

**RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA**

**Estudo dos achados na tomografia de coerência óptica na  
doença de Vogt-Koyanagi-Harada e  
de suas associações como biomarcadores de prognóstico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Dra. Joyce Hisae Yamamoto

**São Paulo**

**2023**

**RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA**

**Estudo dos achados na tomografia de coerência óptica na  
doença de Vogt-Koyanagi-Harada e  
de suas associações como biomarcadores de prognóstico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Dra. Joyce Hisae Yamamoto

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Missaka, Ruy Felipe Brito Gonçalves  
Estudo dos achados na tomografia de coerência  
óptica na doença de Vogt-Koyanagi-Harada e de suas  
associações como biomarcadores de prognóstico / Ruy  
Felipe Brito Gonçalves Missaka. -- São Paulo, 2023.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Oftalmologia.  
Orientadora: Joyce Hisae Yamamoto.

Descritores: 1.Síndrome uveomeningoencefálica  
2.Pan-uveíte 3.Tomografia de coerência óptica  
4.Biomarcadores 5.Prognóstico 6.Eletrorretinografia

USP/FM/DBD-323/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

---

---

Dedico esta tese a **Deus** e à minha **família!**

À minha mãe **Maria** que, com muito amor, sempre me orientou e não mediu esforços na minha educação e formação, propiciando a minha chegada até aqui. Ao meu pai **Lenhitu (i.m.)**, médico e professor, em quem me espelhei para almejar este momento.

À minha amada esposa **Débora**, que compartilhou comigo todo o processo deste árduo trabalho. Compreensiva, paciente e minha maior incentivadora. Ao meu amado filho **Henrique**, que nasceu em meio ao doutorado e me dá razões diárias para buscar a minha melhor versão e ser exemplo.

Aos meus sogros **Valéria** e **Tarcísio**, cunhadas **Lara** e **Beatriz**, pelo apoio, torcida e acolhimento nas idas e vindas entre Minas Gerais e São Paulo ao longo dos últimos anos.

# AGRADECIMENTOS

---

---

À **Dra. Joyce Hisae Yamamoto Takiuti**, que me concedeu este privilégio em participar do grupo de estudos da doença de Vogt-Koyanagi-Harada do HCFMUSP, grupo pelo qual tem um grande zelo. Orientadora a quem serei sempre grato por todos os ensinamentos e pelo tempo que dedicou a mim. Preciosos momentos em que sedimentei a importância da disciplina, do compromisso com a pesquisa, organização, rigor científico, humildade e respeito. Guardo no coração muita admiração e carinho do nosso convívio nestes últimos anos.

Ao **Dr. Carlos Eduardo Hirata**, pelas sugestões pertinentes, por meio de uma visão mais crítica, feitas durante o desenvolvimento desta tese. Obrigado pelo convívio e pelos ensinamentos de vida que levarei ao longo da minha jornada.

À **Dra. Maria Kiyoko Oyamada**, que me acompanhou durante a realização deste projeto, ensinando a prática e a interpretação dos exames de eletrofisiologia ocular. Obrigado pela paciência e pelas contribuições no desenvolvimento desta tese.

Ao **Dr. Mauro Goldbaum**, que de forma constante, trouxe novos conhecimentos, idéias e promoveu contatos com renomados pesquisadores internacionais que foram fundamentais para que chegássemos aos resultados apresentados. Minha admiração como retinólogo e imensa gratidão pelas contribuições que engradeceram este projeto.

À **Dra. Cleide Guimarães Machado**, minha gratidão pelo empenho, disponibilidade e por acreditar na realização deste projeto. Minha admiração pelo seu profundo conhecimento em retina, humildemente compartilhado e que muito contribuiu para a construção e realização desta tese.

Ao **Dr. Emmett T. Cunningham**, que tive o privilégio de conhecer e com quem muito aprendi. Obrigado pelo valioso tempo dedicado a fim do aprimoramento metodológico e da interpretação dos dados deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Junior**, Professor Titular da Clínica Oftalmológica do HCFMUSP, por permitir o meu ingresso no serviço de Oftalmologia do HCFMUSP.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, por propiciar meu ingresso no programa de Pós-Graduação em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao **Dr. Carlos Eduardo Arieta**, ao **Dr. Maurício Abujamra Nascimento**, ao **Dr. Fernando Rodrigo Pedreira Chaves**, à **Dra. Andréa Mara Simões Torigoe**, ao **Dr. Michel Berezovsky**, ao **Dr. Luis Eduardo Mateus Duarte**, à **Dra. Rosane Silvestre Castro**, ao **Dr. Mathias Violante Mélega** e aos professores da Universidade Estadual de Campinas, pelos ensinamentos durante minha residência em oftalmologia e pelo incentivo ao crescimento acadêmico.

À **Dra. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto**, professora na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, que me introduziu na vida acadêmica durante a graduação em Medicina.

À **Dra. Silvana Artioli Schellini** e à **Dra. Amélia Kamegasawa**, minhas referências na oftalmologia durante a graduação.

À **Dra. Viviane Mayumi Sakata** e ao **Dr. Marcelo Mendes Lavezzo**, por terem iniciado os primeiros trabalhos prospectivos sobre a doença de Vogt-Koyanagi-Harada no HCFMUSP, abrindo caminhos para que este projeto fosse concretizado.

À colega **Dra. Fernanda Maria Silveira Souto**, com que convivi durante a residência na UNICAMP, na especialização em Uveítes e durante o seguimento dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada. Obrigado por toda dedicação e pela parceria durante os últimos anos em que partilhamos conquistas e fortalecemos um ao outro nas dificuldades.

À colega **Dra. Priscilla Figueiredo Campos da Nóbrega**, que tem se dedicado no atendimento e cuidado dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada e contribuiu no desenvolvimento desta tese.

Aos colegas, **Dra Samia Villar Navajas**, **Dr. Camillo Carneiro Gusmão** e **Dr Roberto dos Reis**, pela ajuda na coleta de dados e no acompanhamento dos pacientes.

Às tecnólogas em Oftalmologia, **Smairah Frutuoso Abdallah** e **Cíntia Kanenobu (i.m.)**, pelo auxílio na realização dos exames de imagem dos pacientes, pelo empenho e qualidade técnica.

À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, exemplo de responsabilidade e dedicação à Pós-Graduação, pelas orientações fundamentais durante o processo de obtenção do título de Doutor em Ciências. Obrigado pelo cuidado, pela amizade, carinho e torcida.

Ao estatístico **Rogério Ruscitto do Prado**, pela disponibilidade e competência na execução da análise estatística dos dados desta tese de doutorado.

A toda **equipe do Serviço de Oftalmologia** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo sem a qual este trabalho não seria possível. Em especial, aos meus estimados colegas do ambulatório de Uveítes.

Por fim, aos **pacientes**, foco do estudo e objetivo principal desta tese, pelo comprometimento e tolerância como participantes deste projeto. Espero que os resultados deste estudo possibilitem um melhor entendimento sobre o prognóstico da doença de Vogt-Koyanagi-Harada e contribua na vida de cada um, bem como de outras pessoas que venham a desenvolver a doença.

# EPÍGRAFE

---

---

*“Deus ao mar o perigo e o abismo deu,  
Mas nele é que espelhou o céu.”*

Fernando Pessoa



# NORMATIZAÇÃO

---

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

---

|                                                     |       |
|-----------------------------------------------------|-------|
| Lista de abreviaturas.....                          | xii   |
| Lista de figuras.....                               | xv    |
| Lista de tabelas.....                               | xviii |
| Resumo.....                                         | xxii  |
| Abstract.....                                       | xxiv  |
| 1 Introdução e Justificativa do estudo .....        | 1     |
| 2 Objetivos.....                                    | 3     |
| 2.1 Objetivo geral .....                            | 3     |
| 2.2 Objetivos específicos .....                     | 3     |
| 3 Revisão da literatura .....                       | 4     |
| 3.1 Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) .....     | 4     |
| 3.1.1 Histórico .....                               | 4     |
| 3.1.2 Etiopatogênese.....                           | 4     |
| 3.1.3 Epidemiologia.....                            | 5     |
| 3.1.4 Curso clínico .....                           | 6     |
| 3.1.5 Critérios diagnósticos .....                  | 7     |
| 3.1.6 Tratamento.....                               | 10    |
| 3.2 Conceito de biomarcador .....                   | 11    |
| 3.2.1 Tipos de biomarcador .....                    | 12    |
| 3.2.1.1 Biomarcador de susceptibilidade/ risco..... | 12    |
| 3.2.1.2 Biomarcador de diagnóstico .....            | 12    |
| 3.2.1.3 Biomarcador de monitoramento .....          | 13    |
| 3.2.1.4 Biomarcador de prognóstico.....             | 13    |
| 3.2.1.5 Biomarcador preditivo .....                 | 13    |
| 3.2.1.6 Biomarcador farmacodinâmico/ resposta ..... | 14    |
| 3.2.1.7 Biomarcador de segurança.....               | 14    |
| 3.2.2 Biomarcadores na oftalmologia.....            | 14    |
| 3.3 Conceitos de imagem quantitativa (IQ).....      | 16    |
| 3.4 Tomografia de coerência óptica (OCT).....       | 17    |
| 3.4.1 Tomografia de coerência óptica na DVKH .....  | 18    |

|      |                                                                                                                                                        |     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4    | Pacientes e métodos .....                                                                                                                              | 21  |
| 4.1  | Pacientes .....                                                                                                                                        | 21  |
| 4.2  | Avaliação clínica e multimodal .....                                                                                                                   | 22  |
| 4.3  | Definições de sinais de atividade inflamatória clínica e subclínica.....                                                                               | 35  |
| 4.4  | Análise estatística .....                                                                                                                              | 36  |
| 4.5  | Aprovação do comitê de ética.....                                                                                                                      | 36  |
| 5    | Resultados.....                                                                                                                                        | 37  |
| 6    | Discussão .....                                                                                                                                        | 66  |
| 6.1  | Importância dos Leitores .....                                                                                                                         | 66  |
| 6.2  | Descolamentos Seroso, Bacilar e Cistos Intrarretinianos .....                                                                                          | 67  |
| 6.3  | Retina Externa .....                                                                                                                                   | 71  |
| 6.4  | Medidas Quantitativas .....                                                                                                                            | 72  |
| 6.5  | Outros Achados Tomográficos .....                                                                                                                      | 73  |
| 6.7  | Limitações.....                                                                                                                                        | 76  |
| 6.8  | Considerações Finais Sobre os Resultados do Presente Estudo .....                                                                                      | 77  |
| 7    | Conclusões.....                                                                                                                                        | 78  |
| 7.1  | Frequência das Alterações da Retina e Coroide .....                                                                                                    | 78  |
| 7.2  | Correlações entre Achados da OCT e Parâmetros de Atividade Inflamatória, de<br>Tratamento, Função Visual e Achados de Análise Multimodal .....         | 78  |
| 7.3  | Novos Achados da DVKH na OCT.....                                                                                                                      | 79  |
| 8    | Referências .....                                                                                                                                      | 80  |
| 9    | Apêndices .....                                                                                                                                        | 97  |
| 9.1  | Aprovação pelo Comitê de Ética Institucional .....                                                                                                     | 97  |
| 9.2  | Planilhas de avaliação das tomografias de coerência óptica.....                                                                                        | 99  |
| 9.3  | Características clínicas, dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada<br>acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda ..... | 101 |
| 9.4  | <i>The Association for Research in Vision and Ophthalmology-ARVO, 2020 .....</i>                                                                       | 104 |
| 9.5  | <i>The Association for Research in Vision and Ophthalmology-ARVO, 2021 .....</i>                                                                       | 106 |
| 9.6  | Apresentação Congresso: Congresso Brasileiro de Oftalmologia (CBO) 2021 ....                                                                           | 108 |
| 9.7  | Apresentação Congresso: Congresso de Oftalmologia da USP (CoUSP) 2021 ....                                                                             | 109 |
| 9.8  | <i>The Association for Research in Vision and Ophthalmology-ARVO, 2022 .....</i>                                                                       | 110 |
| 9.9  | Apresentação Congresso: Congresso Brasileiro de Oftalmologia (CBO) 2022 ....                                                                           | 112 |
| 9.10 | Apresentação Congresso: Congresso de Oftalmologia da USP (CoUSP) 2022....                                                                              | 113 |

|      |                                                                                          |     |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.11 | Apresentação Congresso: Congresso da Sociedade Brasileira de Uveítes (SBU)<br>2022 ..... | 114 |
| 9.12 | <i>The Association for Research in Vision and Ophthalmology-ARVO</i> , 2023.....         | 115 |
| 9.13 | Publicação em revista: <i>International Journal of Retina and Vitreous</i> em 2022.....  | 117 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                  |                                                                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AF</b>        | Autofluorescência do fundo do olho ( <i>fundus autofluorescence</i> )                                                             |
| <b>AGF</b>       | Angiofluoresceinografia                                                                                                           |
| <b>ART</b>       | <i>Automated averaging system</i> (sistema automatizado de filtragem)                                                             |
| <b>ASUWOG</b>    | <i>Angiography Scoring for Uveitis Working Group</i> (Grupo de estudos para pontuação angiográfica em uveítes)                    |
| <b>AV</b>        | Acuidade visual                                                                                                                   |
| <b>BALAD</b>     | <i>Bacillary layer detachment</i>                                                                                                 |
| <b>BRCA1 / 2</b> | <i>BReast CAncer genes 1 e 2</i>                                                                                                  |
| <b>CA</b>        | Câmara anterior                                                                                                                   |
| <b>CCA</b>       | Celularidade na câmara anterior                                                                                                   |
| <b>CE</b>        | Corticoesteroide                                                                                                                  |
| <b>CNV</b>       | <i>Choroidal neovascular membrane</i> (membrana neovascular de coroide)                                                           |
| <b>CPE/CFH</b>   | Camada plexiforme externa/ camada de fibras de Henle                                                                              |
| <b>DB</b>        | Descolamento bacilar                                                                                                              |
| <b>DD</b>        | <i>Dark dots</i>                                                                                                                  |
| <b>DMRI</b>      | Degeneração macular relacionada à idade                                                                                           |
| <b>DR</b>        | Descolamento de retina                                                                                                            |
| <b>DRIL</b>      | <i>Disorganization of Retinal Inner Layers</i> (desorganização das camadas internas da retina)                                    |
| <b>DRS</b>       | Descolamento de retina seroso                                                                                                     |
| <b>DVKH</b>      | Doença de Vogt-Koyanagi-Harada                                                                                                    |
| <b>EC</b>        | Espessura da coroide                                                                                                              |
| <b>EDI-OCT</b>   | <i>Enhanced depth imaging optical coherence tomography</i> (tomografia de coerência óptica com profundidade de imagem aprimorada) |
| <b>EEG</b>       | Equações de estimação generalizada                                                                                                |
| <b>EPR</b>       | Epitélio pigmentado da retina                                                                                                     |
| <b>ERG</b>       | Eletrorretinograma                                                                                                                |
| <b>ERGct</b>     | Eletrorretinograma de campo total ( <i>full-field electroretinogram</i> )                                                         |
| <b>FAF</b>       | <i>Fundus autofluorescence</i> (autofluorescência de fundo)                                                                       |

|                |                                                                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GPAA</b>    | Glaucoma primário de ângulo aberto                                                    |
| <b>HA</b>      | Humor aquoso                                                                          |
| <b>HCFMUSP</b> | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo           |
| <b>HLA</b>     | <i>Human leukocyte antigen</i> (antígeno leucocitário humano)                         |
| <b>ICGA</b>    | <i>Indocyanine green angiography</i> (angiografia com indocianina verde)              |
| <b>IMT</b>     | <i>Immunosuppressive therapy</i> (terapia imunossupressora)                           |
| <b>IS</b>      | Imunossupressão sistêmica não esteroideal                                             |
| <b>IQ</b>      | Imagem quantitativa                                                                   |
| <b>LCR</b>     | Líquido cefalorraquidiano                                                             |
| <b>LSR</b>     | Líquido sub-retiniano                                                                 |
| <b>MHC</b>     | Major histocompatibility complex (complexo principal de histocompatibilidade)         |
| <b>MHS</b>     | Material hiperrefletivo sub-retiniano                                                 |
| <b>MNVSR</b>   | Membrana neovascular sub-retiniana                                                    |
| <b>NIH</b>     | <i>National Institutes of Health</i>                                                  |
| <b>OCT</b>     | <i>Optical coherence tomography</i> (tomografia de coerência óptica)                  |
| <b>OD</b>      | Olho direito                                                                          |
| <b>ODR</b>     | <i>Optical density ratio</i> (razão de densidade óptica)                              |
| <b>OE</b>      | Olho esquerdo                                                                         |
| <b>OEPR</b>    | Ondulações do epitélio pigmentado da retina                                           |
| <b>OPL/HFL</b> | <i>Outer plexiform layer/Henle's fiber layer</i>                                      |
| <b>OS</b>      | Oftalmia simpática                                                                    |
| <b>PHC</b>     | Pontos hiperrefletivos da coroide                                                     |
| <b>PIO</b>     | Pressão intraocular                                                                   |
| <b>PSA</b>     | Prostate-specific antigen (antígeno prostático específico)                            |
| <b>RD</b>      | Retinopatia diabética                                                                 |
| <b>RDC</b>     | <i>Revised Diagnostic Criteria for VKH disease</i> (Critérios Diagnósticos Revisados) |
| <b>®</b>       | Registrado                                                                            |
| <b>SGF</b>     | <i>Sunset glow fundus</i> (fundo em pôr do sol)                                       |
| <b>SRF</b>     | <i>Subretinal fluid</i>                                                               |

|               |                                                                                                                       |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SD-OCT</b> | <i>Spectral-domain optical coherence tomography</i> (tomografia de coerência óptica de domínio espectral)             |
| <b>SS-OCT</b> | <i>Swept-source optical coherence tomography</i> (tomografia de coerência óptica com tecnologia <i>swept-source</i> ) |
| <b>TD-OCT</b> | <i>Time-domain optical coherence tomography</i> (tomografia de coerência óptica <i>time-domain</i> )                  |
| <b>VEGF</b>   | <i>Vascular endothelial growth factor</i> (fator de crescimento vascular endotelial)                                  |
| <b>TNF</b>    | <i>Tumor necrosis factor</i> (fator de necrose tumoral)                                                               |
| <b>ZE</b>     | Zona elipsoide                                                                                                        |
| <b>ZI</b>     | Zona de interdigitação                                                                                                |

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> | Tomografia de domínio espectral, single scan horizontal, centrada na fóvea, de um paciente com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase aguda (olho esquerdo do paciente nº 28, em M0), com classificação dos 3 avaliadores .....                                                                                                                                                                                               | 24 |
| <b>Figura 2</b> | Painel com tomografias de coerência óptica (OCT), single scan horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações propostas da zona elipsoide .....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25 |
| <b>Figura 3</b> | Painel com tomografias de coerência óptica (OCT), single scan horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações propostas da zona de interdigitação.....                                                                                                                                                                                                                                                              | 26 |
| <b>Figura 4</b> | Painel com tomografias de coerência óptica (OCT), single scan horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações das ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR) que foi realizada no M0, de acordo com graduação proposta por Hashizume <sup>1</sup> e colaboradores.....                                                                                                                                       | 27 |
| <b>Figura 5</b> | Imagem de tomografia de coerência óptica time domain de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH), publicada por Yamaguchi <sup>2</sup> e colaboradores, em 2007, representativa dos septos sub-retinianos e imagem de tomografia de coerência óptica swept-source, publicada por Agarwal e colaboradores, em 2021, exemplificando um descolamento bacilar em um paciente na fase aguda da DVKH ..... | 30 |
| <b>Figura 6</b> | Imagem de tomografia de coerência óptica de domínio espectral de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) publicada por Bae e colaboradores, em 2017, representando material                                                                                                                                                                                                                         |    |



|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                  | hiper-refletivo sub-retiniano e imagem de tomografia de coerência óptica <i>swept-source</i> , publicada por Agarwal e colaboradores, em 2021, exemplificando um descolamento bacilar em um paciente na fase aguda da DVKH.....                                                          | 31 |
| <b>Figura 7</b>  | Tomografia de coerência óptica de domínio espectral, single scan horizontal, centrada na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) com o achado de “cistos intrarretinianos” .....                                                                    | 31 |
| <b>Figura 8</b>  | Tomografia de domínio espectral, single scan horizontal, centrada na fóvea, de um paciente com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase aguda (olho esquerdo do paciente nº 28, em M0), com a reclassificação dos 3 avaliadores .....                                                     | 32 |
| <b>Figura 9</b>  | Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), single scan horizontal centrado na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH), em M0, com medidas da área do espaço sub-retiniano .....                                                  | 33 |
| <b>Figura 10</b> | Distribuição dos achados tomográficos de descolamento seroso, descolamento bacilar e cistos intrarretinianos, nos primeiros 12 meses de seguimento, nos 33 pacientes (66 olhos) com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda ..... | 45 |
| <b>Figura 11</b> | Integridade da zona elipsoide com seu percentual de classificação no primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo .....                                          | 45 |
| <b>Figura 12</b> | Integridade da zona de interdigitação com seu percentual de classificação no primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de                                                                                                   |    |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                  | Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo.....                                                                                                                                                                                                                                              | 46 |
| <b>Figura 13</b> | Ondulações do EPR com seu percentual de classificação no primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo .....                                                                          | 46 |
| <b>Figura 14</b> | Resumo esquemático das associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre os achados tomográficos e os aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda..... | 62 |
| <b>Figura 15</b> | Resumo esquemático das associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) dos desfechos não tomográficos com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda..... | 63 |

## LISTA DE TABELAS

|                 |                                                                                                                                                                                |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> | Critérios diagnósticos revisados da doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional.....                                                    | 8  |
| <b>Tabela 2</b> | Critérios de classificação para estágio precoce da Doença de Vogt-Koyanagi-Harada.....                                                                                         | 9  |
| <b>Tabela 3</b> | Critérios de classificação para estágio tardio da Doença de Vogt-Koyanagi-Harada.....                                                                                          | 9  |
| <b>Tabela 4</b> | Dados sociodemográficos dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP...                                    | 21 |
| <b>Tabela 5</b> | Achados tomográficos analisados dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP.....                          | 29 |
| <b>Tabela 6</b> | Características clínicas dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP...                                   | 38 |
| <b>Tabela 7</b> | Características angiográficas dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP.....                            | 39 |
| <b>Tabela 8</b> | Características fundoscópicas aos 12 meses de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP..... | 40 |
| <b>Tabela 9</b> | Dados sobre o tratamento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP...                                   | 40 |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 10</b> | Complicações oculares durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP .....                                                                                                                                                        | 41 |
| <b>Tabela 11</b> | Resultados de concordância da primeira análise (coeficiente Kappa e intervalo de confiança, IC) interobservadores, por pares, para cada parâmetro avaliado na tomografia de coerência óptica de 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda e incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP ..... | 42 |
| <b>Tabela 12</b> | Frequência dos achados tomográficos e suas classificações durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes (66 olhos) com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda e incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP .....                                                                                   | 43 |
| <b>Tabela 13</b> | Período de resolução das alterações tomográficas da fase aguda, durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP .....                                                                                                                          | 48 |
| <b>Tabela 14</b> | Associações significativas do achado tomográfico de descolamento seroso nos momentos M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                | 49 |
| <b>Tabela 15</b> | Associações significativas do achado tomográfico de descolamento bacilar em M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                         | 50 |
| <b>Tabela 16</b> | Associações significativas do achado tomográfico de cistos intrarretinianos nos momentos M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                            | 51 |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 17</b> | Associações significativas do achado tomográfico de material sub-retiniano indefinido em M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                      | 52 |
| <b>Tabela 18</b> | Associações significativas do tipo de material sub-retiniano em M6, M9 e M12 com aspectos funcionais dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                                                                     | 53 |
| <b>Tabela 19</b> | Associações significativas do achado tomográfico de integridade da zona elipsoide nos momentos M0, M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                            | 54 |
| <b>Tabela 20</b> | Associações significativas do achado tomográfico de achado tomográfico integridade da zona de interdigitação nos momentos M0, M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda ..... | 56 |
| <b>Tabela 21</b> | Associações significativas do achado tomográfico de ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR) nos momentos M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda.....             | 57 |
| <b>Tabela 22</b> | Associações significativas do achado tomográfico do padrão denteado da CPE/CFH com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                        | 60 |
| <b>Tabela 23</b> | Parâmetros de aquisição e quantificação das imagens de tomografia de                                                                                                                                                                                                                                                               |    |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                  | coerência óptica (OCT) em M0 dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                                                                                                                                                                                     | 60 |
| <b>Tabela 24</b> | Coeficiente de correlação Spearman entre a área do descolamento da retina ( $\mu\text{m}^2$ ), comprimento do EPR ( $\mu\text{m}$ ) e a razão de densidade óptica (DO), em M0, com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda..... | 61 |
| <b>Tabela 25</b> | Análise de regressão logística para risco de evolução com fibrose aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                                                                                                                         | 65 |
| <b>Tabela 26</b> | Análise de regressão logística para risco de evolução com fundo em pô do sol aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda .....                                                                                                                                              | 65 |
| <b>Tabela 27</b> | Análise de regressão logística para risco de evolução com parâmetros subnormais do eletrorretinograma aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda.....                                                                                                                      | 65 |

## RESUMO

Missaka RFBG. *Estudo dos achados na tomografia de coerência óptica na doença de Vogt-Koyanagi-Harada e de suas associações como biomarcadores de prognóstico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Os avanços da tomografia de coerência óptica (OCT) têm permitido o estudo morfológico da retina em detalhes, assim como seu uso ampliado como marcador de doença, de prognóstico e de resposta ao tratamento. Na doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) sabe-se que o tratamento precoce e adequado proporciona um bom prognóstico visual, no entanto, parte desses pacientes apresentam desfechos funcionais e estruturais desfavoráveis. Assim, a busca de biomarcadores de prognóstico poderia individualizar esses pacientes, permitindo um tratamento diferenciado.

**OBJETIVO:** Avaliar as alterações morfológicas no exame de OCT de domínio espectral, desde a fase aguda e durante os primeiros 12 meses, de pacientes com DVKH e correlacioná-las com parâmetros de atividade inflamatória, tratamento, função visual e avaliação multimodal. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo baseado em levantamento de dados e exames de imagem de 33 pacientes (66 olhos) com DVKH, atendidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, desde junho de 2011 até março de 2021. Os critérios de inclusão foram: pacientes com o diagnóstico de DVKH em seguimento desde a fase aguda da doença, no mínimo de 12 meses, sob protocolos de tratamento e seguimento pré-definidos. As imagens obtidas na OCT (Spectralis HRA-OCT system, Heidelberg Engineering, Heildeberg, Alemanha) no início do tratamento, nos 1º, 3º, 6º, 9º e 12º meses foram lidas, de forma independente, por três especialistas em retina. As características analisadas foram: descolamento seroso (DRS), descolamento bacilar (DB), cistos intrarretinianos (CI), material sub-retiniano indefinido, integridade da zona elipsoide (ZE) e da zona de interdigitação (ZI), ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR), comprimento da linha do EPR, área e densidade óptica do fluido do descolamento retiniano (DR). Foram realizadas a análise estatística descritiva, equações de estimação generalizadas (EEG), função de ligação identidade com matriz de correlações permutáveis entre os olhos e regressão logística. **RESULTADOS:** A idade

mediana dos pacientes foi de 33 anos (15 a 67 anos), sendo 29 do sexo feminino (88%). O tempo mediano de duração da doença foi de 85 meses (45 a 139 meses). A mediana da acuidade visual (AV) inicial foi 1,8 logMAR (0 a 2,3 logMAR) e 0 logMAR (0 a 0,7 logMAR) em M12. Aos 12 meses, *sunset glow fundus* (SGF) foi visto em 58% dos olhos (38/66), fibrose em 30% dos olhos (20/66) e o eletrorretinograma campo total (ERGct) subnormal em 76% dos olhos (47/62). O DRS estava presente em 96,4% (54/56) dos olhos em M0, em 42,4% (28/66) em M1 e 9,1% (6/66) em M3. O DB estava presente em 48,2% (27/56) dos olhos em M0 e em 6,1% (4/66) em M1. O período mediano de resolução do DRS e do DB foi dentro de um mês. Os CI foram vistos em todos os momentos. Nenhum olho apresentou a ZE e a ZI totalmente intactas em M0. Em M12, a ZE e a ZI estavam intactas em 48,4% (31/64) e 7,8% (5/64) dos olhos, respectivamente. As ondulações do EPR foram classificadas como “moderada” ou “grave” em 60% (32/53) dos olhos em M0 e em 13% (9/66) em M1. A persistência do DRS em M3 apresentou associação com fibrose aos 12 meses ( $p=0,030$ ), membrana neovascular ( $p=0,04$ ) e extravasamento perivascular ( $p<0,001$ ). Foram observadas associações significativas entre o DB em M0 com SGF ( $p=0,008$ ), fibrose ( $p<0,001$ ) e maior área de DRS em M0 ( $p=0,036$ ). Na análise de regressão logística, a presença do DB em M0 aumentou o risco em 12 vezes para evolução com fibrose e 14 vezes para SGF no primeiro ano da doença. A presença de CI em M0 foi associada com maior tempo de início de tratamento (44 vs 19 dias;  $p=0,012$ ). A alteração da integridade da ZE em M3 apresentou associação com autofluorescência grave em M1 ( $p=0,047$ ) e ERGct subnormal ( $p=0,036$ ) em M12. O padrão “denteado” na camada plexiforme externa/ camada de fibras de Henle (CPE/HFL) foi visto em 81% (54/66) dos olhos e associado com melhor AV em M1 (0,175 vs 0,35 logMAR;  $p=0,006$ ) e em M12 (0 vs 0,14 logMAR;  $p=0,004$ ). **CONCLUSÃO:** Os achados tomográficos na fase aguda da DVKH apresentaram associações significativas com parâmetros de atividade inflamatória, com desfechos estruturais e funcionais. A presença do DB no diagnóstico destacou-se como um biomarcador precoce de pior prognóstico, evidenciado pelas alterações de fundo aos 12 meses. Por outro lado, o padrão denteado da CPE/HFL, achado descrito pela primeira vez em DVKH, associou-se ao melhor prognóstico visual.

**Palavras-chave:** Síndrome uveomeningoencefálica. Pan-uveíte. Tomografia de coerência óptica. Biomarcadores. Prognóstico. Eletrorretinografia.



## ABSTRACT

Missaka RFBG. *Study of optical coherence tomography findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease and their associations as prognostic biomarkers* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Advances in optical coherence tomography (OCT) have allowed the morphological study of the retina in detail as well as its expanded use as a marker of disease, prognosis, and response to treatment. In Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD), it is known that early and adequate treatment provides a good visual prognosis; however, some of these patients have unfavorable functional and structural outcomes. Thus, the search for prognostic biomarkers could individualize these patients, allowing a differentiated treatment. **OBJECTIVE:** To evaluate the morphological alterations in the spectral domain OCT, from the acute phase and during the first 12 months, in patients with DVKH and to correlate them with parameters of inflammatory activity, treatment, visual function, and multimodal evaluation. **METHODS:** Retrospective study based on data collection and imaging studies of 33 patients (66 eyes) with VKHD treated at the Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas HCFMUSP, School of Medicine, University of Sao Paulo, from June 2011 to March 2021. The inclusion criteria were: patients diagnosed with VKHD under follow-up since the acute phase of the disease, for at least 12 months, under predefined treatment and follow-up protocols. The images obtained in the OCT (Spectralis HRA-OCT system, Heidelberg Engineering, Heildeberg, Germany) at the beginning of the treatment in the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, and 12<sup>th</sup> months were independently read by three retina specialists. The characteristics analyzed were serous retinal detachment (SRD), bacillary detachment (BALAD), intraretinal cysts (IC), undefined subretinal material, integrity of the ellipsoid zone (EZ) and the interdigitation zone (IZ), undulations of the retinal pigmented epithelium (RPE), RPE line length, sub-retinal fluid (SRF) area, and optical density of the SRF. Descriptive statistical analysis, generalized estimating equations (GEE), identity linkage function with an interchangeable correlation matrix between eyes, and logistic regression were performed. **RESULTS:** The median age of patients was 33 years (15 to 67 years), 29 of whom were female (88%). The median disease duration was 85 months (45 to 139

months). Median visual acuity (VA) at baseline was 1.8 logMAR (0 to 2.3 logMAR) and 0 logMAR (0 to 0.7 logMAR) at M12. At 12 months, sunset glow fundus (SGF) was seen in 58% of eyes (38/66), fibrosis in 30% of eyes (20/66), and subnormal full-field electroretinogram (ffERG) in 76% of eyes (47/62). SRD was present in 96.4% (54/56) of eyes at M0, in 42.4% (28/66) at M1, and in 9.1% (6/66) at M3. BALAD was present in 48.2% (27/56) of the eyes in M0 and in 6.1% (4/66) in M1. The median SRD and BALAD resolution time was within one month. ICs were seen at all times. None of the eyes had the EZ and IZ fully intact at M0. At M12, the EZ and IZ were intact in 48.4% (31/64) and in 7.8% (5/64) of eyes, respectively. RPE undulations were graded as "moderate" or "severe" in 60% (32/53) of eyes at M0 and in 13% (9/66) at M1. The persistence of SRD in M3 was associated with fibrosis at 12 months ( $p=0.030$ ), choroidal neovascular membrane ( $p=0.04$ ), and perivascular leakage ( $p<0.001$ ). Significant associations were observed between BALAD in M0 and SGF ( $p=0.008$ ), fibrosis ( $p<0.001$ ), and a larger SRF area in M0 ( $p=0.036$ ). In the logistic regression analysis, the presence of BALAD in M0 increased the risk by 12 times for evolution with fibrosis and 14 times for SGF in the first year of disease. The presence of IC in M0 was associated with a longer interval to start treatment (44 vs. 19 days;  $p=0.012$ ). The damage to the integrity of the EZ in M3 was associated with severe autofluorescence in M1 ( $p=0.047$ ) and subnormal ffERG ( $p=0.036$ ) in M12. The "dentate" pattern in the outer plexiform layer/Henle's fiber layer (OPL/HFL) was seen in 81% (54/66) of eyes and was associated with better VA in M1 (0.175 vs. 0.35 logMAR;  $p=0.006$ ) and at M12 (0 vs. 0.14 logMAR;  $p=0.004$ ). **CONCLUSION:** Tomographic findings in the acute phase of VKHD showed significant associations with parameters of inflammatory activity and with structural and functional outcomes. The presence of BALAD at diagnosis stood out as an early biomarker of a worse prognosis, as evidenced by fundus changes at 12 months. On the other hand, the "dentate" pattern of the OPL/HFL, a finding first described in VKHD, was associated with a better visual prognosis.

**Keywords:** Uveomeningoencephalitic syndrome. Panuveitis. Optical coherence tomography. Biomarkers. Prognosis. Electroretinography.

# 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) é uma afecção autoimune e multissistêmica acometendo tecidos ricos em melanócitos. Clinicamente, manifesta-se como uma panuveíte, de início agudo, bilateral, com descolamento de retina seroso e hiperemia e/ou edema do disco óptico. As manifestações extraoculares acometendo sistema nervoso central, tegumento e pele podem ser observadas na fase aguda e não aguda da doença<sup>3,4</sup>.

Classicamente, o curso clínico da doença é dividido em quatro fases, i.e. prodrômica, uveítica aguda, convalescente e crônica recorrente<sup>3,4</sup>. No entanto, recentemente um entendimento de que a doença apresenta duas fases, precoce (aguda) e tardia (crônica ou não aguda), tem sido mais difundido<sup>5-8</sup>. É consenso que o tratamento na fase aguda seja realizado com corticoide sistêmico em altas doses<sup>3,4,9</sup> sendo que a introdução da medicação imunossupressora não-esteroidal de forma precoce tem sido proposta pelo seu efeito poupador de corticoide além de estar associada a um melhor prognóstico da doença<sup>10-15</sup>. No entanto, uma parte dos pacientes, a despeito do tratamento precoce e adequado, progride para a fase crônica, com manifestações subclínicas, podendo resultar em uma piora funcional<sup>9,13,16-19</sup>.

O avanço tecnológico tem proporcionado o aprimoramento dos instrumentos de análise da retina e da coroide. Um exemplo é a tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography* [OCT]), equipamento de aquisição de imagens, com alta resolução e capacidade excepcional de definição das estruturas morfológicas dos tecidos estudados<sup>20</sup>.

A introdução da OCT de domínio espectral (*spectral domain* [-SD]) em 2001<sup>21</sup> foi capaz de superar as limitações de qualidade e velocidade de aquisição das imagens do OCT *time domain* (-TD). Para aumentar a sensibilidade em profundidade e melhorar a definição da coroide e da interface esclerocoroidal, a SD-OCT permite a análise com profundidade de imagem aprimorada (*enhanced depth imaging* [-EDI])<sup>22</sup>. Dessa forma, a OCT tornou-se um importante dispositivo nos estudos de análise multimodal, pois tem permitido o melhor entendimento das alterações morfológicas, do diagnóstico, prognóstico e do seguimento clínico dos pacientes com DVKH<sup>23</sup>.

Com a evolução da digitalização das imagens médicas, técnicas quantitativas de imagem têm sido desenvolvidas em apoio a uma ampla gama de objetivos clínicos e de

pesquisa. O conceito de “imagem quantitativa” refere-se à extração e o uso de recursos numéricos e estatísticos das imagens médicas que, de forma objetiva, pode ser correlacionada à anatomia e fisiologia, atuando como um biomarcador para a presença de doença, gravidade, caracterização em nível molecular, predição de prognóstico e resposta ao tratamento <sup>24</sup>.

Na DVKH, esta quantificação pode ser realizada em imagens que visualizam a retina e a coroide <sup>1,25-27</sup>. Desde a introdução da OCT na oftalmologia, as alterações morfológicas, nas diferentes fases da doença, têm sido descritas e alguns conceitos foram aprimorados com a possibilidade de uma análise mais precisa das imagens <sup>2,28</sup>.

O tratamento do paciente com DVKH na fase aguda baseia-se em corticoterapia em altas doses, com início precoce e retirada lenta. Recentemente, tem-se proposto a associação precoce de imunossuppressores sistêmicos não esteroideal. Tanto a corticoterapia, em altas doses e prolongada, como a imunossupressão não esteroideal têm um grande impacto na qualidade de vida do paciente <sup>29</sup>, sendo que a indicação de imunossupressão precoce se deve, principalmente, pelo seu efeito poupador de corticoide, não atuando de forma efetiva no controle da inflamação subclínica e das alterações funcionais aferidas pelo eletrorretinograma <sup>29-32</sup>. Desta forma, a busca de biomarcadores na fase aguda que permitam individualizar o tratamento é um alvo nobre da Medicina. Na DVKH observa-se uma lacuna ainda pouco explorada quanto à identificação de possíveis biomarcadores do comportamento inflamatório da doença (monitoramento) e de função visual (prognóstico) por meio das imagens tomográficas <sup>1,33</sup>. O presente estudo tem como objetivo avaliar os achados morfológicos da retina e coroide desde a fase aguda e durante o primeiro ano da doença com a hipótese de que as alterações na OCT visualizadas na fase aguda da doença podem ser biomarcadores relativos ao comportamento inflamatório, ao prognóstico funcional e ao prognóstico estrutural (morfológico) da retina e da coroide.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, retrospectivamente, as alterações morfológicas no exame de tomografia de coerência óptica (OCT), desde a fase aguda e durante os primeiros 12 meses de seguimento, de pacientes com o diagnóstico de doença de Vogt-Koyanagi-Harada e correlacionar estas alterações com parâmetros de atividade inflamatória, tratamento, função visual e achados de análise multimodal.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar, retrospectivamente, a frequência das alterações da retina e coroide na OCT, no diagnóstico e/ou início do tratamento (M0) e nos 1º, 3º, 6º, 9º e 12º meses do seguimento;
- ✓ Avaliar, retrospectivamente, as correlações de cada achado na OCT de cada período com parâmetros de atividade inflamatória, de tratamento, função visual e achados de análise multimodal;
- ✓ Identificar possíveis achados da retina e coroide na OCT, na fase aguda e não aguda da doença, ainda não descritos na literatura.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA (DVKH)

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma afecção sistêmica autoimune que agride tecidos que contém melanócitos, como coróide, sistema nervoso central, ouvido interno e tegumento, em indivíduos geneticamente susceptíveis. No olho, manifesta-se como uma panuveíte, bilateral, com descolamento de retina seroso e edema/ hiperemia do disco óptico<sup>3,4</sup>.

#### 3.1.1 HISTÓRICO DA DOENÇA

Em 1906, na Suíça, Alfred Vogt descreveu o primeiro caso conhecido da DVKH, em que o paciente apresentava iridociclite, redução da acuidade visual de ambos os olhos e poliose associada. Em 1911, Jujiro Komoto, professor da Universidade de Tokyo, descreveu o primeiro japonês com a doença. Três anos depois, em 1914, Yoshizo Koyanagi descreveu dois casos de uveíte com evolução semelhante à oftalmia simpática, mas sem histórico de trauma ocular. Em 1926, Einosuke Harada, relatou uma série de 5 casos de pacientes que apresentaram descolamento de retina seroso bilateral, associado à pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR). E, pouco tempo depois, em 1929, Koyanagi publicou uma revisão com 16 casos de iridociclite crônica bilateral associada ao acometimento do sistema tegumentar e auditivo. Babel, em 1939, propôs que esses casos pertenciam a uma única entidade, a qual chamou de Síndrome de Vogt-Koyanagi. O epônimo Vogt-Koyanagi-Harada começou a ser usado nas publicações a partir de 1955, e desde então, o termo é utilizado em todas as publicações da atualidade<sup>34</sup>.

#### 3.1.2 ETIOPATOGENESE

O mecanismo proposto mais aceito para o desenvolvimento da doença é de uma agressão autoimune, envolvendo as células T, contra antígenos associados aos melanócitos em pacientes geneticamente predispostos. A doença pode ser precedida de uma infecção viral como gatilho<sup>4</sup>. Experimentos *in vitro* e análises histopatológicas demonstraram ação citotóxica dos linfócitos T CD4+ e T CD8+ contra proteínas

associadas aos melanócitos no contexto de molécula de histocompatibilidade classe II<sup>35,36</sup>.

Em um estudo imuno-histoquímico com olhos de 2 pacientes com DVKH autopsiados, Sakamoto e colaboradores, observaram nos infiltrados da coroide a predominância da composição por linfócitos T, assim como um aumento da proporção de células T *helper*/ células T citotóxicas e dos linfócitos T CD25 + e CD26 + dentro de focos inflamatórios. Esses autores também observaram a expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II em melanócitos de coroide e endotélio da coriocapilar<sup>37</sup>. Na fase aguda da doença, Liang e colaboradores, observaram o aumento de linfócitos Th1 e Th17 e redução significativa das células T reguladoras<sup>38</sup>. Inomata e Sakamoto observaram em olhos com SGF, infiltração linfocitária com notável desaparecimento dos melanócitos, evidenciando atividade inflamatória na fase de convalescência da doença<sup>39</sup>. Portanto, todos esses achados demonstram que o processo imunológico mediado por células T contra melanócitos que expressam MHC de classe II desempenham um papel chave na etiopatogenia da DVKH.

Os antígenos leucocitários humanos (*human leukocyte antigen*) são descritos em diferentes grupos étnicos na associação com a DVKH, indicando a presença de um componente genético de susceptibilidade. Dentre os antígenos HLA, o alelo HLA-DRB1\*0405 tem sido predominante em diversas populações, incluindo na população brasileira<sup>40</sup>. Além disso, diversos estudos têm sugerido a associação genética não somente relacionada ao HLA, na patogênese da DVKH, mas também de genes produtores de interleucinas, fator H do complemento, fator de inibição da migração de macrófagos, dentre outros<sup>41</sup>.

### 3.1.3 EPIDEMIOLOGIA

A DVKH é uma importante causa de uveíte não-infecciosa e sua prevalência varia pelo mundo, apresentando maior frequência de acometimento em indivíduos melanodérmicos asiáticos e hispânicos, sendo infrequente entre indivíduos de descendência africana. As mulheres são mais comumente acometidas do que os homens, apresentando o início da doença nas segunda e quinta décadas de vida. Entretanto, crianças e idosos também podem ser acometidos<sup>42</sup>.

A literatura mostra que a prevalência da doença varia em diferentes países. A DVKH corresponde a 7 e 10,1% do total das uveítes no Japão<sup>43,44</sup>, a 15,9% dentre as panuveítes na China<sup>45</sup>, a 16 a 22,4% dentre todas as uveítes na Tailândia<sup>46,47</sup>, a 19,4%

na Arábia Saudita <sup>48</sup> e a 12,3% dentre as uveítes não-infecciosas no Iraque <sup>49</sup>. Nos Estados Unidos da América, a DVKH corresponde entre 0,9 e 3,7% de todas as uveítes <sup>50,51</sup>. A DVKH é também causa comum de panuveíte na América do Sul, correspondendo entre 2,5% e 13% dentre as uveítes dos centros terciários do Brasil <sup>52-54</sup>. No Serviço de Uveítes do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, (BR), a prevalência da DVKH foi 13% em levantamento realizado entre período de fevereiro e agosto de 2002, sendo a primeira causa de uveíte não infecciosa <sup>54</sup>.

