies biològiques endovenoses o implants intravítrics adjuvants o infusions d'immunoglobulines. S'ha suggerit que la fuga de capil·lars a la màcula (sense un edema macular quístic clar a l'OCT) i/o nervi òptic en la primera visita són factors de risc per necessitar teràpies biològiques endovenoses o implants de corticoides.

Immunomoduladors clàssics

Els immunomoduladors clàssics serien els grups 1, 2 i 3.

Pel que fa als antimetabòlits, han estat descrits de manera extensa com a tractament de la BCR amb molta varietat d'èxit. Doycheva et al. van fer un estudi en 24 pacients amb tractament amb micofenolat de mofetil (1-3 g/d), on va veure control de la inflamació ocular en 16 dels 24 (67%), amb dosis de corticoides de manteniment de ≤ 10 mg/d en 20 dels 21 pacients dels quals rebien corticoides. No obstant això, s'hi van descriure efectes adversos gastrointestinals freqüents (98). L'ús de micofenolat de mofetil també ha estat avalat en una sèrie retrospectiva de 46 pacients, on el 86% estaven tractats amb micofenolat de mofetil (58).

El metotrexat també s'ha reportat com a efectiu en aquesta malaltia, assolint bones agudeses visuals en comparació amb pacients sense tractament sistèmic o bé tractats només amb corticoides (99).

Donat que existeix evidència d'una mediació per cèl·lules T en aquesta malaltia, té lògica, doncs, que la ciclosporina sigui efectiva per controlar la inflamació (100,101). Tot i que n'ha quedat provada l'efectivitat, el principal problema rau en la mala tolerància dels pacients pels seus efectes adversos, com hipertensió arterial o nefrotoxicitat, sobretot en aquesta franja d'edat on se situa la BCR (10,56). Vitale et al. van reportar pocs efectes adversos en 8 pacients amb dosis baixes de ciclosporina A en monoteràpia (2,5 i 5 mg/kg/d), observant un 25% d'hipertensió i cap cas de nefrotoxicitat (101). A

un estudi retrospectiu de Kiss et al., 26 dels 28 pacients de la sèrie prenen ciclosporina A sola o en combinació amb metotrexat, azatriopina, micofenolat o dacrilumab, aconseguint una bona evolució tant funcional com inflamatòria i estabilització dels paràmetres de l'electroretinograma, sense poder demostrar nefrotoxicitat (88). També s'ha reportat una bona eficàcia en el control a 12 mesos de la inflamació ocular combinant ciclosporina A i metotrexat (65).

El perfil de seguretat del tacròlimus és més favorable que el de la ciclosporina en termes de toxicitat renal i risc d'hipertensió arterial. En una sèrie retrospectiva de 25 BCR, Islam et al. van reportar un bon perfil de seguretat en un 84% dels pacients, amb bona millora visual i millora en els paràmetres funcionals (102).

Tractaments Biològics

La teràpia biològica ha estat utilitzada amb èxit en el tractament d'aquesta malaltia, sobretot en casos refractaris a immunosupressió clàssica (50).

L'adalimumab és un anticòs monoclonal humà anti-TNF alfa que el 2009 va ser aprovat per la *Food and Drug Administration dels Estats Units* (FDA) i per a l'Agència Europea de Medicaments (EMA) com a tractament de les uveïtis no infeccioses intermèdies, posteriors i panuveïtis, arran dels assajos clínics VISUAL I i II. En aquests estudis adalimumab va demostrar reduir la taxa de recaigudes i disminuir la dosi de corticoides. És l'únic biològic que manté l'aprovació per les uveïtis no anteriors en l'actualitat. S'ha utilitzat àmpliament amb èxit quan les uveïtis són refractàries a immunomoduladors clàssics o a corticoides.

Al Visual III, l'assaig clínic obert d'extensió, on es va demostrar l'eficàcia i la seguretat d'adalimumab en uveïtis no infeccioses, s'hi van incloure 51 pacients amb diagnòstic de BCR (103).

Mercier et al, van avaluar l'eficàcia dels anti-TNF alfa en pacients amb uveïtis no infecciosa (n=21, BCR n=3) refractaris almenys a un immunomodulador clàssic. S'hi va observar que, als 3 mesos, el 80,9% dels pacients va aconseguir un control de la inflamació, als 12 mesos, un 83,3% i més enllà dels 12 mesos, un 86,7%. A més, també disminueix eficaçment l'edema macular associat a la uveïtis i els pacients milloren l'agudesa visual. El 87,5% dels pacients va reduir o eliminar la dosi de corticoides, i 37,5% la va poder retirar del tot (53).

En la mateixa línia, un estudi recent del 2024, multicèntric i retrospectiu, amb 122 pacients (BCR n=13, 10,7%), amb uveïtis no infecciosa tractats amb adalimumab, també demostra una alta eficàcia en el control de la inflamació ocular i la reducció del nombre de recaigudes. Així mateix, millora significativament l'agudesa visual i permet reduir la necessitat de corticoides i immunosupressors en la majoria dels pacients (104).

A l'estudi Bioúvea on es van incloure 392 pacients, 25 amb BCR (6,51%), es va demostrar que adalimumab té una taxa de retenció moderadament alta i un bon perfil de seguretat en el tractament de les uveïtis no infeccioses (105).

A la literatura hi ha pocs estudis sobre adalimumab i específicament malaltia de Birdshot. Un estudi retrospectiu amb 19 pacients (38 ulls) evidencia la seva efectivitat, incrementant l'agudesia visual i disminuint la teràpia immunomoduladora clàssica concomitant, encara que conclou que la remissió completa és difícil d'assolir (106).

Un altre article retrospectiu demostra l'efectivitat d'adalimumab en l'edema macular quístic refractari de 3 pacients amb BCR, que permet reduir o suprimir la dosi diària de corticoides orals i aturar la resta d'immunomoduladors clàssics de segona línia en els 3 pacients (107).

L'infliximab és un anticòs anti-TNF alfa similar a adalimumab, però quimèric. En una sèrie de 22 pacients es va utilitzar infliximab en casos que no responien a immunosupressors clàssics, assolint una resposta clínica, si bé en 6 pacients es va haver d'interrompre el fàrmac a causa dels seus efectes adversos (neuropatia, lupus induït, reacció al·lèrgica, infecció fúngica) (64).

En canvi, en un estudi retrospectiu amb 142 pacients amb BCR no va observar un efecte de reducció significatiu amb els anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab) sobre l'edema macular quístic als 6 mesos de seguiment, ni tampoc una reducció clara de la seva recurrència. Cal dir que aquests fàrmacs representaven la segona, tercera o quarta línia de tractament, i per tant s'aplicaven en edemes maculars refractaris a altres línies terapèutiques (91).

Altres biològics com els inhibidors dels receptors d'interleucina 6 (IL-6), 2 (IL-2) o 17 (IL-17), han estat reportats amb èxit en casos refractaris a immunomoduladors clàssics.

El tocilizumab, un anticòs humanitzat que bloqueja el receptor de l'IL-6, s'ha utilitzat en BCR refractaris a la teràpia immunosupressora amb bon resultat, sobretot en la resolució de l'edema macular. Mesquida et al. van reportar 6 ulls de 3 pacients tractats amb tocilizumab, en els quals es va controlar la inflamació i es va resoldre l'edema macular (108). També hi ha dos sèries de casos (cadascuna de dos pacients) a la literatura, on reporten un control de la inflamació en BCR refractaris a altres teràpies immunomoduladores (109,110). Més recentment, l'any 2024, es va dur a terme un estudi retrospectiu amb 142 pacients amb BCR i edema macular associat, que volia avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament per l'edema macular. El tocilizumab va ser el tractament més efectiu per evitar recurrències i reduir la necessitat de corticoides, conclouent que té un efecte protector sobre l'edema macular (91).

Daclizumab®, és un anticòs monoclonal contra el receptor d'IL-2 dels limfòcits que va demostrar-se efectiu en 7 de 8 pacients de la sèrie de Sobrin et al., pel que fa a la visió i a la inflamació intraocular, amb resolució de la vasculitis observada a l'angiografia amb fluoresceïna en 6 pacients, i una mitja de seguiment de 25,6 mesos (111). Yeh et al. també va reportar un control ràpid de la inflamació en 2 pacients amb altes dosis d'aquest fàrmac (112). Malauradament, el perfil de seguretat d'aquest fàrmac limita el seu ús indiscriminat.

Els nivells d'interleucina-17 intraoculars s'ha reportat augmentats en pacients amb BCR (30). Això reforça la hipòtesi que la inflamació crònica específica de l'ull en aquests pacients podria estar mediada per cèl·lules T *helper* 17. Malgrat que, secukinumab, inhibidor de l'IL-17A, ha estat estudiada en les uveïtis, sobretot en les relacionades amb el Beçhet i les uveïtis anteriors associades a espondiloartritis, sense gaire èxit (113).

Immunoglobulines endovenoses

Finalment, pel que fa a les immunoglobulines endovenoses, hi ha un estudi de l'any 2000 sobre 18 pacients amb BCR en el qual s'administraven cada 4 setmanes durant 6 mesos i s'hi demostrava la seva eficàcia, ja que es va obtenir millora de l'agudeses visual, de la inflamació i de l'edema macular observat en l'angiografia, en la meitat dels casos (114).

1.10 PRONÒSTIC DE LA MALALTIA

La BCR és una malaltia lenta i progressiva amb potencial d'afectar la visió a causa de les seves complicacions anatòmiques i funcionals.

Tradicionalment, es considerava que la BCR no requeria un tractament agressiu. Tanmateix, estudis recents indiquen que el 85-90% dels pacients necessiten immunomodulació sistèmica per evitar la progressió de la malaltia i pèrdua visual. En canvi, un 10-15% poden mostrar una evolució més benigna, amb necessitat de tractament local, segons un estudi retrospectiu amb 20 pacients amb BCR i un seguiment mínim de 3 anys, en el qual 3 pacients van assolir el control de la inflamació amb injeccions perioculars de corticoides, sense haver-hi progressió de les lesions coroidals (115).

Com ja s'ha mencionat anteriorment, la causa més freqüent de pèrdua visual és l'edema macular recidivant i refractari a tractaments, a més de l'atròfia retinal central i/o difusa. Altres causes poc comunes són el desenvolupament de neovascularització coroidal secundària a la inflamació crònica, que pot deixar una possible cicatriu a la màcula, i el creixement d'una membrana epiretiniana amb o sense tracció vitreomacular.

La disfunció retinal difusa associada a la llarga durada de l'evolució de la malaltia ha estat reconeguda com a factor de risc de pèrdua visual (11).

Malgrat un tractament sistèmic adequat amb corticoides o amb immunomoduladors estalviador d'aquests, alguns estudis amb 10 anys de seguiment de pacients amb BCR han demostrat una disfunció retinal progressiva i agudeses visuals finals pobres (10,55).

Hi ha un estudi retrospectiu que avalua 144 pacients (288 ulls) amb BCR, 68 d'ells d'inici precoç (< 50 anys) i 76 d'inici tardà (> 50 anys). Els d'inici precoç tenen una major probabilitat de presentar inflamació ocular anterior, un retard més elevat en l'inici del tractament sistèmic i necessiten un

major nombre d'immunomoduladors sistèmics per aconseguir la quiescència. Alhora, els d'inici tardà presenten menys inflamació anterior i tendeixen a mantenir o millorar l'agudesia visual gràcies al tractament (85).

El grup de Foster va estudiar els factors de risc per ser un bon responedor o no (resistents) al tractament en la malaltia de BCR. Van fer dos grups; els que van anomenar "responedors" (n=180), que van assolir la quiescència almenys dos anys després d'haver estat tractats amb immunomoduladors convencionals o adalimumab, i els "resistents" (n=99), que van necessitar infusions d'infliximab, rituximab, tocilizumab, immunoglobulines endovenoses o implants de corticoides. El factor de risc més important tant a la primera visita com a la visita prèvia a la quiescència va ser la presència de capil·laritis macular (sense edema macular clar a l'OCT) i/o tinció del nervi òptic a l'angiografia amb fluoresceïna, independentment que fos secundària o no a la vasculitis de grans vasos (116).

Un estudi retrospectiu amb 13 pacients amb BCR ha demostrat que la detecció precoç de lesions hipocianescents al verd d'indocianina i el tractament immunomodulador precoç poden modificar el curs de la malaltia, evitant les lesions permanents al fons de l'ull. El tractament tardà (entre el diagnòstic i l'inici del tractament, d'uns 50 mesos) s'associa amb una major persistència de lesions de tipus BCR al fons de l'ull a llarg termini (84).

2

HIPÒTESI

D'acord amb els antecedents descrits prèviament, la hipòtesi d'aquest treball es basa en el fet que les alteracions microvasculars de la retina i l'afectació dels plexes capil·lars retinals, superficial i profund, tant al pol posterior com a la zona nasal inferior, precedeixen a l'atròfia retinal i la pèrdua de retina externa en els pacients amb malaltia de Birdshot, podent actuar com a biomarcadors d'activitat i/o progressió de la malaltia.

3

OBJECTIUS

3.1 Objectiu principal

L'objectiu principal d'aquest projecte és analitzar els paràmetres d'activitat inflamatòria i/o de progressió obtinguts a través de l'angiografia per OCT, mitjançant l'anàlisi dels canvis qualitatius i quantitatius de la microvasculatura retinal, tant de la regió macular com a la zona extramacular nasal.

3.2 Objectius secundaris

- 1 » Correlacionar els paràmetres d'activitat inflamatòria de l'angiografia per OCT amb els paràmetres d'activitat inflamatòria definits per angiografia amb fluoresceïna de camp ampli.
- 2 » Analitzar els paràmetres quantitatius de la zona avascular de la fòvea.
- 3 » Estudiar la influència potencial de certes característiques clíniques, com el temps d'evolució de la malaltia, la dosi acumulada de tractaments (biològics, immunosupressors clàssics), vitrectomia prèvia, etc., sobre els canvis quantitatius observats al plexe superficial de les àrees estudiades.

4

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

(RELACIÓ D'ARTICLES)

4. MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS (RELACIÓ D'ARTICLES)

4.1 ARTICLE 1:

Aina Moll-Udina, Marina Dotti-Boada, Lucía Miguel, Anabel Rodríguez, Jesús Gascón, Maite Sainz de la Maza, Alfredo Manuel Adán Civera, Blanca Molins i Victor Llorenç. **Non-invasive biomarkers for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis: Optical coherence tomography angiography and beyond.** *Acta Ophthalmologica*. 2024 May;102(3):e302-e313.

Propòsit:

L'objectiu de l'estudi va ser identificar biomarcadors d'imatge no invasius potencialment útils per a un monitoratge acurat de l'activitat en la corioretinitis de Birdshot (BCR).

Mètodes:

Es tracta d'un estudi transversal en què es va incloure ulls amb BCR, segons els criteris de Levinson i/o del grup SUN. Els ulls es van classificar de manera cega en dos grups (actiu o inactiu) basant-se en paràmetres clínics d'inflamació, imatges de fons d'ull en pseudocolor de camp ampli, angiografia amb fluoresceïna de camp ampli i tomografia de coherència òptica macular. Es van comparar paràmetres qualitatius i quantitatius de l'OCT i de l'angiografia per OCT, tant a la màcula com a la regió supero-nasal i inferonasal de la retina.

Resultats:

Es van analitzar 30 pacients amb BCR (60 ulls). 28 ulls (46,66%) corresponien a dones i l'edat mitjana global va ser de $59,7 \pm 12,3$ anys. Els ulls actius van mostrar un gruix retinal més elevat a nivell nasal i un índex promig d'engruiximent retinal (ATRI) més alt (72,36 en actius vs. 20,12 en inactius, $p < 0,0001$). Es va observar una correlació moderada significativa entre l'ATRI i les puntuacions de l'angiografia amb fluoresceïna ($r = 0,259$, $p = 0,022$). Els *loops* vasculars perifoveals eren més freqüents al plexe vascular superficial de l'angiografia per OCT en els ulls actius ($p = 0,028$). L'índex de perfusió vascular va ser superior en tots els subcamp dels ulls actius, però no va assolir significació estadística.

Conclusió:

La imatge multimodal podria ser clau per discernir l'activitat en els ulls amb BCR. Un ATRI més elevat i la presència de *loops* vasculars en el plexe superficial constitueixen possibles biomarcadors no invasius per al monitoratge proper d'aquesta malaltia.

ORIGINAL ARTICLE

Non-invasive biomarkers for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis: Optical coherence tomography angiography and beyond

Aina Moll-Udina^{1,2}  | Marina Dotti-Boada¹  | Lucía Miguel^{1,2}  | Anabel Rodríguez¹ |
 Jesús Gascón¹ | Maite Sainz de la Maza^{1,2}  | Alfredo Manuel Adán Civera^{1,2}  |
 Blanca Molins²  | Victor Llorenç^{1,2} 

¹Clinic Institute of Ophthalmology (ICOF), Clinic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain

²August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Correspondence

Aina Moll-Udina, Clinic Institute of Ophthalmology (ICOF), Clinic Hospital of Barcelona, Sabino de Arana 1, Barcelona 08028, Spain.
 Email: moll@clinic.cat

Abstract

Purpose: The purpose of the study was to identify non-invasive imaging biomarkers potentially useful for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis (BSCR).

Methods: Cross-sectional study of BSCR eyes included as per Levinson's and/or SUN criteria. Eyes were blindly classified into active or inactive groups per clinical inflammatory parameters, ultra-widefield (UWF) pseudocolour images, UWF fluorescein angiography (FA) and macular optical coherence tomography (OCT) cube. Qualitative and quantitative OCT and OCT-angiography (OCT-A) parameters at the fundus, superonasal and inferonasal fields were compared between active and inactive eyes.

Results: Thirty consecutive BSCR patients (60 eyes) were analysed. 28 eyes (46.66%) were from women and the overall mean age was 59.7 ± 12.3 years. Active eyes showed an abnormal retinal thickening at inferonasal field (nasal retinal thickness) and a higher averaged thickened retinal index (ATRI) (72.36 active vs. 20.12 inactive, $p < 0.0001$). A significant moderate correlation was observed between ATRI and FA scores ($r = 0.259$, $p = 0.022$). Macular vascular loops were more frequent in the superficial vascular plexus of OCT-A in the active eyes ($p = 0.028$). The vascular perfusion index tended to be higher in all subfields of active eyes but did not reach statistical significance.

Conclusion: Multimodal imaging could be key to discerning activity in BSCR eyes. Higher ATRI and the presence of vascular loops in the superficial plexus are potential non-invasive activity biomarkers for the close monitoring of BSCR.

KEYWORDS

biomarkers, birdshot, ocular inflammation, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, uveitis

1 | INTRODUCTION

Birdshot chorioretinitis (BSCR) is a bilateral, chronic posterior non-infectious uveitis that preferentially affects middle-aged Caucasians. It is characterized by distinctive multiple hypopigmented retinochoroidal lesions in combination with retinal vasculitis and mild vitritis (Monnet et al., 2006). These BSCR spots are predominantly located on the posterior pole, radiating from the optic nerve to the mid-peripheral retina, typically,

to the inferonasal field (Levinson et al., 2006). It is an eye-restrictive disease with no predominant extraocular manifestation associated (Bousquet et al., 2022; Pagnoux et al., 2010). BSCR incidence is estimated at 0.6%–1.5% in uveitis patients and 6%–8% in patients with posterior uveitis (Shah et al., 2005).

In 2021, the SUN working group described BSCR classification criteria for use in clinical practice and research. Among others, key features included bilateral hypofluorescent dark dots in the indocyanine green

angiogram (ICGA), without BSCR spots upon ophthalmoscopy (SUN, 2021). Early diagnosis and the instauration of appropriate treatment are probably key in preventing the cumulative damage caused by chronic inflammation. Thus, early clinical suspicion via ICGA in non-spotted eyes could be crucial (Cao et al., 2016; Knecht et al., 2014).

BSCR is a T-cell-mediated uveitis where the HLA-A*29:02 haplotype and certain endoplasmic reticulum aminopeptidase (ERAP) variants are strongly related to BSCR physiopathology (Fich & Rosenberg, 1992; Kuiper et al., 2014; Nussenblatt et al., 1982).

Given the slow, progressive nature of the disease, careful monitoring to measure accumulated retinal damage over the years is essential. Classic BSCR monitoring is performed by studying the visual field (VF) (Arya et al., 2015; Thorne et al., 2008) and electroretinogram (ERG) (Sobrin et al., 2005; Zacks et al., 2002). The visual field usually requires a 30–2 (peripheral) strategy to pick up early changes; moreover, small changes are hard to interpret in eyes with low contrast sensitivity and other qualitative visual disabilities, such as in BSCR. ERG is an invasive time-consuming test that cannot be conducted frequently, limiting the appropriate close follow-up that many early BSCR patients require. Therefore, while the 30–2 visual field and ERG have classically been key tests to monitor BSCR progression in the long term, their sensitivity and feasibility to detect treatable activity in daily practice are limited (Böni et al., 2017). On the other hand, classic 7- to 9-field fluorescent angiography (FA) is an incomplete invasive test proposed to monitor BSCR inflammatory retinal activity. Ideally, it should be combined with ICGA to monitor stromal choroidal inflammation in a dual manner (Tugal-Tutkun et al., 2010). Therefore, BSCR closely monitored via angiography could harbour ethical concerns, including patient discomfort, being time-consuming and expensive procedures.

In summary, multimodal imaging including FA, ICGA, fundus autofluorescence (FAF) and structural optical coherence tomography (OCT) have been described as helpful in BSCR diagnosis, prognosis and for monitoring disease activity, however, to discern disease activity and progression in the short term remains still challenging (Bousquet et al., 2022; Pohlmann et al., 2017). Fundus autofluorescence and OCT can reveal ellipsoid zone disruption in BSCR, nevertheless, it is considered a sign of structural damage, rather than an activity sign (Teussink et al., 2016).

Currently, new qualitative and quantitative parameters assessed via multimodal imaging techniques can delve deeper into the inflammation and progression of the disease (Pohlmann et al., 2017). Ultra-widfield (UWF) imaging, high-resolution *en face* retinal colour maps on OCT and, more recently, OCT-angiography (OCT-A) are new sources of potential sensitive and feasible non-invasive biomarkers that might help in the frequent monitoring of diseases with otherwise limited and low-sensitivity options, such as BSCR.

This study aimed to determine potential non-invasive activity biomarkers of BSCR by multimodal imaging, assessing qualitative and quantitative differences in retinal

and choroidal anatomy and microvasculature, both in macular and extramacular areas at the nasal subfields.

2 | MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional study of consecutive BSCR cases from December 2018 to December 2022 in a tertiary uveitis clinic (Clínic Hospital of Barcelona, Spain).

