

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, ao Professor Rui Proença pelas suas distintas qualidades científicas, por ter partilhado comigo o seu conhecimento e material bibliográfico, por ter despendido o seu tempo comigo, pacientemente.

À minha família, em particular aos meus pais e irmã, pela compreensão e incentivo - é o que me permite continuar.

Aos meus amigos, pela paciência, prontidão e generosidade.

RESUMO

Introdução: A coroidite serpiginosa (CS) é uma doença bilateral, crônica, progressiva, caracterizada por uma inflamação da coriocapilar, coroideia e EPR. É rara, de etiologia desconhecida, provavelmente auto-imune, e tratada com imunomoduladores. Recentemente, foi reconhecida a “coroidite serpiginosa-like presumidamente tuberculosa” (CSL), que parece representar uma forma de reação de hipersensibilidade imunologicamente mediada à presença de alguns bacilos na coroideia e EPR.

Objetivo: Comparar as características demográficas, clínicas e morfológicas da CS de etiologia auto-imune com as da CSL.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 28 doentes com CS. Foram divididos em 2 grupos: Grupo I – CSL (IGRA+) e Grupo II - CS de etiologia autoimune (IGRA-). Foram estudados parâmetros demográficos, clínicos, morfológicos, tratamento e a MAVC.

Resultados: Incluiu-se 28 doentes, com média de idades de 50,5 anos. O tempo médio de seguimento foi de 62,82 meses. No grupo I incluíram-se 8 homens e 9 mulheres, com uma média de idades de 48,4 anos. Foram submetidos a terapêutica imunomoduladora e anti-tuberculosa. A MAVC inicial foi de 71,94 letras e final de 85,10 letras. Observou-se um envolvimento bilateral em 14 casos. No grupo II incluiu-se 5 homens e 6 mulheres, com média de idades de 53,6 anos. A MAVC inicial foi de 49,28 letras e a final de 74,24 letras. Não se observaram diferenças significativas nos parâmetros estudados entre os dois grupos.

Conclusão: Não foi possível diferenciar fatores demográficos, clínicos e morfológicos entre a CS e a CSL, sendo estas duas entidades clínicas virtualmente indistinguíveis. É importante reconhecer a CS como uma das manifestações oculares de tuberculose. Deve-se excluir sempre uma tuberculose antes de iniciar uma imunomodulação, sendo o IGRA um exame de grande utilidade.

Palavras-chave: Coroidite Serpiginosa, Coroidite Serpiginosa-Like, Tuberculose, IGRA.

ABSTRACT

Introduction: Serpiginous choroiditis (SC) is a bilateral, chronic, progressive disease, characterized by inflammation of the choriocapillaris, choroid and RPE. It's a rare disease of unknown etiology, probably autoimmune, treated with immunomodulators. Recently, it was recognized a "presumed tubercular serpiginous-like choroiditis" (SLC), which seems to represent a form of immunologically mediated hypersensitivity reaction to the presence of some tuberculosis bacilli in the choroid and RPE.

Purpose: To compare demographic, clinical and morphological characteristics, of autoimmune SC and SLC.

Material and Methods: Retrospective study involving 28 patients with SC. Patients were divided into two groups: Group I - SLC (IGRA+) and Group II - autoimmune SC (IGRA-). Demographic, clinical and morphological parameters, treatment and BCVA were studied.

Results: The study involved 28 patients, with mean age of 50,46 years. The mean follow-up was 62.82 months. In group I were included 8 men and 9 women, with mean age of 48.41 years. They made an average anti-tubercular treatment for 8.63 months and immunomodulators. The initial BCVA was 71.9 letters and final was 85.1 letters. There was a bilateral involvement in 14 cases. The lesions were perimacular and geographical in 17 eyes. In group II were included 5 men and 6 women, with mean age of 53.64 years. The initial BCVA was 49.3 letters and final was 74.2 letters. No statistically significant differences were observed between groups for the studied parameters.

Conclusion: It is important to recognize the SC as one of the ocular manifestations of tuberculosis. We must always exclude latent tuberculosis before immunomodulation, and the IGRA test is important to rule out this entity.

Key-words: Serpiginous choroiditis, Serpiginous-like choroiditis, Tuberculosis, Inteferon Gamma Release Assay.

INTRODUÇÃO

A coroidite serpiginosa (CS) é uma doença inflamatória crônica, recorrente e progressiva da coriocapilar e coroideia e que afeta secundariamente o epitélio pigmentado da retina (EPR)¹. É geralmente bilateral, surge em doentes de meia-idade e é ligeiramente mais prevalente no sexo masculino². As lesões iniciais são branco-acinzentadas, com bordos mal definidos, sem vitrite, surgindo geralmente na região peripapilar, com bordos ativos que crescem e envolvem áreas adjacentes, de forma centrífuga^{1,3}. A atrofia coriorretiniana subsequente pode envolver a fóvea, sendo a causa principal de perda irreversível de visão⁴. É uma doença rara, de etiologia desconhecida, mas provavelmente autoimune, respondendo ao tratamento com imunomoduladores¹.

A coroidite serpiginosa-*like* presumidamente tuberculosa (CSL) é uma entidade clínica descrita mais recentemente e que afeta principalmente doentes jovens, com uma progressão semelhante à CS, estando associada a tuberculose latente⁵. Parece representar uma forma de reação de hipersensibilidade, imunologicamente mediada, à presença de bacilos na coroideia e no EPR⁶. A CSL é uma entidade clínica distinta da CS, afetando pessoas que vivem em áreas endêmicas de tuberculose e, frequentemente, associada com vitrite e lesões de coroidite multifocal no pólo posterior e periferia da retina. Responde bem aos imunomoduladores e, quando estes são associados a uma terapêutica anti-tuberculosa, parece haver uma diminuição ou supressão das recorrências⁵.

Para o diagnóstico de tuberculose ocular é necessário um alto índice de suspeição, com uma história clínica sugestiva e exclusão de outras etiologias, uma prova tuberculínica, teste de interferência gama (IGRA), radiografia do tórax, ou demonstração da presença do *Mycobacterium tuberculosis* ou do seu DNA nos líquidos ou tecidos oculares. Quando o estudo sistêmico é negativo, uma resposta à terapêutica anti-tuberculosa é considerada positiva, sendo estes casos classificados como tuberculose ocular provável². No entanto, a

CSL está associada a tuberculose latente, geralmente extrapulmonar, cujo diagnóstico se baseia numa prova tuberculínica francamente positiva ou no teste de interferção gama (IGRA).

O diagnóstico de CS é essencialmente clínico, baseado nas características morfológicas típicas das lesões oculares. A retinografia e a angiografia fluoresceínica são exames que nos ajudam na caracterização das lesões e no diagnóstico mas, nos últimos anos, a autofluorescência (AF) surge como uma técnica de imagem extremamente útil nestas situações⁵.

O objetivo deste estudo é comparar as características clínicas da CS de etiologia autoimune com as da CSL, nomeadamente as lesões do fundo ocular, procurando encontrar padrões que auxiliem no diagnóstico diferencial.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo de 28 doentes consecutivos, com diagnóstico de CS, observados na Consulta de Imunopatologia Ocular do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e do Centro Cirúrgico de Coimbra. Todos os doentes incluídos tinham doença ativa em pelo menos um olho na altura do diagnóstico e um tempo de seguimento mínimo de 12 meses.

Foram registados os dados demográficos, antecedentes pessoais sistémicos e oftalmológicos. Em todas as consultas, foi realizado um exame oftalmológico completo, incluindo a determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), exame biomicroscópico, observação do fundo do olho com oftalmoscópio indireto, retinografia, tomografia de coerência ótica (OCT), autofluorescência, retinografia de campo largo (Optomap[®]), angiografia fluoresceínica e angiografia pelo verde de indocianina (quando justificada). A evolução das lesões foi documentada por retinografias, autofluorescência e angiografias fluoresceínicas durante o período de seguimento. Foram registadas as

manifestações clínicas e complicações observadas, como a inflamação do segmento anterior, vitrite, vasculite retiniana, atingimento da fóvea e neovascularização coroideia. Foi realizado em todos os doentes o teste IGRA e uma radiografia do tórax.