### 3.1.4 CURSO CLÍNICO DA DOENÇA

O curso clínico da DVKH segue quatro estágios, ou fases: prodrômico, uveítica aguda, convalescente e crônica recorrente. O estágio prodrômico tem duração de alguns dias a poucas semanas e se caracteriza pelos sintomas semelhantes a doenças virais com febre e náuseas. Os sintomas neurológicos manifestam-se nessa fase por meio de cefaleia, meningismo, vertigem e/ou distúrbios auditivos. O líquido cefalorraquidiano pode revelar pleocitose em 80% dos casos dentro de uma semana após o início da doença. Em poucos dias, inicia-se a fase uveítica aguda, caracterizada por uveíte aguda, bilateral, geralmente simétrica, difusa, descolamento de retina seroso (DRS), hiperemia e edema do disco óptico. A inflamação pode se estender em graus variados para o segmento anterior-<sup>3,4,55</sup>. A coroide é difusamente infiltrada por agregados de linfócitos, macrófagos contendo pigmento, células epitelioides e células do EPR formando os nódulos de Dalen-Fuchs <sup>56</sup>.

Após semanas a meses, pode ocorrer despigmentação do tegumento e da coroide, caracterizando a fase de convalescência. Dentre os achados dessa fase estão: vitiligo, alopecia, poliose, despigmentação perilimbar (Sinal de Sugiura) e a despigmentação difusa da coroide, caracterizando o SGF <sup>3,4,55</sup>. A fase crônica recorrente se desenvolve entre 6 e 9 meses após o início da doença. Em um estudo de coorte retrospectiva, que incluiu 29 pacientes com DVKH acompanhados no HCFMUSP, no período entre 1997 e 2013, observou-se que a despeito do tratamento inicial com corticosteroide em altas doses, dentro de 30 dias do início da doença e uma redução gradual da droga, 79% dos pacientes progrediram para doença crônica recorrente, caracterizada, principalmente, por episódios recorrentes de uveíte anterior <sup>16</sup>. Uveíte posterior recorrente é raramente observada no exame clínico convencional



fundoscópico. As complicações nessa fase podem incluir catarata (10–42%), glaucoma (6–45%), fibrose sub-retiniana (8–40%) e membrana neovascular (9–14%)<sup>4</sup>.

Embora a DVKH seja classicamente descrita como uma doença em quatro fases, recentemente, o conceito de duas fases ou estágios: precoce (aguda) e tardia (crônica ou não aguda), tem sido difundido<sup>5–8,10</sup>. No estágio precoce, também chamado de agudo ou *initial-onset acute*, a doença é caracterizada pelos sinais e sintomas da fase prodrômica e uveítica. Já o estágio tardio, também chamado de subagudo, crônica ou crônico-recorrente, seria caracterizada pelos sinais e sintomas das fases de convalescência e crônica recorrente.

### 3.1.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da DVKH é essencialmente clínico, não havendo exame laboratorial, ou complementar que seja específico para o seu diagnóstico<sup>4</sup>.

Os Critérios Diagnósticos Revisados (*Revised diagnostic criteria for VKH disease* [RDC]) propostos pelo Comitê Internacional de Nomenclatura, em 2001, é o mais utilizados em publicações recentes, que reconhece as apresentações da doença em diferentes estágios, excluindo os pacientes com cirurgia intraocular prévia<sup>57</sup>. A DVKH é categorizada em completa, incompleta ou provável, com base na presença, ou não, de manifestações extraoculares (**Tabela 1**). Dois estudos nacionais demonstraram a aplicabilidade dos critérios diagnósticos revisados na nossa população<sup>58,59</sup>.

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos revisados da doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional <sup>57</sup>

- 
1. Ausência de história de trauma penetrante ocular ou cirurgia intraocular prévios ao início da uveíte.
  2. Ausência de evidências clínicas ou laboratoriais sugestivas de outras doenças oculares.
  3. Envolvimento ocular bilateral (a ou b devem estar presentes, dependendo do estágio da doença, quando o paciente for examinado):
    - a. Manifestações precoces da doença:
      - I. Evidência de coroidite difusa (com ou sem uveíte anterior, reação inflamatória vítrea ou hiperemia do disco óptico), que pode se manifestar como (A) áreas focais de líquido sub-retiniano, ou (B) descolamentos de retina exsudativos extensos.
      - II. Se achados fundoscópicos insuficientes, ambos devem estar presentes:
        - A. Angiografia com fluoresceína mostrando atraso focal na perfusão da coroide; múltiplas áreas de extravasamento (*pinpoints*); áreas placoides grandes de hiperfluorescência/acúmulo de fluido sub-retiniano e impregnação do nervo óptico;
        - B. Ultrassonografia revelando espessamento difuso da coroide sem evidência de esclerite posterior.
    - b. Manifestações tardias da doença:
      - I. História sugestiva da presença prévia dos achados precoces descritos no item 3a e tanto II quanto III ou múltiplos sinais de III descritos abaixo:
      - II. Despigmentação ocular: tanto (A) *sunset glow fundus* ou (B) sinal de Sugiura.
      - III. Outros sinais oculares incluindo: (A) cicatrizes coriorretinianas despigmentadas numulares, ou (B) grumos e/ou migração do epitélio pigmentado da retina, ou (C) uveíte anterior crônica ou recorrente.
  4. Achados neurológicos/auditivos (que podem resolver com a evolução da doença):
    - a. Meningismo (mal-estar, febre, cefaleia, náusea, dor abdominal, rigidez de nuca ou lombalgia, ou uma combinação destes fatores). Notar que a cefaleia, isoladamente, não é suficiente para preencher a definição de meningismo.
    - b. Zumbido
    - c. Pleocitose no líquido cefalorraquidiano
  5. Manifestações cutâneas (não precedendo o início da doença ocular ou as manifestações do sistema nervoso central):
    - a. Alopecia, ou
    - b. Poliose, ou
    - c. Vitiligo.

**DVKH completa:** os critérios de 1 a 5 devem estar presentes

**DVKH incompleta:** os critérios de 1 a 3 e tanto 4, ou 5 devem estar presentes

**DVKH provável (doença ocular isolada):** os critérios de 1 a 3 devem estar presentes

---

Com o intuito de aprimorar o diagnóstico da DVKH, melhor discriminando-a de outras causas de panuveíte, o *The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group* publicou, neste ano, novos critérios de classificação da DVKH. O estudo utilizou o recurso de *machine learning* para validar e diferenciar a DVKH de outras causas de panuveíte, reduzindo as taxas de erros de classificação, dividindo a doença em dois estágios: precoce e tardio, melhorando o desempenho diagnóstico na prática clínica e na pesquisa (**Tabelas 2 e 3**) <sup>8</sup>.

**Tabela 2** – Critérios de classificação para estágio precoce da doença de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>8</sup>

| <b>Critérios (O diagnóstico requer #1 ou #2 e #3)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Evidência da doença de Harada</b></p> <p>a. Descolamento de retina seroso (exsudativo) E (b. e/ou c.)</p> <p>b. Aparência multiloculada na angiofluoresceinografia</p> <p>OU</p> <p>c. Septos na tomografia de coerência óptica</p> <p>OU</p> <p><b>2. Panuveíte<sup>a</sup> com <math>\geq 2</math> dos seguintes sinais ou sintomas neurológicos<sup>b</sup></b></p> <p>a. Cefaleia OU</p> <p>b. Tinnitus OU</p> <p>c. Disacusia OU</p> <p>d. Meningismo OU</p> <p>E. Pleocitose no líquido</p> <p>E</p> <p><b>3. Ausência de história de trauma ocular penetrante ou cirurgia vítreo-retiniana antes do início da doença</b></p> <p>Exclusão:</p> <p>1. Sorologia reagente para sífilis por meio de um teste treponêmico</p> <p>2. Evidência de sarcoidose (adenopatia hilar bilateral na imagem do tórax ou biópsia de tecido demonstrando granuloma não caseoso)</p> |

<sup>a</sup>Uveíte deve ter evidência de envolvimento coroidal no exame clínico, na angiografia com fluoresceína, na angiografia com indocianina verde, ou tomografia de coerência óptica, incluindo o enhanced depth imaging (EDI) da coróide

<sup>b</sup>O início dos sinais e sintomas neurológicos e o início da uveíte deve ocorrer dentro de 4 semanas entre um e o outro

**Tabela 3** - Critérios de classificação para estágio tardio da Doença de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>8</sup>

| <b>Critérios</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. História de estágio precoce da doença de Vogt-Koyanagi-Harada</p> <p>E (#2 e/ou #3)</p> <p>2. <i>Sunset glow fundus</i></p> <p>OU</p> <p>3. Uveíte<sup>a</sup> E <math>\geq 1</math> dos achados tegumentares</p> <p>a. Vitiligo OU</p> <p>b. Poliose OU</p> <p>c. Alopecia</p> <p>Exclusão:</p> <p>1. Sorologia reagente para sífilis por meio de um teste treponêmico</p> <p>2. Evidência de sarcoidose (adenopatia hilar bilateral na imagem do tórax ou biópsia de tecido demonstrando granuloma não caseoso)</p> |

<sup>a</sup>Uveíte deve ser: (1) anterior e crônica; (2) anterior e intermediária; ou (3) panuveíte com coroidite multifocal (nódulos de Dalen Fuchs- *like*)

### 3.1.6 TRATAMENTO

O tratamento precoce e agressivo com corticoterapia sistêmica em altas doses é a base terapêutica da DVKH na fase uveítica aguda. O objetivo principal é controle da inflamação do estroma coroidal. O tratamento imediato e adequado na fase inicial pode reduzir as chances de evolução para o estágio tardio ou crônico recorrente <sup>60-62</sup>. O tratamento com corticosteroide pode ser realizado por via oral (1 a 1,5 mg/kg/dia) ou por via endovenosa (pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias) seguido de corticoide via oral com redução lenta e gradual da dose por um período mínimo de 6 meses <sup>63</sup>. Corticosteroides tópicos em combinação com midriáticos/ciclopégicos são utilizados para o tratamento da uveíte anterior <sup>3,7,9</sup>. O uso de imunossupressão sistêmica não esteroideal (IS) era classicamente indicado em casos refratários/intolerantes ao uso dos corticosteroides <sup>3,64</sup>. No entanto, com o melhor entendimento de que há atividade subclínica na coroide em olhos aparentemente quiescentes, alguns autores defendem que essa abordagem clássica da DVKH na fase aguda é inadequada para controle da inflamação da coroide. Segundo esses autores, sinais de doença crônica, como SGF, são considerados uma consequência do tratamento inadequado e vistos como um desfecho evitável em pacientes com DVKH caso haja a instituição de um tratamento mais agressivo na fase aguda <sup>6,12,14,16</sup>. Ademais, Sakata e colaboradores, em estudo retrospectivo, reportaram uma alta taxa de recorrência clínica nos pacientes com DVKH tratados com altas doses de corticosteroides administradas em até 30 dias do aparecimento dos sintomas e com redução lenta da dose. Na sua amostra, 79% dos pacientes progrediram para doença crônico-recorrente e 38% desenvolveram fibrose sub-retiniana <sup>16</sup>.

Além disso, sabe-se que a IS possui importante efeito poupador de corticoide, reduzindo diversos efeitos colaterais associados a corticoterapia prolongada e em altas doses <sup>10,12,32</sup>. Assim, a literatura recente preconiza o uso precoce de IS aliada à corticoterapia sistêmica em altas doses como tratamento a ser instituído em pacientes com DVKH na fase aguda, a fim de alcançar melhor controle da inflamação subclínica persistente da coroide, de reduzir complicações e recorrências, de melhorar os resultados visuais e de minimizar os efeitos adversos da corticoterapia <sup>12,13,15,65,66</sup>.

### 3.2 CONCEITO DE BIOMARCADOR

O termo “biomarcador” data de 1970, tendo sido usado pela primeira vez no título de um artigo de Rho e colaboradores: “*A search for porphyrin biomarkers in Nonesuch Shale and extraterrestrial samples*”<sup>67</sup>. O termo foi usado para indicar a presença de porfirina, uma classe de moléculas orgânicas, em material geológico. O uso clínico, mais antigo, do termo “biomarcador” data de 1977 em uma publicação intitulada: “*Beneficial and detrimental effects of therapy on immunity in breast cancer*”, em que o termo é utilizado para se referir aos marcadores biológicos de monitoramento em pacientes tratados de câncer de mama<sup>68</sup>.

Os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (*National Institutes of Health* [NIH]) definem como biomarcador: “uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos, ou respostas biológicas a uma exposição, ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas”<sup>69</sup>. Os biomarcadores podem incluir características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas. Aronson e colaboradores definem um biomarcador como uma observação biológica, que substitui e, idealmente, prevê um desfecho clinicamente relevante, ou resultado intermediário que é mais difícil de observar<sup>70</sup>.

Os biomarcadores podem ser usados para rastreamento, diagnóstico, caracterização e monitoramento de doenças; como indicadores de prognóstico; para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas individualizadas; para prever e tratar reações adversas a medicamentos; para identificar tipos de células, para estudos farmacodinâmicos e de resposta à dose<sup>69,70</sup>.

Para compreender o valor de um biomarcador é necessário conhecer a relação fisiopatológica entre o biomarcador e o desfecho clínico relevante. Bons biomarcadores devem ser mensuráveis com pouca, ou nenhuma variabilidade, assim como mudar, prontamente, e de forma confiável, em resposta às mudanças de uma condição clínica ou de mudanças terapêuticas. A utilização de biomarcadores clínicos é mais fácil e menos cara do que a medição direta do desfecho clínico final e, geralmente, são medidos em um intervalo de tempo mais curto<sup>70</sup>.

### 3.2.1 TIPOS DE BIOMARCADOR

As categorias de biomarcadores incluem <sup>69</sup>:

- Biomarcador de suscetibilidade/risco;
- Biomarcador de diagnóstico;
- Biomarcador de monitoramento;
- Biomarcador prognóstico;
- Biomarcador preditivo;
- Biomarcador farmacodinâmico/resposta;
- Biomarcador de segurança.

#### 3.2.1.1 BIOMARCADOR DE SUSCEPTIBILIDADE/ RISCO

Define-se como um biomarcador que indica o potencial para o desenvolvimento de uma doença, ou condição médica em um indivíduo que, no momento, não apresenta doença clinicamente aparente, ou condição médica <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores de susceptibilidade/risco, são alguns exemplos:

- A identificação de mutações dos *Breast Cancer genes 1 e 2 (BRCA1/ 2)*, que pode ser usada como um biomarcador de susceptibilidade/risco para identificar indivíduos com predisposição para desenvolver câncer de mama <sup>71,72</sup>;
- O nível de proteína C reativa pode ser usado como um biomarcador de susceptibilidade/risco para identificar pacientes com maior probabilidade de incidência de doença coronariana <sup>73</sup>;
- O fator V Leiden pode ser usado como um biomarcador de susceptibilidade/risco para identificar indivíduos com uma predisposição para desenvolver trombose venosa profunda <sup>74</sup>.

#### 3.2.1.2 BIOMARCADOR DE DIAGNÓSTICO

Define-se como um biomarcador utilizado para detectar, ou confirmar a presença de uma doença, ou condição de interesse, ou identificar indivíduos com um subtipo da doença <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores de diagnóstico, são alguns exemplos:

- A quantificação da concentração do açúcar no sangue pela glicemia de jejum, ou pela hemoglobina A1c que pode ser usado como um biomarcador diagnóstico para identificar pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 <sup>75</sup>;

- A taxa de filtração glomerular pode ser usada como um biomarcador diagnóstico para identificar pacientes com doença renal crônica <sup>76</sup>.

### **3.2.1.3 BIOMARCADOR DE MONITORAMENTO**

Define-se como um biomarcador medido, repetidamente, com a finalidade de avaliar o estado de uma doença, ou condição médica, ou para evidências de exposição a (ou efeito de) um produto médico, ou agente ambiental <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores de monitoramento, são alguns exemplos:

- O antígeno prostático específico (PSA) que pode ser usado como um biomarcador de monitoramento ao avaliar o estadiamento do câncer de próstata (doença confinada ou disseminada) e, também, possíveis recidivas do câncer pós-tratamento <sup>77-79</sup>;
- O ácido ribonucleico do vírus da imunodeficiência humana pode ser usado como um biomarcador de monitoramento para medir e orientar o tratamento com terapia antirretroviral <sup>80</sup>.

### **3.2.1.4 BIOMARCADOR DE PROGNÓSTICO**

Define-se como um biomarcador usado para identificar a probabilidade de um evento clínico, recorrência, ou progressão da doença em pacientes que têm a doença, ou condição médica de interesse <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores de prognóstico, são alguns exemplos:

- Durante o acompanhamento de pacientes com câncer de próstata, o aumento do PSA pode ser usado como um biomarcador de prognóstico para avaliar a probabilidade de progressão do câncer <sup>81</sup>;
- Na avaliação de mulheres com câncer de mama, mutações dos genes BRCA1 / 2 podem ser usadas como biomarcadores de prognóstico da probabilidade de um segundo câncer de mama <sup>82</sup>.

### **3.2.1.5 BIOMARCADOR PREDITIVO**

Define-se como um biomarcador para identificar indivíduos que têm mais probabilidade do que indivíduos sem o biomarcador de experimentar um efeito favorável, ou desfavorável da exposição a um produto médico, ou agente ambiental <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores preditivos, são alguns exemplos:

- O genótipo, ou atividade da tiopurina metiltransferase pode ser usado como um biomarcador ao avaliar pacientes que podem ser tratados com 6-mercaptopurina, ou azatioprina, identificando aqueles indivíduos com risco de toxicidade grave devido a altas concentrações dessas drogas <sup>83</sup>;
- Alelo do antígeno leucocitário humano (HLA) –B\*5701 pode ser usado para avaliar pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) antes do tratamento com Abacavir, identificando pacientes com risco de reações cutâneas graves <sup>84,85</sup>.

### **3.2.1.6 BIOMARCADOR FARMACODINÂMICO/RESPOSTA**

Define-se como um biomarcador utilizado para mostrar que uma resposta biológica ocorreu em um indivíduo que foi exposto a um produto médico, ou agente ambiental <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores farmacodinâmico/resposta, são alguns exemplos:

- A aferição da pressão arterial que pode ser utilizada como um biomarcador ao avaliar pacientes com hipertensão arterial sistêmica e a resposta a um agente anti-hipertensivo, ou restrição de sódio <sup>86</sup>;
- A razão normalizada internacional pode ser usada como um biomarcador ao avaliar a resposta de um paciente ao tratamento com Varfarina <sup>87</sup>.

### **3.2.1.7 BIOMARCADOR DE SEGURANÇA**

Define-se como um biomarcador medido antes, ou depois de uma exposição a um produto médico, ou agente ambiental para indicar a probabilidade, presença, ou extensão da toxicidade como um efeito adverso <sup>69</sup>.

Dentre os biomarcadores de segurança, são alguns exemplos:

- A creatinina sérica que pode ser usada como um biomarcador ao avaliar pacientes em uso de drogas que afetam a função renal para monitorar a nefrotoxicidade <sup>88</sup>;
- As aminotransferases hepáticas e a bilirrubina podem ser usadas como biomarcadores de segurança ao avaliar o potencial de hepatotoxicidade <sup>89</sup>.

### **3.2.2 BIOMARCADORES EM OFTALMOLOGIA**

Nas doenças oculares, o biomarcador eficaz deve ser fácil de medir e/ou coletar do tecido-alvo de interesse. Em humanos, os fluidos e/ou tecidos na busca de



marcadores oculares facilmente acessíveis são as lágrimas e os tecidos da superfície ocular, como córnea e conjuntiva que fornecem informações sobre as doenças da superfície. Já o humor aquoso (HA) e o corpo vítreo são fluidos ideais na busca de marcadores para a avaliação de doenças do segmento anterior e/ou posterior, sendo o corpo vítreo de acesso mais difícil pela necessidade de procedimentos invasivos intraoculares <sup>90</sup>.

A *Tear Film and Ocular Surface Society* define o filme lacrimal estável para uma superfície ocular saudável como um fluido composto de três elementos principais: 1) uma camada de mucina; 2) uma camada aquosa lubrificante; 3) uma camada lipídica que evita a perda da camada aquosa <sup>91</sup>. O fluido lacrimal tem a vantagem de estar próximo ao local da doença na superfície ocular, o que o torna ideal para avaliar a sua composição para identificar biomarcadores em doenças da superfície ocular, como: doença do olho seco, conjuntivite vernal atópica, ceratoconjuntivite atópica, síndrome de Sjögren, disfunção meiboniana e doença do enxerto *versus* hospedeiro. São exemplos de biomarcadores moleculares, encontrados na lágrima, que podem diagnosticar a doença do olho seco: baixos níveis de lactoferrina <sup>92</sup> e altos níveis da metaloproteinase de matriz-9 <sup>93</sup>.

Na conjuntiva, um exemplo de biomarcador para doenças da superfície, é a expressão do antígeno leucocitário humano-DR (HLA-DR), uma glicoproteína, normalmente expressa nas células epiteliais conjuntivais, medido por análise de citometria de fluxo, que tem sido associada à doença do olho seco. O aumento da expressão de HLA-DR em pacientes com doença leve à grave mostrou-se um biomarcador sensível para monitorar a gravidade da doença <sup>94</sup>.

No HA, biomarcadores relacionados à patogênese do glaucoma têm sido descobertos e estudados. Esses biomarcadores representam uma oportunidade para monitorar a doença e nortear o desenvolvimento de novas terapias. A neuro-inflamação e as citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , foram implicadas como importantes fatores na gênese do glaucoma. Pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e glaucoma pseudoesfoliativo apresentam níveis aumentados de TNF- $\alpha$  quando comparados aos controles <sup>95</sup>. Em outras doenças oculares como a retinopatia diabética (RD), degeneração macular relacionada à idade (DMRI) <sup>96</sup> e não-oculares como o Alzheimer <sup>97</sup>, também tem se estudado a presença de biomarcadores no HA.

No vítreo, os biomarcadores moleculares mais estudados estão relacionados com marcadores angiogênicos e antiangiogênicos. Um exemplo importante é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), um fator angiogênico e vasopermeável identificado como um importante mediador fisiopatológico no desenvolvimento e manutenção da neovascularização intraocular observada em doenças que evoluem com neovascularização retiniana<sup>98</sup>. Além de se tornar o foco do paradigma de tratamento das doenças oculares neovasculares, investigadores também têm estudado os níveis de VEGF como indicadores de prognóstico e gravidade da doença, especialmente, na RD<sup>99,100</sup>.

Além dos biomarcadores moleculares, os marcadores de imagem também têm sido explorados em doenças oculares. Um exemplo de biomarcador na OCT é a desorganização das camadas retinianas internas (*Disorganization of Retinal Inner Layers* [DRIL]) em pacientes com edema macular diabético. Indivíduos diabéticos com DRIL apresentam função retiniana reduzida em comparação com aqueles sem DRIL, como pior sensibilidade ao contraste e piores valores dos parâmetros campimétricos<sup>101</sup>, assim como maior risco de evoluir com pior acuidade visual<sup>102</sup>.

Em DMRI, o estudo da razão de densidade óptica (*optical density ratio* [ODR]), calculada pela quantificação das imagens de OCT do fluido sub-retiniano, mostrou-se como potencial biomarcador prognóstico em indivíduos com a doença na forma neovascular e tratados com ranibizumabe<sup>103</sup>.

### 3.3 CONCEITOS DE IMAGEM QUANTITATIVA (IQ)

A imagem médica é cada vez mais usada para triagem, diagnóstico, prognóstico, avaliação da história natural da doença, ou monitoramento da eficácia terapêutica<sup>104</sup>. As vantagens do estudo, por meio da imagem, incluem: medições objetivas, avaliação *in vivo*, minimização de viés subjetivo e, em pesquisa clínica, a oportunidade da avaliação mascarada, padronizada e centralizada das imagens<sup>105</sup>.

Por outro lado, as limitações desta abordagem estão relacionadas ao acesso de tecnologias, à necessidade de padronização da aquisição, assim como a análise e interpretação das imagens. Apesar de protocolos de padronização para aquisição e análise das imagens médicas, na prática clínica, as imagens são habitualmente analisadas de modo subjetivo, dificultando a interpretação comparativa desses

resultados, com quantificação formal limitada e que pode impactar na capacidade de fornecimento da informação desejada <sup>104</sup>.

Em 2009, a Sociedade Americana de Radiologia desenvolveu uma definição de trabalho de imagem quantitativa: “A imagem quantitativa é a extração de recursos quantificáveis das imagens médicas para a avaliação do normal ou a gravidade, grau de mudança, ou estado de uma doença, lesão ou condição crônica em relação ao normal. A imagem quantitativa inclui o desenvolvimento, padronização e otimização de dados anatômicos, funcionais e protocolos de aquisição de imagens moleculares, análises de dados, métodos de exibição e estruturas de relatórios. Esses recursos permitem a validação de métricas, de forma precisa, obtidas de imagens médicas, com parâmetros anatômicos e fisiológicos relevantes, incluindo resposta ao tratamento, desfechos e o uso de tais métricas nas áreas de pesquisa e de cuidados com paciente” <sup>106</sup>.

Um biomarcador de IQ é, portanto, uma característica medida objetivamente, derivada de uma imagem médica, que pode ser correlacionada com parâmetros anatomicamente e fisiologicamente relevantes, incluindo a presença da doença, gravidade da doença, caracterização da doença (particularmente, em nível molecular), curso da doença previsto (tanto com e sem tratamento) e resposta ao tratamento.

Em uveítes, as medidas atuais da atividade da doença são, em sua maioria, baseadas em estimativas clínicas subjetivas. O desenvolvimento da IQ em uveítes é mais estabelecido com o uso da OCT. Diferentes abordagens de IQ têm sido desenvolvidas e validadas para parâmetros inflamatórios importantes, como células da câmara anterior <sup>107,108</sup>, opacidades vítreas <sup>109</sup>, extravasamento vascular retiniano <sup>110,111</sup> e infiltrados coriorretinianos <sup>112,113</sup>.

O desenvolvimento, validação e adoção de medidas sensíveis e discriminatórias da atividade da doença, por meio da IQ, é uma necessidade ainda não atendida e com potencial de transformar o atendimento e condução do paciente com uveíte <sup>114</sup>.

### **3.4 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT)**

A OCT representa um dos mais importantes avanços tecnológicos dos últimos anos. Utilizando a tecnologia de interferometria de baixa coerência, David Huang, em 1991 demonstrou que múltiplos A-scans poderiam ser exibidos como uma cor falsa ou imagem em escala de cinza (B-scan), apresentando as primeiras imagens de OCT na revista *Science* <sup>115</sup>. Este recurso foi empregado na formação de imagens da retina e do

nervo óptico em 1995, representando um grande impacto nos estudos das doenças que acometem estas estruturas <sup>116</sup>.

A OCT é, frequentemente, comparada ao ultrassom médico devido aos princípios de funcionamento semelhantes. Ambas as técnicas direcionam ondas para o tecido sob exame e a reflexão das ondas tem um tempo para cada estrutura analisada. O ultrassom utiliza ondas sonoras, enquanto a OCT se baseia na interferometria de baixa coerência para medir o atraso entre os pulsos de luz. O atraso é medido para revelar a profundidade em que ocorreu a reflexão. Trata-se de uma tecnologia de imagem não-invasiva, de alta resolução, baseada na interferência de sinais entre um objeto sob investigação e um sinal de referência <sup>116</sup>.

Existem três métodos da OCT principais: domínio do tempo (*time domain*; TD-) OCT, domínio espectral (*spectral domain*; SD-) OCT e, o mais recente, o *swept source* (SS-) OCT. O SD-OCT e o SS-OCT eliminam a necessidade de varredura profunda, que no TD-OCT é realizada, geralmente, por meios mecânicos <sup>116</sup>.

### 3.4.1 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM DVKH

A tomografia de coerência óptica de domínio espectral (*spectral domain* [- SD]) permitiu caracterizar em detalhes as alterações presentes na fase aguda, assim como na crônica e convalescente <sup>2,33,117-120</sup>. Além disso, a OCT com profundidade de imagem aprimorada (OCT-EDI) tornou-se essencial para avaliação da coroide, sobretudo quanto à sua espessura <sup>121</sup>.

Na fase aguda da DVKH, estudos com OCT com domínio de tempo (*time-domain*) e, posteriormente, com domínio espectral demonstraram que o DR seroso multifocal continha estruturas membranáceas e "espaços císticos" contínuos à zona elipsoide <sup>122</sup>. Em 2009, Ishihara e colaboradores introduziram o conceito de separação (*split*) dos fotorreceptores e a presença de líquido intrarretiniano em DVKH, demonstrados por análises de OCT-SD. Nesse estudo, os autores descreveram que a separação das camadas da retina foi visível acima da linha dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores, próximo a espaços cistoides que envolviam a fóvea, em nove dos 20 olhos examinados (45%) <sup>117</sup>. Em 2018, o conceito do *split* do fotorreceptor no descolamento exsudativo ganhou maior atenção, com uma publicação apresentando achados tomográficos e histológicos em um paciente com uveíte posterior por toxoplasmose <sup>123</sup>. Um pouco mais de uma década da publicação de Ishihara, Agarwal e colaboradores, em 2020, publicaram a frequência do descolamento bacilar em DVKH e

a evolução anatômica e funcional, diferenciando o descolamento bacilar do descolamento seroso<sup>28</sup>.

Todos estes achados anormais foram observados abaixo da linha que representa a membrana limitante externa, isto é, nos segmentos dos fotorreceptores. De Smet e Rao não concordaram com essa denominação de “espaços císticos”. Esses autores sugeriram que, patologicamente, essas alterações cistoides seriam atribuíveis à perda das estruturas de suporte da retina, particularmente, das células de Müller, o que sugeriria que a DVKH aguda seria caracterizada pelo desenvolvimento de espaços semelhantes a retinosquises, o que implicaria em uma perda visual irreversível<sup>124</sup>. Esses septos parecem ser constituídos por material inflamatório como fibrina, que adquire um aspecto granular até seu desaparecimento, em resposta ao tratamento com corticosteroide. Esses septos podem ser responsáveis pelo acúmulo de aspecto multilobulado de contraste observado na angiofluoresceinografia<sup>2</sup>.

Outros achados tomográficos descritos na fase aguda são edema intrarretiniano, ondulações, ou estriações da coróide (ondulações do epitélio pigmentado da retina [EPR])<sup>1</sup>, pontos hiperrefletivos da coróide, entre outros<sup>121,125–127</sup>. Vários destes parâmetros da OCT, na avaliação inicial, foram associados com pior prognóstico, a saber: área do fluido sub-retiniano, área do espaço cistoide<sup>128</sup> e ondulações do EPR<sup>1</sup>.

Chee e colaboradores utilizaram OCT EDI e/ou tomografia de coerência óptica com *swept-source* (SS-OCT) para avaliar pacientes na fase aguda da DVKH, nos primeiros 3 meses do início dos sintomas e concluíram que estes exames foram úteis no reconhecimento precoce da variante com edema predominantemente do disco óptico, que estava correlacionado com um pior prognóstico. Além disso, esses autores descreveram que uma espessura de retina central menor na primeira semana e uma medida de espessura de retina central persistentemente aumentada em 2 meses após o tratamento tinham relação com a evolução para a doença crônica recorrente<sup>129</sup>.

Na fase não aguda da DVKH, alterações da retina externa e do EPR foram observadas. Esses achados coincidiram com as alterações histopatológicas, tais como: alterações das células do EPR e danos às junções do segmento interno/externo dos fotorreceptores. Vasconcelos-Santos e colaboradores estudaram pacientes na fase não aguda da DVKH e o fundo em pôr do sol (do inglês *sunset glow fundus* [SGF]). A SD-OCT demonstrou arquitetura retiniana normal nas regiões de SGF; afinamento do complexo membrana de Bruch/EPR nas regiões de atrofia e espessamento nas regiões de cicatrizes pigmentadas<sup>33</sup>.

Na OCT-EDI, vários estudos demonstraram o espessamento difuso da coroide na fase uveítica aguda com progressivo retorno à normalidade como resposta ao tratamento sistêmico com corticosteroide <sup>26,130</sup>. A variação da espessura da coroide (EC) na fase não aguda da DVKH pode preceder, ou ser concomitante a uma reativação da doença <sup>131,132</sup>. O espessamento da coroide deve-se, sobretudo, às camadas de Sattler e Haller <sup>133</sup>.

A coroide é mais fina nos pacientes que se encontram na fase convalescente e também naqueles com despigmentação do fundo ou com doença de longa duração <sup>121,127,131,134</sup>. Esta diminuição da espessura da coroide medida pela OCT pode significar tanto a perda de melanócitos da coroide como a perda da coriocapilar <sup>135</sup>.

A resolução do fluido sub-retiniano e o retorno da medida da EC à normalidade correlacionam-se bem com as medidas da função visual, sugerindo que os exames de imagem de forma seriada possam auxiliar na redução gradual do corticosteroide sistêmico. Hirooka e colaboradores <sup>136</sup>, em um estudo retrospectivo, verificaram que uma coroide mais espessa, com uma semana de seguimento, em pacientes tratados com altas doses de corticosteroides, esteve relacionada com uma maior chance de desenvolvimento do SGF. Tais autores, inclusive, propõem o valor de 410 µm da EC, na primeira semana de tratamento, como um ponto de corte para uma intervenção mais agressiva aumentando a dose de corticosteroides, ou utilizando terapia imunossupressora (*immunosuppressive therapy* [IMT]), caso a medida da EC seja maior que esse valor.

Sakata e colaboradores, em um estudo prospectivo de 12 pacientes incluídos desde a fase aguda da DVKH, tratados com corticoterapia em altas doses, observaram que os pacientes que evoluíram com piora da função eletrorretinográfica pelo ERGct apresentaram uma maior espessura da coroide na região subfoveal no 1º mês de tratamento <sup>31</sup>. Balci e colaboradores, em um estudo piloto com dois pacientes, enfatizaram que a ICGA detecta mais precocemente e mais prontamente as recidivas do que a EDI-OCT <sup>137</sup>.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 PACIENTES

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em levantamento de dados e exames de imagem de 33 pacientes (66 olhos) com diagnóstico da doença de Vogt-Koyanagi-Harada atendidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, desde junho de 2011 até março de 2021. Os 33 pacientes apresentavam, no momento do diagnóstico, idade mediana de 33 anos (variação entre 15 e 67 anos), sendo 29 do sexo feminino (88%) e 4 do sexo masculino (12%); 16 indivíduos (49%) eram brancos, 14 pardos (42%), 2 pretos (6%) e 1 amarelo (3%). A **Tabela 4** apresenta os dados sociodemográficos dos pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 4** - Dados sociodemográficos dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                | N  | (%)     |
|------------------------------------------|----|---------|
| <b>Idade</b> , anos, mediana (intervalo) | 33 | (15-67) |
| <b>Sexo</b> , n (%)                      |    |         |
| Masculino                                | 4  | (12)    |
| Feminino                                 | 29 | (88)    |
| <b>Raça</b> ,                            |    |         |
| Branca                                   | 16 | (49)    |
| Parda                                    | 14 | (42)    |
| Preta                                    | 2  | (6)     |
| Amarela                                  | 1  | (3)     |

Para o diagnóstico, foram considerados os critérios diagnósticos revisados propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional, já expostos anteriormente<sup>57</sup>. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAAE: 29270620.7.0000.0068) e dispensada a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os **critérios de inclusão** foram pacientes com diagnóstico de DVKH em seguimento desde a fase aguda da doença, seguindo protocolos pré-definidos, com seguimento mínimo de 12 meses; avaliação sistemática clínica com imagens de análise multimodal adequadas para análise (SD-OCT, EDI-OCT, ICGA, AGF, AF e retinografia); dados de ERGct e tratamento.

Os **critérios de exclusão** foram pacientes com seguimento desde a fase aguda menor que 12 meses.

Cada achado na OCT, de cada período, até o primeiro ano de seguimento, foi confrontado com parâmetros de atividade inflamatória, tratamento, função visual e achados de análise multimodal.

#### 4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E MULTIMODAL

Os pacientes incluídos no estudo apresentavam dados da avaliação clínica sistemática contendo: acuidade visual corrigida (medida na tabela de Snellen convertida para escala logMAR), biomicroscopia de segmento anterior e de segmento posterior, tonometria de aplanção e oftalmoscopia binocular indireta. A quantificação da celularidade foi baseada nas Normas do Grupo de Trabalho para Padronização da Nomenclatura em Uveítes (*SUN Working Group*)<sup>138</sup>.

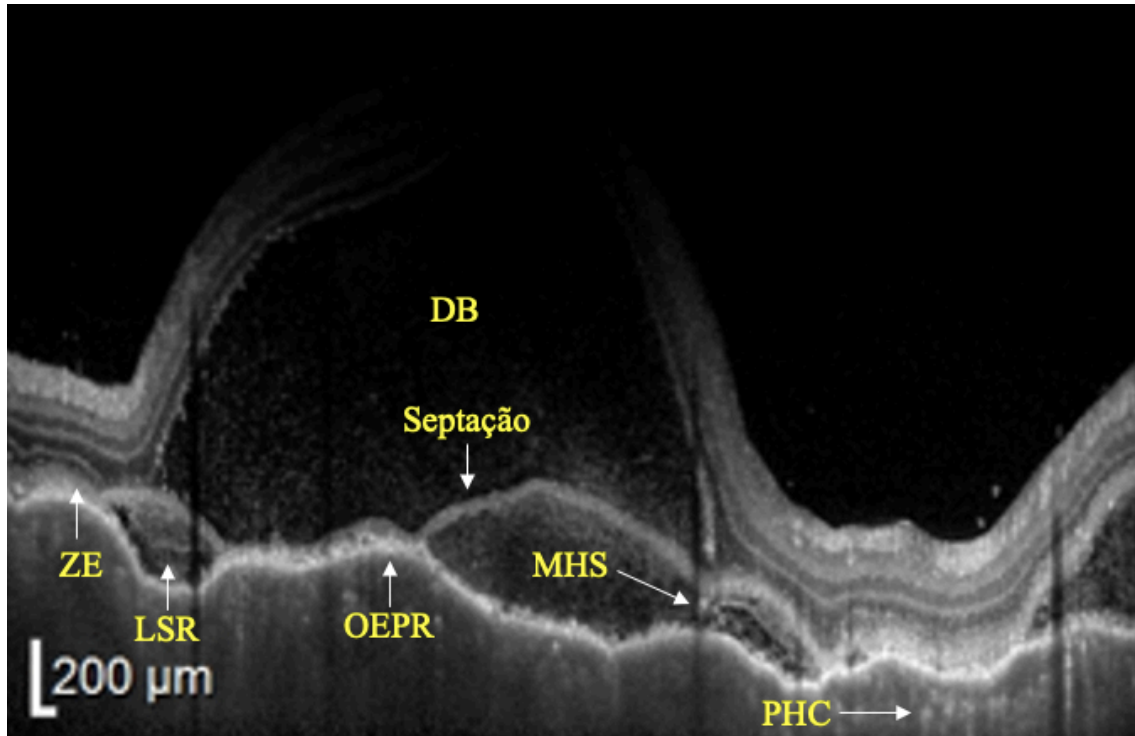
Os exames de avaliação multimodal foram realizados por tecnólogos treinados, seguindo padrões para a aquisição das imagens descritos a seguir. As OCTs foram feitas com o Spectralis HRA+OCT system® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). As imagens foram adquiridas utilizando o software *eye-tracking* para alinhamento automático dos olhos (TruTrack; Heidelberg Engineering). Para a análise de todos os achados, que serão descritos a seguir, foram utilizadas as imagens de SD-OCT de varredura única (*single scan*) horizontal e vertical, perpendiculares, centrada na fóvea, cobrindo a área de 30° e comprimento de 9 mm, que foram capturadas no diagnóstico (M0), primeiro mês (M1), terceiro mês (M3), sexto mês (M6), nono mês (M9) e primeiro ano (M12) de seguimento. Especificamente, nas reanálises do descolamento seroso e do descolamento bacilar foram incluídas as imagens com varredura de 25 *scans* horizontais (20° x 20°), em todos os momentos. Nos *scans* avaliados utilizou-se o sistema Heidelberg *Eye Explorer Software*, versão 1.6.2.0. (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). As imagens foram avaliadas no modo branco em preto (*white-on-black*). Os *scans* foram obtidos utilizando o sistema automatizado de filtragem ajustado em 25 (*automated averaging system*, ART 25), de modo a amplificar o sinal e reduzir os ruídos dentro do sistema.

Os marcos anatômicos e a nomenclatura das estruturas da OCT seguiram o consenso para a classificação das camadas da retina e da coroide proposto pelo *The IN-OCT Consensus*<sup>139</sup>.

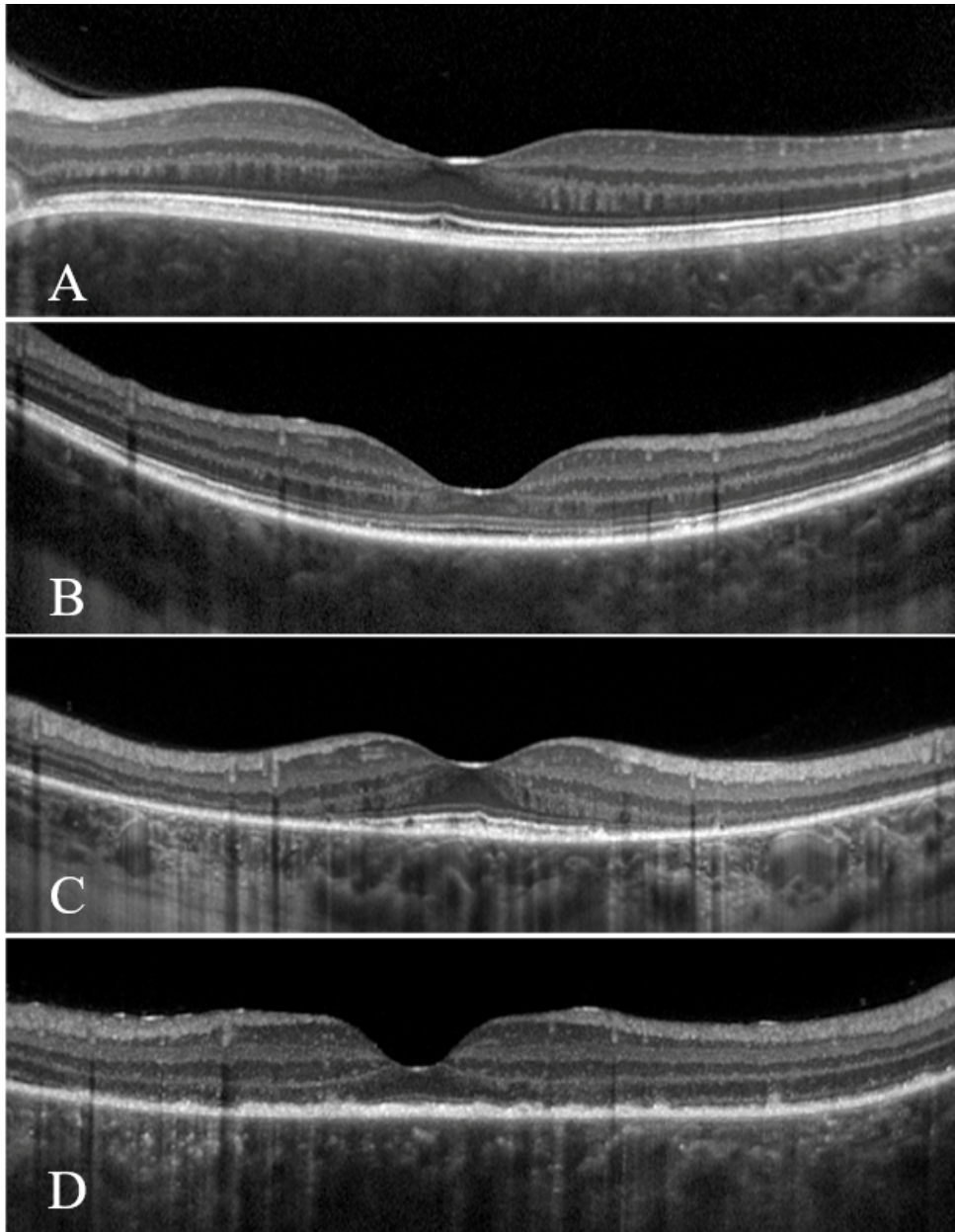


Três avaliadores com experiência em análise de OCT da retina (RFBGM, CGM e MG) realizaram as análises da morfologia macular dos 66 olhos, nos tempos descritos anteriormente. Ao longo de 4 anos, os avaliadores reuniram-se com a finalidade de definir e padronizar os parâmetros a serem estudados, realizar revisões da literatura, discutir pontos discordantes das análises individuais para consenso. As imagens para estudo foram extraídas do aparelho de OCT em formato digital *Joint Pictures Expert Group* (JPEG), separadas em pastas numeradas, sem identificação, gravadas e disponibilizadas em um dispositivo de armazenamento portátil para cada avaliador realizar as análises individualmente. Foram extraídas o total de 792 imagens e 22 imagens desconsideradas para análise, devido à baixa qualidade na aquisição.