Inclusion criteria were patients with BSCR diagnosed by Levinson and/or SUN criteria (Levinson et al., 2006; SUN, 2021). Exclusion criteria were corneal or lens opacities that precluded visualization of the fundus or prevented good OCT imaging and concurrent chorioretinal diseases that interfered with proper BSCR assessment.

Demographic and clinical data were collected at inclusion. To conduct this study, the eyes included were divided into two groups (active and inactive) by two independent uveitis senior specialists and in the case of discrepancies, a consensus on the activity/inactivity status was discussed and finally assigned to one group (A.A., M.S. and V.L.).

Classification criteria of active or inactive group were done by (1) Clinical assessment: slit lamp examination, including anterior chamber cell grading (ACC, SUN scale) (Jabs et al., 2005) and indirect ophthalmoscopy, including vitreous haze grading (VH, NEI scale) (Nussenblatt et al., 1985); (2) Fundus features (pigmentation, number, location and size of BSCR spots) were performed via the Optos UWF fundus pseudocolour imaging system (OptosPLC, Dunfermline, UK); (3) UWF fluorescein angiography (FA), scored according to the Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG) (Tugal-Tutkun et al., 2010). Due to the lack of healthcare authority approval for indocyanine green use in humans, UWF-ICGA could only be performed off-label in selected patients with doubtful disease activity; (4) OCT scans (spectral-domain [SD] OCT; Cirrus HD-OCT®, Carl Zeiss Meditec) were obtained for all eyes after pupillary dilation at the fundus field, centred on the fovea (Macular cube 512×128µm within a 6×6mm area), to measure the central macular thickness (CMT) and macular volume.

The study protocol was performed in three different retinal fields: fundus field, superonasal field and inferonasal field, taking the foveola and optic disc edge as a reference, respectively. Nasal retinal thickness and nasal volume were automatically determined by the manufacturer's built-on software, as quantitative data in the inferonasal field.

The enhanced deep imaging (EDI) protocol was employed for the assessment of choroidal thickness and qualitative data, recorded as per the presence of cystic spaces, epiretinal membrane and ellipsoid layer integrity (normal, damaged or absent) in the fundus field and inferonasal Field.

OCT-angiography (Angioplex®, Carl Zeiss Meditec) 6×6 and 3×3mm retinal vasculature analysis was performed by automated segmentation of the superficial capillary plexus. Retinal vascular density (VD) and perfusion index (PI) were automatically determined by the Angioplex® interface with an ETDRS grid in the

superficial capillary plexus of the fundus, superonasal and inferonasal fields. The area, perimeter and circularity of the foveal avascular zone (FAZ), as well as the qualitative assessment of the superficial capillary plexus were studied with a 3×3 mm Angioplex® frame (fundus field). We recorded the presence of telangiectasias, increased intercapillary spaces, capillary irregularity and capillary loops. Figure 1 shows the OCT and OCT-A image acquisition protocols at different retinal fields.

OCT-A all retina *en face* thickness maps of the fundus field were exported in colour scale for processing and calculating the averaged index of the amount of red and blue in RGB (Red-Green-Blue) units per area in pixels. The averaged thickened retinal index (ATRI) and the averaged atrophy retinal index (AARI) were studied after thickness map processing, as described elsewhere (Llorenç et al., 2021).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinic Hospital of Barcelona (HCB/2020/0472), which followed the tenets of the Declaration of Helsinki (October 2013) and all patients provided written informed consent.

Statistical analysis. Categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. Fisher's exact test or Kruskal–Wallis test were used to compare categorical variables with two or more categories. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range. The Mann–Whitney *U*-test was used to compare continuous variables between the active and inactive groups. Spearman's coefficient was used to search for correlational relationships between variables. For a multivariate approach, due to the high collinearity among covariates, a partial least square discriminant analysis (PLS-DA) between active and inactive eyes was implemented. Covariates with $p \leq 0.01$ in the univariate analysis or those clinically meaningful (age, evolution time to baseline, sex) were included in the model. A threshold of less than 5% in the alpha error was set as statistically significant.

3 | RESULTS

Regarding demographics, 32 HLA-A*29 positive Caucasian patients were included, totalling 64 eyes.

Classification agreement was reached in 57/64 eyes (89%), whereas 7 eyes showed discrepancies, and were finally classified after discussion with a third uveitis specialist. Figure 2 shows an example of an active and inactive patients as classification criteria. Four eyes from two patients were excluded due to concurrent chorioretinal comorbidity, one with myopia magna and the other with a macular neovascular membrane in one eye and macular scarring in the other; therefore, 60 eyes from 30 patients were finally analysed. Eight patients were in both groups with one active and one inactive fellow eye, as per uveitis expert consensus. 28 eyes (46.66%) were from women, and patients had an overall mean age of 59.7 ± 12.3 years and a mean evolution time until inclusion of 111 ± 67.9 months. No statistically significant differences were found between active and inactive groups for these variables.

Visual fields were not performed at the cut point of this study. However, when the nearest visual fields to the cut point were studied, they showed abnormalities in 89% and 92% of active and inactive eyes, respectively. Surprisingly, no significant differences in the mean deviation (MD) were observed between both groups (MD, dB; mean $\pm$ SD, active = -11.11 ± 10.6 dB vs. inactive = -15.8 ± 9 dB; $p = 0.132$).

As expected, eyes classified as active showed higher vitreous haze and angiography scores, a moderate number of medium-sized spots (4–20 spots), as well as higher macular thickness and volume, as compared to inactive eyes (Table 1).

Regarding SD-OCT quantitative structural assessment, nasal retinal thickness was significantly greater in the active group: 236.27 versus 207.27 μ m for inactive ($p < 0.0001$) at the inferonasal field (Figure 3d).

Macular high-definition raster B-scans showed that epiretinal membranes ($p = 0.043$) and a trend towards better ellipsoid layer integrity ($p = 0.066$) were more frequent in active eyes compared with inactive. Interestingly, although thicker in the active group, choroidal thickness was not significantly higher compared with the inactive group in any studied subfield.

Processing and quantification of high-resolution colour all retina thickness maps showed a significantly higher ATRI in the active group (72.36 vs. 20.12, $p < 0.0001$), whereas AARI was significantly lower compared with the inactive group (67.15 vs. 137.89, $p < 0.0001$). (Table 2; Figure 3a,b).

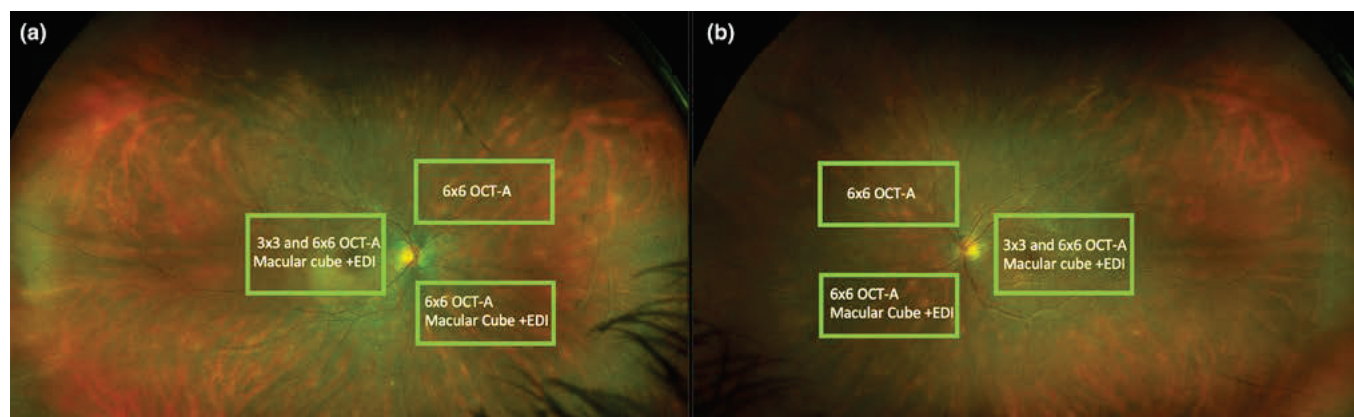


FIGURE 1 Image acquisition protocols in right and left eye (a, b) of a BSCR patient.

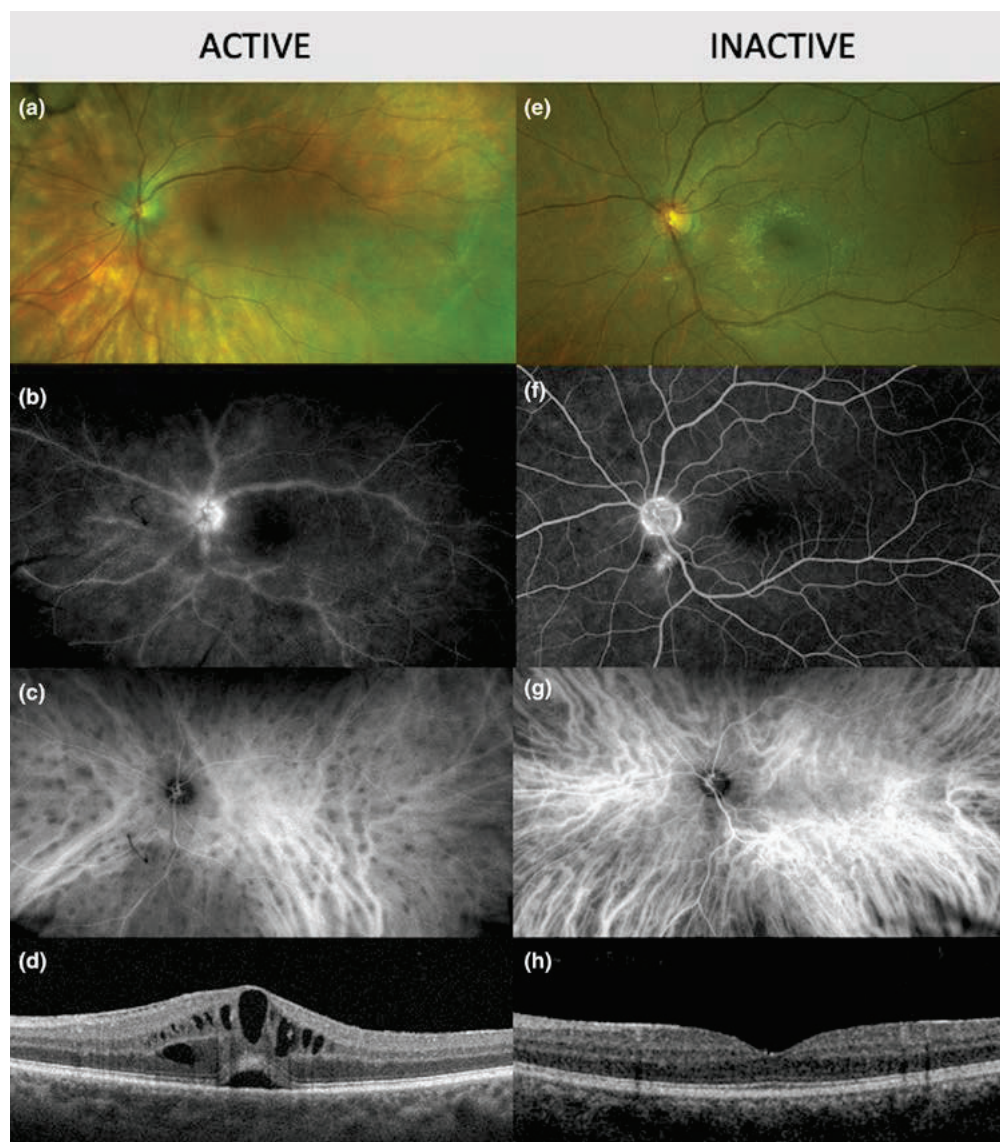


FIGURE 2 Active (left column) and inactive (right column) BSCR patients as classification criteria. (a) Optos UWF pseudocolour fundus shows multiple (>20) confluent and diffuses not pigmented BSCR spots irradiating the optic disc, mild papillitis and vitritis. (b) Late-phase UWF fluorescein angiography illustrates leakage at the optic disc with blurriness of margins and papillary vasculature, diffuse leakage of the retinal veins and diffuse capillary leakage (ASUWOG score > 5). (c) UWF indocyanine angiography shows multiple hypofluorescent dark dots consistent with BSCR lesions at mid-phase. (d) Macular oedema is seen in B-scan macular OCT. Compared to an inactive patient with no vitritis, no BSCR spots (e) and normal angiography (f) and indocyanine angiography (g) with no macular oedema (h).

Qualitative assessment of the superficial capillary plexus was performed with the 3×3 mm OCT-A frame centred on the foveola (fundus field). There were no differences between groups regarding the presence of telangiectasias, increased intercapillary spaces and capillary irregularity. Conversely, the presence of capillary loops in the active group was significantly higher, with seven eyes (23.3%) versus one (3.3%) in the inactive group ($p=0.028$; [Figure 3c](#)). Therefore, observing vascular loops in the superficial capillary plexus could be a good marker of inflammation activity ([Figure 4](#)).

Superficial vascular density and perfusion index, measured via Angioplex® OCT-A in a 6×6 mm frame, revealed no significant differences in any of the studied subfields (fundus, superonasal, and inferonasal fields). However, higher vascular density and perfusion index were systematically observed in the active group as compared to inactive. In particular, in the external ETDRS grid ring at the inferonasal field, tended towards significance ($A=19.18 \pm 11.15$ vs. 14.54 ± 9.03 , $p=0.087$)

([Figure 3e,f](#)). As for FAZ there were no differences in area, perimeter or circularity between the two groups ([Table 3](#)).

Spearman's correlation matrix showed a significant positive correlation between UWF-FA score and macular volume, nasal retinal thickness, ATRI and subfoveal choroidal thickness, whereas it was significantly negative with AARI. Interestingly, we also observed a significant positive correlation between the inferonasal external perfusion index and the central macular thickness, macular volume and subfoveal choroidal thickness, whereas it was significantly negative with AARI. Therefore, based on the fluorescein angiography score, the higher the score, the higher the macular volume, nasal retinal thickness and ATRI. On the other hand, the higher the macular thickness and volume, the higher the choroidal thickness and the inferonasal perfusion index ([Figure 5](#)).

Finally, a multivariate PLS-DA analysis, combining a principal components analysis and logistic regression,

TABLE 1 Classification criteria by clinical and angio-tomographic characteristics at inclusion of active and inactive BSCR eyes.

	Active		Inactive		<i>p</i> -Value
<i>n</i> Patients	19	100.0	19	100.0	
<i>n</i> Eyes	30	100.0	30	100.0	
Age (mean/SD)	58.23	12.87	61.23	11.33	0.346
Evolution time (m, mean/SD)	94.73	49.09	127.00	78.23	0.074
Gender—Female (<i>n</i> /%)	13	43,3	15	50	0.617
BCVA (LogMAR) (mean/SD)	0.35	0.59	0.28	0.40	0.578
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Previous treatment					
CS intravitreal (<i>n</i> /%)	12	40.0	8	26.7	0.291
CS intravitreal/Evolution (<i>n</i>)	0.87	1.36	0.60	1.20	0.427
Cumulated PDN (mg) (mean/SD)	1734.50	2402.73	640.00	685.87	0.011
Treatment at inclusion					
CS intravitreal	0	0,0	3	10,0	0.119
Systemic CS	11	36.7	3	10.0	0.018
Classic synthetic IMT	5	16.7	1	3.3	0.109
Biotherapy	8	26.7	8	26.7	1.000
Inflammation—Vitreous haze (NEI)					
0+	23	76.7	29	96.7	0.028
0.5+ to 1+	7	23.3	1	3.3	0.028
UWF imaging					
<i>FA score</i>					
≤5	9	30.0	19	63.3	0.012
>5	21	70.0	11	36.7	0.012
FA score (mean/SD)	9.53	5.63	5.03	4.31	0.002
<i>n Spots</i>					
≤3	5	16.7	13	43.3	0.029
4–20	21	70.0	6	20.0	<0.001
>20	4	13,3	11	36.7	0.043
<i>Spot size</i>					
Small	11	36.7	11	36.7	1.000
Medium	12	40.0	5	16.7	0.052
Confluent	7	23.3	14	46.7	0.066
<i>Spot location</i>					
YuxtaPapillary	7	23.3	12	40.0	0.181
Equator	9	30.0	5	16.7	0.243
Diffuse	14	46.7	13	43.3	0.802
<i>Pigmentation</i>					
Absent	24	80.0	21	70.0	0.392
Moderate	6	20.0	6	20.0	1.000
Severe	0	0.0	3	10.0	0.119
Macular cube OCT	Mean	SD	Mean	SD	
CMT	269.53	71.41	222.13	38.71	0.002
IR cystic spaces	8	26.7	2	6.7	0.046
Macular volume	10.72	1.00	8.97	0.90	<0.0001

Note: Significant *p*-values marked in bold.

Abbreviations: BCVA, best-corrected visual acuity; CS, corticosteroids; CMT, central macular thickness; FA, fluorescein angiography; IMT, immunomodulatory therapy; IR, intraretinal; PDN, prednisone; UWF, ultra-wide field.

was implemented to identify discriminant variables between clinically active and inactive BSCR disease. We found that eyes with higher macular volume, ATRI, or thicker nasal retinal thickness, as well as those presenting

capillary loops on OCT-A, among others, are independently prone to be clinically active. Perfusion index was the only OCT-A parameter significantly related to active BSCR eyes at the external ring of the inferonasal

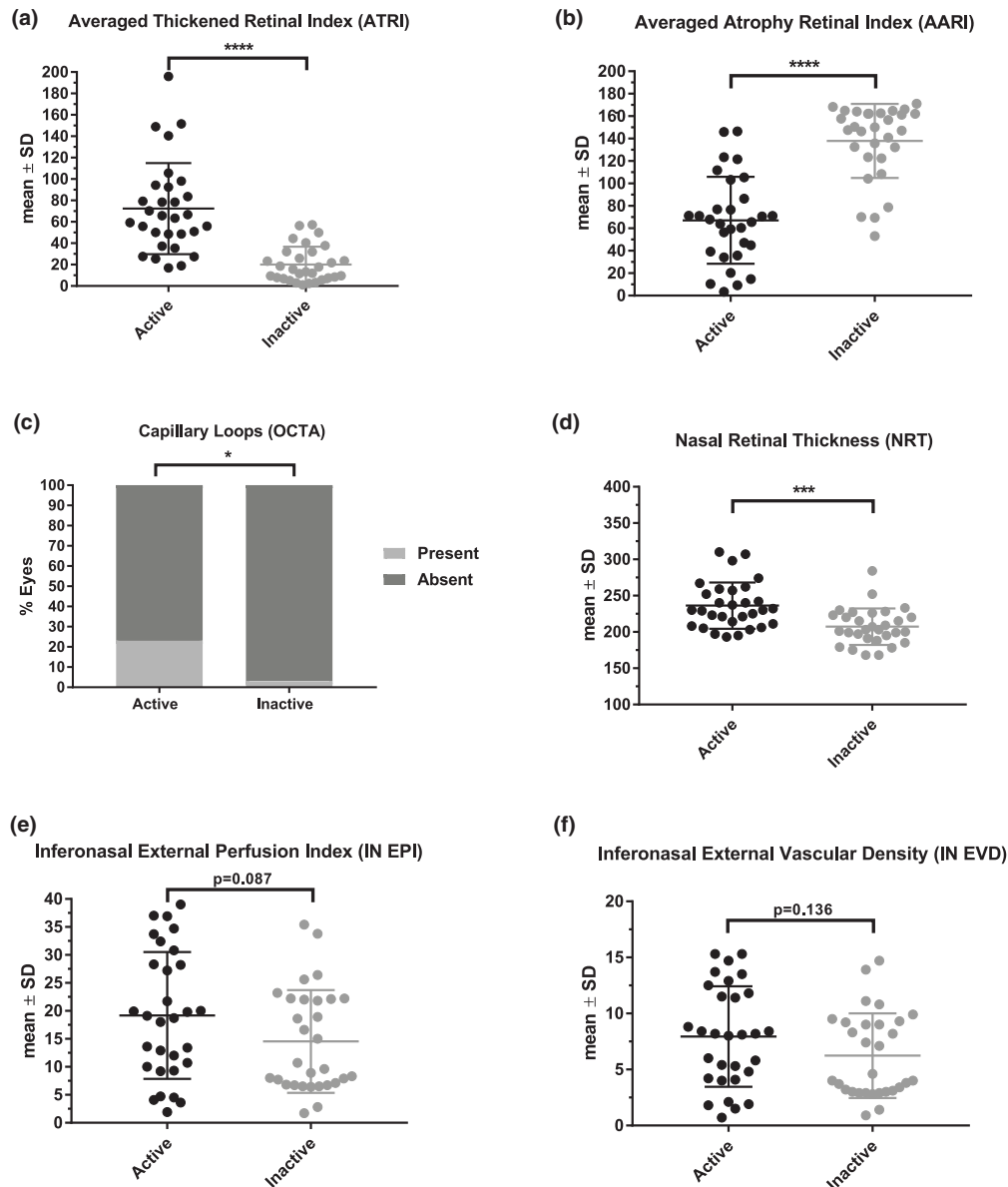


FIGURE 3 Potential biomarkers of BSCR disease activity. Active eyes showed a significantly higher ATRI ($p < 0.0001$), lower AARI ($p < 0.0001$), presence of vascular loops in the superficial capillary plexus ($p = 0.028$) and a higher NRT ($p < 0.001$). In the external ETDRS grid ring at the inferonasal area, the perfusion index and vascular density tends to be lower in the inactive group, not reaching statistical significance.

subfield, but with a very low standardized coefficient (Figure 6).

4 | DISCUSSION

BSCR disease is a therapeutically complicated-to-manage disease as its close monitoring is difficult due to the underlying inflammation that these patients may present (Molins et al., 2016). Currently, there is no non-invasive, feasible, quantitative and objective test available that evaluates the disease as a whole and discriminates whether the patient is active or inactive in the short term, to establish or modify treatment.

Currently, we know that the disease evolution time plays a very important role in the prognosis of many BSCR patients since persistent intraocular inflammation leads towards chorioretinal atrophy and disruption of the ellipsoid layer. There is no clear evidence on how and when systemic immunomodulation interrupts the

natural history of the disease. On the other hand, there are around 10%–20% of self-limited BSCR that, probably, do not need immunomodulation. Therefore, to monitor BSCR inflammation activity would be very helpful in preventing irreversible damage. However, studies regarding sensitive tests to closely detect BSCR activity are scarce (Bousquet et al., 2022; Gasch et al., 1999; Lages et al., 2019).

In our BSCR groups, active eyes did not require a higher number of intravitreal injections per eye/evolution time, nor longer immunomodulatory or biological treatment/evolution time. This finding supports the idea that there are different BSCR phenotypes, with different natural histories and, consequently, treatment requirements (Lages et al., 2019). Besides a higher systemic cumulated corticosteroid dose in patients with active eyes, our findings suggest a probable immunomodulation-infratreated progressing disease over time in some eyes as some systemic inflammation mediators remain elevated in some apparently inactive patients (Molins et al., 2016).