Os doentes foram divididos em 2 grupos de acordo com a positividade no teste IGRA. No grupo I incluímos os doentes com CS e teste IGRA positivo, que demonstra contacto ou infecção prévia pelo *Mycobacterium tuberculosis*, classificando-se como CSL. No grupo II incluímos os doentes com CS e teste IGRA negativo. Neste grupo, os achados típicos na observação do fundo ocular e nos exames complementares de diagnóstico, a exclusão de outras causas de uveítes posteriores e o sucesso terapêutico com os imunomoduladores, permitiram classificar a doença como CS de etiologia autoimune.

Os grupos foram estudados e caracterizados de acordo com parâmetros demográficos (género, idade, raça), MAVC, tratamento efetuado, recidivas/complicações durante o seguimento e o padrão das lesões na retinografia, autofluorescência e angiografia fluoresceínica.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS v18.0 (SPSS Inc, Chicago, USA). Foi utilizado o teste de t-student para amostras independentes na comparação da média de idades, tempo de seguimento, MAVC inicial, MAVC final e ganho de letras, entre os dois grupos. Utilizamos o teste de χ^2 para comparar as diferenças no género, bilateralidade da doença e o padrão das lesões em ambos os grupos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 28 doentes, 13 homens e 15 mulheres, com uma média de idades na apresentação da doença de $50,5 \pm 18,0$ anos (25-81 anos). As lesões eram bilaterais em 21 doentes (75%). O tempo médio de seguimento foi $62,8 \pm 63,9$ meses. Os doentes foram

separados em 2 grupos, de acordo com o resultado no teste IGRA, sendo posteriormente comparados (Quadro I).

Quadro I – Resumo das características demográficas e clínicas nos 2 grupos.

	Grupo I (IGRA+)(n=17)	Grupo II (IGRA -) (n=11)	Valor de p
Idade (Anos)			
Média	48,41±18,53	53,64±16,54	0,47*
Varição	25-81	30-81	
Gênero			
Masculino	8 (47%)	5 (45,5%)	0,93**
Feminino	9 (53%)	6 (54,5%)	
Seguimento (meses)			
Média	60,94±69,45	65,73±53,94	0,85*
Varição	12-249	12-155	
Bilateralidade	14 (75%)	7 (82%)	0,26**
MACV (letras)			
Inicial média	71,94±26,58	49,28±32,17	0,01*
Final média	85,10±38,03	74,24±29,26	0,32*
Ganho médio	12,79±34,36	23,61±29,14	0,56*
Padrão das Lesões			
Peri-papilares	14 (45,2%)	7 (38,9%)	0,66**
Peri-maculares	17 (54,8%)	11 (61,1%)	
Geográfica	17 (54,8%)	11 (61,1%)	0,66**
Multifocal	14 (45,2%)	7 (38,9%)	

Legenda: * - Teste t-student; ** - Teste χ^2

Grupo I (IGRA+)

Foram incluídos 17 doentes, 8 homens e 9 mulheres, com CS e teste IGRA positivo, com uma média de idades, na apresentação da doença, de 48,4±18,5 anos. Nenhum doente apresentava tuberculose ativa na altura do diagnóstico, havendo apenas um doente com uma história de tuberculose extrapulmonar na adolescência e outro doente com uma história de contacto com um familiar portador de tuberculose pulmonar. A radiografia do tórax mostrou

ser normal em todos os doentes. A grande maioria dos casos foram diagnosticados nos últimos 3 anos (71%), como se pode observar na Fig.1. Quatro dos 17 doentes (23,5%) tinham antecedentes de CS previamente diagnosticada e tratada com imunomoduladores, antes da introdução do teste IGRA. Estes doentes apresentaram uma reativação do quadro de coroidite 1, 2, 4 e 10 anos após a suspensão dos imunomoduladores, revelando agora positividade do IGRA. O tempo médio de seguimento dos doentes do Grupo I foi de $60,9 \pm 9,5$ meses.

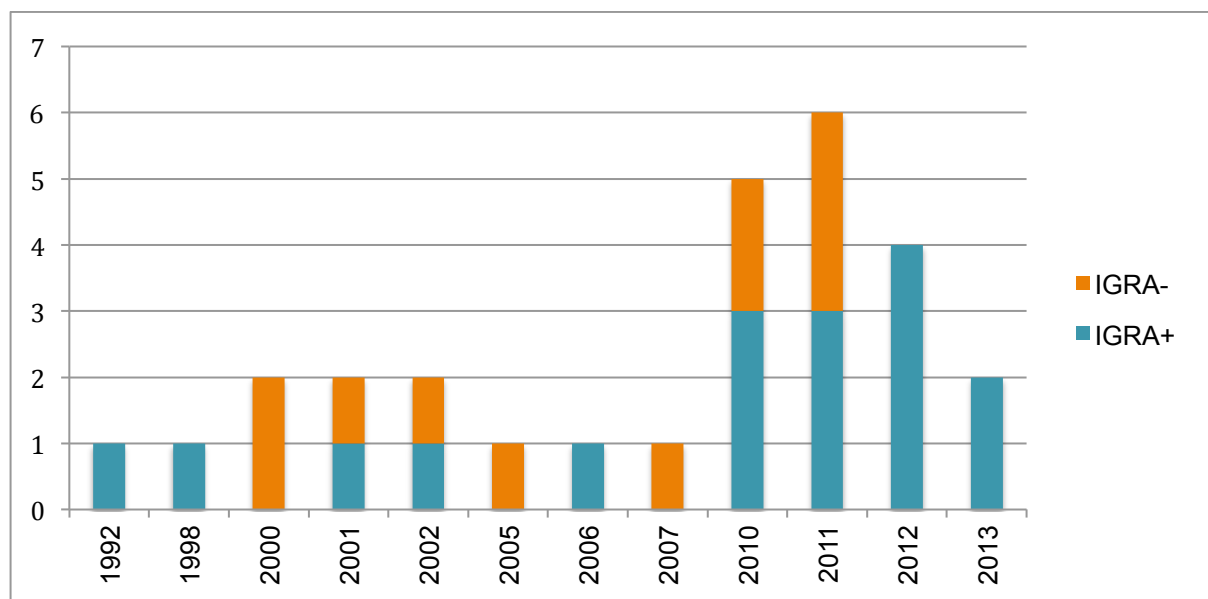


Fig. 1. Distribuição dos casos observados por anos.

As lesões eram bilaterais em 14 doentes (82%), no momento do diagnóstico. Na observação inicial, 8 olhos (25,8%) apresentavam lesões cicatriciais sem sinais de atividade inflamatória presentes (Fig.2), 16 (51,6%) lesões cicatriciais mas com sinais de atividade inflamatória nos bordos da cicatriz (Fig.3) e 7 olhos (22,5%) apresentavam lesões inflamatórias agudas. Estas lesões eram arredondadas, branco-acinzentadas, com bordos mal definidos (Fig.4).

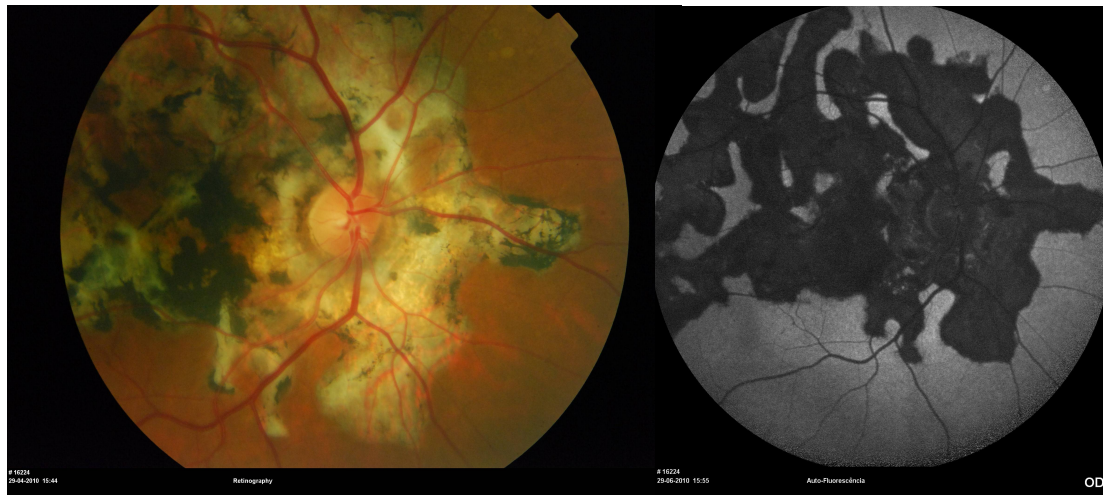


Fig.2. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões serpiginosas cicatrizadas.