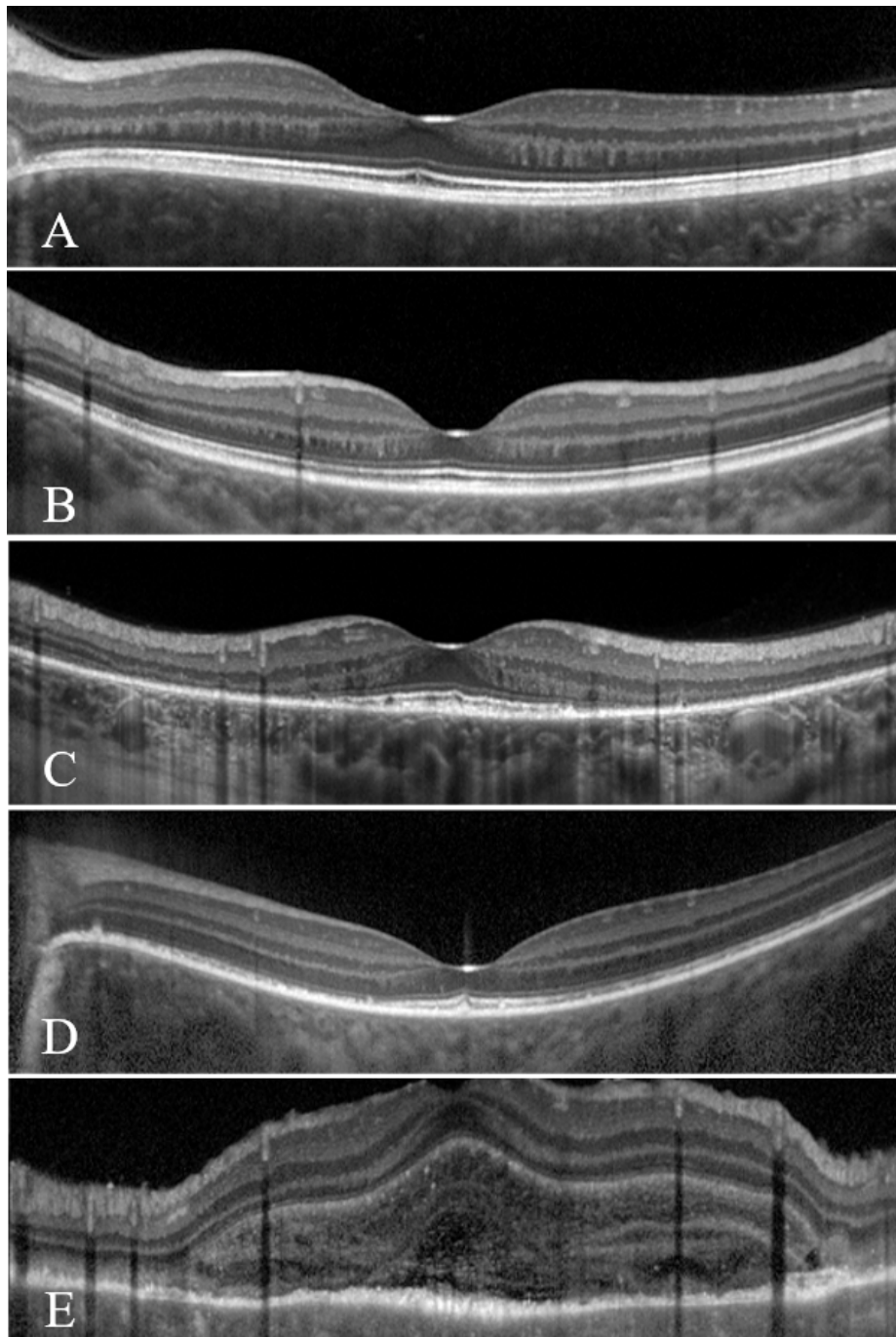
Em um primeiro momento (primeira leitura das imagens), as características definidas para análise da SD-OCT foram (**Figura 1**): **líquido sub-retiniano** (presente ou ausente); **septações** (presente ou ausente), que se caracterizam como espaços sub-retinianos divididos por estruturas membranáceas hiperrefletivas <sup>2</sup>; **descolamento bacilar** (presente/ausente), que se caracteriza como linha tênue hiperrefletiva, de refletividade contínua, prolongando-se com a zona elipsoide e não contígua à retina neurosensorial descolada <sup>123</sup>; **material hiperrefletivo sub-retiniano** (se sim, com característica: puntiforme/filiforme/concreção, ou ausente) <sup>140</sup>; **integridade da zona elipsoide** (intacta/ possivelmente intacta/ parcialmente intacta/ ausente) (**Figura 2**) <sup>141</sup>; **integridade da zona de interdigitação** (intacta/possivelmente intacta/ parcialmente intacta/ ausente/ indefinida) (**Figura 3**); **ondulações do EPR** (leve/ moderada/ grave) (**Figura 4**) <sup>1</sup> e **pontos hiperrefletivos da coroide** (presente, com aumento/ com diminuição /semelhante em relação ao exame anterior ou ausente) <sup>121</sup>. As leituras das imagens foram preenchidas em ficha específica (**Apêndices**). Nos casos de discordância total de algum parâmetro entre os avaliadores, a imagem era reanalisada conjuntamente e, definida a classificação por consenso.



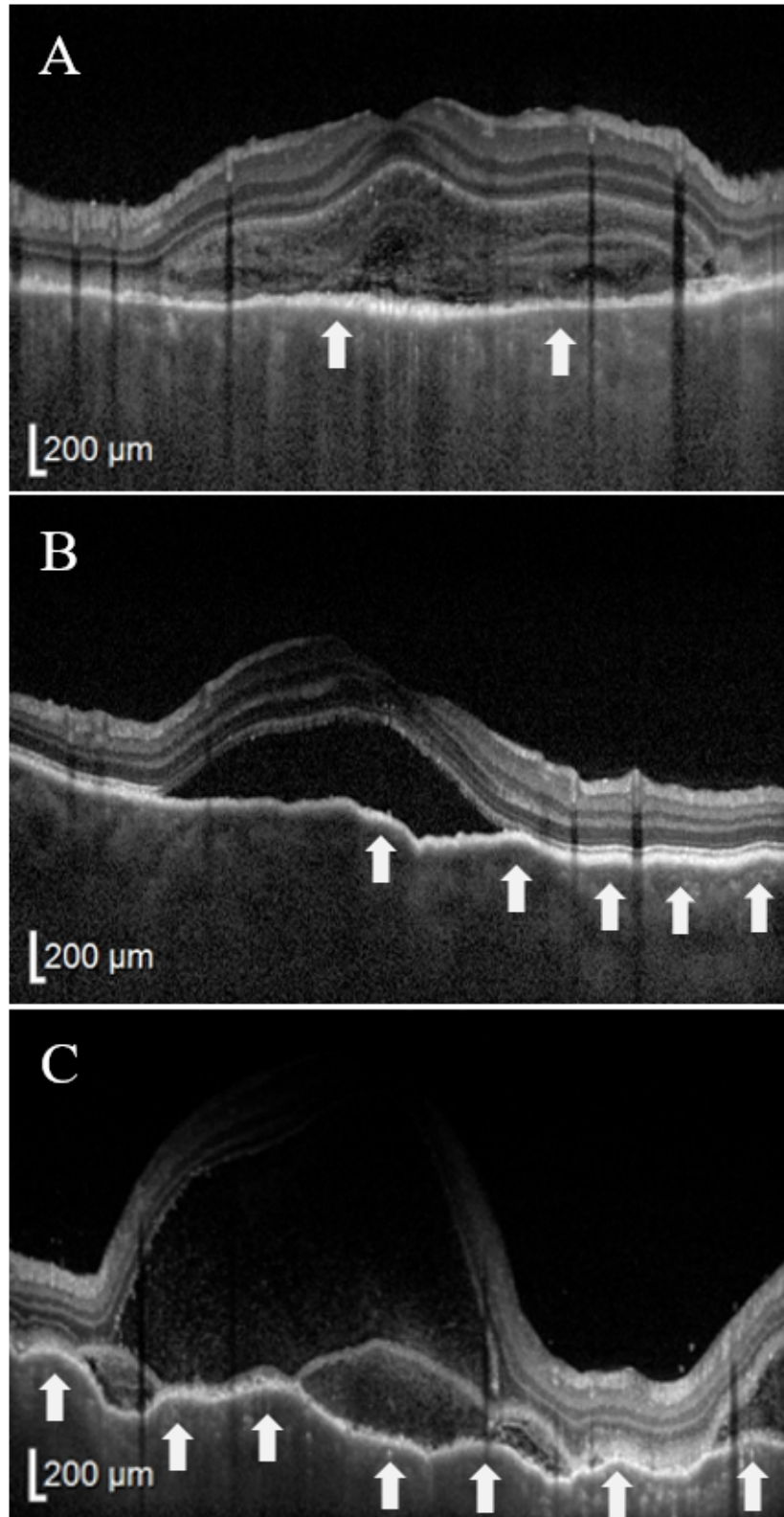
**Figura 1** – Tomografia de domínio espectral, *single scan* horizontal, centrada na fóvea, de um paciente com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase aguda (olho esquerdo do paciente nº 28, em M0), classificada pelos 3 avaliadores com presença de: líquido sub-retiniano (LSR), septação, descolamento bacilar (DB), material hiper-refletivo sub-retiniano (MHS) do tipo puntiforme e membranáceo, zona elipsoide (ZE) parcialmente intacta, zona de interdigitação (ZI) indefinida; ondulação do EPR (OEPR) grave e pontos hiper-refletivos da coróide (PHC).



**Figura 2** – Painel com tomografias de coerência óptica (OCT), *single scan* horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações propostas da zona elipsoide: (A) com refletividade normal e linha contínua, classificada como “intacta”; (B) com refletividade diminuída na porção foveal, mas com linha contínua, classificada como “possivelmente intacta”; (C) presente apenas na região foveal, classificada como “parcialmente intacta” e (D) não visualizada em toda a extensão da varredura e classificada como “ausente”.



**Figura 3** - Painel com tomografias de coerência óptica (OCT), *single scan* horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações propostas da zona de interdigitação: (A) com refletividade normal e linha contínua, classificada como “intacta”; (B) com refletividade diminuída na porção foveal, mas com linha contínua, classificada como “possivelmente intacta”; (C) presente apenas na região foveal, classificada como “parcialmente intacta”; (D) ausência de elementos que dificultassem a visualização e não visualizada em toda a extensão da varredura, classificada como “ausente” e, (E) presença de elementos que dificultam a visualização (descolamento seroso, material hiper-refletivo sub-retiniano) e não visualizada em toda a extensão da varredura, classificada como “indefinida”.



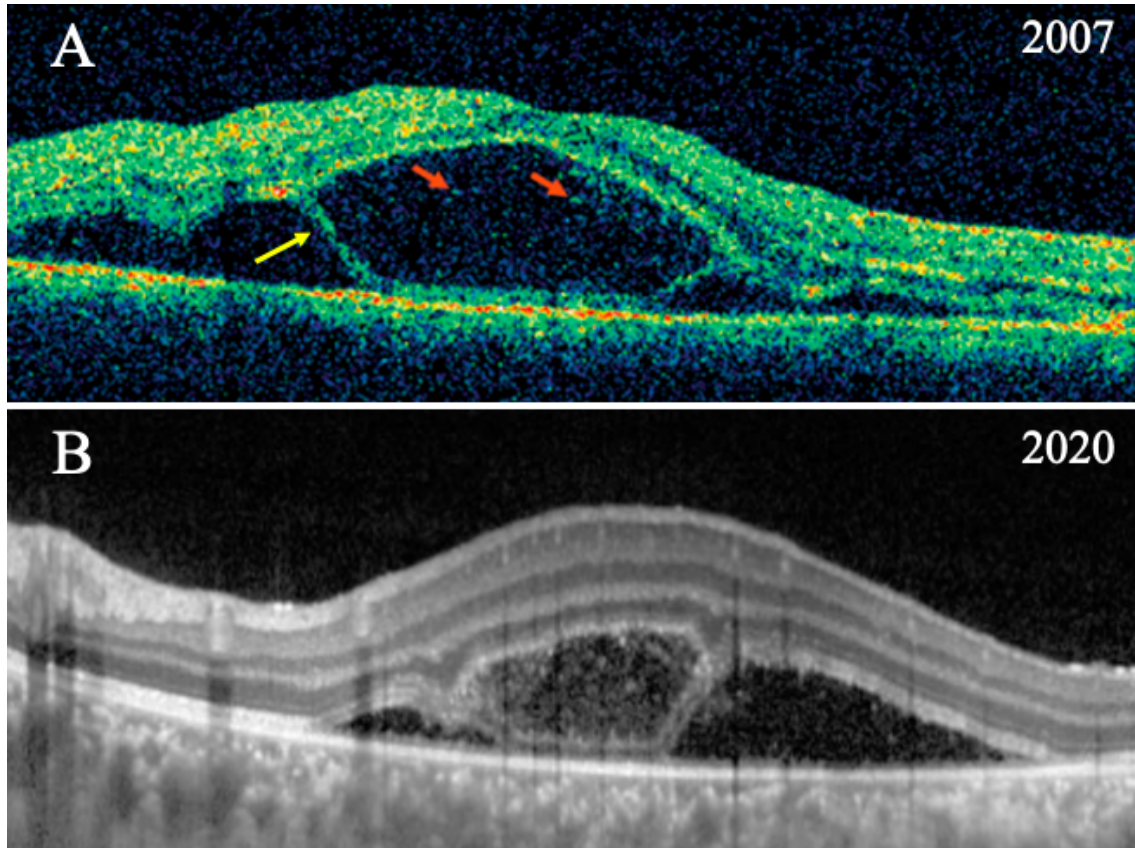
**Figura 4** - Painele com tomografias de coerência óptica (OCT), single scan horizontal centrados na fóvea, mostrando as classificações das ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR) que foi realizada no M0, de acordo com graduação proposta por Hashizume e colaboradores: (A) Leve; (B) Moderada e (C) Grave. As setas brancas mostram as ondulações do EPR, que aumentam em quantidade e amplitude, de acordo com a gravidade.

Após a primeira leitura das imagens, alguns aspectos foram revistos: a análise da presença do líquido sub-retiniano era genérica e, então, definiu-se **descolamento seroso** (acometimento de toda a retina neurosensorial) e **descolamento bacilar** (descolamento com o *split* ou cisão do fotorreceptor); os conceitos de septação descrito por Yamaguchi em 2007<sup>2</sup> e de material sub-retiniano hiper-refletivo do tipo “membranáceo” descrito por Bae em 2016<sup>140</sup> foram reinterpretados como descolamento bacilar, de acordo com a descrição publicada por Agarwal em 2020 em uma casuística de pacientes com DVKH (**Figuras 5 e 6**)<sup>28</sup>; a análise do material hiper-refletivo sub-retiniano seria melhor representada pelo método objetivo de quantificação da imagem, medida em pixels; a classificação da zona elipsoide e de interdigitação em grupos menores melhoraria a significância e consistência da análise com a formação de agrupamentos maiores. Neste caso, as imagens classificadas como “intacta” e “possivelmente intacta” foram agrupadas como grupo “intacta” e as imagens classificadas como “ausente” e “indefinida” foram agrupadas como grupo “ausente”. Portanto, ficaram 3 grupos formados: intacta, parcialmente intacta e ausente<sup>142</sup>; são poucos os estudos dos cistos intra-retinianos na DVKH, mas foi um achado durante a primeira análise, que consideramos importante ser valorizado (**Figura 7**) e, por fim, a análise comparativa dos pontos hiper-refletivos da coroide era difícil e pouco reprodutível, sendo então, excluída da análise.

Em meados de novembro/2022, com início da colaboração de Dr Emmett T. Cunningham, alguns parâmetros foram revistos, a saber, **descolamento seroso**, **descolamento bacilar** e introduzido o termo **material sub-retiniano indefinido**, este que se caracterizava como qualquer conteúdo hiperrefletivo no espaço sub-retiniano de etiologia indefinida. Naquele momento, as imagens com varredura de 25 *scans* horizontais (20° x 20°) foram analisadas **em conjunto** (os três avaliadores [RFBGM, CGM e MG] e Dr. Emmett T. Cunningham), especificamente, para a leitura dos achados tomográficos de **descolamento seroso** e **descolamento bacilar**, em todos os momentos do primeiro ano de doença. Desta forma, os parâmetros tomográficos incluídos na análise estatística **final** foram: **descolamento seroso**, **descolamento bacilar**, **cistos intrarretinianos**, **material sub-retiniano indefinido**, **integridade da zona elipsoide** e **integridade da zona de interdigitação**, **ondulações do EPR** (Tabela 5).

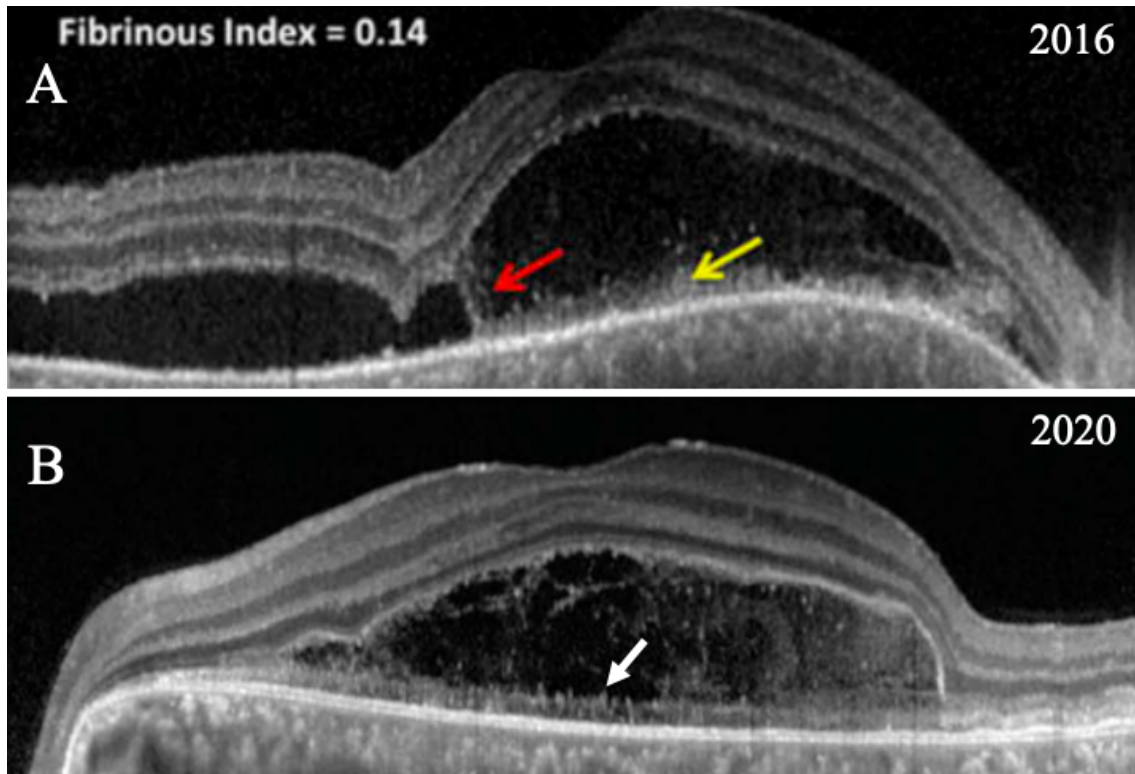
**Tabela 5** – Achados tomográficos analisados dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Achados tomográficos                  | Classificação                                           | Definição                                                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descolamento seroso                   | Presente/ Ausente                                       | Espaço entre a retina neurosensorial e o epitélio pigmentado da retina (EPR)                |
| Descolamento bacilar                  | Presente/ Ausente                                       | Divisão do segmento interno do fotorreceptor, no nível da zona mioide <sup>123</sup>        |
| Cistos intrarretinianos               | Presente/ Ausente                                       | Espaços cistoides acometendo a retina neurosensorial acima da membrana limitante externa    |
| Material sub-retiniano indefinido     | Presente/ Ausente<br>Tipo: puntiforme ou não puntiforme | Conteúdo hiperrefletivo no espaço sub-retiniano, indefinido quanto à etiologia              |
| Integridade da zona elipsoide         | Intacta<br>Parcialmente intacta<br>Ausente              | Banda retiniana externa hiperrefletiva imediatamente posterior à membrana limitante externa |
| Integridade da zona de interdigitação | Intacta<br>Parcialmente intacta<br>Ausente              | Banda hiperrefletiva imediatamente posterior à zona elipsoide e anterior ao EPR             |
| Ondulações do EPR                     | Ausente ou leve<br>Moderada<br>Grave                    | Ondulações da linha hiperrefletiva correspondente ao EPR                                    |

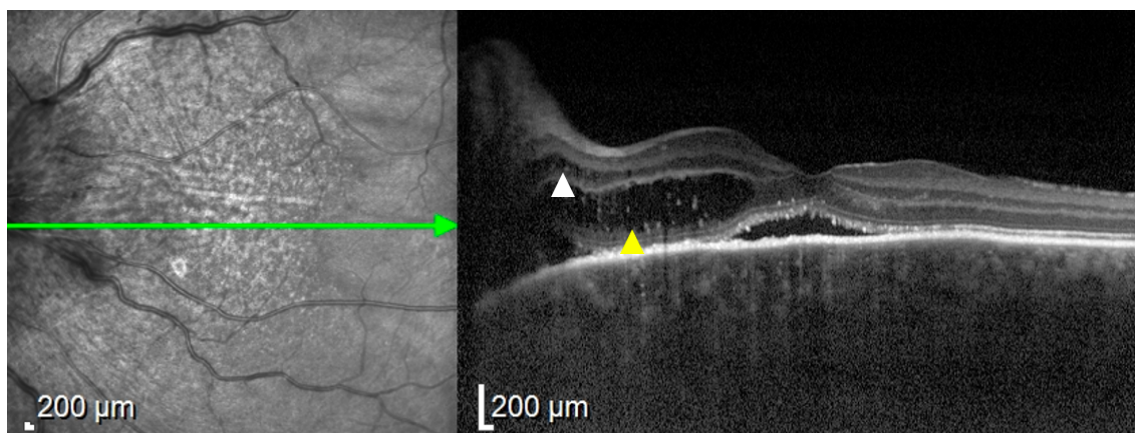


**Figura 5** – (A) Tomografia de coerência óptica *time domain* (TD-OCT), *single scan* horizontal centrado na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) publicada por Yamaguchi e colaboradores, em 2007, que mostra os septos sub-retinianos (seta amarela) e, segundo os autores, os septos seriam compostos por fibrina (pontos hiper-refletivos; seta vermelha), que desaparecem após tratamento com corticosteroide em altas doses. (B) Tomografia de coerência óptica *swept-source* (SS-OCT) publicado por Agarwal e colaboradores, em 2020, exemplificando a separação dos fotorreceptores, denominada de “descolamento bacilar” em um paciente na fase aguda da DVKH. Nota-se que o conceito morfológico na avaliação de imagens semelhantes mudou, em decorrência da melhor definição das estruturas retinianas na OCT.



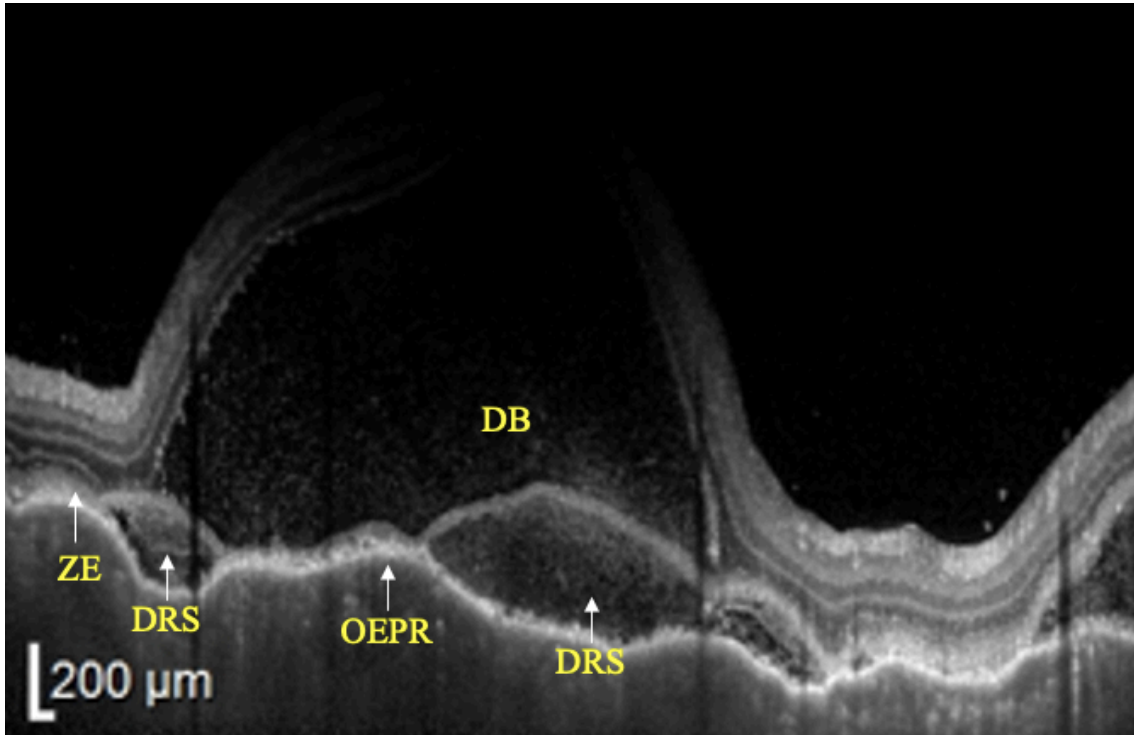


**Figura 6** – (A) Tomografia de coerência óptica de domínio espectral, *single scan* horizontal centrada na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) publicada por Bae e colaboradores, em 2016, que mostra o material hiper-refletivo sub-retiniano. Segundo os autores, o material seria constituído por fibrina e classificado como “membranáceo” (seta amarela), com formação de septo (seta vermelha). (B) Tomografia de coerência óptica *swept-source*, publicada por Agarwal e colaboradores, em 2020, exemplificando a separação dos fotorreceptores (seta branca), denominada de “descolamento bacilar” em um paciente na fase aguda da DVKH, em que o conteúdo interno seria composto por fibrina e restos de fotorreceptores.



**Figura 7**- Tomografia de coerência óptica de domínio espectral, *single scan* horizontal, centrada na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (olho esquerdo do paciente nº 5, em M0) com o achado de “cistos intrarretinianos” localizados na camada nuclear interna (cistos internos; cabeça de seta branca) e na camada nuclear externa (cistos externos; cabeça de seta amarela).

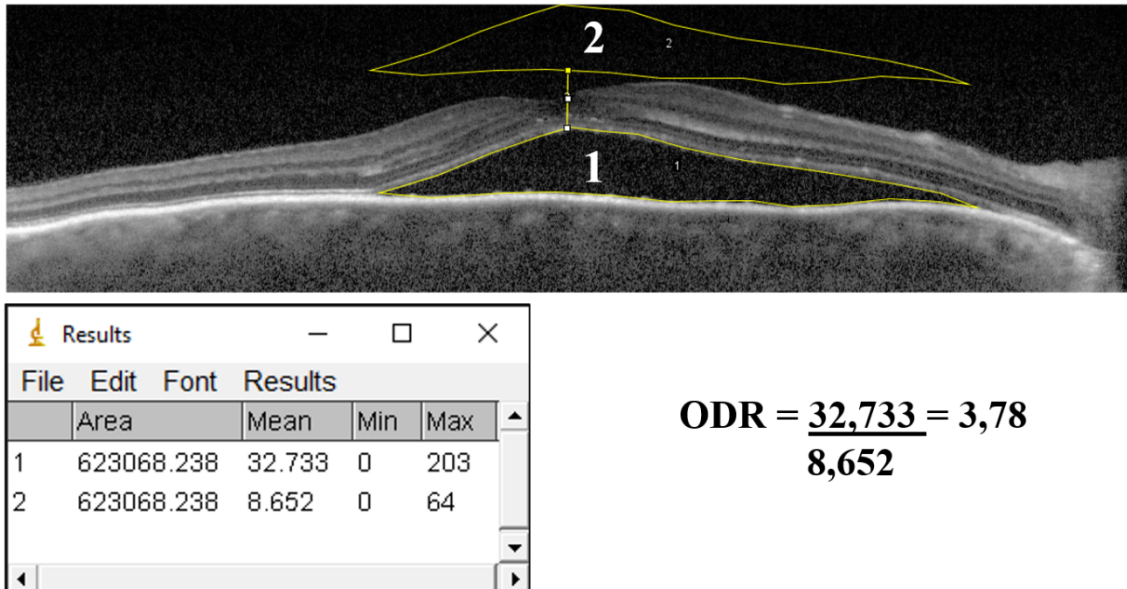
Foram feitas as releituras das tomografias considerando os parâmetros das referências atualizadas, como mostra a **Figura 8**.



**Figura 8** - Tomografia de domínio espectral, *single scan* horizontal, centrada na fóvea, de um paciente com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase aguda (olho esquerdo do paciente nº 28, em M0), reclassificada pelos 3 avaliadores, apresentando: descolamento retiniano seroso (DRS), descolamento bacilar (DB), zona elipsoide (ZE) parcialmente intacta, zona de interdigitação (ZI) ausente e ondulação do EPR (OEPR) grave.

As análises de quantificação de imagem foram realizadas com as tomografias do M0, SD-OCT de varredura única (*single scan*) horizontal, perpendicular, centrada na fóvea, cobrindo a área de 30° e comprimento de 9 mm, extraídas no formato *Tagged Image File Format* (TIFF), utilizando-se o software ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>); de domínio público, disponibilizado pelo *National Institutes of Health* (NIH), Bethesda, MD, USA; um software em JAVA para processamento de imagem. Usando a ferramenta de seleção manual, o valor médio de cinza dentro de cada seleção foi medido (intervalo entre 0 correspondendo ao preto puro e 255 correspondendo ao branco puro), sendo então, considerado como a **densidade óptica** (DO) em pixels. Para o cálculo da **razão de densidade óptica** (ODR) foram analisadas as densidades do **conteúdo sub-retiniano** e da área equivalente do **vítreo** acima (**Figura 9**)<sup>143</sup>. O **comprimento da linha do EPR** foi traçado manualmente e a mensuração realizada pelo software em

unidades de micrômetro ( $\mu\text{m}$ ). Para o cálculo da **área do descolamento** foi realizada a medida de todo o espaço sub-retiniano, compreendido entre o EPR e a porção externa da retina descolada, na unidade de micrômetro quadrado ( $\mu\text{m}^2$ ) (**Figura 9**).



**Figura 9** - Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), *single scan* horizontal centrado na fóvea, de um paciente na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH), em M0, com medidas da área do espaço sub-retiniano (1) e da área equivalente do vítreo acima (2) para obtenção da média em pixels e cálculo da razão de densidade óptica (ODR), por meio do software image J, proposto por Neudorfer e colaboradores (135).

Além disso, como análise secundária dos achados descritos anteriormente, foi realizada a medida da espessura da coroide subfoveal por meio da EDI-OCT entre os momentos M1 e M12, nas imagens *single scan* horizontal. Os limites considerados foram a linha do EPR na região subfoveal e a interface coroidoescleral.

Alterações do segmento posterior foram anotadas e documentadas com retinografias do M12, padronizadas, centralizadas na mácula, no disco óptico e abrangendo a média periferia ao fotografar o fundo nas quatro posições cardinais do olhar e nas quatro posições intermediárias. As retinografias foram realizadas com retinógrafo acoplado ao sistema de digitalização de fotografias (Retinógrafo, TRC 50-X, TOPCON Inc, Tóquio, Japão; sistema de digitalização Imagenet, 50X, Imagenet Systems, TOPCON Inc, Tóquio, Japão). Na análise das imagens foram observadas as alterações do EPR, como o acúmulo de pigmento, lesões numulares (presentes em ao menos três quadrantes), fibrose sub-retiniana, atrofia peripapilar (razão em relação ao disco óptico  $\geq 1$ ) e fundo em pôr do sol (SGF).

Os exames de ICGA e AGF foram realizados no oftalmoscópio confocal de varredura a *laser Spectralis HRA+OCT system*® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Foram analisados os exames contrastados realizados no diagnóstico (M0), no primeiro mês após o início do tratamento (M1) e no primeiro ano (M12).

Os exames de ICGA avaliados apresentavam uma filmagem dos 20 segundos iniciais do pior olho, seguido das capturas de imagens centradas no polo posterior de ambos os olhos até 2 minutos. Após este período, as imagens capturadas eram da periferia, sendo a primeira imagem centrada no nervo óptico, seguida pelas quatro posições cardinais do olhar e quatro posições intermediárias. Esta sequência (polo posterior e periferias) foi repetida mais duas vezes, entre 5 e 10 minutos, e entre 10 e 15 minutos.

Os exames de AGF avaliados apresentavam uma filmagem dos 20 segundos iniciais do pior olho, seguido das capturas de imagens centradas na mácula de ambos os olhos até 2 minutos. A documentação da periferia foi a mesma sequência utilizada na ICGA, sendo realizadas, porém, somente duas séries da periferia. Imagens centradas na mácula de ambos os olhos foram capturadas aos 5, 10 e 15 minutos.

As alterações observadas na ICGA foram: borramento dos grandes vasos do estroma da coroide (*fuzzy vessels*); extravasamento a partir dos vasos estromais (hiperfluorescência difusa precoce ou *early diffuse hyperfluorescence*); pontos hipofluorescentes que se tornavam isofluorescentes ao longo do exame (*dark dots* [DD]) e hiperfluorescência do disco. A quantificação dos DD foi baseada na graduação inflamatória para uveítes (do inglês, ASUWOG ou *Angiography Scoring for Uveitis Working Group*) proposta por Herbort e colaboradores com algumas modificações. Por meio deste score, os DD foram quantificados em numerosos e esparsos<sup>144</sup>. Assim, se esparsos no polo posterior, atribuiu-se a pontuação 1 e, se numerosos, a pontuação 2. Já para os quatro quadrantes periféricos, atribuiu-se a pontuação 1 para cada quadrante, se os DD fossem esparsos; e pontuação 1,5, se os DD fossem numerosos, para cada quadrante. Desse modo, a pontuação máxima seria 8, considerando numerosos DD no polo posterior (pontuação 2) e em cada um dos quatro quadrantes (pontuação 1,5 + 1,5 + 1,5 + 1,5 = 6). Além disso, caso houvesse flutuação pequena do número dos DD, porém sem configurar mudança de pontuação, atribuiu-se uma pontuação 0,25 a mais ou a menos, dependendo da flutuação para menos ou para mais. Assim, a pontuação máxima seria 8,25.

As alterações observadas na AGF foram: hiperfluorescência do disco óptico; múltiplos pontos de extravasamento (*pinpoints*); acúmulo de fluoresceína (*pooling*); extravasamento macular; evidências de neovascularização, áreas de não-perfusão e extravasamento de contraste pelos vasos. A quantificação em escore também foi baseada na graduação inflamatória para uveítes (*Angiography Scoring for Uveitis Working Group*) proposta por Herbort e colaboradores <sup>144</sup>. As leituras dos exames contrastados foram realizadas em conjunto por 2 leitores (RFBGM e JHYT).

Os exames de ERGct foram realizados no sistema RETIport e cúpula de estimulação de Ganzfeld (RETIportsystem - Roland Consult, *Eletrophysiological Diagnostic Systems*, Brandenburgo, Alemanha). Aos 12 meses de seguimento, o exame foi considerado subnormal quando ao menos um parâmetro, considerando amplitudes dos valores escotópicos e fotópicos, potencial oscilatório e flicker, estava abaixo do percentil 5 em comparação com a base de dados normativa de indivíduos controle saudáveis, pareados por sexo e idade ao grupo do estudo.

#### 4.3 DEFINIÇÕES DE SINAIS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA CLÍNICA E SUBCLÍNICA

Os sinais inflamatórios clínicos e subclínicos foram avaliados para caracterizar o curso da DVKH após a fase aguda. Dentre os sinais clínicos de inflamação, após os três meses iniciais, foram considerados a presença de células na câmara anterior (CCA)  $\geq 1+$ , a presença de edema macular pela OCT ou AFG e a presença de membrana neovascular de coróide (NVC) em atividade. A NVC foi diagnosticada com base em achados de biomicroscopia de fundo (DR seroso com ou sem hemorragia), angiográficos (hiperfluorescência precoce com extravasamento tardio) e/ou tomográficos (área hiper-refletiva acima do EPR associada a fluido intrarretiniano, aumento da espessura da retina e/ou descolamento seroso da retina). Os sinais subclínicos de inflamação, após os seis meses iniciais, foram definidos como aqueles observados em exames de imagem de segmento posterior, com análise comparativa entre exames subsequentes. Os sinais subclínicos de inflamação considerados foram a presença de: hiperfluorescência do disco óptico e extravasamento perivascular na AFG; o valor do escore de DD conforme já descrito anteriormente e os episódios de aumento definidos como aumento maior ou igual a 0,5 entre dois exames consecutivos; o valor da EC subfoveal e os episódios de aumento definidos como aumento maior ou igual a 30% entre dois exames consecutivos.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com *software* comercial (SPSS, ver 12.0; SPSS, Chicago, IL). Além da estatística descritiva, utilizaram-se as equações de estimação generalizadas (EEG) e função de ligação identidade com matriz de correlações permutáveis entre os olhos, bem como as EEG com distribuição binomial e função de ligação logito e EEG com distribuição Poisson e função ligação identidade. Utilizou-se nível de significância de 0,05. O coeficiente Kappa foi utilizado para a avaliação do grau de concordância nos achados de descolamento seroso, descolamento bacilar, cistos intrarretinianos, integridade da zona elipsoide, integridade da zona de interdigitação e ondulações do EPR, visualizados, individualmente, por 3 avaliadores, na tomografia de coerência óptica. Para as análises de regressão logística utilizou-se o Teste de Wald, com nível de significância de 0,05.

#### 4.5 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição, em consoante à Declaração de Helsinki (**Apêndices**).

## 5 RESULTADOS

O tempo mediano de duração da doença foi de 85 meses (variação entre 45 e 139 meses). A forma da doença foi classificada como incompleta em 30 pacientes (91%), seguido da forma provável em três pacientes (9%) e nenhum paciente com a forma completa. A mediana da AV inicial foi 1,8 logMAR (variação 0 a 2,3 logMAR), sendo no primeiro mês após o início do tratamento 0,2 logMAR (variação 0 a 3 logMAR) e 0 logMAR (variação 0 a 0,7 logMAR) aos 12 meses. Entre o 3º e 12º mês de seguimento, reativação da uveíte anterior foi observada em 26 olhos (39%), com mediana de 0 reativações (variação 0 a 3 reativações). A mediana da espessura subfoveal da coroide reduziu de 459  $\mu\text{m}$  (variação 218 a 784  $\mu\text{m}$ ) no M1 para 341  $\mu\text{m}$  (variação 122 a 762  $\mu\text{m}$ ) no M12. Entre o 6º e 12º mês de seguimento, 17 olhos (26%) apresentaram episódios de aumento da espessura da coroide subfoveal maior que 30% em relação à espessura prévia. A autofluorescência em M1, por sua vez, apresentou 29 olhos (44%) classificados como grave, seguidos de 24 olhos (36%) como leve, conforme descrito por Morita e colaboradores<sup>27</sup>. Quarenta e sete olhos (76%) apresentaram o eletrorretinograma de campo total em M12 classificado como subnormal quando comparados ao grupo controle. A **Tabela 6** apresenta as características clínicas dos pacientes incluídos no estudo. A tabela das características clínicas, por olho, dos 33 pacientes encontra-se nos **Apêndices**.

**Tabela 6** – Características clínicas dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                                                          | N   | (%)         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|
| <b>Duração da doença, meses, mediana (intervalo)</b>                               | 85  | (45-139)    |
| <b>Forma da doença no diagnóstico</b>                                              |     |             |
| Provável                                                                           | 3   | (9)         |
| Incompleta                                                                         | 30  | (91)        |
| Completa                                                                           | 0   | (0)         |
| <b>Acuidade visual, logMAR, mediana (intervalo)</b>                                |     |             |
| M0                                                                                 | 1,8 | (0 – 2,3)   |
| M1                                                                                 | 0,2 | (0 – 3)     |
| M12                                                                                | 0   | (0 – 0,7)   |
| <b>Reativação da uveíte anterior entre M3 e M12, olhos (%)</b>                     |     |             |
| Sim                                                                                | 26  | (39)        |
| Não                                                                                | 40  | (61)        |
| <b>Número de reativações (uveíte anterior) entre M3 e M12, mediana (intervalo)</b> |     |             |
|                                                                                    | 0   | (0 – 3)     |
| <b>Espessura da coroide subfoveal, µm, mediana (intervalo)</b>                     |     |             |
| M1                                                                                 | 459 | (218 – 784) |
| M3                                                                                 | 350 | (205 – 981) |
| M6                                                                                 | 357 | (203 – 797) |
| M9                                                                                 | 357 | (163 – 650) |
| M12                                                                                | 341 | (122 – 762) |
| <b>Episódios de aumento da espessura da coroide entre M6 e M12, olhos (%)</b>      |     |             |
| Sim                                                                                | 17  | (26)        |
| Não                                                                                | 49  | (74)        |
| <b>Autofluorescência M1, olhos (%)</b>                                             |     |             |
| Leve                                                                               | 24  | (36)        |
| Intermediária                                                                      | 13  | (20)        |
| Grave                                                                              | 29  | (44)        |
| <b>Eletrorretinograma de campo total M12*, olhos (%)</b>                           |     |             |
| Normal                                                                             | 15  | (24)        |
| Subnormal                                                                          | 47  | (76)        |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M6: mês 6 de doença; M9: mês 9 de doença; M12: mês 12 de doença; \*O exame foi considerado subnormal quando ao menos um parâmetro (amplitudes dos valores escotópicos e fotópicos, potencial oscilatório e flicker) estava abaixo do percentil 5 em comparação com a base de dados normativa de indivíduos controle saudáveis, pareados por sexo e idade.

Quanto às características observadas nos exames com angiografia dos pacientes incluídos durante o 1º ano de seguimento, foi observada melhora gradual das alterações na angiofluoresceinografia (no mês de entrada escore 8 e no 12º mês, escore 2) e na angiografia com indocianina verde (no mês de entrada escore 11,5 e no 12º mês, escore 9) <sup>144</sup>. A pontuação isolada dos *dark dots* demonstrou pequena variação, sendo escore 8 (máximo) no mês de entrada e escore 7 no 12º mês. Durante o 1º ano de seguimento, foi



observada flutuação do escore dos *dark dots* em 47 olhos (71%). No mesmo período, o extravasamento perivascular foi observado em 39 olhos (9%), em sua maioria, isoladamente na periferia (35 olhos [90%]) e em ambas as fases, aguda e não aguda, em 20 olhos (51%). A **Tabela 7** apresenta as características angiográficas dos pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 7** – Características angiográficas dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                                                            | N    | (%)        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| <b>Escore angiográfico com fluoresceína, mediana (intervalo)</b>                     |      |            |
| M0                                                                                   | 8    | (0 – 13)   |
| M1                                                                                   | 3    | (0 – 7)    |
| M12                                                                                  | 2    | (0 – 14)   |
| <b>Escore angiográfico com indocianina verde, mediana (intervalo)</b>                |      |            |
| M0                                                                                   | 11,5 | (7 – 18)   |
| M1                                                                                   | 10   | (6 – 14)   |
| M12                                                                                  | 9    | (5,5 – 12) |
| <b>Escore de <i>dark dots</i>, mediana (intervalo)</b>                               |      |            |
| M0                                                                                   | 8    | (5 – 8)    |
| M1                                                                                   | 8    | (5 – 8)    |
| M12                                                                                  | 7    | (5 – 8)    |
| <b>Episódios de aumento do escore de <i>dark dots</i> entre M6 e M12, olhos (%)</b>  |      |            |
| Sim                                                                                  | 47   | (71)       |
| Não                                                                                  | 19   | (29)       |
| <b>Número de flutuações dos <i>dark dots</i> entre M6 e M12, mediana (intervalo)</b> |      |            |
|                                                                                      | 1    | (0 – 2)    |
| <b>Extravasamento perivascular até M12, olhos (%)</b>                                |      |            |
| Sim                                                                                  | 39   | (59)       |
| Não                                                                                  | 27   | (41)       |
| <b>Local do extravasamento perivascular até M12, olhos (%)</b>                       |      |            |
| Polo posterior isoladamente                                                          | 0    | (0)        |
| Periferia isoladamente                                                               | 35   | (90)       |
| Polo posterior e periferia                                                           | 4    | (10)       |
| <b>Período do extravasamento perivascular até M12, olhos (%)</b>                     |      |            |
| Fase aguda ( $\leq 6$ meses) isoladamente                                            | 5    | (13)       |
| Fase não aguda ( $> 6$ meses) isoladamente                                           | 14   | (36)       |
| Ambas as fases (aguda e não aguda)                                                   | 20   | (51)       |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M12: mês 12 de doença.

No 12º mês, 38 olhos (58%) apresentaram o fundo em pôr do sol. Em relação às demais características fundoscópicas, apresentadas na **Tabela 8**, na avaliação aos 12 meses de seguimento foram observados atrofia coriorretiniana, atrofia peripapilar e fibrose em 26 olhos (30%), 24 olhos (37%) e 20 olhos (30%), respectivamente.

**Tabela 8** – Características fundoscópicas aos 12 meses de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                                              | N  | (%)  |
|------------------------------------------------------------------------|----|------|
| <b>Sunset glow fundus M12, olhos (%)</b>                               |    |      |
| Sim                                                                    | 38 | (58) |
| Não                                                                    | 28 | (42) |
| <b>Atrofia coriorretiniana M12, olhos (%)</b>                          |    |      |
| Sim                                                                    | 26 | (39) |
| Não                                                                    | 40 | (61) |
| <b>Razão de atrofia peripapilar/disco óptico &gt; 1 M12, olhos (%)</b> |    |      |
| Sim                                                                    | 24 | (37) |
| Não                                                                    | 41 | (63) |
| <b>Fibrose M12, olhos (%)</b>                                          |    |      |
| Sim                                                                    | 20 | (30) |
| Não                                                                    | 46 | (70) |

M12: mês 12 de doença.