TABLE 2 Structural tomographic parameters at fundus and nasal fields between active and inactive BSCR eyes.

	Active		Inactive		p-Value
n Patients	19	100.0	19	100.0	
n Eyes	30	100.0	30	100.0	
Macular cube OCT	Mean	SD	Mean	SD	
ATRI	72.36	41.88	20.12	16.33	<0.0001
AARI	67.15	38.11	137.89	32.49	<0.0001
Inferonasal field cube OCT	Mean	SD	Mean	SD	
Nasal retinal thickness (NRT)	236.27	31.36	207.27	24.74	<0.0001
Nasal volume	7.53	1.51	6.99	0.95	0.068
EDI-HD B-scan submacular	n	%	n	%	
Epiretinal membrane	21	70.0	13	43.3	0.043
Choroidal thickness (CT)	Mean	SD	Mean	SD	
Total CT	308.27	72.12	257.06	114.59	0.076
Central CT	314.73	75.83	260.90	114.76	0.066
Temporal CT	308.07	69.67	256.27	113.39	0.050
Nasal CT	302.00	76.73	254.00	117.84	0.072
EDI-HD B-scan inferonasal field					
Ellipsoid	n	%	n	%	
Normal	11	36.7	5	16.7	0.091
Damaged	16	53.3	22	73.3	0.120
Absent	3	10.0	3	10.0	1.000
Choroidal Thickness (CT)	Mean	SD	Mean	SD	
Central CT	212.00	68.37	193.67	71.35	0.318

Note: Significant p-values marked in bold.

Abbreviations: AARI, Average Atrophy Retinal Index; ATRI, Average Thickened Retinal Index.

Nevertheless, treatment in patients with inflammatory activity should be more aggressive than in those with no inflammation as has been proposed by the treatment algorithm for the management of BSCR. In fact, inactive patients should be only monitored with no medication (Bousquet et al., 2022).

Clinically, active BSCR showed spots predominantly of medium size and number between 4 and 20 and did not present hyperpigmentation, contrasting with inactive eyes. Patients presenting more than 20 BSCR spots that are confluent and of moderate pigmentation were commonly classified as inactive. Monnet et al. (2006) postulated that greater pigmentation could be the only useful marker of disease progression and, maybe, of decreased visual function. So, the presence of a hyperpigmented fundus could be too late to reverse chorioretinal and functional damage.

In this work, we found an increased perfusion index in active BSCR eyes, which was particularly pronounced in the inferonasal field, as compared to inactive BSCR eyes. Furthermore, the presence of perifoveal capillary looping and an increased ATRI were identified as potential non-invasive biomarkers for close monitoring of BSCR activity.

Structural macular OCT is an excellent non-invasive method to detect and monitor macular oedema. It should be part of the useful tools in the daily clinical practice of these patients. In this study, macular oedema was the most common complication and the greatest cause of central visual loss in these BSCR patients. As expected, it was significantly more frequent in the active

group, along with significantly higher central macular thickness and macular volume. Priem et al., in their series including 102 eyes, detected cystoid macular oedema in 63% of cases, and Rothova et al., found it in 84% of 37 patients at some point during a 5-year follow-up (Priem & Oosterhuis, 1988; Rothova et al., 2004).

Our study revealed that ATRI and inferonasal retinal thickness were significantly higher in active eyes. This was consistent with BSCR typical spots' location, radiating from the optic nerve and predominating in the nasal subfields.

Choroidal thickness, both submacular and in the nasal subfield, was found non-significantly lower in inactive than in active patients. Conversely, an accelerated thinning of the choroid via OCT in clinically inactive BSCR patients versus controls with a 3-year follow-up have been described (Young et al., 2015). In the same line, other studies demonstrated a significant subfoveal choroidal thinning and vascular pattern loss with time (Garcia-Garcia et al., 2017; Keane et al., 2013). Altogether, those findings suggest that choroidal thickening is not a sensitive biomarker of current activity, but choroidal thinning over time could be indicative of progression, even in presumed inactive eyes.

We did not find significant changes in the nasal ellipsoid layer in our study; however, Keane et al. (2013), who studied extramacular retinal regions of BSCR patients via EDI-OCT, observed extensive ellipsoid layer disruptions and thinning and loss of the retinal architecture outside the macula, compared with healthy controls. In our patients, the macular ellipsoid layer

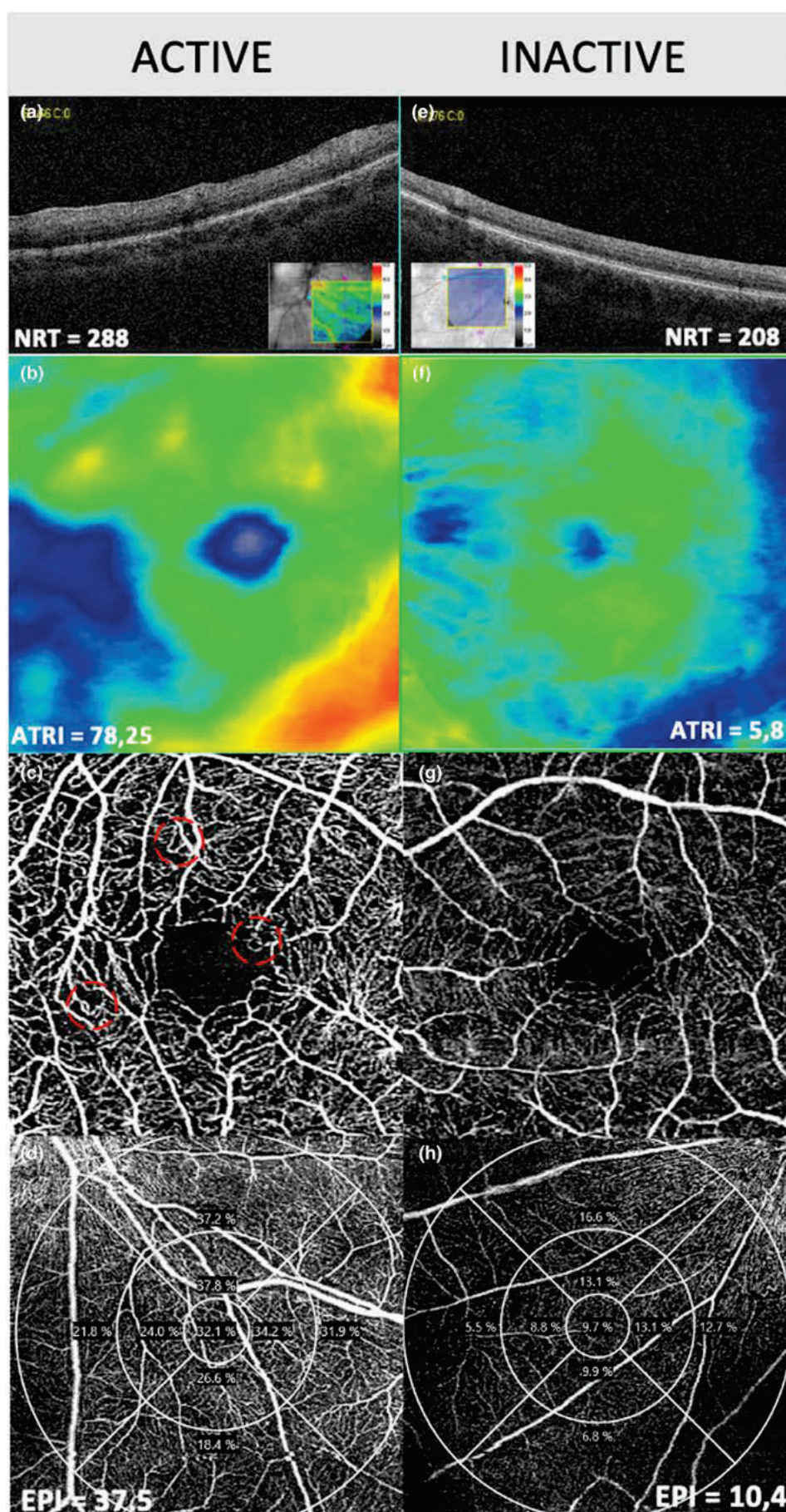


FIGURE 4 Illustrative examples of active (left column) and inactive (right column) BSCR eyes. (a) Higher nasal retinal thickness (NRT), (b) higher averaged thickened retinal index (ATRI), (c) vascular loops are seen in 3×3 OCT-A (dashed red circles), (d) higher Inferonasal perfusion index of the external ring (EPI) were found in active BSCR, as compared to inactive eyes (e–h).

TABLE 3 Optic coherence tomography angiography (OCT-A) parameters in BSCR.

	Active		Inactive		<i>p</i> -Value
<i>n</i> Eyes	30	100.0	30	100.0	
Fundus field OCTA					
<i>Foveal avascular zone (FAZ)</i>	Mean	SD	Mean	SD	
Area	0.35	0.39	0.36	0.20	0.844
Perimeter	2.67	2.11	2.68	0.73	0.992
Circularity	1.01	2.10	0.61	0.12	0.306
<i>Qualitative assessment</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Telangiectasia	22	73.3	24	80.0	0.561
Increased IC spaces	25	83.3	27	90.0	0.480
Capillary irregularity	22	73.3	22	73.3	1.000
Capillary loops	7	23.3	1	3.3	0.028
Fundus field OCTA	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Vascular density (VD)</i>					
Total VD	14.48	2.63	13.73	3.66	0.367
Central VD	6.83	3.44	5.54	3.73	0.173
Internal VD	14.07	3.27	13.28	3.98	0.412
External VD	14.90	2.52	14.12	3.64	0.342
<i>Perfusion Index (PI)</i>					
Total PI	34.88	6.97	32.74	9.47	0.328
Central PI	15.16	8.04	12.22	8.40	0.177
Internal PI	33.46	8.29	31.46	10.15	0.408
External PI	36.05	6.80	33.91	9.55	0.325
Superonasal field OCTA	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Vascular density (VD)</i>					
Total VD	8.79	4.79	8.30	5.08	0.703
Central VD	7.46	5.66	7.00	5.96	0.760
Internal VD	8.40	5.12	8.07	5.52	0.816
External VD	8.97	4.71	8.42	5.02	0.667
<i>Perfusion Index (PI)</i>					
Total PI	21.52	12.13	20.17	12.81	0.680
Central PI	17.80	13.61	16.65	14.49	0.754
Internal PI	20.60	12.70	19.69	13.83	0.793
External PI	21.96	12.06	20.47	12.66	0.646
Inferonasal field OCTA	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Vascular density (VD)</i>					
Total VD	7.72	4.45	6.06	3.69	0.127
Central VD	6.48	5.04	5.27	4.07	0.314
Internal VD	7.23	4.74	5.59	3.87	0.152
External VD	7.94	4.41	6.23	3.71	0.115
<i>Perfusion Index (PI)</i>					
Total PI	18.67	11.21	16.08	16.00	0.472
Central PI	15.74	12.40	12.51	9.85	0.273
Internal PI	17.62	11.94	13.27	9.52	0.130
External PI	19.18	11.15	14.54	9.03	0.087

Note: Comparison between active and inactive eyes at different subfields. Significant *p*-values marked in bold.

Abbreviations: OCTA, optic coherence tomography angiography; PI, Perfusion Index; VD, vascular density.

was damaged or absent, especially in inactive BSCR, however, this difference was not statistically significant. In line with our results, the literature reports that the disruption of this layer is related to a long disease course rather than being an activity marker (Teussink et al., 2016). These authors described disruptions in

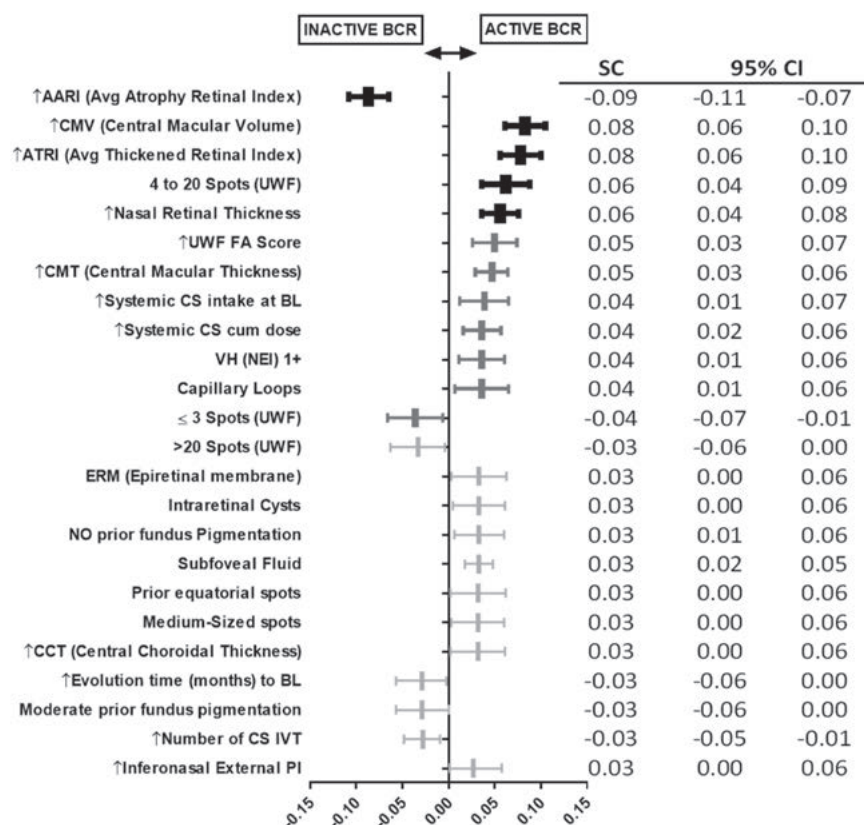
the ellipsoid zone on OCT in 33% of 42 BSCR eyes and found a good spatial correspondence between this and areas of evident hyperautofluorescent lesions; nevertheless, this hyperautofluorescence pattern did not vary significantly with the activity of the disease (Teussink et al., 2016).

	FAS	CMT	MV	NRT	ATRI	AARI	IN EPI	CO CT
FAS		0.158	0.341	0.347	0.259	-0.304	-0.073	0.263
CMT	0.158		0.653	0.502	0.394	-0.627	0.391	0.264
MV	0.341	0.653		0.734	0.766	-0.892	0.401	0.304
NRT	0.347	0.502	0.734		0.567	-0.697	0.224	0.261
ATRI	0.259	0.394	0.766	0.567		-0.852	0.166	0.128
AARI	-0.304	-0.627	-0.892	-0.697	-0.852		-0.365	-0.174
IN EPI	-0.073	0.391	0.401	0.224	0.166	-0.365		0.267
CO CT	0.263	0.264	0.304	0.261	0.128	-0.174	0.267	

■ $p < 0.0001$ ■ $p < 0.001$ ■ $p < 0.01$ ■ $p < 0.05$ □ ns

FAS: fluorescein angiography score, CMT: central macular thickness, MV: macular volume, NRT: nasal retinal thickness, ATRI: averaged thickened retinal index, AARI: averaged atrophy retinal index, IN EPI: inferonasal external perfusion index, CO CT: complete choroidal thickness

FIGURE 5 Correlation matrix (Spearman's). The higher the ATRI, the greater the macular volume and NRT and the lower the AARI. Note that inferonasal perfusion index positively correlates with macular thickness and volume and with choroidal thickness.



↑ means increased units. UWF: ultra-wide field, Cum: cumulated dose, VH: vitreous haze, BL: baseline, CS: corticosteroids, IVT: intravitreal

FIGURE 6 Multivariate analysis (PLS-DA). Discriminative power of clinical and angio-tomographic variables to BSCR disease activity. All showed covariates are $p < 0.05$.

Part of our protocol was to capture extramacular OCT-As in the nasal subfields, both superior and inferior to the optic disc. No quantitative variable (vascular density and perfusion index) at the fundus or nasal fields was significantly different between active and inactive groups. However, there was a general trend towards lower

vascular density and perfusion index in all ETDRS grid sectors and, overall, in inactive eyes. Perfusion index in the inferonasal external ring was significantly discriminant in the multivariate analysis, but its power to discern between active and inactive eyes was low. Interestingly, we found a significant positive correlation between the

macular volume and the inferonasal perfusion index. Thus, despite a clear trend to higher retinal perfusion in actively inflamed eyes, this biomarker does not seem sensitive enough to pick up current inflammation activity. The literature, however, reported a decrease in superficial capillary plexus, deep capillary plexus and full retinal vascular density at the macular level in BSCR patients ($n=37$, Optovue®) compared with healthy ones, suggesting that microvascular inflammation and subsequent capillary closure are present though the retinal vasculature (Roberts et al., 2018). In the absence of age, sex and ethnic standardized reference values for healthy subjects, we also found a slightly lower vascular density and perfusion index in active BSCR eyes than those reported in healthy eyes by some authors at the fundus field (Isik et al., 2021; Polascik et al., 2020). The hypothesis of progressive retinal capillary network closure due to uncontrolled inflammation and subsequent retinal atrophy is supported by those findings.

On the other hand, in line with other reports, no significant changes were detected at the FAZ level between the two groups (Roberts et al., 2018). Conversely, 3×3 OCT-A analysis revealed that vascular loops were significantly more frequent in the perifoveal superficial capillary plexus of active eyes, and therefore their presence could be a biomarker of activity. Like us, the groups of Carlo and Pohlman described vascular loops in the superficial plexus in 88% and 58% of BSCR eyes, respectively (De Carlo et al., 2015; Pohlmann et al., 2017). Also, a positive correlation between these microvasculature alterations and longer disease duration was described (Pohlmann et al., 2017). However, we did not find any relationship with evolved eyes but with currently active eyes, which presented more frequent perifoveal capillary looping than inactive eyes, with a similar evolution time from diagnosis in our study.

Retinal vasculitis, predominantly with periphlebitis, peripheral and mid-peripheral capillaritis, optic disc leakage, and macular oedema are typical FA findings in BSCR. We found a fair to moderate positive correlation between FA score and several structural OCT biomarkers of increased retinal thickness in the fundus (macular volume, ATRI) and nasal subfields (nasal retinal thickness). Active eyes showed significantly higher ATRI which strongly correlated with macular volume, nasal retinal thickness and with FA score. Similarly, Knickelbein et al. also found a good positive correlation between the OCT perivascular thickness map and FA in other retinal vasculitis. Among others, Thomas et al., found that greater perivascular thickening was significantly associated with increased retinal vascular leakage on FA, central subfield thickness and total macular volume on OCT in BSCR patients (Knickelbein et al., 2018; Thomas et al., 2019). Moreover, a FA contiguous perineural retinal vascular leakage pattern has been described as more prevalent among BSCR patients than in other non-infectious posterior uveitis and/or primary retinal vasculitis patients, with a positive predictive value of 82.2% (Li et al., 2022). However, most of the findings described were measured manually, in a more restrictive and subjective manner.

An important limitation of this cross-sectional study was the inclusion of some, mostly active, eyes with

intraretinal macular cysts and mild vitreous haze, which could skew the quantification of vascular density and perfusion index on OCT-A. Interestingly, despite these limitations, we could find a clear trend towards higher vascular density and perfusion, not only in the fundus, but more pronounced in the inferonasal subfield of active eyes as compared to inactive.

In conclusion, vascular density and perfusion index are diminished in inactive BSCR, particularly in the inferonasal field, however these parameters showed a low discriminative power to discern activity. On the other hand, presence of perifoveal capillary loops on OCT-A and thickening of several fundus retinal structures, which can be objectively quantified by ATRI, along with other clinical signs, could be useful as potential non-invasive biomarker tools for the correct close monitoring of BSCR inflammation activity. A prospective study of changes in these imaging markers after intervention and further external validations are warranted.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors have nothing to report.

ORCID

Aina Moll-Udina  <https://orcid.org/0000-0003-4753-2111>

Marina Dotti-Boada  <https://orcid.org/0000-0002-8444-2927>

Lucía Miguel  <https://orcid.org/0000-0002-2230-5898>

Maite Sainz de la Maza  <https://orcid.org/0000-0001-8685-766X>

Alfredo Manuel Adán Civera  <https://orcid.org/0000-0002-0849-8814>

Blanca Molins  <https://orcid.org/0000-0003-0941-9134>

Victor Llorenç  <https://orcid.org/0000-0002-7375-1564>

REFERENCES

- Arya, B., Westcott, M., Robson, A.G., Holder, G.E. & Pavesio, C. (2015) Pointwise linear regression analysis of serial Humphrey visual fields and a correlation with electroretinography in birdshot chorioretinopathy. *The British Journal of Ophthalmology*, 99, 973–978.
- Böni, C., Thorne, J.E., Spaide, R.F., Ostheimer, T.A., Sarraf, D., Levinson, R.D. et al. (2017) Fundus autofluorescence findings in eyes with birdshot chorioretinitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 58, 4015–4025.
- Bousquet, E., Duraffour, P., Debillon, L., Somisetty, S., Monnet, D. & Brézin, A.P. (2022) Birdshot Chorioretinopathy: a review. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 1–17.
- Cao, J.H., Silpa-Archa, S., Freitas-Neto, C.A. & Foster, C.S. (2016) Birdshot chorioretinitis lesions on indocyanine green angiography as an indicator of disease activity. *Retina*, 36, 1751–1757.
- de Carlo, T.E., Bonini Filho, M.A., Adhi, M. & Duker, J.S. (2015) Retinal and choroidal vasculature in birdshot chorioretinopathy analyzed using spectral domain optical coherence tomography angiography. *Retina*, 35, 2392–2399.
- Fich, M. & Rosenberg, T. (1992) Birdshot retinochoroidopathy in monozygotic twins. *Acta Ophthalmologica*, 70, 693–697.
- García-García, O., Jordan-Cumplido, S., Subira-Gonzalez, O., García-Bru, P., Arias, L. & Caminal-Mitjana, J.M. (2017) Feasibility of swept-source OCT for active birdshot chorioretinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255, 1493–1502.
- Gasch, A.T., Smith, J.A. & Whitcup, S.M. (1999) Birdshot retinochoroidopathy. *The British Journal of Ophthalmology*, 83, 241–249.

