

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA LA SAPIENZA

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
INFETTIOLOGICHE**

CICLO XXVI

Ricerche su

**“Evoluzione clinica della coroidite serpiginosa e
correlazione con l’infezione tubercolare”**

RELATORE

CANDIDATA

CHIAR.mo Prof. Vincenzo VULLO

DOTT.ssa Claudia FABIANI

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
I – Epidemiologia	pag. 4
II – Clinica	pag. 6
III - Anatomia patologica e ipotesi eziopatogenetiche	pag. 10
IV - Esami di laboratorio e strumentali	pag. 15
V - Diagnosi differenziale	pag. 22
VI – Complicanze	pag. 26
VII – Terapia	pag. 27
RICERCA PERSONALE	
Obbiettivi e Metodi	pag. 32
Risultati	pag. 36
Discussione	pag. 50
Conclusioni	pag. 56
BIBLIOGRAFIA	pag. 57

INTRODUZIONE

La Coroidite Serpiginosa (CS) è una rara, solitamente bilaterale, cronica, progressiva e ricorrente infiammazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR), coriicapillare e coroide ad eziologia sconosciuta. (Rao NA et al, 2013; Nussenblatt et al, 2005). Il nome Coroidite Serpiginosa (CS) rappresenta invero un termine descrittivo per una malattia infiammatoria intraoculare caratterizzata da una coroidite che si estende dalla regione peripapillare con andamento centrifugo e che coinvolge il sovrastante EPR e la retina esterna. L'infiammazione coroideale bilaterale cronica e recidivante può esitare in un danno irreversibile dei fotorecettori con una perdita visiva permanente se il processo patologico coinvolge la fovea. La prima descrizione di questa condizione risale al 1900 da parte di Jonathan Hutchinson, chirurgo, dermatologo, patologo e oculista inglese che riscontrò la CS in un soggetto sano, in un soggetto con linfadenopatia tubercolare e in un paziente con sifilide. L'infiammazione coroideale, da lui descritta, si caratterizzava da un andamento progressivo con maggiore attività ai bordi della lesione che una volta cicatrizzati avevano l'aspetto dei confini di un continente su di una mappa geografica. Egli inoltre notò che l'infiammazione coinvolgeva anche lo strato più interno della coroide e lo strato pigmentato (Hutchinson et. Al, 1900). Nel 1970 Gass ha coniato il termine ancora in uso di coroidite serpiginosa e ne ha descritti gli aspetti clinici e angiografici come oggi noi li conosciamo. (Gass JDM, 1970). Alla descrizione iniziale si sono aggiunte alcune varianti della patologia tra cui la coroidite serpiginosa maculare (Mansour AL et al, 1988), la degenerazione corioretinica elicoidale maculare, la coroidite ampiginosa, e la corioretinite placoidale progressiva (Franceschetti A et al, 1962; Hamilton AM et al, 1974; Hardy RA et al, 1987). Le numerose definizioni e varianti di questa condizione riflettono l'ampio spettro di presentazione clinica di questa patologia. Numerose sono state nel corso degli anni le eziologie proposte e i trattamenti messi in atto per la CS. A causa tuttavia della rarità e della variabile presentazione clinica della patologia, che può rimanere quiescente per mesi o anni tra una recidiva e l'altra, la nostra conoscenza rimane limitata e la gestione a lungo termine dei pazienti con coroidite serpiginosa rimane una sfida.

I - EPIDEMIOLOGIA

La CS è una entità clinica rara costituendo meno del 5% delle uveiti posteriori come riportato dalla maggior parte dei report epidemiologici sulle uveiti (McCannel CA et al 1996; Rao NA et al, 2013), con l'eccezione di uno studio indiano, in cui la coroidite serpigginosa risulta manifestarsi nel 19% delle uveiti posteriori. E' da notare che la prevalenza riportata di SC in aree dove la tubercolosi non è endemica generalmente varia da 1.6% a 5.4% delle uveiti posteriori (tavola 1) e l'Italia è un Paese considerato a bassa prevalenza. Secondo un precedente studio retrospettivo condotto presso il nostro centro uveiti presso il Policlinico Umberto I, analizzando 1417 casi di uveite posteriore endogena diagnosticati tra il 1986 e il 1993, le CS rappresentavano l'1% (14 casi) della casistica. (Pivetti Pezzi et al, 1996). Uno studio successivo presso il medesimo centro la CS è stata riscontrata nello 0.8% delle uveiti osservate in 12 anni (1991-2003), costituendo il 3.6% delle uveiti posteriori. (Pivetti Pezzi et al, 2004)

La patologia colpisce adulti sani di mezza età, con una sfumata maggiore prevalenza negli uomini rispetto alle donne. Non c'è invece predilezione di razza. Inizialmente è stata riscontrata esclusivamente in pazienti caucasici ma è stata poi diagnostica anche in asiatici, afro-americani e ispanici in lavori successivi. Non è stata descritta familiarità. Come riportato da recenti studi volti ad indagare una possibile patogenesi autoimmune, HLA-B7, HLA-B8, HLA-A2, e HLA Dw3 sono più frequentemente presente negli individui con CS rispetto alla popolazione generale. (Erkkila H et al, 1982, Laatikainen L et al, 1981, Mulder et CJ et al, 1983). I pazienti affetti da CS godono in generale di buone condizioni di salute. La maggior parte dei casi di CS non sono associati con patologie sistemiche, anche se sono stati riportati in letteratura alcuni isolati casi di pazienti con CS e patologie sistemiche quali diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, morbo di Crohn, ipertensione, linfoma non-Hodgkin, porpora trombocitopenica autoimmune, morbo celiaco, la distonia extrapiramidale, carcinoma del polmone, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, deficienza di vitamina A (Tang J et al, 2009; Edelsten C et al, 1994; Richardson RR et al, 1981; Mulder CJ et al, 1983; Ugarte M et al, 2002) . Questi casi rappresentano probabilmente coincidenze piuttosto che reali associazioni cliniche. Inoltre, la CS non è stata associata all'esposizione ambientale a sostanze tossiche.

Reported Prevalence of Serpiginous Choroiditis from Various Countries

Study (year)	Country	Type of Study	Number of Cases	Number of Posterior Uveitis	Number of Patients with SC	Percentage in Total Patients	Percentage in Posterior Uveitis Patients
Henderly et al (1987) ⁷¹	USA	Referral-based	445	230	12	2.7	5.2
Smit et al (1993) ¹⁵⁸	Netherlands	Referral-based	750	178	4	0.5	2
McCannel et al (1995) ¹¹⁵	USA	General practice	213	16	0	0	0
Rodriguez et al (1996) ¹⁴⁴	USA	Referral-based	1,237	260	4	0.32	1.6
Biswas et al (1996) ²⁰	India	Referral-based	1,273	366	69	5.4	18.89
Bodaghi et al (2001) ²²	France	Referral-based	927	200	4	0.4	2
Soheilian et al (2002) ¹⁶¹	Iran	Referral-based	544	101	4	0.7	4
Oruc et al (2003) ¹²⁶	USA	Referral-based	853	414	16	1.9	3.9
Wakabayashi et al (2003) ¹⁸¹	Japan	Referral-based	189	59	2	1	3.4
Yang et al (2005) ¹⁸⁶	China	Referral-based	1,752	119	5	0.3	4.2
Khairallah et al (2007) ⁹⁰	Tunisia	Referral-based	472	133	7	1.5	5.3
Rathinam et al (2011) ¹³⁹	India	Population-based	5,500 ^a	11	1	0.02	9.1

SC = serpiginous choroiditis.

Reports are from general ophthalmology practice, referral uveitis practice, and population-based studies.

^aTotal number of study population.

Tabella 1. Prevalenza della CS nei diversi Paesi.

II - CLINICA

Anche se di solito si tratta di una patologia oculare bilaterale, la tipica presentazione è una diminuzione monolaterale della visione centrale con metamorfopsie e/o scotomi. Tipicamente non si riscontra infiammazione a carico della superficie oculare, del segmento anteriore e del vitreo anteriore. Tuttavia uno studio ha riportato la presenza di un'uveite anteriore non-granulomatosa in pazienti con coroidite serpiginosa (Masi RJ et al, 1978) e cellule vitreali fini e pigmentate sono state descritte in oltre il 50% di occhi affetti in alcuni studi. In ogni caso, se presente, l' infiammazione a carico del segmento anteriore o nel vitreo è descritta come di entità lieve (Chisholm IH et al, 1976). La pressione intraoculare rimane normale. All'esame del fondo oculare, le lesioni peripapillari a forma di serpentina sono caratteristiche (Fig.1), ma ne sono state descritte anche alcune varianti. Anche se non si tratta tipicamente di lesioni multifocali, alcuni autori hanno incluso questa condizione nella categoria delle "white dot syndrome".

La storia naturale della CS in occhi non sottoposti a terapia di solito è caratterizzata da multiple recidive di infiammazione coroidale e progressione delle lesioni in un periodo che va da mesi o anni. In alcuni casi le lesioni progrediscono fino a coinvolgere la fovea. La frequenza delle recidive è direttamente correlata alla lunghezza del follow-up (Weiss H et al, 1979). Laatikainen and Erkkila (1982) hanno seguito 15 pazienti con CS per un periodo di 1-10 anni: circa il 50% dei pazienti con CS hanno avuto almeno una recidiva ogni 5 anni. In assenza di trattamento antiinfiammatorio, la coroidite si autolimita dopo circa 20 anni o più, lasciando estese cicatrici corioretiniche. La coroidite serpiginosa è tipicamente bilaterale ma asimmetrica. Al momento della presentazione, i sintomi possono essere limitati ad un occhio, e il secondo occhio può avere lesioni già cicatrizzate, precedentemente non diagnosticate, oppure venire coinvolto più tardivamente. Mediamente il secondo occhio viene coinvolto entro 5 anni dal primo. Casi di coinvolgimento unilaterale sono più comunemente riportati in aree dove la tubercolosi è endemica e possono essere casi di coroidite tubercolari erroneamente classificati come CS. Il coinvolgimento maculare si apprezza in circa l'88% dei casi non trattati con CS. Inoltre in casi non trattati e di lunga durata, le lesioni possono estendersi fino all'equatore. Alcuni pazienti si presentano esclusivamente con il coinvolgimento maculare (CS maculare). Raramente si ha un coinvolgimento periferico, multifocale e unilaterale: nel caso di una presentazione clinica simile alcuni autori hanno sospettato una eziopatogenesi infettiva piuttosto che una vera e propria CS. (Weiss H et al, 1979)

Basandosi sull'aspetto delle lesioni all'esame del fondo oculare, sono state descritte due principali presentazioni cliniche.

A. CLASSICA (GEOGRAFICA / PERIPAPILLARE)



(FIG. 1)

Circa l'80% dei casi di CS riportati in letteratura appartengono alla forma di presentazione classica (figura 1). La forma attiva si presenta come infiltrati sottoretinici ben definiti grigiastri o color giallo crema che originano dalla regione peripapillare e progrediscono in direzione centrifuga con un aspetto a serpentina. Una estensione centripeta delle lesioni è invece descritta in 3 occhi su 17 in uno studio. La retina sovrastante è edematosa e occasionalmente si può apprezzare un distacco sieroso del neuroepitelio. Queste lesioni attive si risolvono generalmente in 6-8 settimane, con o senza trattamento, lasciando un'aria di atrofia che interessa la coriocapillare e il sovrastante epitelio pigmentato retinico. Lesioni multiple in differenti stadi di evoluzione sono il tipico riscontro clinico della patologia. Le recidive si manifestano solitamente, ma non sempre, ai margini delle cicatrici atrofiche. Il decorso clinico è caratterizzato da multiple recidive ad intervalli variabili di mesi o anni. Ad ogni recidiva, si apprezza un'estensione della atrofia della coriocapillare e dell'epitelio pigmentato che assume un tipico aspetto a carta geografica o a serpentina, di qui la denominazione più usata. Isole di retina sana circondata da atrofia sono l'aspetto tipico quando la coroidite progredisce perifericamente. Nei casi cronici si apprezza atrofia della corioretina e fibrosi sottoretinica in associazione ad estese aree di rimaneggiamento pigmentario. La coroidite serpigginosa nella sua forma classica ha un decorso insidioso; molti pazienti infatti rimangono asintomatici fino a

quando non avviene il coinvolgimento dell'area maculare. Circa 2/3 dei pazienti con coroidite serpiginosa presentano cicatrici in uno e entrambi gli occhi come presentazione iniziale. In uno studio, più della metà dei pazienti ha presentato recidive con un intervallo tra 3 mesi e 4 anni e in alcuni di questi la progressione delle lesioni retiniche diventava evidente solo comparando le retinografie in serie.

La compromissione dell'acuità visiva si correla con la prossimità delle lesioni alla fovea; in alcuni casi un parziale recupero può manifestarsi allorché si risolve la fase acuta, in caso di lesioni parafoveali. Come risultato di recidive multiple e della formazione di nuove aree di atrofia coriocapillare, più del 75% dei pazienti presenta una compromissione della funzione visiva, con una acuità visiva in uno o entrambi gli occhi inferiore a 20/200 in più del 25% degli occhi nonostante il trattamento. (17)

B. CSMACULARE

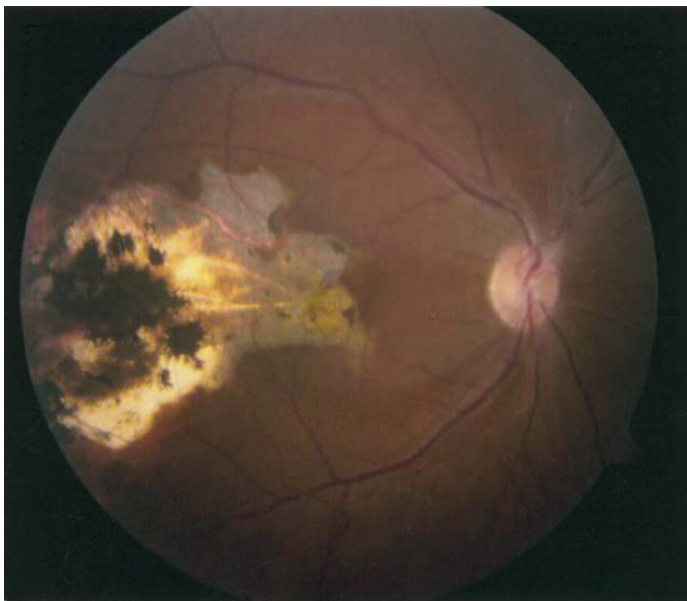


Figura 2

TABLE 1
Macular Serpiginous Choroiditis

	No. of Patients	Follow-up	Treatment	CNV	Outcome
Sahu, 2002 ⁵³	6 (9 eyes) M:F 4:2 Mean age=30.5 years	18 months (2–36)	Retrobulbar and oral steroids, AZA (2 patients)	No eye develops CNV	1/3 of eyes had final VA <20/200
Mansour, 1988 ⁴²	4 (7 eyes) M:F 3:1 Mean age=52 years (42–58)	37 months (10–65)	–	3 eyes—treated with krypton red laser photocoagulation	All had significant visual loss
Hardy, 1987 ²⁷	8 (11 eyes) M:F 6:2 Mean age=49 years (21–69)	39 months (3–100)	Retrobulbar and oral steroids	3 eyes—treated with Argon laser photocoagulation	Preserved vision in all 8 eyes

Tabella 2

In circa un terzo dei pazienti le lesioni tipiche compaiono inizialmente e/o esclusivamente a livello maculare. In questo caso si parla appunto di CS maculare che è caratterizzata al suo esordio da miodesopsie, metamorfopsie, scotomi, visione annebbiata (Sahu DK et al, 2002). La diagnosi di questa forma può essere complicata, mancando l'aspetto caratteristico delle lesioni a carta geografica e il coinvolgimento juxtapapillare. Gli aspetti angiografici sono tuttavia identici a quelli della CS classica. In caso di CS maculare è richiesta una estesa indagine clinico-strumentale per escludere una eziologia infettiva, includendo prelievi dell'umore acqueo e del corpo vitreo per diagnosticare con PCR la presenza di herpes virus o M. tuberculosis. Secondo uno studio 5.9% delle CS hanno inizio dalla regione maculare. Questa presentazione atipica definita "coroidite serpiginosa maculare" è stata descritta per la prima volta da Hardy and Scharz nel 1987 (Tabella 2). Questi autori hanno descritto 8 pazienti con la tipica lesione a serpentina in regione maculare. La localizzazione maculare si accompagna ad una prognosi visiva peggiore a causa del precoce coinvolgimento maculare e l'aumentato rischio di sviluppare neovascolarizzazione coroideale (CNV). Le caratteristiche demografiche dei pazienti affetti e le caratteristiche angiografiche delle lesioni rimangono simili alla forma classica. Mansour et al (1988) ha descritto 7 occhi con coroidite serpiginosa maculare e CNV secondaria. Mentre Sahu et al. (2002) in uno studio più recente ha riportato 9 occhi con primario interessamento maculare ma in assenza di CNV.

Nella maggior parte dei testi di oculistica, la coroidite serpiginosa viene descritta nella sua presentazione classica peripapillare. La forma maculare potrebbe quindi essere sotto-diagnosticata o scambiata per una degenerazione maculare legata all'età o una maculopatia da toxoplasmosi, ecc.

III. ANATOMIA PATOLOGICA ED IPOTESI EZIOPATOGENETICHE

ANATOMIA PATOLOGICA

Le attuali conoscenze riguardo la patogenesi della CS sono notevolmente limitate sia per la rarità della patologia sia per la mancanza di studi istopatologici che documentino le lesioni attive. Wu et al (1989) hanno riportato gli aspetti anatomopatologici dell'occhio sinistro di un paziente con coroidite serpiginosa durata 29 anni e complicata da neovascolarizzazione coroideale trattata con fotocoagulazione laser. Gli aspetti istologici documentati più importanti delle lesioni sono l'atrofia della coriocapillare, dell'EPR e dei fotorecettori. Lo strato più coinvolto risulta essere la coriocapillare, che appare acellulare. E' stato descritto un moderato e diffuso infiltrato linfocitico della coroide più evidente ai margini delle lesioni. Anche se a livello dell'EPR è più evidente un aspetto atrofico, sono state rilevate anche rare aree di ipertrofia probabilmente corrispondente alle aree di accumulo di pigmento ai margini delle lesioni, evidenti all'esame clinico. Sono state inoltre descritti difetti della membrana di Bruck con estensione delle cicatrici fibrogliali a livello dello spazio sottoretinico e infiltrato linfocitico delle pareti delle vene retiniche. Aspetti istologici simili sono stati descritti come lesioni specifiche di alcune malattie infettive come la sifilide e l'istoplasmosi oculare facendo crescere l'ipotesi di una possibile eziologia infettiva della coroidite serpiginosa.

EZIOPATOGENESI

La eziopatogenesi della coroidite serpiginosa rimane sconosciuta nonostante numerosi studi abbiano tentato di identificare agenti infettivi, disordini immunologici e degenerativi associati a questa condizione.