Fig.3. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões cicatrizadas (hipo-autofluorescentes) e ativas (hiper-autofluorescentes).



Fig.4. Retinografia mostrando lesões ativas num caso de CSL do tipo multifocal progressivo.

As lesões apresentavam um padrão de disposição predominantemente peripapilar (Fig.5) em 14 olhos (45,2%) e predominantemente perimacular (Fig.6) em 17 olhos (54,8%) (Fig.7). As lesões apresentavam um padrão geográfico (Fig.8) em 17 olhos (54,8%) e um padrão multifocal progressivo (Fig.9) em 11 olhos (45,2%), como se pode observar na Fig.10.

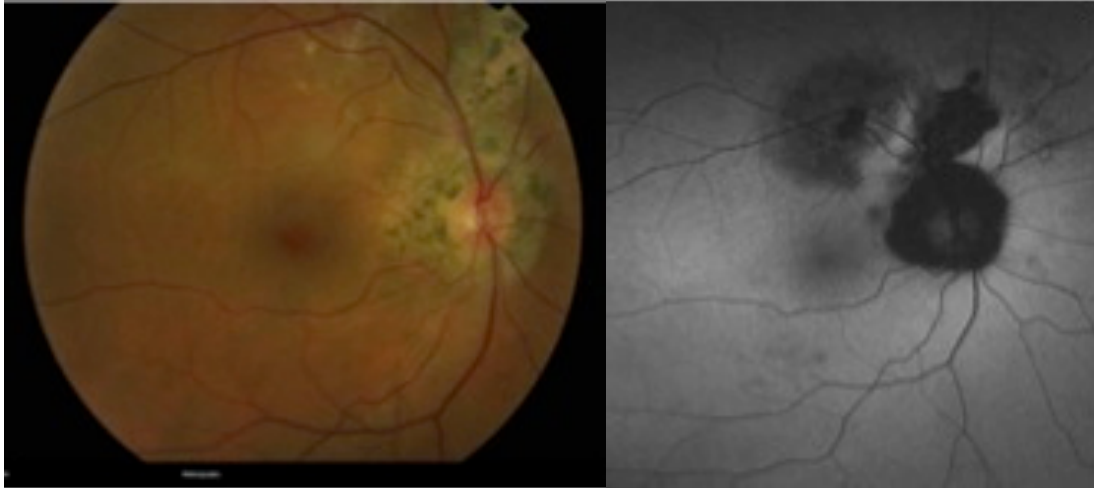


Fig.5. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de casos com lesões predominantemente peripapilares.

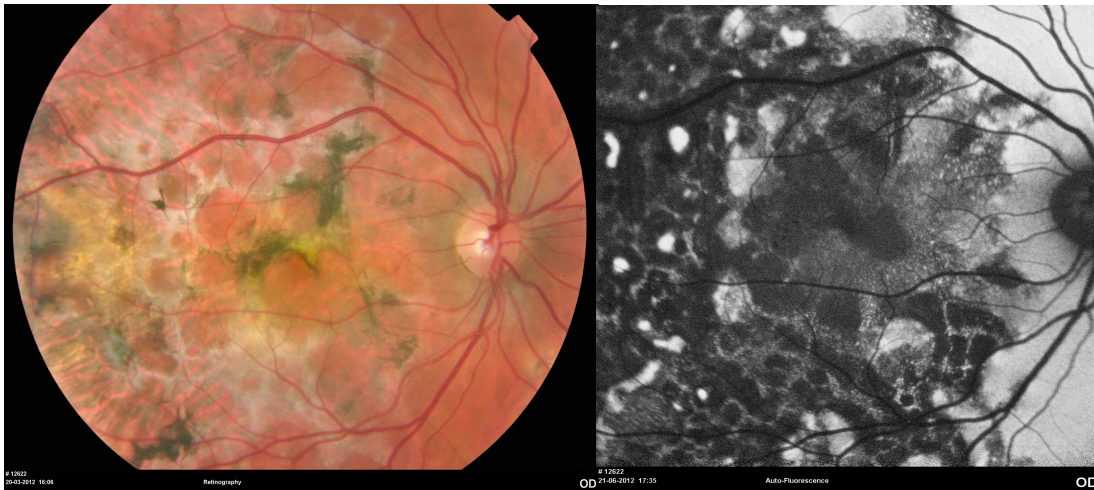


Fig.6. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente perimaculares, não atingindo o disco ótico.

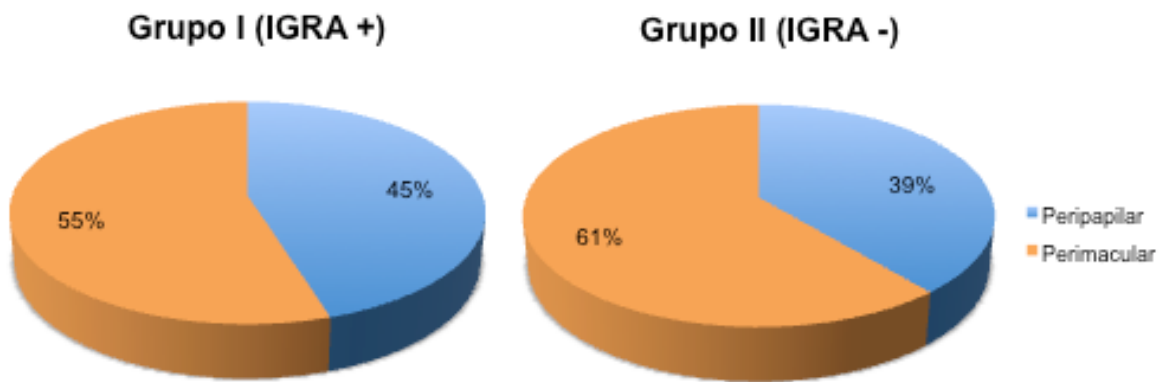


Fig.7. Padrão de localização das lesões.

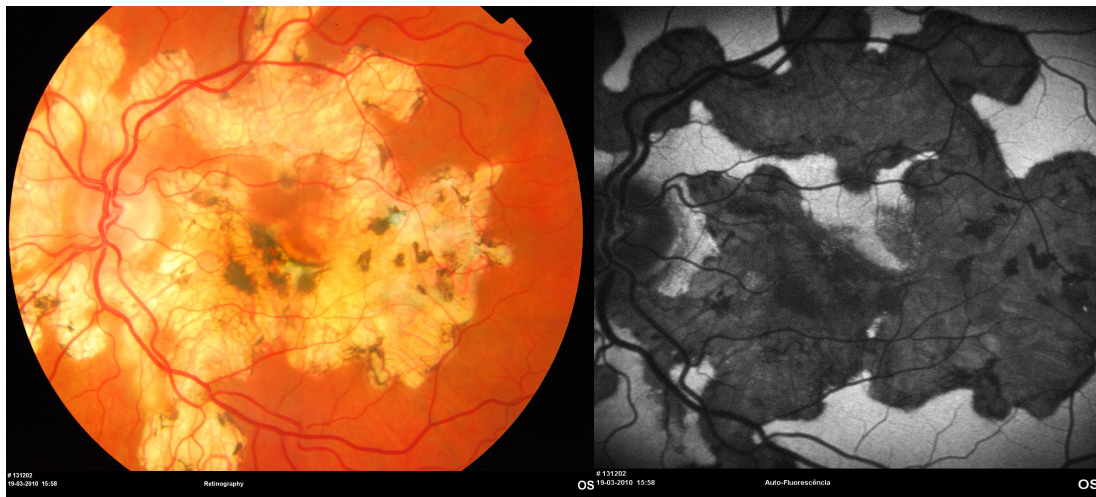


Fig.8. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente geográficas ou serpiginosas.