- Isik, M.U., Akay, F., Akmaz, B., Guven, Y.Z. & Isik, I.G. (2021) Normative data of superficial retinal vascular plexus and its relationship with retinal layers. *Beyoglu Eye Journal*, 6, 37–42.
- Jabs, D.A., Nussenblatt, R.B., Rosenbaum, J.T. & Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. (2005) Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *American Journal of Ophthalmology*, 140, 509–516.
- Keane, P.A., Allie, M., Turner, S.J., Southworth, H.S., Sadda, S.R., Murray, P.I. et al. (2013) Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmology*, 131, 341–350.
- Knecht, P.B., Papadia, M. & Herbort, C.P. (2014) Early and sustained treatment modifies the phenotype of birdshot retinochoroiditis. *International Ophthalmology*, 34, 563–574.
- Knickerbein, J.E., Tucker, W., Kodati, S., Akanda, M. & Sen, H.N. (2018) Non-invasive method of monitoring retinal vasculitis in patients with birdshot chorioretinopathy using optical coherence tomography. *The British Journal of Ophthalmology*, 102, 815–820.
- Kuiper, J.J.W., van Setten, J., Ripke, S., van't Slot, R., Mulder, F., Missotten, T. et al. (2014) A genome-wide association study identifies a functional ERAP2 haplotype associated with birdshot chorioretinopathy. *Human Molecular Genetics*, 23, 6081–6087.
- Lages, V., Skvortsova, N., Jeannin, B., Gasc, A. & Herbort, C.P. (2019) Low-grade “benign” birdshot retinochoroiditis: prevalence and characteristics. *International Ophthalmology*, 39, 2111–2120.
- Levinson, R.D., Brezin, A., Rothova, A., Accorinti, M. & Holland, G.N. (2006) Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference. *American Journal of Ophthalmology*, 141, 185–187.
- Li, A., Apivatthakakul, A., Papaliodis, G.N. & Sobrin, L. (2022) High positive predictive value of fluorescein angiography contiguous, perineural retinal vascular leakage pattern for birdshot chorioretinopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*, 00, 1–6.
- Llorenç, V., Serrano, A.R., Mesquida, M., Lin, P., Esquinas, C., Sainz-de-la-Maza, M. et al. (2021) Swept-source optical coherence tomography objective composite activity score for uveitis. *Acta Ophthalmologica*, 99, 756–764.
- Molins, B., Mesquida, M., Llorenç, V., Sainz de la Maza, M. & Adán, A. (2016) Elevated serum immune mediators and subclinical inflammation in HLA-A29-associated birdshot chorioretinopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(6), 647–652.
- Monnet, D., Brézin, A.P., Holland, G.N., Yu, F., Mahr, A., Gordon, L.K. et al. (2006) Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline Clinical Characteristics. *American Journal of Ophthalmology*, 141, 135–142.
- Nussenblatt, R.B., Mittal, K.K., Ryan, S., Green, W.R. & Maumenee, A.E. (1982) Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal s-antigen. *American Journal of Ophthalmology*, 94, 147–158.
- Nussenblatt, R.B., Palestine, A.G., Chan, C.C. & Roberge, F. (1985) Standardization of Vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*, 92, 467–471.
- Pagnoux, C., Mahr, A., Aouba, A., Bérezné, A., Monnet, D., Cohen, P. et al. (2010) Extraocular manifestations of birdshot chorioretinopathy in 118 French patients. *Presse Médicale*, 39, e97–e102.
- Pohlmann, D., Macedo, S., Stübiger, N., Pleyer, U., Joussen, A.M. & Winterhalter, S. (2017) Multimodal imaging in birdshot retinochoroiditis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25, 621–632.
- Polascik, B.W., Thompson, A.C., Yoon, S.P., Powers, J.H., Burke, J.R., Grewal, D.S. et al. (2020) Association of OCT angiography parameters with age in cognitively healthy older adults. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, 51, 706–714.
- Priem, H.A. & Oosterhuis, J.A. (1988) Birdshot chorioretinopathy: clinical characteristics and evolution. *The British Journal of Ophthalmology*, 72, 646–659.
- Roberts, P.K., Nesper, P.L., Goldstein, D.A. & Fawzi, A.A. (2018) Retinal capillary density in patients with birdshot chorioretinopathy. *Retina*, 38, 387–394.
- Rothova, A., Berendschot, T.T.J.M., Probst, K. & Benson, W.E. (2004) Birdshot chorioretinopathy: long-term manifestations and visual prognosis. *Evidence-Based Eye Care*, 111, 954–959.
- Shah, K.H., Levinson, R.D., Yu, F., Goldhardt, R., Gordon, L.K., Gonzales, C.R. et al. (2005) Birdshot chorioretinopathy. *Survey of Ophthalmology*, 50, 519–541.
- Sobrin, L., Lam, B.L., Liu, M., Feuer, W.J. & Davis, J.L. (2005) Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 140, 52.e1–52.e18.
- Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. (2021) Classification criteria for birdshot Chorioretinitis. *American Journal of Ophthalmology*, 228, 65–71.
- Teussink, M.M., Huis in het Veld, P.I., de Lam, V., Hoyng, C.B., Klevering, B.J. & Theelen, T. (2016) Multimodal imaging of the disease progression of birdshot chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica*, 94, 815–823.
- Thomas, A.S., Hatef, A.L., Stinnett, S.S., Keenan, R.T. & Jaffe, G.J. (2019) Perivascular thickening on optical coherence tomography as a marker of inflammation in birdshot retinochoroiditis. *Retina*, 39, 956–963.
- Thorne, J.E., Jabs, D.A., Kedhar, S.R., Peters, G.B. & Dunn, J.P. (2008) Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 145, 23–28.e2.
- Tugal-Tutkun, I., Herbort, C.P., Khairallah, M. & Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). (2010) Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *International Ophthalmology*, 30, 539–552.
- Young, M., Fallah, N. & Forooghian, F. (2015) Choroidal degeneration in birdshot chorioretinopathy. *Retina*, 35, 798–802.
- Zacks, D.N., Samson, C.M., Loewenstein, J. & Foster, C.S. (2002) Electroretinograms as an indicator of disease activity in birdshot retinochoroidopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 240, 601–607.

How to cite this article: Moll-Udina, A., Dotti-Boada, M., Miguel, L., Rodríguez, A., Gascón, J., Sainz de la Maza, M. et al. (2023) Non-invasive biomarkers for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis: Optical coherence tomography angiography and beyond. *Acta Ophthalmologica*, 00, 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/aos.15744>

4.2 ARTICLE 2:

Aina Mol-Udina, Marina Dotti-Boada, Anabel Rodríguez, Maite Sainz de la Maza, Alfredo Adán i Victor Llorenç. **Microvascular and Structural Characterization of Birdshot Chorioretinitis in Active and Inactive Phases.** *Biomedicines*. 2024 Oct 21;12(10):2014.

Objectiu:

Aquest estudi va tenir com a propòsit examinar els canvis microvasculars i identificar predictors de quiescència a curt termini en pacients amb BCR activa.

Mètodes:

Es va dur a terme un estudi observacional i prospectiu amb un seguiment de 12 mesos. Es va avaluar clínicament els ulls amb BCR en el moment basal, classificant-los com a actius o inactius, i es van reavaluar als 12 mesos. Segons la seva activitat clínica en ambdós moments, els ulls es van dividir en tres subgrups: d'actiu a inactiu (A-I), sempre actius (A-A) i sempre inactius (I-I). Es varen comparar variables de l'OCT estructural i l'angiografia per OCT, tant a nivell macular com a la regió nasal superior i inferior, així com d'altres característiques de la imatge de camp ampli.

Resultats:

Es van incloure 60 ulls de 30 pacients amb BCR (47% dones, 53% homes, edat mitjana de $59,7 \pm 12,3$ anys). En el grup A-I (16 ulls), tant la densitat vascular com els índexs de perfusió van augmentar en tots els subcampus, especialment el inferonasal, després d'assolir la quiescència, en comparació amb els altres grups. En el grup A-I, va haver-hi una regressió significativa dels *loops* perifoveals i la presència d'aquests en el plexe capil·lar superficial va predir la quiescència als 12 mesos.

Conclusions:

La densitat vascular augmenta després del control complet de la inflamació en la BCR, i els *loops* capil·lars perifoveals podrien ser potencials predictors de la quiescència a curt termini en ulls amb BCR activa.



Article

Microvascular and Structural Characterization of Birdshot Chorioretinitis in Active and Inactive Phases

Aina Moll-Udina ^{1,2,*} , Marina Dotti-Boada ¹, Anabel Rodríguez ¹, Maite Sainz-de-la-Maza ^{1,2}, Alfredo Adán ^{1,2} and Víctor Llorenç ^{1,2}

¹ Clinic Institute of Ophthalmology (ICOF), Clínic Hospital of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain; dotti@clinic.cat (M.D.-B.); anrodrig1@clinic.cat (A.R.); msainz@clinic.cat (M.S.-d.-l.-M.); amadan@clinic.cat (A.A.); vllorens@clinic.cat (V.L.)

² August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain

* Correspondence: moll@clinic.cat; Tel.: +34-932275600

Abstract: **Objective:** This study aimed to examine microvascular changes and identify predictors of short-term quiescence in active birdshot chorioretinitis (BSCR). **Methods:** An observational, prospective, 12-month follow-up cohort study was conducted. BSCR eyes were clinically assessed at baseline, categorized as active or inactive, and reevaluated at 12 months. Based on their clinical activity at both timepoints, eyes were divided into three subgroups: active-to-inactive (A-I), consistently active (A-A), and consistently inactive (I-I). Structural OCT, OCT-angiography (OCT-A), and ultra-widefield imaging were utilized. Exam data from fundus and nasal subfields were analyzed for microvascular changes and quiescence predictors. **Results:** Sixty eyes from 30 BSCR patients (47% women, 53% men, mean age 59.7 ± 12.3 years) were included. In the A-I group (16 eyes), vascular density and perfusion indices increased in all subfields post-quiescence, contrasting with the other groups. Perifoveal looping in the superficial capillary plexus predicted quiescence at 12 months compared with the A-A group. **Conclusions:** Vascular density rises after complete inflammation control in BSCR, and perifoveal capillary loops serve as potential predictors of short-term quiescence in active BSCR.



Citation: Moll-Udina, A.; Dotti-Boada, M.; Rodríguez, A.; Sainz-de-la-Maza, M.; Adán, A.; Llorenç, V. Microvascular and Structural Characterization of Birdshot Chorioretinitis in Active and Inactive Phases. *Biomedicines* **2024**, *12*, 2414. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102414>

Academic Editor: Uwe Pleyer

Received: 13 September 2024

Revised: 10 October 2024

Accepted: 17 October 2024

Published: 21 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: birdshot; biomarkers; chorioretinitis; imaging; non-infectious uveitis; ocular inflammation; optical coherence tomography angiography; quiescence; uveitis

1. Introduction

Birdshot chorioretinitis (BSCR), a rare form of posterior uveitis, accounts for 5 to 8% of all posterior uveitis cases. Primarily affecting intraocular tissues, particularly chorioretinal structures, this condition is prevalent in middle-aged Caucasians [1,2]. The precise pathophysiology remains elusive; however, it is widely hypothesized to be an immune-mediated disorder closely associated with the human leukocyte antigen (HLA) specific allele HLA-A29 [3,4]. Therefore, some authors advocate for its designation as “HLA-A29 BSCR”, as the presence of HLA-A29 is considered a diagnostic prerequisite [5].

BSCR is a bilateral, sometimes asymmetrical eye condition characterized by oval, creamy yellow lesions at the back of the eye, particularly in the inferonasal arcade around the optic nerve—hence its name [6]. In active cases, angiography typically reveals extended inflammation of retinal capillaries, with dark spots on fluorescein and indocyanine green exams [7]. However, our understanding of capillary abnormalities, vascular density, and blood flow changes in the superficial retinal capillary network during BSCR’s course is limited, especially in nasal fields, where significant tissue changes may occur later on.

There are various BSCR phenotypes, ranging from benign, with a favorable prognosis not requiring treatment, to a progressive form that, despite treatment, leads to severe chorioretinal atrophy [2,8]. Given its slow and progressive nature, diligent and thorough monitoring is crucial for effective treatment adjustment.

Traditionally, BSCR monitoring has relied on visual fields and electroretinograms [9–11], which are valuable for tracking long-term functional progression when structural damage is well-established and largely irreversible. Recent advances in multimodal imaging help explore potential biomarkers that may predict short-term treatment response and monitor inflammation activity.

In BSCR, inflammatory involvement of the choroid and the retina might be independent. The choroidal findings are well described, and they are clinically more apparent in the nasal fields. Whether underlying choroidal inflammation enhances retinal microvascular involvement or not is not clear. However, being a diffuse retinal capillaritis a distinctive finding in BCR, microvascular pathophysiological changes are poorly understood [12]. Moreover, the retinal inflammatory damage is probably the main cause of these patients' visual and functional impairment, secondary to diffuse retinal atrophy [2].

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) represents a recent addition to the armamentarium for investigating microvascular retinal networks. Together with high-resolution en-face retinal color OCT maps and ultra-widefield (UWF[®]) imaging, these tools hold promise as potential sources of new markers to enhance our understanding of the pathophysiological changes in BSCR [13].

This study seeks to scrutinize microvascular and structural changes in active and inactive BSCR stages, aiming to identify potential imaging markers that can predict short-term outcomes.

2. Materials and Methods

A prospective observational study was conducted at the Clínic Hospital of Barcelona, Spain, a tertiary referral center. Patient enrollment occurred consecutively from December 2019 to July 2022, with a 12-month follow-up period. The study protocol received approval from the Clinic Hospital's Ethics Committee (HCB/2020/0472), adhering to principles outlined in the Declaration of Helsinki (October 2013). All participating patients provided written informed consent.

Inclusion criteria encompassed a BSCR diagnosis according to Levinson's criteria or the SUN group classification [7,14]. Exclusion criteria involved the presence of visual axis opacities hindering accurate fundus visualization, suboptimal imaging quality on OCT or OCT-A exams ($Q < 7/10$), or the coexistence of concurrent chorioretinal comorbidities. There were no significant differences in vitreous haze or anterior chamber cell scores among groups that could jeopardize the quality of the images or bias the observed trends in vascular density and perfusion index.

Treatments before and after inclusion followed general practice guidelines for chronic bilateral posterior uveitis: patients with active disease received systemic immunomodulation with an anti-metabolite drug. Adalimumab or tocilizumab were added or used as monotherapy, in cases of persistent activity or intolerance, respectively. Local dexamethasone implants were used as adjuncts in refractory cases, especially those with unilateral reluctant macular edema.

The protocol was implemented at two timepoints: baseline and 12 months, and comprised the following steps: 1. Double clinical assessment: Conducted by two independent senior uveitis specialists (A.A., M.S.), including best-corrected visual acuity (Snellen converted to logMAR), tonometry (Goldmann), biomicroscopy (grading anterior chamber cells according to the Standardization of Uveitis Nomenclature), and indirect funduscopy (vitreous haze score); 2. OCT: Utilizing spectral-domain OCT (Cirrus HD-OCT[®], Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) with a macular cube of $512 \times 128 \mu\text{m}$ within a $6 \times 6 \text{ mm}$ area to automatically obtain central macular thickness (CMT) and macular volume (MV); 3. UWF[®] pseudocolor retinography (Optos PLC, Dunfermline, UK): recorded number, size, location, and pigmentation of BSCR spots; 4. UWF[®] fluorescein angiography (FA): Analyzed according to the Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG) [15] with a cutoff point of >5 points to determine activity; 5. UWF[®] Indocyanine Green Angiography (ICG): Performed at the investigator's discretion in selected cases due to healthcare authorities'

restrictions for human use; 6. Blind classification of eyes: BSCR eyes were blindly categorized as “active” or “inactive” by experts (A.A. and M.S.), with any discrepancies resolved by a third expert (V.L.). Activity was defined if anterior chamber cells (ACC) $\geq 1+$, vitreous haze (VH) $\geq 1+$, ASUWOG ≥ 5 , with or without CMT $> 300 \mu\text{M}$. Inactivity was defined as ACC $\leq 0.5+$, VH $\leq 0.5+$, and ASUWOG < 5 . The presence of clearly defined rice-shaped hypofluorescent dark dots on ICG late frames supported the active status in those eyes that were deemed doubtful by other tests and clinical exams.

The following tests were performed as per the protocol: 6.1. OCT cube acquisition protocol of the inferonasal areas to automatically quantify nasal retinal thickness (NRT) and nasal volume (NV); 6.2. Enhanced deep imaging (EDI) OCT recording choroidal thickness and the integrity of the ellipsoid layer (normal, damaged, or absent) in the macular and inferonasal area. For nasal captures, the ellipsoid zone and choroidal thickness were evaluated, 1 mm apart from the optic disc edge at V o'clock, using a second-order nasal vessel as a reference for both timepoint captures; 6.3. OCT-A: Angioplex® (Carl Zeiss Meditec, CA, USA) 6×6 mm frame, en-face thickness maps of the fundus field were exported in a color scale. The averaged index of the amount of red and blue in RGB (Red-Green-Blue) units per area in pixels was calculated. Averaged thickened retinal index (ATRI) and averaged atrophy retinal index (AARI) were studied following thickness map processing, as described previously [16]; 6.4. OCT-A 3×3 mm and 6×6 mm Retinal Vasculature Analysis: Retinal vascular density (VD) and perfusion index (PI) were automatically determined by the Angioplex® interface using an ETDRS grid in the superficial capillary plexus (SCP) of the fundus, superonasal, and inferonasal fields. To allow reproducible identification of extramacular image location (nasal subfields), an area closely adjacent to and inferior to the optic disc was chosen.

Additionally, the area, perimeter, and circularity of the foveal avascular zone (FAZ), along with qualitative capillary assessments (telangiectasias, increased intercapillary spaces, capillary irregularity, and capillary loops) of the SCP were studied using a 3×3 mm and 6×6 mm Angioplex® frame in the fundus field.

Classification into subgroups was finally determined by considering initial and final activity classifications. Three primary subgroups were established: A-I (active-to-inactive)—Eyes initially classified as active that transitioned to an inactive state; A-A (active-to-active)—Eyes that retained an active classification throughout both the initial and final assessments; and I-I (inactive-to-inactive)—Eyes that maintained an inactive classification throughout the study. It is noteworthy that a subgroup consisting of inactive eyes that reactivated (I-A) was intentionally excluded from analysis due to its limited size (2 eyes), which lacked statistical power for meaningful interpretation. This classification methodology provides a comprehensive framework for understanding the dynamic changes in eye activity throughout the study.

Statistical Analyses

Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages, while quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation or the median and interquartile range. The three-category (A-A, A-I, I-I) polychotomous variable “outcome group” was characterized by comparing the mean values of each category to the mean of the entire population. Quantitative variables characterizing the “outcome group” were compared using the Mann–Whitney U or Kruskal–Wallis test, depending on the number of categories. Qualitative variables characterizing the “outcome group” were assessed with an independence test (Fisher’s exact or Chi-square independence test, depending on normality). Bonferroni’s and Yates’ continuity corrections were used in multiple comparison analysis. To investigate potential independent outcome predictors, considering high collinearity among covariates, a partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) was implemented between groups A-A and A-I. PLS-DA combines principal components analysis and logistic regression. Covariates with $p \leq 0.1$ for univariate analysis or those deemed clinically meaningful (age, evolution time to baseline, sex) were included in the model. A significance level of less than 5% in the alpha error was established as statistically significant.

3. Results

Thirty-two HLA-A29-positive Caucasian patients were enrolled, accounting for a total of 64 eyes. In thirteen patients, one eye was assigned to a different outcome group than the fellow. Four eyes from two patients were excluded due to concurrent chorioretinal comorbidities—one patient with myopia magna and the other with a macular neovascular membrane in one eye and macular scarring in the other. Consequently, 60 eyes from 30 patients were ultimately included for analysis (47% women, 53% men, mean age 59.7 ± 12.3 years). Agreement in classification (active/inactive) was reached for 56 of the 60 included eyes (93%). Four eyes (corresponding to three patients) required a third-party evaluation and classification. Causes of disagreement were a few fuzzy remaining hypofluorescent dark dots in one eye in the ICG exam at 12 months, classified finally as inactive; diffuse intense capillaritis on FA in two eyes, classified finally as active at baseline and 12 months; and one eye with chronic mild macular edema and epiretinal membrane at baseline that was classified as inactive after a third expert evaluation.

Among the enrolled patients, twenty-nine (97%) had HLA-A29:02 haplotypes and one the A29:01 haplotype. Twenty-eight eyes (46.66%) belonged to female patients, with an overall mean age of 59.7 ± 12.3 years and a mean evolution time until inclusion of 111 ± 67.9 months.

3.1. Active-Inactive Subgroup

Sixteen eyes (13 patients) classified as active at baseline achieved quiescence at 12 months (A-I, 26.7%). Notably, these eyes received a higher number of intravitreal dexamethasone implants (DEX) both before entering the study (A-I: $n = 9$; 56.2% vs. A-A: $n = 5$; 29.4% vs. I-I: $n = 6$; 22.2%) and during the study period (A-I: $n = 4$, 25% vs. A-A: $n = 2$, 11.7% vs. I-I: $n = 0$) (see Supplemental Table S1, which shows previous and ongoing treatments). As anticipated, A-I eyes exhibited a greater decrease in FA score, MV, and ATRI at 12 months compared with the entire population (Tables 1 and 2). Qualitative microvascular characterization in A-I eyes showed a higher proportion with perifoveal capillary looping at baseline and a significant reversal of looping and capillary irregularity at 12 months (Figure 1), in contrast to the entire population. Notably, A-I eyes demonstrated an increase in vascular density and perfusion at 12 months across all retinal fields studied, particularly pronounced in the inferonasal field (Figure 2 and Table 3). This differed from groups A-A and I-I, which exhibited a decline in vascular density and perfusion at 12 months. However, these distinctive changes were not statistically significant (see Supplemental Tables S2 and S3, which show vascular density and perfusion at fundus and superonasal field).

Table 1. Clinical inflammation scores, tomographic, and angiographic characterizing variables in birdshot chorioretinitis with different activity outcomes.

	Active-Inactive		<i>p</i> -Value	Active-Active		<i>p</i> -Value	Inactive-Inactive		<i>p</i> -Value
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
Patients Eyes	13	43.3		12	40.0		18	60.0	
	16	26.7		17	28.3		27	45.0	
	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
Age (years)	58.70	11.10	0.692	58.90	14.80	0.754	60.90	10.90	0.525
Evolution Time (months)	97.50	49.90	0.331	92.00	51.40	0.158	132.20	77.80	0.032
Inflammation VH (NEI)	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
BL 0+	13	81.25	0.345	14	82.35	0.401	26	96.30	0.100
12 m 0+	15	93.75	0.533	17	100.00	0.510	26	96.30	0.900
Δ 12 m – BL	2.00	12.50	0.533	3.00	17.65	0.510	0.00	0.00	0.157
BL 0.5+/1+	3	18.75	0.345	3	17.65	0.401	1	3.70	0.100
12 m 0.5+/1+	1	6.25	0.533	0	0.00	0.510	1	3.70	0.900
Δ 12 m – BL	−2.00	−12.50	0.345	−3.00	−17.65	0.401	0.00	0.00	0.157

Table 1. Cont.

