



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

ENFERMEDAD DE BIRDSHOT

REVISION BIBLIOGRÁFICA A PROPOSITO DE UN CASO

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

JORGE LAFITA MARTÍNEZ

Tutor/a:

Dr. TOMÁS TORRES URBANO

Valencia, a 10 de MAYO de 2023



1. INTRODUCCIÓN

La corioretinopatía de Birdshot (BCR) es una enfermedad ocular crónica y progresiva que se presenta principalmente en poblaciones caucásicas, y se caracteriza por una uveítis crónica, bilateral y posterior con un fenotipo clínico distintivo (1,2). Está relacionada con la presencia del antígeno de histocompatibilidad tisular HLA-A29, aunque no hay asociación sistémica conocida para esta enfermedad (3,4). Afecta principalmente a individuos de mediana edad y es más común en mujeres que en hombres (1,2).

Según la descripción clásica de la enfermedad, BCR se define como una “condición inflamatoria crónica, bilateral, que afecta al segmento posterior del ojo con la participación de la coroides y los vasos retinianos. La afectación retiniana se caracteriza por una vasculitis que afecta tanto a los capilares pequeños como a los grandes vasos retinianos. La afectación coroidea es una coroiditis estromal primaria caracterizada por las típicas áreas despigmentadas ovaladas de color crema en el polo posterior y la periferia media” (5).

En la mayoría de las enfermedades inflamatorias coriorretinianas, el proceso inflamatorio tiene lugar en una estructura y se extiende a las estructuras vecinas a medida que la inflamación se vuelve más severa. A diferencia de estas enfermedades, la patogénesis de la inflamación en BCR ocurre de forma independiente pero simultánea en la coroides y la retina. Esta doble afectación independiente puede explicar por qué tanto la angiografía con fluoresceína (AF) como la angiografía con verde de indocianina (ICGA) son necesarias para la correcta evaluación de la afectación inflamatoria intraocular, y por qué se debe seguir la cinética de la inflamación en ambos compartimentos. Además, para monitorear la progresión de la enfermedad, las pruebas del campo visual (FV) son cruciales en BCR (4).

La afectación retiniana en BCR causa pérdida funcional y evoluciona hacia la atrofia severa en etapas avanzadas, mientras que las lesiones coroideas causan morbilidad mínima (3).

Los pacientes generalmente presentan síntomas vítreos que incluyen moscas volantes y visión borrosa, así como síntomas retinianos como oscurecimiento de la visión, visión fluctuante, escotomas subjetivos y dificultades de visión periférica.(6)



La BCR tiene un potencial significativo de daño tisular irreversible y pérdida visual, lo que hace que el diagnóstico temprano sea crucial. Sin embargo, los pacientes pueden presentar síntomas leves en las primeras etapas de la enfermedad, lo que puede retrasar el diagnóstico y resultar en cambios permanentes en la visión (1,2).

En resumen, la BCR es una enfermedad inflamatoria crónica, bilateral y posterior que afecta predominantemente a mujeres y está fuertemente asociada con HLA-A29. Esta enfermedad es permanente, crónica y progresiva, lo que resulta en un daño ocular irreversible.

1.1. HISTORIA Y NOMENCLATURA DE LA ENFERMEDAD DE BIRDSHOT

La enfermedad fue identificada por primera vez en 1949 por Franceschetti y Babel, quienes describieron un caso de “corioretinopatía de la mancha de cera de vela” en una mujer de 65 años con lesiones despigmentadas discretas (1,7). El término “retinocoroidopatía de Birdshot”, cuya traducción completa al castellano es “**retinocoroidopatía en perdigonada**”, fue acuñado en 1980 por Ryan y Maumenee, que describieron a 13 pacientes con un síndrome caracterizado por un ojo blanco e indoloro, inflamación mínima del segmento anterior, vitritis, fuga vascular retiniana y manchas de color crema en el epitelio pigmentario de la retina o en capas más profundas de la retina (1–3,5). La similitud de las lesiones con heridas producidas por escopetas de perdigones fue el motivo de que Ryan y Maumenee le dieran tal nombre (3). En 1981, Gass propuso el nombre de “coriorretinitis vitiliginosa” debido a la similitud con las áreas de despigmentación cutánea observadas en el vitiligo de la piel (2,3,5). En 1982, Oosterhuis, Baarsma y Polak utilizaron el término “coriorretinopatía de perdigón-corioretinitis vitiliginosa” para describir el síndrome en otra serie de casos de 6 pacientes (2).

En 1982 Nussenblatt y su equipo asociaron el antígeno HLA-A29 con la enfermedad (3). Sin embargo, fue el estudio de Gaudio el que mostró que las lesiones coroideas consistían en infiltrados que rodeaban los melanocitos del estroma corioideo, sin tocar el complejo epitelio coriocapilar/pigmentario retiniano ni la esclerótica, y que contenía células epitelioides (3).



El término “perdigón” se ha vuelto universalmente aceptado, pero el sufijo “patía” sugiere una condición no inflamatoria, mientras que la naturaleza de BCR es claramente inflamatoria, por lo que el sufijo “itis” sería más apropiado (3).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La corioretinopatía de Birdshot es una causa poco común de inflamación ocular, y la obtención de datos precisos sobre su incidencia y prevalencia es difícil debido a su rareza. Los estudios realizados en Europa y Estados Unidos indican que representa entre el 0,5% y el 1,5% de los casos de uveítis observados en las consultas especializadas en uveítis (1,2). Aunque las estimaciones de prevalencia de la uveítis varían según la población encuestada, la mayoría de las estimaciones para Europa y los Estados Unidos se encuentran entre los 38/100.000 y los 115/100.000, lo que sugiere que la prevalencia de la población estaría dentro del rango de 0,2 a 1,7 casos por cada 100.000 habitantes (2). La prevalencia real de BCR en la población general es incierta, pero es probable que sea de alrededor de 0.1-0.6/100.000 (2,8,9). En comparación, la degeneración macular relacionada con la edad, que es la principal enfermedad de la retina, tiene una prevalencia global de alrededor de 8.690 casos por cada 100.000 personas de 45 años o más (2).

Dada su rareza, existen pocos datos sobre la verdadera prevalencia nacional o mundial de la enfermedad, pero se estima que BCR representa entre el 0,6 y el 1,5% de los casos remitidos a centros especializados en uveítis, y el 6-7% de aquellos con uveítis posterior (9).

1.3. DEMOGRAFÍA

La corioretinopatía de las aves (BCR) es una enfermedad inflamatoria ocular poco frecuente que afecta principalmente a personas de mediana edad, aunque se han reportado casos en pacientes más jóvenes, incluso de 6, 15 y 17 años (2,10). La edad media de inicio de la enfermedad es de 53 años y hay una preponderancia femenina que oscila entre el 51,7% y el 72,7% (9). Pese a que los informes sobre la BCR reportan este ligero predominio femenino, es probable que no haya predominancia de género en BCR y que los datos se puedan explicar por el aumento de la esperanza de vida en las mujeres (2,8).



La BCR es más común en poblaciones caucásicas, siendo diagnosticada mayormente en personas de ascendencia del norte de Europa, aunque también se han reportado casos en poblaciones latinas, afroamericanas y japonesas, pero son raros. (1,2,4,9). La distribución étnica es relevante para HLA-A29, el antígeno de histocompatibilidad asociado con BCR. La secuenciación de la región de Clase I ha revelado más de 20 subtipos HLA-A29, siendo HLA-A29.02 y HLA-A29.01 los más comunes en la población sana, y su distribución varía según el origen étnico (9). El subtipo HLA-A29.02 es el más común en poblaciones caucásicas y se encuentra en más del 95% de los pacientes con BCR (2). Por otro lado, HLA-A29.01 es más común en poblaciones asiáticas y rara vez se asocia con la enfermedad (2,9). También se ha informado que un haplotipo HLA-A29.10 se observa ocasionalmente en pacientes con BCR (1,2).

Se ha sugerido que HLA-A29.01 podría ser protector y explicar las diferencias de prevalencia entre las etnias. Sin embargo, esto no explica completamente la rareza de la enfermedad en afroamericanos e hispanos, en quienes HLA-A29.02 es más prevalente (2). Además, aunque es raro, HLA-A29.01 se ha observado ocasionalmente en pacientes caucásicos con la enfermedad, siendo idéntico al haplotipo HLA-A29.01 en pacientes asiáticos sanos (2,9). Cabe mencionar que HLA-A29.01 y HLA-A29.02 difieren en un solo aminoácido, y esto no parece afectar la unión de péptidos (2).

En los Estados Unidos, la frecuencia genética de HLA-A29.02 es de 4.34% en blancos, 3.57% en afroamericanos, 4.91% en hispanos y 0.42% en estadounidenses de origen asiático (9). Las frecuencias genéticas correspondientes para HLA-A29.01 incluyen 0.19% en blancos, 0.21% en hispanos y 0.125% en estadounidenses de origen asiático (9). Estos datos sugieren que factores no identificados, no relacionados con el alelo HLA, podrían ser protectores en asiáticos, hispanos y africanos, o por el contrario, desencadenar la reactividad autoinmunitaria en blancos (9).

<i>Estadounidenses de origen:</i>	HLA-A29.2	HLA-A29.1
blancos	4,34 %	0,19 %



afroamericanos	3,57 %	
hispanos	4,91 %	0,21 %
asiáticos	0,42 %	0,125 %

1.4. FISIOPATOLOGÍA

La inflamación en la retinocoroidopatía de Birdshot ocurre a nivel de la retina y la coroides, y se cree que los productos del gen HLA-A29.02 interfieren con las interacciones de las células NK mediadas por el receptor de células T, lo que lleva a la activación de subconjuntos de células T contra los autoantígenos intraoculares (7). Además, se identificó un cofactor genético relacionado con las aminopeptidasas del retículo endoplásmico (ERAP-1 y ERAP-2), que recortan los fragmentos peptídicos antes de que se unan a las moléculas HLA-A29 y se presenten a las células T CD8+ en el origen de los mecanismos autoinmunes en BCR (5).

1.4.1. HLA-A29

La fuerte asociación de HLA-A29 con BCR fue descrita por primera en 1982 por Nussenblatt (2) y no se conoce ninguna otra enfermedad humana que tenga una asociación alélica HLA más fuerte (8). A pesar de que se propuso la idea de que la relación entre HLA-A29 y BSCR podría ser simplemente por una asociación indirecta con otros genes relacionados, investigaciones posteriores han descubierto que las repeticiones cortas en tándem cercanas al gen HLA-A en pacientes con BSCR presentan distintos haplotipos para HLA-A29.01, HLA-A29.02 y HLA-A29.10, lo que sugiere que el gen HLA-A29 por sí solo es un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (11).



Aunque la relación entre BCR y el haplotipo HLA-A29.02 es reconocida, el rol preciso de la molécula HLA-A29 en la patogénesis de BCR sigue siendo incierto, así como la naturaleza de otros factores modificadores que aumentan o protegen contra el efecto de HLA-A29 (2).

HLA-A29 está involucrado en la presentación de antígenos peptídicos a las células T. Se cree que HLA-A29 interfiere con las interacciones mediadas por el receptor de células T, lo que lleva a la activación de subconjuntos de células T contra los autoantígenos intraoculares (7). La base de datos de inmunopolimorfismos contiene más de 200 variantes genéticas diferentes para el gen HLA-A29. Sin embargo, solo se han registrado en BCR los alelos más frecuentes, que son HLA-A29.02, HLA-A29.01 y HLA-A29.10. A nivel estructural, las variantes HLA-A29.01 (D102H) y HLA-A29.10 (E177K) difieren de HLA-A29.02 en algunas posiciones de aminoácidos en el dominio externo alfa 2 de la proteína, pero estas diferencias no parecen afectar la función del complejo proteico HLA-A en la interacción con las células T (12). Por lo tanto, se considera que estos alelos son funcionalmente similares. Algunas posiciones de aminoácidos en la secuencia de proteínas de HLA-A29 se han relacionado estadísticamente con el riesgo de enfermedad, en particular las posiciones 62 y 63 (12,13).

Más del 95% de los pacientes con BCR son positivos para HLA-A29, lo que sugiere la importancia central de esta molécula para la susceptibilidad a la enfermedad (9,14). No obstante, su presencia no es el único factor predisponente para desarrollar BCR, ya que está presente en aproximadamente el 5-10% de la población occidental y es idéntico en los casos de BCR y en los individuos no afectados (5). La mayoría de las personas HLA-A29 positivas no desarrollan BCR, por lo que el valor predictivo positivo de HLA-A29 por sí solo es débil, y sugiere que otros factores contribuyen a la patogénesis (8).

1.4.2. AMINOPEPTIDASA DEL RETICULO ENDOPLASMICO (ERAP)

Se ha identificado un cofactor genético en la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP-1 y ERAP-2) que explica por qué solo una fracción de los individuos HLA-A29 positivos desarrollan BCR (5). La combinación de polimorfismos en HLA-A29 y ERAP confiere un riesgo de enfermedad significativamente mayor que la presencia de uno u otro



polimorfismo por sí solo (5). ERAP2 actúa en los extremos N de los autoantígenos potenciales, formando la secuencia de aminoácidos que se unirá específicamente HLA-A29 (15).