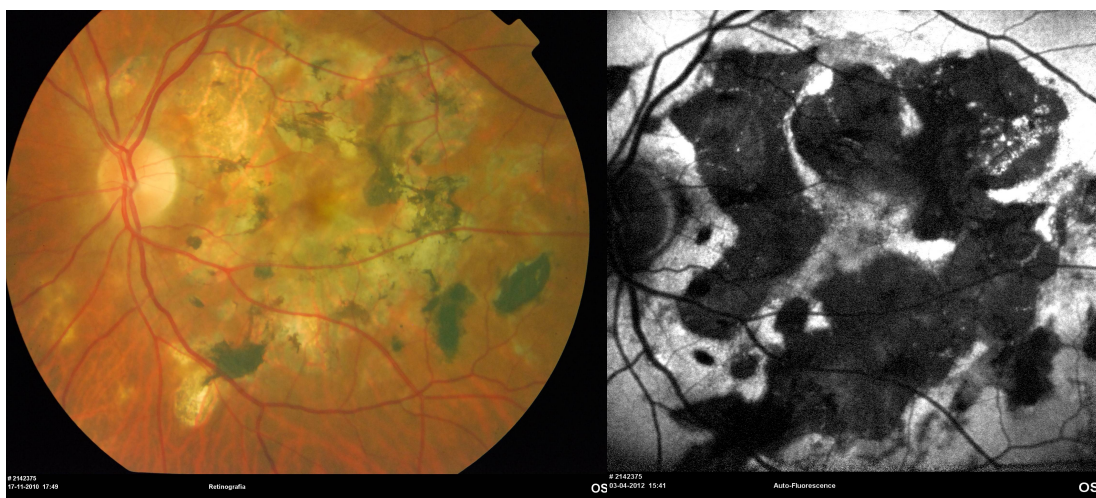


Fig.9. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente multifocais progressivas.

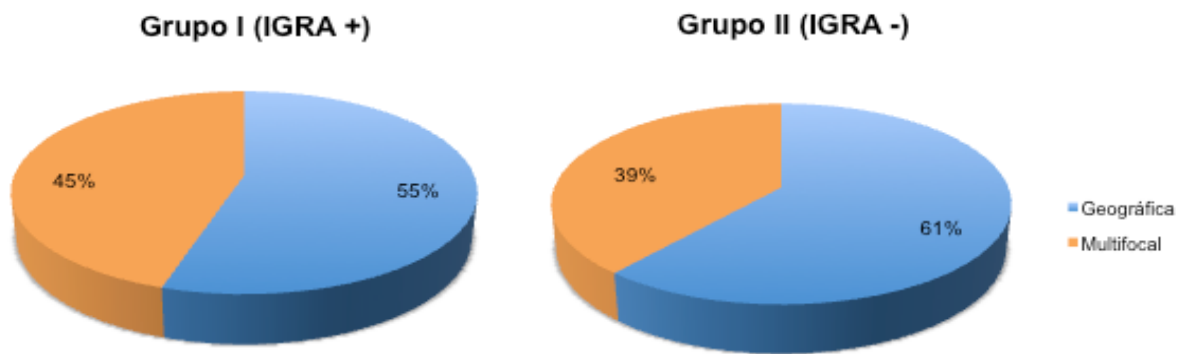


Fig. 10 . Padrões morfológicos das lesões.

Observou-se a presença de células no vítreo (Fig.11) em 3 olhos (9,7%), sinais angiográficos de vasculite (Fig.12) em 2 olhos (6,5%), edema macular cistóide (Fig.13) em 4 olhos (12,9%) e lesões coroideias periféricas (Fig.14) em 4 olhos (12,9%).

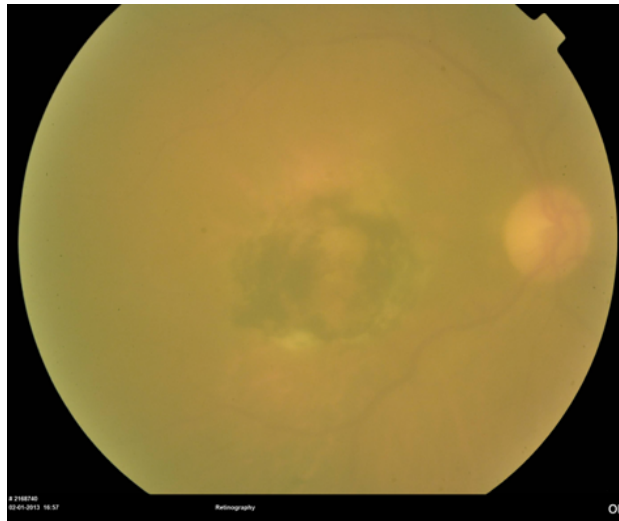


Fig. 11. CSL perimacular com vitrite significativa.



Fig.12. Angiografia de campo largo mostrando derrame vascular na periferia da retina.



Fig.13. OCT mostrando edema macular cistóide.

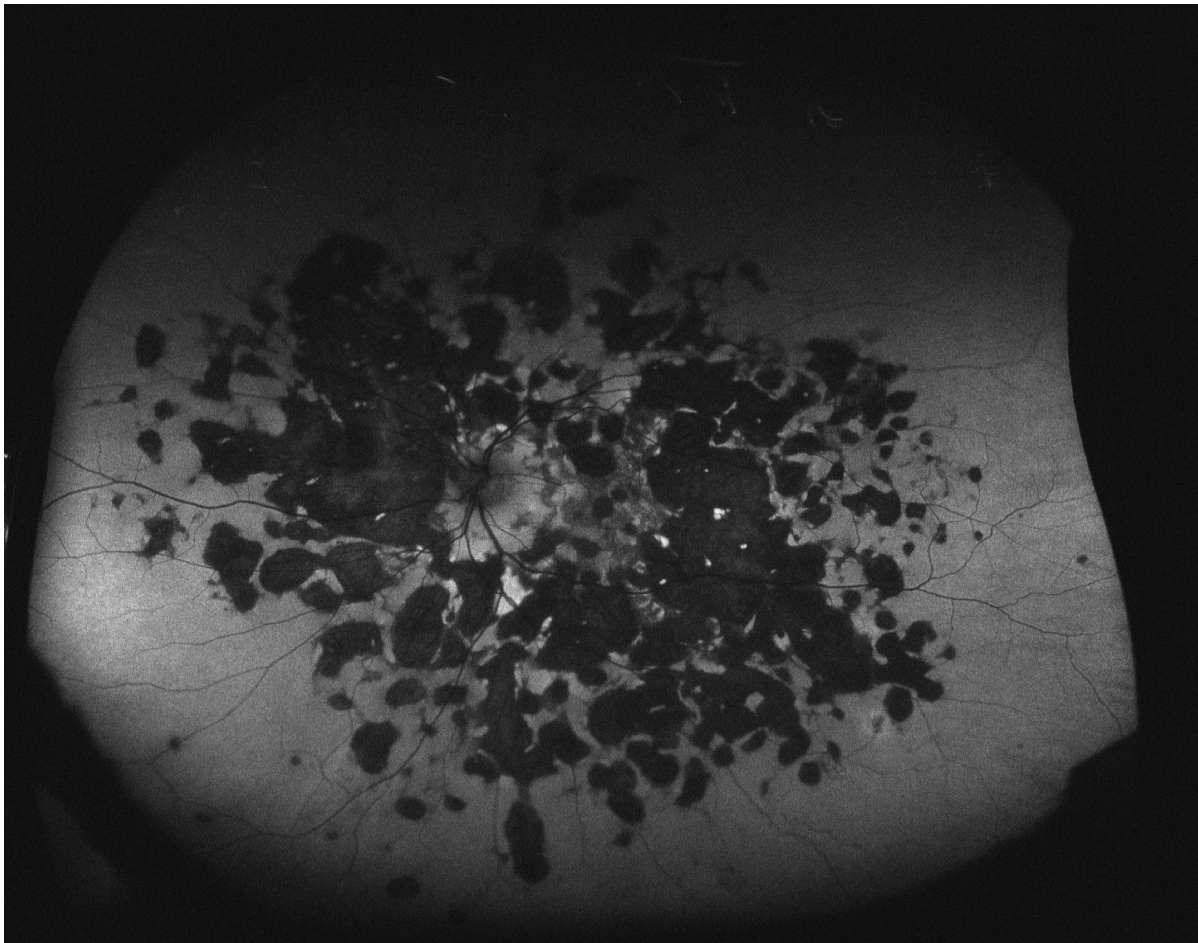


Fig.14. Retinografia de campo largo mostrando lesões corioideias periféricas.

