

# Triple terapia inmunosupresora en coroidopatía serpiginosa recurrente

C. Ramos Fernández<sup>1</sup>  
S. Miranda  
Fernández<sup>1</sup>  
I. García-Oliva<sup>1</sup>  
F. Francisco  
Hernández<sup>1</sup>  
J. Ramos Ramos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licenciada  
en Medicina  
Servicio de Oftalmología  
Hospital Universitario  
de Gran Canaria  
Doctor Negrín  
<sup>2</sup>Licenciado  
en Medicina  
Servicio de  
Reumatología  
Hospital Universitario  
de Gran Canaria  
Doctor Negrín

Correspondencia:  
Carlota Ramos Fernández  
Colombia 22, 3D  
35010 Las Palmas  
de Gran Canarias  
E-mail:  
carlotaramos@hotmail.es

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de la coroiditis serpiginosa es actualmente controvertido dada la elevada tasa de recurrencias descritas. Según varias publicaciones el tratamiento durante largos períodos con agentes inmunosupresores a bajas dosis, comparado con el tratamiento exclusivamente corticoideo, parece reducir la tasa de recurrencias. Se presenta el caso de una paciente que tras 31 meses de tratamiento con triple terapia inmunosupresora (Prednisona, Ciclosporina A y Azatioprina) no ha presentado recidiva alguna.

**Caso clínico:** Paciente con coroiditis serpiginosa bilateral y recurrente de cuatro años de evolución. Todos los brotes agudos fueron tratados con prednisona oral (1 mg/Kg/día). Como secuela presentaba gran cicatriz coriorretiniana en área macular del ojo derecho (AV: cd 2m); y lesiones atróficas, también pigmentadas, a nivel de arcada temporal superior y en haz papilo-macular en ojo izquierdo (AV: 6/10). Fue remitida a nuestro servicio por presentar nuevo episodio de pérdida de agudeza visual en ojo izquierdo (AV: 3/10) a pesar de tratamiento corticoideo a altas dosis. Dado el elevado número de recurrencias y las secuelas, se decidió instaurar triple terapia inmunosupresora (prednisona, ciclosporina A y azatioprina). En los controles periódicos realizados se ha observado recuperación de la agudeza visual en ojo izquierdo (9/10), estabilización de la enfermedad sin inflamación intraocular y buena tolerancia a la medicación tras 35 meses de tratamiento.

**Conclusión:** Consideramos la triple terapia inmunosupresora como el tratamiento inicial para la coroiditis serpiginosa severa, antes de que aparezcan secuelas irreversibles dado que los corticoides sistémicos acortan los brotes agudos pero no disminuyen la frecuencia de recidivas.

## Resum

**Introducció:** El tractament de la coroïditis serpiginosa és actualment controvertit donada l'elevada taxa de recurrències descrites. Segons diverses publicacions el tractament durant períodes llargs amb agents immunosupressors a baixes dosis, comparat amb el tractament exclusivament corticoideo, sembla reduir la taxa de recurrències. Es presenta el cas d'una pacient que després de 31 mesos de tractament amb triple teràpia immunosupressora (Prednisona, Ciclosporina A i Azatioprina) no ha presentat recidiva alguna.

**Cas clínic:** Pacient amb coroïditis serpiginosa bilateral i recurrent de quatre anys d'evolució. Tots els brots aguts van ser tractats amb prednisona oral (1 mg/Kg/dia). Com a seqüela presentava una gran cicatriu coriorretiniana en àrea macular de l'ull dret (AV: cd 2m); i lesions atròfiques, també pigmentades, a nivell d'arcada temporal superior i en feix papil·lo-macular en ull esquerre (AV: 6/10). Va ser remesa al nostre servei per presentar un nou episodi de pèrdua d'agudeza visual en ull esquerre (AV: 3/10) malgrat tractament corticoideo a altes dosis. Donat l'elevat nombre de recurrències i les seqüeles, es va decidir instaurar triple teràpia immunosupressora (prednisona, ciclosporina A i azatioprina). En els controls periòdics realitzats s'ha observat recuperació de l'agudeza visual en ull esquerre (9/10), estabilització de la malaltia sense inflamació intraocular i bona tolerància a la medicació després de 35 mesos de tractament.

**Conclusió:** Considerem la triple teràpia immunosupressora com el tractament inicial per la coroïditis serpiginosa severa, abans que apareguin seqüeles irreversibles atès, que els corticoides sistèmics escurcen els brots aguts però no disminueixen la freqüència de recidives.