Le manifestazioni al fondo oculare della CS prevalentemente in soggetti di mezza età hanno spinto a considerare alla base della patologia un processo degenerativo, tuttavia i processi degenerativi si associano generalmente ad accumulo di materiale acellulare e perdita di tessuto, aspetti assenti negli studi istopatologici, clinici e strumentali in corso di CS. Inoltre il coinvolgimento asimmetrico, l'assenza di familiarità, e l'esordio tardivo depongono a sfavore dell'ipotesi di un processo distrofico ereditario. Gli aspetti angiografici hanno evidenziato come aspetto predominante della CS la presenza di occlusioni a livello della coriocapillare (Hayreh SS et al, 1972). Il possibile danno a carico delle cellule dell'endotelio vascolare in pazienti con CS è stato studiato misurando i livelli del fattore di Von Willebrand in 8 pazienti con CS. L'attività media del fattore suddetto risultava raddoppiata in questi pazienti, se comparata con

i controlli sani. E' stata pertanto avanzata l'ipotesi che in alcuni pazienti affetti da CS possano giocare un ruolo predominante fenomeni di occlusione vascolare a livello coroideale. Allo stesso tempo, è bene sottolineare, come non sono stati associati alla CS condizioni come la sclerodermia, la polimialgia reumatica e il fenomeno di Raynaud's, che sono invece tipicamente associate con elevati livelli di fattore di Von Willebrand. Inoltre, anche se l'angiografia con fluoresceina e con verde indocianina delle lesioni attive dimostrano un predominante coinvolgimento della coriocapillare, fino ad oggi non sono stati descritti casi di vasculite sistemica associata a CS.

Le ipotesi eziopatogenetiche più accreditate rimangono la autoimmune e l'infettiva di seguito riportate:

AUTOIMMUNE

L'elevato riscontro degli alleli HLA-B7, HLA-A2, HLA-B8, e HLA-Dw3 in pazienti con CS rispetto alla popolazione generale suggerisce che alla base della patologia ci sia un processo autoimmune ed una predisposizione genetica. Tuttavia non esiste nessuna associazione rilevante tra la presenza di determinati HLA e disordini sistemici autoimmuni in pazienti con CS. I pazienti con CS presenterebbero una autoreattività di linfociti circolanti all'antigene retinico S. Broekhuysen et al. (1988) hanno investigato la risposta immune all'antigene retinico S e alla opsina attraverso lo studio in vitro e mediante metodo ELISA della proliferazione linfocitaria e dell'inibizione della migrazione leucocitaria nella CS, APMPE, e nella retinite pigmentosa riscontrando una reazione immune all'antigene S ma non alla opsina nella CS, al contrario di ciò che avviene nella APMPE e nella retinite pigmentosa. Questi dati potrebbero indicare un processo autoimmune organo-specifico diretto verso la retina esterna, ricca di antigene S, che secondariamente coinvolgerebbe la coroide e l'EPR. A supporto di questa ipotesi sarebbero sia i rilievi oftalmoscopici sia l'aspetto angiografico delle lesioni attive, che dimostrano una localizzazione e un coinvolgimento infiammatorio maggiore a livello della coriocapillare e delle cellule dell'EPR. La risposta immune verso l'antigene S potrebbe essere l'epifenomeno del danno esteso alla retina tipico della CS. La risposta favorevole ai farmaci immunosoppressori in pazienti affetti da CS supporta l'ipotesi di un contributo di processi autoimmuni coinvolti nella sua patogenesi, tuttavia rimane poco chiaro quale sia l'evento scatenante questa risposta immunitaria organo-specifica. In conclusione, anche se non è noto il fattore scatenante la risposta immune, possiamo considerare la CS una infiammazione intraoculare idiopatica dovuta ad un processo autoimmune organo-specifico.

INFETTIVA

Alcuni microorganismi sono stati indicati come agenti implicati nella patogenesi della CS fin dalla prima descrizione di Hutchinson (1900), il quale aveva associato le lesioni corioretiniche a serpentina sia alla infezione tubercolare che alla sifilide. Successivamente, si sono avvicendati numerosi tentativi di dimostrare la presenza di agenti infettivi nella CS (Gass JD et al, 1990). In una serie di 15 pazienti, Erkkila e Laatikainen (1974, 1981, 1982) hanno condotto una lunga serie di test di laboratorio cercando una patogenesi infettiva. Questi autori non hanno riscontrato la presenza di anticorpi anti *Toxoplasma gondii*, anti ornitosi, e anti *Mycoplasma pneumoniae*. Hanno inoltre ottenuto risultati ugualmente negativi per quanto riguarda la ricerca di anticorpi anti herpes simplex virus (HSV), citomegalovirus (CMV), adenovirus, influenza virus A e B, parainfluenza 1-2-3, virus della rosolia, virus respiratorio sinciziale, rubeovirus, reovirus, poliovirus 1-2-3; coxsackie virus A7-A9-B5, virus della parotite, virus del morbillo. 7 pazienti su 15 presentavano elevati livelli di TAS ma nessuno di questi mostrava loci di infezione attiva. Nella stessa serie di pazienti 9 mostravano una positività al test della tubercolina. Anche se questi dati potrebbero suggerire una possibile eziologia infettiva da micobatterio, tuttavia potrebbe essere anche soltanto il segno di un pregresso contatto con esso, non necessariamente da correlare alle manifestazioni cliniche oculari della CS. Nessuno di questi pazienti mostrava segni clinici di infezione tubercolare attiva. I microorganismi implicati potenzialmente nella eziopatogenesi della CS possono essere suddivisi, come di seguito, in batterici, virali, protozoari e fungini.

BATTERI

Anche se le lesioni a serpentina o le lesioni multifocali serpiginoidee sono state riportate anche in alcuni pazienti affetti da sifilide (Gass JD et al, 1990), l'infezione presunta o certa da *M. tuberculosis* resta l'infezione batterica più frequentemente tirata in causa riguardo la eziopatogenesi della CS. A seguito della prima descrizione di Hutchinson di un paziente affetto da CS e da una concomitante presunta infezione tubercolare, la associazione tra questa coroidite a serpentina/geografica e la tubercolosi è stata enfatizzata da Witmer nel 1952 e da Schlaegel nel 1969. Nel 1970, Maumenee ha riportato una alta incidenza di sensibilizzazione al test alla tubercolina in pazienti con coroidite geografica. Di 9 pazienti con test alla tubercolina positivo inoltre, due avevano una storia di tubercolosi polmonare e due familiari che avevano una storia di tubercolosi. Il trattamento con farmaci antitubercolari tuttavia non è stato efficace nel bloccare la progressione delle lesioni, suggerendo che l'infezione attiva da *M. tuberculosis*

potrebbe non essere direttamente responsabile della coroidite. In altre serie di pazienti affetti da CS provenienti da aree a bassa prevalenza per la tubercolosi non è stata riscontrata evidenza di infezione tubercolare attiva o pregressa. Inoltre, in questi pazienti non si è assistito ad una riattivazione della presunta tubercolosi latente in corso di trattamento con farmaci immunosoppressori. Per alcuni autori in regioni dove la tubercolosi non ha una alta prevalenza, il *M. tuberculosis* sembrerebbe essere difficilmente l'agente eziologico della CS. Dall'altra parte l'introduzione nell'ultimo decennio di nuovi test di laboratorio come il QuantiFERON TB Gold ha messo in evidenza un maggior numero rispetto al passato di pazienti affetti da uveite venuti a contatto con il *M. tuberculosis* anche in aree non endemiche (Machensen F et al, 2008).

VIRUS

I virus erpetici sono stati proposti come agenti eziologici della CS (Priya K et al, 2002). Gass (1997) ha descritto un paziente con Herpes Zoster oftalmico che presentava al fondo dell'occhio gli aspetti tipici della CS e ha suggerito che il virus VZ poteva esserne l'agente eziologico. Un recente studio ha riscontrato mediante PCR la presenza nell'umore acqueo di pazienti con CS sia il DNA del virus VZ che il DNA dell'HSV. In questo studio, l'umore acqueo di 9 pazienti con CS attiva e recidivante è stato raccolto e studiato mediante citologia, tecniche colturali e PCR alla ricerca del VZV, HSV e CMV. Tutti questi pazienti presentavano una CS maculare con o senza lesioni peripapillari, con reazione alla tuberculina negativa e RX del torace negativo. Anche se gli studi colturali e citologici risultavano negativi, i risultati della PCR, confermati da tecniche di elettroforesi e sequenziamento del DNA, mostravano la presenza di genoma di VZV in cinque pazienti e di HSV in uno. Tre pazienti risultavano negativi per entrambi. Gli autori di questo studio hanno ipotizzato che l'infiammazione coroideale possa essere scatenata o perpetuata da un'infezione da virus erpetici. Anche se non è chiaro se il trattamento antivirale possa arrestare la progressione o le recidive di questa CS correlata all'infezione tubercolare, è stata suggerita l'opportunità di effettuare studi mediante PCR alla ricerca di genoma virale in quei pazienti con CS a rapida progressione, associata a vitreite e con lesioni maculari. Al contrario della forma idiopatica di CS, la forma associata ad infezione virale presenta lesioni multifocali che coinvolgono precocemente la macula con vitreite associata e reazione in camera anteriore (Madhavan HN et al, 2004). Risultati contrastanti sono emersi da un altro studio con PCR su materiale autoptico di un caso di lunga durata di CS: in questo caso il test è risultato negativo per HSV, VZV, EB virus, CMV e i virus erpetico umano-8 (Akpek EK et al 2004; Rodman J et al, 2011). Inoltre anche se uno studio finlandese ha messo in evidenza la presenza di alti livelli di anticorpi anti virus dell'epatite A in diversi pazienti,

questi risultati sono stati attribuiti in realtà all'alta prevalenza di questi anticorpi nella popolazione oggetto di studio.

PROTOZOI

Alcuni ricercatori hanno studiato il *Toxoplasma gondii* come possibile agente eziologico della CS (Mahendradas P et al, 2007). Le cicatrici corioretiniche della retinocoroidite toxoplasmica possono simulare delle lesioni inattive e di vecchia data di una CS. Anche se in entrambe le condizioni le lesioni attive spesso nascono sui bordi delle vecchie cicatrici, nella retinocoroidite da toxoplasma, al contrario della CS, le lesioni primitive si associano alla presenza di vitreite. In alcuni studi sulla CS, i test alla ricerca di anticorpi anti-toxoplasma hanno dato risultati negativi. Inoltre, la presenza di anticorpi IgG in un paziente con le tipiche lesioni corioretiniche a serpentina, in assenza di infiammazione vitreale, potrebbero semplicemente indicare una precedente esposizione con il microrganismo. (Baarsma GS et al, 1976; Sahin OG et al 2010; Ciulla TA et al, 1996)

FUNGHI

Una infezione fungina intraoculare si caratterizza per avere un decorso fulminante e può essere difficilmente confusa con una CS. Uno studio recente mediante PCR, ha comunque ipotizzato che la *Candida* potrebbe essere fattore causale della CS. In quattro pazienti su cinque con CS sono stati rilevati DNA e antigeni propri della *Candida* (Pisa D et al, 2008); dato che tuttavia non è mai stato confermato da altri ricercatori.

In conclusione fino a oggi sono state postulate numerose e diverse ipotesi patogenetiche per la coroidite serpiginosa e più meccanismi sembrerebbero coinvolti nella patogenesi di questa singola entità clinica.

IV - ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Nella CS classica, la presentazione clinica può essere sufficiente per porre diagnosi, tuttavia sottoporre il paziente ad esami di laboratorio è utile per escludere cause infettive, soprattutto prima di intraprendere qualsiasi trattamento immunosoppressivo. Inoltre, i vari esami strumentali specialistici sono necessari per la diagnosi in caso di presentazioni cliniche atipiche e per monitorare l'attività e l'evoluzione delle lesioni, per valutare la risposta al trattamento e individuare complicanze come la presenza di neovasi coroideali.

TEST DI LABORATORIO

La diagnosi di CS prevede l'esclusione di condizioni ad eziologia infettiva che possono mimare quadri clinici simili alla CS, come la tubercolosi, la sifilide, e l'infezione da virus erpetici. Nei pazienti con CS classica che provengono da aree a bassa prevalenza e non hanno storia di contatto con il M. Tuberculosis, è sufficiente una intradermoreazione di Mantoux (Purified Protein Derivative - PPD o Tuberculin Skin Test – TST) negativa, una sierologia negativa per la sifilide e un Rx torace negativo per escludere l'eziopatogenesi infettiva. In alcuni casi può essere utile uno studio del vitreo o dell'umore acqueo mediante PCR (Polimerase Chain Reaction) per ricercare il M. Tuberculosis, e i virus erpetici.

Fino al 2005 l'unico test di laboratorio disponibile per la diagnosi di infezione tubercolare era il PPD (Abrams J et al, 1983, Huebner RE et al, 1993). Il valore di questo test è stato spesso al centro di discussione per la sua variabile sensibilità e specificità e la conseguente variabilità nell'interpretazione dei risultati. Ne sono un esempio i risultati falsi positivi dopo vaccinazione con bacillo di Calmette Guerin (BCG) e i risultati falsi negativi in pazienti immunodepressi. Inoltre il test ha una bassa specificità (66%) e sensibilità (71%). Il test QuantiFERON-TB Gold (Albini TA et al, 2008; Ang M et al, 2009, Morimura Y et al, 2002) è risultata essere una valida alternativa al PPD per identificare una infezione da M. Tuberculosis, sia una infezione latente che una infezione attiva e manifesta. Questo test riconosce l'infezione da M. Tuberculosis quantificando la presenza di Interferon – γ (IFN- γ) rilasciato quando il sangue reagisce con specifici antigeni del M. Tuberculosis come l'ESAT-6, CFP-10, TB7.7(p4). Questo tipo di test rientra nel gruppo degli IFN- γ release assay o IGRA (Mazurek GH et al, 2010).

ESAMI STRUMENTALI

RETINOGRAFIA

La retinografia (Fig. 3) a colori viene effettuata in tutti i casi alla presentazione per documentare l'aspetto e le caratteristiche e l'estensione delle lesioni. Successivamente durante il follow-up, è utile per comparare le immagini e valutare la progressione di malattia. Considerato che le lesioni possono estendersi alla periferia e alla media periferia in caso di CS, sarebbe utile effettuare retinografie panoramiche o utilizzare software in grado di produrre una mappa retinica completa. E' un esame che non può sostituire in alcun caso la fluorangiografia o l'indocianinografia retinica.

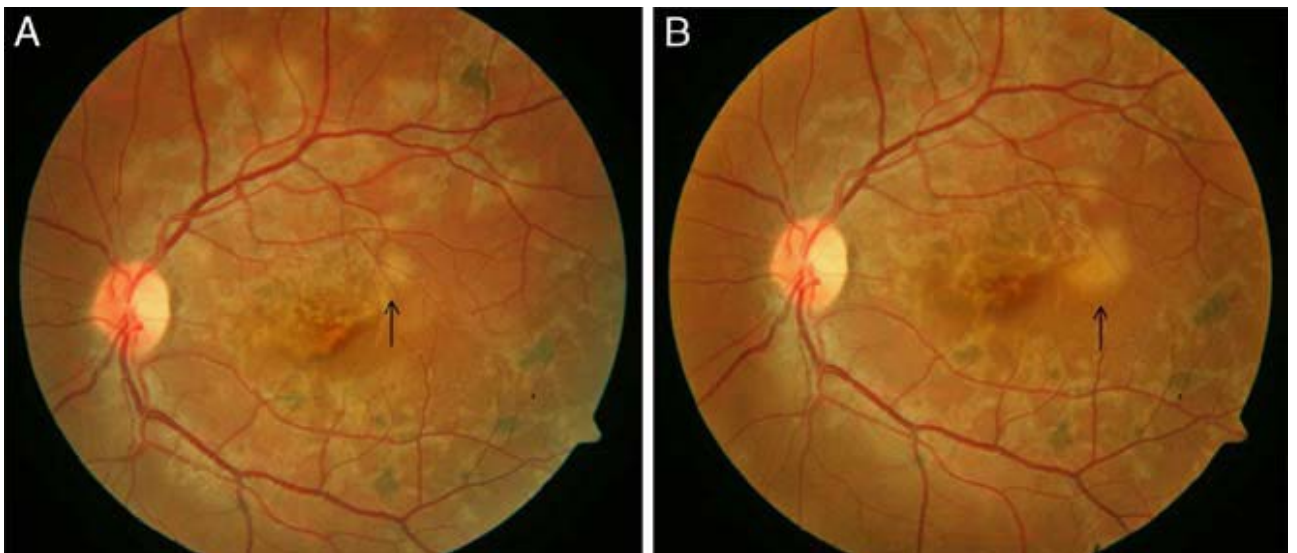


Fig. 3

FAG - ANGIOGRAFIA CON FLUORESCEINA O FLUORANGIOGRAFIA

Gli aspetti fluorangiografici di pazienti affetti da coroidite serpiginosa sono caratteristici ma non patognomonic.

A livello delle *aree atrofiche* (Fig.5), si apprezza ipofluorescenza precoce secondaria ad atrofia della coriocapillare con progressivo aumento della fluorescenza ai margini delle lesioni con diffuso staining nelle fasi tardive per impregnazione della sottostante sclera e delle aree fibrotiche.

Le *lesioni attive* (Fig. 4), che si trovano ai bordi delle vecchie lesioni, bloccano la fluoresceina nelle fasi precoci e si caratterizzano per uno staining diffuso seguito da leakage nelle fasi

tardive. E' ancora oggetto di dibattito se l'ipofluorescenza osservata nelle lesioni attive rappresenti un blocco di perfusione dovuto alle lesioni infiammatorie occupanti spazio, o ad una non perfusione coroideale come evento primario (Vabres G et al, 1972). Vista la scarsa somiglianza delle immagini fluorangiografiche con patologie associate ad infiltrazione coroideale come le metastasi maligne e la somiglianza invece della coroidite serpigginosa alle occlusioni vascolari, la seconda ipotesi sembrerebbe più plausibile.