ERAP2 es una enzima clave en el procesamiento de antígenos para generar péptidos adecuados para su presentación por moléculas MHC de clase I y, junto con ERAP1, se han encontrado polimorfismos en estos genes en otros trastornos autoinmunitarios asociados con MHC de clase I, como la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. Sin embargo, se ha observado que ERAP2 produce cambios diferentes en los péptidos que se presentan en las moléculas HLA-A29.02 en BCR en comparación con la HLA-B27 asociada con la espondilitis anquilosante, lo que indica que ERAP2 tiene preferencias de unión específicas con cada alelo de HLA que determinan los resultados patológicos asociados (16). En casos de BCR, la expresión coordinada de ERAP1 y ERAP2 sugiere que el aumento de ERAP2, junto con la disminución de la expresión de ERAP1, aumenta la disponibilidad de péptidos procesados con ERAP2 para su presentación en proteínas MHC de clase I, lo que podría activar una respuesta inmunitaria en la coroides de portadores de HLA-A29 (2,8).

Un estudio reciente ha analizado la mayor cohorte de casos de BCR hasta la fecha, incluyendo 286 pacientes y 108 individuos sanos con HLA-A29 positivo. Los resultados muestran que la combinación de los genes ERAP1/ERAP2 influyen en la composición de los péptidos que se unen a las proteínas HLA-A29 y HLA-Aw19, lo que afecta la forma en que el sistema inmunológico los reconoce y activa la respuesta inflamatoria(17). Estos resultados respaldan la teoría de que un grupo específico de péptidos se genera por la combinación de estos genes y está disponible para iniciar una respuesta inmune inflamatoria. Un Estudio de Asociación de Genoma Amplio (GWAS) confirmó la asociación con ERAP2 en una cohorte del Reino Unido (2).

Sin embargo, aún no se ha resuelto por qué BCR se limita solo a las manifestaciones oculares, a diferencia de otros trastornos autoinmunes ligados a las moléculas MHC de clase I (8).



1.4.3. CELULAS T

La asociación entre HLA-A29 y BCR sugiere la participación autorreactiva de células T en la patogénesis de la enfermedad (8). Se cree que los productos del gen HLA-A29.02 interfieren con las interacciones de las células NK mediadas por el receptor de células T, lo cual lleva a la activación de subconjuntos de células T contra los autoantígenos intraoculares (7).

Se ha observado que las células T desempeñan un papel importante en BCR, con células T CD4+ y CD8+ predominantes en las lesiones de Birdshot y en muestras de líquido vítreo (2,8). En particular, las respuestas de células T caracterizadas por la secreción de IL-17 parecen ser relevantes para BCR, incluyendo las células Th17 y las células Tc17 (2,7,8). Se han detectado niveles elevados de IL-17 en el humor acuoso de pacientes con BCR y citoquinas relacionadas con la diferenciación de células T naïve a Th17 en fluidos séricos y oculares de estos pacientes (2,7,8). Los resultados del estudio realizado por Kuipper y su equipo confirman que, en pacientes con enfermedad activa que aún no han recibido tratamiento sistémico, el lisado de retina de células mononucleares de sangre periférica desencadena una respuesta inmune que está mediada por la IL-17, además de observarse un aumento en la cantidad de células T CD4+ que producen IL-17 (18).

El análisis de Trombke et al. observó un ligero aumento de las células T CD8+ de memoria efectora que expresan CD45RA en la sangre de pacientes con BCR inactivo en comparación con el grupo activo (8). En la sangre de pacientes con BCR activo, se observó una tendencia de disminución de las células Th2 y aumento de las células Th1 (8).

Las células T reguladoras (Tregs) también pueden ser relevantes en la patogénesis de BCR, involucradas en la regulación de la autotolerancia ocular en pacientes con BCR (7). Los estudios han encontrado resultados contradictorios en cuanto a la cantidad de células Treg en pacientes con BCR en comparación con los controles (8). Foster et al. informaron un menor porcentaje de Tregs CD4+, CD25+ y FoxP3+ en cinco pacientes con BCR en comparación con los controles (2). Esta disminución en la función Treg podría explicar el inicio tardío de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos (2). Sin embargo,



Daien et al. encontraron un aumento del nivel de células Treg en 29 pacientes con BCR en comparación con 16 controles (8).

Levinson et al. propusieron que la presencia de receptores tipo inmunoglobulina de células NK (KIR) en células inmunes de pacientes con BCR podría ser un modificador adicional de la enfermedad al regular la función de los linfocitos T (2). Los KIR son receptores inhibidores y activadores expresados en células asesinas naturales humanas (NK) y algunos linfocitos T CD4+ y CD8+, incluidos los linfocitos T CD8+ (2). Estos KIR son importantes en la inmunidad innata y adaptativa, y ciertas combinaciones alélicas del gen KIR pueden ser protectores o contribuir al desarrollo de BCR (2,9). Levinson et al. identificaron la interacción entre haplotipos KIR y HLA-B44 como posibles factores en la pérdida de autotolerancia en BCR (2).

1.4.4. EL AUTOANTIGENO

Se desconoce el antígeno incitador y no se comprende bien la función exacta del HLA-A29 en la patogénesis de la enfermedad (9). Se ha propuesto que la etiología de BCR podría estar relacionada con una infección previa u otros factores dañinos que desencadenan una respuesta autoinflamatoria y una pérdida de tolerancia inmunológica (9).

Las moléculas MHC de clase I, como HLA-B27 y HLA-A29, desempeñan un papel importante en la presentación de antígenos virales a las células T CD8+ (2). HLA-B27 es clave en la eliminación de virus específicos, lo que podría explicar su presencia en la población, y se sugiere que HLA-A29 puede ser igualmente efectivo (2). La hipótesis de Kuiper et al. sugiere que las similitudes entre antígenos virales y antígenos oculares podrían generar células T anti-self CD8+, desencadenando una respuesta inmune que se manifiesta como BCR (2). Aunque no se ha identificado el desencadenante viral ni el antígeno ocular, la comprensión de HLA-A29 y la molécula ERAP2 podría ayudar a detectar candidatos (2).



Se han identificado más de 100 ligandos endógenos para HLA-A29.02, todos con tirosina en la posición de anclaje 9 (P9) (2). La tirosina en P9 permite que los péptidos virales y derivados de tumores sean reconocidos por células T citotóxicas al ser presentados por HLA-A29 (2). Estos antígenos virales incluyen proteínas de membrana latentes del virus de Epstein Barr (VEB), proteínas derivadas del VIH y la proteína C12L del virus Vaccinia (2).

Identificar el antígeno ocular causante es un desafío, ya que una vez iniciada la inflamación, múltiples antígenos inmunogénicos pueden estar expuestos, resultando en autoinmunidad retiniana extensa y daño tisular ocular (2). El antígeno S retiniano (S-Ag) y la proteína de unión intrarretiniana (IRBP) se incluyen como posibles antígenos oculares involucrados en la patogénesis de la enfermedad (2). Se ha demostrado respuesta inmune in vitro al antígeno soluble retiniano en una alta proporción de pacientes con BCR (2,9). Aunque la respuesta inmune al S-Ag y al IRBP no es específica de la BCR, se ha observado en un alto porcentaje de pacientes (9). La ubicación de S-Ag e IRBP en la retina externa sugiere que quizás no sean los antígenos incitadores primarios, sino que podrían liberarse por inflamación o infección y convertirse en autoantígenos (9). Recientemente, un estudio que buscaba cuantificar las células T CD8⁺ reactivas a los péptidos S-Ag antigénicos presentados por HLA-A29 en pacientes con BCR, ha informado que sus resultados demuestran que S-Ag no es un autoantígeno de células T CD8⁺ (19). Esto difiere significativamente del modelo de patogénesis convencional de BCR, lo que significa que la conexión entre HLA-A29 y BCR no está relacionada con S-Ag.

1.5. HISTOPATOLOGÍA

Aunque hay un debate continuo sobre si la BCR es principalmente una enfermedad de la coroides o de la retina, la presencia de focos de linfocitos en la coroides profunda, la cabeza del nervio óptico y la vasculatura retiniana circundante sugiere una enfermedad primaria de la coroides con afectación secundaria de la retina (1). Se han reportado infiltrados linfocíticos no granulomatosos en la coroides y el cuerpo ciliar de pacientes con BCR HLA-A29 positivo (2,8,20). Los hallazgos coroideos podrían corresponder a las manchas



coroideas de perdigones (8). Es importante destacar que los cambios retinianos y coroideos no son necesariamente concordantes y pueden reflejar diferentes aspectos de la patogénesis de la enfermedad (1).

1.6. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Durante la etapa temprana de la enfermedad, también conocida como exudativa, se produce una fuga difusa de los vasos retinianos, lo que provoca edema retiniano difuso y engrosamiento. Aunque las lesiones del fondo de ojo aún no son visibles en esta etapa, en la etapa tardía las lesiones coroides del fondo de ojo aparecen progresivamente y la retina se adelgaza y atrofia. Sin embargo, el tratamiento temprano puede prevenir esta evolución (3). En BCR, los eventos inflamatorios involucran tanto la retina como la coroides de forma paralela e independiente.

1.7. PRESENTACION CLÍNICA

1.7.1. SINTOMAS

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen ser visión borrosa, moscas volantes y disminución en la capacidad visual, mientras que en etapas más avanzadas pueden aparecer nictalopía, menor sensibilidad al contraste y disminución en la percepción del color (1). La afección es bilateral y generalmente simétrica, aunque en algunos casos puede presentarse de manera asimétrica (2).

A pesar de conservar una buena agudeza visual, los pacientes pueden experimentar diversos síntomas, como visión borrosa, moscas volantes, nictalopía y discromatopsia (2,8). Una buena agudeza visual pese a las quejas visuales del paciente puede hacer que la gravedad de estos síntomas no se reconozca al inicio (2,21). La visión borrosa pese a una buena agudeza visual de Snellen podría deberse a la metamorfopsia y la baja sensibilidad al contraste (9).

Otros síntomas incluyen deslumbramiento, fotopsias, fotofobia, reducción de la visión periférica, metamorfopsia y disminución en la percepción de profundidad (2). También se



han reportado casos de visión vibratoria y pérdida de visión periférica (8). El dolor y la fotofobia son síntomas atípicos que podrían sugerir otro diagnóstico (8).

1.7.2. SIGNOS

La inflamación del segmento anterior en BCR suele ser mínima o subclínica, aunque en algunos casos puede presentarse una leve uveítis anterior (2,3,8). La inflamación franca de la cámara anterior es rara y la fotometría de llamada láser no es adecuada para monitorear la actividad de la enfermedad en la mayoría de los casos (3). Es poco común encontrar sinequias iridolenticulares y la inyección conjuntival no suele estar presente (8).

La vitritis leve es una característica constante en BCR, y se encuentra en hasta el 83% de los casos (2). Se observan células vítreas en todos los pacientes sin tratamiento previo, lo que puede causar visión borrosa (3). La reacción vítrea inflamatoria tiende a ser más intensa durante las primeras etapas de la enfermedad (8).

En la fundoscopia, se observan típicamente lesiones coroides ovoides cremosas que dan la apariencia de BCR, pero pueden no ser evidentes en las primeras etapas de la enfermedad (2). Estas lesiones pueden medir entre 500 y 1.500 μm de diámetro y suelen agruparse alrededor del disco óptico (4,8). A medida que la enfermedad progresa, las lesiones pueden volverse confluentes, coalescentes y formar patrones lineales alrededor de las venas retinianas (2).

El edema macular cistoide (EMC) es común y es la principal causa de pérdida visual en pacientes con BCR, ocurriendo en un 63% de los casos según una serie de 102 pacientes (2). El EMC puede estar presente en el 39% de los ojos de pacientes en el momento de la presentación (3).

La vasculitis retiniana y la papilitis también son signos comunes en BCR, con vasculitis retiniana presente en el 40% de los casos y edema del disco óptico en el 38% (2). La papilitis clínica está presente en el 39% de los ojos de los pacientes en el momento de la presentación (4).



En un estudio con 37 pacientes con un seguimiento de cinco años desde el diagnóstico de BCR, las principales complicaciones fueron EMC (84%), cataratas (60%), glaucoma (19%) y neovascularización coroidea/retiniana (14%) (2).

La afectación coroidea en BCR se clasifica como coroiditis estromal primaria y se demuestra mejor mediante angiografía con indocianina verde (ICGA) (3).

1.8. DIAGNOSTICO Y MONITORIZACIÓN

1.8.1. PRUEBAS DE AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual en personas con BCR es bastante diversa, oscilando desde la simple “percepción de la luz” hasta una visión 20/20 (5). En el análisis realizado por Shah y colaboradores, se examinaron 213 pacientes a partir de 34 publicaciones, y se descubrió que el 62% de los ojos presentaban una agudeza visual de 20/40 o más. Asimismo, se observó una simetría notable en la agudeza visual, ya que el 75% de los pacientes no mostraba más de 2 líneas de diferencia en la escala de Snellen entre ambos ojos (5). Por otro lado, la ceguera legal, definida como una agudeza visual inferior a 20/200, se ha registrado en un rango del 5% al 14% de los casos (5).

1.8.2. PRUEBAS DE CAMPO VISUAL

Se ha demostrado que la alteración subjetiva del campo visual está relacionada con cambios objetivos en la campimetría, y su monitoreo permite evaluar la efectividad del tratamiento (3). Todos los pacientes con BCR diagnosticados experimentan alteraciones en el campo visual (3,4). No existe un patrón común característico en los defectos del campo visual (4), pero las anomalías más frecuentes son defectos moderados en los límites del área explorada y en el hemicampo temporal, particularmente en el área peripapilar (4). Se encontraron defectos severos del campo visual en aproximadamente un tercio de los pacientes (4).

A pesar de la falta de uniformidad en la evaluación del campo visual, su extenso deterioro suele coexistir con una agudeza visual central relativamente bien conservada (7). La prueba SITA-SWAP es especialmente sensible para la detección temprana de cambios en el campo



visual (7). Se han observado diversos patrones de escotoma, y sus cambios indican actividad de la enfermedad (7).