	Active-Inactive		<i>p</i> -Value	Active-Active		<i>p</i> -Value	Inactive-Inactive		<i>p</i> -Value
UWF Imaging: <i>n</i> Spots	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
BL ≤ 3	7	43.75	0.185	0	0.00	0.001	11	40.74	0.114
12 m ≤ 3	7	43.75	0.133	0	0.00	0.001	10	37.04	0.194
Δ 12 m – BL	0	0	0.534	0	0	0.567	−1	−4	0.900
BL 4–20	6	37.50	0.502	15	88.24	<0.0001	6	22.22	0.002
12 m 4–20	6	37.50	0.502	14	82.35	<0.0001	7	25.93	0.009
Δ 12 m – BL	0	0	0.534	−1	−6	0.567	1	4	0.900
BL > 20	3	18.75	0.534	2	11.77	0.149	10	37.04	0.052
12 m > 20	3	18.75	0.433	3	17.65	0.347	10	37.04	0.115
Δ 12 m – BL	0	0	0.534	1	6	0.567	0	0	0.900
UWF FA Score	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
BL > 5	11	68.75	0.164	11	64.71	0.286	10	37.04	0.026
12 m > 5	10	62.50	0.332	12	70.59	0.074	9	33.33	0.012
Δ 12 m – BL	−1	−6	0.991	1	6	0.830	−1	−4	0.509
	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
BL FA Score	10.06	5.02	0.068	9.94	5.92	0.072	5.26	4.43	0.001
12 m FA Score	6.25	4.78	0.778	7.53	4.43	0.105	4.82	4.39	0.085
Δ 12 m – BL	−4	5.30	0.026	−2	3.37	0.534	0	2.60	0.011
OCT Macular Cube	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
BL CMT (μm)	271.38	59.96	0.158	285.12	82.96	0.014	217.30	37.44	0.000
12 m CMT (μm)	243.63	37.54	0.595	268.71	54.77	0.002	215.41	37.95	0.001
Δ 12 m – BL	−27.75	42.51	0.106	−16.41	65.01	0.691	−1.89	6.52	0.073
BL MV (mm ³)	10.39	1.17	0.088	11.10	0.66	<0.0001	8.86	0.82	<0.0001
12 m MV (mm ³)	9.78	0.92	0.462	10.71	0.40	<0.0001	8.80	0.90	<0.0001
Δ 12 m – BL	−0.61	0.62	0.020	−0.39	0.70	0.479	−0.06	0.42	0.007
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
BL IRF	4	25.00	0.571	6	35.29	0.085	2	7.41	0.031
12 m IRF	1	6.25	0.795	4	23.53	0.021	0	0.00	0.043
Δ 12 m – BL	−3	−19	0.345	−2	−12	0.957	−2	−7	0.393

The *p*-value indicates the deviation from the entire population in the characterization of the A-I, A-A, and I-I groups with the respective characterizing variables. Lighter shades of grey signify a decrease, while darker shades denote an increase from baseline to 12 months of follow-up. *p* < 0.05 is marked in bold. Abbreviations: BL: baseline; m: months; VH: vitreous haze; FA: fluorescein angiography; CMT: central macular thickness; MV: macular volume; IRF: intraretinal fluid; UWF: ultra-wide field imaging.

Table 2. Tomographic characterizing variables in the fundus and inferonasal fields of birdshot chorioretinitis with different activity outcomes.

	Active-Inactive		<i>p</i> -Value	Active-Active		<i>p</i> -Value	Inactive-Inactive		<i>p</i> -Value
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
Eyes	16	26.7		17	28.3		27	45.0	
Macular Cube OCT	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
BL ATRI	65.93	45.89	0.070	82.36	37.99	<0.0001	17.96	13.53	<0.0001
12 m ATRI	30.27	24.25	0.556	64.75	25.81	<0.0001	16.66	12.26	<0.0001
Δ 12 m – BL	−35.66	39.83	0.005	−17.61	42.91	0.721	−1.30	7.37	0.005
BL AARI	75.19	47.50	0.022	57.02	26.10	<0.0001	142.70	26.27	<0.0001
12 m AARI	102.09	42.41	0.323	69.43	25.54	<0.0001	143.88	27.65	<0.0001
Δ 12 m – BL	26.90	25.54	0.001	12.41	24.94	0.798	1.18	10.40	0.002
Macular Ellipsoid:	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
BL Normal	6	37.50	0.570	8	47.06	0.127	5	18.51	0.054
12 m Normal	8	50.00	0.118	8	47.06	0.177	4	14.81	0.007
Δ 12 m – BL	2	13	0.387	0	0	0.957	−1	−4	0.470

Table 2. Cont.

	Active-Inactive		p-Value	Active-Active		p-Value	Inactive-Inactive		p-Value
BL Damaged	9	56.25	0.727	9	52.94	0.499	8	66.67	0.357
12 m Damaged	7	43.75	0.186	9	52.94	0.607	19	70.37	0.097
Δ 12 m – BL	–2	–13	0.341	0	0	0.957	11	4	0.509
BL Absent	1	6.25	0.795	0	0.00	0.176	4	14.82	0.136
12 m Absent	1	6.25	0.795	0	0.00	0.176	4	14.82	0.136
Δ 12 m–BL	0	0	0.879	0	0	0.957	0	0	0.918
Nasal Field Cube OCT	mean	$\pm$ SD		mean	$\pm$ SD		mean	$\pm$ SD	
BL NRT (μ m)	231.56	31.67	0.191	240.29	29.75	0.008	205.74	25.47	<0.001
12 m NRT (μ m)	204.04	54.08	0.251	231.12	22.45	0.021	207.48	27.30	0.281
Δ 12 m – BL	–27.52	66.84	0.044	–9.17	30.04	0.998	1.74	20.48	0.073
BL Nasal Volume (mm ³)	8.11	1.35	0.008	7.28	1.51	0.798	6.94	0.94	0.032
12 m Nasal Volume (mm ³)	7.63	0.78	0.145	7.59	1.26	0.183	6.89	1.03	0.012
Δ 12 m – BL	–0.48	0.85	0.050	0.31	1.32	0.066	–0.05	0.66	0.936
Nasal Ellipsoid:	n	%		n	%		n	%	
BL Normal	5	31.25	0.635	7	41.18	0.133	4	14.82	0.068
12 m Normal	7	43.75	0.060	4	23.53	0.892	4	14.82	0.111
Δ 12 m – BL	2	13	0.278	–3	–18	0.510	0	0	0.172
BL Damaged	10	62.50	0.930	8	47.06	0.117	20	74.07	0.130
12 m Damaged	8	50.00	0.218	11	64.71	0.903	19	70.37	0.324
Δ 12 m – BL	–2	–13	0.068	3	18	0.070	–1	–4	0.298
BL Absent	1	6.25	0.629	2	11.77	0.767	3	11.11	0.807
12 m Absent	1	6.25	0.491	2	11.77	0.957	4	14.82	0.524
Δ 12 m – BL	0	0	0.698	0	0	0.265	1	4	0.470

The *p*-value indicates the deviation from the entire population in the characterization of the A-I, A-A, and I-I groups with the respective characterizing variables. Lighter shades of grey signify a decrease, while darker shades denote an increase from baseline to 12 months of follow-up. *p* < 0.05 is marked in bold. Abbreviations: BL: baseline; m: months; ATRI: averaged thickness retinal index; AARI: averaged atrophy retinal index; NRT: nasal retinal thickness.

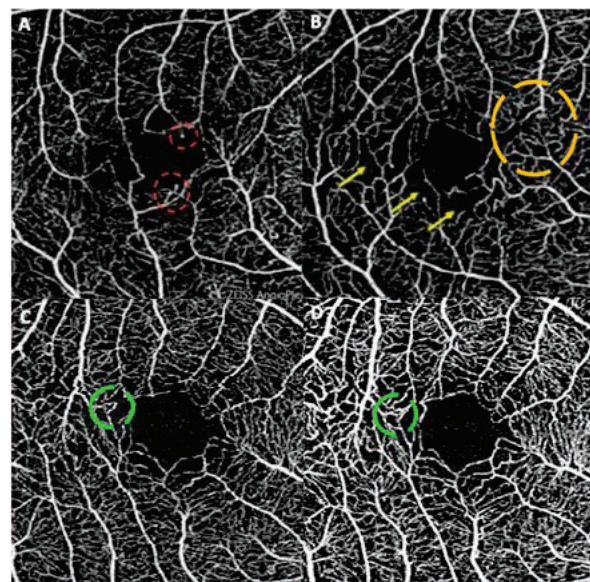


Figure 1. Qualitative capillary abnormalities at the superficial capillary plexus of 3 × 3 OCT-A. Telangiectasias, seen as capillary dilatations (dashed red circle), are visualized in (A). There are greatly increased intercapillary spaces, especially perifoveal in (B) (yellow arrow) and capillary irregularities (dashed orange circle). A perifoveal capillary loop (dashed green circle in (C)) at baseline that faded at 12 months (D) is seen in an eye from the active-inactive group.

Table 3. Qualitative characterizing variables of OCT-A 3 × 3 frame in the macular area and quantitative microvascular indices in OCT-A 6 × 6 frame in the inferonasal area (superficial capillary plexus) of birdshot chorioretinitis with different activity outcomes.

	Active-Inactive		<i>p</i> -Value	Active-Active		<i>p</i> -Value	Inactive-Inactive		<i>p</i> -Value
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
Eyes	16	26.70		17	28.30		27	45.00	
Fundus field OCTA	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
Qualitative Assessment									
BL Capillary Loops	6	37.50	0.003	1	5.88	0.327	1	3.70	0.056
12 m Capillary Loops	5	31.25	0.0405	5	29.41	0.500	4	14.82	0.175
Δ 12 m – BL	−1.00	−6.25	0.048	1.00	23.53	0.398	3.00	11.12	0.749
BL Telangiectasia	9	56.25	0.091	14	82.35	0.347	21	77.78	0.502
12 m Telangiectasia	12	75.00	0.884	10	58.82	0.133	22	81.48	0.214
Δ 12 m – BL	3.00	18.75	0.148	−4.00	−23.53	0.039	1.00	3.70	0.676
BL Increased IC spaces	14	87.50	0.879	15	88.24	0.957	24	88.89	0.918
12 m Increased IC spaces	14	87.50	0.879	14	82.35	0.401	25	92.59	0.393
Δ 12 m – BL	0.00	0.00	0.949	−1.00	−5.89	0.382	1.00	3.70	0.848
BL Capillary Irregularity	13	81.25	0.534	12	70.58	0.627	20	74.07	0.883
12 m Capillary Irregularity	9	56.25	0.060	13	76.47	0.892	23	85.19	0.111
Δ 12 m – BL	−4.00	−25.00	0.016	1.00	5.89	0.737	3.00	11.12	0.136
Inferonasal Field OCTA	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
Vascular Density (VD) mm ^{−2}									
BL Total VD	6.81	3.20	0.851	8.33	4.97	0.043	5.49	3.37	0.046
12 m Total VD	7.63	4.13	0.106	6.65	4.28	0.563	4.93	3.98	0.050
Δ 12 m – BL	0.82	4.36	0.134	−1.68	3.79	0.165	−0.55	3.86	0.939
BL Central VD	5.76	4.43	0.911	7.21	5.48	0.096	4.60	3.54	0.108
12 m Central VD	6.56	5.37	0.161	5.32	4.06	0.829	4.11	4.64	0.149
Δ 12 m – BL	0.81	6.46	0.255	−1.89	5.15	0.234	−0.49	4.79	0.946
BL Internal VD	6.10	3.73	0.954	8.05	5.14	0.032	4.99	3.52	0.059
12 m Internal VD	7.05	4.85	0.136	6.11	4.19	0.586	4.41	4.17	0.069
Δ 12 m – BL	0.95	5.37	0.115	−1.95	3.83	0.130	−0.57	3.83	0.978
BL External VD	7.09	3.09	0.770	8.46	4.95	0.051	5.67	3.42	0.042
12 m External VD	7.84	4.00	0.106	6.88	4.41	0.555	5.15	3.95	0.049
Δ 12 m – BL	0.75	4.19	0.162	−1.59	3.80	0.192	−0.52	3.98	0.952
Inferonasal Field OCTA	mean	±SD		mean	±SD		mean	±SD	
Perfusion Index (PI)%									
BL Total PI	16.19	7.97	0.844	20.36	12.48	0.203	14.85	16.32	0.328
12 m Total PI	18.33	10.11	0.106	16.12	10.82	0.499	11.51	9.79	0.040
Δ 12 m – BL	2.14	10.73	0.135	−4.25	9.46	0.441	−3.34	15.83	0.528
BL Central PI	13.64	10.93	0.978	17.70	13.33	0.074	10.94	8.72	0.101
12 m Central PI	15.46	13.12	0.175	12.29	9.64	0.913	9.81	11.59	0.192
Δ 12 m – BL	1.82	16.38	0.251	−5.41	12.49	0.172	−1.13	11.80	0.828
BL Internal PI	14.46	9.30	0.894	19.91	13.00	0.021	11.72	8.53	0.048
12 m Internal PI	17.00	12.00	0.150	15.16	10.73	0.477	10.38	10.25	0.054
Δ 12 m – BL	2.54	13.44	0.109	−4.75	9.69	0.126	−1.34	9.29	0.967
BL External PI	16.84	7.70	0.785	20.64	12.41	0.034	13.14	8.27	0.031
12 m External PI	18.81	9.81	0.103	16.56	11.15	0.504	11.97	9.68	0.040
Δ 12 m – BL	1.97	10.29	0.150	−4.08	9.57	0.161	−1.17	9.64	0.992

The *p*-value indicates the deviation from the entire population in the characterization of the A-I, A-A, and I-I groups with the respective characterizing variables. Lighter shades of grey signify a decrease, while darker shades denote an increase from baseline to 12 months of follow-up. *p* < 0.05 is marked in bold. Abbreviations: BL: baseline, m: months; IC: intercapillary.

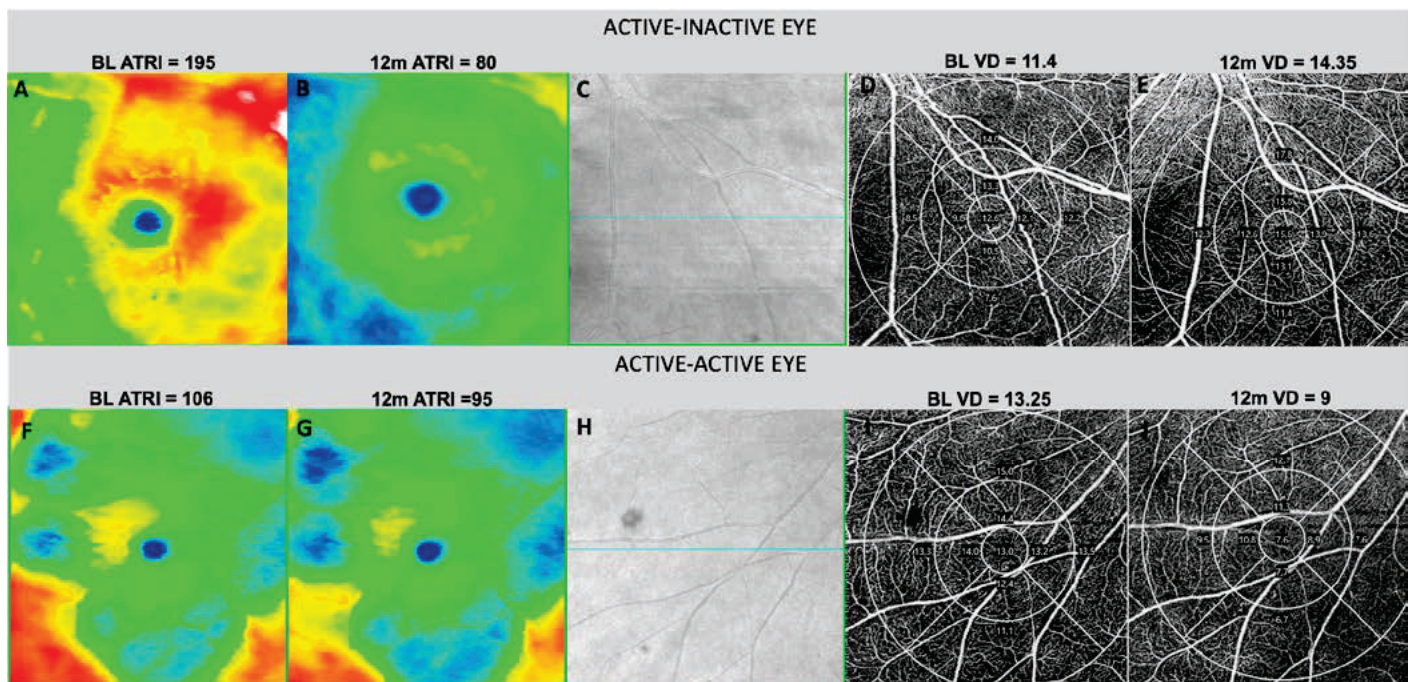


Figure 2. Top Row—Transition from active to quiescent BSCR eye from baseline to 12 months. En-face all-retina thickness color-scaled map: A notable reduction in averaged thickened retinal index (ATRI) is observed (A,B), and an increase in total vascular density (VD) at the inferonasal subfield (D,E) is seen in the superficial capillary plexus (SCP) of 6×6 OCT-A. Bottom Row—Persistence of activity in BSCR Eye from baseline to 12 months: In this case, ATRI remains high (F,G), and total vascular density experiences a decrease at the inferonasal subfield (I,J). SCP segmentation was not manually modified in any case. (C,H) show scanned area at both timepoints.

3.2. Active-Active Subgroup

Seventeen eyes (12 patients) classified as active at baseline remained active at 12 months (A-A, 28.3%) and exhibited distinctive characteristics, notably a higher cumulated dose of oral prednisone at baseline and more individuals still taking oral prednisone at 12 months. Intriguingly, A-A eyes were characterized by consistently showing 4–20 spots and never displaying ≤ 3 spots on the UWF[®] exam at both timepoints. Persistent macular edema, as evidenced by higher CMT, MV, the presence of intraretinal fluid, and a thicker retina at the fundus (ATRI) and nasal field (NRT), characterized A-A eyes throughout the study. Additionally, there was an increase in retinal NV and a higher incidence of a damaged ellipsoid layer at the nasal subfield at 12 months in the A-A group. A-A eyes demonstrated higher perfusion and vascular density at baseline, although this characteristic was statistically significant only in the inferonasal subfield, not at the fundus or superonasal subfields.

3.3. Inactive-Inactive Subgroup

Twenty-seven eyes (18 patients) were consistently classified as inactive both at baseline and final follow-up (I-I, 45%). This group exhibited a significantly longer disease evolution time than the entire population. Notably, there were fewer eyes with 4–20 spots and a trend toward >20 medium-sized spots at baseline (see Supplemental Table S4, which shows UWF[®] spots' features). As expected, most inflammatory parameters were lower in the I-I group at both timepoints, including FA score, CMT, and ATRI. Minimal changes in these parameters were observed during the follow-up. This trend was also evident in the retinal nasal fields (NRT and NV). Conversely, the I-I group exhibited higher atrophy markers (AARI) and more eyes with a damaged or absent ellipsoid layer. Concerning microvascular features, lower vascular density and perfusion typically characterized these eyes, with significance noted in the inferonasal subfield but not in other retinal subfields. As

mentioned earlier, a generalized decrease in vascular density and perfusion was observed in the I-I group from baseline.

Interestingly, changes in choroidal thickness were not characteristic of any particular group nor predictive of any outcome, with quite wide interindividual variability in all BSCR groups.

When examining potential outcome predictors in active eyes, the univariate analysis between baseline variables in the A-I vs. A-A groups revealed significant differences in the number of spots ($p = 0.004$), MV ($p = 0.081$), and the presence of perifoveal capillary loops ($p = 0.039$) (Figure 3). Local and systemic corticosteroid treatments did not significantly influence the outcome of active eyes. Clinical variables such as age, sex, and evolution time to baseline were also included in the model due to their clinical relevance. Following PLS-DA modeling, active eyes with BSCR presenting ≤ 3 spots or perifoveal capillary looping in the SCP were more prone to reach quiescence at 12 months. Conversely, eyes with 4 to 20 spots, lacking capillary looping, or with a higher MV at baseline were identified as having a higher risk of remaining active at the 12-month follow-up (Figure 4).

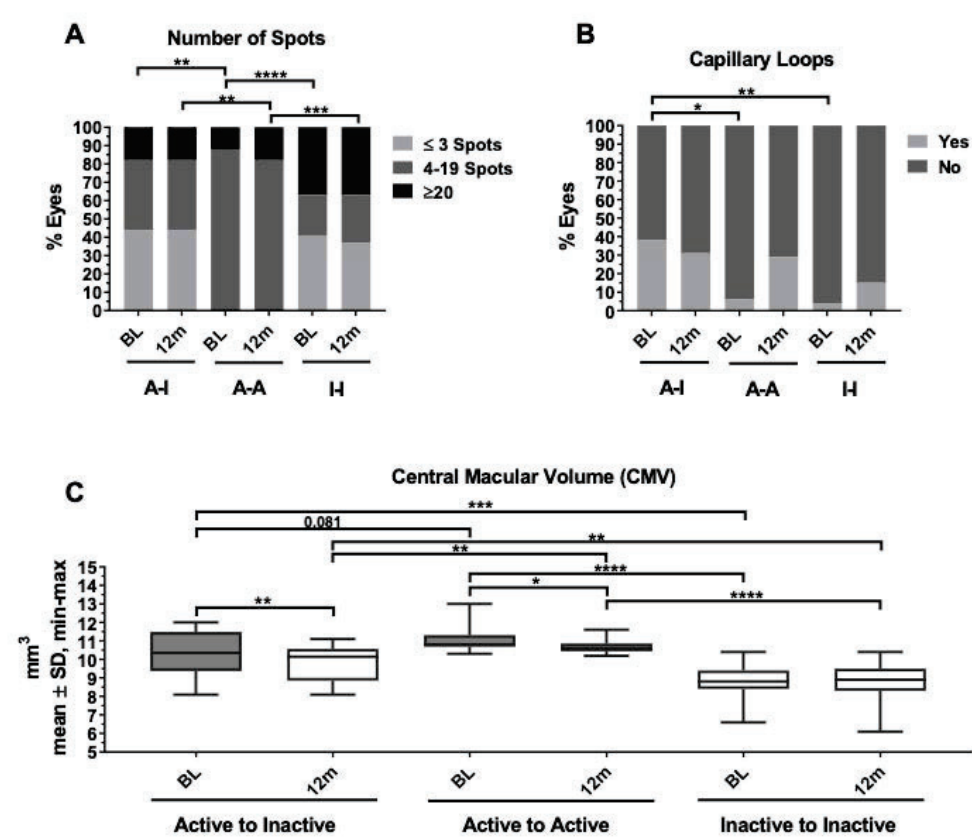


Figure 3. Comparison of the number of spots in UWF pseudocolor images (A), presence of perifoveal capillary loops (B), and central macular volume (C) among birdshot chorioretinitis outcome groups. (A) Note that active eyes accounting for 4–19 spots at baseline remained often active at 12 months. Conversely, active eyes showing ≤ 3 spots reached quiescence. (B) Note that active eyes with capillary loops at baseline reached quiescence at 12 months. Conversely, those active eyes without looping remained active. (C) Higher macular volume at baseline was found in those active eyes which remained active at 12 months. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

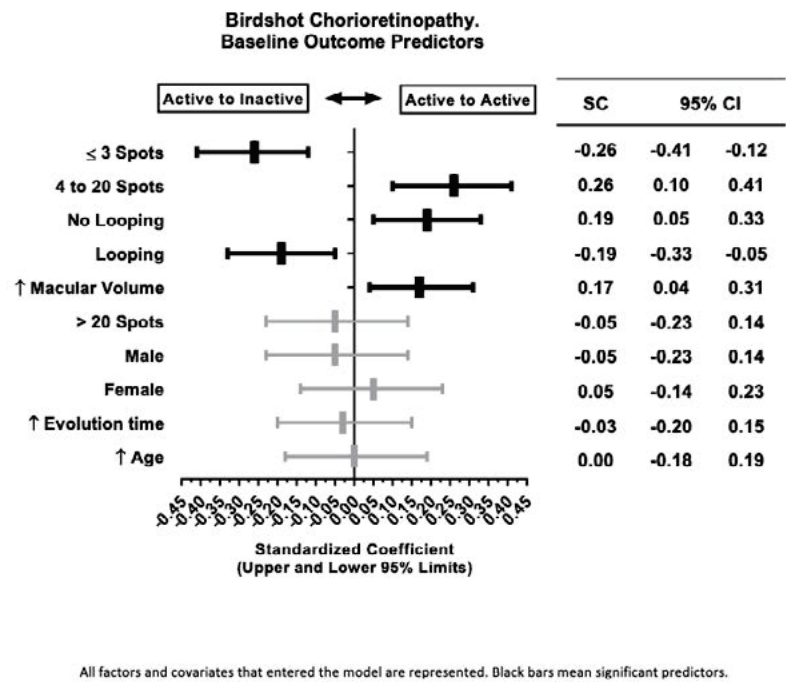


Figure 4. Partial least square discriminant analysis (PLS-DA) of factors and covariates predicting activity outcomes in birdshot chorioretinitis. ↑ = more.