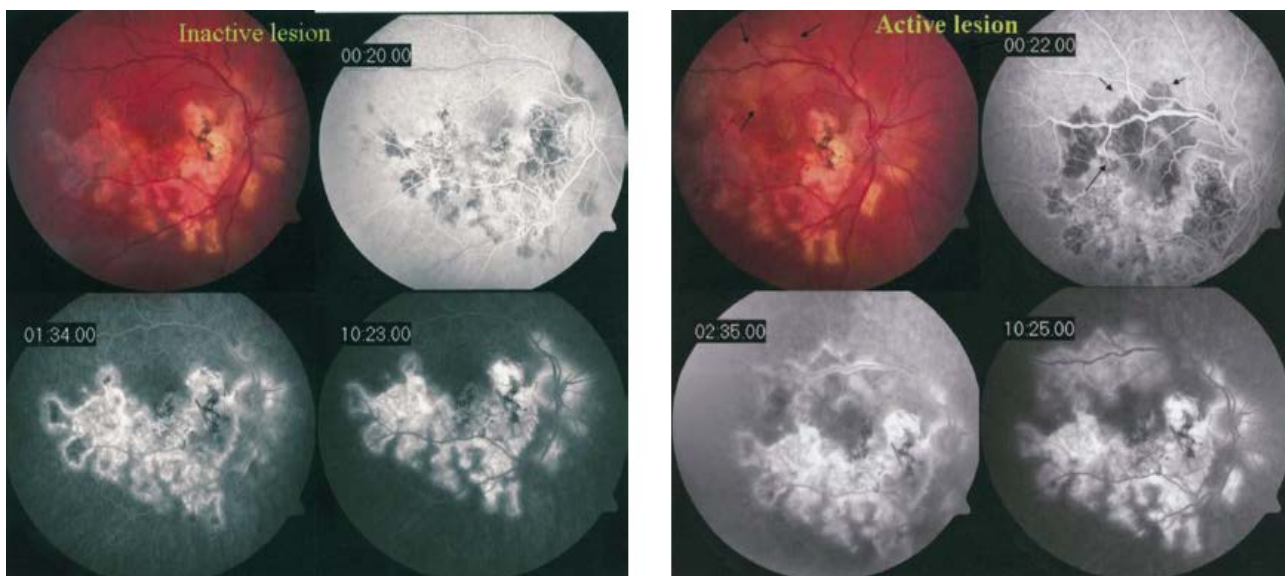


Fig. 4

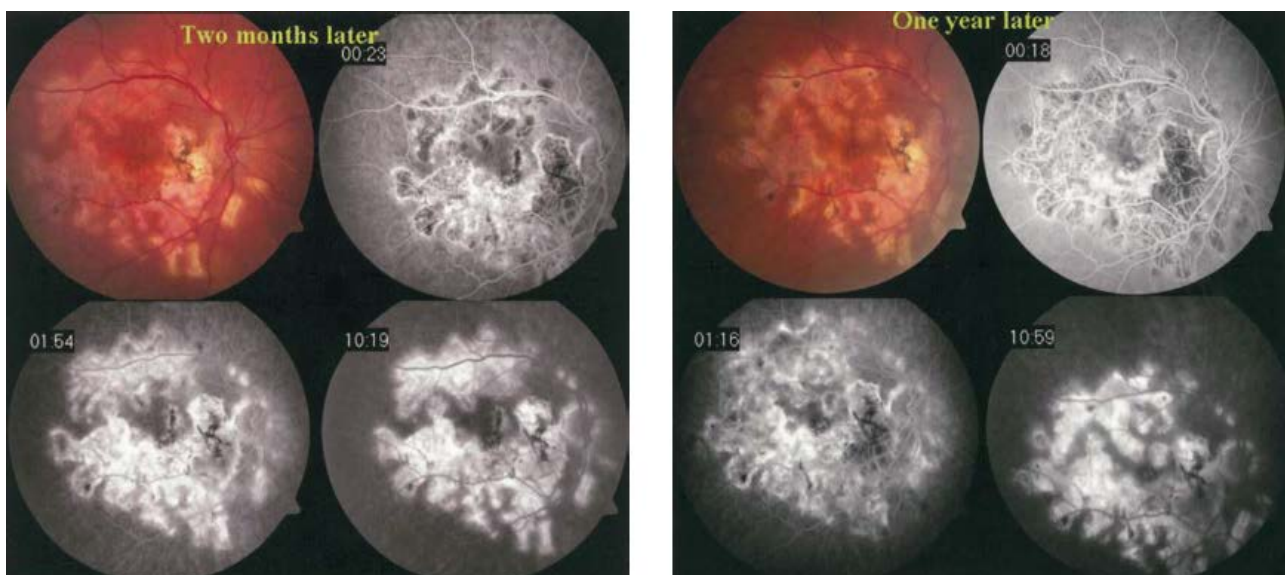


Fig. 5

ICG - ANGIOGRAFIA CON VERDE INDOCIANINA o INDOCIANINOGRRAFIA

Poichè la coroidite serpiginosa è una patologia che coinvolge primariamente la coriocalpillare e l'EPR, l'angiografia al verde di indocianina (ICG), è una indagine necessaria per valutare questa condizione (Garcia-Saez MC et al, 2003, Giovannini A et al, 1996; Bouchenaki N et al, 2002, Squirrell DM et al, 2001) (Fig.6).

Nella coroidite serpiginosa all'ICG si rivelano aree ipocianescenti che rimangono costanti dalle fasi precoci a quelle tardive, indicative di non perfusione della coriocalpillare e che corrispondono ad una coriocalpillaropatia infiammatoria primaria come proposto da Bouchenaki et al. All'ICGA, le aree ipofluorescenti osservate possono estendersi oltre le lesioni osservabili clinicamente o evidenziate dalla FAG. In alcuni studi, lesioni non evidenziate dalla FAG si sono poi evidenziate all'ICG. Zone di ipercianescenza tardiva adiacenti a lesioni ipocianescenti possono in alcuni casi rappresentare foci attivi di infiammazione con leakage di colorante dai vasi coroideali (Van Liefferinge T et al, 1995, Salati C et al, 1997, Cohen SY et al, 2011).

Dalla letteratura a riguardo, si evince pertanto che solo attraverso l'impiego dell' ICG si può effettivamente valutare l'estensione, attività e progressione della coroidite serpiginosa.

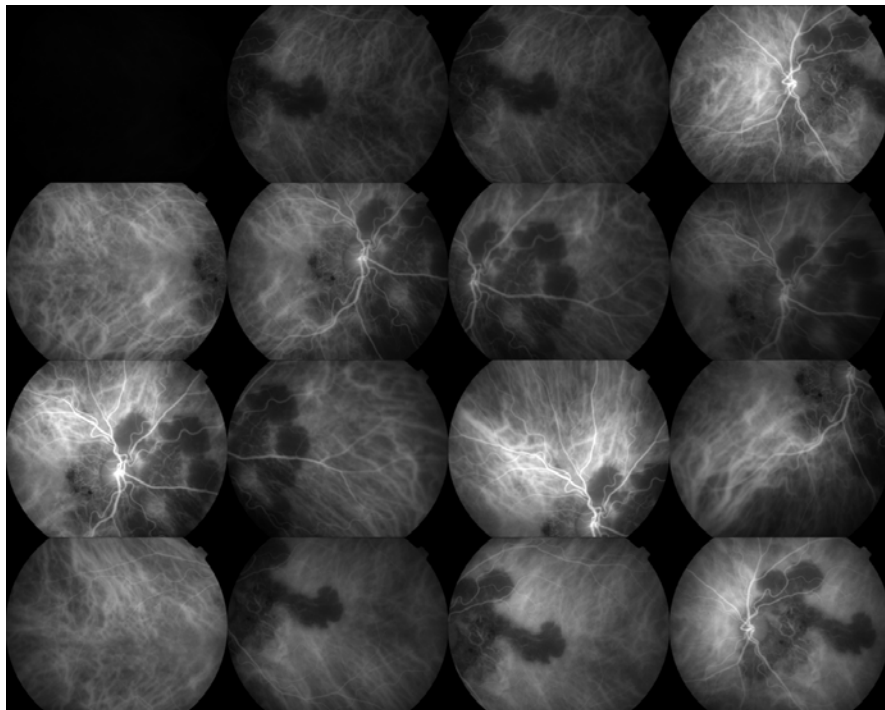


Fig. 6

AUTOFLUORESCENZA

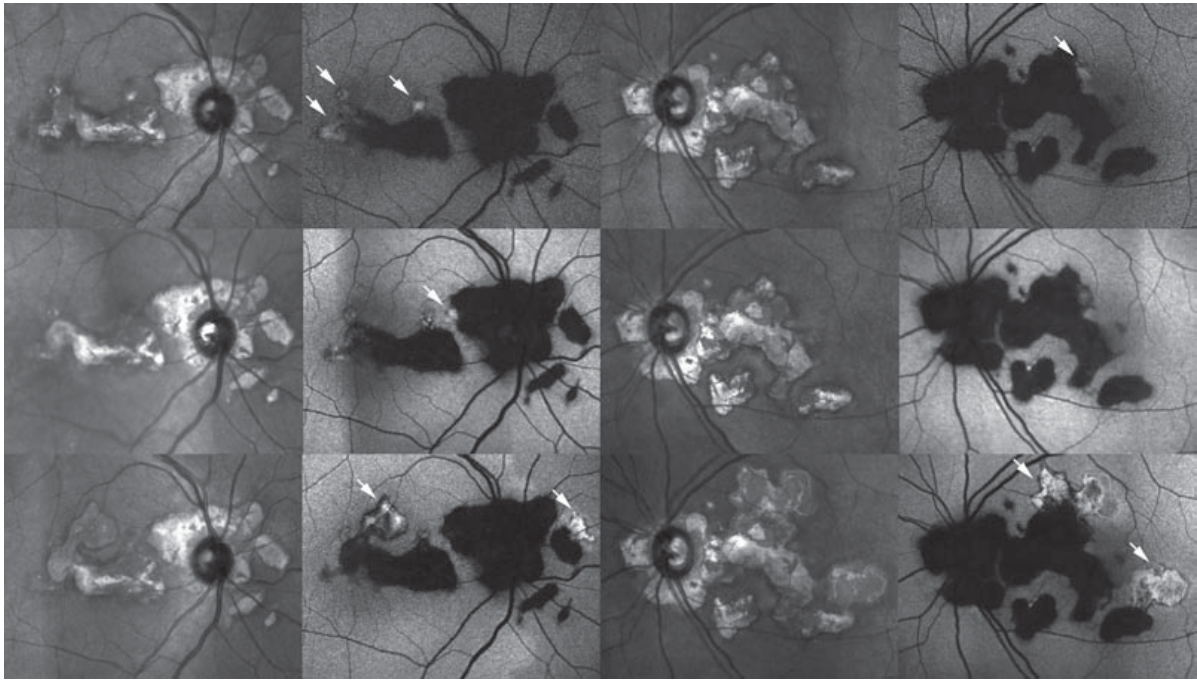


Fig. 7

L'autofluorescenza (FAF) (Fig.7) ha trovato sempre più largo impiego come esame complementare per la diagnosi strumentale di numerose patologie retiniche. Questa tecnica sfrutta le proprietà fluorescenti della lipofuscina per studiare l'integrità del complesso EPR/fotorecettori. La FAF è aumentata (iperautofluorescenza – iper FAF) in presenza di aumentata attività metabolica dell'EPR e diminuita (ipoautofluorescenza – ipo FAF) quando si ha una perdita dell'EPR. La FAF mette in evidenza le aree di attività nella CS, e l'evoluzione delle lesioni può essere seguita nel tempo, dalla fase acuta alla fase di risoluzione. Nella fase acuta le lesioni presentano dei margini mal definiti di iper-FAF. Quando inizia la cicatrizzazione, un sottile *rim* di ipo-FAF circonda le lesioni, rendendone i margini più definiti. Con il progredire della cicatrizzazione le lesioni diventano in maniera predominante ipo-FAF fino a mostrare una ipo-FAF uniforme. La FAF evidenzia una attività subclinica all'interno delle lesioni che non si evidenzia all'esame clinico. La FAF rappresenta un esame strumentale di imaging retinico facile, semplice, veloce, non invasivo e ripetibile. E' pertanto da considerarsi un esame strumentale utile per la diagnosi, trattamento e follow-up di pazienti con CS (Cardillo Piccolino et al, 2009; Yeh S et al, 2010).

OCT – Optical Coherence Tomography

Gli aspetti tipici all'OCT delle lesioni attive da CS includono il danno dello strato dei fotorecettori associate ad una diffusa iperreflettività degli strati retinici esterni e della coriocapillare. Nella coroidite attiva, la retina esterna mostra un aumento uniforme della riflettività, mentre la retina interna è solitamente risparmiata. Sembrerebbe che l'iperreflettività degli strati retinici esterni origini dalla proliferazione e migrazione dell'EPR. L'iperreflettività delle lesioni cicatriziali è più granulare e disomogenea. L'infiammazione della retina e dell'EPR nella coroidite attiva si associa spesso con una falda di minimo fluido sottoretinico sovrastante l'area affetta da coroidite. Anche se le lesioni attive e cicatriziali condividono alcuni aspetti comuni all'OCT, possono essere agevolmente differenziate basandosi su questi aspetti peculiari sopra menzionati. Lo spessore retinico è normale o lievemente aumentato nella fase attiva; nelle lesioni cicatriziali si può apprezzare una lieve diminuzione degli spessori dovuta all'atrofia della retina esterna. In questa fase la coroide può apparire iperreflettente all'OCT. Questa aumentata riflettività coroideale è stata descritta come "effetto cascata" ed è attribuibile all'infiltrazione di cellule infiammatorie della coroide. L'iperreflettività della coroide nelle lesioni cicatriziali è invece dovuta all'aumento della trasmissione del segnale luminoso attraverso l'atrofia del sovrastante EPR. (Gallagher MJ et al, 2007; Arantes TE et al, 2011; Punjabi OS et al, 2008; van Velthoven ME et al, 2006) (Fig.8).

La nuova tecnologia EDI (enhanced depth) può fornire maggiori dettagli riguardo lo spessore e la riflettività della coroide nella CS attiva. In generale lo spectral – domain OCT (SD-OCT) di nuova generazione assieme alla tecnologia EDI, grazie alla maggiore risoluzione delle immagini e alla possibilità di un precisissimo eye-tracking, fornisce immagini dettagliate della retina e dell'EPR e risulta utile nella diagnosi di una coroidite attiva e nel follow up delle lesioni della regione maculare e peripapillare. Negli ultimi anni è stato inoltre sviluppato anche un metodo nuovo di riproduzione delle immagini, l' "en face imaging" (van Velthoven ME et al, 2006). L'OCT en face permette la dissezione ottica dell'interfaccia vitreoretinica, degli strati retinici, dell'epitelio retinico e della coroide, migliorando lo studio della struttura retinica. Nella fase attiva della coroidite l'OCT en face mostra la sede esatta delle lesioni tipiche della CS in relazione alle altre strutture retiniche. In conclusione l'OCT è un esame complementare alla oftalmoscopia indiretta, alla FAG e all'ICG permettendo di evidenziare lo sviluppo e l'estensione di complicanze come l'edema maculare cistoide, la presenza di fluido sottoretinico, membrane epiretinali, e neovascolarizzazione sottoretinica.

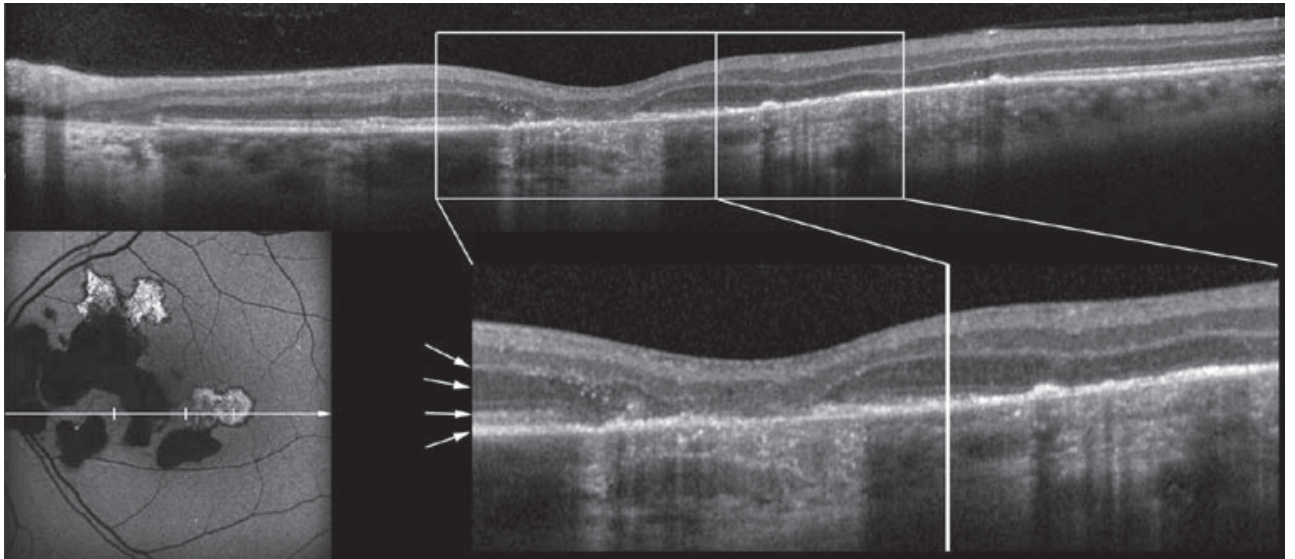


Fig. 8

CAMPO VISIVO e MICROPERIMETRIA

L'esame del campo visivo mette in luce lo scotoma assoluto e/o relative che corrisponde alle lesioni a serpentina. In caso di lesioni attive foveali o parafoveali, lo scotoma è solitamente denso e con il tempo diminuisce di densità quando l'infiammazione è in fase di risoluzione o in quiete (Pilotto E et al, 2010).

ELETTRORETINOGRAMMA E ELETTROCULOGRAMMA

ERG e EOG non sono di aiuto nella valutazione della progressione della patologia, poiché la patologia origina probabilmente dalla coriocapillare. Questi esami risultano nella norma nella maggior parte dei casi, eccetto in alcuni casi con lesioni molto estese e in fase tardiva.

V. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale si pone con altre condizioni che interessano la coriocalpillare, come l'APMPPE, la coroidopatia ampiginosa, la coroidite multifocale idiopatia, la coroidite da agenti infettivi (da M. Tuberculosis, da treponema, da toxoplasma o da virus herpetici) e l'ischemia corioretinica. Nonostante simili caratteristiche cliniche e angiografiche, queste condizioni debbono essere distinte dalla CS poiché la loro gestione differisce significativamente. Raramente, altre condizioni possono presentarsi con caratteristiche che possano mimare una coroidite serpiginosa (sclerite posteriore, manifestazioni oculari in corso di linfoma non-Hodgkin, atrofia EPR e coriocalpillare) (Sonika et al, 2003).