Las anomalías del campo visual en pacientes con BCR incluyen constricción periférica, punto ciego agrandado y escotoma central/paracentral (8). Aunque existe cierta correlación entre la agudeza visual y el campo visual, este último puede ser anormal incluso en pacientes con una agudeza visual de 20/20 (8). Algunos defectos del campo visual pueden revertirse con el uso de medicamentos inmunosupresores, lo que indica que el campo visual podría ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento (8). La evaluación del campo visual periférico es importante, ya que se detectaron campos centrales anormales en aproximadamente un tercio de los pacientes y campos periféricos anormales en el 75% de ellos (8).

La evaluación del campo visual periférico es importante, ya que la pérdida de campo más temprana es periférica, manifestada como una constricción relativa en la perimetría de Goldmann o pérdida de campo periférico en pruebas de campo automatizadas relevantes (por ejemplo, el programa Humphrey P-60), que puede perderse mediante muestreo de perimetría automatizado solo los 24 o 30 grados de campo centrales.(22)

1.8.3. ANGIOGRAFIA CON FLUORESCINA

La angiografía con fluoresceína (FA) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) son dos métodos clave para analizar y monitorear la enfermedad retiniana en BCR, ya que esta es la principal causa de morbilidad en la enfermedad (5). La vasculitis retiniana afecta a arteriolas, capilares y venas, y su resultado es el edema retiniano y macular (5). A pesar de la presencia de edema, la foveola a menudo se mantiene intacta, lo que permite la preservación de la agudeza visual en etapas avanzadas de la enfermedad (5). Gass observó que, en algunos casos, las venas grandes no se marcan completamente con fluoresceína debido a la exudación de los vasos retinianos, pero esto no se debe a un retraso en la circulación arteriovenosa (3–5,8). La hiperfluorescencia del disco óptico es un hallazgo constante en la FA (3–5,8).

La FA es útil para diagnosticar y controlar la actividad inflamatoria retiniana en BCR (3,7,8). Durante la etapa exudativa temprana de BCR, hay al menos tres signos característicos observables usando FA (3). En primer lugar, la fuga capilar retiniana masiva y difusa con



edema retiniano difuso (3,4). En segundo lugar, la fuga a lo largo de las venas grandes, que a menudo conduce al diagnóstico erróneo de vasculitis retiniana si no se realiza ICGA (3). En tercer lugar, la hiperfluorescencia del disco óptico, que está casi siempre presente (3,8). En etapas posteriores de BCR, la FA muestra un adelgazamiento difuso de los vasos, incluidas arterias y venas (3). La FA es esencial para monitorear la afectación retiniana en BCR y puede cuantificarse mediante un sistema de puntuación angiográfica (5).

Entre los pacientes con BCR, la vasculitis venosa retiniana es una característica típica, con hiperfluorescencia difusa y fuga capilar profusa en el polo posterior y la periferia (4). La incidencia reportada de edema macular cistoide (CMO) en pacientes con BCR es del 34-42% (7). Aunque la FA generalmente no resalta las lesiones de perdigón, puede revelar componentes críticos de la enfermedad activa, como vasculitis retiniana, edema macular sutil, fuga de la cabeza del nervio óptico y la hiperfluorescencia del disco óptico (9). La FA es útil para controlar la inflamación de la retina, especialmente la vasculitis venosa retiniana, que se caracteriza por fugas vasculares y calibre venoso irregular, y la hiperfluorescencia del disco óptico es un hallazgo común (8).

1.8.4. ANGIOGRAFIA POR VERDE DE INDOCIANINA

La angiografía con verde de indocianina (ICGA) es esencial para el diagnóstico temprano de la afectación coroidea, siendo la modalidad de imagen más adecuada para evaluar lesiones inflamatorias coroideas en coroiditis estromal, incluida la BCR (3-5). Desde su disponibilidad clínica en la década de 1990, ha permitido detectar lesiones coroideas ocultas y comprender la inflamación coroidea (3). No obstante, su uso no es tan frecuente como debería en algunos centros (3,5).

La fluoresceína sódica produce fluorescencia cuando es excitada por frecuencias de luz en el espectro de luz visible, que son detenidas por el RPE. Por lo tanto, la FA no puede dar información sobre las estructuras coroideas, mientras que la ICGA detecta fluorescencia proveniente de la coroides (6). (Figura 1)

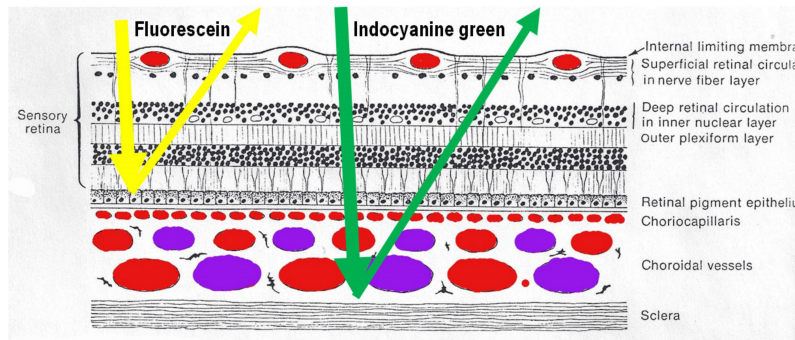


Figura 1. Diferencia entre la angiografía con fluoresceína (FA) y la angiografía con verde de indocianina (ICGA). FA solo puede analizar la fluorescencia proveniente de la retina ya que el epitelio pigmentario de la retina está bloqueando la fluorescencia de la luz visible (flecha amarilla), mientras que ICGA puede analizar la fluorescencia retiniana e infrarroja cercana coroidea (flecha verde).

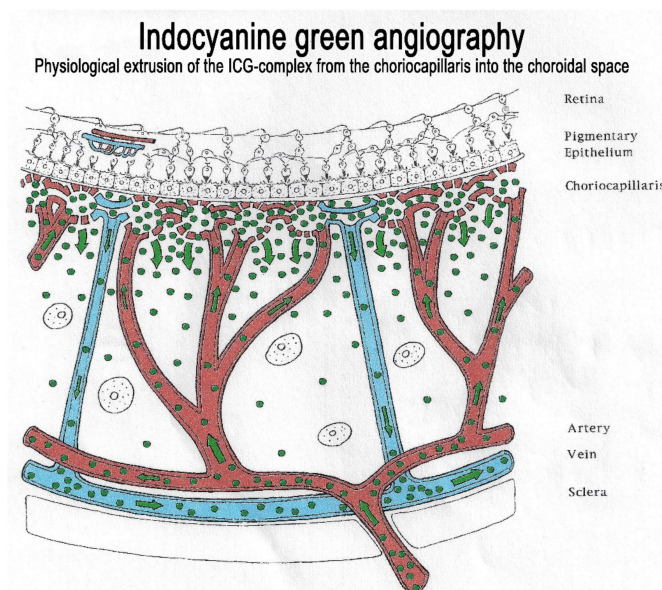


Figura 2. Angiografía con verde de indocianina (ICGA). El complejo ICG-proteína permanece intravascular en los vasos retinianos impermeables por uniones estrechas y en los grandes vasos coroideos, pero se extruye libremente del coriocapilar fenestrado e impregna progresivamente el estroma coroideo. Son estas fases angiográficas intermedias y tardías las que son importantes para la evaluación de la coroiditis.



Los hallazgos característicos de ICGA en la coroiditis estromal que incluye BCR son principalmente:

- Puntos oscuros hipofluorescentes redondos regulares (HDD) uniformemente dispersos en todo el fondo de ojo, indicando focos estromales coroides (3–5). Estos HDD pueden ser causados por focos inflamatorios estromales y se resuelven después de la terapia (3–5).
- Borrosidad de los vasos, indicando vasculitis coroidea (3,5). La presencia de vasculitis retiniana difusa en AF asociada con HDD en ICGA debe llevar al médico a buscar la presencia del antígeno HLA-A29 que confirma el diagnóstico de BCR cuando está presente (5).

ICGA es crucial para diagnosticar BCR antes de que aparezcan lesiones de perdigones y, si se realiza un diagnóstico temprano gracias a ICGA, se inicia una terapia inmunosupresora adecuada y se aplica de manera sostenida, estas lesiones nunca se desarrollarán (5). A pesar de sus ventajas, las publicaciones que mencionan ICGA son escasas (5).

El hallazgo más constante y consistente en las imágenes ICGA es la presencia de puntos oscuros hipofluorescentes (HDD) de tamaño uniforme, ovalados y redondos, distribuidos regularmente sobre el fondo de ojo en el 100% de los casos (4). Todos los casos exhibieron vasos coroides difusos, indistintos, grandes e hiperfluorescencia coroidea difusa tardía, pero fueron mucho menos pronunciados que los descritos en la enfermedad VKH (4). Todos estos signos de ICGA disminuyeron y/o desaparecieron después de la introducción de la terapia supresora de la inflamación (4). ICGA es más sensible que la AF para detectar lesiones BCR (7).

1.8.5. AUTOFLUORESCENCIA DE FONDO DE OJO

La autofluorescencia del fondo de ojo de luz azul (BAF) es una técnica valiosa para examinar enfermedades que afectan al epitelio pigmentario de la retina (EPR) y al coriocapilar, aunque no es adecuada para la coriorretinopatía en perdigones (BCR) hasta etapas posteriores de la enfermedad (5). En comparación con el examen clínico, FAF es superior al mostrar manchas



hipofluorescentes y correlacionar hallazgos con la tomografía de coherencia óptica (OCT) y cambios en el campo visual, pero su valor pronóstico y utilidad en el monitoreo de la enfermedad aún requiere más investigación (7).

Los patrones de autofluorescencia (FAF) se correlacionan con las métricas que miden la función visual, como la capacidad de percibir detalles finos (agudeza visual), la capacidad de distinguir entre diferentes niveles de brillo (sensibilidad al contraste), la capacidad de detectar colores y la extensión del campo visual, que pueden estar alteradas en pacientes con inflamación crónica y activa en la retina de BCR (23).

FAF detecta la acumulación de lipofuscina en el EPR y proporciona información sobre la salud del EPR y los fotorreceptores (8). Las lesiones hipoautofluorescentes son más comunes en pacientes con BCR que las hiperautofluorescentes, con la hipoautofluorescencia confluyente peripapilar siendo el patrón más común (8). La hipoautofluorescencia podría ser un indicador de la gravedad de BCR, ya que se ha asociado con la duración de la enfermedad y la presencia de edema macular (8). La vasculitis retiniana se representa como rayas hipoautofluorescentes lineales a lo largo de los vasos retinianos (8). La hiperautofluorescencia, presente en un menor número de casos, puede indicar una etapa temprana de disfunción visual (8).

La imagen de autofluorescencia del fondo de ojo es una técnica no invasiva que utiliza las propiedades autofluorescentes de la lipofuscina en las células del EPR y otros fluoróforos en la retina externa y el espacio subretiniano, proporcionando información complementaria sobre la estructura y función del EPR (9). Los hallazgos de FAF en BCR incluyen hipoautofluorescencia debido a la atrofia del EPR, aunque no hay una correspondencia uniforme entre estas áreas y las lesiones de perdigones observadas biomicroscópicamente (9). La inflamación vascular retiniana también parece desempeñar un papel independiente en la mediación del daño inflamatorio al EPR (9). Las áreas de hipoautofluorescencia macular placoide, indicativas de atrofia del EPR, se han correlacionado significativamente con una agudeza visual de 20/50 o peor y con la disminución del grosor foveal medio (9). Será interesante determinar si los hallazgos de FAF cambian con la progresión de la enfermedad o si son modificables mediante tratamiento (9).



1.8.6. TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

La OCT de dominio espectral (SD-OCT) ofrece información sobre el polo posterior de la retina en la enfermedad de Birdshot chorioretinopathy (BCR) y es un método no invasivo que puede realizarse fácilmente (5). SD-OCT proporciona detalles sobre el grosor retiniano, la presencia de edema macular y su evolución (5).

La OCT se utiliza para detectar líquido intrarretiniano en las primeras etapas de la enfermedad, que disminuye a lo largo del tiempo, probablemente debido al tratamiento (4). En la enfermedad retiniana exudativa temprana, la retina macular está engrosada, pero menos en la fovea (3,5). A lo largo de la enfermedad, se observan tanto áreas de atrofia y adelgazamiento como áreas de engrosamiento (3). Se han encontrado membranas epirretinianas finas con tracciones moderadas en el 93% de los casos analizados (3,5). La OCT también permite el monitoreo de la vasculitis retiniana, aunque carece de la imagen global obtenida por la autofluorescencia (AF) (5).

La OCT macular es excelente para analizar las capas retiniana y coroidea (8). Es útil para detectar y monitorear el edema macular, que ocurre en la mayoría de los pacientes durante el seguimiento de la enfermedad (8). También se han identificado adelgazamiento macular y alteración de la zona elipsoide de los fotorreceptores, que se han asociado con una disminución de la agudeza visual (8).

El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) aumenta durante la fase activa de la enfermedad (8). La neovascularización coroidea es una complicación rara con un aspecto fusiforme hiperreflectante en la OCT (8). Se ha demostrado una asociación entre el grosor retiniano perivascular y la actividad de la vasculitis retiniana evaluada en FA (8).

La técnica EDI-OCT permite una mejor visualización de la coroides (8). Dependiendo de la etapa de la enfermedad, el grosor coroideo aumenta (en la enfermedad temprana) o disminuye (en la enfermedad tardía, mal tratada) (8). A pesar de sus limitaciones, EDI-OCT sigue siendo un método de imagen valioso para BCR, siendo no invasivo (5).