Quanto ao tratamento, a mediana de tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 21 dias (variação 3 a 67 dias). Todos os pacientes foram inicialmente tratados com pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia durante 3 dias) seguido de prednisona oral (1mg/kg/dia) com desmame lento e programado. A imunossupressão sistêmica (azatioprina 2mg/kg/dia) foi acrescentada durante o 1º ano de doença em 23 pacientes (70%). Onze pacientes (34%) receberam a prednisona e azatioprina em até 4 semanas (precoce). A **Tabela 9** apresenta os dados sobre o tratamento dos pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 9** - Dados sobre o tratamento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                                          | N  | (%)      |
|--------------------------------------------------------------------|----|----------|
| <b>Tempo após o início dos sintomas, dias, mediana (intervalo)</b> | 21 | (3 – 67) |
| <b>Esquema de tratamento sistêmico até o primeiro ano, n (%)</b>   |    |          |
| Corticosteroide isoladamente                                       | 10 | (30)     |
| Corticosteroide + IMT ≤ 4 semanas (precoce)                        | 11 | (34)     |
| Corticosteroide + IMT > 4 semanas (tardia)                         | 12 | (36)     |
| <b>Tempo de introdução do corticosteroide, n (%)</b>               |    |          |
| ≤ 14 dias                                                          | 12 | (36)     |
| Entre 15-30 dias                                                   | 11 | (34)     |
| > 30 dias                                                          | 10 | (30)     |

IMT: *Immunosuppressive therapy* (terapia imunossupressora)

Dentre as complicações, durante os 12 meses iniciais de seguimento, 17 olhos (26%) apresentaram catarata, definida como qualquer perda de sua transparência, sendo 15 olhos com opacidade subcapsular de 1+/5 e 2 olhos com opacidade nuclear de 2+/6 pela classificação de LOCS III <sup>145</sup>, 30 olhos (46%) apresentaram hipertensão ocular e, quatro olhos (6%) desenvolveram membrana neovascular. A **Tabela 10** apresenta os dados sobre as complicações oculares no primeiro ano de seguimento dos pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 10** – Complicações oculares durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Descrição                                      | N  | (%)  |
|------------------------------------------------|----|------|
| <b>Catarata até M12, olhos (%)</b>             |    |      |
| Sim                                            | 17 | (26) |
| Não                                            | 49 | (74) |
| <b>Hipertensão ocular até M12, olhos (%)</b>   |    |      |
| Sim                                            | 29 | (44) |
| Não                                            | 37 | (56) |
| <b>Membrana neovascular até M12, olhos (%)</b> |    |      |
| Sim                                            | 4  | (6)  |
| Não                                            | 62 | (94) |

M12: mês 12 de doença.

A análise da concordância interobservadores da primeira leitura, realizada por pares, para cada parâmetro tomográfico avaliado está representada na **Tabela 11**. Para o descolamento seroso, a concordância foi substancial para um par de leitores, mas suave para dois pares de leitores. A concordância foi substancial/perfeita para descolamento bacilar e ondulações de EPR. Para cistos intrarretinianos, a concordância foi substancial para dois pares de leitores e moderada para o 3º par de leitores; para integridade da ZE, a concordância foi substancial para um par de leitores e moderada para dois pares de leitores; e por fim, para integridade da ZI, a concordância foi moderada para dois pares de leitores e suave para o 3º par de leitores.

**Tabela 11** - Resultados de concordância da primeira análise (coeficiente Kappa e intervalo de confiança, IC) interobservadores, por pares, para cada parâmetro avaliado na tomografia de coerência óptica de 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda e incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Parâmetro                      | Interobservadores | Kappa | IC (95%)      | Concordância* |
|--------------------------------|-------------------|-------|---------------|---------------|
| <b>Descolamento seroso</b>     | A1 e A2           | 0,218 | 0,079 - 0,357 | Suave         |
|                                | A1 e A3           | 0,664 | 0,539 - 0,789 | Substancial   |
|                                | A2 e A3           | 0,332 | 0,126 - 0,538 | Suave         |
| <b>Descolamento bacilar</b>    | A1 e A2           | 0,686 | 0,596 - 0,776 | Substancial   |
|                                | A1 e A3           | 0,747 | 0,661 - 0,833 | Substancial   |
|                                | A2 e A3           | 0,858 | 0,795 - 0,921 | Perfeita      |
| <b>Cistos intrarretinianos</b> | A1 e A2           | 0,711 | 0,576 - 0,846 | Substancial   |
|                                | A1 e A3           | 0,769 | 0,644 - 0,894 | Substancial   |
|                                | A2 e A3           | 0,538 | 0,375 - 0,701 | Moderada      |
| <b>Integridade da ZE</b>       | A1 e A2           | 0,706 | 0,630 - 0,782 | Substancial   |
|                                | A1 e A3           | 0,576 | 0,505 - 0,647 | Moderada      |
|                                | A2 e A3           | 0,423 | 0,350 - 0,496 | Moderada      |
| <b>Integridade da ZI</b>       | A1 e A2           | 0,547 | 0,476 - 0,618 | Moderada      |
|                                | A1 e A3           | 0,545 | 0,472 - 0,618 | Moderada      |
|                                | A2 e A3           | 0,320 | 0,265 - 0,375 | Suave         |
| <b>Ondulações de EPR</b>       | A1 e A2           | 0,835 | 0,753 - 0,917 | Perfeita      |
|                                | A1 e A3           | 0,684 | 0,578 - 0,790 | Substancial   |
|                                | A2 e A3           | 0,659 | 0,549 - 0,769 | Substancial   |

ZE: zona elipsoide; ZI: zona de interdigitação; EPR: epitélio pigmentado da retina; \*Interpretação da concordância de acordo com os valores de Kappa por Landis & Koch: <0 sem concordância; 0 – 0,20 desprezível; 0,21 – 0,40 suave; 0,41 – 0,60 moderado; 0,61 – 0,80 substancial; 0,81 – 1,0 perfeito.

Nos próximos resultados, para o estudo do descolamento de retina seroso, do descolamento bacilar e material sub-retiniano indefinido, foram utilizados os dados da segunda leitura. A frequência dos achados tomográficos durante o primeiro ano mostrou, numa análise global, significância estatística entre os momentos para todos os parâmetros lidos, exceto para descolamento bacilar e cistos intrarretinianos, conforme descrito na **Tabela 12**.

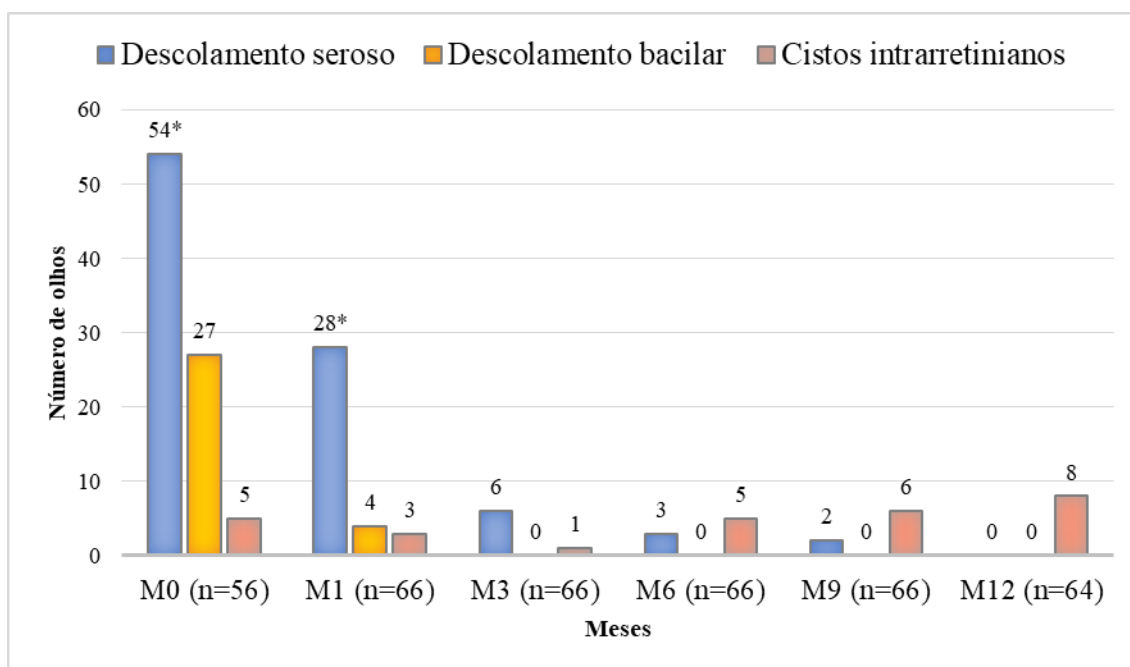
Nas **Figuras 10 a 13** estão detalhadas as diferenças significativas entre os momentos. As imagens com baixa qualidade e/ou por não preencherem os requisitos definidos para inclusão neste estudo foram excluídas; desta forma, em alguns momentos o número de olhos foi diferente do total de 66 olhos.

**Tabela 12** – Frequência dos achados tomográficos e suas classificações durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes (66 olhos) com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados desde a fase aguda e incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

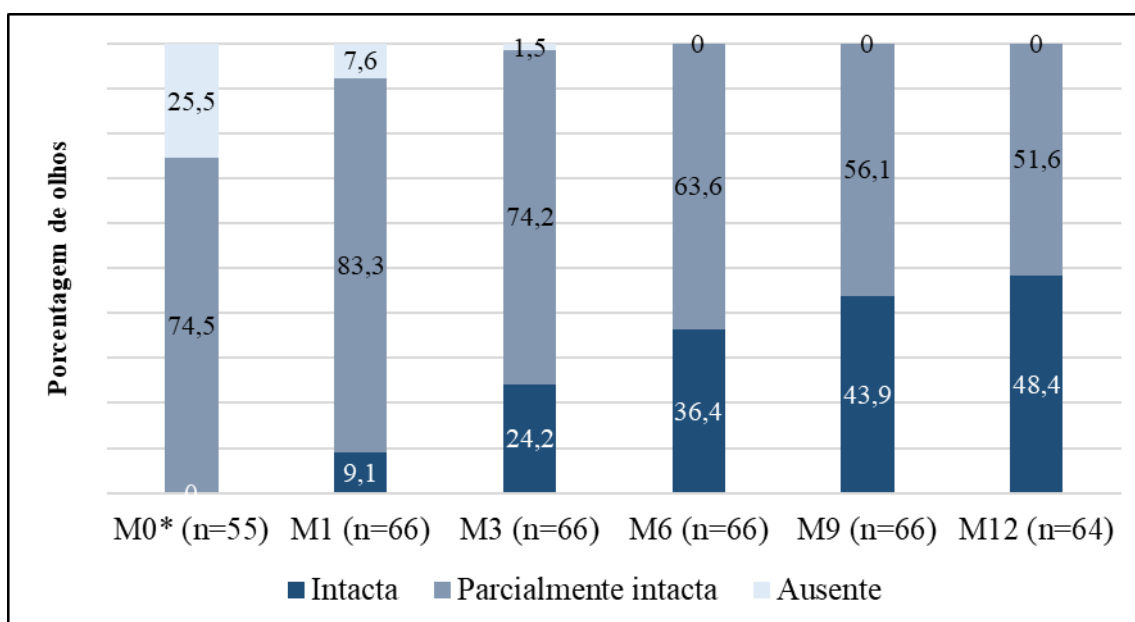
|                                                     | M0        | M1        | M3        | M6        | M9        | M12       | p                            |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|
| <b>Descolamento seroso, olhos (%)</b>               |           |           |           |           |           |           | <b>&lt;0,001*</b>            |
| Sim                                                 | 54 (96,4) | 28 (42,4) | 6 (9,1)   | 3 (4,5)   | 2 (3,0)   | 0 (0,0)   |                              |
| Não                                                 | 2 (3,6)   | 38 (57,6) | 60 (90,9) | 63 (95,5) | 64 (97,0) | 64 (100)  |                              |
| <b>Descolamento bacilar, olhos (%)</b>              |           |           |           |           |           |           | <b>NA</b>                    |
| Sim                                                 | 27 (48,2) | 4 (6,1)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   |                              |
| Não                                                 | 29 (51,8) | 62 (93,9) | 66 (100)  | 66 (100)  | 66 (100)  | 64 (100)  |                              |
| <b>Cistos intrarretinianos, olhos (%)</b>           |           |           |           |           |           |           | <b>0,3*</b>                  |
| Sim                                                 | 5 (8,9)   | 3 (4,5)   | 1 (1,5)   | 5 (7,6)   | 6 (9,1)   | 8 (12,5)  |                              |
| Não                                                 | 51 (91,1) | 63 (95,5) | 65 (98,5) | 61 (92,4) | 60 (90,9) | 56 (87,5) |                              |
| <b>Material sub-retiniano indefinido, olhos (%)</b> |           |           |           |           |           |           | <b>0,026*</b>                |
| Sim                                                 | 50 (89,3) | 56 (84,8) | 54 (81,8) | 53 (80,3) | 52 (78,8) | 46 (71,9) |                              |
| Não                                                 | 6 (10,7)  | 10 (15,2) | 12 (18,2) | 13 (19,7) | 14 (21,2) | 18 (28,1) |                              |
| <b>Integridade da ZE, olhos (%)</b>                 |           |           |           |           |           |           | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |
| Intacta                                             | 0 (0)     | 6 (9,1)   | 16 (24,2) | 24 (36,4) | 29 (43,9) | 31 (48,4) |                              |
| Parcialmente intacta                                | 41 (74,5) | 55 (83,3) | 49 (74,2) | 42 (63,6) | 37 (56,1) | 33 (51,6) |                              |
| Ausente                                             | 14 (25,5) | 5 (7,6)   | 1 (1,5)   | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |                              |
| <b>Integridade da ZI, olhos (%)</b>                 |           |           |           |           |           |           | <b>0,004<sup>¶</sup></b>     |
| Intacta                                             | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (1,5)   | 2 (3)     | 4 (6,1)   | 5 (7,8)   |                              |
| Parcialmente intacta                                | 4 (7,3)   | 9 (13,6)  | 24 (36,4) | 33 (50)   | 40 (60,6) | 38 (59,4) |                              |
| Ausente                                             | 51 (92,7) | 57 (86,4) | 41 (62,3) | 31 (47)   | 22 (33,3) | 21 (32,8) |                              |
| <b>Ondulações do EPR, olhos (%)</b>                 |           |           |           |           |           |           | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |
| Leve ou ausente                                     | 21 (39,6) | 57 (86,4) | 66 (100)  | 66 (100)  | 66 (100)  | 64 (100)  |                              |
| Moderado                                            | 15 (28,3) | 6 (9,1)   | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |                              |
| Grave                                               | 17 (32,1) | 3 (4,5)   | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 0 (0)     |                              |

EPR: epitélio pigmentado da retina; ZE: zona elipsoide; ZI: zona de interdigitação; \*EEG com distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; <sup>¶</sup>Mesmo modelo, porém com distribuição Poisson; Para as variáveis estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ), foi realizada comparações múltiplas de Bonferroni entre os momentos: na análise do descolamento seroso, M0 e M1 foram diferentes dos demais momentos. Na análise do material sub-

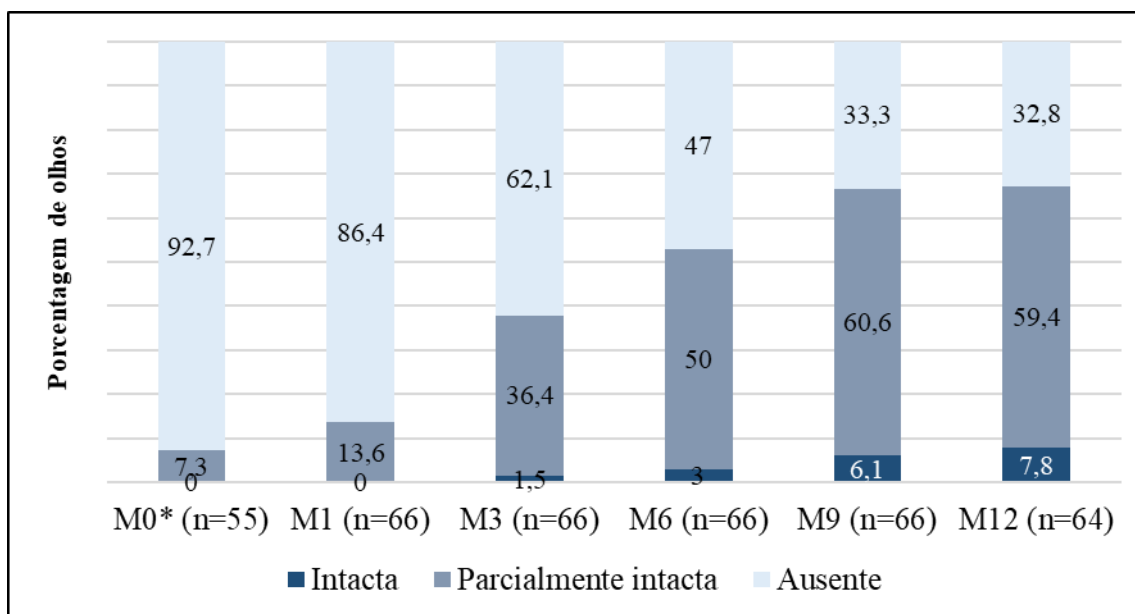
retiniano, M0 foi diferente de M12. Na análise da zona elipsoide, M0 foi diferente dos exames subsequentes somente a partir do 6º mês da doença. Na análise da zona de interdigitação, M0 foi diferente de M12. Na análise das ondulações do EPR, M0 foi diferente dos demais momentos; NA: não foi possível análise.



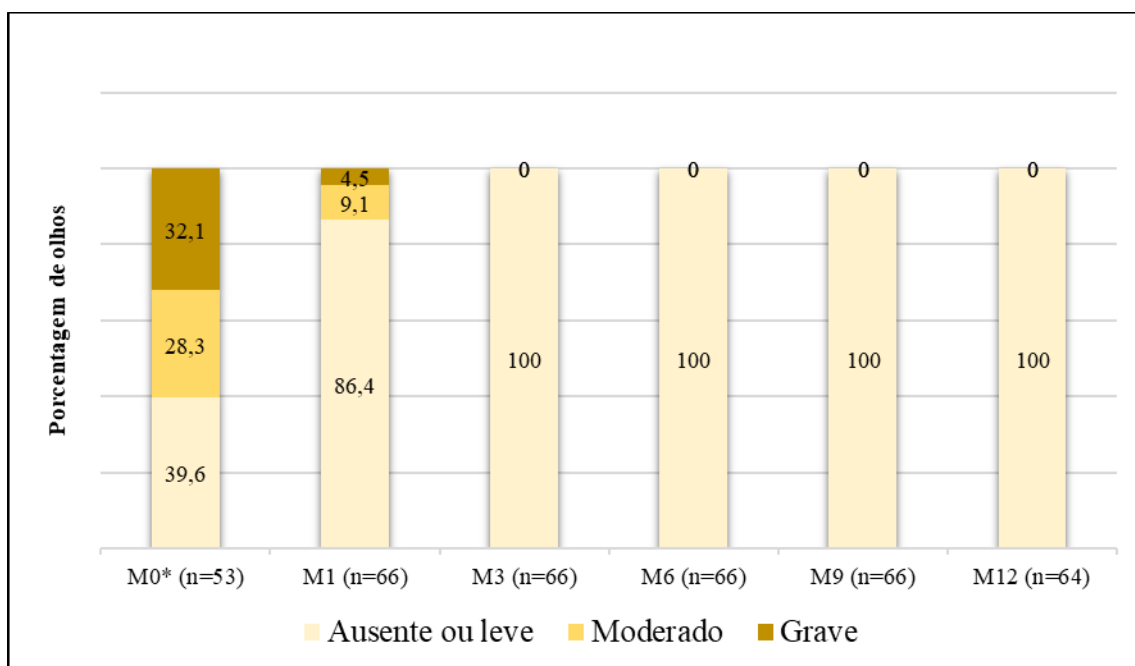
**Figura 10** – Distribuição dos achados tomográficos de descolamento seroso, descolamento bacilar e cistos intrarretinianos, nos primeiros 12 meses de seguimento, dos 33 pacientes (66 olhos) com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda. M = mês de doença; \*Mês da doença que apresentou  $p < 0,001$  nas comparações múltiplas de Bonferroni em relação aos demais momentos do mesmo achado. Na análise do descolamento seroso, M0 e M1 foram diferentes dos demais momentos. Não foi possível a análise entre os momentos do descolamento bacilar. Na análise dos cistos intrarretinianos não houve diferença entre os momentos.



**Figura 11** – Percentual da classificação da integridade da zona elipsoide no primeiro ano de seguimento, dos 66 olhos dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo. M = mês de doença; \*Nas comparações múltiplas de Bonferroni, M0 foi diferente dos exames subsequentes somente a partir do 6º mês da doença, com  $p < 0,001$ .



**Figura 12** - Percentual da classificação da integridade da zona de interdigitação no primeiro ano de seguimento, dos 66 olhos dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo. M = mês de doença; \*Nas comparações múltiplas de Bonferroni, M0 foi diferente dos exames subsequentes somente a partir do 12º mês da doença, com  $p < 0,001$ .



**Figura 13** - Ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR) com seu percentual de classificação, no primeiro ano de seguimento, dos 66 olhos dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda e incluídos no estudo. M = mês de doença; \*Nas comparações múltiplas de Bonferroni, M0 foi diferente de todos os exames subsequentes, com  $p < 0,001$ .



Inicialmente o descolamento seroso foi observado no M0 em 54 de 56 olhos (96,4%). Em M1 o descolamento foi observado em 28 olhos (42,4%) e persistiu até o 9º mês em dois olhos (3%, paciente 13 AO) (**Figura 10**). O período mediano de resolução do descolamento seroso foi dentro de 1 mês, variando de 0 a 12 meses (**Tabela 13**). Houve significância estatística na frequência deste achado no M0 e no M1 com os demais momentos subsequentes ( $p < 0,001$ ) (**Figura 10**).

O descolamento bacilar foi observado em 27 de 56 olhos (48,2%) em M0. Um mês após o início do tratamento e 4 olhos (6,1%) apresentavam o achado, que se resolveu até o terceiro mês de seguimento. O tempo mediano de resolução foi dentro de 1 mês, variando de 0 a 3 meses (**Tabela 13**).

Em relação aos cistos intrarretinianos, dentre os 56 olhos analisados em M0, 5 olhos (8,9%) (pacientes 5 OE, 8 AO, 16 OE, 19 OE) apresentavam estes cistos, localizados na camada nuclear interna em 2 olhos e na camada nuclear externa em todos os olhos. Em M1, 3 olhos (4,5%) (pacientes 26 AO, 29 OE) apresentaram o achado. Em M3, foi observado o surgimento de cistos em OD (1,5%) do paciente 2, associado a membrana neovascular sub-retiniana. A partir do sexto mês até o primeiro ano, o número de olhos com cistos aumentou, sendo cinco olhos (7,6%) (pacientes 2 OD, 8 OD, 14 AO, 29 OE), 6 olhos (9,1%) (pacientes 2 OD, 8 OD, 14 AO, 29 AO) e 8 olhos (12,5%) (pacientes 2 AO, 8 AO, 14 AO, 28 OE, 29 OE) em M6, M9 e M12, respectivamente. O tempo mediano da melhora dos cistos observados no M0 e/ou M1 foi dentro do primeiro mês, variando de 0 a 3 meses (**Tabela 13**). Não houve significância estatística na frequência deste achado entre os momentos estudados (**Figura 10**).

Quanto aos achados da retina externa, 41 olhos (74,5%) apresentavam a zona elipsoide parcialmente intacta e em 14 olhos (25,5%) ela estava ausente em M0; em nenhum olho esta zona apresentou-se totalmente intacta no M0. Em M1, 6 olhos (9,1%) haviam recuperado totalmente a ZE e, a partir do sexto mês, foi possível identificar a zona elipsoide em todos os olhos (intacta ou parcialmente intacta). O período mediano de resolução da ZE foi entre o 3º e o 6º mês, variando de 0 a 12 meses (**Tabela 13**). Houve significância estatística na frequência deste achado entre M0 e os momentos 6, 9 e 12 ( $p < 0,001$ ) (**Figura 11**).

Em relação à zona de interdigitação, em M0 ela foi classificada como ausente em 51 de 55 olhos (92,7%) e nos demais olhos como parcialmente intacta. Em M1, em 57

de 66 olhos (86,4%) a ZI encontrava-se ausente e nos demais olhos, parcialmente intacta. A ZI totalmente intacta foi observada em um olho (1,5%) a partir de M3, totalizando 5 olhos (7,8%) no M12. No M12, ainda 21 olhos (32,8%) permaneceram com esta ZI ausente. O tempo mediano de resolução da ZI foi entre 6 e 9 meses, variando de 1 a 12 meses (**Tabela 13**). Houve significância estatística na frequência deste achado somente entre os momentos 0 e 12 ( $p=0,049$ ) (**Figura 12**).

Em relação às ondulações do EPR, em M0, 21 de 53 olhos (39,6%) foram classificados como leve ou ausente, 15 olhos (28,3%) como moderada e 17 olhos (32,1%) como grave. Em M1, houve uma redução do número de olhos com ondulações moderada e grave, com 6 olhos (9,1%) e 3 olhos (4,5%), respectivamente. A partir do terceiro mês todos os olhos apresentaram somente ondulações leve ou ausente. Houve significância estatística na frequência deste achado entre M0 e os demais momentos subsequentes ( $p<0,001$ ) (**Figura 13**).

A **Tabela 13** resume o tempo de resolução de cada achado tomográfico da fase aguda durante o primeiro ano de seguimento.

**Tabela 13** – Período de resolução das alterações tomográficas da fase aguda, durante o primeiro ano de seguimento dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada incluídos no estudo, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

| Achado tomográfico na fase aguda da doença | Período mediano de resolução, meses, intervalo |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Descolamento seroso                        | 0 – 1 (0 – 12)                                 |
| Descolamento bacilar                       | 0 – 1 (0 – 3)                                  |
| Cistos intrarretinianos em M0 e M1         | 0 – 1 (0 – 3)                                  |
| Zona elipsoide*                            | 3 – 6 (0 – 12)                                 |
| Zona de interdigitação*                    | 6 – 9 (1 – 12)                                 |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; \*Considerado o momento de melhora de classificação: ausente para parcialmente intacta/intacta ou parcialmente intacta para intacta.

Cada achado tomográfico analisado foi avaliado quanto a possíveis associações com parâmetros de atividade inflamatória, tratamento, função visual e achados de análise multimodal, considerando as leituras do achado tomográfico até o 3º mês, com exceção da análise do tipo de material sub-retiniano, representadas nas **Tabelas 14 a 21** a seguir.

**Tabela 14** – Associações significativas do achado tomográfico de descolamento seroso nos momentos M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                       | M1            |               | P                        | M3            |               | P                            |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|------------------------------|
|                                                       | Sim<br>(n=28) | Não<br>(n=38) |                          | Sim<br>(n=6)  | Não<br>(n=60) |                              |
| <b>Acuidade visual, logMAR, mediana (intervalo)</b>   |               |               |                          |               |               |                              |
| M0                                                    | 1,8 (0-2,3)   | 1,0 (0-2,3)   | 0,118                    | 2,3 (0,4-2,3) | 1,8 (0-2,3)   | 0,222                        |
| M1                                                    | 0,2 (0-3)     | 0,08 (0-2)    | 0,052                    | 0,5 (0,2-3)   | 0,15 (0-2)    | <b>0,020<sup>¶</sup></b>     |
| M12                                                   | 0 (0-0,4)     | 0 (0-0,7)     | 0,566                    | 0,02 (0-0,4)  | 0 (0-0,7)     | 0,248                        |
| <b>Autofluorescência em M1, olhos (%)</b>             |               |               | <b>0,026<sup>¶</sup></b> |               |               | <b>NA</b>                    |
| Leve                                                  | 4 (14,3)      | 20 (52,6)     |                          | 1 (16,7)      | 23 (38,3)     |                              |
| Intermediária                                         | 7 (25,0)      | 6 (15,8)      |                          | 0 (0,0)       | 13 (21,7)     |                              |
| Grave                                                 | 17 (60,7)     | 12 (31,6)     |                          | 5 (83,3)      | 24 (40,0)     |                              |
| <b>Fibrose em M12, olhos (%)</b>                      |               |               | <b>0,015<sup>¶</sup></b> |               |               | <b>0,030<sup>¶</sup></b>     |
| Sim                                                   | 14 (50,0)     | 6 (15,8)      |                          | 5 (83,3)      | 15 (25,0)     |                              |
| Não                                                   | 14 (50,0)     | 32 (84,2)     |                          | 1 (16,7)      | 45 (75,0)     |                              |
| <b>Membrana neovascular até M12, olhos (%)</b>        |               |               | 0,870                    |               |               | <b>0,004<sup>¶</sup></b>     |
| Sim                                                   | 2 (7,1)       | 2 (5,3)       |                          | 1 (16,7)      | 3 (5,0)       |                              |
| Não                                                   | 26 (92,9)     | 36 (94,7)     |                          | 5 (83,3)      | 57 (95,0)     |                              |
| <b>Extravasamento perivascular até M12, olhos (%)</b> |               |               | 0,170                    |               |               | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |
| Sim                                                   | 17 (60,7)     | 22 (57,9)     |                          | 4 (66,7)      | 35 (58,3)     |                              |
| Não                                                   | 11 (39,3)     | 16 (42,1)     |                          | 2 (33,3)      | 25 (41,7)     |                              |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M12: mês 12 de doença;  
<sup>¶</sup>Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; NA: não foi possível análise.

**Tabela 15** – Associações significativas do achado tomográfico de descolamento bacilar em M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                                           | M0                                   |                                  | p                            | M1                                   |                                  | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------|
|                                                                                           | Sim<br>(n=27)                        | Não<br>(n=29)                    |                              | Sim<br>(n=4)                         | Não<br>(n=62)                    |       |
| <b>Sunset glow fundus M12, olhos (%)</b>                                                  |                                      |                                  | <b>0,008<sup>¶</sup></b>     |                                      |                                  | NA    |
| Sim                                                                                       | 22 (81,5)                            | 12 (41,4)                        |                              | 4 (100)                              | 34 (54,8)                        |       |
| Não                                                                                       | 5 (18,5)                             | 17 (58,6)                        |                              | 0 (0)                                | 28 (45,2)                        |       |
| <b>Fibrose M12, olhos (%)</b>                                                             |                                      |                                  | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |                                      |                                  | 0,519 |
| Sim                                                                                       | 14 (51,9)                            | 4 (13,8)                         |                              | 2 (50)                               | 18 (29)                          |       |
| Não                                                                                       | 13 (48,1)                            | 25 (86,2)                        |                              | 2 (50)                               | 44 (71)                          |       |
| <b>Área do descolamento seroso em M0, <math>\mu\text{m}^2</math>, mediana (intervalo)</b> |                                      |                                  | <b>0,036<sup>¶</sup></b>     |                                      |                                  | 0,058 |
|                                                                                           | 1.160.816<br>(184.464-<br>5.999.296) | 295.601<br>(8.713-<br>3.153.752) |                              | 2.995.816<br>(493.139-<br>4.637.592) | 711.224<br>(8.713-<br>5.999.296) |       |
| <b>Integridade da ZE em M0, olhos (%) *</b>                                               |                                      |                                  | <b>0,014<sup>¶</sup></b>     |                                      |                                  | NA    |
| Intacta                                                                                   | 0 (0)                                | 0 (0)                            |                              | 0 (0)                                | 6 (9,7)                          |       |
| Parcialmente intacta                                                                      | 15 (55,6)                            | 25 (92,6)                        |                              | 4 (100)                              | 51 (82,3)                        |       |
| Ausente                                                                                   | 12 (44,4)                            | 2 (7,4)                          |                              | 0 (0)                                | 5 (8)                            |       |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M12: mês 12 de doença; ZE: zona elipsoide; <sup>¶</sup>Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; \*Integridade da ZE no mesmo momento do descolamento bacilar; NA: não foi possível análise.

**Tabela 16** – Associações significativas do achado tomográfico de cistos intrarretinianos nos momentos M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                                | M0            |               | p                        | M1            |               | p                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|------------------------------|
|                                                                                | Sim<br>(n=5)  | Não<br>(n=51) |                          | Sim<br>(n=3)  | Não<br>(n=63) |                              |
| <b>Número de reativações (uveíte anterior), mediana (intervalo)</b>            |               |               | 0,380                    |               |               | <b>0,033<sup>¶</sup></b>     |
|                                                                                | 0 (0-1)       | 0 (0-3)       |                          | 2 (2-2)       | 0 (0-3)       |                              |
| <b>Espessura da coroide, µm, mediana (intervalo)</b>                           |               |               |                          |               |               |                              |
| M1                                                                             | 435 (374-606) | 478 (218-784) | 0,8                      | 735 (492-784) | 449 (218-781) | <b>0,027<sup>¶</sup></b>     |
| M3                                                                             | 375 (289-532) | 346 (205-684) | 0,657                    | 315 (269-351) | 361 (205-981) | 0,628                        |
| M6                                                                             | 440 (269-501) | 375 (203-797) | 0,936                    | 279 (238-303) | 375 (203-797) | 0,326                        |
| M9                                                                             | 434 (248-497) | 359 (163-650) | 0,944                    | 336 (315-341) | 367 (163-650) | 0,912                        |
| M12                                                                            | 296 (175-367) | 341 (122-762) | 0,257                    | 366 (346-378) | 341 (122-762) | 0,548                        |
| <b>Escore angiográfico com fluoresceína, mediana (intervalo)</b>               |               |               |                          |               |               |                              |
| M0                                                                             | 9 (4-9)       | 8 (0-13)      | 0,602                    | 9 (9-9)       | 8 (0-13)      | NA                           |
| M1                                                                             | 3 (2-4)       | 3 (0-6)       | 0,771                    | 3 (1-3)       | 3 (0-7)       | 0,722                        |
| M12                                                                            | 2 (0-4)       | 2 (0-14)      | 0,795                    | 1 (1-6)       | 2 (0-14)      | <b>0,005<sup>¶</sup></b>     |
| <b>Escore de dark dots, mediana (intervalo)</b>                                |               |               |                          |               |               |                              |
| M0                                                                             | 8 (8-8)       | 8 (5-8)       | NA                       | 8 (5,5-8)     | 8 (5-8)       | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |
| M1                                                                             | 8 (7-8)       | 8 (5-8)       | 0,448                    | 7 (7-7,5)     | 8 (5-8)       | 0,447                        |
| M12                                                                            | 7 (5-8)       | 7 (5-8)       | 0,877                    | 8 (8-8)       | 7 (5-8)       | NA                           |
| <b>Tempo de início do tratamento, dias, mediana (intervalo)</b>                |               |               |                          |               |               |                              |
|                                                                                | 44 (21-51)    | 19 (3-48)     | <b>0,012<sup>¶</sup></b> | 26 (26-27)    | 21 (3-67)     | 0,872                        |
| <b>Período de resolução do descolamento seroso, meses, mediana (intervalo)</b> |               |               |                          |               |               |                              |
|                                                                                | 0-1 (0-3)     | 0-1 (0-9)     | <b>0,001<sup>¶</sup></b> | 0-1 (0-6)     | 0-1 (0-12)    | 0,947                        |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M6: mês 6 de doença; M9: mês 9 de doença; M12: mês 12 de doença; <sup>¶</sup> Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; NA: não foi possível análise.

**Tabela 17** – Associações significativas do achado tomográfico de material sub-retiniano indefinido em M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                  | M0            |               | p                        | M1            |               | p                        |
|------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
|                                                                  | Sim<br>(n=50) | Não<br>(n=6)  |                          | Sim<br>(n=56) | Não<br>(n=10) |                          |
| <b>Acuidade visual, logMAR, mediana (intervalo)</b>              |               |               |                          |               |               |                          |
| M0                                                               | 1,8 (0-2,3)   | 0,45 (0-0,8)  | <b>0,031<sup>¶</sup></b> | 1,8 (0-2,3)   | 0,6 (0-2,3)   | 0,225                    |
| M1                                                               | 0,2 (0-2)     | 0 (0-0,3)     | 0,138                    | 0,2 (0-3)     | 0,045 (0-1)   | 0,444                    |
| M12                                                              | 0 (0-0,7)     | 0,02 (0-0,04) | 0,708                    | 0 (0-0,4)     | 0,02 (0-0,7)  | 0,127                    |
| <b>Eletrorretinograma de campo total M12*, olhos (%)</b>         |               |               |                          |               |               |                          |
|                                                                  |               |               | <b>0,034<sup>¶</sup></b> |               |               | 0,802                    |
| Normal                                                           | 10 (21,7)     | 4 (66,7)      |                          | 12 (23,1)     | 3 (30,0)      |                          |
| Subnormal                                                        | 36 (78,3)     | 2 (33,3)      |                          | 40 (76,9)     | 7 (70,0)      |                          |
| <b>Escore angiográfico com fluoresceína, mediana (intervalo)</b> |               |               |                          |               |               |                          |
| M0                                                               | 8,5 (0-13)    | 4 (2-8)       | 0,143                    | 8 (0-13)      | 3,5 (0-8)     | <b>0,009<sup>¶</sup></b> |
| M1                                                               | 3 (0-6)       | 2,5 (0-4)     | 0,299                    | 3 (0-7)       | 2,5 (0-5)     | 0,264                    |
| <b>Flutuação dos <i>dark dots</i>, olhos (%)</b>                 |               |               |                          |               |               |                          |
|                                                                  |               |               | 0,403                    |               |               | <b>0,021<sup>¶</sup></b> |
| Sim                                                              | 38 (76,0)     | 3 (50,0)      |                          | 39 (69,6)     | 8 (80)        |                          |
| Não                                                              | 12 (24,0)     | 3 (50,0)      |                          | 17 (30,4)     | 2 (20)        |                          |
| <b>Integridade da ZI em M0, olhos (%)</b>                        |               |               |                          |               |               |                          |
|                                                                  |               |               | <b>0,009<sup>¶</sup></b> |               |               |                          |
| Parcialmente intacta                                             | 2 (4,0)       | 2 (50,0)      |                          |               |               |                          |
| Ausente                                                          | 48 (96,0)     | 2 (50,0)      |                          |               |               |                          |

M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M12: mês 12 de doença; ZI: zona de interdigitação; <sup>¶</sup>Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos.

**Tabela 18** – Associações significativas do tipo de material sub-retiniano em M6, M9 e M12 com aspectos funcionais dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                          | M6          |             |              | p                        | M9          |             |              | p                        | M12         |             |              | p                        |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------|
|                                                          | A<br>(n=13) | P<br>(n=20) | NP<br>(n=29) |                          | A<br>(n=14) | P<br>(n=21) | NP<br>(n=27) |                          | A<br>(n=18) | P<br>(n=18) | NP<br>(n=26) |                          |
| <b>Eletrorretinograma de campo total M12*, olhos (%)</b> |             |             |              | <b>0,027<sup>¶</sup></b> |             |             |              | <b>0,040<sup>¶</sup></b> |             |             |              | <b>0,043<sup>¶</sup></b> |
| Normal                                                   | 5 (38,5)    | 9 (45)      | 1 (3,4)      |                          | 5 (35,7)    | 9 (42,9)    | 1 (3,7)      |                          | 8 (44,4)    | 6 (33,3)    | 1 (3,8)      |                          |
| Subnormal                                                | 8 (61,5)    | 11 (55)     | 28 (96,6)    |                          | 9 (64,3)    | 12 (57,1)   | 26 (96,3)    |                          | 10 (55,6)   | 12 (66,7)   | 25 (96,2)    |                          |

A: material ausente; P: material puntiforme; NP: material não-puntiforme; M6: mês 6 de doença; M9: mês 9 de doença; M12: mês 12 de doença; <sup>¶</sup>Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos.

**Tabela 19** – Associações significativas do achado tomográfico de integridade da zona elipsoide nos momentos M0, M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                           | M0           |             | p                        | M1         |              |            | p                        | M3          |              |            | p                        |
|-----------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------------------|------------|--------------|------------|--------------------------|-------------|--------------|------------|--------------------------|
|                                                           | PI<br>(n=41) | A<br>(n=14) |                          | I<br>(n=6) | PI<br>(n=55) | A<br>(n=5) |                          | I<br>(n=16) | PI<br>(n=49) | A<br>(n=1) |                          |
| <b>Eletrorretinograma de campo total M12*</b> , olhos (%) |              |             | 0,240                    |            |              |            | 0,686                    |             |              |            | <b>0,036<sup>¶</sup></b> |
| Normal                                                    | 11 (28,2)    | 1 (8,3)     |                          | 2 (33,3)   | 12 (23,5)    | 1 (20)     |                          | 7 (43,8)    | 8 (17,8)     | 0 (0)      |                          |
| Subnormal                                                 | 28 (71,8)    | 11 (91,7)   |                          | 4 (66,7)   | 39 (76,5)    | 4 (80)     |                          | 9 (56,3)    | 37 (82,2)    | 1 (100)    |                          |
| <b>Autofluorescência M1</b> , olhos (%)                   |              |             | 0,195                    |            |              |            | 0,629                    |             |              |            | <b>0,047<sup>¶</sup></b> |
| Leve                                                      | 15 (36,6)    | 0 (0)       |                          | 6 (100)    | 18 (32,7)    | 0 (0)      |                          | 16 (100)    | 8 (16,3)     | 0 (0)      |                          |
| Intermediária                                             | 12 (29,3)    | 1 (7,1)     |                          | 0 (0)      | 13 (23,6)    | 0 (0)      |                          | 0 (0)       | 13 (26,5)    | 0 (0)      |                          |
| Grave                                                     | 14 (34,1)    | 13 (92,9)   |                          | 0 (0)      | 24 (43,6)    | 5 (100)    |                          | 0 (0)       | 28 (57,1)    | 1 (100)    |                          |
| <b>Flutuações dos DD entre M6 e M12</b> , olhos (%)       |              |             | <b>0,028<sup>¶</sup></b> |            |              |            | 0,137                    |             |              |            | 0,904                    |
| Sim                                                       | 8 (19,5)     | 8 (57,1)    |                          | 5 (83,3)   | 40 (72,7)    | 2 (40)     |                          | 13 (81,3)   | 33 (67,3)    | 1 (100)    |                          |
| Não                                                       | 33 (80,5)    | 6 (42,9)    |                          | 1 (16,7)   | 15 (27,3)    | 3 (60)     |                          | 3 (18,8)    | 16 (32,7)    | 0 (0)      |                          |
| <b>Integridade da ZI em M1</b> , olhos (%)                |              |             |                          |            |              |            | <b>0,042<sup>¶</sup></b> |             |              |            |                          |
| Intacta                                                   |              |             |                          | -          | -            |            |                          |             |              |            |                          |
| Parcialmente intacta                                      |              |             |                          | 3 (50)     | 6 (10,9)     | 0 (0)      |                          |             |              |            |                          |
| Ausente                                                   |              |             |                          | 3 (50)     | 49 (89,1)    | 5 (100)    |                          |             |              |            |                          |
| <b>Integridade da ZI em M3</b> , olhos (%)                |              |             |                          |            |              |            |                          |             |              |            | <b>0,029<sup>¶</sup></b> |
| Intacta                                                   |              |             |                          |            |              |            |                          | 1 (6,3)     | 0 (0)        | 0 (0)      |                          |
| Parcialmente intacta                                      |              |             |                          |            |              |            |                          | 10 (62,5)   | 14 (28,6)    | 0 (0)      |                          |
| Ausente                                                   |              |             |                          |            |              |            |                          | 5 (31,3)    | 35 (71,4)    | 1 (100)    |                          |

A: ausente; I: intacta; PI: parcialmente intacta; DD: *dark dots*; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença ; M3: mês 3 de doença; M6: mês 6 de doença; M12: mês 12 de doença; ZE: zona elipsoide; ZI: zona de interdigitação; <sup>¶</sup> Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; \*O exame foi considerado subnormal quando ao menos um parâmetro (amplitudes dos valores escotópicos e fotópicos, potencial oscilatório e flicker) estava abaixo do percentil 5 em comparação com a base de dados normativa de indivíduos controle saudáveis pareados por sexo e



idade. Em M0, dos 55 olhos avaliados, 51 possuíam o exame de eletrorretinograma em M12. Em M1 e M3, dos 66 olhos avaliados, 62 possuíam o exame de eletrorretinograma em M12.

**Tabela 20** – Associações significativas do achado tomográfico de integridade da zona de interdigitação nos momentos M0, M1 e M3 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                        | M0          |             | p     | M1          |             | p                        | M3         |              |             | p     |
|----------------------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|--------------------------|------------|--------------|-------------|-------|
|                                        | PI<br>(n=4) | A<br>(n=51) |       | PI<br>(n=9) | A<br>(n=57) |                          | I<br>(n=1) | PI<br>(n=24) | A<br>(n=41) |       |
| <b>Autofluorescência M1, olhos (%)</b> |             |             | 0,704 |             |             | <b>0,044<sup>¶</sup></b> |            |              |             | 0,146 |
| Leve                                   | 3 (75)      | 12 (23,5)   |       | 8 (88,9)    | 16 (28,1)   |                          | 1 (100)    | 14 (58,3)    | 9 (22)      |       |
| Intermediária                          | 1 (25)      | 12 (23,5)   |       | 1 (11,1)    | 12 (21,1)   |                          | 0 (0)      | 4 (16,7)     | 9 (22)      |       |
| Grave                                  | 0 (0)       | 27 (52,9)   |       | 0 (0)       | 29 (50,9)   |                          | 0 (0)      | 6 (25)       | 23 (56,1)   |       |

A: ausente; I: intacta; PI: parcialmente intacta; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; <sup>¶</sup> Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos.