ACUTE POSTERIOR MULTIFOCAL PLACOID PIGMENT EPITHELIOPATHY (APMPPE)

Simile alla coroidite serpiginosa, l'APMPPE è una condizione bilaterale che colpisce i giovani adulti, solitamente più giovani e in maniera più frequentemente simmetrica rispetto alla coroidite serpiginosa. Un terzo dei pazienti riportano un'infezione virale che precede l'esordio della perdita visiva acuta associata ad infiammazione coroideale. Le lesioni sono multifocali e distribuite in maniera casuale al polo posteriore. Le lesioni acute dell'APMPPE hanno aspetto simile: sono sempre giallastre e coinvolgono la coroide, la retina e l'EPR. Angiograficamente le lesioni della fase acuta risultano indistinguibili da quelle proprie della coroidite serpiginosa mostrando un blocco della fluorescenza nei tempi precoci e iperfluorescenza nei tempi tardivi. La differenza cardine tra le due entità cliniche è il decorso clinico. Nell'APMPPE le lesioni solitamente si risolvono spontaneamente in due settimane, lasciando un epitelio pigmentato maculato senza significativa atrofia della coroide. La prognosi visiva nella maggior parte dei casi è eccellente con un recupero dell'acuità visiva spesso completo e, al contrario della coroidite serpiginosa, casi di neovascolarizzazione coroideale, seppur riportati, sono rari così come le recidive. (Lyness AL et al, 1984; Ryan SJ et al, 1972)

COROIDOPATIA AMPIGINOSA o AMPIGINOUS CHOROIDITIS

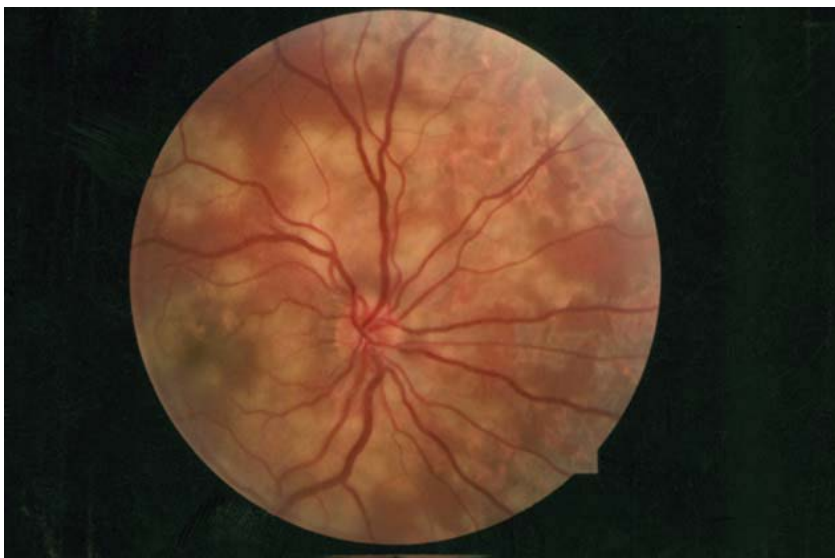


Fig. 9

In alcuni casi le lesioni possono manifestarsi alla periferia retinica come lesioni isolate o multifocali. Alcuni studi riportano questa variante che è stata definita “coroidite serpiginosa multifocale”, “coroidite ampiginosa” o più recentemente “corioretinite progressiva a placche”(Fig.9).

Lyness e Bird nel 1984 hanno descritto una forma recidivante di APMPPPE che per alcuni aspetti - tra cui la bilateralità, l'aspetto fluorangiografico, le alterazioni pigmentarie e l'andamento recidivante - somigliava alla CS. Se ne discostava invece per un unico aspetto, la natura multifocale delle lesioni. Alcuni studi hanno pertanto suggerito che le due patologie potessero essere differenti manifestazioni della stessa condizione clinica. In una serie di pazienti con coroidite serpiginosa, Weiss (1979) ha riportato un paziente con coroidite serpiginosa che ha poi sviluppato nuove piccole lesioni rotondeggianti e biancastre simili alle lesioni placoidi della APMPPPE. Queste lesioni isolate tendono alla confluenza lasciando le lesioni atrofiche tipiche della serpiginosa con perdita di epitelio pigmentato e coroide. Nussenblatt ha descritto alcuni casi con aspetti simili e ha suggerito che questa condizione fosse una variante della coroidite serpiginosa, dandogli il nome di “ampiginous choroiditis” o coroidopatia ampiginosa. Gupta et al hanno descritto 20 di 86 pazienti con CS, con presentazione simile a APMPPPE che nel corso degli anni hanno virato verso la CS classica. I pazienti con la coroidopatia ampiginosa hanno una tendenza inferiore al coinvolgimento maculare se confrontati con i pazienti con la coroidite serpiginosa peripapillare tipica. Tra i due gruppi in questo studio non sono state rilevate differenze in riferimento ad infiammazione del segmento anteriore, vitreite, numero di

recidive. In un altro recente studio, Jones et al. (2000) hanno descritto 6 pazienti con un'entità clinica denominata "corioretinite progressiva a placche", con caratteristiche cliniche ed angiografiche simili alla CS e che richiama l'APMPPE e la CS con un decorso clinico progressivo e recidivante. Le lesioni della corioretinite progressiva a placche sono descritte come progressive e coinvolgono la retina dal polo posteriore alla periferia. L'aspetto angiografico della coroidopatia ampiginosa riportato da Bouchenaki (2002) e Gupta (2007, 2010) sono simili alla coroidite serpiginosa peripapillare classica. Vista le analogie dal punto di vista clinico-strumentale e demografico della coroidopatia ampiginosa, comprendente la APMPE recidivante e la corioretinite progressiva a placche, più probabilmente queste entità patologiche rappresentano varianti cliniche della stessa coroidite serpiginosa (Jones BE et al, 2000; Jyotirmay B et al, 2010).

COROIDITE MULTIFOCAL IDIOPATICA

I pazienti con coroidite multifocale spesso presentano una significativa vitreite e uveite anteriore. Pertanto questa condizione è anche nota come coroidite multifocale o panuveite. Le lesioni nella coroidite multifocale sono simili a quelle che si osservano nella istoplasmosi oculare. Le lesioni sono distribuite su tutto il fondo, maggiormente al polo posteriore. Anche se l'aspetto angiografico è simile in entrambe le condizioni clinicamente distinguiamo la coroidite multifocale per le lesioni più piccole e per la presenza di infiammazione del corpo vitreo.

COROIDITE DA TOXOPLASMO

In alcuni casi può risultare difficile distinguere una cicatrice corioretinica da toxoplasmosi da una cicatrice atrofica dovuta alla coroidite serpiginosa. Inoltre la ripresa di malattia avviene ai margini delle vecchie lesioni per entrambe le entità cliniche che inoltre condividono aspetti angiografici simili. Tuttavia va sottolineato che le lesioni attive da toxoplasmosi sono caratterizzate da presenza di importante infiammazione vitreale e vasculite diffusa con aspetti caratteristici e che possono comparire ovunque a livello retinico. Inoltre i pazienti con coroidite da toxoplasma possono presentare una positività sierologica degli anticorpi antitoxoplasma.

COROIDITE TUBERCULARE

L'infezione da Tuberculosis, come la coroidite serpiginosa può coinvolgere la coroide e può provocare cicatrici coroidali simili. Ci indirizza verso una diagnosi di uveite tubercolare il fatto che il paziente con tubercolosi oculare può presentare vitreite, e può manifestare sintomi sistemici (perdita di peso e di appetito, febbre, coinvolgimento extraoculare e positività al test alla tubercolina). Inoltre il trattamento con farmaci antitubercolari può, in questi pazienti, portare un miglioramento del quadro clinico. Tuttavia la CS e l'uveite tubercolare non sono sempre facilmente distinguibili e ciò ha fatto a lungo sospettare una possibile eziopatogenesi infettiva alla base delle lesioni corioretiniche della CS.

COROIDITE SIFILITICA

La corioretinite da *Treponema Pallidum* e le sue sequele si osservano nella sifilide secondaria e terziaria. L'aspetto clinico delle lesioni corioretiniche possono mimare una CS. Tuttavia in corso di sifilide si osserva una maggiore risposta infiammatoria nell'umore acqueo e nel vitreo e le lesioni tendono a distribuirsi secondo un pattern multifocale. E' raccomandato uno screening iniziale con non-treponema test (VDRL e RPR) e poi nei casi di risultati borderline una conferma con treponema test come il FTA-ABS. Alcuni clinici raccomandano sempre il treponema test in quanto nella sifilide oculare i non – treponema test hanno una sensibilità bassa (70%) in quanto il coinvolgimento oculare si ha solitamente nelle fasi tardive della malattia sistemica.

COROIDITE DA VIRUS HERPETICI

Nei pazienti con aspetti atipici di CS e progressione rapida e in particolare se il coinvolgimento maculare è precoce, è consigliabile procedere ad ulteriori indagini diagnostiche tra cui il prelievo dell'umore acqueo per la ricerca mediante PCR della presenza intraoculare di virus erpetici.

ISCHEMIA COROIDEALE

Gli aspetti angiografici dell'ischemia coroidale sono simili a quelli della coroidite serpiginosa. Hayreh et al. hanno messo in evidenza l'aspetto simile delle lesioni da occlusione dell'arteria cilioretinica e da coroidite serpiginosa suggerendo come l'occlusione vascolare può essere uno dei fattori determinanti nella patogenesi di questa patologia. L'occlusione dei vasi ciliari posteriori può avvenire anche in caso di ipertensione, coagulazione intravascolare disseminata,

porpora trombocitopenica e vasculite sistemica (anche in corso di LES e poliarterite nodosa) e pertanto queste condizioni vanno escluse prima di porre diagnosi.

VIII. COMPLICANZE

La complicanza oculare più comune e significativa in termini di compromissione visiva della CS è costituita dalla neovascolarizzazione coroideale (CNV) presentandosi nel 13–35% dei pazienti affetti (Wu JS et al, 1989). In rari casi la CNV può presentarsi come primo segno di CS. Jampol et al (1979) hanno diagnosticato una CNV in 3 pazienti affetti da coroidite serpiginosa e hanno trattato la lesione in 2 pazienti con la fotocoagulazione mediante argon laser. Blumenkranz et al (1982) hanno descritto 7 su 53 pazienti in cui la CS è stata complicata da neovascolarizzazione; in questi casi il trattamento fotocoagulativo non ha dato successo terapeutico in nessun paziente. Laatikainen e Erkila hanno riportato la comparsa di CNV in 3 su 15 pazienti con CS che sono stati seguiti per 1-10 anni (media 4.9 anni). In un caso il trattamento con argon laser è stato inefficace, mentre in un altro occhio, la CNV è regredita spontaneamente con la comparsa dell'atrofia della circostante coriocapillare e dell'EPR. Navajas et al (2003) hanno riportato un paziente con CNV peripapillare secondaria a CS trattata con fototrombosi ICG mediata seguita da una iniezione intravitreale di Triamcinolone. Altri trattamenti come la terapia fotodinamica e il trattamento ablativo dei feeder vessels non sono stati mai riportati in letteratura per quanto riguarda il trattamento delle CNV associate a coroidite serpiginosa. Una risposta favorevole all'iniezione intravitreale di anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) per il trattamento della CNV secondaria ad infiammazione corio retinica. La CNV secondaria a CS risponde bene ai dosaggi convenzionali di ranibizumab e bevacizumab intravitreale. L'effetto antiangiogenetico è transitorio e nella maggior parte dei casi sono necessarie iniezioni ripetute nel tempo (Rouvas A et al, 2011; Tran TH et al, 2008; Doctor PP et al, 2009; Park SP et al, 2006; Parodi MB et al, 2010)

Altre complicanze descritte includono: l'occlusione venosa retinica di branca, la periflebite, il distacco dell'EPR, il distacco sieroso del neuroepitelio, l'edema maculare cistoide, neovascolarizzazione del disco, la fibrosi sottoretinica, l'uveite anteriore. Hoyng et al (1992, 1998) hanno descritto una lesione maculare atipica caratterizzata dal distacco sieroso del neuroepitelio e dell'EPR in due pazienti affetti da coroidite serpiginosa, entrambe trattate con prednisolone per via orale e risolte senza lasciare esiti o cicatrici. Altri autori hanno riportato un caso di serpiginosa complicata da metaplasia fibrosa reattiva dell'EPR. Gupta et al. hanno riportato una maggiore prevalenza di fibrosi sottoretinica in quei pazienti con la forma classica

peripapillare di coroidite serpiginosa rispetto alla forma di coroidite ampiginosa. Steinmetz (1991) ha presentato un caso di serpiginosa complicato con edema maculare cistoide e trattato con successo con Acetazolamide. Vista la rarità di questa patologia la prevalenza e l'incidenza di complicanze oculari non possono realmente essere accertate. Gli studi sopra riportati descrivono casi isolati.

IX. TERAPIA

La storia naturale della CS prevede un andamento recidivante e progressivo con la comparsa di cicatrici che possono coinvolgere la fovea con grave compromissione dell'acuità visiva. L'obiettivo della terapia dovrebbe essere caratterizzato da un rapido controllo delle lesioni attive durante le recidive e dalla prevenzione di ulteriori recidive onde evitare la progressione della malattia. Va sottolineato inoltre che la storia naturale della CS sembrerebbe essere variabile. Pertanto per dimostrare il successo di un approccio terapeutico è necessario un lungo follow-up corredato da immagini retiniche e fluoroangiografiche. L'acuità visiva finale, nei casi di lesioni extrafoveali, da solo non costituisce una misura obbiettiva di assenza di progressione di malattia. Anche se conservata l'acuità visiva centrale, la presenza di scotomi estesi dovuti alle aree di atrofia può risultare disabilitante e essere futuro terreno fertile per la comparsa di CNV. In relazione alle diverse eziologie proposte, sono stati proposti diversi trattamenti tra cui antibiotici, antivirali, con antimetaboliti e immunosoppressori. Tuttavia i dati su un follow-up a lungo termine sono scarsi e risulta perciò difficile valutare la reale efficacia dei differenti regimi terapeutici. Ad oggi sono stati riportati i risultati su 219 pazienti in 11 studi (Tabella 3).

Serpiginous Choroiditis—Treatment and Outcome

	No. of Patients	Follow-up	Treatment	CNV	Outcome
Gupta, 2002 ²⁶	86 M:F 61:25 Mean age = 30 years (11–57)	2–8 years	Systemic corticosteroids +/- immunosuppressives (AZA [2], cyclophosphamide [1])	Only 1 eye developed CNV	65% achieved final VA of 20/40 or better.
Akpek, 2002 ³	9 M:F 5:4 Mean age = 55 years (40–75)	15–96 months after treatment	Chlorambucil or cyclophosphamide	1 patient	No recurrences while on treatment. No further vision lost.
Christmas, 2002 ¹⁴	17 M:F 13:4 Mean age = 40 years (17–63)	5 months–26 years	Systemic corticosteroids +/- immunosuppressives (CSA, AZA, MC), acyclovir (3 patents)	12 out of 34 eyes had CNV	7/9 patients achieved drug remission. 9/34 eyes had final VA \leq 20/200
Munteanu, 2001 ⁴⁵	34 M:F 19:15 Mean age = 36 years (29–68)	Not reported	Triple agents - prednisolone, CSA and AZA	Nil	“Satisfying” results but no detail of visual outcome reported
Akpek, 2001 ⁴	6 M:F 3:2 Mean age = 52 years (31–66)	17–105 months	CSA + AZA (3 patients), CSA only (1 patient), Cyclophosphamide (2 patients)	Nil	2 patients recurred on treatment (CSA alone, CSA+AZA). 10 eyes had improved VA.
Araujo, 2000 ⁵	7 (14 eyes) M:F 5:2 Mean age = 34 years (24–44)	1.3–13 years	Systemic corticosteroids + CSA +/- AZA [2], FK506/MC [1])	Nil	3/14 eyes had improved VA. 10/14 eyes had unchanged VA and 1 eye lost distance VA due to cataract.
Secchi, 1990 ⁵⁵	7 Age and gender not reported	6–21 months	CSA	Nil	9 out of 14 eyes improved.
Laatikainen, 1981 ³⁷	15 M:F 7:8 Mean age = 35 years (20–65)	1–10 years	Anti-tuberculous medications or systemic corticosteroids	2 eyes with CNV	Progression and recurrences not halted by treatment.
Weiss, 1979 ^{64a}	9 (17 eyes) M:F 7:2 Mean age = 46 years (22–58)	2–10 years	7 out of 9 patients received steroids by various route	Nil	3/17 had VA < 20/200.
Chisholm, 1976 ¹³	20 M:F 11:9 Mean age = 47.5 years (29–70)	Up to 9 years	Systemic corticosteroids	Nil	Only 3 eyes had significant decreased in VA due to macular involvement.
Laatikainen, 1974 ³⁵	9 M:F 6:3 Mean age = 30 years (19–50)	2–13 months	Anti-tuberculosis medications (7) Antimetabolites- cytosine arabinoside and AZA(2)	Nil	All patients on anti-tuberculosis medications had disease progression. 2 on antimetabolites showed some improvement.

CSA = cyclosporine A; AZA = Azathoprine; MC = mycophenolate mofetil.

Tabella 3

CORTICOSTEROIDI

Già i primi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia con corticosteroidi per via sistemica o retrobulbare nel controllare le lesioni attive e accorciare la durata della fase acuta. Tuttavia, i corticosteroidi non hanno dimostrato efficacia nel prevenire le recidive. I pazienti spesso presentano recidive nella fase di riduzione del dosaggio o alla sospensione della terapia. Pertanto terapie a breve termine con farmaci corticosteroidi non alterano la storia naturale della patologia e gli esiti in termini di acuità visiva rimangono scarsi a lungo termine. Non esiste a tutt'oggi uno studio che abbia esaminato l'impiego di steroidi per via intravitreale in casi di CS. E' possibile che gli steroidi per via intravitreale possano essere efficaci alla pari della somministrazione perioculare nel trattare le lesioni acute, ma è probabile che abbiano scarsa efficacia nel prevenire le recidive a meno che non somministrati in maniera cronica o come impianti ad azione protratta nel tempo.

CICLOSPORINA A, AZATIOPRINA, E MICOFENOLATO MOFETILE

I risultati riguardo l'impiego di ciclosporina A come monoterapia per la cura della coroidite serpiginosa sono contrastanti. Studi iniziali hanno riportato l'insuccesso della suddetta terapia,

mentre successivamente sono stati pubblicati dati favorevoli. Araujo et al (2000) hanno riportato risultati positivi in 7 pazienti (14 occhi) trattati con ciclosporina A per via orale (3-5 mg/kg/die) per una durata di 1.3-5 anni (media di 3 anni). 5 su 7 pazienti hanno raggiunto uno stato di remissione e assenza di recidive in corso di terapia. In un paziente, refrattario al trattamento, la ciclosporina è stata sostituita dal FK506 e Micofenolato Mofetile e in un altro paziente a dosi basse di ciclosporina A si è osservata una riacutizzazione. Secchi et al hanno riportato risultati favorevoli in 7 pazienti trattati con ciclosporina A per via orale (4-7 mg/kg/die). 9 su 14 occhi hanno mostrato un miglioramento dell'acuità visiva mentre nei rimanenti 5 è rimasta invariata. Christmas et al (2002) ha riportato risultati favorevoli in 4 su 6 pazienti sottoposti a trattamento con immunosoppressori (Ciclosporina A, Aziatropina, Micofenolato Mofetile). Akpek et al (2001) hanno invece riportato la comparsa di recidive in 2 pazienti su 4 in terapia con ciclosporina in monoterapia o in combinazione con Azatioprina.

TERAPIA COMBINATA DI 3 AGENTI IMMUNOSOPPRESSORI

La terapia combinata con Ciclosporina, Azatioprina e prednisone è stata descritta come efficace per la prima volta da Hooper e Kaplan (1991) per controllare l'infiammazione rapidamente e promuovere il recupero della acuità visiva in 5 pazienti con CS bilaterale. La terapia è stata somministrata per 8 settimane a scalare. In due casi si è osservata una recidiva al diminuire la terapia e nei restanti si è avuta completa remissione mantenendo basse dosi di tre agenti immunosoppressori o dell'associazione Aziatropina-Prednisone. In un altro studio 4 pazienti che hanno mantenuto bassi dosaggi di 3 agenti immunosoppressori per 12-69 mesi (media di 39 mesi) hanno ottenuto altrettanti risultati positivi. 3 su 4 hanno ottenuto una remissione completa alla sospensione della terapia. Munteau et al hanno riportato risultati soddisfacenti della terapia combinata in 34 pazienti affetti da CS. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia nel controllare l'infiammazione del trattamento combinato con minimi effetti collaterali.