Se detectó líquido intrarretiniano en 3/4 de los ojos en las primeras etapas de la enfermedad (4). Durante el seguimiento, el líquido intrarretiniano disminuyó, probablemente debido al tratamiento (4). En la etapa tardía de la enfermedad, el grosor de la retina disminuyó debido a la atrofia, con membranas epirretinianas delgadas en 13/14 ojos (93%) (4).

La OCT es apropiada no solo para diagnosticar el edema macular, sino también para representar el adelgazamiento o atrofia macular que se correlaciona con la función visual anormal (7). A medida que la enfermedad progresa, se produce un adelgazamiento de la capa vascular coroidea y la atrofia de la retina externa (7).

La OCT de dominio espectral de alta resolución (SD-OCT) proporciona detalles anatómicos precisos de la anatomía retiniana interna y externa, incluida la identificación clara de la membrana limitante externa, la unión fotorreceptora IS/OS y el complejo de membrana RPE/Bruch (9). Se ha observado adelgazamiento macular y la interrupción de la unión fotorreceptora IS/OS utilizando tanto el dominio del tiempo como la SD-OCT, asociándose con una disminución de la agudeza visual y un mal pronóstico visual (9). Los cambios en la estructura física de la retina pueden ser reversibles con el uso de inmunosupresores (7).

La técnica EDI-OCT permite una mejor visualización de la coroides, proporcionando información sobre su grosor y cambios relacionados con la inflamación en BCR (5,8). Sin embargo, la EDI-OCT es más difícil de interpretar durante el seguimiento de la enfermedad para detectar la recurrencia coroidea (5).

1.8.7. ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una técnica de imagen emergente que permite analizar el flujo sanguíneo en la retina sin necesidad de inyecciones de tinte intravenoso, mostrando de esta forma la vasculatura retiniana (8). Aunque hay pocos estudios enfocados en su uso para el BCR, la OCT-A podría utilizarse para examinar los plexos capilares superficiales y profundos de la retina, aunque este análisis aún no está



estandarizado (5). Además, puede servir para detectar el abandono de coriocapilarris/EPR y neovascularización coroidea inflamatoria (5).

Esta técnica permite segmentar las capas retinianas y proporcionar mediciones cuantitativas, como las densidades de los vasos (VD) y el área de la zona avascular foveal (FAZ) (8). Algunos estudios han mostrado una disminución en la densidad de los plexos superficiales y profundos en pacientes con BCR, lo cual se correlaciona con la agudeza visual (8). Estos hallazgos han sido confirmados en una cohorte más grande de 138 ojos (8). Otros estudios también han identificado anomalías cualitativas en la angiografía OCT, como asas capilares, dilataciones focales y un aumento del espacio intercapilar, que podrían estar relacionadas con la inflamación capilar (8).

1.8.8. PRUEBAS DE VISION DEL COLOR Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

Además de las técnicas de imágenes multimodales y los exámenes de campo visual, otras pruebas han sido empleadas para evaluar la progresión de la enfermedad BCR, como la percepción del color y la sensibilidad al contraste. Se ha encontrado que el 61% de los pacientes con BCR presentan anomalías en la percepción del color al realizar la prueba desaturada L-15. Esta alteración en la visión cromática puede ocurrir incluso en aquellos pacientes que mantienen una buena agudeza visual. Por otro lado, la sensibilidad al contraste suele verse afectada en la mayoría de los pacientes con BCR, incluyendo a aquellos con una agudeza visual de 20/20 y sin otros cambios oculares aparentes (8).

1.8.9. ELECTROFISIOLOGÍA

La electrofisiología, en particular el electrorretinograma (ERG), es un procedimiento útil para identificar el impacto de la enfermedad en la retina interna y monitorear su progresión en pacientes con Birdshot Chorioretinopathy (BCR) (3). Los estudios de Priem et al. y Holder et al. apoyan la idea de que la disfunción radica en la retina interna, y sugieren que el ERG puede ser un método confiable para evaluar la efectividad del tratamiento (3). Se ha encontrado que las anomalías en el ERG están presentes en un 72% a 89% de los casos de BCR (8). La prolongación del tiempo de parpadeo de 30 Hz mediado por conos es la medida



más sensible de daño por BCR y puede mejorar con tratamiento (8). Este parámetro ha sido utilizado como medida de resultado en ensayos clínicos (8).

El patrón electronegativo en el ERG sugiere una disfunción de la retina interna y se ha descrito en otras enfermedades genéticas y adquiridas, pero no en otras etiologías de uveítis (8). La disfunción de los fotorreceptores generalmente ocurre más tarde en la enfermedad, y la disfunción de los bastones precede a la disfunción del cono (8). El ERG multifocal (mfERG) mide la función retiniana, especialmente en la retina central, y se ha demostrado que sus anomalías están correlacionadas con parámetros funcionales y anatómicos (8).

El ERG es una herramienta sensible e imprescindible para diagnosticar y monitorear la BCR, detectando cambios sutiles en la función retiniana y determinando la respuesta al tratamiento (7). La prolongación del tiempo implícito de parpadeo de 30 Hz es el parámetro ERG más sensible y consistentemente afectado, y su restauración es común después de la mejoría de la enfermedad (7). A pesar de requerir tiempo y un operador experimentado, se recomienda la monitorización semestral con un ERG flickering de 30 Hz (7).

La electroretinografía de campo completo y la perimetría han demostrado ser valiosas para monitorear la disfunción retiniana global y anomalías retinianas periféricas en pacientes con BCR (9). La prolongación del tiempo implícito de parpadeo de 30 Hz en la prueba de ERG de campo completo es el marcador proxy más importante para monitorear la enfermedad (9). La prueba de campo visual (FV) está más ampliamente disponible y también es útil para monitorear la función retiniana periférica (9). Aunque las pruebas de FV pueden ser más sensibles que los protocolos de HVF en la evaluación de pacientes con BCR, existen limitaciones prácticas relacionadas con la disponibilidad, el tiempo y el costo de las pruebas de ERG y FV (9). Monitorear con cada modalidad de forma alternativa (cada 6 meses) puede ser un compromiso razonable (9).

1.8.10. PRUEBAS DE HLA

La prueba HLA-A29 es útil en el diagnóstico de BCR, pero su valor predictivo positivo en pacientes con uveítis posterior es menor al 50% debido a la baja prevalencia de la enfermedad y la presencia de HLA-A29 en la población en general (2). No se recomienda el



cribado rutinario de HLA-A29 en pacientes uveíticos, pero sí en aquellos con coroiditis multifocal bilateral y características clínicas compatibles con BCR (2). El valor predictivo negativo de la tipificación HLA-29 en esta cohorte puede ser tan alto como 99%, haciendo que un diagnóstico de BCR sea altamente improbable en ausencia de HLA-A29 (2).

La prueba HLA tiene utilidad limitada en pacientes con uveítis, pero puede ser beneficiosa en ciertas situaciones (5). En Europa, la búsqueda de HLA-B27 es útil en casos de uveítis anterior no granulomatosa (NGAU), siendo más del 63% de las NGAU HLA-B27 positivas (5). La prueba HLA-A29 en BCR se ha convertido en un criterio esencial para el diagnóstico, con una asociación cercana al 100% utilizando pruebas basadas en PCR (5). Algunos autores sugieren incluir HLA-A29 en el nombre de la enfermedad, como “retinocoroiditis HLA-A29” (5).

La asociación de BCR con el antígeno HLA-A29 se informó en 1982, con una tasa de asociación estimada del 95% (3). Los falsos negativos son menos comunes utilizando pruebas basadas en PCR en lugar de pruebas de anticuerpos (3). La presencia del antígeno HLA-A29 debe ser un criterio esencial para el diagnóstico de BCR, permitiendo su inclusión en ensayos clínicos (3).

1.9. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE BIRDSHOT

El *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group* es una colaboración internacional, que ha desarrollado criterios de clasificación para 25 de las uveítis más comunes utilizando un enfoque formal para el desarrollo y la clasificación. Entre las enfermedades estudiadas, se encontraba la enfermedad de Birdshot. Los criterios de clasificación desarrollados por el Grupo de trabajo SUN para BSCR tienen una baja tasa de clasificación errónea, lo que indica un buen uso discriminatorio frente a otras uveítis posteriores. Los criterios se enumeran en la tabla: (22)

CRITERIOS

1. Coroiditis multifocal bilateral característica en la oftalmoscopia



- a. Lesiones coroideas multifocales de color crema o amarillo-naranja, ovaladas o redondas (“lesiones en perdigonada”)

Y

2. Ausencia o leve inflamación de la cámara anterior

- a. Ausencia o leve presencia de células en la cámara anterior, **Y**
- b. Sin precipitados queráticos, **Y**
- c. Sin sinequias posteriores

Y

3. Ausencia o moderada vitritis

Ó

4. Coroiditis multifocal con

- a. Prueba HLA-A29 positiva **Y** (b. o c.)
- b. Manchas de “perdigones” características (lesiones coroideas multifocales de color crema o amarillo-naranja, ovaladas o redondas) en la oftalmoscopia **Ó**
- c. Angiografía característica de verde de indocianina (manchas hipofluorescentes multifocales) sin manchas de “perdigones” características en la oftalmoscopia

EXCLUSIONES

1. Prueba serológica positiva para sífilis mediante una prueba treponémica



2. Evidencia de sarcoidosis (ya sea adenopatía hiliar bilateral en imágenes de tórax o biopsia de tejido que demuestra granuloma no caseificante)*
3. Evidencia de linfoma intraocular en vitrectomía diagnóstica o biopsia de tejido

*Una posible sarcoidosis debe evaluarse con imágenes de tórax como mínimo.

1.10. CLASIFICACIÓN DE SINDROMES DE PUNTOS BLANCOS

La investigación por imágenes de la coroides era poco accesible hasta hace 2-3 décadas. La angiografía con fluoresceína (AF) no fue adecuada para el análisis del compartimiento coroideo y la ecografía con gammagrafía B no proporcionó suficiente precisión. Fue en este contexto que se intentó clasificar estas coroiditis basándose en un enfoque puramente clínico descriptivo, reagrupándolas bajo el término “síndromes de puntos blancos”.

Con la disponibilidad de modalidades de investigación precisas de inflamación coroidea o lesiones inducidas por coroiditis, como la angiografía con verde de indocianina (ICGA), la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y la tomografía de coherencia óptica de imágenes de profundidad mejorada (EDI-OCT), fue posible clasificar mejor estas enfermedades en función de los mecanismos clínico-patológicos en lugar de la observación puramente fenomenológica.

Se han dividido los hallazgos angiográficos en dos conjuntos principales de signos:

- Coriocalaritis primarias: áreas hipofluorescentes “geográficas” irregulares correspondientes a la no perfusión coriocalar
- Coroiditis estromales primarias: puntos oscuros redondos más regulares e hipofluorescentes distribuidos de manera más uniforme en el fondo de ojo correspondientes a focos del estroma coroideo más profundos.



La siguiente tabla se ha realizado con la intención de tener un esquema en el que poder identificar que posición ocupa la enfermedad de Birdshot en cuanto a sus mecanismos clínico-patológicos dentro de este grupo de síndromes de puntos blancos.

<u>CORIOCAPILARITIS PRIMARIAS</u>	<u>COROIDITIS ESTROMALES PRIMARIAS</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE) - Coroiditis multifocal idiopática (MFC) - Coroiditis serpiginosa (SC) - Epiteliopatía placoide pigmentaria multifocal posterior aguda (EPPMPA) 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) - Oftalmia simpática (SO) - Retinocoroiditis de Birdshot (BCR) - Coriorretinitis por sarcoidosis (SARC)

1.11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial para la retinocoroidopatía en perdigonada (BCR) puede incluir diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas (7,9). La sarcoidosis es el diagnóstico diferencial líder en una presentación típica de BCR, pero también se debe considerar la tuberculosis, la sífilis y el linfoma ocular (2). Otros síndromes de punto blanco que pueden confundirse con BCR incluyen la epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda (APMPPE), la coroiditis multifocal con panuveítis (MCP), la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), la oftalmia simpática, la coroidopatía interna punteada, y el síndrome del punto blanco evanescente múltiple (MEWDS) (7,9).

En el caso de la sífilis y la tuberculosis, las lesiones en el fondo del ojo tienen características distinguibles de las lesiones de BCR y se pueden diferenciar mediante la historia clínica, pruebas serológicas, prueba cutánea y radiografía de tórax (7,24). La sarcoidosis ocular puede manifestarse con vitritis, vasculitis y granuloma coroideo, pero los hallazgos inflamatorios granulomatosos típicos de la cámara anterior podrían estar ausentes en algunos



casos (7). La enfermedad de VKH se manifiesta con lesiones coroideas e inflamación intraocular bilateral, y se diferencia de BCR por la presencia de desprendimiento de retina exudativo y características extraoculares (2,7).

El diagnóstico de BCR puede apoyarse en la prueba de HLA-A29, serología de sífilis, nivel de enzima convertidora de angiotensina (ECA), ensayo de liberación de interferón gamma, radiografía de tórax y angiografía con verde de indocianina (ICG), angiografía con fluoresceína (FA) y electroretinografía (ERG) (2,8). Algunos investigadores creen que todos los casos diagnosticados como BCR en pacientes HLA A29 negativos pueden tener uno de estos diagnósticos diferenciales, en particular sarcoidosis (8). El linfoma intraocular primario puede presentar múltiples lesiones amarillentas bilaterales y vitritis, pero su ubicación subretiniana y sub-RPE en el contexto clínico generalmente los distingue de BCR (9).