4. Discussion

BSCR manifests as chronic and progressive bilateral posterior uveitis, affecting both stromal choroid and retinal tissues. Retinal involvement is marked by extensive capillaritis and diffuse phlebitis, eventually progressing to extensive retinal atrophy over time [6,7]. Therapeutic management of BSCR poses challenges due to its unpredictable course. Clinically, BSCR presents in various forms, including primary progressive forms, chronic recurrent forms, and a self-limited type [8]. The unpredictable nature of the disease underscores the need for diverse therapeutic approaches. Understanding the pathophysiological mechanisms of BSCR is crucial for exploring novel therapeutic strategies in this otherwise unpredictable condition.

OCT-A provided intriguing insights into BSCR pathophysiology; microvascular characterization using OCT-A suggests chronic retinal ischemia in active BSCR, evident through diminished vascular density and perfusion at the 12-month follow-up. Interestingly, in eyes that transitioned to quiescence (A-I), both vascular density and perfusion tended to increase, suggesting that when inflammation is reduced and under control, capillary reperfusion occurs throughout the retina. The observed reversal of capillary “closure” during the active inflammation stage to near-normal values may have implications in preventing sustained retinal ischemia and subsequent irreversible retinal atrophy. Cross-sectional studies by other authors indicated a decrease in capillary density at the superficial capillary plexus in inactive BSCR compared with healthy subjects. Speculation arises that ischemia in this plexus might contribute to the damage of ganglion cells and their axons, potentially leading to macular thinning in BSCR [17]. As per previous findings [18], our study supports these observations, noting a significant decrease in vascular density in the full retina in BSCR patients compared with healthy controls.

Inflammation in the BSCR affects the retina and choroid in both a bifocal, and probably, independent manner. Notably, our study extends beyond the macular area, revealing that these microvascular changes are more pronounced in the inferonasal subfield, coinciding with more intense choroidal involvement in this region.

Roberts et al. found that BCVA eliminate negatively correlated with the vascular density of the SCP, DCP, and the whole retina in patients with BSCR [18]. In our study,

BCVA did not characterize any particular group nor was predictive of the inflammatory outcome (Table S1).

Our investigation reveals that specific abnormalities in the perifoveal superficial capillary network, particularly capillary looping, could serve as predictive indicators of short-term quiescence in BSCR. Previous studies by different authors utilizing OCT-A observed capillary loops in the macular microvasculature of BSCR patients, with varying frequencies of 88%, 58%, 58.3%, and 63.6% [12,17,19,20]. Additionally, Pohlmann et al. noted capillary irregularities in 53% of patients [19]. In our study, these two microvascular abnormalities exhibited a significant decrease in eyes that reached quiescence (A-I) at the 12-month timepoint. An opposite non-significant trend was observed in the A-A and I-I groups as compared to A-I, by increasing the proportion of eyes with capillary loops at 12 months. This could mean a potential underlying activity in some eyes, which might benefit from treatment, even if clinically judged as inactive.

De Carlo et al. speculate that these retinal microvascular changes may cause relative ischemia that could be pro-angiogenic, even in the absence of areas of no capillary perfusion [12]. This would agree with our study, where we have observed that when we reach quiescence, there is capillary reperfusion, and these microvascular abnormalities may reverse. These findings underscore the potential utility of monitoring capillary looping and irregularity in the perifoveal superficial capillary network through OCT-A as predictive markers of quiescence in BSCR.

ICG is essential to detect choroidal inflammation and to precisely know the number of choroidal spots (dark dots) [2]; however, in this study, we studied the number of spots observed in the UWF pseudocolor images, which may reflect more chronic choroidal foci than those revealed only via ICG. Conventional BSCR assessment has relied on typical fundusoscopic lesions as a benchmark for disease evaluation. The natural history of these lesions has been delineated, starting as a few, poorly defined, non-pigmented lesions primarily located in the inferior peripapillary region. As the disease advances, these lesions tend to become more widespread, larger, well-defined, pigmented, and ultimately atrophic [21,22]. We noted that achieving quiescence at the 12-month mark was more frequent in BSCR eyes with mild retinochoroidal involvement, characterized by three or fewer BSCR spots at baseline. Conversely, eyes with moderate retinochoroidal involvement, displaying between 4 and 20 spots, were more likely to remain active. These findings suggest that mild choroidal involvement is associated with better clinical outcomes, or that early intervention is perhaps the most effective strategy to interrupt the progression of most clinical BSCR forms.

Despite our investigation, no significant differences were identified in evolution time or systemic treatment modalities between A-I and A-A at the 12-month mark, suggesting that factors beyond those examined in our study might play a crucial role in determining outcomes. One potential influential factor not explored herein is the presence of *ERAP* genetic variants, in homozygosity or heterozygosity. Recent studies proposed that such genetic variations could impact the natural history of BSCR. The intricate interplay of these unknown variables underscores the need for further research to unravel the comprehensive landscape influencing BSCR outcomes [23].

The I-I subgroup was characterized by a longer evolution time, with lower inflammatory parameters and higher atrophy (AARI) at baseline, suggesting a possible burnt-out status. Whether additional immunomodulation could stop or reverse the observed vascular density decline in this presumed clinically inactive group needs further research.

Inflammatory activity in BSCR does tend to align with inflammatory signs in the retinal vasculature, as evidenced by FA [19]. Consistent with our study, eyes that achieved quiescence at 12 months (A-I) demonstrated a significant decrease in the average FA score. Another noteworthy observation involves the thickening of the temporal vascular arches (averaged thickened retinal index, ATRI), as depicted in the thickness map, serving as a valuable indicator of inflammatory activity. Some authors correlated this perivascular thickening with vasculitis in FA [24]; others deemed this perivascular thickening in OCT

a non-invasive biomarker of inflammation, correlating with MV, CMT, and even vitreous haze [25]. In our study, we employed high-resolution color all-retina thickness maps, processing and quantifying the data, revealing a significant decrease in the ATRI and an increase in the AARI in eyes that reached quiescence (A-I) at the 12-month mark. These findings underscore the potential of these indices as valuable markers for monitoring inflammatory activity and assessing treatment outcomes in BSCR. Despite an increase in VD and PI observed in active eyes after inactivation at 12 months, certain grade of atrophy was found in parallel (increase in AARI), which means that active inflammation may lead to permanent tissue damage and retinal atrophy if not promptly and adequately managed.

Structural OCT stands out as an excellent method for analyzing retinal layers, widely employed in studying macular edema and proving highly useful for assessing macular atrophy and photoreceptor disruption [2,22,26]. In our study, a higher MV at baseline emerged as a predictor, indicating a higher risk of remaining active at the 12-month follow-up. Active eyes (A-A) were further characterized by higher CMT and the presence of intraretinal fluid, aligning with previous reports of a high prevalence of macular edema in BSCR, reaching up to 63% [27]. Interestingly, at the nasal field, a typical location for BSCR spots, NRT and NV were also elevated in A-A, showing a significant decrease in those that transitioned to quiescence at 12 months (A-I). These findings highlight the utility of structural OCT in capturing critical parameters indicative of BSCR progression and treatment response in the fundus and nasal regions.

The disruption of the ellipsoid layer constitutes a significant contributor to visual loss in BSCR, reported in up to 33% of cases, with instances of reversibility noted after systemic treatment [26]. In our study, while no significant differences were identified at the macula level among subgroups, the inferonasal level displayed an increasing trend for ellipsoid disruption in A-A eyes and a decrease in A-I eyes. Parallel findings from Keane et al. demonstrated a generalized disruption of the ellipsoid layer in 54% of BSCR eyes at the nasal extramacular level. This underscores the importance of OCT imaging beyond the macula, suggesting that structural changes may manifest outside the macula even when no observable alterations are evident at the macular level [28].

5. Conclusions

In conclusion, our study revealed a widespread augmentation in vascular density and perfusion at the superficial capillary retinal plexus, particularly pronounced in the inferonasal field, following the inactivation of BSCR. Additionally, the presence of perifoveal capillary looping demonstrated potential as a predictive factor for achieving effective short-term inflammatory control. We must acknowledge that further investigation and external validation with a larger patient cohort are imperative to draw more definitive and compelling conclusions.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines12102414/s1>, Table S1: Demographics, previous and ongoing treatments, and visual acuity in Birdshot chorioretinitis with different activity outcomes. Table S2: Quantitative characterizing microvascular indices in 6 × 6 frame OCT-A (superficial capillary plexus) at the fundus field of Birdshot chorioretinitis with different activity outcomes. Table S3: Quantitative characterizing microvascular indices in 6 × 6 frame OCT-A (superficial capillary plexus) at the superonasal field of Birdshot chorioretinitis with different activity outcomes. Table S4: Ultra-WideField® spots' features characterize Birdshot chorioretinitis eyes with different activity outcomes.

Author Contributions: Conceptualization, A.A. and V.L.; methodology, A.M.-U., A.R. and M.D.-B.; formal analysis, V.L.; writing—original draft preparation, A.M.-U., writing—review and editing, V.L., A.M.-U. and M.S.-d.-I.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of “Comité de ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínic de Barcelona”, HCB/2020/0472, October 2020.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Materials, further inquiries can be directed to the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Pagnoux, C.; Mahr, A.; Aouba, A.; Bérezné, A.; Monnet, D.; Cohen, P.; Levinson, R.D.; Brézin, A.P.; Guillevin, L. Extraocular Manifestations of Birdshot Chorioretinopathy in 118 French Patients. *Presse Med.* **2010**, *39*, e97–e102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bousquet, E.; Duraffour, P.; Debillon, L.; Somisetty, S.; Monnet, D.; Brézin, A.P. Birdshot Chorioretinopathy: A Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4772. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Levinson, R.D.; Rajalingam, R.; Park, M.S.; Reed, E.F.; Gjertson, D.W.; Kappel, P.J.; See, R.F.; Rao, N.A.; Holland, G.N. Human Leukocyte Antigen A29 Subtypes Associated with Birdshot Retinochoroidopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **2004**, *138*, 631–634. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Brézin, A.P.; Monnet, D.; Cohen, J.H.M.; Levinson, R.D. HLA-A29 and Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2011**, *19*, 397–400. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Herbort, C.P.; Pavésio, C.; LeHoang, P.; Bodaghi, B.; Fardeau, C.; Kestelyn, P.; Neri, P.; Papadia, M. Why Birdshot Retinochoroiditis Should Rather Be Called “HLA-A29 Uveitis”? *Br. J. Ophthalmol.* **2017**, *101*, 851–855. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Monnet, D.; Brézin, A.P. Birdshot Chorioretinopathy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **2006**, *17*, 545–550. [\[CrossRef\]](#)
- The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Birdshot Chorioretinitis. *Am. J. Ophthalmol.* **2021**, *228*, 65–71. [\[CrossRef\]](#)
- Lages, V.; Skvortsova, N.; Jeannin, B.; Gasc, A.; Herbort, C.P. Low-Grade “Benign” Birdshot Retinochoroiditis: Prevalence and Characteristics. *Int. Ophthalmol.* **2019**, *39*, 2111–2120. [\[CrossRef\]](#)
- Gordon, L.K.; Goldhardt, R.; Holland, G.N.; Yu, F.; Levinson, R.D. Standardized Visual Field Assessment for Patients with Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2006**, *14*, 325–332. [\[CrossRef\]](#)
- Thorne, J.E.; Jabs, D.A.; Kedhar, S.R.; Peters, G.B.; Dunn, J.P. Loss of Visual Field Among Patients with Birdshot Chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **2008**, *145*, 23–28.e2. [\[CrossRef\]](#)
- Holder, G.E.; Robson, A.G.; Pavesio, C.; Graham, E.M. Electrophysiological Characterisation and Monitoring in the Management of Birdshot Chorioretinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **2005**, *89*, 709–718. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- De Carlo, T.E.; Bonini Filho, M.A.; Adhi, M.; Duker, J.S. Retinal and Choroidal Vasculature in Birdshot Chorioretinopathy Analyzed Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* **2015**, *35*, 2392–2399. [\[CrossRef\]](#)
- Böni, C.; Thorne, J.E.; Spaide, R.F.; Ostheimer, T.A.; Sarraf, D.; Levinson, R.D.; Goldstein, D.A.; Rifkin, L.M.; Vitale, A.T.; Jaffe, G.J.; et al. Multimodal Imaging of the Disease Progression of Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2017**, *25*, 185–187.
- Levinson, R.D.; Brezin, A.; Rothova, A.; Accorinti, M.; Holland, G.N. Research Criteria for the Diagnosis of Birdshot Chorioretinopathy: Results of an International Consensus Conference. *Am. J. Ophthalmol.* **2006**, *141*, 185–187. [\[CrossRef\]](#)
- Tugal-Tutkun, I.; Herbort, C.P.; Khairallah, M.; Allegri, P.; Biziorek, B.; Bodaghi, B.; Bouchenaki, N.; Cimino, L.; Fardeau, C.; Gupta, A.; et al. Scoring of Dual Fluorescein and ICG Inflammatory Angiographic Signs for the Grading of Posterior Segment Inflammation (Dual Fluorescein and ICG Angiographic Scoring System for Uveitis). *Int. Ophthalmol.* **2010**, *30*, 539–552. [\[CrossRef\]](#)
- Llorenç, V.; Serrano, A.R.; Mesquida, M.; Lin, P.; Esquinas, C.; Sainz-de-la-Maza, M.; Metea, C.; Bosch, A.; Calvo, M.; Balter, A.; et al. Swept-Source Optical Coherence Tomography Objective Composite Activity Score for Uveitis. *Acta Ophthalmol.* **2021**, *99*, 756–764. [\[CrossRef\]](#)
- Pichi, F.; Lembo, A.; Nucci, P.; Neri, P. Optical Coherence Tomography Angiography in Birdshot Chorioretinopathy. *Eur. J. Ophthalmol.* **2023**, *34*, 781–788. [\[CrossRef\]](#)
- Roberts, P.K.; Nesper, P.L.; Goldstein, D.A.; Fawzi, A.A. Retinal Capillary Density in Patients with Birdshot Chorioretinopathy. *Retina* **2018**, *38*, 387–394. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pohlmann, D.; Macedo, S.; Stübiger, N.; Pleyer, U.; Jousen, A.M.; Winterhalter, S. Multimodal Imaging in Birdshot Retinochoroiditis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2017**, *25*, 621–632. [\[CrossRef\]](#)
- Forte, R.; Saleh, M.; Aptel, F.; Chiquet, C. Evaluation of Photoreceptors, Retinal Capillary Plexuses, and Choriocapillaris in Patients With Birdshot Chorioretinopathy. *Retina* **2020**, *40*, 977–988. [\[CrossRef\]](#)
- Monnet, D.; Brézin, A.P.; Holland, G.N.; Yu, F.; Mahr, A.; Gordon, L.K.; Levinson, R.D. Longitudinal Cohort Study of Patients with Birdshot Chorioretinopathy. I. Baseline Clinical Characteristics. *Am. J. Ophthalmol.* **2006**, *141*, 135–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Minos, E.; Barry, R.J.; Southworth, S.; Folkard, A.; Murray, P.I.; Duker, J.S.; Keane, P.A.; Denniston, A.K. Birdshot Chorioretinopathy: Current Knowledge and New Concepts in Pathophysiology, Diagnosis, Monitoring and Treatment. *Orphanet J. Rare Dis.* **2016**, *11*, 61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

23. Kuiper, J.J.W.; Van Setten, J.; Ripke, S.; Van 'T Slot, R.; Mulder, F.; Missotten, T.; Baarsma, G.S.; Francioli, L.C.; Pulit, S.L.; De Kovel, C.G.F.; et al. A Genome-Wide Association Study Identifies a Functional ERAP2 Haplotype Associated with Birdshot Chorioretinopathy. *Hum. Mol. Genet.* **2014**, *23*, 6081–6087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Knickelbein, J.E.; Tucker, W.; Kodati, S.; Akanda, M.; Sen, H.N. Non-Invasive Method of Monitoring Retinal Vasculitis in Patients with Birdshot Chorioretinopathy Using Optical Coherence Tomography. *Br. J. Ophthalmol.* **2018**, *102*, 815–820. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Thomas, A.S.; Hatef, A.L.; Stinnett, S.S.; Keenan, R.T.; Jaffe, G.J. Perivascular Thickening on Optical Coherence Tomography as a Marker of Inflammation in Birdshot Retinochoroiditis. *Retina* **2019**, *39*, 956–963. [[CrossRef](#)]
26. Teussink, M.M.; Huis in het Veld, P.I.; de Vries, L.A.M.; Hoyng, C.B.; Klevering, B.J.; Theelen, T. Multimodal Imaging of the Disease Progression of Birdshot Chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* **2016**, *94*, 815–823. [[CrossRef](#)]
27. Rothova, A.; Berendschot, T.T.J.M.; Probst, K.; Van Kooij, B.; Baarsma, G.S. Birdshot Chorioretinopathy: Long-Term Manifestations and Visual Prognosis. *Ophthalmology* **2004**, *111*, 954–959. [[CrossRef](#)]
28. Keane, P.A.; Allie, M.; Turner, S.J.; Southworth, H.S.; Sadda, S.R.; Murray, P.I.; Denniston, A.K. Characterization of Birdshot Chorioretinopathy Using Extramacular Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol.* **2013**, *131*, 341–350. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5

DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

La malaltia de Birdshot constitueix un desafiament significatiu en oftalmologia a causa de la seva naturalesa inflamatòria crònica i el seu impacte potencial devastador de la funció visual. Aquesta tesi doctoral ha intentat proporcionar una anàlisi exhaustiva dels marcadors clínics de la progressió de la malaltia a curt termini i les potencials estratègies de monitoratge mitjançant tècniques d'imatge multimodal no invasives. Amb aquesta anàlisi, s'ha pogut observar que, alguns marcadors podrien estar associats a malaltia activa i tindrien un valor predictiu sobre la seva evolució.

Aquesta malaltia és una patologia complexa de monitorar a causa de la inflamació de base, sovint silenciosa, que presenten aquests pacients. Actualment, no disposem de cap prova complementària única, factible, quantitativa i objectiva que permeti avaluar de manera global l'estat de la malaltia i discriminar si el pacient està actiu o inactiu a fi d'iniciar o modificar el tractament. Els estudis recents sobre la BCR han ressaltat la importància de les tècniques d'imatge multimodal avançades per a un monitoratge més acurat i poder predir la resposta al tractament. El desenvolupament de biomarcadors no invasius és crucial per millorar la pràctica clínica diària.

El temps d'evolució de la BCR juga un paper crucial en el pronòstic, ja que la inflamació persistent condueix a l'atròfia corioretinal i, en conseqüència, a la pèrdua de funció visual. No obstant això, no hi ha evidència clara de com ni quan la immunomodulació sistèmica pot interrompre la història natural de la malaltia. A més, s'ha calculat que entre un 10 i un 20% dels pacients amb BCR tenen una evolució autolimitada i probablement no necessiten immunomodulació sistèmica (115). Aquest fet destaca la necessitat de personalitzar el tractament en funció del fenotip individual.

Pel que fa al nostre estudi, no hem trobat cap associació estadísticament significativa entre l'ús d'immunomoduladors sistèmics (clàssics o biològics) i la situació clínica (activa o inactiva). En canvi, sí que hem detectat diferències significatives en la dosi acumulada de prednisona: els pacients actius, comparats amb els inactius, presenten dosis més elevades.

En la mateixa línia, en el grup d'ulls que als 12 mesos encara continuen actius (A-A), la dosi acumulada de prednisona també es manté significativament més alta tant abans de la visita basal com durant el seguiment.

El fet de no trobar diferències en l'ús d'immunomoduladors sistèmics podria deure's al fet que, sobretot els biològics, s'acostumen a mantenir durant un mínim de dos anys encara que la malaltia s'hagi aparentment inactivat abans. Per tant, en el seguiment de 12 mesos, hi pot haver ulls classificats com a inactius que encara estan amb immunomodulació sistèmica. Aquesta observació subratlla la importància de considerar la durada del tractament a l'hora d'interpretar els resultats.

Per altra banda, aquests resultats donen suport a la hipòtesi que hi ha diversos fenotips de BCR, cadascun amb la seva història natural i, en conseqüència, amb diferents requisits terapèutics (115). És possible que alguns ulls progressin tot i rebre una immunomodulació sistèmica a priori adequada, atès que s'han trobat biomarcadors d'inflamació sistèmica elevats en pacients clínicament inactius (31). La identificació de biomarcadors predictius de resposta al tractament és, per tant, una àrea d'investigació prioritària per millorar el maneig personalitzat de la BCR.