AGENTI ALCHILANTI E ANTIMETABOLITI

L'efficacia degli antimetaboliti in caso di CS è stata ipotizzata da tempo in letteratura ma la sua applicazione clinica è rimasta limitata a causa dei potenziali e seri effetti avversi. Secondo alcuni studi, gli agenti alchilanti, come la Ciclofosfamide e il Clorambucil sono risultati utili nel controllare rapidamente l'infiammazione con efficacia a lungo termine e remissione clinica. Akpek et al (2002) hanno riportato l'impiego di agenti alchilanti in 9 pazienti con lesioni attive in una forma aggressiva di CS che non sono regredite nonostante la terapia convenzionale e

dopo terapia con 3 agenti immunosoppressori in combinazione. In tutti i pazienti non si sono osservate recidive sotto terapia e si è potuta conservare l'acuità visiva. Due terzi dei pazienti hanno ottenuto un miglioramento della funzione visiva e 7 su 9 hanno ottenuto una remissione completa alla sospensione della terapia. Un paziente tuttavia ha sviluppato un carcinoma vescicale che potrebbe essere messo in relazione con l'impiego della Ciclofosfamide. Gli agenti alchilanti dovrebbero essere usati con cautela viste le possibili complicanze anche mortali. Gli agenti alchilanti dovrebbero essere riservati a quei pazienti con lesioni che mettono altamente a rischio la prognosi visiva e che non hanno avuto beneficio dalla terapia immunosoppressiva combinata. I pazienti debbono essere informati dei rischi anche a lungo termine di questo approccio terapeutico. Bisognerebbe usare cautela nell'interpretare i risultati di studi che si basano su pazienti eterogenei per stadio e attività della coroidite in quanto non esiste un metodo standardizzato o criteri precisi per stadare l'attività della patologia e la sua tendenza a recidivare. Si può ipotizzare che i farmaci immunosoppressori in monoterapia possono essere efficaci in un gruppo di pazienti che presentano uno stadio iniziale. Senza trials multicentrici è difficile determinare la migliore strategia terapeutica.

FARMACI BIOLOGICI

Il trattamento con agenti biologici come l'Interferone viene preso in considerazione per i casi severi che richiederebbero una terapia cronica con agenti alchilanti. In una serie di casi, 8 occhi (5 pazienti) sono stati trattati con questo agente in associazione al prednisone a dosi a scalare e poi sospeso. Tutte le lesioni attive, inclusa una lesione maculare con CNV subfoveale, si sono risolte nel corso di 6 mesi di terapia e in assenza di recidive. L'acuità visiva è risultata aumentata nel 50% dei pazienti.

Farmaci anti – TNF

Corder-Coma et al (2008) hanno riportato il caso di un paziente affetto da lesioni simil CS e trattato con anti-TNF (fattore di necrosi tumorale) per via sistemica che durante la terapia ha sviluppato una TBC disseminata. Dall'altro lato, Seve et al (2010) hanno riportato un buon controllo dell'infiammazione intraoculare nei loro pazienti con lesioni corioretiniche compatibili con la diagnosi di CS trattati con anti-TNF per via sistemica.

RICERCA PERSONALE

OBBIETTIVI E METODI

La coroidite serpiginosa (CS) è una rara, solitamente bilaterale, cronica, progressiva e ricorrente infiammazione dell'epitelio pigmentato retinico, coriocapillare, e coroide ad eziologia sconosciuta. Le numerose definizioni e varianti di questa condizione riflettono l'ampio spettro di presentazione clinica di questa patologia. Numerose sono state nel corso degli anni le eziologie proposte e i trattamenti messi in atto per la CS. A causa tuttavia della rarità e della variabile presentazione clinica della patologia la nostra conoscenza riguardo i meccanismi eziopatogenetici alla base della CS rimangono sconosciuti e di conseguenza la gestione a lungo termine dei pazienti con CS rimane una sfida.

Una possibile associazione tra lesioni del fondo oculare caratteristiche della CS e l'infezione tubercolare è stata per la prima volta presa in considerazione da Hutchinson (1900) all'inizio del secolo scorso e poi verso la metà del XX secolo da Witmer (1952). Questa ipotesi è stata considerata nel corso delle decadi successive e molte analogie, in termini di presentazione clinica, sono state riscontrate tra l'uveite tubercolare e la CS in studi successivi. Anche in studi recenti il sospetto che la CS potesse essere una conseguenza di una infezione tubercolare è stato lungamente dibattuto. Gupta V et al. (2003) hanno riportato 11 occhi (7 pazienti) con diagnosi di uveite tubercolare con lesioni corioretiniche a serpentina tipiche della CS. Tutti questi pazienti presentavano una forte positività del test alla tubercolina e radiografie toraciche positive per lesioni simil tubercolari, a supporto diagnostico. 4 su 11 occhi presentavano una coroidite con aspetto tipico della CS, altri 4 su 11 occhi presentavano lesioni multifocali tipo coroidite ampiginosa e i rimanenti 3 occhi presentavano lesioni con pattern intermedio tra i due. Questi autori hanno ipotizzato la possibilità di una forma di uveite posteriore da TBC con aspetti clinici simil-CS ed hanno coniato il termine TB-SLC (TBC serpiginous like choroiditis) (Gupta V et al, 2003).

Questi studi hanno messo altresì in evidenza la difficoltà nel distinguere queste due condizioni l'una dall'altra. Distinguere le due entità è di fondamentale importanza poiché il trattamento immunosoppressivo richiesto in corso di CS presenta numerosi effetti collaterali anche gravi e può determinare una riesacerbazione di una eventuale infezione tubercolare latente. Dall'altro lato, la tossicità dei farmaci antitubercolari è significativa, specialmente a livello epatico.

Studi recenti che hanno impiegato la reazione a catena della polimerasi (PCR) suggeriscono che dei microorganismi, compreso il *M. tuberculosis*, potrebbero essere gli agenti scatenanti la reazione autoimmune in corso di CS (Priya K et al, 2002; Gupta V et al, 2003). L'organo target della suddetta risposta immunitaria potrebbe essere in ultima analisi l'uvea e la retina per un meccanismo noto come mimetismo molecolare. Tuttavia la PCR sui fluidi intraoculari alla ricerca del micobatterio ha mostrato una bassa sensibilità e non è pari come affidabilità all'indagine su materiale bioptico retinico. La diagnosi effettuata su materiale bioptico di tubercolosi intraoculare conclamata è però rara presupponendo l'impiego di metodiche invasive. Quindi la maggior parte dei casi di TBC intraoculare vengono diagnosticati secondo criteri clinici e si parla pertanto di infezione presunta e la risposta positiva alla terapia antitubercolare viene considerato uno dei dati clinici a conferma definitiva di un'eziologia tubercolare. L'oculista si affida ad una combinazione di anamnesi, aspetti rilevati all'esame clinico oftalmologico, altri esami come l'intradermoreazione di Mantoux (PPD)/ QuantiFERON TB-gold (QFT) e esami radiologici del torace (RX/TC/PET). Tuttavia la sensibilità e la specificità di questi esami o della loro combinazione rimane comunque limitata mentre l'esame clinico a tutt'oggi viene considerato momento cardine per guidare la scelta terapeutica. I test di più largo impiego all'interno del percorso diagnostico delle malattie infiammatorie oculari nel sospetto di una eziologia tubercolare sono senz'altro la PPD e, introdotto nell'ultima decade, il QFT. Tuttavia un risultato positivo alla PPD o al QFT non è indicativo di malattia in fase attiva poiché entrambi i test non sono in grado di distinguere una infezione attiva da una latente, in particolare in assenza di quadri di tubercolosi extraoculare e/o polmonare evidenti agli esami strumentali (Vasconcelos-Santos DV et al, 2009).

Inoltre riguardo al QFT recenti studi hanno messo in evidenza risultati positivi del test anche in pazienti con malattia autoimmune. Attualmente due ipotesi spiegherebbero risultati elevati al QFT in pazienti con patologia autoimmune oculare: (i) nei pazienti affetti da uveite attiva sono presenti livelli più alti di linfociti T attivati e (ii) potrebbero essere presenti antigeni simili al ESAT-6 e CFP-10 in grado di stimolare l'attivazione dei linfociti T anche in assenza di antigeni tubercolari. Inoltre il test QFT non sembrerebbe essere un parametro affidabile nel valutare la risposta alla terapia antitubercolare nelle fasi precoci. Ancora infatti non è noto quando avverrebbe una conversione del test QFT a seguito di trattamento antitubercolare. In conclusione il QFT non è superiore alla PPD in aree dove la tubercolosi ha una bassa prevalenza, ma è un esame da preferire in aree ad elevata prevalenza (dove però il suo impiego è limitato dai costi elevati) e in caso di storia di vaccinazione con Bacillo di Calmette-Guerin

poiché in questi paziente il test ha risultato negativo al contrario di quanto rileva la PPD (Albini TA et al, 2008; Ang M et al, 2009; Mazurek GH et al, 2010).

Nella pratica clinica esami non invasivi rivolti a trovare un riscontro obbiettivo di una eziologia tubercolare possono risultare debolmente positivi o sfumati e la scelta terapeutica deve essere supportata da un attento esame clinico-strumentale. Sono diversi gli studi a supporto di una terapia con antibiotici anche in caso di esami PPD/QTF/RX negativi ma quadri clinici di uveite fortemente suggestivi per eziologia tubercolare.

Alla luce di queste considerazioni, obbiettivo del nostro studio è stato individuare all'interno della nostra casistica i pazienti con aspetti clinico strumentali suggestivi per diagnosi di CS e correlare gli aspetti clinici di presentazione della CS, studiati mediante angiografia retinica e OCT, con l'esposizione all'agente infettivo responsabile della tubercolosi. Inoltre, allo scopo di individuare degli aspetti clinici in grado di supportare una diagnosi differenziale tra forme di CS classica/autoimmune e forme di CS a probabile eziologia tubercolare abbiamo diviso la casistica in due gruppi e comparato retrospettivamente gli aspetti clinici delle due entità cliniche.

Più precisamente i due gruppi sono stati così divisi: (i) 5 pazienti (8 occhi – 2 forme monolaterali) con CS associata a TBC presunta; (ii) 5 pazienti (10 occhi) con CS in assenza di markers suggestivi per infezione tubercolare. Nel gruppo TBC-CS presunta si includono quei casi affetti da TBC presunta in associazione ad uveite in assenza di altre possibili cause di flogosi oculare. In particolare fanno parte di questo gruppo i nostri pazienti con CS con test PPD+++/QFT+ e/o RX+ e/o pregressa diagnosi di TBC extraoculare. La risposta positiva alla terapia con agenti antitubercolari è stata considerato ulteriore dato a conferma della diagnosi di TBC-CS.

Riguardo i pazienti con diagnosi clinica di CS diagnosticati tra il gennaio 2004 e il gennaio 2014: i dati anagrafici e clinici e le immagini angiografiche sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente. Sono stati inclusi pazienti con una diagnosi clinico-strumentale di CS di tipo classico o maculare.

I dati sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche, includendo età, sesso, origine etnica, storia di precedente probabile contatto con M. Tuberculosis o di malattia tubercolare, risultati dell'intradermoreazione di Mantoux e/o QuantiFERON TB Gold, radiografia del torace, altri dati riguardanti accertamenti clinico-diagnostici e terapie. Riguardo la valutazione

oftalmologica, sono stati raccolti i dati relativi all'esame obiettivo del segmento anteriore e posteriore, al tono oculare, all'acuità visiva iniziale e finale, al grado di flogosi oculare, al numero di recidive, durata del follow up e trattamento somministrato. E' stata effettuata inoltre l'analisi delle indagini di imaging retinico e maculare.

RISULTATI

Nella nostra casistica la CS è stata riscontrata nel' 1.3% (18 casi; 34 occhi) delle uveiti osservate (1354 casi) negli ultimi 10 anni. In accordo con i dati in letteratura, basandosi sulla nostra casistica non sembrano esserci fattori etnici o familiari predisponenti; ugualmente una maggiore incidenza nel sesso maschile è stata da noi riscontrata (61.2% maschi e 38.8% donne con rapporto M:F =1:1.57). Abbiamo riscontrato nella nostra casistica una più alta frequenza dell' allele HLA A2 rispetto alla popolazione generale. La CS si manifesta con maggior frequenza nella 4a-6a decade di vita con un ampio intervallo tra i 20 e i 70 anni. Noi abbiamo osservato una età media di insorgenza di 42 anni (min 25 - max 61 anni).

Anche se di solito si tratta di una patologia oculare bilaterale, la tipica presentazione è una diminuzione monolaterale della visione centrale con metamorfopsie e/o scotomi. E' descritto un intervallo medio di interessamento dell'occhio controlaterale di 5 anni. Tipicamente non si riscontra infiammazione a carico della superficie oculare, del segmento anteriore e del vitreo. All'esame del fondo oculare, le lesioni peripapillari a forma di serpentina sono caratteristiche, ma ne sono state descritte anche alcune varianti. Nel nostro studio, al momento della diagnosi, è risultata bilaterale nel 70.5%; durante il follow-up si è osservata un'evoluzione bilaterale nell'88.3% delle forme inizialmente monolaterali con un tempo medio di coinvolgimento del secondo occhio di circa 5 anni.

L'interessamento maculare è frequente ma l'affezione risparmia a lungo la regione avascolare centrale restando perifoveale, permettendo così una discreta acuità visiva. La prognosi visiva non è pertanto così grave come spesso viene sostenuto, per lo meno a medio termine. Foster riporta un visus $\leq 1/10$ in un occhio nel 12-38% dei pazienti e in tutti e due gli occhi soltanto nel 5%. Cicatrici disciformi maculari sono state riportate da altri Autori nel 26% dei casi e un'acutezza visiva $\leq 1/10$ nel 25%. Alla fine del nostro studio il coinvolgimento maculare era osservabile nel 38.2% degli occhi; il 61.8% dei casi presentava un'acutezza visiva $\geq 6/10$ e il 26.5% $\leq 1/10$.

Gupta, su un' ampia casistica, ha riportato recentemente una recidivanza dell'87% in 2-8 anni, mentre nel nostro gruppo etnico abbiamo osservato recidive nel 66.6% in un periodo medio di osservazione di 8 anni (94.5 mesi di follow up medio – min 18 mesi / max 122 mesi). La neovascolarizzazione sottoretinica costituisce una complicanza tardiva e non frequente (13-25% dei casi secondo gli Autori). Può regredire con la cicatrizzazione delle lesioni. Noi

l'abbiamo riscontrata soltanto in un caso (5.5%, 2.9% degli occhi). Al contrario di un precedente studio condotto presso il nostro centro, all'interno della casistica in esame non sono stati riscontrati casi di ipoacusia neurosensoriale documentata, e questo in accordo con le recenti altre indagini epidemiologiche. Nel 23.5 % degli occhi (4 pazienti con forma bilaterale) è stato riscontrato ipertono senza associazione significativa con la durata della flogosi oculare. Una analisi di regressione logistica è stata applicata per verificare una eventuale correlazione tra ipertono e caratteristiche specifiche dei pazienti (età, sesso, lateralità, grado di positività alla PPD, dose di corticosteroidi) e oftalmologiche (acuità visiva iniziale e finale, dose di corticosteroidi per via locale o sistemica, severità della flogosi a carico del segmento anteriore e posteriore): non è stata dimostrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'ipertono e gli altri parametri presi in considerazione. Il controllo della pressione intraoculare si è ottenuto mediante la somministrazione cronica di ipotonizzanti per via topica e in nessun occhio è stato necessario il ricorso alla chirurgia filtrante.

Data la rarità della CS non sono reperibili in letteratura studi prospettici randomizzati per l'individuazione di schemi terapeutici appropriati. Gli steroidi per via sistemica e/o peribulbare rappresentano il trattamento più frequentemente prescritto ma non è stata ancora dimostrata la loro efficacia sulle lesioni attive, sulla prevenzione delle recidive e, infine, sull'evoluzione a medio e lungo termine della malattia. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato la maggior efficacia della terapia immunosoppressiva combinata (triplice) rispetto alla semplice associazione ciclosporina A e steroidi nel controllo della progressione della malattia, nella riduzione del tempo di guarigione, del numero di recidive ($p < 0.05$). Questo tipo di trattamento deve essere comunque riservato o raccomandato soltanto nei pazienti con malattia bilaterale e lesioni attive che minacciano la visione centrale e che non rispondono ad altre terapie. In questa valutazione sono estremamente utili gli esami angiografici (FAG e ICGA). Non abbiamo esperienza dell'impiego di farmaci biologici e di inibitori del TNF-alfa in corso di CS, mentre in un caso affetto da CNV infiammatoria abbiamo impiegato con successo anatomico farmaci intravitreali anti-VEGF. Abbiamo però instaurato un precoce trattamento antitubercolare in quei pazienti in cui è stata sospettata una eziologia tubercolare.