1.12. CURSO CLINICO Y PRONOSTICO

La corioretinopatía Birdshot (BCR) es una enfermedad progresiva que puede causar deterioro visual significativo debido a complicaciones anatómicas y funcionales (1,2,9). Las causas comunes de pérdida visual en la BCR incluyen el edema macular cistoide refractario (CME), la cicatrización macular, el desarrollo de membrana neovascular coroidal y la maculopatía de celofán (1,2,8,9). La disfunción difusa de la retina asociada con la larga duración de la enfermedad se reconoce como un factor de riesgo estadísticamente significativo para la pérdida de la visión (1,2,9). Aunque la acumulación de daño retiniano periférico irreversible es común en la BCR, la agudeza visual central puede permanecer bien conservada hasta el final del curso de la enfermedad, y pocos pacientes experimentan pérdida visual permanente (2).

Aunque no hay datos prospectivos con respecto a las tasas de recaída y remisión en pacientes con BCR ni a la duración óptima del tratamiento con inmunomoduladores, se ha propuesto que la definición de “remisión clínica”, como la observación de la enfermedad inactiva durante 6 meses con medicamentos, y “remisión duradera” como la observación de la



enfermedad inactiva de todos los inmunomoduladores durante 1 año, pueden ser más apropiadas para la BCR (2,9).

El rango de fenotipos de BCR varía entre una forma de la enfermedad con buen pronóstico y una atrofia coriorretiniana progresiva que amenaza la visión (8). Aunque poco se sabe sobre el curso a largo plazo de los pacientes con BCR no tratados, un subgrupo de pacientes tiene una forma “benigna” de la enfermedad, mientras que la mayoría de los pacientes tienen múltiples exacerbaciones inflamatorias con pérdida visual progresiva (8). El edema macular es la causa más común de pérdida de visión y ocurrirá en la mayoría de los pacientes en el transcurso de la enfermedad. El edema macular crónico puede conducir a la disfunción de los fotorreceptores y atrofia (8).

1.13. TRATAMIENTO

El tratamiento temprano con terapia supresora de la inflamación, incluida la inmunosupresión esteroidea y no esteroidea, es esencial para prevenir el desarrollo de coroiditis multifocal en pacientes con BCR (5). Se ha demostrado que las lesiones de perdigones no aparecen si el tratamiento se inicia temprano (5). Aunque no existe un consenso internacional sobre el inicio del tratamiento, el régimen óptimo o la duración, se recomienda tratar a los pacientes con corticosteroides en combinación con terapia inmunosupresora o biológica (8). La terapia probablemente debería prolongarse durante años, ya que se observan recurrencias cada vez que se intenta detener el tratamiento (5).

Los corticosteroides sistémicos se utilizan comúnmente en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias agudas de la enfermedad, pero su eficacia es limitada para el control a largo plazo (8). La monoterapia a largo plazo con corticosteroides no es suficiente para producir una remisión duradera en la BCR (7). En general, el tratamiento temprano y suficientemente dosificado con terapia inmunosupresora podría prevenir la aparición de lesiones de perdigones y preservar la función visual en pacientes con BCR, limitando los efectos secundarios de los esteroides (8). Se han utilizado varios fármacos inmunosupresores, pero no hay ensayos controlados aleatorios específicos para BCR que demuestren su eficacia (8). Se han propuesto nuevas modalidades de tratamiento para BCR



recalcitrante, incluidos daclizumab, ustekinumab, tocilizumab, fingolimod, natalizumab, gevokizumab, anakinra e interferón α -2a, así como anticuerpos monoclonales contra CD4, CD8, IL-23, Th 17 y el gen ERAP2 (7). La elección del agente específico y la duración de la terapia a menudo se basa en prueba y error, guiada por el monitoreo de angiografía con indocianina verde (ICGA) (5).

La ciclosporina en monoterapia ha mostrado éxito en el control de la enfermedad BCR, pero se asocia con nefrotoxicidad y efectos secundarios hipertensivos (7). Se recomienda una dosis baja de ciclosporina (2.5-5 mg/kg diarios) sola o en combinación con otros agentes inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetilo (7). Otros inmunosupresores utilizados en el tratamiento del BCR incluyen metotrexato, derivados del ácido micofenólico e inmunoglobulina intravenosa (7). El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IV-Ig) se ha mostrado eficaz en el 61% de los pacientes, siendo bien tolerado y con efectos secundarios mínimos (7).

Además de los inmunosupresores, también se han empleado terapias biológicas como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), como infliximab, en casos de BCR refractarios a la terapia inmunosupresora convencional (7). Se ha reportado una eficacia del 88.9% en el control de la enfermedad en un estudio con 22 pacientes (7).

Otra opción para los pacientes que no pueden tolerar la terapia sistémica es el implante intravítreo de acetónido de fluocinolona de liberación sostenida, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la vasculitis activa y el edema macular (7). Sin embargo, este tratamiento se asocia con un aumento de la presión intraocular y la formación de cataratas (7).

En resumen, el tratamiento de la BCR implica una combinación de corticosteroides, inmunosupresores y agentes biológicos (8), cuya duración es probable que sea necesario prolongarse durante años por las recurrencias observadas al intentar detener la terapia (5). Aunque sabemos cuándo iniciar el tratamiento, es difícil determinar cuándo detenerlo (5). La reducción gradual de la terapia es otro aspecto que aún no tiene una respuesta clara (5).



2. HIPÓTESIS

El trabajo busca repasar las características fundamentales sobre la enfermedad de Birdshot en pacientes HLA positivo, así como una revisión de los tratamientos actualmente disponibles para que pueda servir en el manejo de una paciente del Hospital Arnau de Vilanova.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal es la revisión del tratamiento para el manejo de una paciente del Hospital Arnau de Vilanova.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

1) WOS:

- (TS=("birdshot chorioretinopathy" OR "Birdshot Retinochoroidopathy" OR "Birdshot Retinochoroiditis" OR "Birdshot Chorioretinitis" OR "stromal choroiditis" OR "retinal vasculitis" OR "uveitis")) AND (TS=("antigen HLA-A29" OR "HLA A29" OR "A29")) AND (PY=(2012-2022)) AND (LA=(English OR Spanish)) → **116** resultados de *all Databases*
- Al poner el filtro de *Open Access* → **44** resultados

2) PUBMED:

- ("Birdshot Chorioretinopathy"[MeSH Terms] OR "Birdshot Retinochoroidopathy"[All Fields] OR "Birdshot Retinochoroiditis"[All Fields] OR "Birdshot Chorioretinitis"[All Fields] OR "stromal choroiditis"[All Fields] OR "retinal vasculitis"[All Fields] OR "uveitis"[MeSH Terms]) AND ("HLA-A29 antigen"[Supplementary Concept] OR "HLA A29"[All Fields] OR "A29"[All Fields]) AND 2012/01/01:2022/12/31[Date - Publication] AND ("English"[Language] OR "Spanish"[Language]) → **65** resultados
- Pongo el filtro: *free full text* → **31** resultados

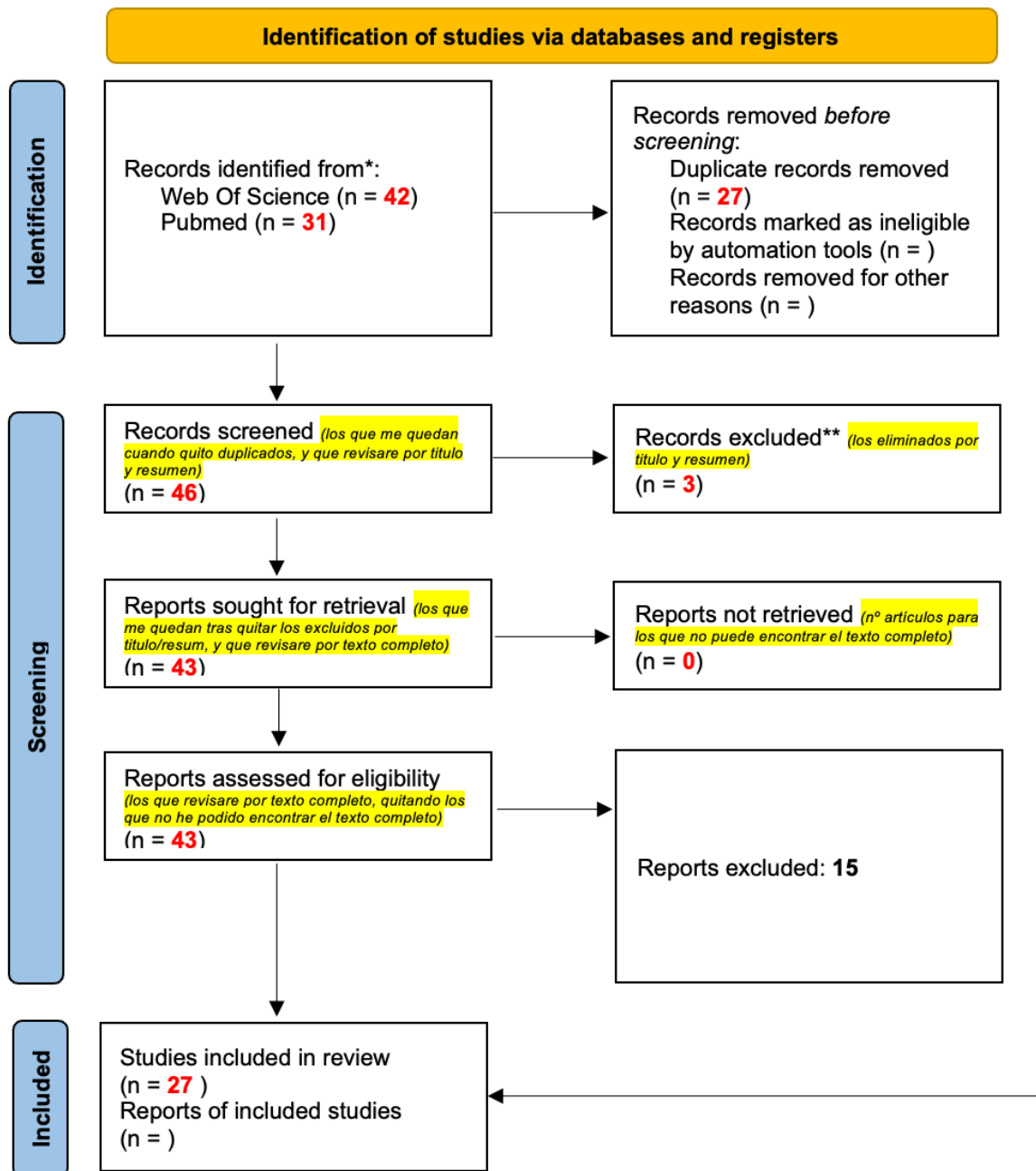
3) Endnote online:

- uno todos los artículos → **73** resultados
- Tras eliminar 27 artículos duplicados → **46** artículos (Pubmed: 4; WOS: 42)

4) 1º CRIBADO (por títulos y abstract) → **43** artículos



5) 2º CRIBADO (tras leer el artículo completo):





5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DEL CASO

Nuestra paciente es una mujer de 33 años que acude al servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova con cuadro clínico de visión borrosa y moscas volantes. Refiere una pérdida de la visión nocturna y no tiene problemas de visión de colores.

➤ ANTECEDENTES PERSONALES:

La paciente no presenta reacciones adversas a medicamentos conocidas. No presenta factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia) ni tampoco refiere tratamiento habitual o hábitos tóxicos.

En cuanto a sus antecedentes oftalmológicos, está en seguimiento por miopía simple media desde el mes abril de 2017, con pruebas de agudeza visual con corrección (AVCC), presión intraocular (PIO), paquimetría y campimetría en rangos normales.

También presenta síndrome del ojo seco evaluado con el test de BUT (*Break-Up Time*), en cual, después de instilar fluoresceína en la superficie de ambos ojos, se evaluó con la lámpara de hendidura con filtro azul de cobalto el tiempo que tarda en observarse la ruptura de la película lagrimal desde el último parpadeo, siendo éste inferior a 10 segundos. No se observó con la tinción ninguna lesión en la córnea de ambos ojos.

En junio de 2021 la paciente acudió a urgencias del Hospital La Fe por síntomas que describe como “visión de nebulosa”. El diagnóstico fue un desprendimiento del vitreo posterior. Cuando volvió para revisión a la consulta de oftalmología del hospital Arnau de Vilanova, en la exploración del fondo de ojo derecho, tras la dilatación pupilar con tropicamida, se constató el desprendimiento vitreo posterior, siendo el resto normal. El fondo de ojo izquierdo no mostró hallazgos patológicos. La AVCC y la PIO fueron normales.



➤ ENFERMEDAD ACTUAL:

- CLINICA: la paciente acude a consulta por síntomas de visión borrosa, moscas volantes y nictalopía. No presenta discromatopsia, deslumbramientos, fotopsias ni fotofobia.
- EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:
 - AVCC: conserva una agudeza visual con corrección del 100% en ambos ojos.
 - Exploración refractiva del ojo: reveló que el ojo derecho tiene una miopía de -5.50 dioptrías y un astigmatismo de -1.75 dioptrías con un eje de corrección de 177 grados. En cambio, el ojo izquierdo presentaba una miopía de -6.50 dioptrías y un astigmatismo de -0.50 dioptrías con un eje de corrección de 22 grados.
 - PIO: se obtuvieron unos valores de presión intraocular de 22.5 mmHg en el ojo derecho y de 22.3 mmHg en el ojo izquierdo.
 - CV: la exploración del campo visual reveló una ligera pérdida en el cuadrante superior temporal del ojo derecho, concretamente una pérdida media de sensibilidad (MD) de 4,5 dB, con una variabilidad de respuesta del paciente (sLV) durante la exploración de 3 dB. En el ojo izquierdo la pérdida fue mayor, ocupando los dos cuadrantes temporales, con una curva de bebie más patológica y un MD de 7,5 dB y un sLV de 4,5 dB.
 - Polo anterior: ambos ojos presentaban una cornea transparente.
 - Fondo de ojo: en el ojo derecho se observó el anillo de Weiss, correspondiente al desprendimiento del vitreo posterior. Ambos ojos presentaban una retina plana de aspecto parcheado, compatible con la enfermedad de Birdshot o con una epitelitis retiniana aguda. Se observó una vitritis moderada.
 - OCT macular: las diferentes capas de la retina en ambos ojos mantienen su grosor y su anatomía normales. El espesor central en el ojo derecho fue de 254 μm y en el ojo izquierdo de 245 μm .



- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
 - o HLA-A29: positivo
 - o OCT: presencia de algún foco de flebitis muy periférico, puntos blancos en arcadas retinianas que respetan el fondo, sin afectación del área central de la retina. No había signos de inflamación macular.
 - o Angiografía con fluoresceína: signos de flebitis y vasculitis perivascular, mayor en el ojo izquierdo.
- TRATAMIENTO: prednisona oral (Dacortin®) a una dosis de 60 mg, con pauta descendente de 10 mg cada 5 días, hasta llegar a una dosis de 10 mg de mantenimiento.

5.2. EVOLUCIÓN

1 semana después de comenzar el tratamiento la paciente vuelve a la consulta para realizar el seguimiento. En la exploración oftalmológica de ese día la AVCC estaba conservada en ambos ojos, la PIO aumentó a 28 mmHg en el ojo derecho, manteniéndose constante en el izquierdo, y el espesor de la córnea en ambos ojos fue de 548 μ m. Se continuó con la pauta descendente de corticoides.

1 mes después de la última visita, a la exploración oftalmológica presentaba una AVCC conservada en ambos ojos, PIO de 17.6 mmHg en el ojo derecho y de 22 mmHg en el ojo izquierdo. Se continua con la pauta de 10 mg de dacortin de mantenimiento.

Después de 1 mes con la pauta de mantenimiento vuelve a consulta. La exploración oftalmológica reveló una aparente disminución de la vitritis y se decidió disminuir la dosis de tratamiento a 5 mg.

Tras 3 semanas de tratamiento con una dosis de 5 mg de dacortin, la vitritis había aumentado. Continua con puntos blancos en arcadas retinianas, sin afectar al área central de la retina. Se decide subir el dacortin a 40 mg.



2 semanas después la vitritis había disminuido, siendo aun así mayor en el ojo izquierdo que en el derecho. La retina se mantiene estable con los focos conocidos.

3 semanas después vuelve a consulta, donde a la exploración oftalmológica se objetivó una PIO de 25.6 mmHg en el ojo derecho y de 24.2 mmHg en el ojo izquierdo. Se valoran las posibilidades terapéuticas en consenso con reumatología, y se le plantea a la paciente comenzar una terapia combinada de corticoides con inmunosupresores ahorradores de corticoides, concretamente ciclosporina. Sin embargo, la paciente nos comunica en esta consulta que va a cambiar su residencia a Madrid por motivos laborales, así que se decide no iniciar el tratamiento en Valencia, debido a que es un fármaco que requiere un control exhaustivo por sus efectos secundarios. Se redujo el dacortin a 20 mg/día y se habló con su futuro médico en Madrid para explicar el caso y que pueda iniciar allí el tratamiento y su seguimiento.

6. DISCUSIÓN

La corioretinopatía de Birdshot es una enfermedad inflamatoria ocular crónica y bilateral que afecta predominantemente a mujeres y está fuertemente asociada con HLA-A29. Se produce un compromiso del segmento posterior del ojo con la afectación independiente de la retina y la coroides.

Los **datos epidemiológicos y demográficos** publicados perfilan una afección que afecta principalmente a mujeres caucásicas con una edad media de inicio de 53 años (9). Nuestra paciente, mujer caucásica de 33 años, debutó con la enfermedad a una edad mucho más temprana que el promedio de datos reportados en los estudios, si bien es cierto que ha habido casos aislados con un inicio aún más precoz (2). Pese a que los informes sobre la BCR reportan un ligero predominio femenino de la enfermedad, hay autores que señalan la posibilidad de que no haya predominancia de género en BCR y que los datos se puedan explicar por el aumento de la esperanza de vida en las mujeres (2,8).



La paciente tuvo una **presentación clínica** típica de BCR, incluyendo visión subjetivamente “borrosa” pese a una buena agudeza visual, moscas volantes y nictalopía, que son los 3 síntomas más frecuentemente reportados. Shah et al. realizaron una revisión con 126 pacientes en la que, de los pacientes con visión 6/6 o mejor en ambos ojos, el 92% tenían quejas visuales en la presentación y el 83% reportaron visión borrosa a pesar de una agudeza visual aparentemente buena (2). En la enfermedad de Birdshot, la visión borrosa suele estar relacionada con la inflamación crónica de la retina y la coroides, que pueden dañar a las células sensibles a la luz y afectar la transmisión de las imágenes al cerebro. La agudeza visual en consulta se mide en condiciones óptimas de iluminación y contraste, por lo que la visión borrosa subjetiva puede deberse a la pérdida de sensibilidad al contraste, presencia de metamorfopsia o escotomas pequeños.

Los **criterios diagnósticos** desarrollados por el Grupo de trabajo SUN para BCR tienen una baja tasa de errores de clasificación, lo que indica un buen uso discriminatorio frente a otras uveítis posteriores (22). Nuestra paciente cumplía los criterios de SUN para ser clasificada como paciente de BCR: lesiones coroideas multifocales bilaterales de color crema redondas (lesiones en perdigonada) en oftalmoscopia, ausencia de inflamación de la cámara anterior del ojo, moderada vitritis y una prueba HLA-A29 con resultado positivo. Sin embargo, cabe mencionar que, a pesar de cumplir criterios para un diagnóstico de BCR, hoy en día las técnicas de ICGA permiten el diagnóstico y tratamiento de la afectación coroidal antes de que estén presentes las lesiones de perdigones en el fondo de ojo. La BCR es una enfermedad progresiva que puede causar deterioro visual significativo debido a complicaciones anatómicas y funcionales, pero un tratamiento precoz podría incluso evitar por completo la aparición de las lesiones de perdigones. El informe de un grupo de especialistas europeos en uveítis reveló que, entre los pacientes tratados antes del desarrollo de las lesiones de perdigones en el fondo de ojo, la aparición de éstas se previene por completo en 5/6 casos tratados dentro de una media, y que dichas lesiones no se observaron durante un período de seguimiento medio de 10 años bajo tratamiento, lo que implica un cambio en el fenotipo de BRC (25). Los resultados hacen evidente la importancia del diagnóstico precoz para un pronóstico favorable, por lo que ante una sospecha clara de BCR se debe tener en cuenta la



posibilidad de realizar ICGA, ya que pese a ser una técnica invasiva por la inyección de contraste, puede cambiar el fenotipo de BCR frenando su progresión.

Los pacientes BCR verdaderamente HLA-A29 negativos son una rareza, dudándose en algunos informes incluso de su existencia cuando se usa el método de PCR, ya que esta prueba tiene un valor predictivo positivo cerca del 100% (5). Es por ello que la detección del antígeno HLA-A29 no solo debería ser un factor crucial, sino que también debería ser considerado como un requisito indispensable para diagnosticar la BCR. A pesar de ello, sigue habiendo controversias en torno a la relevancia de la realización de esta prueba para el diagnóstico, lo que se refleja en la inclusión o no de la misma en diferentes rúbricas de diagnóstico.

Todos los pacientes con BCR diagnosticados experimentan alteraciones en el campo visual y, aunque no existe un patrón común característico en los defectos del campo visual, las anomalías moderadas en los límites del área explorada y en el hemicampo temporal que presenta nuestra paciente se han reportado en la literatura como los defectos más frecuentemente encontrados en pacientes con BCR (4). Es importante que en el seguimiento de la paciente se incluya la evaluación del campo visual periférico, ya que en la revisión de Bousquet et al. se detectaron campos centrales anormales aproximadamente en 1/3 de los casos, mientras que los campos periféricos anormales se describieron en el 75% de ellos (8).

El resultado de la **angiografía con fluoresceína** que se realizó a nuestra paciente reveló signos de vasculitis retiniana difusa, afectación peripapilar, sin isquemia y sin adelgazamiento llamativo de los vasos. Estos signos en FA son indicativos de que la enfermedad está en su etapa temprana, lo cual es relevante para la toma de decisiones terapéuticas. Recientemente, se ha demostrado una asociación entre el grosor retiniano perivascular en OCT y la actividad de la vasculitis retiniana evaluada en FA (8), lo cual fue probado en nuestra paciente, cuya FA no presenta signos de inflamación macular, en línea con los resultados de su **OCT macular** que fueron normales. Esto nos proporciona una explicación de por qué la paciente mantiene constante su agudeza visual. Cabe mencionar que, a pesar de que una vasculitis generalizada causara una inflamación en la retina y en la zona macular, la fovea logra mantenerse indemne durante un periodo prolongado de tiempo.



Cuando iniciar la **terapia**, el régimen terapéutico óptimo y la duración de dicho tratamiento son cuestiones importantes en el manejo de BCR, sin embargo, no hay consenso sobre dichas pautas. Nuestra paciente comenzó el tratamiento con prednisona oral a dosis altas (60 mg) con una pauta descendente de 10 mg cada 5 días, hasta llegar a una dosis de 10 mg de mantenimiento. Tras un mes realizando la pauta descendente y otro mes con la pauta de 10 mg de mantenimiento, los resultados fueron satisfactorios, ya que la paciente notó una mejora de los síntomas visuales y se constató una disminución de la vitritis en la exploración.

Los **corticosteroides** se emplean típicamente en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias más agudas de la enfermedad, con datos mixtos reportados en la literatura médica sobre su uso sistémico a largo plazo. El informe de Kiss et al. concluyó que los corticosteroides sistémicos son de eficacia inconsistente cuando se usan como monoterapia, requiriendo dosis de mantenimiento inaceptablemente altas que se asocian con efectos adversos graves (2). Por otra parte, Thorne y colaboradores llegaron a la conclusión de que una cantidad inferior al 15% de los pacientes con BCR logran mantener la remisión mediante la administración de monoterapia sistémica de prednisolona a dosis menores a 20 mg/día (2). No obstante, existen registros de casos aislados que han sido documentados en la literatura y que reportan una respuesta positiva al tratamiento mediante dosis de mantenimiento tan reducidas como 5 mg/día (2). Sin embargo, al tratar de reducir la dosis de Dacortin a 5 mg en nuestra paciente, se observó un aumento de la vitritis que hizo necesario aumentar la dosis de prednisona a 40 mg. El resultado de nuestro caso indica que el corticoesteroide a dosis bajas en monoterapia tiene una eficacia limitada para controlar la enfermedad a largo plazo, y sabemos que sus efectos secundarios hacen que no sea adecuado para su uso a largo plazo a una dosis alta.

Por lo general, los corticoides se asocian con un fármaco **inmunosupresor (IMT)** o biológico, permitiendo la disminución gradual de los corticosteroides orales a un nivel que es seguro para el uso a largo plazo. En el estudio llevado a cabo por You et al., se presentaron los resultados de 132 pacientes que recibieron tratamiento con IMT, los cuales demostraron una disminución en la tasa de exacerbaciones tras 5 años de tratamiento (8). En otro estudio realizado por Thorne et al., el uso de fármacos inmunosupresores redujo el riesgo de



desarrollar edema macular (9). Por lo tanto, el planteamiento que se hizo en nuestra paciente de comenzar una terapia combinada de corticoides con inmunosupresores ahorradores de corticoides, está respaldada por la literatura médica, incluso considerar el corticoide solo como terapia puente hasta que el tratamiento inmunosupresor (IMT) sistémico sea efectivo.

El IMT que se planteó para nuestra paciente fue la ciclosporina, inhibidor de los linfocitos T. La revisión realizada sobre la fisiopatología de BCR da un papel central a los linfocitos T en la patogénesis, por lo que es un fármaco muy adecuado para esta afección. Sin embargo, su uso está limitado por los efectos secundarios que incluyen insuficiencia renal e hipertensión, motivo por el cual se prefirió que nuestra paciente comenzara el tratamiento con su nuevo médico en Madrid para poder llevar un buen control. En el caso de que pudiera producir efectos secundarios que obligaran a suspender dicho tratamiento, una alternativa como agentes ahorradores de esteroides podría ser **MMF**, el cual ha vuelto cada vez más popular en los últimos años y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la uveítis no infecciosa. En su serie retrospectiva examinó la eficacia y tolerabilidad a largo plazo de 24 pacientes con BCR que recibieron derivados del ácido micofenólico (MMF o micofenolato de sodio, MPS). Observaron ausencia de signos clínicos y angiográficos de inflamación en el 67 %, con una disminución exitosa de corticosteroides a una dosis diaria de ≤ 10 mg en los 20 de 21 pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos (2). Una alternativa terapéutica también sería **tacrolimus**, otro inhibidor de proliferación de células T, cuyo perfil de seguridad es mejor que el de la ciclosporina en términos de toxicidad renal y riesgo de hipertensión (8).

La literatura médica plantea las **terapias locales con corticoesteroides** como una opción atractiva en el tratamiento de BCR. Las inyecciones perioculares y/o intravítreas son un tratamiento de elección para el edema macular agudo o recurrente, y se utilizan ampliamente como primera opción terapéutica (2).