**Tabela 21** – Associações significativas do achado tomográfico de ondulações do epitélio pigmentado da retina (EPR) nos momentos M0 e M1 com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                       | M0                  |                     |                     | p                            | M1                  |                     |                     | p                            |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
|                                                                       | 1<br>(n=21)         | 2<br>(n=15)         | 3<br>(n=17)         |                              | 1<br>(n=57)         | 2<br>(n=6)          | 3<br>(n=3)          |                              |
| <b>Autofluorescência M1, olhos (%)</b>                                |                     |                     |                     | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |                     |                     |                     | 0,954                        |
| Leve                                                                  | 7 (33,3)            | 5 (33,3)            | 3 (17,6)            |                              | 22 (38,6)           | 1 (16,7)            | 1 (33,3)            |                              |
| Intermediária                                                         | 2 (9,5)             | 6 (40)              | 5 (29,4)            |                              | 9 (15,8)            | 4 (66,7)            | 0 (0)               |                              |
| Grave                                                                 | 12 (57,1)           | 4 (26,7)            | 9 (52,9)            |                              | 26 (45,6)           | 1 (16,7)            | 2 (66,7)            |                              |
| <b>Escore angiográfico com fluoresceína, mediana (intervalo)</b>      |                     |                     |                     |                              |                     |                     |                     |                              |
| M0                                                                    | 6 (0-10)            | 7 (3-10)            | 9 (4-13)            | <b>0,007<sup>¶</sup></b>     | 8 (0-10)            | 7,5 (4-9)           | 9 (8-13)            | 0,331                        |
| M1                                                                    | 3 (0-6)             | 3 (2-6)             | 3 (1-6)             | 0,973                        | 3 (0-7)             | 2,5 (2-5)           | 3 (3-3)             | 0,718                        |
| M12                                                                   | 2 (0-7)             | 2 (0-6)             | 2 (0-14)            | 0,368                        | 2 (0-14)            | 1,5 (1-4)           | 4 (2-6)             | 0,555                        |
| <b>Escore angiográfico com indocianina verde, mediana (intervalo)</b> |                     |                     |                     |                              |                     |                     |                     |                              |
| M0                                                                    | 10 (8-15)           | 12 (8-18)           | 14,5 (9-17)         | 0,962                        | 12 (7-18)           | 10,5 (10-14)        | 11,5 (11-11,5)      | <b>0,001<sup>¶</sup></b>     |
| M1                                                                    | 9 (6,5-12)          | 10 (6-14)           | 12 (9-14)           | 0,637                        | 10 (6-14)           | 11 (10-12)          | 12,5 (10-12,5)      | 0,78                         |
| M12                                                                   | 9 (5,5-11)          | 9 (6-12)            | 9,5 (7-12)          | 0,245                        | 9 (5,5-12)          | 7,5 (6-10)          | 10 (10-11)          | 0,836                        |
| <b>Escore de dark dots, mediana (intervalo)</b>                       |                     |                     |                     |                              |                     |                     |                     |                              |
| M0                                                                    | 8 (7-8)             | 8 (7-8)             | 7,75 (5-8)          | 0,996                        | 8 (5-8)             | 8 (8-8)             | 7,5 (5,5-8)         | 0,947                        |
| M1                                                                    | 8 (5,5-8)           | 8 (6-8)             | 8 (5-8)             | 0,931                        | 8 (5-8)             | 8 (8-8)             | 7,5 (7,5-8)         | 0,878                        |
| M12                                                                   | 7 (5,5-8)           | 7 (5-8)             | 7,5 (5-8)           | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> | 7 (5-8)             | 6 (5-8)             | 8 (8-8)             | 0,891                        |
| <b>Comprimento do EPR M0, µm, mediana (intervalo)</b>                 |                     |                     |                     | 0,195 <sup>¶</sup>           |                     |                     |                     | <b>&lt;0,001<sup>¶</sup></b> |
|                                                                       | 5821<br>(5074-6148) | 5947<br>(5557-6315) | 6204<br>(5666-6693) |                              | 5897<br>(5074-6693) | 6071<br>(5695-6315) | 6208<br>(6118-6319) |                              |
| <b>Denteados CPE/CFH, olhos (%)</b>                                   |                     |                     |                     | <b>0,028<sup>¶</sup></b>     |                     |                     |                     |                              |
| Sim                                                                   | 17 (81)             | 11 (73,3)           | 17 (100)            |                              |                     |                     |                     |                              |
| Não                                                                   | 4 (19)              | 4 (26,7)            | 0 (0)               |                              |                     |                     |                     |                              |

1: Leve ou ausente; 2: Moderada; 4: Grave; A: ausente; EPR: epitélio pigmentado da retina; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; <sup>¶</sup> Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos; CPE/CFH: camada plexiforme externa/camada de fibras de Henle.

A persistência do descolamento seroso foi observada no M1 em 28 olhos (42,4%) e mostrou ter associação com uma autofluorescência, no mesmo período, mais grave e maior proporção de olhos que evoluíram com formação de fibrose no primeiro ano. Olhos com descolamento seroso no M3 apresentaram pior acuidade visual no M1, maior proporção de olhos com extravasamento perivascular, assim como maior proporção de olhos que evoluíram com fibrose e complicação com membrana neovascular de coroide durante o primeiro ano de seguimento (**Tabela 14**).

A presença do descolamento bacilar em M0 mostrou as seguintes associações: os olhos afetados apresentavam uma maior área do descolamento seroso em M0, uma deterioração mais significativa da integridade da zona elipsoide no mesmo período e, uma maior proporção de olhos que evoluíram com fibrose e com fundo em pôr do sol durante o primeiro ano de doença (**Tabela 15**).

O achado tomográfico de cistos intrarretinianos em M0 apresentou correlação com maior tempo para o início do tratamento e com o período mediano de resolução do descolamento seroso (dentro do primeiro mês após o início do tratamento). Olhos com cistos em M1 apresentaram maior espessura subfoveal da coroide (735 $\mu$ m; variação 492 a 784 $\mu$ m) em relação aos olhos sem cistos (449 $\mu$ m; variação 218 a 781 $\mu$ m), no mesmo período; estes olhos apresentaram também associação com maior escore de *dark dots* no M0. De forma inversa, olhos com cistos intrarretinianos em M1 apresentaram um escore angiográfico com fluoresceína menor em M12 (**Tabela 16**).

A presença do material sub-retiniano indefinido nos M0 e M1 apresentou associação com parâmetros clínicos, angiográficos, tomográficos e funcionais (**Tabela 17**). No M0, estes olhos apresentavam pior acuidade visual, pior integridade da zona elipsoide e evoluíram em maior proporção com piora dos parâmetros eletrorretinográficos aos 12 meses. Os olhos que apresentavam este achado no M1, possuíam maiores escores na angiofluoresceinografia no M0 e maior proporção de olhos em que os *dark dots* flutuaram durante o primeiro ano de seguimento. O tipo do material sub-retiniano indefinido, não-puntiforme, persistente nos M6, M9 e M12 apresentou associação com piores parâmetros no eletrorretinograma de campo total no M12 (**Tabela 18**).

A integridade da zona elipsoide nos M0, M1 e/ou M3 apresentou associação com parâmetros clínicos, tomográficos e funcionais (**Tabela 19**). A ausência da ZE em M0 apresentou associação com maior percentagem de olhos com aumento (flutuação) do escore dos *dark dots* entre o sexto mês e o primeiro ano de doença. E, no terceiro mês

de doença, quanto maior o grau de alteração da integridade da ZE maior foi a porcentagem de olhos com a autofluorescência mais grave e alteração no eletrorretinograma no 12º mês de seguimento. Os graus de integridade tanto da ZE como da ZI, no primeiro e terceiro meses, apresentaram correlação entre si. A pior integridade da zona de interdigitação no M1 correlacionou-se com maior número de olhos com autofluorescência grave no mesmo período (29 olhos; 50,9%) (**Tabela 20**).

A gravidade das ondulações do EPR no M0 apresentou correlação com escore angiográfico no mesmo período, em que olhos com ondulações leve, moderada e grave obtiveram mediana de escores 6 (variação 0 a 10), 7 (variação 3 a 10) e 9 (variação de 4 a 13), respectivamente. A maior gravidade das ondulações também se associou com uma maior proporção de olhos que apresentaram o padrão denteado da camada plexiforme externa (CPE)/ camada de fibras Henle (CFH) e olhos com ondulações graves apresentaram pior escore de *dark dots* em M12 (escore 7,5; variação 5 a 8;  $p < 0,001$ ), assim como associação com gravidade da autofluorescência em M1. Por outro lado, foi observada associação inversa da gravidade das ondulações em M1 com o escore de angiografia com indocianina verde em M0. No M1, a gravidade da ondulação correlacionou-se com maior mediana do comprimento do EPR em M0 (**Tabela 21**).

Um achado não descrito previamente em DVKH foi o padrão de aspecto denteado da CPE/CFH, visualizado no OCT B-scan, e encontrado em 54 de 66 olhos (82%). A mediana, em meses, do momento em que este achado surge foi de 5,5 (variação de 1 a 12 meses). Os olhos que possuíam este achado na OCT apresentavam melhor acuidade visual em M1 e M12, assim como a coroide mais espessa no primeiro mês em relação aos olhos sem este achado (**Tabela 22**).

Em relação aos dados de quantificação da imagem, as medianas dos parâmetros analisados são apresentadas na **Tabela 23**. Observou-se que quanto maior o tamanho da área do descolamento seroso em M0, piores foram os parâmetros de acuidade visual, escores de angiofluoresceinografia e de angiografia com indocianina verde no mesmo período. Este tipo de associação também ocorreu com a acuidade visual e o escore da angiografia com indocianina verde em M1, assim como maior espessura da coroide em M6. Os olhos com uma área de descolamento seroso mais extensa apresentaram maior tempo de resolução do descolamento seroso e maior tempo de recuperação da zona de interdigitação. Neste parâmetro, houve uma associação inversa com o número de flutuações dos *dark dots* no primeiro ano (**Tabela 24**).

O maior comprimento da linha do EPR em M0 apresentou correlação com piores escores da angiografia com indocianina verde em M0 e M1; maior espessura da coroide em M1 e M9. A associação foi inversa com os parâmetros de acuidade visual e número de flutuações dos *dark dots* no primeiro ano (**Tabela 24**).

O parâmetro de razão de densidade óptica em M0 apresentou associação positiva com o número de flutuações de *dark dots* no primeiro ano, em que olhos com maior densidade óptica apresentaram maior número de flutuações. A associação foi inversa com o escore de angiografia com indocianina verde em M1 (**Tabela 24**).

**Tabela 22** - Associações significativas do achado tomográfico do padrão denteado da CPE/CFH com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                | Presença<br>(n=54) | Ausência<br>(n=12) | p                        |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| <b>Acuidade visual, logMAR, mediana (intervalo)</b>            |                    |                    |                          |
| M0                                                             | 1,8 (0-2,3)        | 1,4 (0-2,3)        | 0,832                    |
| M1                                                             | 0,175 (0-2)        | 0,35 (0-2,3)       | <b>0,006<sup>¶</sup></b> |
| M12                                                            | 0 (0-0,7)          | 0,14 (0-0,4)       | <b>0,004<sup>¶</sup></b> |
| <b>Espessura subfoveal de coroide, µm, mediana (intervalo)</b> |                    |                    |                          |
| M1                                                             | 473,5 (222-784)    | 352,5 (218-594)    | <b>0,031<sup>¶</sup></b> |
| M3                                                             | 356 (205-981)      | 327,5 (274-532)    | 0,636                    |
| M6                                                             | 353,5 (208-797)    | 413 (203-501)      | 0,791                    |
| M9                                                             | 357 (243-650)      | 367,5 (163-523)    | 0,612                    |
| M12                                                            | 341 (122-762)      | 281 (152-450)      | 0,261                    |

<sup>¶</sup> Equações de estimação generalizada (EEG) de distribuição binomial e função de ligação logito com correlação permutável entre olhos e momentos.

**Tabela 23** – Parâmetros de aquisição e quantificação das imagens de tomografia de coerência óptica (OCT) em M0 dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

| Parâmetros                                        | mediana (intervalo) |                     |
|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| ART                                               | 39                  | (14 – 100)          |
| Qualidade da imagem                               | 28                  | (15 – 38)           |
| Área do descolamento em M0 (ROI), µm <sup>2</sup> | 845.388,5           | (8.713 – 5.999.296) |
| Densidade média do conteúdo sub-retiniano, pixels | 60.986              | (13.318 – 100.044)  |
| Densidade média do vítreo, pixels                 | 5.476               | (1.286 – 61.687)    |
| Razão de densidade óptica*                        | 8,4                 | (1 – 29,7)          |

ART: *automatic real time tracking*; ROI: *region of interest*; \*Calculada pela razão da densidade média de pixels do conteúdo sub-retiniano sobre a densidade média de pixels da vítreo medida em uma área similar ao do descolamento seroso.

**Tabela 24** – Coeficiente de correlação Spearman entre a área do descolamento da retina ( $\mu\text{m}^2$ ), comprimento do EPR ( $\mu\text{m}$ ) e a razão de densidade óptica (DO), em M0, com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

|                                                                 | Área DR       |              | Comprimento EPR |                  | Razão de DO |              |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|--------------|-----------------|------------------|-------------|--------------|
|                                                                 | r             | p            | r               | p                | r           | p            |
| <b>AV, logMAR</b>                                               |               |              |                 |                  |             |              |
| M0                                                              | 0,395         | <b>0,004</b> | 0,08            | 0,549            | -0,09       | 0,602        |
| M1                                                              | 0,303         | <b>0,029</b> | 0,253           | 0,056            | -0,233      | 0,171        |
| M12                                                             | 0,017         | 0,904        | -0,32           | <b>0,016</b>     | 0,05        | 0,776        |
| <b>Escore AGF</b>                                               |               |              |                 |                  |             |              |
| M0                                                              | 0,474         | <b>0,001</b> | 0,199           | 0,15             | -0,167      | 0,353        |
| M1                                                              | -0,043        | 0,766        | -0,018          | 0,894            | 0,177       | 0,302        |
| M12                                                             | 0,211         | 0,141        | 0,074           | 0,589            | 0,084       | 0,63         |
| <b>Escore ICGA</b>                                              |               |              |                 |                  |             |              |
| M0                                                              | 0,394         | <b>0,011</b> | 0,53            | <b>&lt;0,001</b> | -0,302      | 0,119        |
| M1                                                              | 0,389         | <b>0,004</b> | 0,433           | <b>0,001</b>     | -0,449      | <b>0,006</b> |
| M12                                                             | -0,014        | 0,928        | 0,17            | 0,228            | 0,015       | 0,933        |
| <b>Nº de flutuações DD 1º ano</b>                               | <b>-0,337</b> | <b>0,015</b> | <b>-0,369</b>   | <b>0,004</b>     | 0,42        | <b>0,011</b> |
| <b>Espessura subfoveal da coroide, <math>\mu\text{m}</math></b> |               |              |                 |                  |             |              |
| M1                                                              | -0,024        | 0,868        | 0,312           | <b>0,017</b>     | 0,018       | 0,919        |
| M3                                                              | 0,061         | 0,667        | 0,041           | 0,762            | -0,074      | 0,669        |
| M6                                                              | 0,287         | <b>0,039</b> | 0,25            | 0,059            | -0,095      | 0,583        |
| M9                                                              | 0,232         | 0,098        | 0,361           | <b>0,005</b>     | -0,051      | 0,767        |
| M12                                                             | -0,053        | 0,716        | 0,187           | 0,167            | 0,029       | 0,868        |
| <b>Tempo de resolução dos achados tomográficos, meses</b>       |               |              |                 |                  |             |              |
| Descolamento seroso                                             | 0,370         | <b>0,007</b> | 0,07            | 0,617            | 0,052       | 0,763        |
| Cistos intrarretinianos                                         |               |              |                 |                  |             |              |
| M0/M1                                                           | 0,021         | 0,884        | 0,245           | 0,064            | -0,193      | 0,26         |
| Zona elipsoide                                                  | 0,091         | 0,52         | 0,226           | 0,088            | -0,166      | 0,333        |
| Zona de interdigitação                                          | 0,402         | <b>0,003</b> | -0,04           | 0,763            | -0,089      | 0,606        |

AGF = angiografia com fluoresceína; AV = acuidade visual; DD = *dark dots*; DRS = descolamento de retina seroso; EPR = epitélio pigmentado da retina; ICGA= indocianina verde; M = mês da doença; ODR = razão de densidade óptica; \* $p < 0,05$ .

A **Figura 14** contém o resumo esquemático com as associações entre os achados tomográficos e os desfechos funcionais, inflamatórios, estruturais e de complicações. A **Figura 15** contém o resumo esquemático com as associações entre os desfechos não tomográficos e aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e de tratamento.

| M0 – M3                                  |   | Função                                  | Inflamação                                                                                    | Estrutura                                                                       | Complicações |
|------------------------------------------|---|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Descolamento seroso</b>               | ⇒ | M3: Pior AV M1                          | M3: Vasculite                                                                                 | M1: FAF M1 grave<br>M1: Fibrose M12<br>M3: Fibrose M12                          | M3: MNVSR    |
| <b>Componente bacilar</b>                | ⇒ |                                         | M0: Maior área do DRS                                                                         | M0: Pior integridade da ZE M0<br>M0: SGF M12<br>M0: Fibrose M12                 |              |
| <b>Cistos</b>                            | ⇒ |                                         | M0: Maior tempo de início tratamento<br>M1: Maior nº de reativações<br>M1: Maior escore de DD | M1: Maior espessura coroide M1                                                  |              |
| <b>Material sub-retiniano indefinido</b> | ⇒ | M0: Pior AV M0<br>M0: ERG M12 subnormal | M1: Maior escore AGF M0<br>M1: Maior flutuação DD                                             | M0: Pior integridade da ZI M0                                                   |              |
| <b>Ondulações do EPR grave</b>           | ⇒ |                                         | M0: Maior escore AGF M0<br>M0: Maior escore DD M12                                            | M0: FAF M1 grave<br>M0: Padrão denteado CPE/CFH<br>M1: Maior comprimento EPR M0 |              |
| <b>Pior integridade da ZE e da ZI</b>    | ⇒ | ZE em M3: ERG M12 subnormal             | ZE em M0: Maior flutuação DD                                                                  | ZE em M0: Maior nº BALAD<br>ZE em M3: FAF M1 grave<br>ZI em M1: FAF M1 grave    |              |
| <b>Padrão denteado CPE/CFH</b>           | ⇒ | Melhor AV M1<br>Melhor AV M12           | Maior espessura da coroide M1                                                                 |                                                                                 |              |

**Figura 14** – Resumo esquemático das associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre os achados tomográficos e os aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda. AV: acuidade visual; BALAD: *bacillary layer detachment*; CPE/CFH: camada plexiforme externa/ camada de fibras de Henle; DD: *dark dots*; EPR: epitélio pigmentado da retina; ERG: eletrorretinograma; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M12: mês 12 de doença; MNVSR: membrana neovascular sub-retiniana; SGF: *sunset glow fundus*; ZE: zona elipsoide; ZI: zona de interdigitação.



|                                   |   | <b>Função</b>            | <b>Inflamação</b>                                                                            | <b>Estrutura</b> | <b>Tratamento</b>                                                  |
|-----------------------------------|---|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>ERG em M12 subnormal</b>       | ⇒ | Pior AV M0<br>Pior AV M1 |                                                                                              | FAF grave M1     | Início do CE tardio (>30d)                                         |
| <b>SGF em M12</b>                 | ⇒ | Pior AV M0<br>Pior AV M1 | Células na CA (M3-M12)<br>Maior n° reativações primeiro ano                                  | FAF grave M1     | Maior intervalo de início tratamento                               |
| <b>Atrofia peripapilar em M12</b> | ⇒ | Pior AV M12              | Células na CA (M3-M12)<br>Maior n° reativações primeiro ano<br>Maior espessura da coroide M1 |                  |                                                                    |
| <b>Lesões numulares em M12</b>    | ⇒ |                          | Maior escores AGF M0 e M1<br>Células na CA (M3-M12)                                          | FAF grave M1     | Maior intervalo de início tratamento                               |
| <b>Fibrose em M12</b>             | ⇒ | Pior AV M0<br>Pior AV M1 | Maior escore AGF M0<br>Maior n° flutuações DD                                                |                  | Maior intervalo de início tratamento<br>Início do CE tardio (>30d) |
| <b>Vasculite no 1º ano</b>        | ⇒ |                          | Maior escore AGF M0                                                                          |                  |                                                                    |

**Figura 15** – Resumo esquemático das associações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) dos desfechos não tomográficos com aspectos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda. AGF: angiofluoresceinografia; AV: acuidade visual; CA: câmara anterior; CE: corticoesteróide; DD: *dark dots*; ERG: eletrorretinograma; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M12: mês 12 de doença; SGF: *sunset glow fundus*.

Na análise multivariada de regressão logística para o risco de evolução com fibrose aos 12 meses foi observada significância com: descolamento bacilar em M0 (OR: 12,04), número de flutuações dos *dark dots* entre M6 e M12 (OR: 5,06), escore angiográfico com fluoresceína em M0 (OR: 4,06) e tempo de início do tratamento (OR: 1,17). O corticoide, quando introduzido dentro do período das duas primeiras semanas do início dos sintomas apresentou um efeito protetor para evolução com fibrose aos 12 meses (OR: 0,01) (**Tabela 25**).

Na análise multivariada para o risco de evolução com fundo em pôr do sol aos 12 meses foi observada significância com: reativação da uveíte anterior entre M3 e M12 (OR: 30,94), descolamento bacilar em M0 (OR: 14,78) e número de reativações da uveíte anterior entre M3 e M12 (OR: 13,94). A autofluorescência macular no M1, quando leve ou intermediária apresentou um efeito protetor para evolução com fundo em pôr do sol aos 12 meses (OR: 0,01 e OR: 0,04, respectivamente) (**Tabela 26**).

Na análise multivariada para o risco de evolução com parâmetros subnormais do eletrorretinograma aos 12 meses foi observada significância com: tempo de introdução do corticoide entre 15 e 30 dias do início dos sintomas (OR: 62,99) e autofluorescência macular em M1 classificada como intermediária (OR: 51,01) (**Tabela 27**).

**Tabela 25** – Análise de regressão logística para risco de evolução com fibrose aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

| Variáveis                                                 | Odds ratios | IC 95%     | p                  |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------|--------------------|
| Descolamento bacilar em M0                                | 12,04       | 1,75-82,60 | 0,011 <sup>¶</sup> |
| Número de flutuações dos <i>dark dots</i> entre M6 e M12  | 5,06        | 1,69-15,17 | 0,004 <sup>¶</sup> |
| Descolamento seroso em M3                                 | 4,53        | 0,21-98,89 | 0,337 <sup>¶</sup> |
| Escore angiográfico com fluoresceína em M0                | 4,06        | 1,57-10,50 | 0,004 <sup>¶</sup> |
| Tempo de início do tratamento                             | 1,17        | 1,05-1,30  | 0,004 <sup>¶</sup> |
| Introdução do corticoide ≤ 14 dias do início dos sintomas | 0,01        | 0,00-0,22  | 0,005 <sup>¶</sup> |

<sup>¶</sup> Teste de Wald

**Tabela 26** – Análise de regressão logística para risco de evolução com fundo em pôr do sol aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

| Variáveis                                         | Odds ratios | IC 95%      | p                  |
|---------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| Reativação da uveíte anterior M3 à M12            | 30,94       | 1,64-584,64 | 0,022 <sup>¶</sup> |
| Descolamento bacilar em M0                        | 14,78       | 2,74-79,60  | 0,002 <sup>¶</sup> |
| Número de reativações (uveíte anterior) M3 à M12* | 13,94       | 1,34-145,33 | 0,028 <sup>¶</sup> |
| Autofluorescência macular em M1 leve              | 0,01        | 0,00-0,29   | 0,009 <sup>¶</sup> |
| Autofluorescência macular em M1 intermediária     | 0,04        | 0,00-0,61   | 0,022 <sup>¶</sup> |

<sup>¶</sup> Teste de Wald; \*Foi considerado para o cálculo a mediana de 1 reativação vs a mediana de 0 reativação da uveíte anterior.

**Tabela 27** – Análise de regressão logística para risco de evolução com parâmetros subnormais do eletrorretinograma aos 12 meses de doença dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda

| Variáveis                                                        | Odds ratios | IC 95%       | p                  |
|------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------------|
| Introdução do corticoide entre 15-30 dias do início dos sintomas | 62,99       | 3,01-1320,81 | 0,008 <sup>¶</sup> |
| Autofluorescência macular em M1 intermediária                    | 51,01       | 3,39-768,16  | 0,004 <sup>¶</sup> |

<sup>¶</sup> Teste de Wald

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes incluídos tinham seguimento desde a fase aguda da DVKH, com tratamentos protocolados e seguimento clínico sistemático, incluindo a avaliação multimodal. Noventa por cento dos pacientes tinham  $AV \geq 20/25$  após um ano da apresentação inicial, semelhante ao descrito em literatura recente<sup>31,146,147</sup>. No entanto, pôde-se detectar disfunções do sistema visual no final desse primeiro ano de doença evidenciadas pelo ERGct e exames de imagem do segmento posterior, como a retinografia do fundo, autofluorescência, tomografia de coerência óptica e angiografias com fluoresceína e indocianina verde. No intuito de identificar possíveis marcadores de prognóstico para os desfechos funcional, estrutural e de atividade inflamatória após 12 meses do início do tratamento (fase não aguda da doença), propusemos a utilização da tomografia de coerência óptica, que se trata de um recurso amplamente acessível em centros oftalmológicos, além de ser altamente reprodutível, de fácil manejo e não invasivo. Por meio do estudo detalhado dos achados tomográficos na fase aguda da doença, avaliamos suas associações com parâmetros funcionais, clínicos e de tratamento dentro do primeiro ano de seguimento.

### 6.1 IMPORTÂNCIA DOS LEITORES

Inicialmente, para o estudo detalhado dos achados tomográficos, ressaltamos a importância do treinamento dos leitores, sendo incluídos dois especialistas de excelência em retina. Durante a evolução do nosso estudo e da revisão continuada e atualizada da literatura, os achados tomográficos foram revistos e releituras foram realizadas. Desta forma, pudemos observar que, na primeira análise das imagens, a concordância dos pares foi substancial a perfeita para dois achados tomográficos, descolamento bacilar e ondulações do EPR. A integridade da zona de interdigitação e descolamento seroso foram os achados com leitura mais difícil e com concordância menor entre os leitores. A menor concordância na leitura da zona de interdigitação pode ser explicada pelas variações de refletividade dessa banda, que pode não ser identificada mesmo em um exame normal, devido à sua proximidade com a banda hiperrefletiva correspondente ao EPR e ser interpretada como uma banda única em alguns exames<sup>148</sup>. Já, a dificuldade de leitura do descolamento seroso na primeira análise se explica pela

interpretação inicial de que o descolamento seroso e bacilar deveria ser lido como apresentações distintas de descolamentos.

Na primeira análise, além de dicotomizarmos os dois tipos de descolamentos, muitas imagens com descolamento da retina neurosensorial e presença de material subretiniano indefinido depositado sobre a linha do EPR, acabaram sendo interpretados como descolamento bacilar. Desta forma, diferenciar as imagens de um descolamento seroso com *debris* de aspecto granular e/ou membranáceo de fibrina aderidos no EPR e um descolamento bacilar foi uma dificuldade durante a primeira leitura. Devemos mencionar que, durante o estudo, algumas imagens exemplificando o descolamento na fase aguda da DVKH da nossa casuística foram enviadas ao Dr. K. Bailey Freund, professor na Escola de Medicina da Universidade de Nova York e coautor da publicação sobre descolamento bacilar em DVKH <sup>28</sup>, que nos auxiliou em algumas interpretações. E nossa última análise dos descolamentos (bacilar e seroso), presença de fibrose e fundo em pôr do sol foi totalmente revisada pelo Dr. Emmett T. Cunningham Jr., professor na California Pacific Medical Center. Em relação a parâmetros com necessidade de releituras, foram incluídos na análise dos dados sempre a última leitura.

## **6.2 DESCOLAMENTOS SEROSO, BACILAR E CISTOS INTRARRETINIANOS**

Os constantes avanços do entendimento sobre o descolamento bacilar, compreendido como um componente do descolamento seroso ou regmatogênico justificariam as dificuldades de interpretação de leitura para tais achados. As definições e hipóteses para estes achados vieram se modificando nas últimas décadas. Em 2009, Ishihara e colaboradores introduziram o conceito de separação (*split*) dos fotorreceptores e a presença de líquido intrarretiniano na DVKH, demonstrados por análises de OCT-SD <sup>117</sup>. Em 2018, o conceito do *split* do fotorreceptor no descolamento exsudativo ganhou maior atenção com uma publicação apresentando achados tomográficos e histológicos em um paciente com uveíte posterior por toxoplasmose <sup>123</sup>. Um pouco mais de uma década da publicação de Ishihara e colaboradores, Agarwal e colaboradores, em uma amostra de 118 olhos de 62 pacientes com DVKH na fase aguda, observaram, no SS-OCT, descolamento bacilar em 94,9% dos olhos e descolamento seroso em 95,2% dos olhos, que se resolveu em tempo médio de  $3,4 \pm 2,6$  dias e de  $5,9 \pm 2,6$  dias, respectivamente <sup>28</sup>. Ataş e colaboradores, utilizando o SD-OCT,

observaram uma frequência 56,9% de descolamento bacilar e 100% de descolamento seroso em 58 olhos avaliados, com tempo médio de resolução de  $17,66 \pm 1,26$  dias e de  $21,7 \pm 1,5$  dias, respectivamente <sup>149</sup>. Na nossa casuística, 48,2% dos olhos apresentavam descolamento bacilar e 96,4% apresentavam descolamento seroso. No estudo de Agarwal e colaboradores, o exame de OCT era realizado diariamente até a resolução dos descolamentos; no entanto, no nosso estudo retrospectivo, os períodos de avaliação e análise foram no diagnóstico (M0), nos 1º, 3º meses, e depois a cada três meses. Desta forma, não foi possível captar em dias o tempo de resolução, porém foi possível observar que o descolamento seroso teve um tempo mais tardio (mediana de 0 a 1 mês; variação de 0 a 12 meses) para resolução que o descolamento bacilar (mediana de 0 a 1 mês; variação de 0 a 3 meses). No estudo de Agarwal e Ataş, a pulsoterapia com metilprednisolona foi estendida além dos três dias, na dependência da resolução do fluido sub-retiniano, e imunossupressor foi introduzido precocemente em todos os pacientes, enquanto na nossa casuística, o protocolo padrão foi três dias de pulsoterapia, sendo que 34% dos pacientes tiveram imunossupressão precoce. Outros aspectos a serem considerados são as diferenças dos períodos e tecnologia para a aquisição das imagens e a interpretação das imagens, incluindo o treinamento dos leitores. Agarwal e colaboradores utilizaram a tecnologia SS-OCT, enquanto, no nosso estudo e no de Ataş e colaboradores, foi empregada a tecnologia SD-OCT.

No presente estudo, foram observados que a presença do descolamento bacilar no M0 apresentou associação com maior área do descolamento seroso na apresentação, assim como piores parâmetros estruturais aos 12 meses de doença (i.e., fundo em pôr do sol e fibrose). Tais associações sugerem que o descolamento bacilar esteja associado a uma inflamação mais exuberante, assim como uma pior evolução estrutural aos 12 meses. Lee e colaboradores, nove anos antes da publicação de Mehta e colaboradores, em 2009, teorizaram que a formação de espaços cistoides ocorreria pela cisão do fotorreceptor, na fase aguda da DVKH, decorrente do edema celular “espongiforme” <sup>118</sup>. No estudo de Lee e colaboradores, 28 olhos de pacientes com DVKH na fase aguda foram divididos em grupos com e sem espaços cistoides e eles observaram que o grupo com espaços cistoides apresentava pior acuidade visual inicial quando comparados ao grupo sem espaços, mas esta diferença na acuidade visual deixou de existir após o 3º mês do início do tratamento. Para Lee e colaboradores, a resposta imunológica observada na DVKH pode atingir não apenas o tecido pigmentado, mas também, diretamente, os fotorreceptores, causando o edema e cisão dessas células. Esses autores

teorizaram que a divisão do fotorreceptor ocorreria nos discos, ou seja, dentro dos segmentos externos, local onde haveria possibilidade de regeneração. Mehta e colaboradores, em 2018, descreveram o local desta divisão no segmento interno da zona mioide<sup>123</sup>, teoria aceita por outros autores<sup>28,150,151</sup>. Vale ressaltar, que apesar da aceitação da hipótese da ocorrência de desprendimento (“shedding”) dos segmentos internos nos fotorreceptores, não somente em DVKH, mas em outras doenças inflamatórias e não inflamatórias<sup>28,150–157</sup>, ela é baseada, ainda, numa correlação indireta, pois o achado de desprendimento dos segmentos internos é comumente encontrado *post-mortem* como um artefato mesmo em olhos sem doença. Desta forma ainda poderia haver alternativas para explicar onde ocorreriam estas divisões do fotorreceptor como no anel de junção do segmento interno e segmento externo, dentro da zona elipsoide ou na junção zona mioide e zona elipsoide<sup>150</sup>.

Alguns estudos indicam que a formação do espaço cistoide (interpretado atualmente como descolamento bacilar) pode causar maior dano aos fotorreceptores do que a formação do descolamento seroso<sup>118,128</sup>. Nakamura e colaboradores, utilizando o exame de óptica adaptativa para acompanhar a densidade dos cones após resolução do descolamento seroso dos pacientes com DVKH observaram que a presença dos espaços cistoides seriam sinalizadores de maior dano do fotorreceptor, a despeito do tratamento agressivo com altas doses de corticosteroide<sup>128</sup>. Até então, não havia estudos na literatura sobre a associação entre o descolamento bacilar na DVKH com aspectos evolutivos funcionais, inflamatórios, estruturais e complicações. No nosso estudo, entendemos que apesar da resolução do descolamento bacilar conjuntamente com a melhora da acuidade visual ao longo dos 12 meses de seguimento, a cisão do fotorreceptor na apresentação inicial foi um marcador de pior prognóstico estrutural.

Em relação aos **cistos intrarretinianos**, estes foram observados, tanto na fase aguda, como na fase não aguda da doença, e se situavam nas camadas nucleares externas e/ou internas da retina neurossensorial. Os cistos apresentaram uma distribuição bimodal, no período de 12 meses, em que o número de olhos com cistos decaiu de M0 a M3 e aumenta a partir de M6 até M12. Considerando-se a fase aguda da doença, dentre os 56 olhos analisados, cinco olhos (8,9%) apresentavam cistos em M0, 3 de 66 olhos (4,5%) em M1 e 1 de 66 olhos (1,5%) em M3. Parte destes dados foram apresentados no encontro anual da ARVO (*The Association for Research in Vision and Ophthalmology*), no Congresso Brasileiro de Oftalmologia (CBO) e no Congresso de Oftalmologia da Universidade de São Paulo (CoUSP), em 2021 (**Apêndices**). Os cistos

na fase aguda (M0 e M1) apresentaram conteúdo interno hiperrefletivo, com densidade óptica maior em relação ao conteúdo do descolamento seroso. Em um estudo com OCT-TD em quatro pacientes com DVKH na fase aguda, Gupta e colaboradores observaram que a retina interna à membrana limitante externa (MLE) é intacta e as alterações retinianas limitavam-se à retina externa e ao EPR <sup>125</sup>. Desta forma, ainda não encontramos dados na literatura sobre o mecanismo de formação dos cistos intrarretinianos acima da MLE, na fase aguda da DVKH, mas acreditamos que mediadores inflamatórios provenientes da inflamação da coroide possam ter um papel na sua fisiopatogenia. No nosso estudo, as associações observadas com maior escore de DD em M0 e maior espessura da coroide em M1 no grupo com cistos substanciam esta hipótese.

O termo "espaço cistoide" na fase aguda da DVKH observado na OCT-TD foi usado por Tsujikawa e colaboradores em 2004 <sup>122</sup>. Estes autores descreveram as imagens como espaços amplos subfoveais (acúmulo de fluido intrarretiniano na retina externa) separados do fluido sub-retiniano por septos finos. Estes septos teriam correspondência com estruturas amareladas observadas no fundo. Atualmente estes espaços seriam reclassificados como descolamentos bacilares. Esta descrição é diferente dos cistos que estamos descrevendo.

Quanto às associações observadas pela presença do **descolamento seroso**, a sua persistência (em M1 e M3), a despeito do tratamento adequado, foi um marcador para evolução com **fibrose** em 1 ano, extravasamento perivascular e formação de membrana neovascular sub-retiniana. Em um estudo com descolamento não exsudativo com 629 olhos, Wallyn e colaboradores observaram que a cronicidade do descolamento, no período maior que um mês, aumentou substancialmente a frequência da formação de fibrose <sup>158</sup>. Kuo e colaboradores, em uma análise retrospectiva com 10 pacientes com DVKH e evolução com fibrose sub-retiniana, observaram que todos apresentaram recorrência inflamatória posterior <sup>159,160</sup>. No estudo de Golzarri e colaboradores, com revisão de prontuários de 92 pacientes com DVKH, em uma população de mexicanos mestiços, foi observado que o descolamento seroso bolhoso, definido como descolamento que ultrapassa a arcada temporal inferior, aumentou o risco em 8 vezes para o desenvolvimento de fibrose sub-retiniana <sup>161</sup>. Uma teoria proposta por Sternberg e colaboradores é de que a fibrose seja originária da migração das células do EPR e células gliais em descolamentos crônicos. A fibrose cresce como folhetos, mas que se



dividem em bandas à medida que as células se contraem, com as partes mais densas permanecendo intactas <sup>162</sup>.

Associações entre os descolamentos e alterações de integridade da ZE observadas na nossa amostra eram esperadas, devido à inerência entre o achado e o acometimento da retina externa. A importância da avaliação da integridade da retina externa, como biomarcador de prognóstico em diferentes doenças da retina tem sido mostrada na literatura; desta forma, discutiremos a seguir estes achados na nossa casuística <sup>141,142,163-169</sup>.

### 6.3 RETINA EXTERNA

A concordância entre os leitores foi melhor com a ZE (moderada a substancial), comparada à ZI (suave à moderada). A dificuldade de leitura da ZI após o descolamento de retina é explicada por Cuenca e colaboradores <sup>170</sup>, os quais acreditam que a hiper-refletividade desta banda não seja atribuída à membrana de Verhoeff presente nas *tigh junctions* entre células do EPR <sup>139</sup>, mas sim aos fagossomos dentro do EPR, que são responsáveis pela fagocitose dos discos. No descolamento retiniano, a perda da conexão fotorreceptor-EPR gera a inatividade dos fagossomos e, conseqüentemente, o desaparecimento da banda hiper-refletiva correspondente na OCT <sup>170</sup>. Outro fator que dificulta a leitura desta banda seria a proximidade dos fagossomos e das mitocôndrias dentro o EPR, fazendo com que, em algumas imagens, essas linhas possam ser interpretadas como uma só <sup>170</sup>.

Nenhum paciente apresentou a ZE e a ZI totalmente intacta no exame inicial (M0). Mas durante o seguimento observamos a recuperação gradual da retina externa, em que foi possível identificar a ZE em todos os olhos a partir de M6 (48,4% dos olhos intacta e 51,6% parcialmente intacta) e o mesmo ocorreu com a ZI a partir de M12 (7,8% dos olhos intacta e 92,2% parcialmente intacta). O tempo de resolução mediano da ZE foi menor em relação à ZI, 6 e 9 meses, respectivamente. Tal achado está de acordo com a literatura, sendo esperada, inicialmente, a recuperação do fotorreceptor para, posteriormente, o fagossomo do EPR (corresponde à ZI) entrar em atividade e a ZI evidenciar-se na OCT <sup>170</sup>.

Diferente do que se observa em outras doenças, não encontramos associações entre a integridade da retina externa, na fase inicial da doença e a acuidade visual final aos 12 meses <sup>166,168,169</sup>. Na DVKH é esperada boa acuidade visual final quando o

paciente é submetido ao tratamento adequado, precoce e agressivo<sup>26,31,32</sup>. Por sua vez, é curioso o fato da melhora total da AV a despeito do *split* do fotorreceptor. Uma possível explicação, dada por Ishihara e colaboradores, seria de que imediatamente após a divisão do fotorreceptor, os segmentos internos começariam a regenerar os segmentos externos com a produção de novas membranas de disco<sup>117</sup>. Para Agarwal e colaboradores, a evidência de que as mitocôndrias podem responder, rapidamente, a perturbações, corroboraria com a rápida recuperação estrutural e funcional desses pacientes<sup>28,171</sup>.

Embora não tenhamos observado, em M0 ou M1, alguma associação da integridade da retina externa e aspectos funcionais e estruturais em M12, no 3º mês de doença, pacientes que permaneceram com alterações da integridade da ZE apresentaram maior chance de evoluírem com função visual subnormal no ERGct. Esta associação está de acordo com um estudo transversal, realizado no nosso serviço por Souto e colaboradores, em que se observou em 32 olhos de pacientes na fase não-aguda da DVKH, que a despeito da boa AV (média 20/25), 43,7% apresentavam alteração de integridade da ZE na OCT, que também se correlacionou alteração funcional, identificada por meio da redução das amplitudes das ondas N1 e P1 aferidas no ERG multifocal<sup>172</sup>.

Tanto as alterações da ZE (em M3), como da ZI (em M1) apresentaram associação com autofluorescência macular mais grave no primeiro mês. Baseado na discussão do parágrafo anterior, esta associação da retina externa e AF foi de encontro aos achados de Morita e colaboradores, os quais observaram que a AF grave no primeiro mês foi um marcador de pior função no ERGct no primeiro ano<sup>27</sup>.

Outro fator que poderia impactar na recuperação dos fotorreceptores, apresentado por Bae e colaboradores, em 2016, seria a densidade do fluido sub-retiniano. Estes autores, usando recursos de quantificação de imagem, calcularam a densidade óptica do fluido por meio da mensuração dos pixels, que os autores denominaram como “índice de fibrina”. Quanto maior o índice, maior foi a densidade do fluido sub-retiniano e pior foi a recuperação dos segmentos externos dos fotorreceptores<sup>140</sup>.

## 6.4 MEDIDAS QUANTITATIVAS

A **densidade do fluido sub-retiniano** foi uma característica estudada na nossa análise. No entanto, a literatura apresenta diferentes métodos para o cálculo da razão da

densidade óptica<sup>140,143,173-175</sup>. Considerando as características do fluido sub-retiniano na DVKH, utilizamos as densidades em pixels de todo o conteúdo sub-retiniano sobre a área equivalente do vítreo acima para o cálculo da razão de densidade óptica, como descrito por Neudorfer e colaboradores<sup>143</sup>. Nesta avaliação, as associações com parâmetros funcionais e estruturais não foram evidentes, sugerindo, talvez, que outras formas de quantificação da densidade do fluido sub-retiniano devam ser testadas em análises futuras.

A **área do descolamento de retina** foi medida, sendo inclusive utilizada na fórmula para o cálculo da razão de densidade óptica. A maior área do descolamento de retina apresentou correlações significativas com pior acuidade visual pré (M0) e pós-tratamento (M1), com maior escore angiográfico e maior tempo de resolução do descolamento seroso e da zona de interdigitação. Em análise semelhante, Nakamura e colaboradores observaram correlação significativa da área total do descolamento apenas com a AV pré-tratamento<sup>128</sup>. Devemos observar que a área do descolamento é posição dependente, pois o descolamento da DVKH não é fixo, no entanto, na nossa casuística todos os pacientes foram avaliados na OCT com a face na posição vertical, sentados e no período da tarde.

## 6.5 OUTROS ACHADOS TOMOGRÁFICOS

Em 2006, Wu e colaboradores observaram, dentre 95 pacientes com DVKH na fase aguda, que 11 apresentavam **ondulações do EPR** na angiografia com fluoresceína e/ou na angiografia com indocianina verde que não eram visíveis na retinografia. O que intrigou os autores, na época, foi que as ondulações do EPR eram mais bem visualizadas e mais numerosas na OCT-TD do que quando observadas na angiografia<sup>176</sup>. Por meio da OCT com mapas 3D, Gupta e colaboradores, avaliaram as ondulações do EPR em quatro pacientes na fase aguda da DVKH. Os autores constataram que as depressões das ondulações correspondiam às linhas hipofluorescentes na AGF, enquanto as elevações correspondiam aos pequenos pontos de vazamentos<sup>125</sup>. Gupta e colaboradores observaram que as ondulações do EPR resolveram dentro de quatro semanas após tratamento sistêmico com corticosteroide<sup>125</sup>; de forma semelhante, no nosso estudo, estas ondulações do EPR estavam ausentes em M3.

Na nossa amostra, ondulações do EPR classificadas como moderada e grave foram observadas em 60% dos olhos, enquanto Hashizume e colaboradores observaram

estas ondulações em 45% dos olhos avaliados <sup>1</sup>. Apesar da classificação proposta por Hashizume e colaboradores ser qualitativa, podendo gerar interpretações subjetivas nos achados *borderline*, a concordância das leituras foi substancial à perfeita no nosso estudo. Esta diferença de distribuição de ondulações de EPR moderada e grave pode ser mais um achado que sugere uma maior gravidade da doença na nossa população.

Interessantemente, na literatura, dois autores avaliaram as ondulações com medidas objetivas do comprimento da linha do EPR utilizando os *scans* horizontal e vertical <sup>177,178</sup>, no nosso estudo avaliamos inicialmente somente o *scan* horizontal. Observamos correlação entre as duas formas de avaliar estas ondulações em M1 (avaliação qualitativa e a quantitativa por meio com comprimento da linha do EPR); possivelmente esta correlação não pode ser observada em M0 pelo menor número de olhos incluídos com imagens de boa qualidade (53 *versus* 66 olhos).