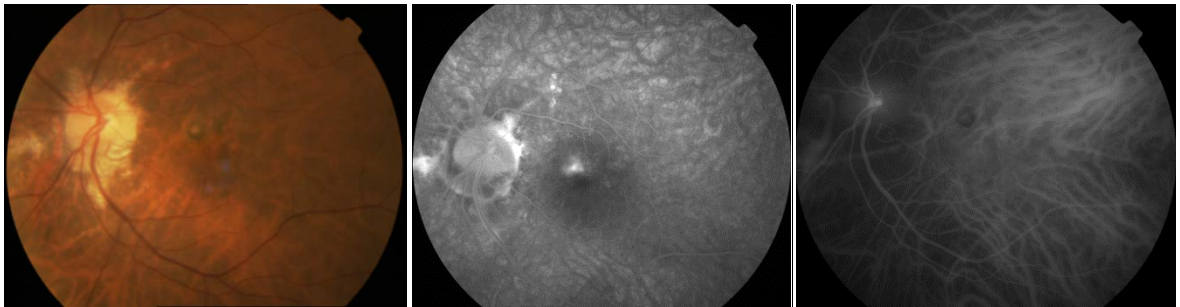
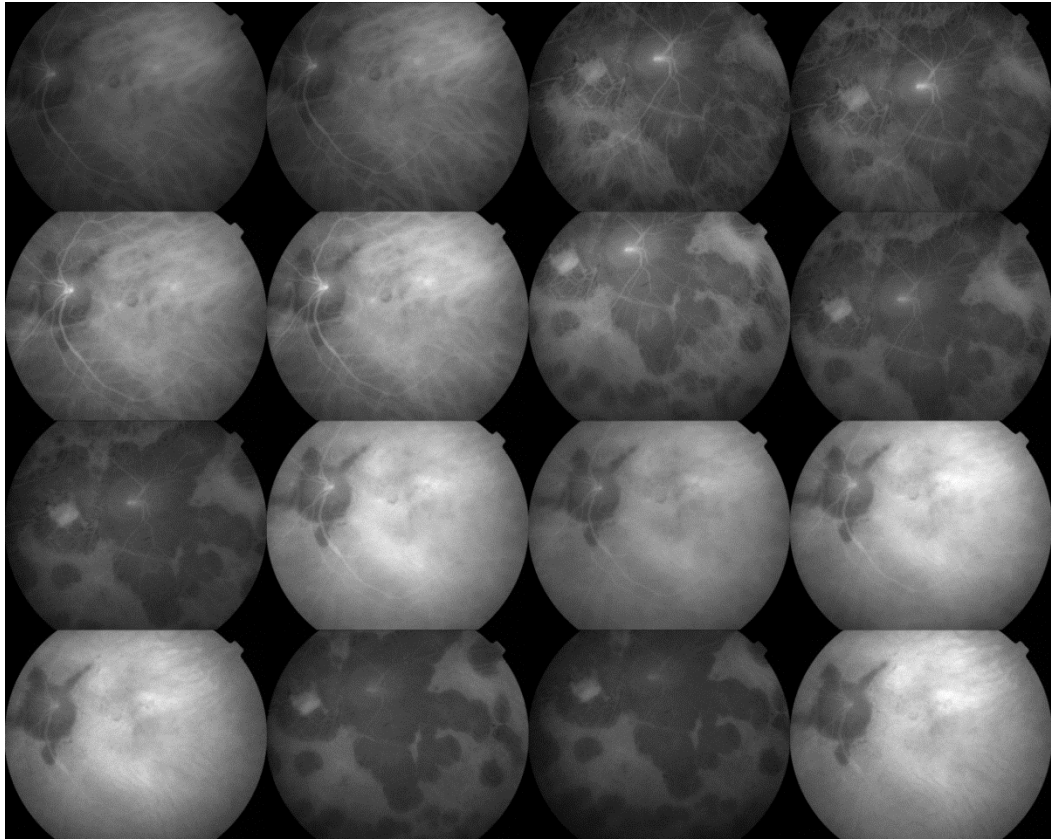
L'eziologia della CS è tutt'ora sconosciuta. Sono stati proposti meccanismi eziopatogenetici di natura immunitaria, infettiva e degenerativa. In una delle prime pubblicazioni di una serie di casi affetti da CS è stata riscontrata una ipersensibilità alla tuberculina e proposta una associazione con la tubercolosi. Tuttavia i risultati del trattamento con farmaci antitubercolari di questa condizione sono stati discordanti. Il 94% dei nostri pazienti proveniva da aree a bassa prevalenza di TBC. Il 55.6% dei nostri pazienti presentava una positività alla PPD, di cui il

27.8% con valori non significativi (≤ 10 mm). L'27.8% dei casi (5) presentava una positività > 20 mm (+++) al test. Il 16,7% dei casi (3) presentavano un PPD+++ in associazione con manifestazioni polmonari visibili alla radiografia del torace. Uno di questi ultimi pazienti aveva già effettuato in età infantile il trattamento antitubercolare e presentava alla radiografia toracica degli esiti calcifici. L'80% dei pazienti con sospetta eziologia tubercolare ha risposto positivamente alla terapia con antibiotici (con visus finale $> 5/10$ nel 75% degli occhi. I 2 pazienti PPD+++ (3 occhi) hanno risposto prontamente alla terapia antitubercolare in associazione a corticosteroidi per via peribulbare con arresto di progressione delle lesioni corioretiniche e miglioramento del visus ($> 5/10$ nel 66.7% degli occhi – 2 occhi). Dei 3 pazienti (5 occhi) con PPD +++ e manifestazioni extraoculari, un caso affetto da forma monolaterale (che peraltro aveva già effettuato terapia antitubercolare nell'infanzia per diagnosi di TBC) ha mostrato progressione di malattia e alta recidivanza della flogosi con scarsa cellularità in camera anteriore e nel vitreo e visus finale di 1/10, nonostante il trattamento. 1 occhio (12.5% degli occhi con TBC-CS) è stato complicato dall' insorgenza di CNV infiammatoria in sede foveale e ha presentato un visus finale $< 1/10$, nonostante il trattamento intravitreale con anti-VEGF.

Abbiamo pertanto diviso la casistica in due gruppi e comparato gli aspetti clinici oftalmologici di una presunta coroidite da TBC simil CS (TBC-CS) (5 casi – 8 occhi) con pazienti affetti dalla forma classica di CS (5 casi – 10 occhi). Le caratteristiche del gruppo TBC-CS sono l'evidenza diretta o indiretta di infezione/esposizione tubercolare e la risposta alla terapia antitubercolare. I 5 pazienti del gruppo con SC presentavano alla diagnosi una età media di 43.4 anni (min 25 – max 61), 3 uomini e 2 donne. Sono stati trattati con farmaci corticosteroidi ed immunosoppressori e sono stati seguito per un periodo medio di 107.8 mesi (min 96 mesi – max 122). I 5 pazienti con TBC-CS presentavano alla diagnosi una età media di 46.8 anni (min 31 – max 54), 3 uomini e 2 donne. Sono stati trattati con terapia standard antitubercolare in associazione con corticosteroidi per via locale e/o sistemica e sono stati seguiti per un periodo medio di 77 mesi (min 18 mesi – max 111 mesi). Tutti gli occhi con CS presentavano al termine del follow up coinvolgimento bilaterale, mentre dei 5 pazienti con TBC-CS due presentavano una forma monolaterale.

Nei nostri pazienti un aspetto distintivo della TBC-CS rispetto alla CS classica è risultato essere la presenza di cellule infiammatorie nel vitreo (++) e di flogosi a carico del segmento anteriore. Inoltre, la distribuzione delle lesioni a serpentina ha un pattern distinguibile nei due gruppi di pazienti. I pazienti con una presunta infezione tubercolare hanno presentato anche lesioni

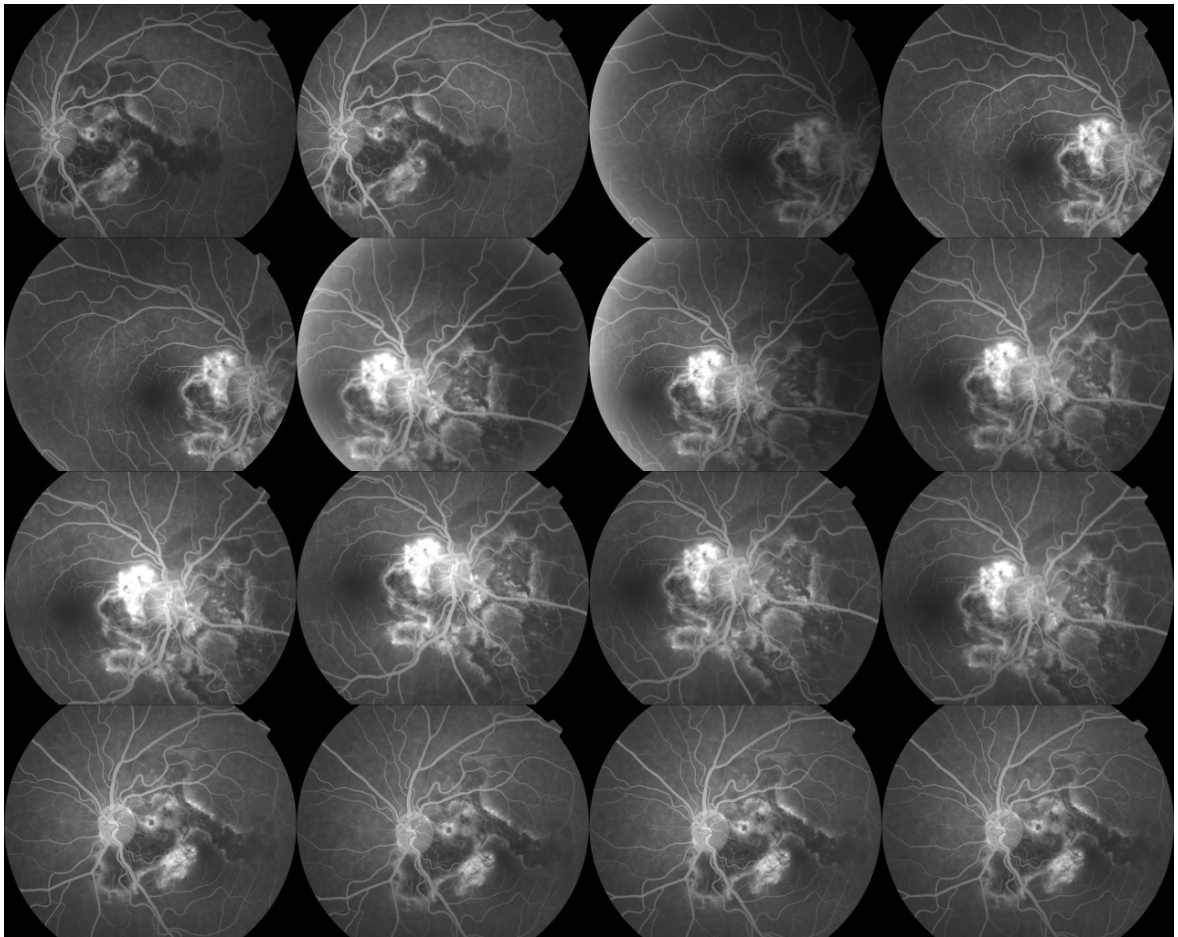
multifocali con coinvolgimento della periferia retinica, mentre i pazienti affetti dalla CS classica hanno presentato lesioni più frequentemente bilaterali, più estese e a partenza dalla papilla ottica. L'aspetto angiografico non ha mostrato differenze tra le due entità cliniche se non di estensione e localizzazione delle lesioni. All'esame OCT delle lesioni attive si è riscontrata in entrambi i gruppi una alterata architettura e riflettività degli strati retinici esterni con perdita della giunzione SI/SE (segmento interno/segmento esterno) dei fotorecettori. Tale alterata riflettività, nei nostri pazienti, è risultata coinvolgere anche gli strati retinici interni in caso di lesioni da TBC-CS. Dopo risoluzione della fase attiva, le lesioni cicatriziali di entrambe le entità cliniche hanno mostrato una uguale iperreflettività a livello della retina esterna.



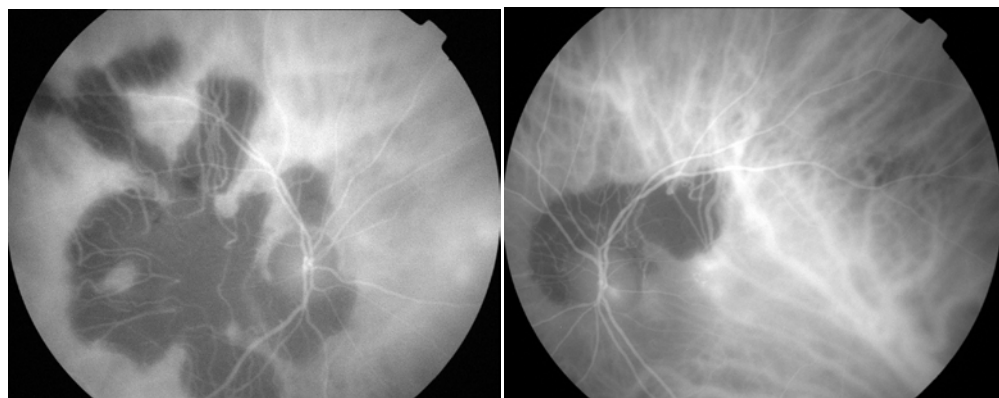
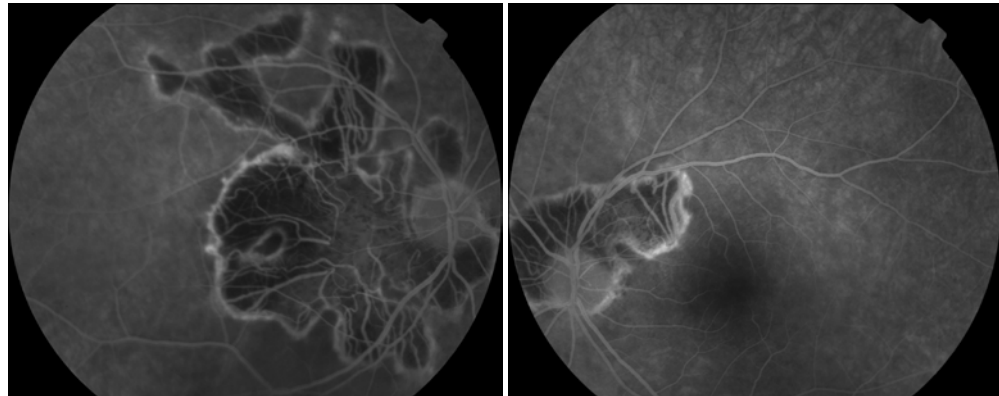
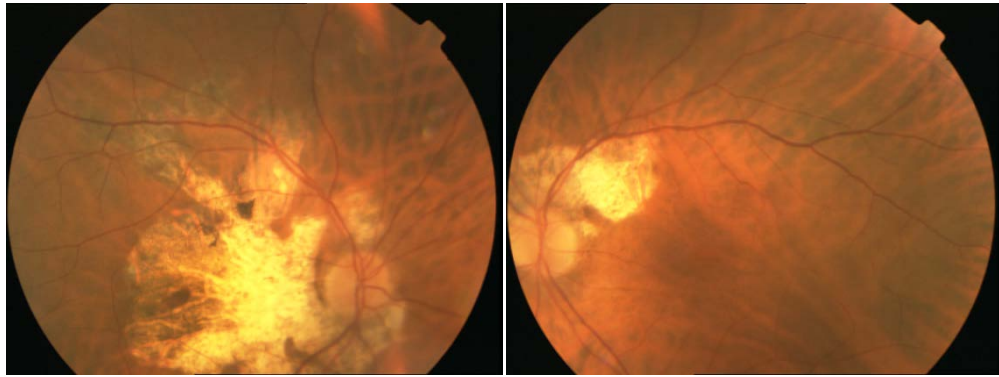
TBC-CS – A: ICG con evidenza di lesioni a serpentina associate a lesioni multifocali in media periferia in OD; precoce coinvolgimento maculare in OS complicato da CNV. Trattamento con terapia antitubercolare per os, corticosteroidi peribulbari OD e iniezione intravitreale di ANTI-VEGF in OS



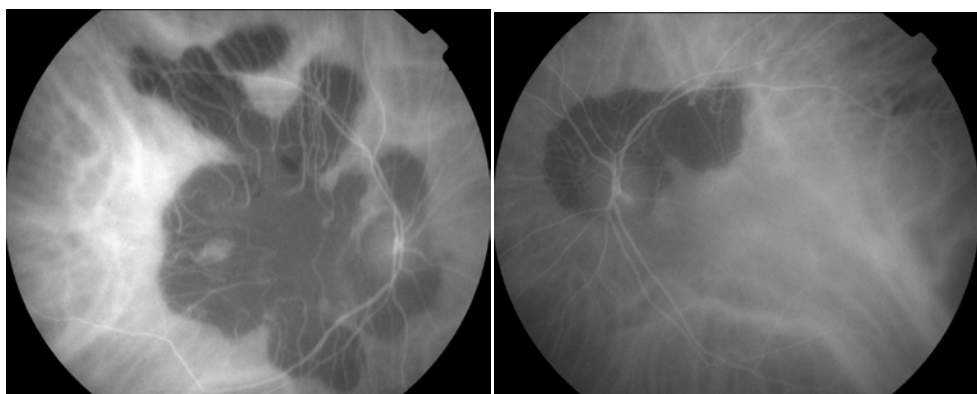
Retinografia di lesioni attive OO



TBC-CS - FAG di lesioni attive in OO, dopo inizio terapia antitubercolare



CS – retinografia, FAG e ICG T0 (inizio follow up)



CS – ICG Tf (termine del follow up) – con il confronto delle tecniche di imaging corio retinica è possibile valutare la progressione delle lesioni in termini di attività ed estensione

1	A2,A3; B18,B7; C7, DR2, DQ6
2	A24,A32; B51/87; CW1, CW7; DR15, DR17; DR51/DR52, DQ1, DQ2
3	A2,A3, B7, DR11, DR51
4	A3, A26, CW7, DRB1
5	A3, A30 (19); B13, B18; BW4, BW6; DR16(2), DR51; DQ6 (1)
6	A2,A3; B18, B50; BW6, CW6, CW7; DR7, DR11, DRW52, DRW53, DQ2, DQ7
7	A2,A3; B18, DR11, DRW52, DRW53, DQ2, DQ7
8	A2,A3; B18, B50; BW6, CW6, CW7; DR7, DQ2
9	A3,A24; B7,B18;BW6; CW7;DR15,DR11,DR51,DR52;DQ1,DQ7
10	A1,A26;B51,B47;CW6;DRB1(11), DRB1 (03); DQB1(06)
11	A2,A24; B7,B18,DR52;DQ1,DQ7, DR11
12	B50; BW6, CW6, CW7; DR7, DR11
13	A24, B13, B18; BW4, BW6; DR16
14	A2,B18, CW7; DR7, DR11, DRW52, DRW53
15	A30 (19); B13, BW6; DR16(2), DR51
16	A24,A32, DR17, DR51/DR52, DQ1
17	A24, A26, CW7, DRB1
18	B12, B27, BW4, DR5, DRW50, DQ3

PROFILO HLA I E II CLASSE

	Follow-up		Δ t oo Mesi	Uveite ant	vitreite	multifocale	complicanze
1	109	OO	0	-	-	-	-
2	96	OO	0	-	-	-	-
3	110	OO	0	-	-	-	-
4	122	OO	0	-	-	-	-
5	102	OO	0	-	-	-	-
6	18	OD	-	+	++	+	Ipertono
7	88	OO	-	+	++	+	Ipertono
8	96	OO	0	+	++	+	Ipertono
9	72	OO	0	+	++	+	Ipertono, Cnv
10	111	OS	0	+	++	+	Reazione paradossa
11	119	OO	49	-	-	-	-
12	87	OO	0	-	-	-	-
13	99	OO	0	-	-	-	BRVO
14	82	OO	0	-	-	-	-
15	104	OO	0	-	-	-	-
16	72	OO	0	-	-	-	-
17	117	OO	0	-	-	-	-
18	98	OO	72	-	-	-	-

Caratteristiche della flogosi oculare

	BCVA T0		BCVA TF		Follow up (mesi)
	OD	OS	OD	OS	
1	10/10	6/10	9/10	9/10	109
2	MM	3/10	1/10	6/10	96
3	1/10	CD	5/10	10/10	110
4	1/10	1/10	7/10	6/10	122
5	10/10	9/10	CD	10/10	102
6	1/10	10/10	5/10	10/10	18
7	5/10	2/10	10/10	MM	88
8	4/10	8/10	9/10	10/10	96
9	2/10	7/10	9/10	9/10	72
10	10/10	4/10	10/10	1/10	111
11	1/10	10/10	2/50	10/10	119
12	1/10	10/10	4/50	10/10	87
13	2/10	6/10	MM	8/10	99
14	3/10	10/10	5/10	10/10	82
15	9/10	9/10	9/10	9/10	104
16	5/10	10/10	5/10	10/10	72
17	8/10	1/10	10/10	2/10	117
18	MM	2/10	3/50	6/10	98