Pel que fa al tractament local intravítri amb corticoides (dexametasona 0,7 mg), no hem observat diferències entre els ulls actius i inactius de forma global. No obstant això, en el grup d'ulls actius que arriben inactius als 12 mesos (A-I), la quantitat d'implants de dexametasona va ser superior, tant abans de la visita basal com durant l'estudi. Això indica que un tractament local més intens pot contribuir a la reducció de l'activitat inflamatòria en determinats casos.

Tradicionalment, l'avaluació de la BCR, s'ha basat en l'observació dels *spots* o lesions fundoscòpiques típiques com a paràmetre de referència per a monitorar la malaltia. La història natural d'aquestes lesions comença amb poques lesions mal definides i sense pigmentació, situades principalment a la regió peripapil·lar inferior. A mesura que la malaltia progressa, aquestes lesions s'estenen pel fons de l'ull, augmenten de mida, es tornen més definides,

es pigmenten i, finalment, s'atrofien (5,11). De fet, Monnet et al. (2006) va suggerir que la pigmentació creixent d'aquests *spots* podia ser l'únic marcador útil de progressió de la malaltia (5). A més, recentment, s'ha demostrat que, quan aquestes lesions ja són visibles al fons de l'ull, la BCR es troba en una fase avançada, i per tant no ha estat diagnosticada en estadi precoç (44).

En el nostre estudi, vàrem mesurar la quantitat, mida i la pigmentació de les lesions de BCR en cada ull. Els pacients actius presentaven, de manera significativa, un nombre de lesions entre 4 i 20, i de mida mitjana, en comparació amb els ulls inactius. Igualment, els ulls del grup A-A també mostraven entre 4 i 20 lesions i cap d'ells ≤ 3 . En contrast, en els ulls que romanen inactius als 12 mesos (I-I) s'observa la tendència a presentar > 20 lesions, de mida gran i més pigmentades. Cal dir que en aquest grup estan els ulls amb més cronicitat i *burn out*. Per tant, aquests resultats confirmen que a mesura que la malaltia progressa, el nombre de lesions augmenta, creixen en mida, es pigmenten i finalment s'atrofien.

A més, segons l'anàlisi multivariant (PLS-DA), aconseguir la quiescència als 12 mesos és més freqüent en ulls amb afectació retinocoroidal lleu (≤ 3 lesions en el moment basal). Aquesta troballa suggereix que una afectació inicial poc extensa, afavoreix millors resultats clínics i, que una intervenció precoç pot ser la millor estratègia per frenar la progressió en la majoria de les formes clíniques de la BCR.

A la literatura ja s'ha suggerit que, tot i que la retina com la coroides es poden afectar de manera simultània, ambdues semblen independent, i no una conseqüència directa l'una de l'altra. Així, l'afectació coroidal estromal precoç observada amb el verd d'indocianina seria subclínica i no es detectaria al fons de l'ull, mentre que l'afectació retinocoroidal, visible al fons de l'ull, correspondria a les lesions típiques de BCR (44).

L'ús de la imatge multimodal en aquesta tesi doctoral ha permès aportar evidències que ajuden a caracteritzar i monitorar de manera no invasiva aquesta entitat inflamatòria crònica, tant pel que fa a l'evolució estructural com a les alteracions microvasculars i a possibles

biomarcadors d'activitat.

Diversos estudis han demostrat que la imatge multimodal pot detectar alteracions subtils a la retina i a la coroides (67,68). No obstant això, hi ha una manca d'estudis prospectius i multicèntrics que amplii la mostra de pacients i aprofundeixin en la fisiopatologia de la BCR.

Les lesions de BCR, situades sobretot al pol posterior, mostren una especial predilecció per la regió nasal del fons de l'ull. Per aquest motiu, la present tesi inclou un enfocament d'adquisició d'imatges que va més enllà del pol posterior, analitzant també la zona nasal-inferior. Aquesta estratègia ens permet obtenir informació addicional sobre les alteracions microvasculars i estructurals en àrees que, a la pràctica clínica, són poc estudiades.

Pel que fa a l'estudi adreçat a la part estructural de la retina i la coroides, aquesta es basa principalment en l'OCT estructural (*B-scan*).

Al nostre treball, hem observat que els ulls actius presenten significativament un gruix i un volum retinal més elevats, tant a la màcula com a la regió nasal-inferior. A més d'un índex promig d'engruiximent retinal més elevat a la regió macular. Concretament, a l'anàlisi multivariant (PDLS-DA), els ulls amb un volum macular més alt, un índex promig d'engruiximent retinal superior i un gruix retinal nasal augmentat eren independents propens a ser clínicament actius. Així mateix, hem observat que, un volum macular elevat en la visita basal podria predir activitat als 12 mesos. Aquests resultats reforcen la importància dels biomarcadors estructurals com a eines predictives.

Els resultats obtinguts són concordants amb la literatura prèvia, on diversos autors han suggerit que l'engruiximent perivascular observat en l'OCT macular pot actuar com a biomarcador d'activitat, en correlacionar-se positivament amb el volum macular (73). També, sèries àmplies de pacients observen que, entre un 63% i un 84% dels ulls presenten un augment de gruix macular (edema macular), sense discriminar clarament entre estadi actius o inactius (4,10).

D'altra banda, l'índex promig d'atròfia retinal s'incrementa significativament en els pacients inactius i en els ulls del grup I-I, reflectint així la fase final de la malaltia, quan apareix una pèrdua funcional derivada de l'aprimament retinal en general, i macular en particular (77).

Quant a les adquisicions extramaculars d'OCT estructurals, de manera interessant, també hem detectat un engruiximent retinal inferonasal significativament més alt en pacients actius respecte a els inactius, la qual cosa té sentit atesa la localització típica de les lesions de BCR. De fet, en els ulls que s'inactiven als 12 mesos, aquest engruiximent disminueix de manera significativa. Kean et al. han estudiat també la regió nasal-inferior, observant un aprimament o desorganització de les capes retinals en el 25% dels pacients (38), fet que posa de manifest la rellevància d'estudiar àrees fora de la màcula en aquesta malaltia. A més, també van observar la disrupció focal de la unió dels segments interns-externs dels fotoreceptors (IS/OS) en un 67% dels pacients, i una pèrdua generalitzada d'aquesta unió IS/OS en un 50% dels casos, justament a la zona nasal.

Tot i que en el nostre estudi no hem apreciat diferències significatives pel que fa a la capa d'el·lipsoïdes a la màcula en actius en comparació amb inactius ni entre els 3 subgrups, el grup d'ulls inactius o el subgrup I-I presenta un major nombre d'ulls (74%) amb aquesta capa danyada.

Concretament a la regió inferonasal, en el subgrup d'ulls actius que romanen actius al final del seguiment, sí que vam veure una tendència estadística a la seva disrupció als 12 mesos.

Segons la literatura, la disrupció de la capa d'el·lipsoïde s'ha associat a la pèrdua visual fins en un 33% dels casos, i amb alguns exemples de reversibilitat després de rebre el tractament sistèmic (67). El dany irreversible a la retina externa sembla que és la principal causa d'aprimament macular en els estadis més avançats (77).

Respecte a la coroides, no hem observat diferències rellevants en el seu gruix (avaluat amb la tècnica d'*enhanced depth imaging*) entre els ulls actius i inactius, ni tampoc entre els diferents subgrups evolutius, malgrat que s'hi ha detectat una notable variabilitat interindividual. Això indica que, probablement, el gruix coroidal no és un biomarcador prou sensible per mesurar inflamació activa en aquesta malaltia.

En concordança amb aquests resultats, Garcia-Garcia et al. tampoc van trobar diferències significatives en el gruix coroidal, mesurat basalment i als 12 mesos, en pacients amb BCR en comparació amb controls, si bé van observar que, de manera paradoxal, inicialment, tant la coroides com la retina eren més primes en els pacients amb BCR (71). Altres autors, en

canvi, descriuen en comparació amb controls sans, una correlació positiva entre la duració de la malaltia i l'aprimament progressiu de la coroides durant un seguiment de 3 anys (70).

L'angiografia amb fluoresceïna és una prova fonamental en el monitoratge de la vasculitis retinal que caracteritza aquesta patologia. La vasculitis retinal i la posterior oclusió capil·lar i capil·laropatia perifoveal, que presenten sovint aquests pacients, contribueix a les alteracions estructurals i funcionals.

En el nostre estudi, vam registrar un descens significatiu de la puntuació angiogràfica (basada en l'escala ASUWOG) en els pacients inactius en comparació amb els actius i en el subgrup d'ulls que s'inactivaven als 12 mesos. A més, vam detectar una correlació (Spearman's) moderada positiva entre la puntuació angiogràfica i diversos biomarcadors estructurals de l'OCT relacionats amb l'augment del gruix retinal a la màcula i a la retina (volum macular, ATRI), així com als subcamps nasals (gruix retinal nasal). Els ulls actius mostraven un índex promig d'engruiximent retinal clarament més alt, fortament correlacionat amb el volum macular, el gruix retinal nasal i la puntuació angiogràfica. Tal com descriu la literatura, un engruiximent perivascular més gran observat a l'OCT s'associa de manera significativa amb fuga vascular retinal a l'angiografia, el gruix macular central i el volum macular total a l'OCT en pacients amb BCR (72,73). A més, s'ha apuntat que el patró de "fuga vascular retinal perineural contigua" (fuga de paret vascular de les grans venes de les arcades) a l'angiografia amb fluoresceïna presenta un valor predictiu del 82,2% per al diagnòstic de BCR, essent menys freqüent en altres uveïtis posteriors o vasculitis retinals primàries (117). De fet, alguns autors han suggerit que el calibre vascular de les venes podria ser un bon marcador no invasiu per al monitoratge de la BCR (52).

Pel que fa a la caracterització microvascular mitjançant angiografia per OCT, es destaca l'anàlisi quantitativa del plexe capil·lar superficial. Cal assenyalar que no existeix encara una base normativa per a la densitat vascular o l'índex de perfusió en subjecte sans, fet que dificulta la interpretació absoluta dels resultats.

Aquest treball ha proporcionat informació molt interessant sobre la fisiopatologia de la BCR a través de la quantificació de paràmetres com la densitat i la perfusió vascular. Les

nostres observacions suggereixen que, en el subgrup d'ulls A-I, tant la densitat com la perfusió vascular tendeixen a augmentar en tots els subcamps estudiats, especialment a la regió inferonasal, als 12 mesos. Aquesta millora contrasta amb els subgrups A-A i I-I, on tant la densitat com la perfusió vascular disminueixen als 12 mesos, fet que indica que, quan la inflamació es redueix i es controla, es produeix una reperfusió capil·lar a tota la retina. Ara bé, si comparem, de manera transversal, els ulls actius amb els inactius, els primers mostren una densitat i una perfusió vascular lleugerament més elevada, tot i que sense assolir la significació estadística.

Això es pot deure al fet que, en aquest grup d'ulls actius de manera global, es troben els ulls que s'inactivaran als 12 mesos (A-I) i els que no ho assoliran (A-A), mentre que els ulls inactius ja tenen un compromís microvascular basal, que es continuarà accentuant amb el seguiment. A més, això concorda amb que en el grup d'ulls A-A, a la visita basal, també presenten significativament una major densitat i perfusió vascular, especialment a la regió inferonasal.

Aquest conjunt de resultats suggereixen la presència d'un tancament capil·lar crònic en els ulls actius durant la fase d'inflamació, que es pot reperfondre quan l'ull assoleix la quiescència.

Estudis transversals d'altres autors, han comprovat que hi ha una disminució de la densitat vascular en els plexes capil·lars superficial, profund i, fins i tot a la retina completa, en la BCR activa, en comparació amb subjectes sans. Suggestint que, la inflamació i subseqüent tancament capil·lar no afecta a un plexe capil·lar en concret, sinó a totes les capes de la retina (51). Això reforça la hipòtesi que la isquèmia crònica contribueix a la lesió de les cèl·lules ganglionars i dels seus axons (altament dependents d'oxigen), i podria afavorir l'aprimament retinal en la BCR (77).

A més, aquesta isquèmia retinal crònica es manifesta clínicament en zones de no perfusió capil·lar i telangiectàsies perifèriques, descrites recentment amb tècniques d'angiografia de camp ultra ampli en aquests pacients (80).

Finalment, en el nostre treball, la reperfusió va ser especialment notòria a la regió inferonasal, un fet que subratlla, una vegada més, la predilecció de la BCR per aquesta zona, tant a nivell retinal com coroidal.

Respecte a la zona avascular foveal, no hem trobat diferències significatives (diàmetre, perímetre o àrea) entre ulls actius i inactius ni entre els diferents subgrups evolutius. A la literatura, hi ha estudis que tampoc no han detectat diferències en aquesta zona, argumentant que, com que no conté capil·lars, podria ser menys susceptible a la vasculitis retinal (51). En canvi, altres autors, han observat una ampliació significativa de l'àrea avascular foveal en pacients amb BCR aparentment inactius, comparats amb controls sans (77). Aquest aspecte, per tant, continua sent controvertit i mereix més recerca.

Pel que fa als paràmetres microvasculars qualitius, la literatura descriu diversos canvis en els capil·lars perifoveals. La nostra investigació suggereix que algunes alteracions específiques del plexe capil·lar superficial perifoveal, especialment els *loops* capil·lars, poden actuar com a indicadors predictius de quiescència a curt termini en la BCR. A l'anàlisi transversal ja vam evidenciar que la presència de *loops* vasculars era significativament més alta en els ulls actius que en els inactius. En el subgrup d'ulls actius que assoleixen la quiescència als 12 mesos, vam observar una regressió dels *loops* perifoveals i una millora de la irregularitat capil·lar perifoveal, de forma significativa. Curiosament, també es va detectar una tendència en els subgrups A-A i I-I, a l'augment de la proporció de *loops* perifoveals encara que no significativa. Això podria indicar una possible activitat subclínica en aquests ulls, que potser es podrien beneficiar de tractament, inclús en els ulls aparentment inactius.

Diversos estudis han detectat aquests *loops* perifoveals en un 60% - 88% dels pacients amb BCR (77,79,92). També s'han relacionat aquests canvis microvasculars amb la durada de la malaltia, de manera que a més anys d'evolució, major és la freqüència o intensitat d'aquestes alteracions (67). De Carlo et al. han especulat que aquests canvis podrien ser fruit d'una isquèmia perifoveal amb un potencial proangiogènic (74). Això es correspon amb els nostres resultats, ja que, en aconseguir controlar la inflamació, s'observa una reperfusió vascular, una regressió de *loops* i una millora en la irregularitat capil·lar.

Aquests estudis presenten les següents limitacions:

- 1 Mida mostral: la malaltia de Birdshot és una malaltia poc freqüent, tot i tenir una mostra de 60 ulls, això pot minvar la potència estadística i dificulta l'extrapolació a la població general amb BCR.

- 2 Col·linealitat de variables: l'anàlisi estadística es complica en tractar moltes variables interrelacionades sense una mostra prou àmplia. Encara que l'ús d'eines multivariants (com la PLS-DA) pugui compensar-ho parcialment, calent estudis més grans o que repliquin les nostres troballes per consolidar-ne els resultats.
- 3 Durada del seguiment: El període de 12 mesos pot ser insuficient per observar plenament canvis estructurals i funcionals a llarg termini.
- 4 La manca d'una eina única i objectivable per a la classificació d'un ull en estadi actiu o inactiu de BCR. La subjectivitat en la classificació d'activitat i el fet de basar-nos en diversos paràmetres clínics fa que els resultats no siguin tan robusts.
- 5 Limitacions tècniques de l'angiografia per OCT: L'àrea d'escaneig restringit a 3x3 mm i 6x6 mm del present estudi quan es va fer l'adquisició de dades. Actualment, es disposa de camps més amplis de 8x8 mm i de 12x12 mm, encara que no suficients i sense possibilitat de quantificar. Caldrien camps ultra ampli per a un millor estudi microvascular.
- 6 L'absència d'una base normativa dels paràmetres quantitatius de l'angiografia per OCT en persones sanes. A més, la manca d'un grup control sa pot dificultar la interpretació dels resultats.
- 7 Artefactes de segmentació: especialment en ulls amb fluid intraretinal o alteracions retinals lleus, que poden afectar el càlcul de la densitat i perfusió vascular.
- 8 La manca de la realització d'angiografia amb verd d'indocianina en tots els pacients de l'estudi, ja que no estava disponible en el moment de dur-lo a terme.
- 9 Aplicabilitat clínica: Malgrat els resultats prometedors observats en el present estudi, els índexs proposats (AARI, ATRI, densitat o perfusió vascular a la regió infero-nasal) encara no s'han incorporat de manera rutinària en la pràctica clínica. És necessari un major consens i nous estudis probablement multicèntrics per a validar-los com a paràmetres estàndard per al monitoratge de la malaltia de BCR.

En conjunt, aquestes limitacions plantegen la necessitat de dissenyar estudis amb mostres més grans, amb seguiments prolongats i grups de comparació (controls sans) per millorar la robustesa dels resultats. Tot i això, les troballes presents en aquest treball són valuoses per aprofundir en la comprensió i monitoratge de la malaltia de BCR.

El nostre enfocament d'avaluació extramacular, especialment de la regió nasal-inferior, diferencia el nostre estudi de molts treballs anteriors que s'han centrat principalment al pol posterior. Aquesta perspectiva més àmplia pot proporcionar una comprensió més completa de la patogènesi i la progressió de la BCR.

Les futures línies d'investigació sorgides arran de la nostra recerca podrien ser:

- » Investigació sobre la patogènesi de la BCR: més estudis a nivell molecular i cel·lular podrien aprofundir en els mecanismes que condueixen als canvis microvasculars i estructurals, ajudant a identificar nous objectius terapèutics per a la malaltia.
- » Estudi de la resposta terapèutica: es podrien dissenyar estudis que comparin diferents estratègies terapèutiques sistèmiques i locals, i que examinin la seva influència en els biomarcadors d'activitat amb l'objectiu de determinar quins són més eficaços en revertir els canvis detectats per imatge.
- » Estudi de biomarcadors sèrics o genètics: realitzar estudis on es puguin identificar diferents subgrups de pacients amb diferents perfils de risc i requisits terapèutics. Aquesta aproximació permetria avançar cap a una medicina més personalitzada en el maneig de la BCR, optimitzant els resultats terapèutics i reduint els efectes adversos innecessaris.

6

CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

1. És fonamental el monitoratge acurat de la malaltia de Birdshot: Aquest treball aprofundeix en la comprensió de les alteracions microvasculars i estructurals d'aquesta patologia. La detecció precoç de canvis microvasculars retinals i el seu control adequat poden ser cabdals per prevenir canvis estructurals i aconseguir una estabilitat duradora de la funció visual.
2. El paper essencial de la imatge multimodal en el seguiment de la malaltia: La combinació de diverses tècniques proporciona una visió més precisa i completa de la progressió de la malaltia. Les nostres troballes suggereixen que l'avaluació de les lesions fundoscòpiques, juntament amb paràmetres estructurals d'OCT i alteracions microvasculars detectades per angiografia per OCT, pot millorar la detecció d'activitat de la malaltia i proporcionar biomarcadors predictius de quiescència.
3. Biomarcadors estructurals de tomografia de coherència òptica: L'anàlisi d'imatges en color en *face* introdueix els índexs promig d'engruiximent retinal i d'atròfia retinal. Aquests paràmetres aporten una forma quantificable de la presència de gruix o atròfia retinal, correlacionant-se amb l'activitat inflamatòria.
4. Adquisicions d'imatges fora de la màcula: L'estudi del subcamp inferonasal ha demostrat ser útil per conèixer millor la malaltia. Els resultats quantitatius microvasculars obtinguts en aquest treball han estat especialment significatius en aquesta zona.
5. Validesa de l'angiografia per tomografia de coherència òptica per monitorar l'activitat: La densitat vascular i els índexs de perfusió augmenten en tots els subcamps, especialment en el inferonasal, després de la quiescència en els ulls que passen d'una fase activa a inactiva als 12 mesos. Això indica una reperfusió capil·lar un cop la inflamació es controla. Això suggereix que el monitoratge precoç i freqüent amb aquesta tècnica podria ajudar a estratificar millor els pacients i guiar decisions terapèutiques abans no s'estableixi un dany retinal irreversible.
6. Predictors de quiescència: Els *loops* capil·lars perifoveals en el plexe capil·lar superficial i presentar 3 o menys lesions de Birdshot al fons de l'ull, són predictors potencials de quiescència a curt termini en ulls amb Birdshot actiu.
7. Implicacions terapèutiques: Els ulls actius han mostrat la bona resposta a tractaments sistèmics i/o locals, amb una reducció de la puntuació angiogràfica i de l'engruiximent retinal. Aquest control intensiu de la inflamació afavoreix la regressió de les anomalies microvasculars i pot prevenir la progressió cap a l'atròfia retinal.
8. Contribució a futures línies d'investigació: aquest treball obre la porta a ampliar l'ús de mesures objectives com a possibles *endpoints* per futurs estudis, afavorint una millor valoració i monitoratge de la Birdshot.

7

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ryan SJ, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1980 Jan;89(1):31-45. doi: 10.1016/0002-9394(80)90226-3.
2. Gass JD. Vitiliginous chorioretinitis. *Arch Ophthalmol.* 1981 Oct;99(10):1778-87. doi: 10.1001/archophth.1981.03930020652006.
3. Oosterhuis JA, Baarsma GS, Polak BC. Birdshot chorioretinopathy - vitiliginous chorioretinitis. *Int Ophthalmol.* 1982 Nov;5(3):137-44. doi: 10.1007/BF00149142.
4. Priem HA, Oosterhuis JA. Birdshot chorioretinopathy: clinical characteristics and evolution. *Br J Ophthalmol.* 1988 Sep;72(9):646-59. doi: 10.1136/bjo.72.9.646.
5. Monnet D, Brézin AP, Holland GN, Yu F, Mahr A, Gordon LK et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline clinical characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1):135-42.
6. Shah KH, Levinson RD, Yu F, Goldhardt R, Gordon LK, Gonzales CR, et al. Birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol.* 2005 Nov-Dec;50(6):519-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.08.004.
7. Brézin AP, Monnet D, Cohen JH, Levinson RD. HLA-A29 and birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Dec;19(6):397-400. doi: 10.3109/09273948.2011.619295.
8. Pagnoux C, Mahr A, Aouba A, Bérezné A, Monnet D, Cohen P et al. Extraocular manifestations of birdshot chorioretinopathy in 118 French patients. *Presse Med.* 2010 May;39(5):e97-e102. doi:10.1016/j.lpm.2009.12.005.
9. Monnet D, Brézin AP. Birdshot chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006 Dec;17(6):545-50. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280109479.
10. Rothova A, Berendschot TT, Probst K, van Kooij B, Baarsma GS. Birdshot chorioretinopathy: long-term manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology.* 2004 May;111(5):954-9. doi: 10.1016/j.optha.2003.09.031.
11. Minos E, Barry RJ, Southworth S, Folkard A, Murray PI, Duker JS, et al. Birdshot chorioretinopathy: current knowledge and new concepts in pathophysiology, diagnosis, monitoring and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 May 12;11(1):61. doi: 10.1186/s13023-016-0429-8.
12. Faia LJ. Gender differences in birdshot chorioretinopathy and the white dot syndromes: do they exist? *J Ophthalmol.* 2014;2014:146768. doi: 10.1155/2014/146768.
13. LeHoang P, Ozdemir N, Benhamou A, Tabary T, Edelson C, Betuel H et al. HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1992 Jan 15;113(1):33-5. doi: 10.1016/s0002-9394(14)75749-6.
14. Lee J, Smith WM, Goldstein DA. Birdshot chorioretinopathy presenting in a teenager. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Jul 3;19:100807. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100807.