A maior frequência de ondulações classificadas moderada e grave e/ou maior comprimento na linha do EPR esteve associada à presença de maiores escores na angiografia com fluoresceína no M0 e na angiografia com indocianina verde em M0 e M1, a uma maior espessura subfoveal da coróide em M1, a um maior tempo de resolução do descolamento seroso e do descolamento bacilar, além da associação com maior gravidade na autofluorescência em M1. Desta forma, a gravidade das ondulações do EPR mostrou-se mais associada à inflamação mais grave e não observamos associação com desfechos funcionais como descrito por Hashizume e colaboradores <sup>1</sup>, exceto pela autofluorescência mais grave em M1 poder estar relacionada, indiretamente, com parâmetros mais alterados no ERGct aos 12 meses <sup>27</sup>. Outras formas de mensurar as ondulações do EPR como a medida da amplitude máxima, realizada no estudo de Hashizume e colaboradores, ou mesmo o índice da ondulação do EPR por Hosoda e colaboradores, poderão demonstrar outras associações ainda não visualizadas <sup>1,178</sup>.

No nosso estudo, na busca de novos achados tomográficos na DVKH na fase aguda, observamos o “**padrão denteado**” no B-scan em 54 olhos (82%) da amostra que é visto tanto na fase aguda como na fase não aguda da doença. Com o avanço da tecnologia da OCT, o melhor estudo deste padrão tomográfico tem sido realizado por meio da OCT *en face*. O *slab* posicionado na interface da CPE/CFH apresenta a aparência de “impressão digital” (*fingerprint sign*), descrito em doenças não inflamatórias como tração macular por membrana epirretiniana e hipoplasia foveal congênita <sup>179,180</sup>.

Analogamente ao “padrão denteado”, a aparência de “cristas e vales” da CPE/CFH em cortes histológicos foi descrita em olho com tumor compressivo intraorbitário, em olhos com edema macular cistoide e em olhos com papiledema e ondulações de Paton<sup>180-182</sup>. O achado do padrão denteado da CPE/CFH nos pacientes com DVKH parece refletir a ação de diferentes vetores de força que provocam a distensibilidade desta camada, possíveis de ocorrer em situações como descolamento da retina neurossensorial, o abaulamento focal da coroide (*choroidal bulging*), o edema macular e o edema de papila. De fato, na nossa amostra, a presença do padrão denteado foi observada mais frequentemente em olhos com maior espessura subfoveal de coroide em M1 e ondulações classificadas grave em M0/M1. Neste aspecto, uma descrição preliminar e original destes achados em três pacientes participantes deste estudo foi recentemente publicada<sup>183</sup> (**Apêndices**).

Segundo Wolter, essa reorganização regular e dentada do CPE/CFH pode ser um mecanismo que permite uma distribuição mais uniforme de fluidos dentro dos tecidos, evitando assim que os vetores de força no eixo vertical tracionem os cones foveolares e a visão central seja preservada<sup>181</sup>. Os nossos achados corroboram com este entendimento, sendo que olhos com a presença do padrão denteado da CPE/CFH, no B-scan, apresentaram melhor acuidade visual em M1 e M12 em relação aos olhos sem este achado.

Desta forma, definimos, no nosso estudo, vários biomarcadores tomográficos de prognóstico que estão associados a desfechos funcionais, estruturais, observados aos 12 meses de doença e aos parâmetros inflamatórios. Sabemos que os desfechos estruturais aos 12 meses selecionados no nosso estudo são, habitualmente, incluídos em vários estudos que abordam a eficácia do tratamento instituído na fase aguda. Desta forma, no intuito de definirmos melhor a importância dos biomarcadores tomográficos avaliamos, também, a associação de fatores clínicos e de tratamento com os desfechos de fibrose e fundo em pôr do sol.

A fibrose sub-retiniana surge como uma complicação da DVKH, com frequência variando entre 6 e 42% dos olhos. Pode acometer gravemente a função visual medida pela acuidade visual ou pelo eletrorretinograma, principalmente, quando há o acometimento subfoveal<sup>16,159,184,185</sup>. A evolução para a fase crônica-recorrente com envolvimento inflamatório posterior e o tempo de início do tratamento são descritos como fatores de risco para evolução com fibrose<sup>16,159</sup>. Os nossos resultados mostram pela primeira vez a relevância da presença do descolamento bacilar na apresentação da

doença aumentando o risco de fibrose em 12 vezes. E, em concordância com a literatura, também observamos o impacto do tempo de início do tratamento, como outra variável independente, para o risco de fibrose aos 12 meses.

A evolução do aspecto fundoscópico para fundo em pôr do sol e atrofia peripapilar caracteriza uma continuidade do processo inflamatório e, por conseguinte, um tratamento subótimo da DVKH <sup>7,186,187</sup>. Keino e colaboradores avaliaram retrospectivamente 80 pacientes com DVKH, tratados com alta dose de corticosteroide. O grupo com inflamação crônica, com duração maior que seis meses, desenvolveu fundo em pôr do sol com maior frequência do que o grupo sem inflamação crônica <sup>186</sup>. Chee e colaboradores avaliaram 26 pacientes com DVKH na fase convalescente e observaram que olhos, com a razão de atrofia peripapilar em relação ao tamanho do disco maior que 2, tinham um maior comprometimento funcional pelo ERG multifocal do que olhos com esta razão menor que 1 <sup>187</sup>. Para Herbort e colaboradores, o tratamento precoce com a combinação de corticoterapia e imunossupressão evitaria o surgimento do fundo em pôr do sol, sendo um desfecho passível de ser evitado <sup>7</sup>. Já, Ono e colaboradores em estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, observaram que o grupo com tratamento combinado de corticosteroide e ciclosporina A tiveram uma menor frequência de fundo em pôr do sol do que o grupo com monoterapia com corticosteroide após 12 meses de seguimento <sup>66,137</sup>. Nesse estudo, além do descolamento bacilar na apresentação como fator prognóstico, com risco em 14 vezes de evolução com fundo em pôr do sol, observou-se a importância da inflamação crônica, com aumento de 30 vezes quanto ao risco desse desfecho.

## 6.7 LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos nossos dados. O pequeno número de olhos pode ter influenciado nos resultados ao limitar o poder de detecção de diferenças significativas quando realizada a análise em subgrupos. O tipo de análise que é sujeita à interpretação subjetiva, como os escores angiográficos, pode explicar algumas das associações significativas não esperadas. Em relação às imagens analisadas, a análise retrospectiva dos exames resultou na exclusão de algumas imagens que não se enquadraram nos critérios de qualidade metodológica. A quantificação de imagem é um campo exploratório dentro das uveítes, sendo assim, diferentes formas de análise, índices e fórmulas são encontradas na literatura e os métodos empregados no

nosso estudo precisam ser validados e precisam ser confrontados com outras formas de análise.

## 6.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE OS RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO

Nosso estudo corrobora com a grande importância da tomografia de coerência óptica no diagnóstico e seguimento dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada desde a fase aguda. A presença do descolamento bacilar na apresentação inicial destacou-se como marcador de prognóstico, aumentando o risco, de forma independente, para uma pior evolução nos desfechos fundoscópicos (fibrose e fundo em pôr do sol) no primeiro ano da doença. Até o momento, encontramos duas publicações que exploram o achado de descolamento bacilar na DVKH<sup>28,149</sup>, mas não com a abrangência de associações e análise multimodal que foram realizadas neste estudo.

Outro ponto interessante deste trabalho foi a descrição, pela primeira vez, de um achado de imagem até então não citado em doenças inflamatórias (padrão denteado no B-scan/ *fingerprint sign* na OCT *en face*), assim como propor os possíveis mecanismos fisiopatogênicos relacionados com as características da DVKH<sup>183</sup>.

Este banco de dados de imagens de pacientes com DVKH com seguimento desde a fase aguda, com avaliações sistemáticas e protocoladas, permitirá ainda análises futuras para explorar novos achados e novas associações entre estrutura, função, inflamação e tratamento. O estudo mais abrangente da formação da fibrose sub-retiniana na DVKH é um aspecto a ser analisado.

Em estudos futuros uma definição de um índice de gravidade que agrupe os achados tomográficos do presente estudo, conjuntamente com o que se tem na literatura, poderá acrescentar diretrizes para uma medicina personalizada com ênfase nos casos com maior chance de um prognóstico reservado.

## 7 CONCLUSÕES

No presente estudo, alterações morfológicas da retina e coroide, observadas na tomografia de coerência óptica foram retrospectivamente avaliadas em 33 pacientes com a doença de Vogt-Koyanagi-Harada, desde a fase aguda e durante os primeiros 12 meses de seguimento, na busca de possíveis biomarcadores de prognóstico.

### 7.1 FREQUENCIA DAS ALTERAÇÕES DA RETINA E COROIDE

No que diz respeito à frequência das alterações analisadas, no momento inicial, aproximadamente 96,4% dos olhos apresentaram descolamento seroso, dos quais 48,2% apresentavam o componente de descolamento bacilar. Nenhum olho apresentava a zona elipsoide e/ou zona de interdigitação totalmente íntegras. Dentro do 1º mês de seguimento, após início do tratamento, observou-se a melhora rápida do descolamento bacilar, não sendo mais observado no 3º mês; as zonas da retina externa apresentaram recuperação mais tardia, sendo que aos 12 meses de seguimento somente 50% dos olhos tinham a zona elipsoide totalmente intacta e, numa proporção menor ainda, 8% dos olhos tinham a zona de interdigitação intacta. Os cistos intrarretinianos foram observados em 9% dos olhos no momento inicial, sendo que este achado não havia sido ainda destacado na literatura até o momento. As ondulações do EPR foram a principal alteração analisada que refletem o sítio primário da DVKH, a coroide, sendo classificadas em “moderada” e/ou “grave” em 60% dos olhos no momento inicial com melhora dentro do 1º mês de seguimento.

### 7.2 CORRELAÇÕES ENTRE ACHADOS DA OCT E PARÂMETROS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA, DE TRATAMENTO, FUNÇÃO VISUAL E ACHADOS DE ANÁLISE MULTIMODAL

Dentre as associações significativas dos achados tomográficos com parâmetros de atividade inflamatória, clínica ou subclínica, incluindo as avaliações multimodais, com tratamento e com aspectos funcionais, destacou-se a presença do descolamento bacilar na apresentação inicial como um biomarcador de pior prognóstico, evidenciado pela maior frequência de alterações de fundo aos 12 meses de seguimento que indicam



doença mais grave (i.e., despigmentação do fundo e fibrose). Complementando a presença do descolamento bacilar, a persistência do descolamento seroso e pior integridade da zona elipsoide no 3º mês também se mostraram como características de pior evolução, evidenciadas pela maior frequência de fibrose, membrana neovascular e de olhos com ERGct subnormal aos 12 meses.

A maioria das alterações tomográficas analisadas, i.e. descolamento seroso, descolamento bacilar, material sub-retiniano indefinido, ondulações do EPR e pior integridade da zona elipsoide apresentou associação com parâmetros inflamatórios como piores escores angiográficos em M0 e vasculite. Desta forma, estes achados corroboram para a importância da avaliação multimodal que pode expressar a intensidade e extensão da inflamação na mesma direção.

A análise de razão de chances (*odds ratio*) trouxe maior consistência às análises de associações, visto que se conseguiu isolar os parâmetros de forma independente e, então, um melhor entendimento dos principais biomarcadores de prognóstico deste estudo.

### **7.3 NOVOS ACHADOS DA DVKH NA OCT**

Por fim, o presente estudo trouxe em evidência, pela primeira vez, o achado do padrão denteado na CPE/CFH no B-scan e sua associação com melhor acuidade visual e maior espessura da coroide em M1 e melhor acuidade visual em M12.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Hashizume K, Imamura Y, Fujiwara T, Machida S, Ishida M, Kurosaka D. Retinal pigment epithelium undulations in acute stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: Biomarker for functional outcomes after high-dose steroid therapy. *Retina*. 2016;36(2):415–21.
2. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic Features of Serous Retinal Detachment With Multilobular Dye Pooling in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):260–5.
3. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(4):265–92.
4. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EEC, Abdallah SF, da Silva FTG, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Mar 24;11:29.
5. Yang P, Zhong Y, Du L, Chi W, Chen L, Zhang R, et al. Development and evaluation of diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):1025–31.
6. Jabs DA. Improving the Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Sep;136(9):1032.
7. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Yamamoto JH, Pavésio CE, Gupta V, Khairallah M, et al. Reappraisal of the management of Vogt–Koyanagi–Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality. *Int Ophthalmol*. 2017;37(6):1383–95.
8. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug;228:205–11.
9. Rubsamen PE. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1991 May;109(5):682.
10. Urzua CA, Herbort C, Valenzuela RA, Abu El-Asrar AM, Arellanes-Garcia L, Schlaen A, et al. Initial-onset acute and chronic recurrent stages are two distinctive courses of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020 Dec;10(1):23.
11. Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(4):241–8.

12. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of ‘sunset glow fundus’ in initial-onset acute uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):85–90.
13. Lodhi SAK, Lokabhi Reddy JM, Peram V. Clinical spectrum and management options in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1399–406.
14. Elahi S, Herbort CP. Vogt-Koyanagi-Harada Disease and Birdshot Retinochoroidopathy, Similarities and Differences: A Glimpse into the Clinicopathology of Stromal Choroiditis, a Perspective and a Review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019;236(4):492–510.
15. Herbort CP, Ilknur J, Amod TAA, Masaru G, Fardeau C, Hedayatfar A, et al. Precise , simpli fi ed diagnostic criteria and optimised management of initial-onset Vogt – Koyanagi – Harada disease : an updated review. 2021;
16. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin MLC, Rodrigues H, Kalil J, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 May;253(5):785–90.
17. Herbort CP, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Abu el Asrar AM, Pavésio CE, Soheilian M. Vogt–Koyanagi–Harada disease: recurrence rates after initial-onset disease differ according to treatment modality and geographic area. *Int Ophthalmol.* 2020 Sep;40(9):2423–33.
18. Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA, Sullu Y, Akyol N, Soyulu M, et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2–3):117–23.
19. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2–3):137–42.
20. Braaf B, Gräfe MGO, Uribe-Patarroyo N, Bouma BE, Vakoc BJ, de Boer JF, et al. OCT-Based Velocimetry for Blood Flow Quantification. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.* New York: Springer; 2019. p. 161–79.
21. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2002;7(3):457.

22. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811–5.
23. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt–Koyanagi–Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev.* 2016;15(8):809–19.
24. Abramson RG, Burton KR, Yu JJ, Scalzetti EM, Yankeelov TE, Rosenkrantz AB, et al. Methods and Challenges in Quantitative Imaging Biomarker Development. *Acad Radiol.* 2015;22(1):25–32.
25. Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P. Choroidal biomarkers Anatomy of the Choroid Comparison of Currently Available Imaging Modalities for Choroidal Assessment. 2018;66(12):1716–26.
26. Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2012 Nov;32(10):2061–9.
27. Morita C, Sakata VM, Rodriguez EEC, Abdallah SF, Lavezzo MM, da Silva FT, et al. Fundus autofluorescence as a marker of disease severity in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):e820–1.
28. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, Aggarwal K, Sharma D, Katoch D, et al. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: a Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina.* 2021 Apr 1;41(4):774–83.
29. Souto FMS, Missaka RFBG, Magalhães BM, Caetano VMC, Takiuti JT, Lavezzo MM, et al. Impact of Inflammation and Treatment on Self-reported Quality of Life in Patients with Non-acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease (VKHD). *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(1):137–48.
30. Missaka RFBG, Souto FMS, Albornoz NC de A, Gaspar Carvalho da Silva FTB, Lavezzo MM, Oyamada MK, et al. Self-Reported Quality of Life in Patients with Long-Standing Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Apr;28(3):409–20.
31. Sakata VM, Lavezzo MM, da Silva FT, Rodriguez EEC, Morita C, Abdallah SF, et al. Full-field electroretinogram behavior in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 24-month longitudinal study in patients from acute onset evaluated with multimodal analysis. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(10):2285–

- 95.
32. Lavezzo MM. Análise multimodal e eletrofisiológica de pacientes na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada tratados prospectivamente com corticoterapia e imunossupressão precoce em um seguimento de 24 meses [Internet]. 2020 ;[citado 2023 jul. 30 ] Available from. Faculdade de Medicina; 2000.
  33. Vasconcelos-Santos D, Sohn EH, Sadda S, Rao NA. Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2010 Jan;30(1):33–41.
  34. Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2–3):67–79.
  35. Hammer H. Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leucocyte migration tests in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1974 Sep;58(9):773–6.
  36. Maezawa N, Yano A. Two Distinct Cytotoxic T Lymphocyte Subpopulations in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease that Recognize Human Melanoma Cells. *Microbiol Immunol*. 1984;28(2):219–31.
  37. Sakamoto, Taiji MD; Murata, Toshinori, MD; Inomata HM. Class II Major Histocompatibility Complex on Melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. 1991;
  38. Liang L, Peng XY, Wang H. Th lymphocyte subsets in patients with vogt-koyanagiharada disease. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(2):207–11.
  39. Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of vogt-koyanagi-harada disease with sunset sky fundus. *Curr Eye Res*. 1990;9(S1):35–40.
  40. Goldberg A., Yamamoto J., Chiarella J., Marin ML., Sibinelli M, Neufeld R, et al. HLA-DRB1\*0405 is the Predominant Allele in Brazilian Patients With Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Hum Immunol*. 1998 Mar;59(3):183–8.
  41. Ng JYW, Luk FOJ, Lai TYY, Pang CP. Influence of molecular genetics in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4(1):1–12.
  42. Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, et al. Frequency of Distinguishing Clinical Features in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):591-599.e1.
  43. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of

- intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003 Jan;11(4):277–86.
44. Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Sep;56(5):432–5.
  45. Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res.* 2005;30(11):943–8.
  46. Pathanapitoon K, Kunavisarut P, Ausayakhun S, Sirirungsi W, Rothova A. Uveitis in a tertiary ophthalmology centre in Thailand. *Br J Ophthalmol.* 2008 Apr;92(4):474–8.
  47. Silpa-archa S, Noonpradej S, Amphornphruet A. Pattern of Uveitis in a Referral Ophthalmology Center in the Central District of Thailand. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 Jul;23(4):320–8.
  48. Al-Mezaine HS, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Patterns of Uveitis in Patients Admitted to a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Dec;18(6):424–31.
  49. Al-Shakarchi F. Pattern of uveitis at a referral center in Iraq. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014;21(4):291.
  50. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(1):69–75.
  51. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(5):735–40.
  52. Belfort R, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AMN, Plut RCA. Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Brazil. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32(3):344–7.
  53. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3):382–7.
  54. Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, Hirata CE, Kubo P, Olivalves E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2004 Feb;67(1):139–45.
  55. Sakata VM, Da Silva FT, Hirata CE, De Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):550–5.

56. Rao NA. Pathology of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007 Jun;27(2–3):81–5.
57. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):647–52.
58. da Silva T, Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Takiuti PH, et al. Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Considerations on the Different Disease Categories. *Am J Ophthalmol*. 2009 Feb;147(2):339–345.e5.
59. Cardoso IH, Zajdenweber ME, Muccioli C, Fimamor LP, Belfort Jr. R. Applicability of the 2001 revised diagnostic criteria in Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Jan-Feb;71(1):67-70.
60. Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee SP. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye*. 2008;22(2):240–5.
61. Suzuki S. Quantitative evaluation of “Sunset Glow” fundus in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(4):327–33.
62. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:84–111.
63. Sasamoto Y, Ohno S MH. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica*. 1990;201(3):162–7.
64. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):492–513.
65. Ei Ei Lin Oo, Chee S-P, Wong KKY, Hla Myint Htoon. Vogt-Koyanagi-Harada Disease Managed With Immunomodulatory Therapy Within 3 Months of Disease Onset. *Am J Ophthalmol*. 2020 Dec;220:37–44.
66. Ono T, Goto H, Sakai T, Nitta F, Mizuki N, Takase H. Comparison of combination therapy of prednisolone and cyclosporine with corticosteroid pulse therapy in Vogt – Koyanagi – Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2022 Mar;66(2):119–29.
67. Rho JH, Bauman AJ, Boettger HG YT. A search for porphyrin biomarkers in

- Nonesuch Shale and extraterrestrial samples. *Space Life Sci.* 1973 Jan;4(1):69–77
68. Order SE. Beneficial and detrimental effects of therapy on immunity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977;2(3–4):377–80.
69. Updated L. BEST ( Biomarkers , EndpointS , and other Tools ) Resource. 2021;(Md).
70. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—a general review. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017;2017(March):9.23.1-9.23.17.
71. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet (London, England).* 1998 Oct 24;352(9137):1337–9.
72. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997 May 15;336(20):1401–8.
73. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010 Dec 21;122(25):2748–64.
74. Kujovich JL. Genetics in Medicine Factor V Leiden thrombophilia. 2011;13(1).
75. Services USP, Force T, Statement R, Siu AL, Services USP, Force T. Clinical Guideline Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus : 2015;163(11).
76. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002 Jun;14(6):238–42.
77. Sandler HM, Eisenberger MA. Assessing and treating patients with increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol.* 2007 Sep;178(3 Pt 2):S20-4.
78. Freedland SJ, Moul JW. Prostate specific antigen recurrence after definitive therapy. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):1985–91.
79. Thompson I, Co-chair JBT, Aus G, Burnett AL, Canby-hagino ED, Cookson MS, et al. Oncology : Prostate / Testis / Penis / Urethra Clinically Localized Prostate Cancer : 2007 Update. 2007;177(June):2106–31.



80. Adults and Adolescents with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults.
81. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(6):576–81.
82. Basu NN, Ingham S, Hodson J, Lalloo F, Bulman M, Howell A, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a 30-year semi-prospective analysis. *Fam Cancer.* 2015;14(4):531–8.
83. Relling M V., Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):387–91.
84. Saag MS, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1111–8.
85. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):568–79.
86. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(5):507–20.
87. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e152S-e184S.
88. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438(1):350–7.
89. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration Approach to Liver Safety Assessment for New Drugs: Current Status and Challenges. *Drug Saf.* 2014;37(1):9–17.

90. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res.* 2019 Jan 23;36(3):40.
91. Willcox MDP, Pablo A, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. *Tear Film Report.* 2017;15(3):366–403.
92. Green-Church KB, Nichols KK, Kleinholz NM, Zhang L, Nichols JJ. Investigation of the human tear film proteome using multiple proteomic approaches. *Mol Vis.* 2008 Mar 7;14(February):456–70.
93. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res.* 2008;40(6):315–21.
94. Yafawi R, Ko M, Sace FP, John-Baptiste A. Limitations of an ocular surface inflammatory biomarker in impression cytology specimens. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):46–53.
95. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):903–6.
96. Nath M, Halder N, Velpandian T. Circulating biomarkers in glaucoma, age-related macular degeneration, and diabetic. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):1.
97. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5353–8.
98. Iwamoto MA PJALARAPKBJHSSPLTH. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480–7.
99. Kwon J-W, Kim B, Jee D, Cho YK. Aqueous humor analyses of diabetic macular edema patients with subretinal fluid. *Sci Rep.* 2021 Oct 25;11(1):20985.
100. Kubicka-Trzaska A, Wilańska J, Romanowska-Dixon B, Sanak M. Circulating anti-retinal antibodies in response to anti-angiogenic therapy in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014 Dec;92(8):e610-4.
101. Joltikov KA, Sesi CA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, et al. Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5481–6.
102. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization

- of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309–16.
103. Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, Dunavölgyi R, Malamos P, Stock G, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3417–24.
  104. Villani E, Massaro D, Scaramuzzi M, Hamrah P, Medeiros FA, Nucci P. Decade-long profile of imaging biomarker use in ophthalmic clinical trials. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO76–81.
  105. Villani E, Bonsignore F, Cantalamessa E, Serafino M, Nucci P. Imaging Biomarkers for Dry Eye Disease. *Eye Contact Lens.* 2020 Mar;46 Suppl 2:S141-S145.
  106. Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, Sullivan DC. Quantitative imaging test approval and biomarker qualification: Interrelated but distinct activities. *Radiology.* 2011;259(3):875–84.
  107. Agarwal A, Ashokkumar D, Jacob S, Agarwal A, Saravanan Y. High-speed Optical Coherence Tomography for Imaging Anterior Chamber Inflammatory Reaction in Uveitis: Clinical Correlation and Grading. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(3):413-416.e3.
  108. Li Y, Lowder C, Zhang X, Huang D. Anterior chamber cell grading by optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):258–65.
  109. Keane PA, Karamelas M, Sim DA, Sadda SR, Tufail A, Sen N, et al. Objective Measurement of Vitreous Inflammation using Optical Coherence Tomography. *Physiol Behav.* 2014;176(3):139–48.
  110. Agrawal R, Salman M, Tan K, Karamelas M, Sim DA, Keane PA, et al. Choroidal Vascularity Index (CVI)--A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Monitoring Patients with Panuveitis? *PLoS One.* 2016;11(1):e0146344.
  111. Karamelas M, Sim DA, Chu C, Carreno E, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. Quantitative analysis of peripheral vasculitis, ischemia, and vascular leakage in uveitis using ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(6):1161-1168.e1.
  112. Keane PA, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Sadda SR, Murray PI, et al. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced

- depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):341–50.
113. Guduru A, Al-Sheikh M, Gupta A, Ali H, Jalali S, Chhablani J. Quantitative assessment of the choriocapillaris in patients with retinitis pigmentosa and in healthy individuals using oct angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin.* 2018;49(10):e122–8.
114. Denniston AK, Keane PA, Srivastava SK. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 May 1;58(6):BIO131–40.
115. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
116. Fujimoto J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT1–13.
117. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease in Enhanced Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2009 Sep;116(9):1799–807.
118. Lee JE, Park SW, Lee JK, Choi HY, Oum BS, Kim HW. Edema of the photoreceptor layer in Vogt-Koyanagi-Harada disease observed using high-resolution optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23(2):74–9.
119. Kim YS, Lee SH, Kim YK, Park TK, Lee SJ, Ohn Y-H. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2015;56(7):1127.
120. Liu XY, Peng XY, Wang S, You QS, Li Y Bin, Xiao YY, et al. Features of optical coherence tomography for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2016;36(11):2116–23.
121. Fong AHC, Ph MDO, Li KKW, Wong D, Phth F. Choroidal Evaluation Using Enhanced Depth Imaging Spectral- Domain Optical Coherence. *Retina.* 2011;
122. Tsujikawa A, Yamashiro K, Yamamoto K, Nonaka A, Fujihara M, Kurimoto Y. Retinal cystoid spaces in acute Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(4):670–7.
123. Mehta N, Chong J, Tsui E, Duncan JL, Curcio CA, Freund KB, et al. Presumed Foveal Bacillary Layer Detachment in a Patient With Toxoplasmosis

- Chorioretinitis and Pachychoroid Disease. *Retin Cases Brief Rep.* 2021 Jul 1;15(4):391–8.
124. Marc D de Smet NAR. Retinal cystoid spaces in acute Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(4):670–7.
125. Gupta V, Gupta A, Gupta P, Sharma A. Spectral-Domain Cirrus Optical Coherence Tomography of Choroidal Striations Seen in the Acute Stage of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(1):148–53.
126. Ikewaki J, Kimoto K, Choshi T, Nagata M, Motomura Y, Tamura K, et al. Optical coherence tomographic assessment of dynamic macular changes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2011;31(1):9–13.
127. Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizota A, Ando Y. Wavy and elevated retinal pigment epithelial line in optical coherence tomographic images of eyes with atypical Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(9):1399–402.
128. Nakamura T, Hayashi A, Oiwake T. Recovery of macular cone photoreceptors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(2):387–94.
129. Chee SP, Afrin M, Tumalak MJ, Siak J. Role of Optical Coherence Tomography in the Prognosis of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 Jan 2;29(1):118-123.
130. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011;31(3):510–7.
131. Da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivalves E, Takahashi WY, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(1):70–4.
132. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, et al. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2016 Apr;100(4):473–7.
133. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, et al. Significant role of the choroidal outer layer during recovery from choroidal thickening in Vogt-Koyanagi-Harada disease patients treated with systemic corticosteroids. *BMC Ophthalmol.* 2015 Dec 18;15(1):181.
134. Park UC, Cho IH, Lee EK, Yu HG. The effect on choroidal changes of the route

- of systemic corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(6):1203–11.
135. Nazari H, Hariri A, Hu Z, Ouyang Y, Sadda S, Rao NA. Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4(1):9.
136. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, et al. Early post-treatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172612.
137. Balci O, Gasc A, Jeannin B, Herbort CP. Enhanced depth imaging is less suited than indocyanine green angiography for close monitoring of primary stromal choroiditis: a pilot report. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):737–48.
138. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16.
139. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572–8.
140. Bae SS, Forooghian F. Optical Coherence Tomography-Based Quantification of Photoreceptor Injury and Recovery in Vogt–Koyanagi–Harada Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3):338–43.
141. Moon CH, Park TK, Ohn YH. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 2012;125(2):113–22.
142. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology.* 2018;125(2):267–75.
143. Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential optical density of subretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):3104–10.
144. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M, Allegri P, Biziorek B, Bodaghi B, et al. Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010;30(5):539–52.

145. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Ian L. The Lens Opacities Classification System III. 1993;
146. Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):274–8.
147. Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijlstra A. Study of Macular Function by Multifocal Electroretinography in Patients With Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):767-771.e2.
148. Spaide RF, Curcio CA. Anatomic Correlate to the Bands Seen in Outer Retina by Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2011;31(8):1609–19.
149. Ataş F. Bacillary Layer Detachment in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. 2022;400–4.
150. Cicinelli MV, Giuffré C, Marchese A, Jampol LM, Introini U, Miserocchi E, et al. The Bacillary Detachment in Posterior Segment Ocular Diseases. *Ophthalmol Retin*. 2020;4(4):454–6.
151. Ramtohul P, Engelbert M, Malclès A, Gigon E, Miserocchi E, Modorati G, et al. Bacillary layer detachment: multimodal imaging and histologic evidence of a novel optical coherence tomography terminology: literature review and proposed theory. *Retina*. 2021;41(11):2193–207.
152. Fernández-Avellaneda P, Breazzano MP, Fragiotta S, Xu X, Zhang Q, Wang RK, et al. Bacillary Layer Detachment Overlying Reduced Choriocapillaris Flow in Acute Idiopathic Maculopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2019;Publish Ah:1–8.
153. Jung JJ, Soh YQ, Yu DJG, Rofagha S, Lee SS, Freund KB, et al. Bacillary Layer Detachment Because of Macular Neovascularization. *Retina*. 2021;41(10):2106–14.
154. Mishra K, Mahajan VB. Bacillary Layer Detachment after Photodynamic Therapy. *Ophthalmol Retin*. 2022 Jun;6(6):500.
155. Martins Melo I, Bansal A, Lee WW, Oquendo PL, Hamli H, Muni RH. Bacillary layer detachment and associated abnormalities in rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2023 Apr 1;43(4):670–8.
156. Sugarman JA, Sarraf D, Tsui E. Bacillary Layer Detachment in Hypertensive Retinopathy. *Ophthalmol Retin*. 2023 Jun;7(6):526.
157. Jaffe GJ. Bacillary Layer Retinal Detachment in Neovascular Age-Related

- Macular Degeneration. *Ophthalmol Retin.* 2021;6(3):183–4.
158. Wallyn Robert H. Subretinal Fibrosis in Retinal Detachment. 2016;4(6):11–2.
159. Kuo IC, Rechdouni A, Rao NA, Johnston RH. Subretinal Fibrosis in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. 1997;6420(1):1721–8.
160. Jr ETC, Smit DP, Zierhut M. Subretinal Fibrosis in Uveitis Subretinal Fibrosis in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(2):263–4.
161. Golzarri MF, Cheja-Kalb R, Concha-Del-Río LE, Gonzalez-Salinas R, Arellanes-García L. Risk factors for subretinal fibrosis in patients with Vogt Koyanagi Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Feb 17;30(2):265–9.
162. Sternberg P Jr, Machemer R. Subretinal proliferation. *Am J Ophthalmol.* 1984 Oct 15;98(4):456–62.
163. Kalra G, Kar SS, Sevgi DD, Madabhushi A, Srivastava SK, Ehlers JP. Quantitative Imaging Biomarkers in Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Eye Disease: A Step Closer to Precision Medicine. *J Pers Med.* 2021 Nov 8;11(11):1161.
164. Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizutani Y, Mizota A, et al. Correlation of integrity of cone outer segment tips line with retinal sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(3):579–85.
165. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A. Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7302–8.
166. Singh SR, Iovino C, Zur D, Masarwa D, Igllicki M, Gujar R, et al. Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers. *Br J Ophthalmol.* 2022 Apr;106(4):553–8.
167. Ciulla TA, Kapik B, Grewal DS, Ip MS. Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion, Diabetic, and Uveitic Macular Edema: Central Subfield Thickness and Ellipsoid Zone Analysis. *Ophthalmol Retin.* 2021;5(7):633–47.
168. Sen P, Gurudas S, Ramu J, Patrao N, Chandra S, Rasheed R, et al. Predictors of Visual Acuity Outcomes after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retin.* 2021;5(11):1115–24.
169. Kessler LJ, Auffarth GU, Bagautdinov D, Khoramnia R. Ellipsoid Zone Integrity and Visual Acuity Changes during Diabetic Macular Edema Therapy: A



- Longitudinal Study. *J Diabetes Res.* 2021;2021:8117650.
170. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology.* 2018;125(3):407–22.
  171. Eells JT, Henry MM, Summerfelt P, Wong-Riley MTT, Buchmann E V., Kane M, et al. Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(6):3439–44.
  172. Souto FMS, Missaka RFBG, Lavezzo MM, Mayumi Sakata V, Oyamada MK, Hirata CE, et al. Associations between functional and structural measurements in non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(5):e715–23.
  173. Baek J, Park YH. Optical density ratio in the subretinal fluid: Differentiating chronic central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):386–92.
  174. Leshno A, Barak A, Loewenstein A, Weinberg A, Neudorfer M. Optical density of subretinal fluid in retinal detachment. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(9):5432–8.
  175. Leshno A, Vishnevskia-Dai V, Barak A, Zur D, Gabai S, Moroz I, et al. Optical Density Ratio of the Subretinal Fluid in Choroidal Melanoma and Metastasis. *Retina.* 2017;39(4):685–91.
  176. Wu W, Wen F, Huang S. Choroidal Folds in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):900–1.
  177. Lin D, Chen W, Zhang G, Huang H, Zhou Z, Cen L, et al. Comparison of the optical coherence tomographic characters between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:87.
  178. Hosoda Y, Uji A, Hangai M, Morooka S, Nishijima K, Yoshimura N. Relationship between retinal lesions and inward choroidal bulging in vogt-koyanagi-harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):1056-1063.e1.
  179. Ramtohl P, Comet A, Denis D. Multimodal Imaging Correlation of the Concentric Macular Rings Sign in Foveal Hypoplasia: A Distinctive Henle Fiber Layer Geometry. *Ophthalmol Retin.* 2020;4(9):946–53.
  180. Wolter JR. Concentric “microwaves” of Henle’s fiber layer: Associated with horizontal folding. *Albr von Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.*

- 1981;216(1):31–9.
181. Wolter JR. Concentric microwaves of Henle’s fiber layer: in association with cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;219(1):1–5.
  182. Sibony PA, Kupersmith MJ. “paton’s Folds” Revisited: Peripapillary Wrinkles, Folds, and Creases in Papilledema. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1397–9.
  183. Missaka RFBG, Goldbaum M, Machado CG, Cunningham ET, Souto FMS, Lavezzo MM, et al. Fingerprint sign in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a case series. *Int J Retin Vitreol.* 2022;8(1):1–8.
  184. Lertsumitkul S, Chan SMWRBNC-C. Subretinal fibrosis and choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(12):1039–45.
  185. da Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Oyamada MK, Yamamoto JH. Fundus-Based and Electroretinographic Strategies for Stratification of Late-Stage Vogt-Koyanagi-Harada Disease Patients. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(6):939-945.e3.
  186. Keino H, Goto H, Usui M. Sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease with or without chronic ocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 Oct;240(10):878–82.
  187. Chee S-P, Luu CD, Cheng C-L, Lim W-K, Jap A. Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Aug;243(8):785–90.

## 9 APÊNDICES

### 9.1 Aprovação pelo Comitê de Ética Institucional



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** BIOMARCADORES CLÍNICOS NA DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

**Pesquisador:** JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 29270620.7.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.899.233

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo a ser realizado no Serviço de Uveítes da Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas HCFMUSP, para avaliação de pacientes com Doença De Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH), com exames já realizados previamente e disponíveis em banco de dados.

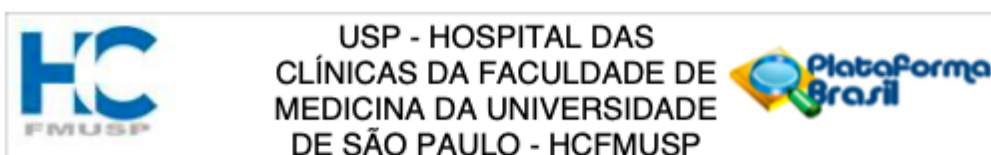
##### Objetivo da Pesquisa:

O presente projeto tem como objetivo avaliar se padrões tomográficos da retina e coroide nas fases aguda e não-aguda da doença, teriam correlação com outros exames de análise multimodal e função visual, traçando então, um possível meio de sinalização comportamental da doença, através de sua apresentação morfológica.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa são aqueles inerentes à pesquisa com análise de exames já realizados pelos pacientes no Serviço de Uveítes da Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas HCFMUSP, considerados de risco baixo. Os possíveis benefícios relacionam-se ao aprofundamento na explicação de aspectos ainda não esclarecidos da evolução da DVKH, através da complementação da análise de seus exames, de forma multimodal, que possa ajudar na melhor condução do tratamento.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.899.233

|                                           |                                                        |                        |                                    |        |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Ausência                                  | DECLARACAO_ISENCAO_TCLE_PROJETO_BIOMARCADORES_DVKH.pdf | 18/02/2020<br>15:40:41 | JOYCE HISAE<br>YAMAMOTO<br>TAKIUTI | Aceito |
| Orçamento                                 | ORCAMENTO.pdf                                          | 18/02/2020<br>15:40:06 | JOYCE HISAE<br>YAMAMOTO<br>TAKIUTI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Biomarcadores_versao_18_02_2020.docx           | 18/02/2020<br>15:39:53 | JOYCE HISAE<br>YAMAMOTO<br>TAKIUTI | Aceito |
| Outros                                    | Oficio_026_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf            | 06/02/2020<br>11:26:05 | JOYCE HISAE<br>YAMAMOTO<br>TAKIUTI | Aceito |
| Cronograma                                | CRONOGRAMA.docx                                        | 23/01/2020<br>14:10:08 | JOYCE HISAE<br>YAMAMOTO<br>TAKIUTI | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 05 de Março de 2020

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## 9.2 PLANILHAS DE AVALIAÇÃO DAS TOMOGRAFIAS DE COERÊNCIA ÓPTICA

Paciente \_\_\_\_\_ OD / OE

| M0                                    |         |                                     |         |                              |
|---------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM     | NÃO                                 |         |                              |
| Septações                             | SIM     | NÃO                                 |         |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM     | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |         | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM     | NÃO                                 |         |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE    | MODERADO                            | GRAVE   | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SIM     | NÃO                                 |         |                              |

| M1                                    |            |                                     |            |                              |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Septações                             | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM        | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |            | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE       | MODERADO                            | GRAVE      | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SEMELHANTE | AUMENTO                             | DIMINUIÇÃO |                              |

| M3                                    |            |                                     |            |                              |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Septações                             | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM        | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |            | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE       | MODERADO                            | GRAVE      | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SEMELHANTE | AUMENTO                             | DIMINUIÇÃO |                              |

| M5                                    |            |                                     |            |                              |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Septações                             | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM        | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |            | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE       | MODERADO                            | GRAVE      | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SEMELHANTE | AUMENTO                             | DIMINUIÇÃO |                              |

| M9                                    |            |                                     |            |                              |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Septações                             | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM        | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |            | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE       | MODERADO                            | GRAVE      | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SEMELHANTE | AUMENTO                             | DIMINUIÇÃO |                              |

| M12                                   |            |                                     |            |                              |
|---------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------|
| Líquido sub-retiniano                 | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Septações                             | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Material hiperrefletivo sub-retiniano | SIM        | (PUNTIFORME/ FILIFORME/ CONCREÇÕES) |            | NÃO                          |
| Descolamento bacilar                  | SIM        | NÃO                                 |            |                              |
| Integridade da zona elipsóide         | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVELMENTE INTACTA        |
| Integridade da zona de interdigitação | INTACTA    | PARCIALMENTE INTACTA                | AUSENTE    | POSSIVEL/ INTACTA INDEFINIDA |
| Ondulações EPR                        | LEVE       | MODERADO                            | GRAVE      | NÃO                          |
| Pontos hiperrefletivos concóide       | SEMELHANTE | AUMENTO                             | DIMINUIÇÃO |                              |

Paciente N° \_\_\_\_\_

**OD**  
**OE**

| M0                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |
| M0                           |          |          |
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M6                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |
| M6                           |          |          |
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M1                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M9                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |
| M9                           |          |          |
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M1                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M3                           |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |
| M3                           |          |          |
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

| M12                          |          |          |
|------------------------------|----------|----------|
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |
| M12                          |          |          |
| Descolamento seroso          | SIM      | NÃO      |
| Descolamento bacilar         | SIM      | NÃO      |
| Cisto <u>intra-retiniano</u> | SIM*     | NÃO      |
| *cistos                      | Internos | Externos |

**9.3 Características clínicas, dos 33 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada acompanhados no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, desde a fase aguda**

CONTINUA

| Caso # | Olho | AV inicial<br>(logMAR) | AV M12<br>(logMAR) | <sup>a</sup> ffERG<br>M12 | <sup>b</sup> Reativação<br>da UA<br>M3-M12 | <sup>c</sup> Alterações<br>fundoscópicas<br>M12 | Exames de imagem do segmento posterior |                      |                        |                        |                        |                        |
|--------|------|------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|        |      |                        |                    |                           |                                            |                                                 | Escore<br>AGF<br>M0                    | Escore<br>ICGA<br>M0 | <sup>d</sup> FAF<br>M1 | <sup>e</sup> OCT<br>M0 | <sup>e</sup> OCT<br>M1 | <sup>e</sup> OCT<br>M3 |
| 1      | OD   | 1                      | 0,4                | 2                         | 1                                          | 0                                               | 0                                      | 12                   | 1                      | NA                     | 6                      | 6                      |
|        | OE   | 1,8                    | 0,4                | 2                         | 1                                          | 0                                               | 0                                      | 7                    | 1                      | NA                     | 5,6                    | 6                      |
| 2      | OD   | 1                      | 0,04               | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 5                                      | 11                   | 3                      | 1,2,3,5,6              | 1,2,3,5,6              | 1,3,4,5,6              |
|        | OE   | 0,7                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 5                                      | 10                   | 3                      | 1,2,3,5,6              | 1,3,5,6                | 3,5,6                  |
| 3      | OD   | 0,5                    | 0                  | 1                         | 2                                          | 0                                               | 5                                      | 12                   | 1                      | NA                     | 1,3,5,6                | 3,6                    |
|        | OE   | 1                      | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 5                                      | 12                   | 1                      | 5,6                    | 1,3,5,6                | 3,6                    |
| 4      | OD   | 0,5                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 0                                      | 9                    | 2                      | 1,3,5,6                | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
|        | OE   | 0,7                    | 0                  | 1                         | 2                                          | 0                                               | 1                                      | 10                   | 2                      | 1,3,5,6                | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
| 5      | OD   | 0,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 3                                      | 9                    | 1                      | 5,6,7                  | 3,5,6                  | 3                      |
|        | OE   | 0,14                   | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 4                                      | 12                   | 1                      | 3,4,5,6,7              | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
| 6      | OD   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 3                                      | 10,5                 | 1                      | NA                     | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
|        | OE   | 0,7                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 0                                               | 4                                      | 11                   | 1                      | NA                     | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
| 7      | OD   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 2                                               | 7                                      | NA                   | 2                      | 1,2,3,5,6,7            | 1,2,3,5,6,7            | 3,5,6                  |
|        | OE   | 0,7                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 2                                               | 8                                      | NA                   | 2                      | 1,2,3,5,6,7            | 1,2,3,5,6,7            | 3,5,6                  |
| 8      | OD   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 9                                      | NA                   | 3                      | 1,3,4,5,6,7            | 1,3,5,6                | 3,5,6                  |
|        | OE   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 9                                      | NA                   | 3                      | 1,3,4,5,6              | 1,2,3,5,6              | 3,5,6                  |
| 9      | OD   | 2,3                    | 0                  | 2                         | 1                                          | 1,2                                             | 6                                      | 16                   | 3                      | 1,2,3,5,6,7            | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
|        | OE   | 2,3                    | 0                  | 2                         | 1                                          | 2                                               | 6                                      | 18                   | 3                      | 1,3,5,6,7              | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
| 10     | OD   | 0,7                    | 0,04               | 1                         | 2                                          | 0                                               | 4                                      | 14                   | 1                      | 1                      | 3,5,6,7                | 6                      |
|        | OE   | 0,8                    | 0,04               | 1                         | 2                                          | 0                                               | 8                                      | 11                   | 1                      | 1                      | 5,6,7                  | 5,6                    |
| 11     | OD   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 6                                      | 8                    | 3                      | 1,2,3,5,6              | 1,3,5,6                | 3,5,6                  |
|        | OE   | 1,8                    | 0                  | 2                         | 2                                          | 1,2                                             | 6                                      | 8                    | 3                      | 1,2,3,5,6              | 1,3,5,6                | 3,5,6                  |
| 12     | OD   | 1,8                    | 0                  | 1                         | 2                                          | 0                                               | 4                                      | 12                   | 2                      | 1,2,3,5,6,7            | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
|        | OE   | 1,8                    | 0                  | 1                         | 2                                          | 0                                               | 8                                      | 12                   | 1                      | 1,3,5,6,7              | 3,5,6                  | 3,5,6                  |
| 13     | OD   | 2,3                    | 0,4                | 2                         | 1                                          | 1,2                                             | 9                                      | NA                   | 3                      | NA                     | 1,3,5,6                | 1,3,5,6                |
|        | OE   | 2,3                    | 0,4                | 2                         | 1                                          | 1,2                                             | 9                                      | NA                   | 3                      | NA                     | 1,3,5,6                | 1,3,5,6                |