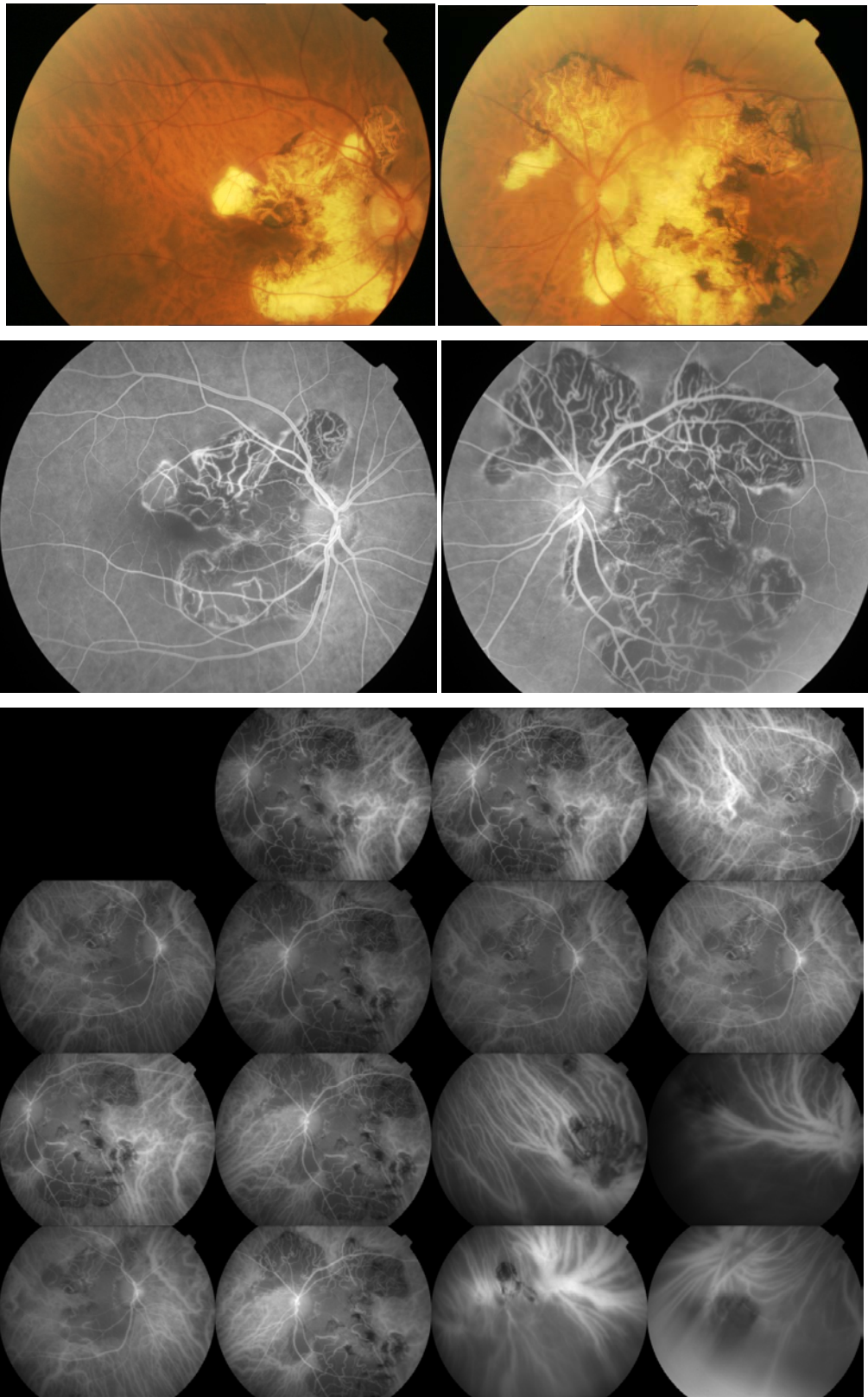
Acuità visiva iniziale e finale e durata del follow-up

		PP-D	TB GOLD	RX TORACE	Terapia
1	M 39	-	-	-	DELTACORTENE – AZT
2	M 49	-	-	-	TRIPLE AGENT
3	M 43	-	-	-	TRIPLE AGENT
4	F 61	-	-	-	TRIPLE AGENT
5	F 25	-	-	-	DELTACORTENE – CYA
6	M 53	+++	+	-	TBC
7	M 31	+++	NC	-	TBC + STEROID LOCALI E OS + AVASTIN IV + AZT
8	M 50	+++	NC	RX+	TBC – DEPOMEDROL + DELTACORTENE
9	F 46	+++	NC	RX+	TBC – DEPOMEDROL + DELTACORTENE
10	F 54	+++	NC	RX+ TBC infanzia	TBC – METILPREDNISOLONE
11	M 40	+	-	-	DELTACORTENE – CYA
12	M 43	-	-	-	DELTACORTENE – CYA
13	M 52	+	-	-	TRIPLE AGENT
14	F 48	+	-	-	DELTACORTENE - CYA
15	M 49	-	-	-	DELTACORTENE
16	M 59	+	-	-	DELTACORTENE – AZT
17	M 41	+	--	-	DELTACORTENE – AZT
18	M56	-	-	-	TRIPLE AGENT

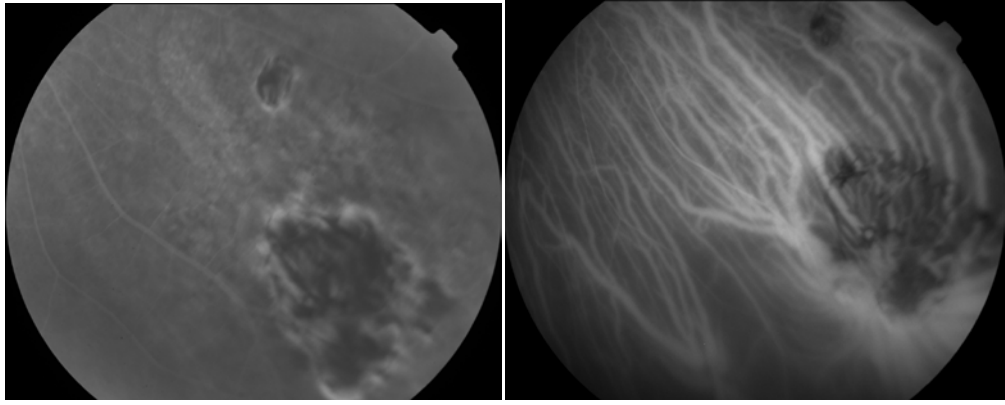
Terapia

CS-TBC	CS
+/- Provenienza da aree ad alta prevalenza	Provenienza da aree a bassa prevalenza
storia di contatto con TBC	Anamnesi negativa per contatto con TBC
Lesioni corioretiniche a serpentina	Lesioni corioretiniche a serpentina
Multifocale	-
Coinvolgimento precoce periferia e area maculare in assenza di lesioni peripapillari	Coinvolgimento precoce peripapillare
Raro esclusivo coinvolgimento maculare	Forma maculare
Risposta al trattamento anti-TBC	Assenza di risposta al trattamento anti-TBC
Spesso monolaterale	Bilaterale asimmetrica
Uveite diffusa ++	-
Uveite anteriore ++	Assente o lieve
Vitreite +	Assente o lieve
Accumulo di pigmento al centro delle lesioni	Accumulo di pigmento ai bordi delle lesioni
PPD + e/o TB gold +	PPD – TB GOLD -
RX +/- (spesso negativo), TC o PET +/-	RX – TC -

Riassunto delle caratteristiche della CS e della TBC-CS a confronto



TBS-CS – lesioni a serpentina al polo posteriore associate a lesioni corio retiniche della media periferia



TBS-CS – lesioni corio retiniche isolate in media periferia

DISCUSSIONE

I nostri dati confermano l'ipotesi dell'esistenza di una entità clinica autonoma di TBC-CS con peculiari caratteristiche cliniche che permettono di distinguerla dalla CS non tubercolare. La TBC-CS è una entità clinica caratterizzata da lesioni corioideali multifocali di dimensione e forma variabile che mimano le caratteristiche oftalmoscopiche e gli aspetti angiografici della CS, ma sono piuttosto espressione di una tubercolosi intraoculare. CS e TBC-CS possono pertanto essere considerate due entità cliniche distinte con manifestazioni cliniche e gestione differente. La CS si presenta con lesioni che originano dalla regione peripapillare e si estendono dai bordi di lesioni preesistenti con proiezioni digitiformi. Le lesioni attive della CS rispondono al trattamento con farmaci immunosoppressori. In pazienti con TBC-CS ad eziologia infettiva presunta, si hanno focolai di coroidite attiva o cicatriziali multifocali che possono primariamente interessare la periferia retinica, solitamente associate con una reazione infiammatoria cellulare intraoculare. Queste lesioni multifocali richiedono, in prima istanza, un trattamento con agenti antimicrobici, con o senza corticosteroidi sistemici. Pur essendo una entità clinica rara la diagnosi di TBC-CS va considerata in tutti i casi di lesioni corioretiniche a serpentina in quanto come dimostrato dalla nostra casistica più di ¼ dei casi osservati ha risposto positivamente alla terapia antitubercolare.

Gli aspetti angiografici sono risultati sovrapponibili nelle due entità cliniche. In entrambi i gruppi le lesioni tendono ad interessare la retina esterna e si associano con perdita dell'EPR, con conseguente diminuita autofluorescenza delle aree coinvolte, aspetti che non sono specifici ma rivelano che la lesione si colloca a livello della retina esterna e dell'EPR come descritto a livello istologico. Secondo la nostra osservazione, l'OCT può essere utile come esame complementare per differenziare lesioni attive da CS dalle lesioni presenti nella fase di attività della TBC-CS. Mentre infatti nella CS la alterata riflettività all' OCT è limitata agli strati retinici esterni, nella coroidite TBC-CS attiva si ha una iperreflettività degli strati retinici esterni ed interni, indicando una infiammazione a tutto spessore della retina, in accordo con precedenti studi. L'autofluorescenza non è stata effettuata in alcun paziente pur essendo tuttavia un esame strumentale che riteniamo opportuno introdurre nella diagnosi e follow-up di entrambe le forme. E' inoltre opportuno, anche per una diagnosi differenziale, che tutte le indagini di imaging retinico comprendano uno studio esteso di tutta la retina con l'ausilio di mappe

retiniche in grado di obbiettivare l'insorgenza e l'evoluzioni di lesioni multifocali in media ed estrema periferia (Shah SP et al, 2009).

Secondo la nostra esperienza la TBC-CS è una entità rara, e molti casi si possono manifestare senza un coinvolgimento extraoculare e polmonare pregresso o concomitante. All'interno della nostra casistica nessun paziente aveva ricevuto vaccinazione per la tubercolosi e la maggior parte provenivano dal territorio italiano, quindi da un territorio a bassa prevalenza di tubercolosi. 3 dei nostri pazienti con TBC-CS presentavano quadri di interessamento polmonare da tubercolosi, mentre 2 dei nostri pazienti con TBC-CS presentavano elevate risposte al test PPD ma radiografie del torace negative per lesioni tubercolari. E' da considerare tuttavia la possibilità che esami a più alta risoluzione come la TC o nuove metodiche diagnostiche di imaging come la PET, possano mostrare una maggiore sensibilità nel mostrare una adenopatia ilare in pazienti con RX del torace negativo.

Il trattamento con farmaci antitubercolari nei pazienti con TBC-CS si è associata con una buona risposta clinica e miglioramento della funzione visiva nel 75% degli occhi. Il 12.5% degli occhi ha presentato una acuità visiva gravemente compromessa al termine del follow-up per insorgenza di CNV foveale, nonostante il trattamento con anti-VEGF intravitreale. Il 12.5% degli occhi ha mostrato un iniziale peggioramento della coroidite con lento miglioramento del quadro clinico dopo introduzione di terapia con corticosteroidi per via sistemica, ma non ha tuttavia riacquisito l'acuità visiva iniziale. Questi dati sono ad ulteriore conferma che un sottogruppo di pazienti affetti da CS possano avere una coroidite tubercolare attiva e possa giovare del trattamento di primo livello con farmaci antitubercolari. Nei pazienti con presunta TBC-CS la coroidite potrebbe rappresentare una riattivazione di foci di micobatteri presenti all'interno delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) (Rao NA et al, 2006). Le cellule dell'EPR potrebbero costituire un santuario di micobatteri essendo simili alle cellule dei macrofagi alveolari dove è noto rimangono in forma dormiente i batteri. Un aspetto interessante del nostro studio è il timing della terapia antitubercolare in caso di TBC-CS. I nostri dati indicano come un trattamento precoce si possa associare ad un risultato funzionale, in termini di acuità visiva, migliore. Questo in accordo con recenti pubblicazioni sul tema (Patel et al.) che riportano un maggiore morbidità in casi di tubercolosi oculare in cui il trattamento specifico non è stato introdotto precocemente.

Come suggerito da altri autori entra a far parte dell'algoritmo diagnostico di una presunta TBC-CS la risposta alla terapia anti-tubercolare. Tuttavia alla luce della nostra esperienza riteniamo opportuno valutare la risposta al trattamento non prima di 6 settimane dalla sua introduzione.

In accordo con la recente letteratura, questo studio incoraggia l'impiego precoce di farmaci antitubercolari in corso di forme anche lievi di TBC-CS per bloccare la progressione delle lesioni e/o diminuire l'indice di recidivanza. Anche in aree dove la prevalenza della malattia tubercolare è bassa, in caso di aspetto clinico suggestivo per TBC-CS e PPD+ e/o QTF+ - anche in assenza segni sistemici – è indicata una combinazione di antibiotici secondo protocollo in associazione a terapia steroidea preferibilmente perioculare.

Precedenti studi, hanno ottenuto risultati discordanti riguardo l'efficacia della terapia antimicrobica in corso di CS ed è possibile che in alcuni casi non sia risolutivo. Anche all'interno della nostra casistica il 12.5%, presentando una parziale risposta alla terapia antitubercolari ha ricevuto in associazione una intensiva terapia con corticosteroidi con miglioramento seppure più lento del quadro clinico. L'evoluzione della coroidite serpigiosa da presunta TBC in un paziente con segni polmonari di pregressa TBC potrebbero attribuirsi alla risposta immune agli antigeni tubercolari secondo un meccanismo noto come reazione di Jarisch-Herxheimer (Basu S et al, 2013; Gupta V et al, 2011). In questo caso il controllo dell'infiammazione intraoculare è stato ottenuto con l'associazione con farmaci corticosteroidi per via sistemica, indicando un ruolo preponderante della risposta immune al micobatterio nella progressione delle lesioni.

Fin dalla prima pubblicazione di Koch, è stata documentata la possibilità di un peggioramento paradossale della tubercolosi sistemica ed in particolare delle manifestazioni extrapolmonari (tubercolosi intracranici, coinvolgimento delle meningi e della radiazione ottica, in corso di TBC congenita) a seguito di somministrazione di terapia antitubercolare. Questo fenomeno non è infrequente ed è stato riportato in successivi studi in 10-23% dei pazienti (Cho OH, 2009, Froissart A, 2007).

Il peggioramento delle lesioni potrebbe essere dovuto all'attivazione della risposta immunitaria con aumento della risposta di ipersensibilità ritardata e diminuzione dei meccanismi di soppressione associato ad una esposizione maggiore degli antigeni tubercolari. (Onal Ik, 2006; Cheng VC, 2002). La terapia consigliata in questi pazienti sono i corticosteroidi; uno studio suggerisce l'impiego dell' infliximab in caso di coinvolgimento cerebrale (Blackmore TK, 2008). Il nostro paziente con peggioramento del quadro clinico a seguito di introduzione di terapia antibiotica, pur mostrando una progressione delle lesioni corioretiniche, presentava una lieve reazione cellulare in camera anteriore e nel vitreo. La mancanza di una importante reazione immunologica oculare potrebbe essere attribuita alla contemporanea associazione di corticosteroidi per os. L'introduzione della terapia con corticosteroidi sia per via endovenosa

che peribulbare ha prontamente migliorato il quadro clinico con arresto di progressione delle lesioni corioretiniche. La ragione alla base di questa reazione paradossa alla terapia non è ancora stato completamente elucidato. Hawkey et al hanno notato che una elevata carica di bacilli nel sangue periferico e/o uno stimolo antigenico persistente predisponiva a reazioni paradosse. Il *Mycobacterium tuberculosis* è intrinsecamente tossico per la presenza sulla sua parete cellulare del lipoarabinomannano (LAM), una molecola che causa il rilascio di TNF (Tumor Necrosis Factor). L'attività del LAM in esperimento in vivo ed in vitro è stata comparata ad una endotossina. (Moreno C, 1989). E' noto come numerosi antibiotici possono indurre il rilascio di endotossina e di alcune citochine (Holzheimer RG, 2001). A seguito di trattamento antibiotico, il livello di endotossine può aumentare nonostante diminuisca la carica batterica. Il rilascio di LAM dalla parete cellulare del micobattero può indurre il rilascio di TNF e interleuchina-1 (IL-1) attraverso l'attivazione di macrofagi e monociti, dando vita a questo descritto fenomeno paradosso di peggioramento. Le cellule dell'EPR (epitelio pigmentato retinico) condividono molti aspetti in comune con i macrofagi alveolari, incluso la capacità di fagocitare i batteri (Finnemann SC, 1999), l'espressione dei Toll-like receptors e di recettori per il complemento (Kumar MV, 2004). Cellule dell'EPR alterate producono una varietà di citochine infiammatorie compresa l'IL-1 (Planck SR, 1993). Si potrebbe ipotizzare che nella condizioni di progressione di malattia in corso di TBC-CS, nonostante il trattamento antibiotico, le cellule dell'EPR ripiene di micobatteri possano rilasciare citochine sotto stimolazione del LAM. Alla luce di queste considerazioni è comunque importante per questi pazienti continuare a ricevere il trattamento antitubercolare nonostante l'iniziale risposta negativa, intensificando la terapia con corticosteroidi, perché aiuterebbe comunque a ridurre le recidive sul lungo periodo come dimostrato da alcuni recenti studi sulla tubercolosi oculare.