Todos os doentes efetuaram terapêutica com imunomoduladores, sendo a ciclosporina A utilizada em 12 doentes (70,6%), o metotrexato em 3 doentes (17,6%), a azatioprina e a metilprednisolona num doente cada. A escolha do imunomodulador foi individualizada para cada doente e baseada na idade, efeitos secundários previsíveis e contra-indicações. A duração média da imunomodulação foi de 45,7 meses, variando entre 12 e 166 meses. Associado à imunomodulação foi realizada terapêutica anti-tuberculosa em todos os doentes. Foi realizada uma terapêutica anti-tuberculosa com 4 fármacos (isoniazida 5mg/Kg/dia; rifampicina 10mg/kg/dia; etambutol 15mg/kg/dia; pirazinamida 20mg/kg/dia) e suplementação com piridoxina, durante 2 meses. Posteriormente efetuaram tratamento com 2 fármacos (isoniazida e rifampicina), com uma duração média de $6,6 \pm 1,7$ meses.

A MAVC inicial era em média de $71,9 \pm 26,6$ letras na escala ETDRS e a MAVC final foi de $85,1 \pm 38,0$ letras, havendo um ganho médio de 13 letras na última observação.

Ocorreu reativação da doença em 4 doentes (23,5%), durante a redução dos imunomoduladores, que obrigou a prolongar o tratamento imunomodulador. Durante o período de seguimento, foram observadas complicações, ocorrendo atingimento da fóvea por lesões ativas (Fig. 15) em 11 olhos (35,5%) e neovascularização coroideia (Fig.16) em 5 olhos (16,1%), com necessidade de injeções intravítreas de anti-angiogénicos (Quadro II).

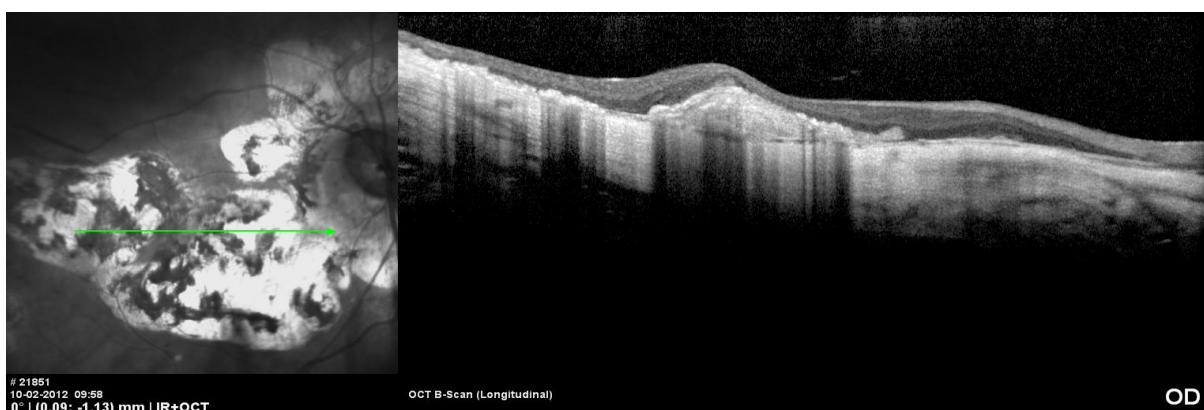


Fig.15. OCT mostrando envolvimento da fóvea.

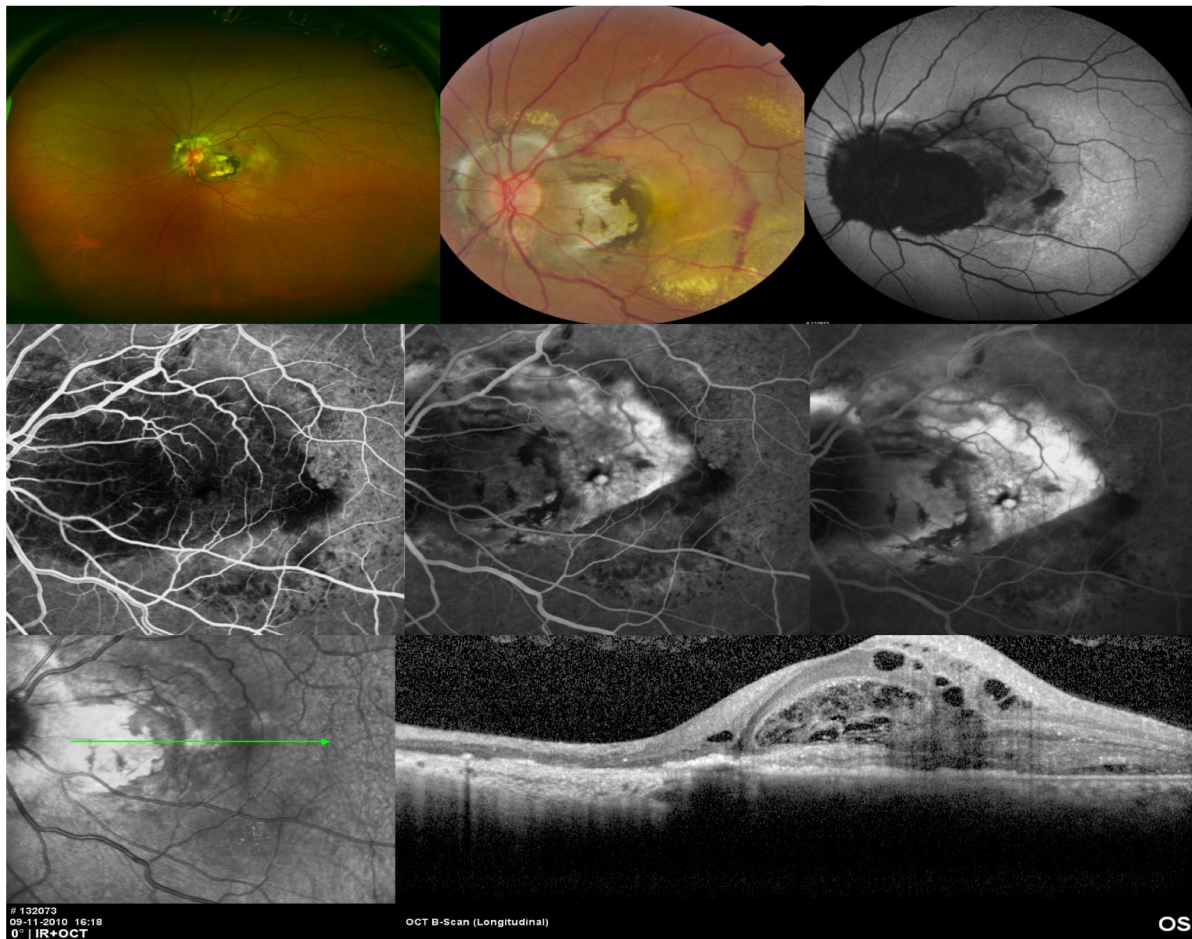


Fig.16. A neovascularização coroideia é uma das complicações possíveis da CSL. Em cima: retinografia de campo largo (esquerda), retinografia (centro) e autofluorescência (direita). Ao centro: angiografia fluoresceínica, tempos iniciais (esquerda), intermédio (centro) e tardio (direita). Em baixo: OCT demonstrando uma membrana neovascular coroideia.

Quadro II - Outras manifestações e complicações.