## CONTINUAÇÃO

|    |    |      |      |    |   |     |    |      |   |               |             |         |
|----|----|------|------|----|---|-----|----|------|---|---------------|-------------|---------|
| 14 | OD | 1,8  | 0,4  | 2  | 1 | 1,2 | 9  | NA   | 3 | 1,3,5,6       | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
|    | OE | 1,8  | 0,4  | 2  | 1 | 1,2 | 9  | NA   | 3 | 1,3,5,6       | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
| 15 | OD | 0    | 0    | 1  | 2 | 0   | 5  | 10   | 2 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6,7   | 3,5,6   |
|    | OE | 0    | 0    | 1  | 2 | 0   | 8  | 10   | 2 | 1,2,3,5,6,7   | 3,5,6,7     | 3,5,6   |
| 16 | OD | 2,3  | 0,14 | 2  | 2 | 2   | 9  | 11   | 3 | 1,3,5,6       | 1,3,5,6,7   | 3,5,6   |
|    | OE | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 2   | 9  | 16   | 3 | 1,2,3,4,5,6,7 | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 17 | OD | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 2   | 9  | 15   | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
|    | OE | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 0   | 9  | 15   | 3 | 1,3,5,6,7     | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
| 18 | OD | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 1,2 | 9  | 14   | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
|    | OE | 2,3  | 0    | 1  | 2 | 2   | 9  | 13   | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 19 | OD | 2,3  | 0,7  | 2  | 1 | 2   | NA | NA   | 1 | 1,3,5,6       | 5,6         | 5,6     |
|    | OE | 0    | 0,04 | 1  | 1 | 0   | NA | NA   | 1 | 4,5,6         | 5,6         | 6       |
| 20 | OD | 0,2  | 0    | 2  | 1 | 2   | 5  | 13   | 1 | NA            | 3,6         | 6       |
|    | OE | 0,04 | 0    | 2  | 1 | 2   | 5  | 13   | 1 | NA            | 5,6         | 6       |
| 21 | OD | 0,2  | 0    | 2  | 2 | 2   | 9  | 10   | 3 | 1,2,3,5,6     | 3,5,6       | 3,5,6   |
|    | OE | 0,2  | 0    | 2  | 2 | 2   | 9  | 11   | 3 | 1,3,5,6       | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 22 | OD | 0,4  | 0    | 2  | 2 | 0   | 2  | 10   | 1 | 1,3,5,6       | 1,5,6       | 3,5,6   |
|    | OE | 0    | 0    | 2  | 2 | 0   | 2  | 12   | 1 | 1,5,6         | 6           | 6       |
| 23 | OD | 1    | 0    | 2  | 2 | 0   | 7  | 8    | 1 | 1,3,5,6,7     | 3,5,6       | 3,6     |
|    | OE | 1    | 0    | 1  | 2 | 0   | 3  | 9    | 1 | 1,3,5,6,7     | 1,3,5,6     | 3,6     |
| 24 | OD | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 1,2 | 10 | 12   | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 3,5,6       | 3,5,6   |
|    | OE | 2,3  | 0    | 2  | 2 | 1,2 | 10 | 12   | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 25 | OD | 2,3  | 0    | 2  | 1 | 1,2 | 10 | 15   | 3 | 1,2,3,5,6     | 3,5,6       | 3,5,6   |
|    | OE | 2,3  | 0    | 2  | 1 | 1,2 | 9  | 15   | 3 | 1,2,3,5,6     | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 26 | OD | 1,8  | 0    | 2  | 1 | 1,2 | NA | 10   | 3 | 1,2,3,5,6     | 3,4,5,6     | 3,5,6   |
|    | OE | 1,8  | 0    | 2  | 1 | 2   | NA | 9    | 3 | 1,3,5,6       | 3,4,5,6     | 3,5,6   |
| 27 | OD | 0,09 | 0    | 1  | 1 | 2   | 5  | 10   | 1 | 1,3,5,6,7     | 3,6         | 3,6     |
|    | OE | 0,3  | 0    | 1  | 1 | 2   | 5  | 9    | 1 | 1,3,5,6,7     | 3,5,6       | 3,5,6   |
| 28 | OD | 0,7  | 0    | 2  | 1 | 0   | 9  | 15   | 2 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
|    | OE | 0,4  | 0    | 2  | 1 | 0   | 9  | 17   | 2 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6     | 3,5,6   |
| 29 | OD | 2,3  | 0    | 2  | 1 | 1,2 | 13 | 11,5 | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,5,6,7   | 1,3,5,6 |
|    | OE | 2,3  | 0    | 2  | 1 | 1,2 | 9  | 11,5 | 3 | 1,2,3,5,6,7   | 1,3,4,5,6,7 | 1,3,5,6 |
| 30 | OD | 0,7  | 0    | 1  | 2 | 0   | 8  | 10   | 1 | 1,3,5,6       | 1,3,6       | 6       |
|    | OE | 1,8  | 0    | 2  | 2 | 0   | 5  | 9    | 1 | 1,3,5,6       | 6           | 6       |
| 31 | OD | 1,8  | NA   | NA | 1 | 2   | 9  | NA   | 2 | 1,2,3,5,6,7   | 3,5,6       | 3,5,6   |



## CONCLUSÃO

|    |    |     |    |    |   |     |    |    |   |             |         |       |
|----|----|-----|----|----|---|-----|----|----|---|-------------|---------|-------|
| 32 | OE | 1,8 | NA | NA | 1 | 2   | 8  | NA | 2 | 1,2,3,5,6,7 | 3,5,6   | 3,5,6 |
|    | OD | 0,2 | 0  | 1  | 2 | 0   | 8  | 15 | 1 | 1,5,6,7     | 5,6     | 6     |
| 33 | OE | 1,8 | 0  | 2  | 2 | 0   | 9  | 16 | 2 | 1,3,4,5,6,7 | 1,3,5,6 | 3,5,6 |
|    | OD | 1,8 | 0  | NA | 1 | 1,2 | 9  |    | 3 | 1,2,3,5,6,7 | 1,3,5,6 | 3,5,6 |
|    | OE | 0,7 | 0  | NA | 1 | 2   | NA | 12 | 2 | 1,3,5,6,7   | 1,3,5,6 | 3,5,6 |

<sup>a</sup>Eletrorretinograma (ERG) campo total em M12: 1= normal; 2= subnormal.

<sup>b</sup>Reativação com uveíte anterior entre M3-M12: 1=sim; 2=não.

<sup>c</sup>Achados fundoscópicos em M12: 0=sem alterações; 1= fibrose; 2= *sunset glow fundus*.

<sup>d</sup>Alteração na autofluorescência macular em M1: 1=ausente ou leve; 2=intermediária; 3=grave.

<sup>e</sup>Achados na OCT: 1= descolamento seroso; 2= descolamento bacilar; 3= material hiperrefletivo sub-retiniano indefinido; 4= cistos intrarretinianos; 5= descontinuidade da zona elipsoide; 6= descontinuidade da zona de interdigitação; 7=ondulações do epitélio pigmentado da retina moderada ou grave.

AGF: angiografia com fluoresceína; ICGA: angiografia com indocianina verde; M0: mês do diagnóstico da doença; M1: mês 1 de doença; M3: mês 3 de doença; M12: mês 12 de doença; NA: não foi possível avaliar.

**9.4 The Association for Research in Vision and Ophthalmology ARVO, 2020**  
**Retinal vasculitis (RV) in acute and non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD): a cross-sectional study with multimodal analysis**  
**Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020;61(7):2081.**

CONTROL ID: 3346011

SUBMISSION ROLE: Abstract Submission

**AUTHORS**

**AUTHORS (LAST NAME, FIRST NAME):** Missaka, Ruy F.<sup>1</sup>; Silveira Souto, Fernanda Maria<sup>1</sup>; Lavezzo, Marcelo M.<sup>1</sup>; Sakata, Viviane M.<sup>1</sup>; Nóbrega, Priscilla F.<sup>1</sup>; Oyamada, Maria K.<sup>1</sup>; Hirata, Carlos Eduardo<sup>1</sup>; Yamamoto, Joyce H.<sup>1</sup>

**INSTITUTIONS (ALL):** 1. Ophthalmology, Universidade de São Paulo, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

**Commercial Relationships Disclosure (Abstract):** Ruy Missaka: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Fernanda Maria Silveira Souto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Marcelo Lavezzo: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Viviane Sakata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Priscilla Nóbrega: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Maria Oyamada: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Carlos Eduardo Hirata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Joyce Yamamoto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship)

**Study Group:** Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada Disease Study Group

**ABSTRACT**

**TITLE:** Retinal vasculitis (RV) in acute and non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD): a cross-sectional study with multimodal analysis

**ABSTRACT BODY:**

**Purpose:** To evaluate the characteristics of RV and its association with other inflammatory signs and visual function in patients with VKHD

**Methods:** Retrospective, cross-sectional and descriptive study with patients with VKHD followed for a minimum 2 years from disease acute onset with predefined treatment protocols. Inflammation was systematically evaluated with clinical and posterior segment imaging exams (fluorescein and indocyanine green angiographies, enhanced depth imaging optical coherence tomography). RV was defined angiographically as perivascular leakage and/or hyperfluorescence of the vessel wall. The presentation of RV was divided into acute phase ( $\leq 6$  mo), non-acute phase ( $> 6$  mo) or both phases. The location of the RV was classified as posterior pole, peripheral or both locations. To assess visual function, a full-field electroretinogram (ffERG) was performed at enrollment and at predefined intervals. Medians and range were calculated for descriptive analysis. Data were analyzed using generalized estimated equations for binary ocular data, Bonferroni correction for multiple comparison, likelihood ratio and Fisher exact tests;  $p$ -values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. This study was approved by Institutional Ethics Committee and followed Helsinki declaration

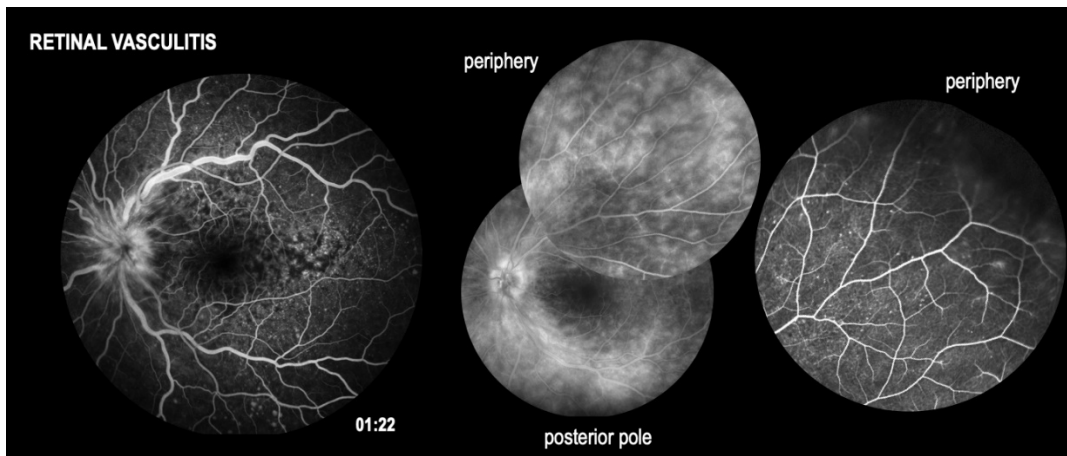
**Results:** Fifty-four eyes (27 patients) were evaluated. Thirty eyes (55%) had RV signs; among them 16 eyes (53%) presented RV in both phases, 11 eyes (36%) only in the non-acute phase and 3 eyes only in the acute phase. Among the 16 eyes with RV in both phases, 4 eyes (25%) were localized both in the posterior pole and periphery. Relation between RV and inflammatory signs or ffERG results was not observed. On the opposite way, it was related to thinner subfoveal choroidal thickness (SFCT) ( $p < 0.001$ ) and lower incidence of choroidal neovascularization (CNV) ( $p = 0.044$ ). However, when analyzing disease different phases and RV location, RV in the non-acute phase ( $p = 0.007$ ) and involving periphery ( $p = 0.031$ ) was related with thicker SFCT at month 1. Higher incidence of CNV ( $p = 0.024$ ) was observed in eyes with RV in posterior pole (Table)

**Conclusions:** Although there are few descriptions in the literature, RV in VKHD seems not to be an unusual finding. RV in different phases and locations seems to have different implications

**Table.** Associations between RV and socio-demographic and clinical data, disease activity parameters and visual function in 27 patients (54 eyes) with VKHD

|                                                    | Retinal vasculitis |                  | P†     | Phase            |                  |                  | P      | Location         |                  | P       |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------|------------------|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|---------|
|                                                    | Yes                | No               |        | Acute            | Non-acute        | Both             |        | PP and periphery | Periphery        |         |
| <b>Gender, eyes (%)</b>                            |                    |                  | 0.675  |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Female                                             | 26 (7)             | 22 (91,7)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Male                                               | 4 (13,3)           | 2 (8,3)          |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| <b>Age, years, median (range)</b>                  |                    |                  | 0.455  |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
|                                                    | 33<br>(15-67)      | 30<br>(21-42)    |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| <b>Follow-up, months, median (range)</b>           |                    |                  | 0.933  |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
|                                                    | 53.5<br>(26-88)    | 48.5<br>(28-100) |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| <b>Days to treatment start, median (range)</b>     |                    |                  | 0.456  | 33<br>(19-36)    | 11<br>(3-67)     | 22<br>(13-47)    | >0.99† | 24.5<br>(13-47)  | 22<br>(3-67)     | >0.999† |
| <b>VA at M1(logMAR), median (range)</b>            |                    |                  | 0.839  | 0.1<br>(0-2)     | 0.25<br>(0-3)    | 0.25<br>(0-2)    | 0.973† | 0.3<br>(0.2-2)   | 0.2 (0-3)        | 0.846†  |
| <b>Choroidal thickness, M1, µm, median (range)</b> |                    |                  | <0.001 | 418<br>(346-635) | 545<br>(513-911) | 520<br>(414-741) | 0.007§ | 493<br>(475-667) | 532<br>(346-911) | 0.031†  |
| <b>CNV, eyes (%)</b>                               |                    |                  | 0.044  |                  |                  |                  | 0.689‡ |                  |                  | 0.024†  |
| Yes                                                | 3 (10)             | 3 (12.5)         |        | 0 (0.0)          | 1 (9.1)          | 2 (12.5)         |        | 2 (50)           | 1 (3.8)          |         |
| No                                                 | 27 (90)            | 21 (87.5)        |        | 3 (100)          | 10 (90.9)        | 14 (87.5)        |        | 2 (50)           | 25 (96.2)        |         |
| <b>SFCT fluctuation, eyes (%)</b>                  |                    |                  | 0.598  |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Yes                                                | 11 (36.7)          | 14 (58.3)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| No                                                 | 19 (63.3)          | 10 (41.7)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| <b>SGF at 24 months, eyes (%)</b>                  |                    |                  | 0.401  |                  |                  |                  | 0.062‡ |                  |                  | 0.130¶  |
| Yes                                                | 18 (60)            | 18 (75)          |        | 3 (100)          | 8 (72.7)         | 7 (43.8)         |        | 4 (100)          | 14 (56.8)        |         |
| No                                                 | 12 (40)            | 6 (25)           |        | 0 (0.0)          | 3 (27.3)         | 9 (56.2)         |        | 0 (0.0)          | 12 (46.2)        |         |
| <b>Subnormal fFERG at 24 months*</b>               |                    |                  | 0.240  |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Yes                                                | 25 (83.3)          | 13 (54.2)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| No                                                 | 5 (16.7)           | 11 (45.8)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| <b>fFERG variation between 12 and 24 months</b>    |                    |                  | >0.999 |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Stable                                             | 20 (66.7)          | 16 (66.7)        |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |
| Worsening                                          | 10 (33.3)          | 8 (33.3)         |        |                  |                  |                  |        |                  |                  |         |

Abbreviations: CNV, choroidal neovascular membrane; fFERG, electroretinogram; PP, posterior pole; RV, retinal vasculitis; SGF, sunset glow fundus; SFCT, subfoveal choroidal thickness; VA: visual acuity \*Subnormal ERG means at least one scotopic parameter below normal range when compared to control group. †: Generalized estimated equations with normal distribution and logarithmic link function, supposing an interchangeable correlation matrix between the eyes; §: Bonferroni correction for multiple comparison; ¶: Fisher exact Test; ‡: Likelihood ratio Test; P: p-value <0.05. After Bonferroni correction for multiple comparison, significance was observed between the following: Acute phase versus non-acute phase for choroidal thickness (p=0.006); non-acute phase versus both phases for choroidal thickness (p=0.026).



## 9.5 *The Association for Research in Vision and Ophthalmology* ARVO, 2021

Intraretinal cystoid spaces in acute Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021;62(8):2500.

**CONTROL ID:** 3517725

**SUBMITTER (NAME ONLY):** Ruy Missaka

**TITLE:** Intraretinal cystoid spaces in acute Vogt–Koyanagi–Harada disease

**SESSION TITLE:** OCT/OCTA - New biomarkers and technical improvements I

**SESSION TYPE:** Poster Session

**AUTHORS/INSTITUTIONS:** R.F. Missaka, M. Goldbaum, C.G. Machado, F. Silveira Souto, M.M. Lavezzo, P.F. Nóbrega, M.K. Oyamada, C.E. Hirata, J.H. Yamamoto, Ophthalmology, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, BRAZIL|V.M. Sakata, Ophthalmology, Universidade Federal do Parana, Curitiba, PR, BRAZIL|

**Commercial Relationships Disclosure (Abstract):** Ruy Missaka: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Mauro Goldbaum: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Cleide Machado: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Fernanda Maria Silveira Souto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Marcelo Lavezzo: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Viviane Sakata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Priscilla Nóbrega: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Maria Oyamada: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Carlos Hirata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Joyce Yamamoto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship)

**ABSTRACT BODY:**

**Purpose:** To present intraretinal cystoid spaces observed in spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) images of eyes with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD).

**Methods:** Retrospective and descriptive study with VKHD patients who presented intraretinal cystoid spaces in the acute phase. All patients were followed for a minimum of one year from disease onset with predefined treatment protocols and systematic evaluation. We reviewed conventional OCT images, enhanced depth SD-OCT images (HRA+OCT, Heidelberg), including serial sections through the macula obtained at the initial visit and during the follow-up until complete resolution of serous retinal detachment.

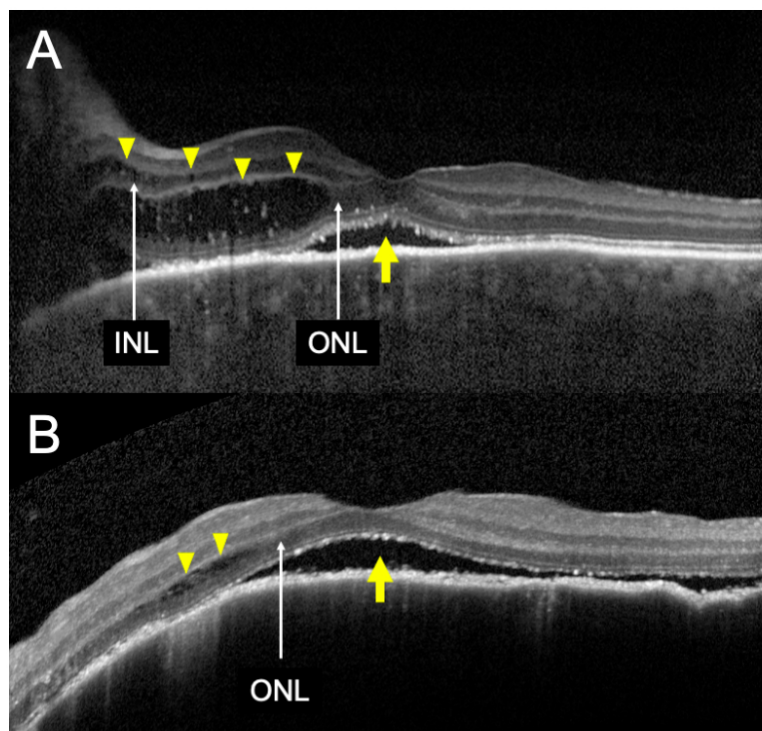
**Results:** Twenty-nine patients (58 eyes) were evaluated. Of these, 8 patients (7 women, 12 eyes [20%]; mean age  $34.6 \pm 10.2$  years) had intraretinal cystoid spaces (IRCS) at baseline (M0) and/or at first month of follow-up (M1) (Table 1). In this group, the mean time to start treatment was  $29.2 \pm 13.5$  days. All these patients were treated with high-dose corticosteroid; six patients (75%) received additional early azathioprine until the second month of follow-up. In the group with cystoid spaces, the mean visual acuity (VA) at M0 was  $1.70 \pm 0.5 \log \text{MAR}$  and at M1 was  $0.55 \pm 0.65 \log \text{MAR}$ . In 9 eyes, VA improvement was observed at M1, while in 3 eyes VA did not ameliorate. With 1 year of follow-up, VA was  $0.07 \pm 0.2 \log \text{MAR}$ . At M0/M1, on SD-OCT, all eyes with cystoid spaces had concomitant serous retinal detachment (SRD), and in 3 eyes there was a split in the inner photoreceptor myoid zone (bacillary detachment). We observed a slight increase in the density of the IRCS compared to the subretinal fluid in the SRD (Figure 1), with a significant variation in the mean optical density ratio (ODR) among them ( $0.36 \pm 0.14$  and  $0.21 \pm 0.09$ , respectively;  $P = 0.008$ ).

**Conclusions:** Even though cystoids spaces have been described in early SD-OCT literature in acute VKHD, detailed and better definition of SD-OCT findings relocated previous findings as serous retinal detachment or more recently as bacillary detachment. Intraretinal cystoid spaces, affecting inner and/or external nuclear layers, as described here, have not been reported till far. We hypothesize that our findings may be due to the action of inflammatory mediators, but studies are needed to understand its relevance since all patients had good VA during the follow-up.

**Table 1.** Clinical and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (OCT) findings

| Patient | Eye | Age (years) | Gender | Time to start treatment (days) | Treatment                     | VA (logMAR)   |                         |                  | OCT findings Initialvisit |     |      |
|---------|-----|-------------|--------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------|------------------|---------------------------|-----|------|
|         |     |             |        |                                |                               | Initial visit | 1 month after treatment | 1 year follow-up | SRD                       | BD  | IRCS |
| 1       | R   | 36          | F      | 44                             | Initial high-dose CE          | 0.8           | 0.3                     | 0                | Yes                       | No  | No   |
|         | L   |             |        |                                |                               | 0.14          | 0.4                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
| 2       | R   | 21          | F      | 51                             | Initial high-dose CE          | 1.8           | 0.7                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
|         | L   |             |        |                                |                               | 1.8           | 0.5                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
| 3       | R   | 19          | F      | 21                             | Initial high-dose CE + AZA M2 | 1.8           | 1.8                     | 0.14             | Yes                       | No  | Yes  |
|         | L   |             |        |                                |                               | 1.8           | 0.3                     | 0                | Yes                       | Yes | Yes  |
| 4       | R   | 40          | F      | 35                             | Initial high-dose CE + AZA M1 | 1.8           | 0.05                    | 0.7              | Yes                       | No  | Yes  |
|         | L   |             |        |                                |                               | 0             | 0                       | 0.14             | No                        | No  | No   |
| 5       | R   | 31          | F      | 26                             | Initial high-dose CE + AZA M0 | 1.8           | 1.8                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
|         | L   |             |        |                                |                               | 1.8           | 0.2                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
| 6       | R   | 39          | F      | 27                             | Initial high-dose CE + AZA M1 | 1.8           | 0.3                     | 0                | Yes                       | Yes | Yes  |
|         | L   |             |        |                                |                               | 2.3           | 0.2                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |
| 7       | R   | 45          | M      | 9                              | Initial high-dose CE + AZA M2 | 1.8           | 0                       | 0                | Yes                       | No  | No   |
|         | L   |             |        |                                |                               | 1.8           | 0                       | 0                | Yes                       | Yes | Yes  |
| 8       | R   | 46          | F      | 21                             | Initial high-dose CE + AZA M0 | 0.2           | 0                       | 0                | No                        | No  | No   |
|         | L   |             |        |                                |                               | 1.8           | 0.2                     | 0                | Yes                       | No  | Yes  |

R= right; L= left; F= female; M= male; CE= corticosteroid; AZA= azathioprine; VA= visual acuity; M= month; SRD= serous retinal detachment; BD= bacillary detachment; IRCS= intraretinal cystoid space



**Figure 1.** Images obtained at the initial (diagnostic) visit for acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD). **A,** Image of the left eye of patient 1, horizontal cross-sectional spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), through the fovea shows serous retinal detachment (SRD) (arrow), and cystoid spaces affecting the inner and outer nuclear layers (arrowheads). INL=inner nuclear layer; ONL=outer nuclear layer. **B,** Image of the left eye of patient 6, horizontal cross-sectional SD-OCT, through the fovea shows SRD (arrow), and cystoid space in the ONL (arrowheads). The content of the cystoid spaces is slightly more reflective than in SRD in both cases.

9.6 Apresentação Congresso: Congresso Brasileiro de Oftalmologia (CBO) 2021.  
Arq Bras Oftalmol. São Paulo, v. 84, n 4 (Supl), p. 19, jul./ago. 2021

**P 047**

**INTRARETINAL CYSTOID SPACES IN ACUTE VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE**

Ruy Felipe Brito Gonçalves Missaka, Mauro Goldbaum, Cleide Guimarães Machado, Fernanda Maria Silveira Souto, Marcelo Mendes Lavezzo, Viviane Mayumi Sakata, Priscilla Figueiredo Campos Nobrega, Maria Kiyoko Oyamada, Carlos Eduardo Hirata, Joyce Hisae Yamamoto

*Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP) - Brasil*

**Purpose:** To present intraretinal cystoid spaces observed in spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) images of eyes with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Method:** Retrospective and descriptive study with Vogt-Koyanagi-Harada disease patients who presented intraretinal cystoid spaces in the acute phase. All patients were followed for a minimum of one year from disease onset with predefined treatment protocols and systematic evaluation. We reviewed conventional OCT images, enhanced depth SD-OCT images (HRA+OCT, Heidelberg), including serial sections through the macula obtained at the initial visit and during the follow-up until complete resolution of serous retinal detachment. **Result:** Twenty-nine patients (58 eyes) were evaluated. Of these, 8 patients (7 women, 12 eyes [20%]; mean age  $34.6 \pm 10.2$  years) had intraretinal cystoid spaces at baseline (M0) and/or at first month of follow-up (M1). In this group, the mean time to start treatment was  $29.2 \pm 13.5$  days. All these patients were treated with high-dose corticosteroid; six patients (75%) received additional early azathioprine until the second month of follow-up. In the group with cystoid spaces, the mean visual acuity at M0 was  $1.70 \pm 0.5$  logMAR and at M1 was  $0.55 \pm 0.65$  logMAR. With 1 year of follow-up, visual acuity was  $0.07 \pm 0.2$  logMAR. We observed significant variation in the mean optical density among the intraretinal cystoid spaces and the serous retinal detachment ( $p=0.008$ ). **Conclusion:** Even though cystoids spaces have been described in early SD-OCT literature in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease, detailed and better definition of SD-OCT findings relocated previous findings as serous retinal detachment or more recently as bacillary detachment. Intraretinal cystoid spaces, affecting inner and/or external nuclear layers, as described here, have not been reported till far. We hypothesize that our findings may be due to the action of inflammatory mediators, but studies are needed to understand its relevance since all patients had good visual acuity during the follow-up.

## 9.7 Apresentação Congresso: Congresso de Oftalmologia da USP (CoUSP) 2021 (Pôster)



### INTRARETINAL CYSTOID SPACES IN ACUTE VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE

Ruy F. B. G. Missaka; Mauro Goldbaum; Cleide G. Machado; Fernanda Maria S. Souto; Marcelo M. Lavezzo; Viviane M. Sakata; Priscilla F. C. da Nóbrega; Maria Kiyoko Oyamada; Carlos Eduardo Hirata; Joyce H. Yamamoto  
Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, SP, Brazil



#### INTRODUCTION

- Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) is a primary autoimmune stromal choroiditis;
- Bilateral serous retinal detachment (SRD) is part of the diagnosis;
- We present intraretinal cystoid spaces observed in spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) images of eyes with acute VKHD.

#### PATIENTS AND METHODS

- Retrospective and descriptive study with VKHD patients who presented intraretinal cystoid spaces (IRCS) in the acute phase.
- We reviewed conventional OCT images, enhanced depth SD-OCT images (HRA+OCT, Heidelberg), including serial sections through the macula obtained at the initial visit and during the follow-up until complete resolution of SRD.

#### RESULTS

- Twenty-nine patients (58 eyes) were evaluated.
- 8 patients (7 women, 12 eyes [20%]) with **intraretinal cystoid spaces** – Table.
- In 9 eyes, VA improvement was observed at M1, while in 3 eyes VA did not ameliorate.
- The density of the IRCS is higher than the subretinal fluid in the SRD (Figure), with optical density ratio of  $0.36 \pm 0.14$  in IRCS and  $0.21 \pm 0.09$  in SRD ( $P = 0.008$ ).

#### DISCUSSION

- Even though cystoids spaces have been described in early SD-OCT literature in acute VKHD, detailed and better definition of SD-OCT findings relocated previous findings as serous retinal detachment or more recently as bacillary detachment. Intraretinal cystoid spaces, affecting inner and/or outer nuclear layers, as described here, have not been reported till far.

#### TABLE AND FIGURE

Table. GENERAL CLINICAL FEATURES (n=8)

|                                             |                 |
|---------------------------------------------|-----------------|
| Mean age, years $\pm$ SD                    | 34.6 $\pm$ 10.2 |
| Mean time to start treatment, days $\pm$ SD | 29.2 $\pm$ 13.5 |
| High-dose corticosteroid, patients (%)      | 8 (100)         |
| Immunosuppressive therapy, patients (%)     | 6 (75)          |
| Visual acuity M0, logMAR $\pm$ SD           | 1.70 $\pm$ 0.5  |
| Visual acuity M1, logMAR $\pm$ SD           | 0.55 $\pm$ 0.65 |
| Visual acuity 1 year, logMAR $\pm$ SD       | 0.07 $\pm$ 0.2  |
| Serous retinal detachment, eyes (%)         | 5 (41.6)        |
| Bacillary detachment, eyes (%)              | 11 (91.6)       |

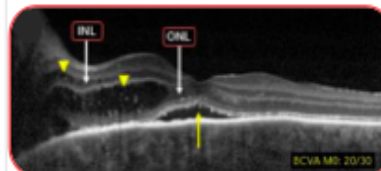


Figure - Image obtained at onset of VKHD of the left eye of patient 1, horizontal cross-sectional SD-OCT, through the fovea shows serous retinal detachment (yellow arrow) and cystoid spaces affecting the inner nuclear layer (INL) and outer nuclear layer (ONL) (arrowheads).

#### CONCLUSION

- We hypothesize that our findings may be due to the action of inflammatory mediators, but studies are needed to understand its relevance since all patients had good VA during the follow-up.

#### REFERENCES

1. Moorhyth RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):265-292.
2. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;11:29.
3. Herbert CP, Abu El Asrar AM, Yamamoto JH, et al. Reappraisal of the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: sunset Glow fundus is no more a fatality. *Int Ophthalmol.* 2017; 37(6):1383-1395
4. Liu XY, Peng XY, Wang S, et al. Features of Optical Coherence Tomography for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2016; 36(11):2116-2123.

## 9.8 *The Association for Research in Vision and Ophthalmology- ARVO, 2022*

**Bacillary layer detachment in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a biomarker with prognostic value. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2022;63(7):3361 – F0170.**

**CONTROL ID:** 3714784

**SUBMITTER (NAME ONLY):** Ruy Felipe Missaka

**TITLE:** Bacillary layer detachment in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a biomarker with prognostic value

**SESSION TITLE:** OCT Clinical Applications

**SESSION TYPE:** Poster Session

**AUTHORS/INSTITUTIONS:** R. Missaka, M. Goldbaum, C.G. Machado, F. Silveira Souto, P.F. Nóbrega, M.M. Lavezzo, M.K. Oyamada, C.E. Hirata, J.H. Yamamoto, Ophthalmology, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, São Paulo, BRAZIL|V.M. Sakata, Ophthalmology, Universidade Federal do Parana, Curitiba, PR, BRAZIL|

**Commercial Relationships Disclosure:** Ruy Felipe Missaka: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Mauro Goldbaum: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Cleide Machado: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Fernanda Maria Silveira Souto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Priscilla Nóbrega: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Marcelo Lavezzo: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Viviane Sakata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Maria Oyamada: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Carlos Hirata: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship) | Joyce Yamamoto: Commercial Relationship: Code N (No Commercial Relationship)

**ABSTRACT BODY:**

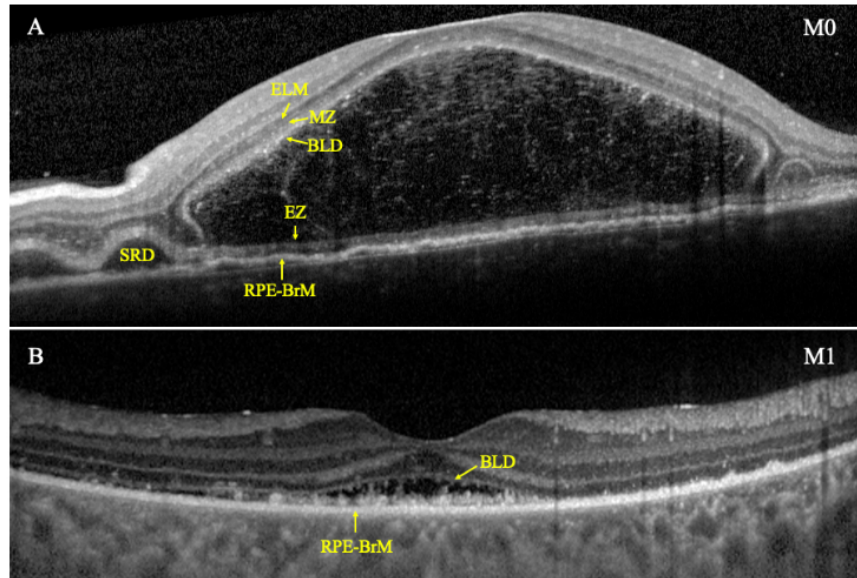
**Purpose:** To report the frequency of bacillary layer detachment (BLD) and its associations with clinical and visual function outcomes of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD).

**Methods:** Retrospective analysis of 33 patients with VKHD followed for a minimum one year since the acute disease onset with systematic clinical, multimodal imaging and visual function evaluations. All patients were treated with high-dose systemic corticosteroid; 23 patients had additional oral azathioprine. Three independent retina specialists read the images obtained in the spectral domain-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) at baseline (M0) and at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> months. Frequency of BLD was analysed for its association with other OCT findings, clinical and visual outcomes. Generalized estimating equations (GEE) of binomial distribution and logit link function with interchangeable correlation between eyes and moments were carried out. This study was approved by Institutional Ethics Committee and followed Helsinki declaration.

**Results:** Included patients (29 female/ 4 male) had a median age of 33 years (15 to 67 years) with a median disease duration of 67 months (27 to 121 months). The median initial visual acuity (VA) was 1.8 logMAR (0 to 2.3 logMAR), 0.2 logMAR (0 to 2 logMAR) at M1 and 0 logMAR (0 to 0.7 logMAR) at M12. Sunset glow fundus (SGF) was seen in 42 eyes (63%) and subnormal full-field electroretinogram (ffERG) was seen in 76% of eyes (47/62) in M12. BLD was present in 87.5% (49/56) of eyes at M0 and in 3% (2/66) at M6 and M9. BLD resolution time was longer compared to serous retinal detachment (SRD) with medians of 1 month (0 to 12 months) and 0 month (0 to 9 months), respectively (Figure). Significant associations were observed between BLD in M1 with worse VA in M0 (median 1.8 vs 1 logMAR; p=0.016); worse VA (median 0.25 vs 0.05 logMAR; p=0.014), worse fluorescein angiography scores (9 vs 5; p=0.002) and indocyanine green angiography scores (15 vs 10.5; p=0.007) in M1; severe fundus (p=0.008), SGF (p=0.006), fibrosis (p=0.005), chorioretinal atrophy (p=0.008), and subnormal ffERG (p=0.045) in M12, as well as longer ellipsoid zone resolution time (median 12 vs 3 months; p=0.006) (Table).

**Conclusions:** Our data pointed out the presence of BLD in M1 as a potential biomarker of a worse prognosis in VKHD, as evidenced by changes in fundus and visual function at 12 months.





**Figure** - Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), horizontal single scan, through the fovea, of a patient in the acute phase of Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) shows serous retinal detachment (SRD) and bacillary layer detachment (BLD), at M0. The external limiting membrane (ELM) is seen as a thin hyperreflective line in the anterior portion of the detachment. The more hyporeflective myoid zone (MZ) splits below the ELM. The remaining MZ, ellipsoid zone (EZ), outer segments, and interdigitation zone are adherent to the RPE-Bruch membrane complex (RPE-BrM). The elevation of the remaining anterior retinal layers produced the BLD (A). SD-OCT, horizontal single scan, through the fovea, of the same patient shows remaining foveal BLD, at M1 (B).

**Table** – Associations of bacillary layer detachment at moments M0, M1 and M3 with clinical, subclinical and structural characteristics of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease followed for a minimum one-year since acute disease onset

|                                                            | M0           |              | p                        | M1            |             | p                        | M3               |             | p                        |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---------------|-------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------|
|                                                            | Yes (n=49)   | No (n=7)     |                          | Yes (n=23)    | No (n=43)   |                          | Yes (n=5)        | No (n=61)   |                          |
| <b>Visual acuity, logMAR, median (range)</b>               |              |              |                          |               |             |                          |                  |             |                          |
| M0                                                         | 1.8 (0-2.3)  | 0.2 (0-0.8)  | <b>0.013<sup>¶</sup></b> | 1.8 (0.4-2.3) | 1 (0-2.3)   | <b>0.016<sup>¶</sup></b> | 2.3 (1.8-2.3)    | 1 (0-2.3)   | 0.159                    |
| M1                                                         | 0.2 (0-2)    | 0.15 (0-0.4) | 0.446                    | 0.25 (0-2)    | 0.05 (0-2)  | <b>0.014<sup>¶</sup></b> | 0.7 (0.2-2.3)    | 0.15 (0-2)  | <b>0.032<sup>¶</sup></b> |
| <b>Full-field electroretinogram at M12*, eyes (%)</b>      |              |              | <b>0.012<sup>¶</sup></b> |               |             | <b>0.045<sup>¶</sup></b> |                  |             | NA                       |
| Normal                                                     | 10 (22.2)    | 3 (42.9)     |                          | 1 (4.8)       | 14 (34.1)   |                          | 0 (0)            | 15 (26.3)   |                          |
| Subnormal                                                  | 35 (77.8)    | 4 (57.1)     |                          | 20 (95.2)     | 27 (65.9)   |                          | 5 (100)          | 42 (73.7)   |                          |
| <b>Funduscopy at M12, eyes (%)</b>                         |              |              | 0.617                    |               |             | <b>0.008<sup>¶</sup></b> |                  |             | 0.595                    |
| Mild                                                       | 23 (46.9)    | 7 (100)      |                          | 7 (30.4)      | 29 (67.4)   |                          | 0 (0)            | 36 (59)     |                          |
| Moderate                                                   | 8 (16.3)     | 0 (0)        |                          | 4 (17.4)      | 6 (14)      |                          | 1 (20)           | 9 (14.8)    |                          |
| Severe                                                     | 18 (36.7)    | 0 (0)        |                          | 12 (52.2)     | 8 (18.6)    |                          | 4 (80)           | 16 (26.2)   |                          |
| <b>Sunset glow fundus at M12, eyes (%)</b>                 |              |              | NA                       |               |             | <b>0.006<sup>¶</sup></b> |                  |             | NA                       |
| Yes                                                        | 36 (73.5)    | 0 (0)        |                          | 20 (87)       | 22 (51.2)   |                          | 5 (100)          | 37 (60.7)   |                          |
| No                                                         | 13 (26.5)    | 7 (100)      |                          | 3 (13)        | 21 (48.8)   |                          | 0 (0)            | 24 (39.3)   |                          |
| <b>Chorioretinal atrophy at M12, eyes (%)</b>              |              |              | NA                       |               |             | <b>0.008<sup>¶</sup></b> |                  |             | 0.391                    |
| Yes                                                        | 22 (44.9)    | 0 (0)        |                          | 13 (56.5)     | 13 (30.2)   |                          | 4 (80)           | 22 (36.1)   |                          |
| No                                                         | 27 (55.1)    | 7 (100)      |                          | 10 (43.5)     | 30 (69.8)   |                          | 1 (20)           | 39 (63.9)   |                          |
| <b>Fibrosis at M12, eyes (%)</b>                           |              |              | NA                       |               |             | <b>0.005<sup>¶</sup></b> |                  |             | NA                       |
| Yes                                                        | 23 (46.9)    | 0 (0)        |                          | 16 (69.6)     | 9 (20.9)    |                          | 5 (0)            | 20 (32.8)   |                          |
| No                                                         | 26 (53.1)    | 7 (100)      |                          | 7 (30.4)      | 34 (79.1)   |                          | 0 (0)            | 41 (67.2)   |                          |
| <b>Fluorescein angiography score, median (range)</b>       |              |              |                          |               |             |                          |                  |             |                          |
| M0                                                         | 9 (0-13)     | 3.5 (2-8)    | <b>0.022<sup>¶</sup></b> | 9 (4-13)      | 5 (0-10)    | <b>0.002<sup>¶</sup></b> | 9                | 7           | 0.22                     |
| <b>Indocyanine green angiography score, median (range)</b> |              |              |                          |               |             |                          |                  |             |                          |
| M0                                                         | 11.25 (8-18) | 12 (9-15)    | 0.798                    | 15 (11-17)    | 10.5 (7-18) | <b>0.007<sup>¶</sup></b> | 11.5 (11.5-11.5) | 11.5 (7-18) | 0.997                    |
| <b>Recovery time, month, median (range)</b>                |              |              |                          |               |             |                          |                  |             |                          |
| Ellipsoid zone <sup>†</sup>                                | 6 (1-12)     | 3 (1-12)     | 0.198                    | 12 (1-12)     | 3 (0-12)    | <b>0.006<sup>¶</sup></b> | 12 (1-12)        | 6 (0-12)    | 0.658                    |

M0: baseline; M1: month 1 of disease; M3: month 3 of disease; ZE: ellipsoid zone; ZI: interdigitation zone; ¶ Generalized estimating equations (GEE) of binomial distribution and logit link function with interchangeable correlation between eyes and moments, p<0.05; \*The test was considered subnormal when at least one parameter (scotopic and photopic value ranges, oscillatory potential and flicker) was below the 5<sup>th</sup> percentile compared to the normative database of healthy control subjects, matched for sex and age; †Considered the moment of classification improvement: absent to partially intact/ totally intact or partially intact to totally intact; NA: not applicable (analysis was not possible).

9.9 Apresentação Congresso: Congresso Brasileiro de Oftalmologia (CBO) 2022.  
Arq Bras Oftalmol. 2022;85(4 Supl):1-5

**TL14**


**BACILLARY LAYER DETACHMENT IN VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: A BIOMARKER WITH PROGNOSTIC VALUE**

Ruy Felipe Brito Goncalves Missaka, Mauro Goldbaum, Cleide Guimarães Machado, Fernanda Maria Silveira Souto, Marcelo Mendes Lavezzo, Viviane Mayumi Sakata, Priscilla Figueiredo Campos Nóbrega, Maria Kiyoko Oyamada, Carlos Eduardo Hirata, Joyce Hisae Yamamoto


*Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP) - Brasil*

**Purpose:** To report the frequency of bacillary layer detachment (BLD) and associations with other findings on optical coherence tomography (OCT), visual and clinical outcomes of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD). **Method:** Retrospective analysis of a consecutive series of patients with VKHD followed since acute phase for at least 1-year. All patients had spectral domain OCT, fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA), systematic clinical and visual function evaluation at baseline, 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th months (M). Generalized estimating equations of binomial distribution and logit link function with interchangeable correlation between eyes and moments were carried out. **Result:** Thirty-three patients (66 eyes) were included, with a median age of 33 years (15 to 67 years), 29 female (88%). The median duration of disease was 67 months (27 to 121 months). The median initial visual acuity (VA) was 1.8 logMAR (0-2.3 logMAR) and 0.2 logMAR (0-2 logMAR) at M1. Sunset glow fundus (SGF) was seen in 42 eyes (63%) and subnormal full-field electroretinogram (ffERG) was seen in 76% of eyes (47/62) in M12. BLD was present in 87.5% (49/56) of eyes at M0 and in 34.8% (23/66) at M1. BLD resolution time was longer compared to serous retinal detachment (SRD) with medians of 1 month (0 to 12 months) and 0 month (0 to 9 months), respectively (Figure). Significant associations were observed between BLD in M1 with: worse VA in M0 (median 1.8 vs 1 logMAR;  $p=0.016$ ); worse VA (median 0.25 vs 0.05 logMAR;  $p=0.014$ ), worse FA scores (9 vs 5;  $p=0.002$ ) and ICGA scores (15 vs 10.5;  $p=0.007$ ) in M1; severe fundus ( $p=0.008$ ), SGF ( $p=0.006$ ), fibrosis ( $p=0.005$ ), chorioretinal atrophy ( $p=0.008$ ), and subnormal ffERG ( $p=0.045$ ) in M12, as well as longer EZ resolution time (median 12 vs 3 months;  $p=0.006$ ) (Table). **Conclusion:** The presence of BLD in M1 stood out as a biomarker of a worse prognosis, as evidenced by changes in fundus and visual function at 12 months.