El estudio realizado por Lages et al. encontró que el 15% de los casos presentaban una forma leve de BCR, y recibieron tratamiento local periocular exclusivamente. Durante un seguimiento de 9,3 años, se evidenció una mejora en el campo visual, una estabilización de las lesiones despigmentadas en el fondo de ojo y una reducción en la actividad inflamatoria



de la coroides (26). Detectar a estos pacientes es crucial con el fin de evitar la administración excesiva de tratamientos, lo cual podría exponerlos innecesariamente a los posibles efectos secundarios de una terapia inmunosupresora agresiva y prolongada. Los datos limitados disponible sugieren que la terapia local con corticosteroides puede ser útil en el tratamiento de la BCR, especialmente en lo que se refiere a la opacidad del cristalino y la nube en el humor vítreo. No obstante, otros indicadores cruciales de la actividad y el avance de la BCR, como la sensibilidad del campo visual, generalmente no se incluyen en estos estudios así que aún no sabemos en qué medida la terapia local por sí sola puede controlar la progresión de la enfermedad subyacente.

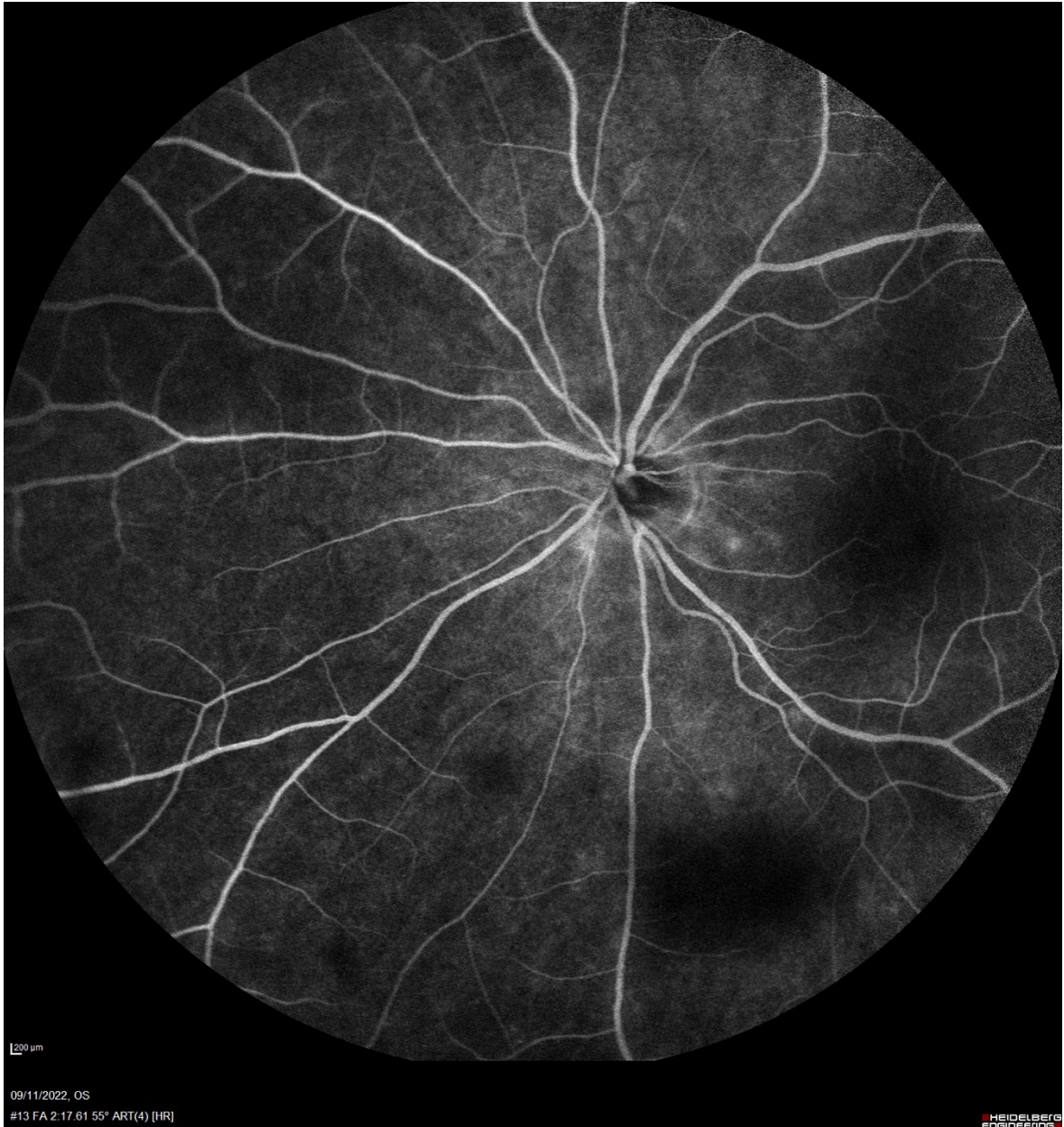
Los agentes biológicos también han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la BCR. Se ha utilizado infliximab con éxito en pacientes con BCR que no responden a la terapia inmunosupresora convencional, y recientemente ha sido aprobado adalimumab para tratar la uveítis intermedia y posterior no infecciosa, aunque la remisión completa con éste raramente se logra (2).

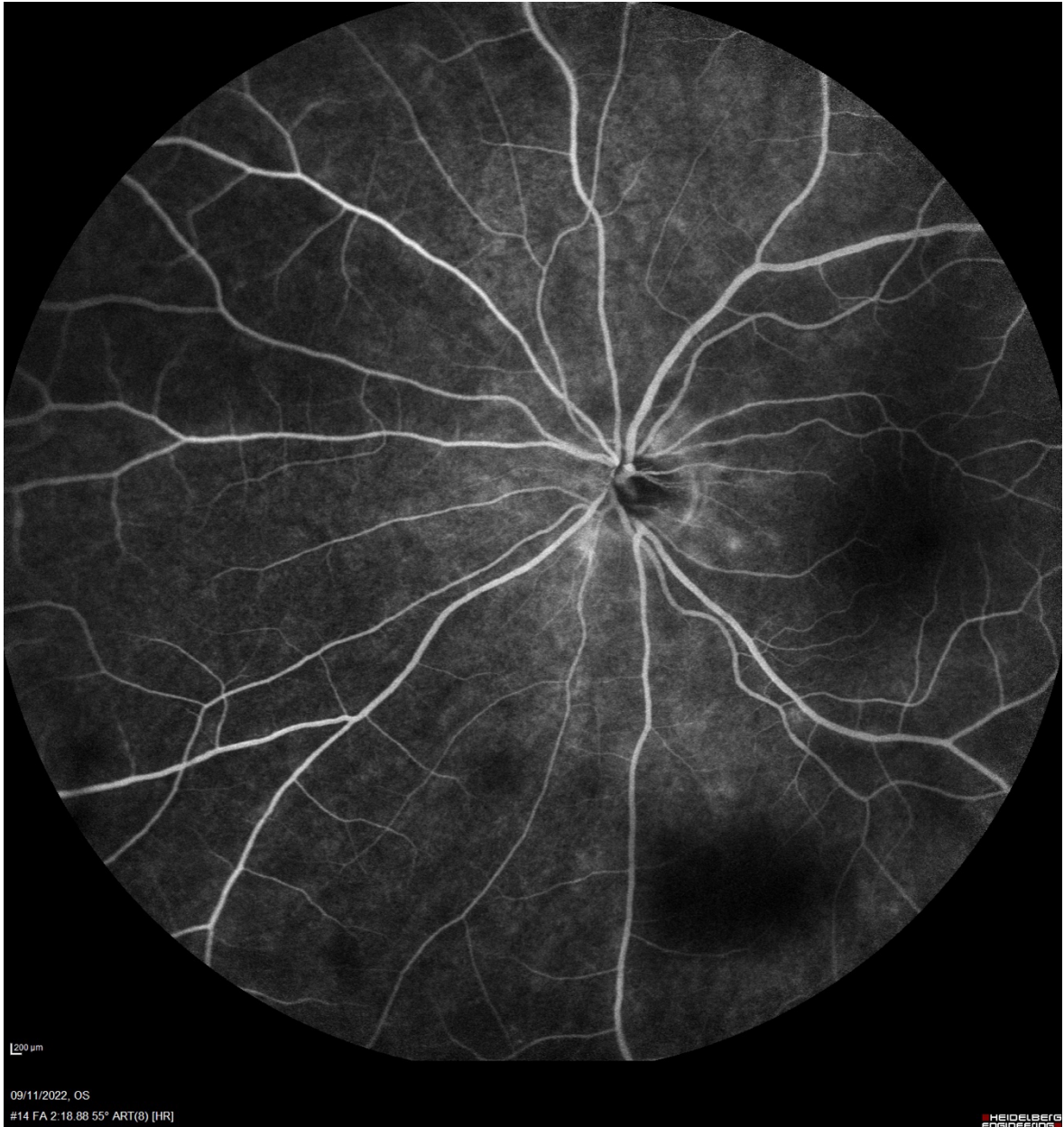
En general, existe una necesidad apremiante de terapias más específicas que minimicen los efectos secundarios que se experimentan comúnmente con las terapias actuales, y para ello es imprescindible una comprensión más profunda de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la BCR.

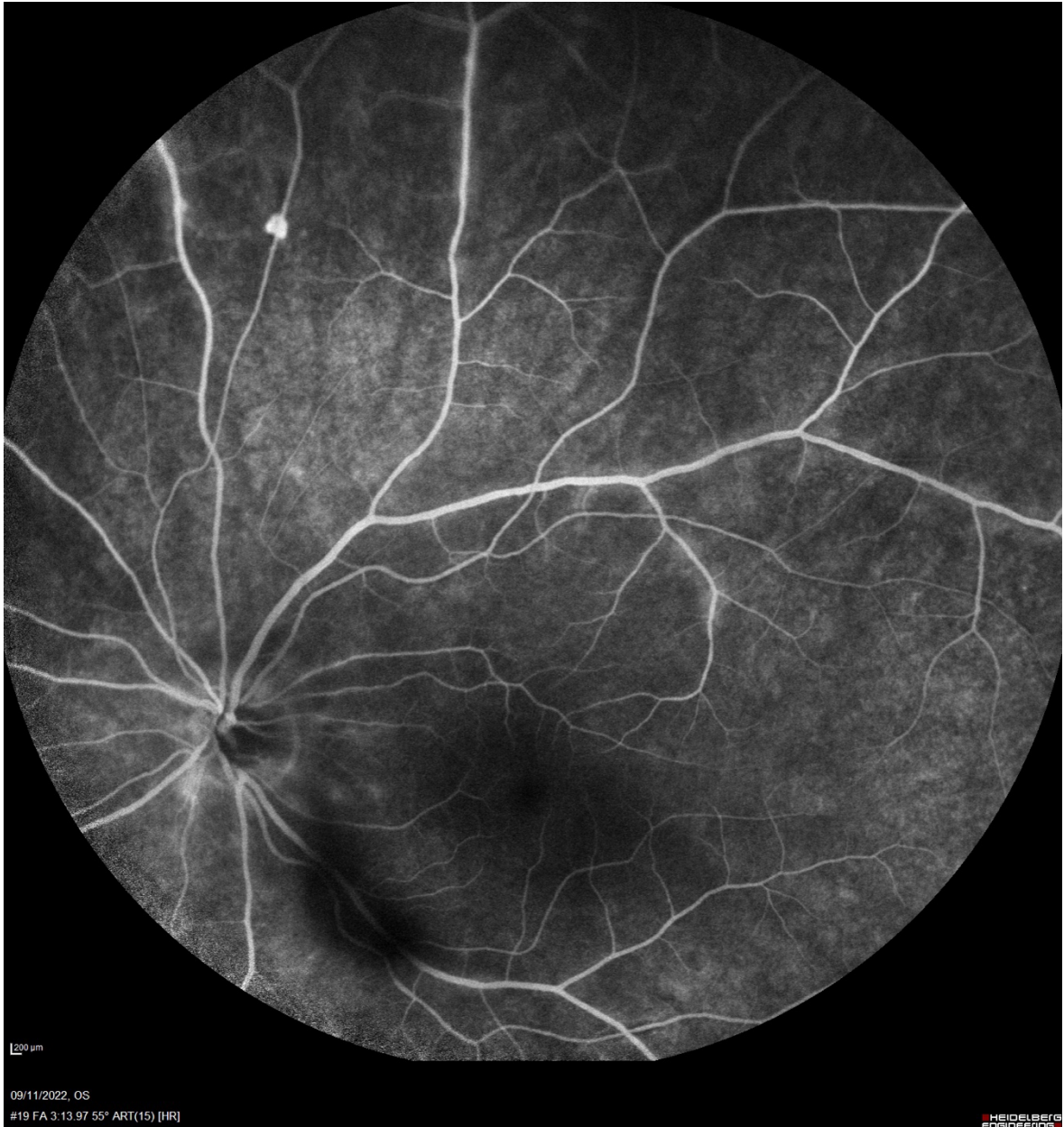


Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA









7. CONCLUSIONES

1. BCR es una uveítis crónica, bilateral y posterior relacionada con el antígeno HLA-29, que se presenta principalmente en mujeres caucásicas de mediana edad.
2. La inflamación en BCR ocurre de forma independiente pero simultánea en la coroides y la retina, por lo que la angiografía con fluoresceína y la angiografía con verde de indocianina son necesarias para su correcta evaluación.
3. La afectación retiniana en BCR causa pérdida funcional y evoluciona hacia la atrofia severa en etapas avanzadas, mientras que las lesiones coroideas causan morbilidad mínima.
4. Los síntomas más comunes son: moscas volantes, visión borrosa, oscurecimiento de la visión, visión fluctuante, escotomas subjetivos y dificultades de visión periférica.
5. Los signos más frecuentes son: inflamación del segmento anterior, vitritis leve, lesiones coroides ovoides cremosas, edema macular cistoide, vasculitis retiniana y papilitis.
6. La BCR tiene un potencial significativo de daño tisular irreversible y pérdida visual, lo que hace que el diagnóstico temprano sea crucial. Para ello, la angiografía con verde de indocianina ha destacado como una importante técnica que nos puede ayudar a comenzar con el tratamiento precozmente.
7. Se cree que los productos del gen HLA-A29.02 interfiere con las interacciones de las células NK activando los linfocitos T contra los autoantígenos intraoculares. Para ello, las aminopeptidasas del retículo endoplásmico (ERAP1 y ERAP2) recortan los fragmentos peptídicos antes de que se unan a las moléculas HLA-A29.
8. Se desconoce el antígeno incitador e investigaciones en este aspecto son necesarias para poder mejorar la línea de tratamiento.
9. Si el tratamiento se inicia temprano se ha demostrado que las lesiones de perdigones no aparecen, cambiando el fenotipo de BCR.
10. Los corticoides sistémicos son útiles en las exacerbaciones de la enfermedad, pero se recomienda su uso combinado con inmunosupresores para el tratamiento a largo plazo, dando mejores resultados y menores efectos secundarios.
11. Los agentes biológicos han demostrado su eficacia en BCR, pero la limitación por su control y efectos secundarios hace que debemos plantearnos otros tratamientos antes.



8. BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas se realizarán siguiendo un sistema de referencia homogéneo.

1. Bergstrom R, Czyz CN. Birdshot Retinopathy [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554416/?report=classic>
2. 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. Vol. 11, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2016.
3. Papadia M, Herbort CP. New concepts in the appraisal and management of birdshot retinochoroiditis, a global perspective. Vol. 35, International Ophthalmology. Kluwer Academic Publishers; 2015. p. 287–301.
4. Papadia M, Herbort CP. Reappraisal of birdshot retinochoroiditis (BRC): A global approach. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2013 Mar;251(3):861–9.
5. 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. 2021 Jul 1;11(7).
6. Herbort CP, Mantovani A, Tugal-Tutkun I, Papasavvas I. Classification of non-infectious and/or immune mediated cho-roiditis: A brief overview of the essentials. Vol. 11, Diagnostics. MDPI; 2021.
7. Freitas-Neto CA, Boonsopon S, Dhanireddy S, Maghsoudlou A, Silpa-Archa S, Foster CS. Birdshot retinochoroidopathy review. Vol. 78, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. Conselho Brasileiro De Oftalmologia; 2015. p. 56–61.



8. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot Chorioretinopathy: A Review. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
9. Vitale AT. Birdshot Retinochoroidopathy. Vol. 9, *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2014. p. 350–61.
10. Lee J, Smith WM, Goldstein DA. Birdshot chorioretinopathy presenting in a teenager. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Sep 1;19.
11. Huang XF, Brown MA. Progress in the genetics of uveitis. Vol. 23, *Genes and Immunity*. Springer Nature; 2022. p. 57–65.
12. Kuiper JJW, Venema WJ. HLA-A29 and Birdshot Uveitis: Further Down the Rabbit Hole. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
13. Kuiper JJW, 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.
14. Zucchiatti I, Miserocchi E, Sacconi R, Bandello F, Modorati G. HLA-A29-positive uveitis: Birdshot chorioretinopathy, what else? *Case Rep Ophthalmol*. 2013 Sep;4(3):287–93.
15. Venema WJ, Hiddingh S, de Boer JH, Claas FHH, Mulder A, den Hollander AI, et al. ERAP2 Increases the Abundance of a Peptide Submotif Highly Selective for the Birdshot Uveitis-Associated HLA-A29. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12.
16. Sanz-Bravo A, Martín-Esteban A, Kuiper JJW, García-Peydro M, Barnea E, Admon A, et al. Allele-specific alterations in the peptidome underlie the joint association of HLA-A*29:02 and endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 (ERAP2) with birdshot chorioretinopathy. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2018 Aug 1;17(8):1564–77.
17. Gelfman S, Monnet D, Ligocki AJ, Tabary T, Moscati A, Bai X, et al. Erap1, erap2, and two copies of hla-aw19 alleles increase the risk for birdshot chorioretinopathy in hla-a29 carriers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Nov 1;62(14).



18. Kuiper JJW, 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* [Internet]. 2013;19:2606–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874049/pdf/mv-v19-2606.pdf>
19. Venema WJ, Hiddingh S, Janssen GMC, Ossewaarde-van Norel J, van Loon ND, de Boer JH, et al. Retina-arrestin specific CD8+ T cells are not implicated in HLA-A29-positive birdshot chorioretinitis. *Clinical Immunology*. 2023 Feb 1;247.
20. Pulido JS, Canal I, Salomão D, Kravitz D, Bradley E, Vile R. Histological findings of birdshot chorioretinopathy in an eye with ciliochoroidal melanoma. *Eye (Basingstoke)*. 2012;26(6):862–5.
21. Vidas Pauk S, Vukojević N, Jandroković S, Kalauz M, Tomić M, Masnec S, et al. Bilateral juxtapapillary choroidal neovascularization secondary to Birdshot chorioretinopathy—case report. *Clin Case Rep*. 2021 Aug;9(8).
22. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Birdshot Chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Aug;228:65–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8517033/pdf/nihms-1692722.pdf>
23. Yeh S. Birdshot chorioretinitis and fundus autofluorescence: Novel insights into disease pathogenesis. Vol. 58, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2017. p. 4026.
24. Rangel CM, Atencia C, Merayo-Llodes J, Fernandez-Vega Sanz A. Presumed latent ocular tuberculosis diagnosed with the positive quantiFERON-TB Gold In-Tube Test in a HLA-A29-positive patient. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 4;2015.
25. Herbort CP, Pavésio C, LeHoang P, Bodaghi B, Fardeau C, Kestelyn P, et al. Why birdshot retinochoroiditis should rather be called “HLA-A29 uveitis”? Vol. 101, *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group; 2017. p. 851–5.



26. Lages V, Skvortsova N, Jeannin B, Gasc A, Herbort CP. Low-grade “benign” birdshot retinochoroiditis: prevalence and characteristics. *Int Ophthalmol.* 2019 Sep 1;39(9):2111–20.
27. 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):1192–5.

- Antecedentes de patología ocular:
 - [19/04/2017] Revisión **Miopía Simple Media**: la paciente viene a realizar el seguimiento por una miopía simple media.
 - Su **Agudeza Visual Con Corrección (AVCC)** fue evaluada mediante tablas optométricas, expresando los resultados mediante una escala decimal. La AVCC fue del 100% para ambos ojos.



- La **Presión Intraocular (PIO)** tenía unos valores de 23 mmHg en el ojo derecho y de 21 mmHg en el ojo izquierdo.
- Se le prescribió **¿fármaco exacto, pauta y duración? ¿se indicó ponérselas en los 2 ojos o solo en el derecho?**. Se dio cita para revisión en 9 meses.
- **[01/10/2018] Revisión Miopía Simple Media:**
 - La **Agudeza Visual Con Corrección (AVCC)** se mantuvo del 100% para ambos ojos.
 - La **Presión Intraocular (PIO)** en el ojo derecho disminuyó a 20 mmHg, manteniéndose igual en el ojo izquierdo.
 - El **espesor de la córnea** se midió mediante una paquimetría de la que se obtuvo como resultado 572 μm en ambos.
 - Las exploraciones del **campo visual** no tenían hallazgos patológicos.
 - Se dio cita para revisión en 9 meses. **¿continuaba con el tto “pack glaucoma”?**
- **[15/06/2021] Acude a revisión tras un episodio que la paciente describe como “visión de nebulosa” que fue atendido en el servicio de Urgencias del Hospital La Fe, cuya sospecha diagnóstica fue un desprendimiento del vitreo posterior. En la consulta se exploró:**
 - La **Agudeza Visual Con Corrección (AVCC)** se mantenía del 100% para ambos ojos, aunque con cierta dificultad en el ojo derecho.
 - En la evaluación de la **Presión Intraocular (PIO)** se obtuvieron unos resultados de 20 mmHg en ambos ojos.
 - **Test BUT (Break-Up Time):** después de instilar fluoresceína en la superficie de ambos ojos, se evaluó con la lámpara de hendidura con



el filtro azul de cobalto el tiempo que tarda en observarse la ruptura de la película lagrimal desde el último parpadeo. Los resultados fueron indicativos de síndrome de ojo seco ya que los valores eran inferiores a 10 segundos. No se observó con la tinción ninguna lesión en la córnea de ambos ojos.

- Tras la dilatación de pupilar de ambos ojos con tropicamida se realizó la exploración del **fondo de ojo**. En el ojo derecho se aprecia el **desprendimiento del vítreo posterior**, siendo el resto normal. El ojo izquierdo no mostró hallazgos patológicos.
- ¿tto?

➤ **ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGIA OCULAR** ¿?

➤ **ENFERMEDAD ACTUAL:**

- Clínica: la paciente acude a consulta por síntomas de visión borrosa y moscas volantes. Refiere una pérdida de la visión nocturna y no tiene problemas de visión de colores.
- Examen oftalmológico:
 - **AVCC**: conserva una Agudeza Visual Con Corrección del 100% en ambos ojos.
 - **Exploración refractiva del ojo**: reveló que el ojo derecho tiene una miopía de -5.50 dioptrías y un astigmatismo de -1.75 dioptrías con un eje de corrección de 177 grados. En cambio, el ojo izquierdo presentaba una miopía de -6.50 dioptrías y un astigmatismo de -0.50 dioptrías con un eje de corrección de 22 grados.



- **PIO:** para la Presión Intraocular (PIO) se obtuvieron unos valores de 22.5 mmHg en el ojo derecho y de 22.3 mmHg en el ojo izquierdo.
- **CV:** la exploración del campo visual reveló una ligera pérdida en el cuadrante superior temporal del ojo derecho, concretamente una pérdida media de sensibilidad (MD) de 4,5 dB, con una variabilidad de respuesta del paciente (sLV) durante la exploración de 3 dB. En el ojo izquierdo la pérdida fue mayor, ocupando los dos cuadrantes temporales, con una curva de bebie más patológica y un MD de 7,5 dB y un sLV de 4,5 dB.
- **Polo anterior de ambos ojos:** El polo anterior de ambos ojos presentaba una cornea transparente, con una vitritis muy severa (grado 4).
- **Fondo de ojo de ambos ojos:** En el fondo de ojo de ambos se observó el anillo de Weiss. La retina se encuentra plana pero con un aspecto parcheado, compatible con la enfermedad de Birdshot o con una epitelitis retiniana aguda. En el fondo de ojo el grado de vitritis fue de clasificación de leve a moderado.
- **OCT macular:** En la OCT macular de ambos ojos se corrobora que las diferentes capas de la retina mantienen su grosor y su anatomía normales. El espesor central en el ojo derecho fue de 254 μm y en el ojo izquierdo de 245 μm .
- Solicitud de pruebas complementarias:
 - Prueba del HLA-A29: positivo
 - Pruebas electrofisiológicas: solicitadas pero no llegaron a realizarse por cambio de residencia de la paciente
- Tratamiento:
 - Se pautó Dacortin a una dosis de 60 mg, con pauta descendente de 10 mg cada 5 días, hasta llegar a una dosis de 10 mg de mantenimiento.



8.1. EVOLUCIÓN

- 1 semana después de comenzar el tratamiento vuelve a la consulta para realizar el seguimiento. La exploración oftalmológica ese día revelo:
 - AVCC: el ojo izquierdo conservaba la misma agudeza visual con corrección, pero el ojo derecho había disminuido un 10%.
 - PIO: la presión intraocular del ojo derecho aumento a 28 mmHg, mientras que la del ojo izquierdo se mantuvo constante.
 - Paquimetría: ambos ojos presentaron un espesor de la córnea de 548 μm .
 - Se continuó con la pauta descendente de corticoides

- 1 mes después de la última visita la exploración oftalmológica reveló:
 - AVCC: Agudeza Visual Con Corrección del 100% en ambos ojos.
 - PIO: para la Presión Intraocular (PIO) se obtuvieron unos valores de 17.6 mmHg en el ojo derecho y de 22 mmHg en el ojo izquierdo.

- Después de 1 mes con una pauta de 10 mg de dacortin de mantenimiento vuelve a consulta. La exploración revelo una aparente **disminución de la vitritis**. Presentaba puntos blancos en la periferia de la retina, cerca de las arcadas retinianas, pero que respetaban el fondo, no afectando al área central de la retina. No había signos de inflamación macular. Se decidió disminuir el dacortin a 5 mg.

- 3 semanas después la vitritis había aumentado. En OCT se veía algún foco de flebitis muy periférico. Continua con puntos blancos en arcadas retinianas, que respetaban el



fondo, no afectando al área central de la retina. No había signos de inflamación macular. Se decide subir el dacortin a 40 mg.

- 2 semanas después la vitritis había disminuido, siendo aun así mayor en el ojo izquierdo que en el derecho. La retina se mantiene estable con los focos conocidos. Se realiza una angiografía que muestra signos de flebitis y vasculitis perivascular, mayor en el ojo izquierdo.

- 3 semanas después la PIO del ojo derecho era de 25.6 mmHg y en el ojo izquierdo de 24.2 mmHg. Se había planteado la posibilidad, en consenso con reumatología, de iniciar un tratamiento con ciclosporina. La paciente va a cambiar su residencia a Madrid por motivos laborales así que no podemos comenzar un biológico en Valencia. Se redujo el dacortin a 20 mg/día y se habló con su futuro medico en Madrid para explicar el caso y que se encargue allí de su seguimiento.