15. Gasch AT, Smith JA, Whitcup SM. Birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999 Feb;83(2):241-9. doi: 10.1136/bjo.83.2.241.
16. Barondes MJ, Fastenberg DM, Schwartz PL, Rosen DA. Peripheral retinal neovascularization in birdshot retinochoroidopathy. *Ann Ophthalmol*. 1989 Aug;21(8):306-8.
17. Saito W, Yamamoto S, Mitamura Y, Takeuchi S. Birdshot chorioretinopathy--a case report and a case study in Japanese patients. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002 Apr;106(4):229-35. Japanese.
18. Trinh L, Bodaghi B, Fardeau C, Monin C, Labetoulle M, Soubrane G, et al. Clinical features, treatment methods, and evolution of birdshot chorioretinopathy in 5 different families. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1042-7, 1047.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.035.
19. Fich M, Rosenberg T. Birdshot retinochoroidopathy in monozygotic twins. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992 Oct;70(5):693-7. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02155.x.
20. 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 Aug;94(2):147-58. doi: 10.1016/0002-9394(82)90069-1.
21. Baarsma GS, Priem HA, Kijlstra A. Association of birdshot retinochoroidopathy and HLA-A29 antigen. *Curr Eye Res*. 1990;9 Suppl:63-8. doi: 10.3109/02713689008999422.
22. Kuiper JJ, Van Setten J, Ripke S, Van 't Slot R, Mulder F, Missotten T, et al. A genome-wide association study identifies a functional ERAP2 haplotype associated with birdshot chorioretinopathy. *Hum Mol Genet*. 2014 Nov 15;23(22):6081-7. doi: 10.1093/hmg/ddu307.
23. Tabary T, Lehoang P, Betuel H, Benhamou A, Semiglia R, Edelson C, Cohen JH. Susceptibility to birdshot chorioretinopathy is restricted to the HLA-A29.2 subtype. *Tissue Antigens*. 1990 Oct;36(4):177-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.1990.tb01826.x.
24. Levinson RD, Rajalingam R, Park MS, Reed EF, Gjertson DW, Kappel PJ, et al. Human leukocyte antigen A29 subtypes associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004 Oct;138(4):631-4. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.016.
25. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*. 2004 Mar;111(3):491-500; discussion 500. doi: 10.1016/j.optha.2003.06.014.
26. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol*. 2001 Sep;62(9):1009-30. doi: 10.1016/s0198-8859(01)00298-1.
27. Kuiper JJW, Setten JV, Devall M, Cretu-Stancu M, Hiddingh S, Ophoff RA, et al. Functionally distinct ERAP1 and ERAP2 are a hallmark of HLA-A29-(birdshot) uveitis. *Hum Mol Genet*. 2018 Dec 15;27(24):4333-4343. doi: 10.1093/hmg/ddy319.

28. Priem HA, Kijlstra A, Noens L, Baarsma GS, De Laey JJ, Oosterhuis JA. HLA typing in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1988 Feb 15;105(2):182-5. doi: 10.1016/0002-9394(88)90183-3.
29. de Smet MD, Yamamoto JH, Mochizuki M, Gery I, Singh VK, Shinohara T, et al. Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am J Ophthalmol.* 1990 Aug 15;110(2):135-42. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76981-8.
30. Kuiper JJ, Mutis T, de Jager W, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Intraocular interleukin-17 and proinflammatory cytokines in HLA-A29-associated birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011 Aug;152(2):177-182.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.031.
31. Molins B, Mesquida M, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Adán A. Elevated serum immune mediators and subclinical inflammation in HLA-A29-associated birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Dec;24(6):647-652. doi: 10.3109/09273948.2015.1057601.
32. Szpak Y, Vieville JC, Tabary T, Naud MC, Chopin M, Edelson C, et al. Spontaneous retinopathy in HLA-A29 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2572-6. doi: 10.1073/pnas.051595998.
33. Levinson RD, Du Z, Luo L, Monnet D, Tabary T, Brezin AP, et al. Combination of KIR and HLA gene variants augments the risk of developing birdshot chorioretinopathy in HLA-A*29-positive individuals. *Genes Immun.* 2008 Apr;9(3):249-58. doi: 10.1038/gene.2008.13.
34. Gaudio PA, Kaye DB, Crawford JB. Histopathology of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 2002 Dec;86(12):1439-41. doi: 10.1136/bjo.86.12.1439.
35. Kuiper JJ, Rothova A, Schellekens PA, Ossewaarde-van Norel A, Bloem AC, Mutis T. Detection of choroid- and retina-antigen reactive CD8(+) and CD4(+) T lymphocytes in the vitreous fluid of patients with birdshot chorioretinopathy. *Hum Immunol.* 2014 Jun;75(6):570-7. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.012.
36. Trombke J, Loyal L, Braun J, Pleyer U, Thiel A, Pohlmann D. Analysis of peripheral inflammatory T cell subsets and their effector function in patients with Birdshot Retinochoroiditis. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):8604. doi: 10.1038/s41598-021-88013-0.
37. Pulido JS, Canal I, Salomão D, Kravitz D, Bradley E, Vile R. Histological findings of birdshot chorioretinopathy in an eye with ciliochoroidal melanoma. *Eye (Lond).* 2012 Jun;26(6):862-5. doi: 10.1038/eye.2012.10.
38. Keane PA, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, Murray PI, Denniston AK. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Mar;131(3):341-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1724.
39. Rodriguez L, Salomao DR, Dunn JP, Tufail A, Pulido JS. Histopathologic confirmation of lymphocytic infiltration of the optic nerve and inner retina in birdshot chorioretinopathy. *Retina.* 2023 Aug 1;43(8):1425-1428. doi: 10.1097/IAE.0000000000003847.

40. Levinson RD, Brezin A, Rothova A, Accorinti M, Holland GN. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1):185-7. doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.025.
41. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
42. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985 Apr;92(4):467-71. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0.
43. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Classification criteria for birdshot chorioretinitis. *Am J Ophthalmol.* 2021 Aug;228:65-71. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.059.
44. Papadia M, Pavésio C, Fardeau C, Neri P, Kestelyn PG, Papasavvas I, et al. HLA-A29 birdshot retinochoroiditis in its 5th decade: selected glimpses into the intellectual meanderings and progresses in the knowledge of a long-time misunderstood disease. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 19;11(7):1291. doi: 10.3390/diagnostics11071291.
45. Thorne JE, Jabs DA, Peters GB, Hair D, Dunn JP, Kempen JH. Birdshot retinochoroidopathy: ocular complications and visual impairment. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jul;140(1):45-51. doi: 10.1016/j.ajo.2005.01.035.
46. Monnet D, Levinson RD, Holland GN, Haddad L, Yu F, Brézin AP. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec;144(6):818-828. doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.011.
47. Holland GN, Shah KH, Monnet D, Brezin AP, Yu F, Nusinowitz S, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy II: color vision at baseline. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):1013-8. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.065.
48. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M; Angiography scoring for uveitis working group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):539-52. doi: 10.1007/s10792-008-9263-x.
49. Herbort CP Jr, Pavésio C, LeHoang P, Bodaghi B, Fardeau C, Kestelyn P, et al. Why birdshot retinochoroiditis should rather be called 'HLA-A29 uveitis'? *Br J Ophthalmol.* 2017 Jul;101(7):851-855. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309764.
50. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot chorioretinopathy: a review. *J Clin Med.* 2022 Aug 16;11(16):4772. doi: 10.3390/jcm11164772.

51. Roberts PK, Nesper PL, Goldstein DA, Fawzi AA. Retinal capillary density in patients with birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2018 Feb;38(2):387-394. doi: 10.1097/IAE.0000000000001543.
52. Agrawal R, Joachim N, Li LJ, Lee J, Agarwal A, Sim DA, Keane PA, Liew G, Pavesio CE. Assessment of retinal vascular calibres as a biomarker of disease activity in birdshot chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2017 Mar;95(2):e113-e118. doi: 10.1111/aos.13156.
53. Mercier AE, Ribeiro E, Korobelnik JF, Delyfer MN, Rougier MB. Efficacy of anti-TNF- α therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(3):477-484. doi: 10.1080/09273948.2016.1236968.
54. Gordon LK, Goldhardt R, Holland GN, Yu F, Levinson RD. Standardized visual field assessment for patients with birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Dec;14(6):325-32. doi: 10.1080/09273940600966400.
55. Becker MD, Wertheim MS, Smith JR, Rosenbaum JT. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Jul-Aug;13(4):289-93. doi: 10.1080/09273940490912407.
56. Oh KT, Christmas NJ, Folk JC. Birdshot retinochoroiditis: long term-follow-up of a chronically progressive disease. *Am J Ophthalmol*. 2002 May;133(5):622-9. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01350-8.
57. Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Peters GB, Dunn JP. Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008 Jan;145(1):23-28. doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.039.
58. Tomkins-Netzer O, Taylor SR, Lightman S. Long-term clinical and anatomic outcome of birdshot chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jan;132(1):57-62. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6235.
59. Arya B, Westcott M, Robson AG, Holder GE, Pavesio C. Pointwise linear regression analysis of serial Humphrey visual fields and a correlation with electroretinography in birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):973-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306003.
60. Sobrin L, Lam BL, Liu M, Feuer WJ, Davis JL. Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul;140(1):52-64. doi: 10.1016/j.ajo.2005.01.053.
61. Zacks DN, Samson CM, Loewenstein J, Foster CS. Electroretinograms as an indicator of disease activity in birdshot retinochoroidopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Aug;240(8):601-7. doi: 10.1007/s00417-002-0506-7.
62. Holder GE, Robson AG, Pavesio C, Graham EM. Electrophysiological characterisation and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jun;89(6):709-18. doi: 10.1136/bjo.2004.047837.

63. Comander J, Loewenstein J, Sobrin L. Diagnostic testing and disease monitoring in birdshot chorioretinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2011 Jul-Sep;26(4-5):329-36. doi: 10.3109/08820538.2011.588661.
64. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):588-592. doi: 10.1016/j.opthta.2012.05.048.
65. Cervantes-Castañeda RA, Gonzalez-Gonzalez LA, Cordero-Coma M, Yilmaz T, Foster CS. Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2013 May;97(5):637-43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302123.
66. Teussink MM, Huis In Het Veld PI, de Vries LA, Hoyng CB, Klevering BJ, Theelen T. Multimodal imaging of the disease progression of birdshot chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec;94(8):815-823. doi: 10.1111/aos.13114.
67. Pohlmann D, Macedo S, Stübiger N, Pleyer U, Joussen AM, Winterhalter S. Multimodal imaging in birdshot retinochoroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Oct;25(5):621-632. doi: 10.1080/09273948.2017.1375532.
68. Papadia M, Jeannin B, Herbort CP. OCT findings in birdshot chorioretinitis: a glimpse into retinal disease evolution. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012 Nov-Dec;43(6 Suppl):S25-31. doi: 10.3928/15428877-20120816-01.
69. Docherty G, Martens R, Forooghian F. Increased photoreceptor outer segment volumen following systemic treatment of birdshot chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2020 Winter;14(1):15-19. doi: 10.1097/ICB.0000000000000622.
70. Young M, Fallah N, Forooghian F. Choroidal degeneration in birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2015 Apr;35(4):798-802. doi: 10.1097/IAE.0000000000000489.
71. Garcia-Garcia O, Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, Caminal-Mitjana JM. Feasibility of swept-source OCT for active birdshot chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Aug;255(8):1493-1502. doi: 10.1007/s00417-017-3655-4.
72. Knickelbein JE, Tucker W, Kodati S, Akanda M, Sen HN. Non-invasive method of monitoring retinal vasculitis in patients with birdshot chorioretinopathy using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jun;102(6):815-820. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309837.
73. Thomas AS, Hathef AL, Stinnett SS, Keenan RT, Jaffe GJ. Perivascular thickening on optical coherence tomography as a marker of inflammation in birdshot retinochoroiditis. *Retina*. 2019 May;39(5):956-963. doi: 10.1097/IAE.0000000000002038.
74. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Adhi M, Duker JS. Retinal and choroidal vasculature in birdshot chorioretinopathy analyzed using spectral domain optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2392-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000744.

75. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018 May;64:1-55. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
76. Forte R, Saleh M, Aptel F, Chiquet C. Evaluation of photoreceptors, retinal capillary plexuses, and choriocapillaris in patients with birdshot chorioretinopathy. *Retina.* 2020 May;40(5):977-988. doi: 10.1097/IAE.0000000000002457.
77. Pichi F, Lembo A, Nucci P, Neri P. Optical coherence tomography angiography in birdshot chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2024 May;34(3):781-788. doi: 10.1177/11206721231203265.
78. Pepple KL, Chu Z, Weinstein J, Munk MR, Van Gelder RN, Wang RK. Use of en face swept-source optical coherence tomography angiography in identifying choroidal flow voids in 3 patients with birdshot chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Nov 1;136(11):1288-1292. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3474.
79. Guex-Crosier Y, Herbort CP. Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 1997 Sep;5(3):203-6. doi: 10.3109/09273949709116895.
80. Testi I, Ajamil-Rodanes S, AlBloushi AF, Pavesio C. Peripheral capillary non-perfusion in birdshot retinochoroiditis: a novel finding on ultra-widefield fluorescein angiography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Nov 16;28(8):1192-1195. doi: 10.1080/09273948.2020.1758157.
81. Fardeau C, Herbort CP, Kullmann N, Quentel G, LeHoang P. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 1999 Oct;106(10):1928-34. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90403-7.
82. Howe LJ, Stanford MR, Graham EM, Marshall J. Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy: an indocyanine green angiography study. *Eye (Lond).* 1997;11 (Pt 4):554-9. doi: 10.1038/eye.1997.142.
83. Leder HA, Galor A, Thorne JE, Jabs D. Disappearance of classic birdshot spots after immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Br J Ophthalmol.* 2008 Feb;92(2):291. doi: 10.1136/bjo.2007.120691.
84. Knecht PB, Papadia M, Herbort CP Jr. Early and sustained treatment modifies the phenotype of birdshot retinochoroiditis. *Int Ophthalmol.* 2014 Jun;34(3):563-74. doi: 10.1007/s10792-013-9861-0.
85. Cao JH, Silpa-Archa S, Freitas-Neto CA, Foster CS. Birdshot chorioretinitis lesions on indocyanine green angiography as an indicator of disease activity. *Retina.* 2016 Sep;36(9):1751-7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000967.
86. Böni C, Thorne JE, Spaide RF, Ostheimer TA, Sarraf D, Levinson RD, Goldstein DA, Rifkin LM, Vitale AT, Jaffe GJ, Holland GN. Fundus autofluorescence findings in eyes with birdshot chorioretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Aug 1;58(10):4015-4025. doi: 10.1167/iovs.17-21897.

87. Piffer AL, Boissonnot M, Gobert F, Zenger A, Wolf S, Wolf U, et al. Relevance of wide-field autofluorescence imaging in birdshot retinochoroidopathy: descriptive analysis of 76 eyes. *Acta Ophthalmol.* 2014 Sep;92(6):e463-9. doi: 10.1111/aos.12292.
88. 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 Jun;112(6):1066-71. doi: 10.1016/j.optha.2004.12.036.
89. Bajwa A, Peck T, Reddy AK, Netland PA, Shildkrot Y. Dexamethasone implantation in birdshot chorioretinopathy - long-term outcome. *Int Med Case Rep J.* 2018 Nov 30;11:349-358. doi: 10.2147/IMCRJ.S164206.
90. Walsh J, Reddy AK. Intravitreal dexamethasone implantation for birdshot chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2017 Winter;11(1):51-55. doi: 10.1097/ICB.0000000000000287.
91. Fardeau C, Breville G, Jeannerot AL, Herrmann F, Touati M, Bonnin S, et al. Cystoid macular edema in birdshot retinochoroiditis: long-term treatment study in 142 patients. *Retina.* 2024 Oct 1;44(10):1814-1822. doi: 10.1097/IAE.00000000000004177.
92. Ajamil-Rodanes S, Testi I, Luis J, Robson AG, Westcott M, Pavesio C. Evaluation of fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant in the management of birdshot retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol.* 2022 Feb;106(2):234-240. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317372.
93. Rush RB, Goldstein DA, Callanan DG, Meghpara B, Feuer WJ, Davis JL. Outcomes of birdshot chorioretinopathy treated with an intravitreal sustained-release fluocinolone acetonide-containing device. *Am J Ophthalmol.* 2011 Apr;151(4):630-6. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.005.
94. Bajwa A, Aziz K, Foster CS. Safety and efficacy of fluocinolone acetonide intravitreal implant (0.59 mg) in birdshot retinochoroidopathy. *Retina.* 2014 Nov;34(11):2259-68. doi: 10.1097/IAE.0000000000000239.
95. Burkholder BM, Wang J, Dunn JP, Nguyen QD, Thorne JE. Postoperative outcomes after fluocinolone acetonide implant surgery in patients with birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis. *Retina.* 2013 Sep;33(8):1684-93. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828396cf.
96. Cheng SK, Thompson I, Okeagu C, Nida Sen H. Choroidal lesions unresponsive to fluocinolone acetonide intravitreal implant in birdshot chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2022 Jan 1;16(1):56-58. doi: 10.1097/ICB.0000000000000909.
97. You C, Lasave AF, Kubaisi B, Syeda S, Ma L, Wai KCK, et al. Long-term outcomes of systemic corticosteroid-sparing immunomodulatory therapy for birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Aug 17;28(6):966-974. doi: 10.1080/09273948.2019.1641610.
98. Doycheva D, Jägle H, Zierhut M, Deuter C, Blumenstock G, Schiefer U, et al. Mycophenolic acid in the treatment of birdshot chorioretinopathy: long-term follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2015 Jan;99(1):87-91. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305535.

99. Rothova A, Ossewaarde-van Norel A, Los LI, Berendschot TT. Efficacy of low-dose methotrexate treatment in birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Jun;31(6):1150-5. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ff0d8f.
100. Le Hoang P, Girard B, Deray G, Le Minh H, De Kozak Y, Thillaye B, Faure JP, Rousselie F. Cyclosporine in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Transplant Proc*. 1988 Jun;20(3 Suppl 4):128-30.
101. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994 May;101(5):822-31. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31254-8.
102. Islam F, Westcott M, Rees A, Robson AG, Kapoor B, Holder G, et al. Safety profile and efficacy of tacrolimus in the treatment of birdshot retinochoroiditis: a retrospective case series review. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jul;102(7):983-990. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310436.
103. Suhler EB, Adán A, Brézín AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: visual III. *Ophthalmology*. 2018 Jul;125(7):1075-1087. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.039.
104. Raad F, Luque P, García Ledo S, Alda Lozano A, Llorens V, Espejo A, et al. Adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a real life experience. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 May 1:1-7. doi:10.1080/09273948.2024.2344712.
105. Llorenç V, Cordero-Coma M, Blanco-Esteban A, Heras-Mulero H, Losada-Castillo MJ, Jovani-Casano V, et al. Biotherapies in uveitis (biouvea) study group. Drug retention rate and causes of discontinuation of adalimumab in uveitis: real-world data from the biotherapies in uveitis (biouvea) study group. *Ophthalmology*. 2020 Jun;127(6):814-825. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.024.
106. Huis Het Veld PI, van Asten F, Kuijpers RWAM, Rothova A, de Jong EK, Hoyng CB. Adalimumab therapy for refractory birdshot chorioretinopathy. *Retina*. 2019 Nov;39(11):2189-2197. doi: 10.1097/IAE.0000000000002281.
107. Steeples LR, Spry P, Lee RWJ, Carreño E. Adalimumab in refractory cystoid macular edema associated with birdshot chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*. 2018 Jun;38(3):1357-1362. doi: 10.1007/s10792-017-0592-5.
108. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz de la Maza M, Adán A. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2380-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.050.
109. Leclercq M, Le Besnerais M, Langlois V, Girszyn N, Benhamou Y, Ngo C, et al. Tocilizumab for the treatment of birdshot uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: two cases report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar;37(3):849-853. doi: 10.1007/s10067-018-4007-4.

110. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Díaz-Valle D, Pato E, Loricera J, et al. Efficacy of anti-IL6-receptor tocilizumab in refractory cystoid macular edema of birdshot retinochoroidopathy report of two cases and literature review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017 Oct;25(5):604-609. doi:10.1080/09273948.2016.1231331.
111. Sobrin L, Huang JJ, Christen W, Kafkala C, Choopong P, Foster CS. Daclizumab for treatment of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2008 Feb;126(2):186-91. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.49.
112. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, Li Z, Kurup SK, Sen HN, et al. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):91-7. doi: 10.1016/j.jaut.2008.05.001.
113. Kuiper JJ, Emmelot ME, Rothova A, Mutis T. Interleukin-17 production and T helper 17 cells in peripheral blood mononuclear cells in response to ocular lysate in patients with birdshot chorioretinopathy. *Mol Vis.* 2013 Dec 27;19:2606-14.
114. LeHoang P, Cassoux N, George F, Kullmann N, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000 Mar;8(1):49-57.
115. Lages V, Skvortsova N, Jeannin B, Gasc A, Herbort CP. Low-grade “benign” birdshot retinochoroiditis: prevalence and characteristics. *Int Ophthalmol.* 2019 Sep;39(9):2111-2120. doi: 10.1007/s10792-018-1050-8. Epub 2018 Nov 24.
116. Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Asgari S, Garcia CM, Al-Dabbagh A, Tsang C, Chang PY, Anesi SD, Foster CS. Birdshot chorioretinopathy: resistant versus responsive. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Apr;31(3):477-482. doi: 10.1080/09273948.2022.2032193.
117. Li A, Apivatthakakul A, Papaliodis GN, Sobrin L. High positive predictive value of fluorescein angiography contiguous, perineural retinal vascular leakage pattern for birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2024 Jan;32(1):48-53. doi: 10.1080/09273948.2022.2150228.



moll@clinic.cat