Complicações	Grupo I (IGRA +)	Grupo II (IGRA -)
Vitrite	3 (9,7%)	0
Vasculite	2 (6,5%)	0
EMC	0	3 (16,7%)
Coroidite periférica	4 (12,9%)	0
Lesão foveal	11 (35,5%)	7 (38,9%)
CNV	5 (16,1%)	1 (5,5%)

Grupo II (IGRA-)

Neste grupo foram incluídos 11 doentes, 5 homens e 6 mulheres, com CS e teste IGRA negativo. A média de idades, na primeira observação, era de $53,6 \pm 16,5$ anos e o tempo médio de seguimento foi de $65,7 \pm 53,9$ meses.

As lesões eram bilaterais em 7 doentes (64%). Na observação inicial, 2 olhos (11,1%) apresentavam lesões cicatriciais sem sinais de atividade inflamatória presentes e 16 (88,9%) lesões cicatriciais, mas com sinais de atividade inflamatória nos bordos da cicatriz.

As lesões oculares eram semelhantes às observadas no grupo I, apresentando um padrão de disposição predominantemente peripapilar (Fig.17) em 7 olhos (38,9%) e predominantemente perimacular (Fig.18) em 11 olhos (61,1%) (Fig.7). As lesões apresentavam um padrão geográfico (Fig.19) em 11 olhos (61,1%) e um padrão multifocal progressivo (Fig.20) em 7 olhos (38,9%), como se pode observar na Fig.10.

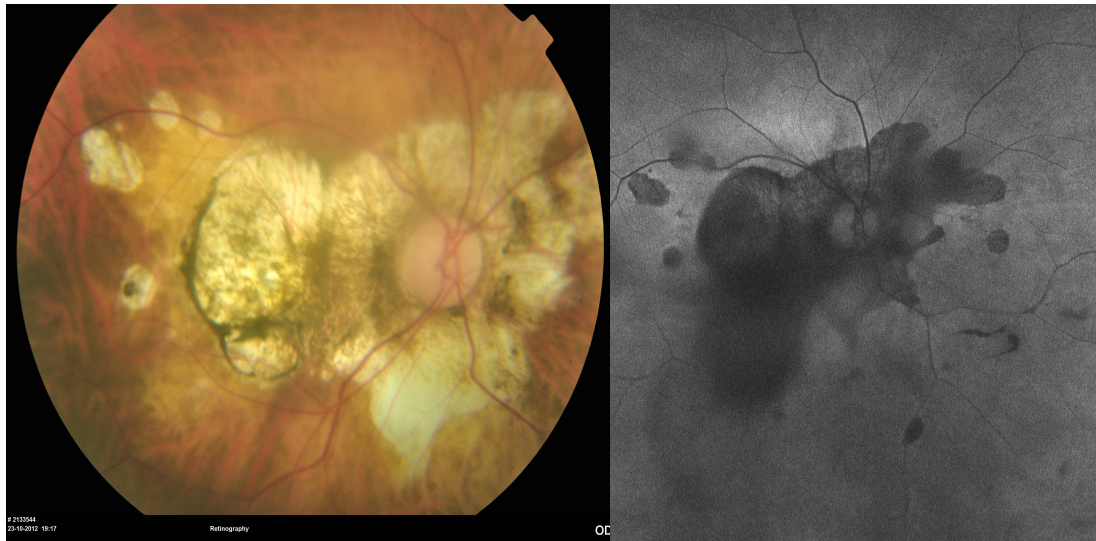


Fig.17. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de caso com lesões predominantemente peripapilares.

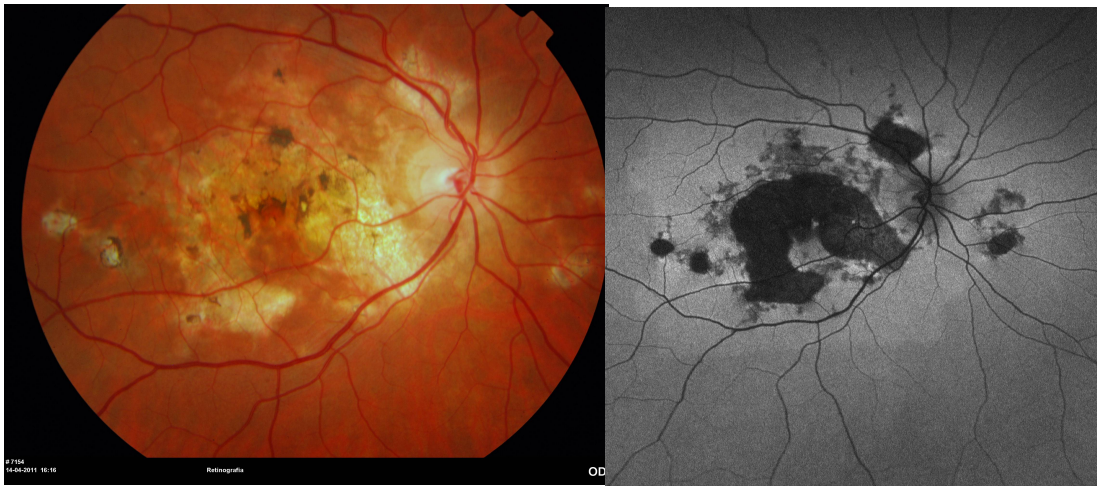


Fig.18. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente perimaculares, não atingindo o disco ótico.

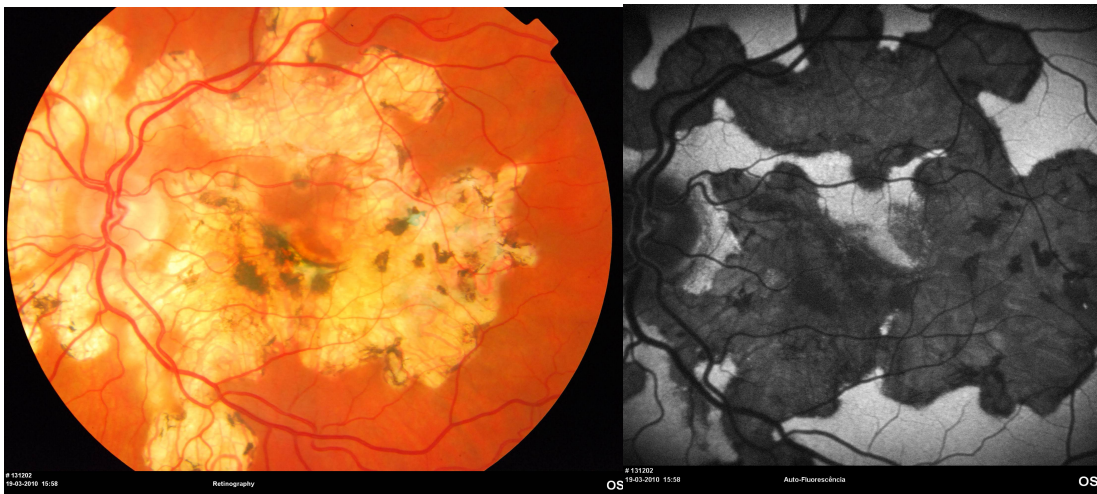


Fig.19. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente geográficas ou serpiginosas.

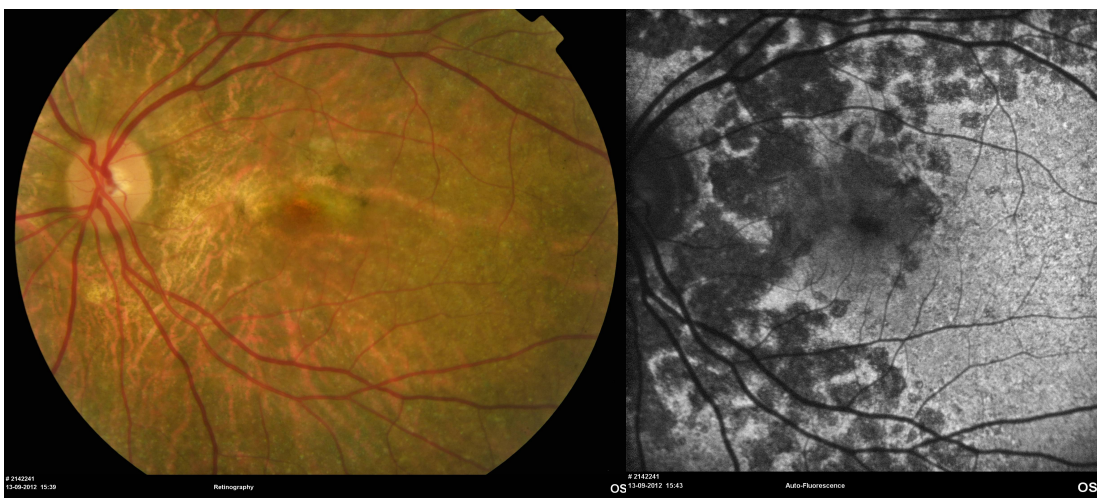


Fig.20. Retinografia (esquerda) e autofluorescência (direita) de lesões predominantemente multifocais progressivas.