Per quanto riguarda il trattamento con farmaci immunosoppressori e corticosteroidi, l'andamento a poussée, i possibili, anche prolungati, periodi di quiescenza, la progressività delle lesioni rendono difficile la valutazione dell'efficacia delle differenti terapie attuate e la differenziazione degli effetti raggiunti in relazione con la storia naturale della malattia. Data la rarità della CS non sono, inoltre, reperibili in letteratura studi prospettici randomizzati per l'individuazione di schemi terapeutici appropriati. Gli steroidi per via sistemica e/o peribulbare rappresentano il trattamento più frequentemente prescritto ma non è stata ancora dimostrata la loro efficacia sulle lesioni attive, sulla prevenzione delle recidive e, infine, sull'evoluzione a medio e lungo termine della malattia (Kadhiravan T et al, 2010; Adiguzel U et al, 2006). Nel 1990 Secchi ha riportato i primi risultati del trattamento con ciclosporina A e steroidi nella CS,

confermati poi da altri autori (Araujo AA et al, 2000; Leznoff A et al, 1992; Squifflet JP et al, 1982; Secchi e Pivetti-Pezzi, 1991) soprattutto nei casi di coinvolgimento maculare. In altri studi sono stati invece riportati risultati negativi con ciclosporina A o altri immunosoppressori in monoterapia. Hooper nel 1991 e successivamente altri Autori (Nusseblatt RB et al, 2010) hanno dimostrato la maggior efficacia e minor tossicità del trattamento combinato con tre farmaci immunosoppressori: ciclosporina A, Azatioprina e steroidi, efficaci nel controllo della progressione della malattia con una minor distruzione dell'epitelio pigmentato e della coriocalpillare, minore iperplasia pigmentaria e minore migrazione di pigmento intraretinico nei pazienti trattati durante la fase acuta della coroidite. Anche noi abbiamo dimostrato nei pazienti con CS non tubercolare la maggior efficacia della terapia immunosoppressiva combinata (triplice) rispetto alla semplice associazione ciclosporina A e steroidi nel controllo della progressione della malattia, nella riduzione del tempo di guarigione, del numero di recidive ($p < 0.05$). Questo tipo di trattamento deve essere comunque riservato o raccomandato soltanto nei pazienti con malattia bilaterale e lesioni attive che minacciano la visione centrale e che non rispondono ad altre terapie. In questa valutazione sono estremamente utili gli esami angiografici (FAG e ICGA). L'ICGA, infatti, permette di valutare con esattezza l'estensione e il tipo di lesione della coriocalpillare, permettendo una diagnosi precoce di recidiva prima della marcata compromissione della coriocalpillare, dell'epitelio pigmentato e della retina esterna. Inoltre rilevando lesioni allo stadio subclinico o, nella fase acuta, evidenziando difetti della coriocalpillare più ampi (specialmente a livello foveale), risulta estremamente utile nel monitoraggio clinico della CS, rappresentando una metodica più sensibile rispetto alla FAG. Il controllo delle lesioni corioretiniche mediante FAG e ICGA risulta quindi indispensabile per iniziare un trattamento nelle fasi acute della malattia o continuare un'aggressiva terapia immunosoppressiva al fine di limitare i danni permanenti conseguenti ad uno stato di non perfusione capillare persistente.

Al momento l' algoritmo terapeutico è il seguente: impiegare corticosteroidi per via orale e perioculare come prima linea per controllare le lesioni attive e concomitantemente utilizzare la terapia immunosoppressiva come Ciclosporina A, Azatioprina, Micofenolato Mofetile in monoterapia per il mantenimento. Laddove questa terapia fallisse si procede con una terapia combinata di tre agenti immunosoppressivi o agenti alchilanti, dopo aver valutato accuratamente i rischi e gli effetti avversi con il paziente.

Per le forme da TBC-CS si deve instaurare prontamente una terapia antitubercolare in associazione a corticosteroidi per via peribulbare e qualora si osservi una progressione delle

lesioni, valutare un incremento della terapia con corticosteroidi e un eventuale trattamento immunosoppressivo. Trattamenti ulteriori dovrebbero dipendere dal grado di severità della patologia, per esempio, lesioni foveali in monocoli, età e patologie sistemiche, fertilità e risposta alla precedente terapia.

I benefici del trattamento devono essere valutati considerando i potenziali e gravi effetti avversi. Visto il decorso insidioso della patologia, è consigliabile ripetere nel tempo retinografia e angiografie retiniche, OCT, autofluorescenza e monitorare con il test di Amsler la funzionalità maculare per una diagnosi precoce delle recidive. L'unico modo per comprendere al meglio questa rara entità clinica è attraverso studi multicentrici così da valutare, in un numero sufficiente di pazienti, l'eziologia, la patogenesi, l'efficacia di differenti strategie terapeutiche.

Il nostro studio ha diversi limiti per la maggior parte dovuti al carattere retrospettivo dello stesso e al numero esiguo di pazienti. In particolare una valutazione obbiettiva dei risultati della terapia intrapresa nei vari casi è difficoltosa a causa di dati non sempre completi, impiego di test per la misurazione dell'acuità visiva non standardizzati, dosaggi steroidei e numero di iniezioni pericoculari variabili e somministrati in associazione al trattamento con antibiotici, variabili time point di valutazione della terapia. Il nostro studio tuttavia mette in evidenza come l'individuazione di un sottogruppo di pazienti a probabile patogenesi infettiva possa indirizzare verso una scelta terapeutica più mirata ed efficace.

CONCLUSIONI

In conclusione, quei pazienti nella nostra serie con TBC-CS provenivano da aree a bassa prevalenza per tubercolosi e presentavano più frequentemente vitreite in associazione a lesioni multifocali al polo posteriore ed in periferia, senza coinvolgimento precoce della regione peripapillare. I pazienti con SC classica, al contrario presentavano più frequentemente coinvolgimento bilaterale con lesioni a serpentina a primario interessamento juxtapapillare e in assenza di reazione cellulare a carico del segmento anteriore e del vitreo. Nonostante la natura retrospettiva dello studio e il numero di casi statisticamente irrilevanti, questo studio comparativo propone una distinzione clinica tra TBC-CS e CS classica, importante per scopi diagnostici e terapeutici. La positività dei test cutanei ed ematochimici in associazione alla risposta terapeutica sono a supporto di una diagnosi clinica corretta.

BIBLIOGRAFIA

- Abrams J, Schlaegel TF Jr. The tuberculin skin test in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1983; 96:295—8
- Adiguzel U, Sari A, Ozmen C, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:375—8
- Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, et al. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9:147—67
- Akpek EK, Chan CC, Shen D, et al. Lack of herpes virus DNA in choroidal tissues of a patient with serpiginous choroiditis. *Ophthalmology.* 2004;111:2071—5
- Akpek EK, Ilhan-Sarac O. New treatments for serpiginous choroiditis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:128—31
- Akpek EK, Jabs DA, Tessler HH, et al. Successful treatment of serpiginous choroiditis with alkylating agents. *Ophthalmology.* 2002;109:1506—13
- Albini TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;141:486--8
- Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology.* 2009;116:1391—6
- Arantes TE, Matos K, Garcia CR, et al. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in recurrent serpiginous choroiditis: case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19:39—41
- Araujo AA, Wells AP, Dick AD, et al. Early treatment with cyclosporin in serpiginous choroidopathy maintains remission and good visual outcome. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:979—82
- Baarsma GS, Deutman AF. Serpiginous (geographic) choroiditis. *Doc Ophthalmol.* 1976;40:269—85
- Baglivo E, Boudjema S, Pieh C, et al. Vascular occlusion in serpiginous choroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:387—8
- Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):e83– 85.
- Blumenkranz MS, Gass JD, Clarkson JG. Atypical serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1773—5
- Bouchenaki N, Cimino L, Auer C, et al: Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 219:243–9, 2002
- Broekhuysse RM, van Herck M, Pinckers AJ, et al: Immune responsiveness to retinal S-antigen and opsin in serpiginous choroiditis and other retinal diseases. *Doc Ophthalmol*69:83–93, 1988

- Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:179—85
- Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803– 809.
- Chisholm IH, Gass JD, Hutton WL. The late stage of serpiginous (geographic) choroiditis. *Am J Ophthalmol.* 1976;82:343—51
- Cho OH, Park KH, Kim T, et al. Paradoxical responses in non HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59(1):56–61.
- Christmas NJ, Oh KT, Oh DM, et al. Long-term follow-up of patients with serpiginous choroiditis. *Retina.* 2002;22: 550--6
- Ciulla TA, Gragoudas ES. Serpiginous choroiditis. *Int Ophthalmol Clin.* 1996;36:135—43
- Cohen SY, Dubois L, Quentel G, et al. Is indocyanine green angiography still relevant? *Retina.* 2011;31:209—21
- Cordero-Coma M, Benito MF, Hernandez AM, et al. Serpiginous choroiditis. *Ophthalmology* 2008; 115:1633
- Doctor PP, Bhat P, Sayed R, et al. Intravitreal bevacizumab for uveitic choroidal neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:118—26
- Edelsten C, Stanford MR, Graham EM. Serpiginous choroiditis: an unusual presentation of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:70—1
- Erkkila H, Laatikainen L, Jokinen E. Immunological studies on serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;219:131—4
- Finnemann SC, Rodriguez-Boulan E. Apoptotic cells and photoreceptors compete for v3 and v5 integrins, and protein kinase C regulates v5 binding and cytoskeletal linkage. *J Exp Med* 1999;190(6):861– 874.
- Franceschetti A. A curious affection of the fundus oculi: helicoid peripapillar chorioretinal degeneration. Its relation to pigmentary paravenous chorioretinal degeneration. *Doc Ophthalmol.* 1962;16:81—110
- Froissart A, Pagnoux C, Cherin P. Lymph node paradoxical enlargement during treatment for tuberculous spondylodiscitis (Pott's disease). *Joint Bone Spine* 2007;74(3):292–295.
- Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castaneda RA, et al. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1680—5
- Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: A Funduscopy and Angiographic Presentation.* St Louis, MO, CV Mosby Co; 1970. p 66.
- García-Saenz MC, Gili Manzanaro P, Banuelos Banuelos J, et al: [Indocyanine green angiography in chorioretinal inflammatory diseases]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 78:675–83, 2003

- Giovannini A, Mariotti C, Ripa E, et al: Indocyanine green angiographic findings in serpiginous choroidopathy. *Br J Ophthalmol* 80:536–40, 1996
- Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, et al. Long-term follow-up of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2002;109:370—7
- Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1744-1749.
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6):561-587.
- Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment. *Am J Ophthalmol*. 2011;152: 857—63
- Gupta V, Agarwal A, Gupta A, et al. Clinical characteristics of serpiginous choroidopathy in North India. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:47—56
- Gupta V, Arora S, Gupta A, et al. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76:679—82
- Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:562—70 63.
- Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:71—88
- Hamilton AM, Bird AC: Geographical choroidopathy. *Br JOphthalmol* 58:784–97, 1974
- Hardy RA, Schatz H: Macular geographic helicoid choroidopathy. *ArchOphthalmol* 105:1237–42, 1987
- Hayreh SS, Baines JA: Occlusion of the posterior ciliary artery. Effects on choroidal circulation. *Br J Ophthalmol* 56:719–35, 1972
- Holzheimer RG. Antibiotic induced endotoxin release and clinical sepsis: a review. *J Chemother* 2001;1(1):159 – 172.
- Hooper PL, Kaplan HJ. Triple agent immunosuppression in serpiginous choroiditis. *Ophthalmology*. 1991;98:944-51, discussion 951--2.
- Hoyng C, Pinckers A, Deutman A. Juvenile atrophy of pigment epithelium and choriocapillaris. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230:230--2
- Hoyng C, Tilanus M, Deutman A. Atypical central lesions in serpiginous choroiditis treated with oral prednisone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:154—6
- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993;17:968—75
- Hutchinson J. Serpiginous choroiditis in scrofulous subjects: choroidal lupus. *Arch Surg (Lond)*. 1900;11:126—35
- Jampol LM, Orth D, Daily MJ, et al. Subretinal neovascularization with geographic (serpiginous) choroiditis. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:683—9

- Jones BE, Jampol LM, Yannuzzi LA, et al. Relentless placoid chorioretinitis: A new entity or an unusual variant of serpiginous chorioretinitis? *Arch Ophthalmol*. 2000;118: 931—8
- Jyotirmay B, Jafferji SS, Sudharshan S, et al. Clinical profile, treatment, and visual outcome of ampiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:41—51
- Kadhiravan T, Deepanjali S. Role of corticosteroids in the treatment of tuberculosis: an evidence-based update. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52:147—8
- King DG, Grizzard WS, Sever RJ, et al. Serpiginous choroidopathy associated with elevated factor VIII—von Willebrand factor antigen. *Retina*. 1990;10:97—101
- Kumar MV, Nagineni CN, Chin MS, Hooks JJ, Detrick B. Innate immunity in the retina: toll-like receptor (TLR) signaling in human retinal pigment epithelial cells. *J Neuroimmunol* 2004;153(1-2):7—15.
- Laatikainen L, Erkkila` H. Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:777—83
- Laatikainen L, Erkkila` H. A follow-up study on serpiginous choroiditis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1981;59:707—18
- Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:231—44
- Lyness AL, Bird AC. Recurrences of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:203—7
- Madhavan HN, Priya K, Biswas J. Current perspectives of herpes viral retinitis and choroiditis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2004;47:447—68 106.
- Mahendradas P, Kamath G, Mahalakshmi B, et al. Serpiginous choroiditis-like picture due to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:127—30
- Mansour AM, Jampol LM, Packo KH, et al. Macular serpiginous choroiditis. *Retina*. 1988;8:125—31
- Masi RJ, O'Connor GR, Kimura SJ: Anterior uveitis in geographic or serpiginous choroiditis. *Am J Ophthalmol* 86:228–32, 1978
- Maumenee AE. Clinical entities in “uveitis”. An approach to the study of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 1970;69:1—27
- Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1--25
- McCannel VA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:35-41
- Moreno C, Taverne J, Mehlert A, et al. Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces production of tumour necrosis factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 1989;76(2):240 –245
- Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, et al. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology*. 2002; 109:851--7
- Mulder CJ, Pena AS, Jansen J, et al. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 1983;143: 842

Navajas EV, Costa RA, Farah ME, et al. Indocyanine green mediated photothrombosis combined with intravitreal triamcinolone for the treatment of choroidal neovascularization in serpiginous choroiditis. *Eye (Lond)*. 2003;17:563—6

Onal IK, Bayraktar Y, Unal S. Paradoxical deterioration during the course of antituberculous treatment. *J Natl Med Assoc* 2006;98(6):954—955

Planck SR, Huang XN, Robertson JE, Rosenbaum JT. Retinal pigment epithelial cells produce interleukin-1 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in response to interleukin-1. *Curr Eye Res* 1993;12(3):205—212.

Park SP, Ko DA, Chung H, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in serpiginous choroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37:425—8

Parodi MB, Iacono P, Kontadakis DS, et al. Bevacizumab vs photodynamic therapy for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128: 1100—3

Pilotto E, Vujosevic S, Grgic VA, et al. Retinal function in patients with serpiginous choroiditis: a microperimetry study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248: 1331—7

Pisa D, Ramos M, Garcia P, et al. Fungal infection in patients with serpiginous choroiditis or acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Microbiol*. 2008;41:130—5

Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, et al. Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases. *Ophthalmologica*. 1996; 210:234—8

Pivetti-Pezzi P, Da Dalt S. Serpiginous Choroiditis. *Bollettino di Oculistica*. Anno 83 – N.4 - 2004

Priya K, Madhavan HN, Reiser BJ, et al. Association of herpes viruses in the aqueous humor of patients with serpiginous choroiditis: a polymerase chain reaction based study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002;10:247—61

Punjabi OS, Rich R, Davis JL, et al. Imaging serpiginous choroidopathy with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39(4 Suppl):S95—8

Rao NA, et al. Serpiginous choroiditis and Infectious Multifocal Serpiginoid Choroiditis. *Surv Ophthalmol* 58 (3) May-June 2013

Richardson RR, Cooper IS, Smith JL. Serpiginous choroiditis and unilateral extrapyramidal dystonia. *Ann Ophthalmol*. 1981;13:15—9

Rodman J, Pizzimenti J. Serpiginous choroiditis in a herpes- positive patient. *Optom Vis Sci*. 2011;88:776—80

Rouvas A, Petrou P, Douvali M, et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31:871—9

Ryan SJ, Maumenee AE. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *AmJ Ophthalmol*. 1972;74:1066—74

Sahin OG. Long-term cyclophosphamide treatment in a case with serpiginous choroiditis. *Case Report Ophthalmol*. 2010;1:71—6

Sahu DK, Rawoof A, Sujatha B. Macular serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol*. 2002;50:189—96

- Salati C, Pantelis V, Lafaut BA, et al. A 8 months indocyanine angiographic follow-up of a patient with serpiginous choroidopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1997;265:29—33
- Schlaegel TF. Metastatic non suppurative uveitis, in Schlaegel TF (ed) *Essentials of Uveitis*. Boston, MA, Little Brown & Co; 1969, pp 77—107
- Secchi AG, De Rosa C, Pivetti-Pezzi P, et al. Open non controlled multicenter long-term trial with ciclosporin in endogenous non-infectious uveitis. *Ophthalmologica*. 1991;202:217—24
- Secchi AG, Tognon MS, Maselli C. Cyclosporine-A in the treatment of serpiginous choroiditis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:395—9
- Seth RK, Gaudio PA. Treatment of serpiginous choroiditis with intravitreal fluocinolone acetonide implant. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:103—5
- Shah SP, Jain A, Coffee RE, et al. Optos Panoramic 200MA ultrawide-field imaging of peripheral RPE adenoma. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:37—9
- Seve P, Mennesson E, Grange JD, et al. Infliximab in serpiginous choroiditis. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: e 342
3
- Sobrin L, Kim EC, Christen W, et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:895—900
- Sonika, Narang S, Kochhar S, et al. Posterior scleritis mimicking macular serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:351—3
- Squirrell DM, Bhola RM, Talbot JF. Indocyanine green angiographic findings in serpiginous choroidopathy: evidence of a widespread choriocapillaris defect of the peripapillary area and posterior pole. *Eye (Lond)*. 2001; 15:336—8
- Steinmetz RL, Fitzke FW, Bird AC. Treatment of cystoid macular edema with acetazolamide in a patient with serpiginous choroidopathy. *Retina*. 1991;11:412—5
- Tang J, Fillmore G, Nussenblatt RB. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking serpiginous choroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:278—81
- Tran TH, Fardeau C, Terrada C, et al. Intravitreal bevacizumab for refractory choroidal neovascularization (CNV) secondary to uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;241:1685—92
- Ugarte M, Wearne IM: Serpiginous choroidopathy: an unusual association with Crohn's disease. *Clin Experiment Ophthalmol*30:437–9, 2002
- Vabres G: [Study of an atypical unilateral choriopathy of the posterior pole with centrifugal serpiginous development (clinical, angiofluorographic and functional aspects)]. *Ann Ocul (Paris)* 205:927–39, 1972
- Van Liefferinge T, Sallet G, De Laey JJ: Indocyanine green angiography in cases of inflammatory chorioretinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 257:73–81, 1995

van Velthoven ME, Ongkosuwito JV, Verbraak FD, et al. Combined en-face optical coherence tomography and confocal ophthalmoscopy findings in active multifocal and serpiginous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141:972—5

Vasconcelos-Santos DV, Zierhut M, Rao NA. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:351—5

Weiss H, Annesley WH, Shields JA, et al. The clinical course of serpiginous choroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1979;87: 133—42

Witmer R. A specific form of recidivating choroiditis [in undetermined language]. *Ophthalmologica.* 1952;123(4-5):353-354.

Wu JS, Lewis H, Fine SL, et al. Clinicopathologic findings in a patient with serpiginous choroiditis and treated choroidal neovascularization. *Retina.* 1989;9:292--301

Yeh S, Forooghian F, Wong WT, et al. Fundus autofluorescence imaging of the white dot syndromes. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:41—56