## 9.10 Apresentação Congresso: Congresso de Oftalmologia da USP (CoUSP) 2022 (Pôster)



# CONGRESSO DE OFTALMOLOGIA USP 2022



### PERSISTENT BACILLARY LAYER DETACHMENT IN VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: A BIOMARKER WITH PROGNOSTIC VALUE

Ruy F. B. G. Missaka, Mauro Goldbaum, Cleide G. Machado, Fernanda Maria S. Souto, Maria Kiyoko Oyamada, Carlos Eduardo Hirata, Joyce H. Yamamoto

**Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil**

#### INTRODUCTION

Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) is a primary autoimmune stromal choroiditis. In our previous study, 92% of acute VKHD patients with a 24-month follow-up had a final visual acuity (VA) better than 20/25 (Snellen); however, all eyes had subclinical inflammation and 62% had a subnormal full-field electroretinogram (ffERG). The optical coherence tomography (OCT) has allowed a better understanding of the diagnosis, prognosis and clinical follow-up of patients with VKHD. This study reports the frequency of bacillary layer detachment (BLD) and its associations with other findings on OCT, visual and clinical outcomes of patients with VKHD.

#### METHODS

Retrospective analysis of a consecutive series of patients with VKHD followed since acute disease onset for a minimum 12 months. Systematic clinical and multimodal evaluations at baseline (M0), 1<sup>st</sup> (M1), 3<sup>rd</sup> (M3), 6<sup>th</sup> (M6), 9<sup>th</sup> (M9) and 12<sup>th</sup> (M12) months. Treatment: 10 patients corticosteroid (CS) only, 11 CS + early immunosuppression (IMT) and 12 CS + late IMT. Characteristics analyzed in the OCT (Heidelberg Engineering): bacillary layer detachment (BLD), serous detachment (SRD), ellipsoid zone (EZ) integrity, interdigitation zone (IZ) integrity and retinal pigmental epithelium (RPE) undulations. Multimodal analysis included: retinography, autofluorescence, fluorescein angiography, indocyanine green angiography besides ffERG.

#### RESULTS

33 patients (29 Female, 87.9%); median age: 33 years (range:15-67 years). Median disease duration: 67 months (range: 27-121 months).

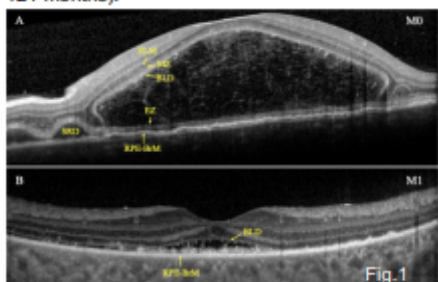
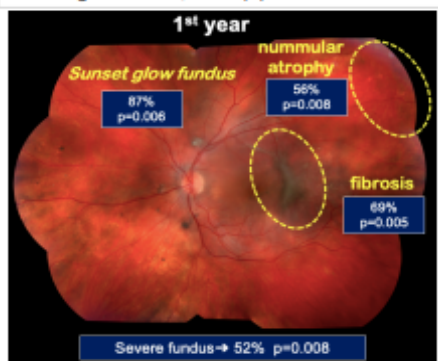


Fig. 1

#### RESULTS

**Fig. 1.** Spectral domain OCT, horizontal single scan, through the fovea, of a patient in the acute phase of VKHD showing SRD and BLD, at M0. The external limiting membrane (ELM) is seen as a thin hyperreflective line in the anterior portion of the detachment. The more hyporeflective myoid zone (MZ) splits below the ELM. The remaining MZ, EZ, outer segments, and interdigitation zone are adherent to the RPE-Bruch membrane complex (RPE-BrM). The elevation of the remaining anterior retinal layers produced the BLD (A). SD-OCT, horizontal single scan, through the fovea, of the same patient shows remaining foveal BLD, at M1 (B).



The persistence of BLD in M1 was associated with worse angiographic scores in M0, severe fundus (**Fig. 2**) and subnormal ffERG in the 1<sup>st</sup> year.

#### CONCLUSION

BLD observed in the acute phase of VKHD showed significant associations with inflammation observed on FA and ICGA, as well as functional aspects. The presence of BLD in M1 stood out as a biomarker of a worse prognosis, as evidenced by changes in fundus and visual function at 12 months.

#### REFERENCES

- Sakata VM et al. Full-field electroretinogram behavior in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 24-month longitudinal study in patients from acute onset evaluated with multimodal analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:2285-2295.
- Agarwal A et al.; OCTA Study Group. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina.* 2021 ;41:774-783.
- Morita C et al. Fundus autofluorescence as a marker of disease severity in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94:e820-e821.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001; grant 2011/50936-7, São Paulo Research Foundation (FAPESP)

## 9.11 Apresentação Congresso: Congresso da Sociedade Brasileira de Uveítes (SBU) 2022 (Pôster)



### Bacillary layer detachment in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a biomarker with prognostic value

Ruy F. B. G. Missaka; Mauro Goldbaum; Cleide G. Machado;  
Fernanda M. S. Souto; Marcelo M. Lavezzo; Viviane M. Sakata;  
Joyce H. Yamamoto

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, SP, Brazil

#### INTRODUCTION

- **Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD)** is a primary autoimmune stromal choroiditis.
- In our **previous study**, 12 acute VKHD patients with a 24-month follow-up, had final VA better than 20/25 (Snellen) in 92%; however, all eyes had subclinical inflammation and 62% had a subnormal full-field electroretinogram (ffERG).
- The **optical coherence tomography (OCT)** has allowed a better understanding of the diagnosis, prognosis and clinical follow-up of patients with VKHD.
- **Prognostic biomarker** is one that indicates an increased (or decreased) probability of a future clinical event, recurrence, or disease progression in an identified population.

#### METHODS

- Retrospective analysis of a consecutive series of patients with VKHD followed since acute phase for a minimum 12 months.
- Systematic clinical evaluation and multimodal analysis at baseline (M0), 1<sup>st</sup> (M1), 3<sup>rd</sup> (M3), 6<sup>th</sup> (M6), 9<sup>th</sup> (M9) and 12<sup>th</sup> (M12) months.
- Characteristics analyzed in the OCT (Spectralis HRA-OCT system, Heidelberg Engineering): **Bacillary layer detachment (BLD)**, **serous detachment (SRD)**, **ellipsoid zone (EZ) integrity**, **interdigitation zone (IZ) integrity** and **RPE undulations**.
- Treatment: 10 patients corticosteroid (CS) only; 11 CS + early immunosuppression (IMT) and 12 CS + late IMT.

#### RESULTS

- 33 patients (29 Female, 87,9%), 66 eyes;
- Median age: 33 years (range:15-67);
- Median duration of illness: 67 months (range: 27-121).

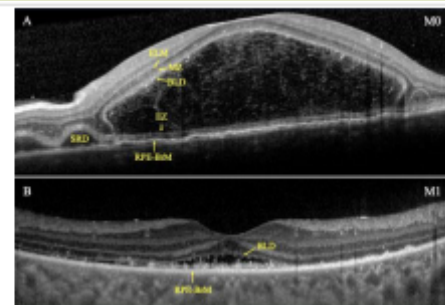
#### BACILLARY LAYER DETACHMENT at M1 and SIGNIFICANT ASSOCIATIONS:

|                        | BLD present<br>(eyes=23) | BLD absent<br>(eyes=43) |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>VISUAL FUNCTION</b> |                          |                         |
| BCVA M0 (logMAR)       | 1.8 (0.4-2.3)            | 1 (0-2.3)               |
| BCVA M1 (logMAR)       | 0.25 (0-2)               | 0.05 (0-2)              |
| Subnormal ffERG M12    | 20 (95.2)                | 27 (65.9)               |
| <b>INFLAMMATION</b>    |                          |                         |
| FA score M0            | 9 (4-13)                 | 5 (0-10)                |
| ICGA score M0          | 15 (11-17)               | 10.5 (7-18)             |
| <b>COMPLICATIONS</b>   |                          |                         |
| CNV membrane           | 2 (8.7)                  | 2 (4.7)                 |

#### RESULTS

| STRUCTURE                 | BLD present<br>(eyes=23) | BLD absent<br>(eyes=43) |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Severe fundus M12         | 12 (52.2)                | 8 (18.6)                |
| Sunset glow fundus M12    | 20 (87)                  | 22 (51.2)               |
| Fibrosis M12              | 16 (69.6)                | 9 (20.9)                |
| Chorioretinal atrophy M12 | 13 (56.5)                | 13 (30.2)               |
| Severe fundus M12         | 12 (52.2)                | 8 (18.6)                |
| Recovery time ZE (months) | 12 (1-12)                | 3 (0-12)                |

#### FIGURE



Spectral domain (SD-) OCT, horizontal single scan, through the fovea, of a patient in the acute phase of VKHD shows SRD and BLD, at M0. The external limiting membrane (ELM) is seen as a thin hyperreflective line in the anterior portion of the detachment. The more hyporefective myoid zone (MZ) splits below the ELM. The remaining MZ, EZ, outer segments, and interdigitation zone are adherent to the RPE-Bruch membrane complex (RPE-BrM). The elevation of the remaining anterior retinal layers produced the BLD (A). SD-OCT, horizontal single scan, through the fovea, of the same patient shows remaining foveal BLD, at M1 (B).

#### CONCLUSION

OCT findings in the acute phase of VKHD showed significant associations with inflammation observed on FA and ICGA, as well as functional aspects. The presence of BLD in M1 stood out as a biomarker of a worse prognosis, as evidenced by changes in fundus and visual function at 12 months.

#### REFERENCES

1. Sakata VM et al. Full-field electroretinogram behavior in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 24-month longitudinal study in patients from acute onset evaluated with multimodal analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257:2285-2295.
2. Agarwal A et al.: OCTA Study Group. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina.* 2021; 41:774-783.
3. Morita C et al. Fundus autofluorescence as a marker of disease severity in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94:e820-e821.
4. Tugal-Tutkun I, Herbert CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):539-52.

**9.12 The Association for Research in Vision and Ophthalmology ARVO, 2023**  
**Dentate pattern of the outer plexiform layer (OPL)/Henle fiber layer (HFL) interface in Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD): a longitudinal analysis of 66 eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(8):4680.**

## Abstract

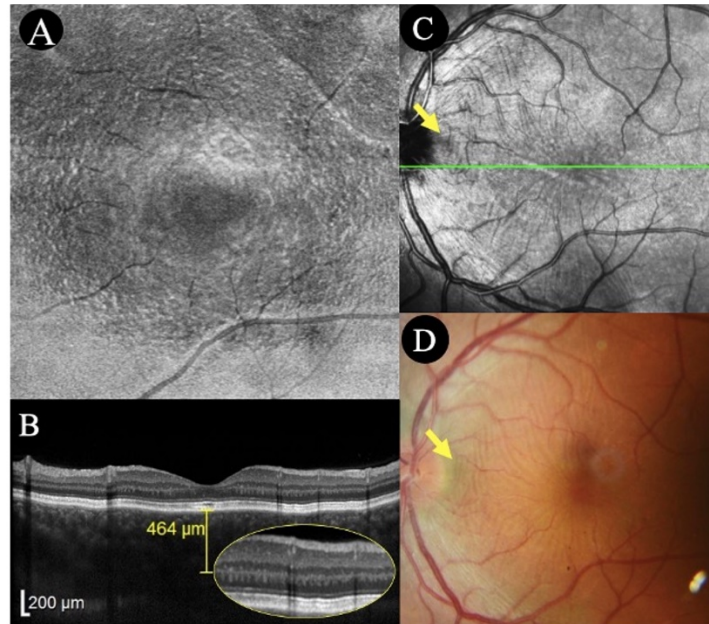
**Purpose :** To report the frequency of dentate pattern and associations with other optical coherence tomography (OCT) findings and with clinical outcomes in patients with VKHD.

**Methods :** Thirty-three patients with VKHD were retrospectively included. They were followed from acute onset for at least 1 year and had systematic clinical and visual function evaluations at baseline (M0), months 1 (M1), 3 (M3), 6 (M6), 9 (M9) and 12 (M12). Spectral domain (SD-) OCT and enhanced depth imaging-OCT (Spectralis® HRA + OCT), horizontal line through the fovea, were analyzed to determine the presence of dentate pattern and other findings. *En face* OCT (Spectralis® OCT II) was used to assess the presence of fingerprint sign. Generalized estimating equations of binomial distribution and logit link function with interchangeable correlation between eyes and moments were carried out. The study was approved by Institutional Ethics Committee.

**Results :** Median age of patients (29F/4M) was 33 years (15 to 67). Median visual acuity (VA) was 1.8 logMAR (0 to 2.3) at M0, 0.2 logMAR (0 to 2) at M1 and 0 logMAR (0 to 0.7) at M12. Median choroidal thickness (CT) was 459 $\mu$ m (218 to 784) at M1 and 341 $\mu$ m (122 to 762) at M12 (Table). In the first year, dentate pattern was present in 81.8% of eyes (Figure), with average detection time of 5.2 months (1 to 12). Significant associations occurred between the presence of dentate pattern and better VA at M1 (median 0.175 vs 0.35 logMAR;  $p=0.006$ ) and M12 (median 0 vs 0.14 logMAR;  $p=0.004$ ) and greater CT at M1 (473.5 vs 352.5;  $p=0.031$ ). Eyes with dentate pattern had worse initial indocyanine angiographic scores and evolved with more fibrosis and *sunset glow fundus*, without statistical significance.

**Conclusions :** Our study showed that these lesions are common during the first year of VKHD and were associated with better long-term visual acuity. Hyperreflective tooth-like lesions at the OPL/HFL junction have been described in OCT of different macular diseases. Recently, the term "HFL hyperreflectivity angular signal" (Ramtohul 2022) was proposed to unify these findings. However, it is still unclear whether they all have a common pathogenesis and prognostic value. The longitudinal aspect and correlations shown in our study can help the understanding of these findings.

This abstract was presented at the 2023 ARVO Annual Meeting, held in New Orleans, LA, April 23-27, 2023.



**Figure** – Woman, 42yo. Non-acute *en face* OCT with fingerprint sign (A); OCT B-scan at M6 shows the dentate pattern and thickened choroid (B); Infrared imaging (C) and fundus photography showing Paton's folds (yellow arrows) (D) at M0.

**Table** - Association of dentate pattern OCT finding with functional and structural characteristics in VKHD patients.

|                                                          | Present<br>(n=54) | Absent<br>(n=12) | p             |
|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------|---------------|
| <b>Visual acuity, logMAR, median (range)</b>             |                   |                  |               |
| M0                                                       | 1,8 (0-2,3)       | 1,4 (0-2,3)      | 0.832         |
| M1                                                       | 0,175 (0-2)       | 0,35 (0-2,3)     | <b>0.006*</b> |
| M12                                                      | 0 (0-0,7)         | 0,14 (0-,4)      | <b>0.004*</b> |
| <b>Subfoveal choroidal thickness, µm, median (range)</b> |                   |                  |               |
| M1                                                       | 473,5 (222-784)   | 352,5 (218-594)  | <b>0.031*</b> |
| M3                                                       | 356 (205-981)     | 327,5 (274-532)  | 0.636         |
| M6                                                       | 353,5 (208-797)   | 413 (203-501)    | 0.791         |
| M9                                                       | 357 (243-650)     | 367,5 (163-523)  | 0.612         |
| M12                                                      | 341 (122-762)     | 281 (152-450)    | 0.261         |
| <b>ICGA score M0, median (range)</b>                     | 12 (7-18)         | 9.5 (8-12)       | >0.05         |
| <b>Fibrosis, eyes (%)</b>                                | 17 (35.4)         | 2 (16.7)         | >0.05         |
| <b>Sunset glow fundus, eyes (%)</b>                      | 34 (63)           | 4 (33)           | >0.05         |

M: month(s) since disease; ICGA: indocyanine green angiography; \*Generalized estimating equations (GEE) of binomial distribution and logit link function with interchangeable correlation between eyes and moments.

9.13 Publicação em revista: *International Journal of Retina and Vitreous* em 2022

Missaka et al.  
*International Journal of Retina and Vitreous* (2022) 8:7  
<https://doi.org/10.1186/s40942-021-00356-y>


International Journal  
of Retina and Vitreous

ORIGINAL ARTICLE

Open Access

## Fingerprint sign in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a case series



Ruy Felipe Brito Gonçalves Missaka<sup>1,3\*</sup> , Mauro Goldbaum<sup>1</sup>, Cleide Guimarães Machado<sup>1</sup>, Emmett T. Cunningham Jr<sup>4,5,6,7</sup>, Fernanda Maria Silveira Souto<sup>1,3</sup>, Marcelo Mendes Lavezzo<sup>1,3</sup>, Priscilla Figueiredo Campos da Nóbrega<sup>1,3</sup>, Viviane Mayumi Sakata<sup>2,3</sup>, Maria Kiyoko Oyamada<sup>1,3</sup>, Carlos Eduardo Hirata<sup>1,3</sup> and Joyce Hisae Yamamoto<sup>1,3</sup>

### Abstract

**Background:** The tomographic finding, which has been called the “fingerprint sign” in *en face* reconstructions, seems to be the result of a variety of processes that cause distension of the outer plexiform layer (OPL) and the Henle fiber layer (HFL). The aim of this paper is to describe the appearance of concentric rings at the OPL/HFL interface visualized using *en face* reconstructions of cross-sectional optical coherence tomography images of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease.

**Methods:** Retrospective analysis of images of six eyes of three patients obtained by cross-sectional OCT imaging and *en face* reconstruction at the level of the OPL/HFL interface.

**Results:** All eyes presented with a *dentate* or *saw-tooth* pattern of the OPL/HFL interface on cross-sectional OCT with corresponding concentric rings on *en face* OCT reconstruction, consistent with the recently published “fingerprint sign”. Initial OPL/HFL interface changes were observed between the first and fourth months after treatment and resolution of VKHD associated serous retinal detachments. These OPL/HFL interface changes have persisted for many years following the resolution of the active inflammation.

**Conclusions:** Changes in the OPL/HFL interface can be identified following successful treatment of VKHD. These included both a *dentate* or *saw-tooth* pattern on cross-sectional imaging and concentric rings or the “fingerprint sign” on *en face* reconstructions. These changes persisted for many years despite disease quiescence.

**Keywords:** *En face* OCT, Inflammation, Uveitis, Uveomeningoencephalitic syndrome

### Background

Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) is a systemic granulomatous autoimmune disease that targets melanocyte-rich tissues, including the eye, inner ear, meninges, skin, and hair follicles. Ocular involvement in VKHD is characterized by severe bilateral granulomatous panuveitis associated with serous retinal detachments (SRDs)

and optic disc hyperemia/edema, with eventual development of a sunset glow fundus [1, 2].

Understanding of VKHD has improved greatly with the use of optical coherence tomography (OCT). In the acute phase of VKHD, OCT findings include thickening of the choroid that results in undulation of the retinal pigment epithelium (RPE)-Bruch’s membrane complex, multifocal SRDs, often with sub-retinal *septae*, discontinuity or disruption of ellipsoid zone and interdigitation zone lines, and the presence of amorphous hyper-reflective material suggestive of fibrin admixed with shed photoreceptor inner and outer segments [3–5]. Agarwal et al.

\*Correspondence: [ruymissaka@gmail.com](mailto:ruymissaka@gmail.com)

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, LIM-33, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP 01 246-000, Brazil  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

proposed that sub-retinal *septae* in the setting of SRD and VKHD represent a bacillary layer detachments, or a shearing of the photoreceptor layer at the level of inner/outer segments, consistent with previous observations [5, 6]. There have been few studies of the OCT findings in the convalescent phase of VKHD. In a cross-sectional study assessing late-stage VKHD subjects using spectral domain OCT, Zhou et al. described that defects in the ellipsoid and interdigitation zones can have different recovery patterns, impacting the visual prognosis, and are related to the time of treatment initiation [7].

Recently, the “fingerprint sign” was observed and reported at the level of the outer plexiform/Henle fiber layer (OPL/HFL) interface in subjects with vitreoretinal traction using *en face* reconstructions of cross-sectional OCT images [8]. These concentric, fingerprint-like rings or waves are associated with a *dentate* or *saw-tooth* pattern of the OPL/HFL interface on cross-sectional OCT. The authors hypothesized that these changes in the OPL/HFL interface resulted from disruption of the normally well-organized photoreceptor axons and their associated Müller cells caused by irregularly applied tractional or mechanical forces. They recognized, however, that the “fingerprint sign” might not be limited to vitreoretinal tractional disorders and cited the description of the same sign in foveal hypoplasia [9].

In this retrospective case series, we described six eyes of three patients with VKHD in the convalescent phase, each of whom was found to have disruption of the OPL/HFL interface seen as a *dentate* or *saw-tooth* pattern on cross-sectional OCT imaging and as concentric rings or waves (the “fingerprint sign”) on *en face* OCT reconstruction at the level of the OPL/HFL. The pathogenesis of these findings and the implications for other inflammatory chorioretinopathies are discussed.

## Methods

A retrospective analysis of 6 eyes of 3 VKHD subjects in whom a *dentate* or *saw-tooth* pattern of the OPL/HFL interface on cross-sectional OCT was detected was performed. *En face* OCT reconstructions were reviewed for the presence of the “fingerprint sign”. This study was conducted at the Uveitis and Retina and Vitreous Services, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, São Paulo, Brazil.

Optical coherence tomography and enhanced depth imaging (EDI-) OCT were performed using scanning spectral-domain (SD-) OCT (Spectralis® HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Germany). From 2019, OCT angiography (OCT-A; Spectralis® OCT II, Heidelberg Engineering, Germany) was included in the multimodal analysis. Images with SD-OCT volume scans (20° × 20° with 25 horizontal sections, minimum ART 25) and the

6 mm *horizontal line* scan through the fovea were analyzed. *En face* OCT angiography (OCTA) was evaluated to analyze the changes seen in the OPL/HFL interface on B-scan. The images generated by the *en face* OCT were manually positioned between 95 and 119 μm above of the retinal pigment epithelium, with slab thicknesses ranging between 10 and 30 μm. The contrast and brightness of the images were manually adjusted to improve the visualization of the OPL/HFL interface changes. The study followed the statements of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Institutional Review Board (CAAE 29270620.7.0000.0068).

## Results

Six eyes of three subjects with VKHD were identified by a chart review. All subjects were female and the ages at presentation were 26, 39, and 42 years. Initial vision in the six affected eyes ranged from counting fingers to hand motion. Median duration of follow-up was 53 months (range: 43–78 months). In the acute phase, all subjects had prodromal symptoms of headache and/or tinnitus, and signs of aseptic lymphomonocytic meningitis on cerebrospinal fluid analysis. All subjects presented with panuveitis, SRD, and optic disc hyperemia/edema. The time from the onset of symptoms to treatment in the three subjects was 14, 23 and 27 days. All subjects were initially treated with 3-day intravenous methylprednisolone (1 g/day) followed by oral prednisone (1 mg/kg/day) with slow tapering; long-term azathioprine was administered in 2 subjects (cases 1 and 2) and mycophenolate mofetil in 1 subject (case 1). None of the cases had comorbidities. One subject (case 1) had recurrent anterior uveitis; cases 1 and 2 had peripapillary neovascular membrane. Table 1 describes the clinical and epidemiological characteristics of this series of cases.

The *dentate* pattern on cross-sectional OCT imaging at the OPL/HFL interface was noted at the first month in the case 3, at the third month in the case 2 and at the 6th month in the case 1. This finding was observed throughout the entire follow-up. *En face* OCT examinations were added to the protocol in 2019 and these analyses demonstrated the appearance of the concentric rings or waves at the level of OPL/HFL interface in all three subjects. Both findings spared the center of the foveola and were limited to the perifoveal region consistent with the known location of the OPL/HFL interface. None of these eyes presented signs of posterior vitreous detachment or vitreomacular traction on OCT.

## Case 1

A 39-year-old woman presented with blurred vision OU accompanied by headache and tinnitus for 14 days. Baseline visual acuity was counting fingers OD and



**Table 1** Summary of the patient baseline characteristics and clinical features

| Case | Eye | Age, years/<br>Gender | Comorbidities | Time treatment, days <sup>1</sup> | Treatment                                                   | VA baseline | VA last follow-up | Acute phase <sup>2</sup>         | Non-acute phase <sup>3</sup>                      | Follow-up, months |
|------|-----|-----------------------|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| 1    | OD  | 39/F                  | None          | 27                                | Initial high-dose CE and slow tapering AZA at M1 MMF at M24 | CF          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD | Anterior uveitis recurrence at M24 SGF            | 43                |
|      | OS  |                       |               |                                   |                                                             | HM          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD | Anterior uveitis recurrence at M24 CNV at M24 SGF |                   |
| 2    | OD  | 26/F                  | None          | 14                                | Initial high-dose CE and slow tapering AZA at M1            | HM          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD | CNV at M12 SGF                                    | 53                |
|      | OS  |                       |               |                                   |                                                             | CF          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD | CNV at M12 SGF                                    |                   |
| 3    | OD  | 42/F                  | None          | 23                                | Initial high-dose CE and slow tapering                      | CF          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD |                                                   | 78                |
|      | OS  |                       |               |                                   |                                                             | CF          | 20/20             | Optic disc hyperemia, macular SD |                                                   |                   |

<sup>1</sup> Interval between symptoms onset and treatment start

<sup>2</sup> ≤ 6 months from disease onset

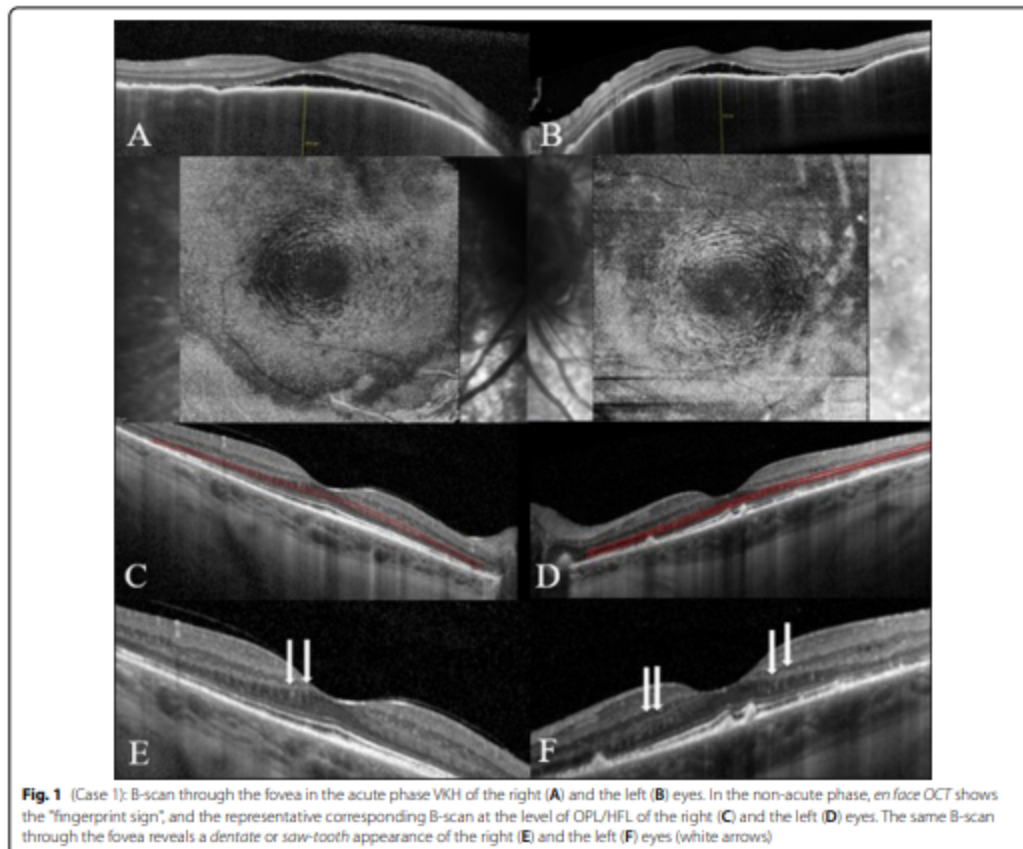
<sup>3</sup> > 6 months from disease onset

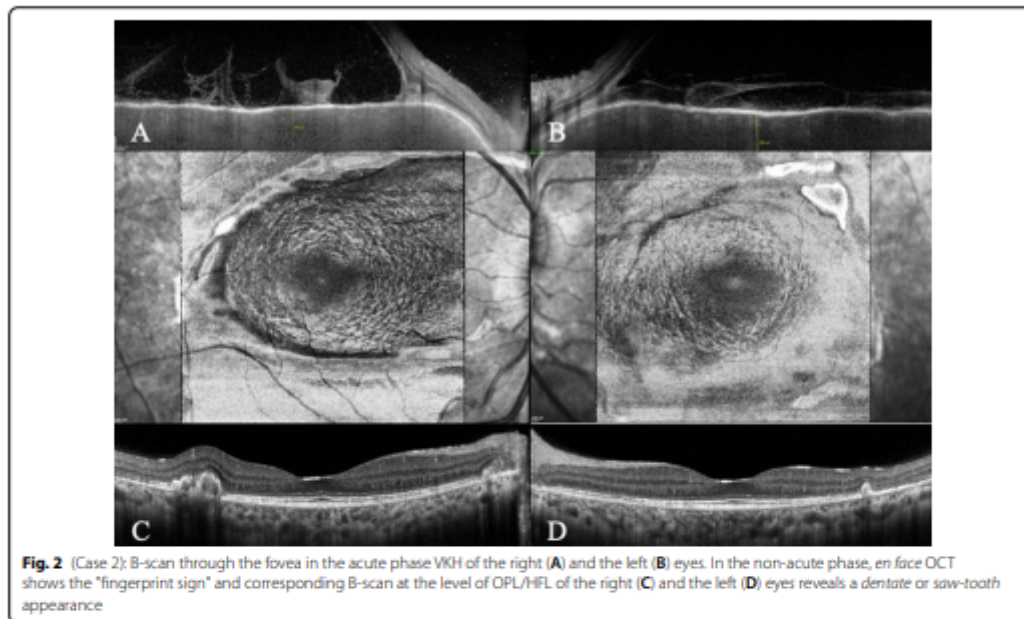
AZA: azathioprine; CE: corticosteroid; CF: counting fingers; CNV: choroidal neovascular membrane; F: female; HM: hand motion; M: month; MMF: mycophenolate mofetil; SD: serous detachment; SGF: sunset glow fundus

hand motion OS. The interval between the onset of symptoms and the start of treatment was 27 days. After treatment with high-dose corticosteroids, visual acuity improved to 20/20 OU by the third month. Azathioprine was introduced in the first month and was used for 2 years, when it was replaced by mycophenolate mofetil due to anterior uveitis (OU), worsening of electroretinographic parameters (OU) and development of peripapillary choroidal neovascular membrane (CNV) in OS. CNV was treated with three-monthly intravitreal bevacizumab injection. The *dentate* appearance at the OPL/HFL interface was first seen in both eyes in the sixth month. The first *en face* OCT reconstruction was performed in the second year of follow-up, demonstrating the concentric rings or waves consistent with the "fingerprint sign" (Fig. 1).

#### Case 2

A 26-year-old woman presented blurred vision OU accompanied by headache for 10 days. At the time, her visual acuity was hand motion OD and counting fingers OS. There were 14 days between the onset of symptoms and the start of treatment. After treatment with high-dose corticosteroids, visual acuity improved to 20/20 OU by the fifth month. Azathioprine was introduced in the first month. She developed peripapillary CNV OU in the first year of follow-up, treated with four-monthly intravitreal bevacizumab injection OD and three-monthly OS. She subsequently developed subretinal fibrosis in each eye. Currently, she has 20/20 visual acuity OU. The *dentate* appearance OU at the OPL/HFL interface was first seen in the third month of follow-up. In the second year





**Fig. 2** (Case 2): B-scan through the fovea in the acute phase VKH of the right (A) and the left (B) eyes. In the non-acute phase, *en face* OCT shows the "fingerprint sign" and corresponding B-scan at the level of OPL/HFL of the right (C) and the left (D) eyes reveals a dentate or saw-tooth appearance

of disease quiescence the first *en face* OCT performed showed the concentric rings or waves characteristic of the "fingerprint sign" (Fig. 2).

### Case 3

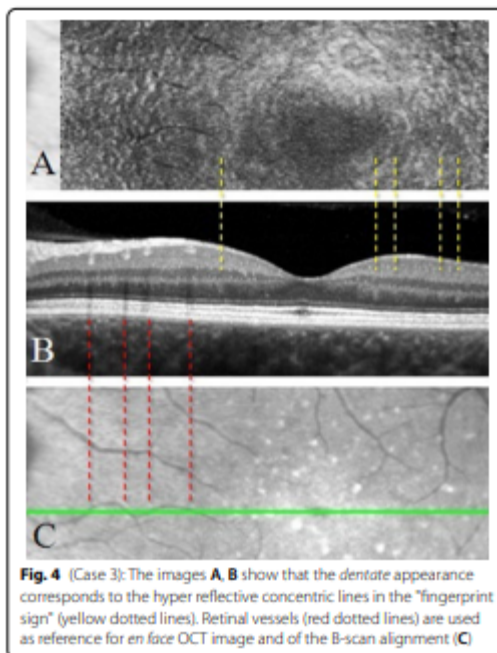
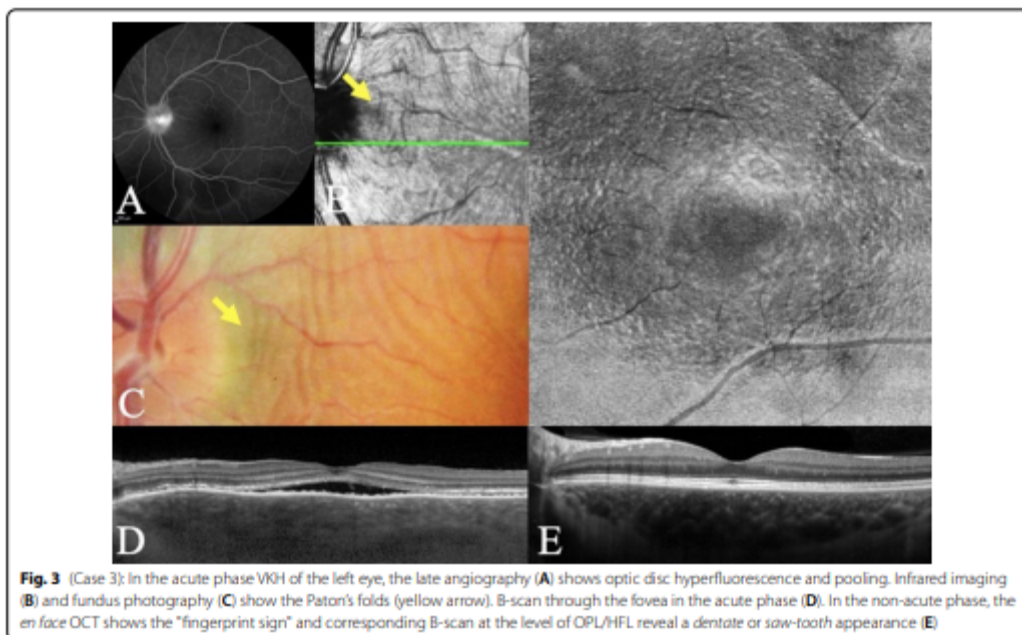
A 42-year-old woman presented with 21 days of bilateral scotomas associated with blurred vision, frontal headache, and tinnitus. The time between the onset of symptoms and the start of treatment was 23 days. On presentation, Paton's folds were visualized in OS. Visual acuity at the initial assessment was counting fingers OU and 20/20 OU after one month of corticosteroid therapy. She was maintained on low-dose corticosteroid monotherapy for 24 months. The *dentate* appearance OU at the OPL/HFL interface was first seen in the first month OU. Concentric rings or waves at the level of the OPL/HFL interface were first seen when OCT reconstruction was performed following 5 years of disease quiescence (Figs. 3 and 4).

### Discussion

The use of OCT and the advancement of this technology has allowed clinicians to observe new changes in the retinal architecture in VKHD [5, 7]. Analyzing the volumetric images of the *en face* OCT reconstructions at the level of the OPL/HFL with a *dentate* or *saw-tooth*

pattern in the OCT B-scan, we observed findings similar in appearance to the fingerprint described in other non-inflammatory conditions [8, 9]. In agreement with the literature, we believe that the images of the concentric waves seen in the volumetric OCT slab resemble the appearance of ridges and valleys, which are the result of disruption of the normally highly aligned photoreceptor axons and associated Müller cells, as proposed in eyes with vitreomacular traction disorders [8].

Diverse mechanisms appear to result in a shared OCT signal, reflecting the innate distensibility of HFL and associated OPL. Not only does the anterior traction caused by the epiretinal membrane induce the formation of the wavy aspect in OPL/HFL interface, but lateral vector forces appear to be capable of producing a similar finding [8, 10]. In accordance with this HFL distensibility hypothesis, Wolter proposed a mechanism for OPL/HFL waviness, histologically identified in a case of orbital tumor, in which postero-anterior compressive forces were transmitted to the retina, forming opposite folds of the internal choroid and RPE of the foveal region. The author believes that the HFL may have acted as a "breakwater" between the choroid's horizontal folds and the retina's foveal vertical folds, reshaping these coarse wrinkles in opposite directions into small and orderly waves that acted to maintain the foveola's normal shape and order [11]. Patients with macular edema have shown similar



histological findings. This regular, *dentate* reorganization of the OPL/HFL might be a mechanism to allow for more even distribution of fluids within the tissues, thereby preventing force vectors on the vertical axis from pulling on the foveolar cones and preserving central vision [12].

In the acute phase of VKHD, choroidal thickening, as well as the accumulation of exudative subretinal fluid and, less commonly, the presence of macular edema, can cause a postero-anterior distortion, resulting in disruption of the OPL/HFL. These changes at the level of the OPL/HFL interface may persist even following resolution of the acute phase as observed in our cases. Bulging of the choroid, described in our previous report, could also contribute to distortion of the OPL/HFL, but no choroidal bulging was observed in any patient of this series [13]. The breakdown of the blood-retinal barrier in the inflammatory process causes vascular leakage, allowing the serum to infiltrate into the retinal interstitium [14]. VKH disease is a primary autoimmune stromal choroiditis and the eyes with SRD, fluorescein angiography shows multiple hyperfluorescent points in the early phases due to breaks in the pigment epithelium barrier. Some authors also describe perivascular leakage as a finding of the disease [15, 16]. The disturbance of the RPE barrier and accumulation of subretinal exudative fluid in the

acute phase of the disease could be an explanation for the involvement of OPL/HFL by the intraretinal edema.

Lateral or tangentially oriented distortion causing the “fingerprint sign” on *en face* OCT is exemplified by Paton’s folds seen as peripapillary curvilinear lines in diseases with optic disc edema. The use of OCT has allowed the characterization of 3 different peripapillary folds: superficial wrinkles at the level of retinal nerve fiber layer, outer retinal folds involving all the layers from outer plexiform layer to ellipsoid zone, and choroidal folds. These folds are formed as a result of the lateral compression mechanism caused by the bulging of the optic disc, as well as by the complex interaction between the properties of the tissue and force vectors. Outer retinal folds in the peripapillary region are frequently associated with subretinal fluid. As the papilledema resolves, they may form creases that correspond to “high water marks” seen in the ophthalmoscopy. They can also extend further into the peripapillary area, reaching the macula [10].

Ramtohl et al. described concentric macular rings in subjects with foveal hypoplasia. In addition to the *dentate* appearance in the B-scan and the undulations in the *en face* OCT at the level of OPL/HFL, the authors observed the concentric rings on color fundus photography, which were not found in our series of cases. A different proposal from that presented in the literature for the “fingerprint sign”, disorders of foveal maturation, results in a greater number of vertically oriented HFL and the lack of a radial pattern in the center, explaining the different geometry of the OPL/HFL interface in these subjects [9].

It is of note that the angle of the measurement beam, off-axis, can impact the visualization of the OPL/HFL in the B-scan as in Fig. 1. This characteristic is due to the perpendicularity of the measuring beam in this layer [17, 18]. Interestingly, the visualization of the *dentate* or *saw-tooth* pattern was not affected, and the finding was visualized on the tilted up and tilted down sides of the cross-sectional macular images.

Among the limitations of this study are the retrospective analysis of cases with the potential for selection bias, the small sample size, and the fact that *en face* OCT reconstruction was added to the protocol in 2019, which prevented us from determining the exact timing of when the “fingerprint sign” appeared.

## Conclusions

To our knowledge, this is the first description of an inflammatory disease causing such a *dentate* appearance on cross-sectional B-scan and the undulations in the *en face* OCT reconstruction at the level of the OPL/HFL. Among previously proposed pathogenic mechanisms, distortion caused by choroidal thickening, SRD, and/or retinal edema would seem to be the most likely, which,

even following resolution, leaves residual disruption of the OPL/HFL. Future studies with longitudinal data, a larger sample size, evaluation in other inflammatory diseases, and additional functional and anatomical evaluations may help to understand the nature and prognostic value of these findings.

## Abbreviations

CNV: Choroidal neovascular membrane; EDI OCT: Enhanced depth imaging optical coherence tomography; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HFL: Henle fiber layer; OCT: Optical coherence tomography; OCTA: Optical coherence tomography angiography; OD: Oculus dexter; OPL: Outer plexiform layer; OS: Oculus sinister; OU: Oculus uterque; RPE: Retinal pigment epithelium; SD OCT: Spectral-domain optical coherence tomography; SRD: Serous retinal detachments; VKHD: Vogt-Koyanagi-Harada disease.

## Acknowledgements

Not applicable.

## Authors' contributions

Definition of study design: RFBGM, MG, CGM, ETC, JHY; data collection: RFBGM, FMSS, MML, PFCN, VMS; analysis and interpretation of data: all authors; manuscript writing: RFBGM, MG, CGM, ETC, JHY; critical review and approval of the manuscript: all authors. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

São Paulo Research Foundation (FAPESP) Grant #2011/50936-7. CNPq—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (N310422/2018-3). CAPES DS Grant.

## Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Institutional Ethics Committee, which follows the tenets of the Declaration of Helsinki.

### Consent for publication

Written informed consent was obtained from all participants in this study.

### Competing interests

The authors report no conflict of interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, LIM-33, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP 01246-000, Brazil. <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil. <sup>3</sup>Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada Disease Study Group, São Paulo, SP, Brazil. <sup>4</sup>West Coast Medical Group, San Francisco, CA, USA. <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA. <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. <sup>7</sup>The Francis I Proctor Foundation, UCSF School of Medicine, San Francisco, CA, USA.

Received: 25 August 2021 Accepted: 28 December 2021

Published online: 10 January 2022

## References

1. Moororthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):265–92.

2. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–21.
3. Hashizume K, Imamura Y, Fujiwara T, Machida S, Ishida M, Kurosaka D. Retinal pigment epithelium undulations in acute stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: biomarker for functional outcomes after high-dose steroid therapy. *Retina*. 2016;36(2):415–21.
4. O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):1–25.
5. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, et al. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: a novel swept-source optical coherence tomography analysis. *Retina*. 2021;41(4):774–83.
6. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1799–807.
7. Zhou M, Gu RP, Sun Z, Jiang CH, Chang Q, Xu GZ. Differences in photoreceptor recovery among patients and between different parts of the posterior pole in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye*. 2018;32(3):572–8.
8. Griffin SM, McDonald HR, Johnson RN, et al. Fingerprint sign of the Henle fiber layer. *Retina*. 2021;41(2):381–6.
9. Ramtohil P, Cornet A, Denis D. Multimodal imaging correlation of the concentric macular rings sign in foveal hypoplasia: a distinctive Henle fiber layer geometry. *Ophthalmol Retin*. 2020;4(9):946–53.
10. Sibony PA, Kupersmith MJ. "paton's folds" revisited: peripapillary wrinkles, folds, and creases in papilledema. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1397–9.
11. Wolter JR. Concentric "microwaves" of Henle's fiber layer: associated with horizontal folding. *Albr von Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1981;216(1):31–9.
12. Wolter JR. Concentric microwaves of Henle's fiber layer: in association with cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;219(1):1–5.
13. Sakata VM, Da Silva FT, Hirata CE, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH. Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4(1):1–5.
14. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*. 2004;36(5):241–9.
15. Aellanes-García L, Hernández-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2–3):155–61.
16. Kim P, Sun HJ, Ham DI. Ultra-wide-field angiography findings in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(7):942–8.
17. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31(3):497–501.
18. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1486–92.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)