Não se observou-se a presença de células no vítreo nem sinais angiográficos de vasculite em nenhum dos olhos. O edema macular cistóide ocorreu em 3 olhos (16,7%) e observaram-se lesões coroideias periféricas num doente (11,1%).

Todos os doentes efetuaram terapêutica com imunomoduladores, sendo a Ciclosporina A (50%) e o Metotrexato (40%) os fármacos utilizados. A escolha do imunomodulador foi individualizada para cada doente e baseada na idade, efeitos secundários previsíveis e contra-indicações. A duração média da imunomodulação foi de 25,9 meses, variando de 4 a 60 meses.

A média da MAVC inicial era de $49,3 \pm 32,2$ letras e a MAVC final foi de $74,2 \pm 29,3$ letras, havendo um ganho médio de 24,2 letras. Ocorreu reativação da doença em 4 casos durante a redução dos imunomoduladores. Houve reativação da doença em 1 doente após redução da imunossupressão. Durante o período de seguimento, foram observadas complicações, ocorrendo atingimento da fóvea por lesões ativas (Fig. 21) em 7 olhos (38,9%) e neovascularização coroideia (Fig.22) em um olho (5,5%), com necessidade de injeções intravítreas de anti-angiogénicos (Quadro II).

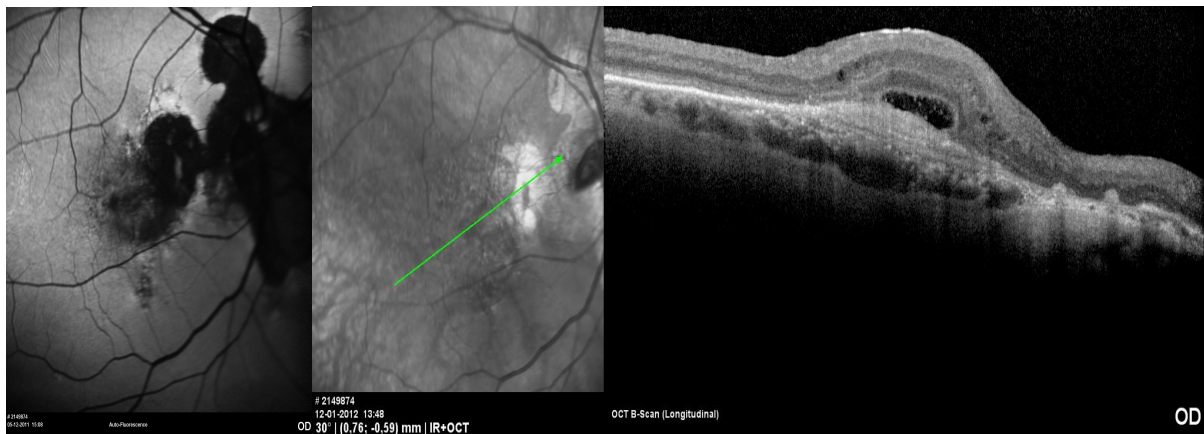


Fig.21. Autofluorescência (esquerda) e OCT (direita) demonstrando envolvimento da fóvea pelas lesões inflamatórias.



Fig.22. A neovascularização coroideia é também uma das possíveis complicações da CS autoimune.

Em cima: retinografia (esquerda), angiografia fluoresceínica (centro) e com verde de indocianina (direita). Em baixo: OCT demonstrando uma membrana neovascular coroideia.

DISCUSSÃO

A coroidite serpiginosa permanece uma entidade clínica misteriosa, sendo desconhecida a sua causa. São várias as teorias propostas para a sua etiopatogenia, desde a teoria infecciosa, à autoimune ou de um processo de vasculite, sem evidências clínicas ou laboratoriais sólidas⁷. Foram reportados alguns casos mostrando uma possível associação da CS com o vírus Herpes *simplex* e com a sarcoidose^{8,9}. O *Mycobacterium tuberculosis* tem sido associado à CSL¹⁰ e demonstrada histologicamente a presença do bacilo em células oculares¹¹, mas a sua correlação clínico-patológica continua incerta.

Neste estudo procurou-se encontrar características demográficas, clínicas e fundoscópicas que permitam diferenciar a CS autoimune da CSL tendo em vista uma mais adequada orientação do doente.

Não foram encontradas diferenças significativas nas características demográficas entre os dois grupos. A média de idades na apresentação da CS foi de 50,5 anos, sendo inferior no grupo I (IGRA +) com 48,4 anos relativamente ao grupo II (IGRA -) com 53,6 anos. Na literatura, Abrez e col.¹² observaram uma média de idades de 30,3 anos, enquanto na série de Bansal e col.⁷, a média de idades na apresentação da CSL era de 33 anos. Segundo Gupta e col.³, a média de idades de apresentação é diferente nos caucasianos (4^a e 5^a década) em relação aos asiáticos/indianos (3^a década). No único estudo comparativo da literatura que se pode conhecer, Vasconcelos-Santos e col.² apresentam uma série de 10 doentes, 5 com CS autoimune e com uma média de idades de 43,8 anos, e 5 doentes com CSL, com uma média de idades de 32 anos. A média de idades da população agora estudada é superior à referida na literatura, apesar de ser ligeiramente inferior no grupo da CSL relativamente ao grupo da CS autoimune, semelhante à observada no estudo de Vasconcelos-Santos e col.².

Na população estudada também não existe uma diferença estatisticamente significativa entre os géneros, apenas se observando um ligeiro predomínio do género feminino (53,6%), o que difere do descrito na literatura. No estudo do Gupta e col.³ havia predomínio do género masculino (70,7%), assim como no estudo de Bansal e col.⁷ (72,4%). Esta diferença deve-se, provavelmente, à diferença racial entre a nossa população e a dos referidos estudos, já que não existem publicações com número significativo de doentes de raça caucasiana para se poder comparar.

Neste estudo, a média do tempo de seguimento foi de 62,8 meses, um dos maiores descritos, apenas igualado pelo estudo do Gupta e col.³, com 60 meses de seguimento médio. No entanto, a maioria dos casos foram diagnosticados nos últimos 3 anos (61%), principalmente no grupo I (71%). Este facto deve-se à disponibilidade recente do teste IGRA, disponível desde 2010. Na realidade, 4 dos 17 doentes (23,5%) dos casos de CSL tiveram um diagnóstico prévio de CS autoimune, tendo sido tratados com imunomoduladores. Estes

doentes apresentaram uma reativação do quadro de coroidite, alguns anos após a suspensão dos imunomoduladores, revelando agora positividade do IGRA e tendo sido tratados com terapêutica imunomoduladora e anti-tuberculosa.

O envolvimento ocular bilateral é frequente nesta doença, podendo existir doença ativa nos dois olhos simultaneamente, começar num olho e posteriormente atingir o olho adelfo, ou existir doença ativa num olho e inativa no outro⁷. Neste estudo, a coroidite era bilateral em 75% do total de doentes, em 82% dos doentes com CSL e em 64% com CS autoimune. Este padrão difere do observado por Vasconcelos-Santos e col.², em que a doença era unilateral em 3 dos 5 doentes do grupo da CSL e em 4 dos 5 doentes do grupo da CS autoimune. Provavelmente, esta diferença deve-se ao reduzido número de doentes, já que no estudo de Abrez e col.¹², em que foram incluídos 70 doentes, a CS era bilateral em 52,9% dos casos.

Relativamente ao padrão morfológico das lesões (multifocal ou geográfica) e a sua localização (peripapilar ou perimacular), não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. A localização mais frequente foi a perimacular, em 54,8% dos olhos do grupo I (IGRA +) e em 61,1% dos olhos do grupo II (IGRA -). Em relação ao padrão morfológico das lesões, verificou-se que o padrão mais frequente foi o geográfico, em 54,8% dos olhos do grupo I (IGRA +) e em 61,1% dos olhos do grupo II (IGRA -). No estudo de Vasconcelos-Santos e col.², 4 dos 5 olhos do grupo da CSL apresentavam lesões multifocais perimaculares, enquanto 4 dos 5 olhos do grupo da CS autoimune apresentavam lesões geográficas peripapilares. Este é o único estudo conhecido na literatura que compara o padrão das lesões entre a CS autoimune e a CSL. No nosso estudo, que inclui mais doentes e um tempo de seguimento superior, não foi possível diferenciar os dois grupos quanto ao padrão das lesões, sendo virtualmente estas duas entidades clinicamente indistinguíveis.

Também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto à presença de células no vítreo, aos sinais angiográficos de vasculite, à presença de edema macular cistóide ou de lesões coroideias periféricas. No estudo de Vasconcelos-Santos e col.², a presença de células no vítreo anterior na CSL ocorreu nos 5 olhos (100%), não se verificando nos olhos com CS autoimune. Neste estudo também não se observou nenhum caso de vitrite nem de vasculite retiniana no grupo com CS autoimune.

Neste estudo, todos os doentes efetuaram terapêutica com imunomoduladores, sendo a ciclosporina A utilizada em 70,6% dos casos, o metotrexato em 17,6%, a azatioprina e a metilprednisolona em apenas num doente cada. A escolha do imunomodulador foi individualizada para cada doente e baseada na idade, efeitos secundários previsíveis e contra-indicações. A terapêutica imunomoduladora foi realizada preferencialmente com ciclosporina A, sendo o metotrexato uma segunda opção, apenas nos casos em que a ciclosporina estava contra-indicada. Na maioria dos estudos publicados é referida a utilização de corticosteróides sistémicos, sendo apenas utilizados imunomoduladores quando ocorrem efeitos secundários graves. Preferiu-se a utilização de imunomoduladores como primeira opção terapêutica, devido à sua utilização por longos períodos de tempo e efeitos secundários serem menos nefastos do que os da corticoterapia. Os doentes do grupo I (IGRA+) foram submetidos a terapêutica imunomoduladora prolongada, para além da terapêutica antituberculosa e, em média, por 45,7 meses. Ocorreu reativação da doença em 23,5%, durante as tentativas de redução dos imunomoduladores, mas ainda durante a terapêutica anti-tuberculosa. No grupo II (IGRA-), os doentes foram submetidos a terapêutica imunomoduladora, em média, durante 25,9 meses, observando-se reativação das lesões em 4 casos, também nas tentativas de redução dos imunomoduladores.

A principal complicação da CS, e principal responsável pela perda de visão, é o envolvimento macular pelas lesões, que evoluem para fibrose subretiniana e causam uma

cicatriz macular. Esta complicação ocorreu em 35,5% dos olhos no grupo I (IGRA+) e em 38,9% dos olhos no grupo II (IGRA-), apesar de uma terapêutica virtualmente agressiva. A CS afeta na grande maioria dos casos a área macular, mas geralmente poupa a fóvea, como descrito por Lim e col.¹³, no qual 84,1% dos olhos tinha envolvimento macular, mas só 21,5% tinham atingimento da fóvea. No trabalho de Bansal e col.⁷, a fóvea era poupada em 76% dos olhos com atingimento macular. Também se pode constatar esse facto nos doentes deste estudo que, apesar do envolvimento macular, grande parte dos doentes manteve uma boa MAVC.

Outra complicação importante é a neovascularização coroideia, que ocorreu em 16,1% dos casos no grupo I (IGRA+), e em apenas 5,5% no grupo II. Nestes casos foram administradas injeções intra-vítreas de anti-angiogénicos até desaparecimento dos neovasos. Segundo Lim e col.¹³, a incidência de membrana neovascular coroideia é de 15 a 35%, enquanto no estudo de Bansal e col.⁷, esta ocorreu apenas em 3,5%.

Foi comparada a MAVC inicial e final entre os dois grupos. A MAVC era em média de 71,9 letras no Grupo I (IGRA+) e de 49,3 letras no Grupo II (IGRA-), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$), ao contrário da MAVC final que foi respetivamente de 85,1 letras e 74,3 letras. Apesar da MAVC inicial e final ser inferior no grupo II (IGRA -), foi este grupo que conseguiu um maior ganho na MAVC (24 letras), provavelmente pelo menor número de complicações, como a neovascularização coroideia que só ocorreu num caso, comparativamente aos 5 olhos no grupo I (IGRA +). Ambos os grupos tiveram ganho de letras, justificado pelo baixo número de recorrências da doença e pelo facto de, no padrão perimacular, a fóvea ser poupada em cerca de 2/3 dos casos. No estudo de Bansal e col.⁷, a fóvea também era poupada em 3/4 dos olhos com padrão perimacular.

Considerando a evolução natural da CS, a perda de visão ocorre devido às recorrências da inflamação coroideia e da progressão com atingimento foveal, sendo necessário um

tratamento efetivo com imunomoduladores para as evitar, especialmente quando as lesões são peri ou maculares⁷. Nos doentes CSL, a taxa de recorrências parece diminuir com uma imunomodulação efetiva e eliminação dos bacilos presentes em tecidos oculares pela terapêutica anti-tuberculosa, sugerindo que a persistência *Mycobacterium tuberculosis* possa ser o responsável pelas reativações da doença. No entanto, esta asserção carece de confirmação com um maior número de doentes e maior tempo de seguimento. Os doentes com CS de provável natureza autoimune, uma imunomodulação prolongada não parece evitar recorrências no futuro, como se pode constatar.

Neste estudo não foi possível diferenciar fatores demográficos, clínicos e morfológicos entre a CS e a CSL, sendo estas duas entidades clínicas virtualmente indistinguíveis. Postula-se que variam apenas no facto de, na CSL, o fator desencadeador da doença ser provavelmente o *Mycobacterium tuberculosis* alojado na coriocapilar e no EPR, enquanto na CS “autoimune” ser provavelmente outro agente infeccioso ainda desconhecido.

CONCLUSÃO

Não é possível diferenciar clinicamente a CS e a CSL, sendo estas duas entidades virtualmente indistinguíveis. No entanto, atendendo ao crescente número de casos, é importante reconhecer a CSL como uma das manifestações oculares de tuberculose latente. Deve-se excluir sempre a tuberculose antes de iniciar um tratamento imunomodulador, sendo o IGRA um exame de grande utilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1744–9.
2. Vasconcelos-Santos D V, Rao PK, Davies JB, Sohn EH, Rao N a. Clinical features of tuberculous serpiginouslike choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch. Ophthalmol*. 2010;128(7):853–8.
3. Gupta, Vishali; Agarwal, Anita; Gupta, Amod; Bambery, P; Narang S. Clinical Characteristics of Serpiginous Choroidopathy in North India. *Am. J. Ophthalmol*. 2002;134(1):47–56.
4. Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2009;247(2):179–85.
5. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A. FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IN. *Retina*. 2012;32:814–825.
6. Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment. *Am. J. Ophthalmol*. 2011;152(5):857–63.e2.
7. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bambery P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2334–42.
8. Edelsten C, Stanford MR, Graham EM. Serpiginous choroiditis: an unusual presentation of ocular sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol*. 1994;78(1):70–1.
9. Priya K, Madhavan HN, Reiser BJ, et al. Association of herpesviruses in the aqueous humor of patients with serpiginous choroiditis: a polymerase chain reaction-based study. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2002;10(4):253–61.

10. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. *AJOPHT*. 2010;149(4):562–570.
11. Wu JS, Lewis H, Fine SL, Grover DA, Green WR. Clinicopathologic findings in a patient with serpiginous choroiditis and treated choroidal neovascularization. *Retina*. 1989;9(4):292–301.
12. Abrez H, Biswas J, Sudharshan S. Clinical profile, treatment, and visual outcome of serpiginous choroiditis. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2007;15(4):325–35.
13. Lim W-K, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv. Ophthalmol*. 2005;50(3):231–44.