## Summary

**Introduction:** Because of high recurrences, the management of serpiginous choroiditis is notoriously challenging. Therapy includes a combination of immunomodulatory agents, including steroids, seem to reduce percentage of recurrences. We report a case treating with the usual immunosuppressive therapy (prednisone, azathioprine, cyclosporine A) during 35 months which did not have any recurrences.

**Case report:** A patient diagnosed with bilateral, recurrent and four years evolution serpiginous choroiditis. Every active phase were treated with systemic steroids (prednisone 1 mg/kg/d). Right posterior pole showed areas of chorioretinal atrophy with macula involvement and in the left eye, the lesion occupied the inferior papillomacular bundle with a temporal edge abutting the fovea. Despite corticosteroids systemic, she was remitted to our service presenting a new episode of visual blurring in the left eye (AV 3/10). Because of all these high number of recurrences and the complications, combination with immunomodulatory agents was done (prednisone, azathioprine and cyclosporine). In the regular controls we achieved an increased vision in the left eye, immediate disease control and after 35 months a good tolerance of treatment.

**Conclusion:** Corticosteroids are usually used to gain immediate control in the acute phase, but do not seem to reduce an effect on preventing recurrences or long-term control. Our experience suggests that immunomodulatory agents are an effective initial therapy for severe serpiginous choroiditis.

## Introducción

La coroiditis serpiginosa es una entidad poco frecuente, crónica, progresiva, recurrente, de etiología desconocida, caracterizada por una pérdida y atrofia progresiva del epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la coriocapilar<sup>1</sup>, generalmente bilateral aunque no necesariamente simétrica.

Tiene un curso crónico caracterizado por episodios recurrentes<sup>2-5</sup> con asiento preferente inicial en áreas adyacentes al nervio óptico con habitual extensión entre las arcadas vasculares temporales y el haz papilo-macular<sup>3,5</sup>.

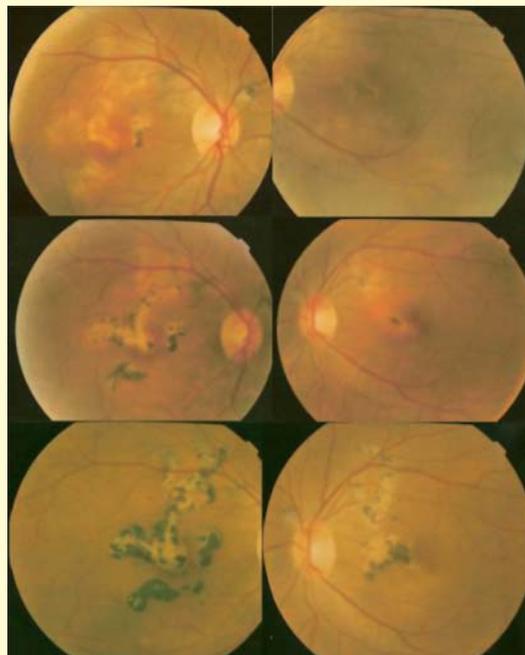
La importancia en su diagnóstico precoz, basado en características fundoscópicas y angiográficas, radica en el déficit visual grave e irreversible una vez afectada el área macular<sup>5-8</sup>.

El número, severidad y localización de las lesiones establecen la agresividad del tratamiento.

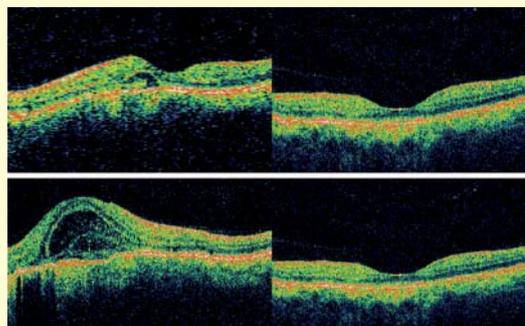
Los corticosteroides periculares y sistémicos son eficaces en la curación de las lesiones activas y en acortar la duración de la enfermedad pero no previene las recurrencias.

En el caso de nuestra paciente, fueron al menos cuatro los brotes conocidos a pesar del tratamiento corticoideo a dosis altas.

Por ello se decidió instaurar triple terapia inmunosupresora observándose estabilización de la enfermedad tras 35 meses de tratamiento.



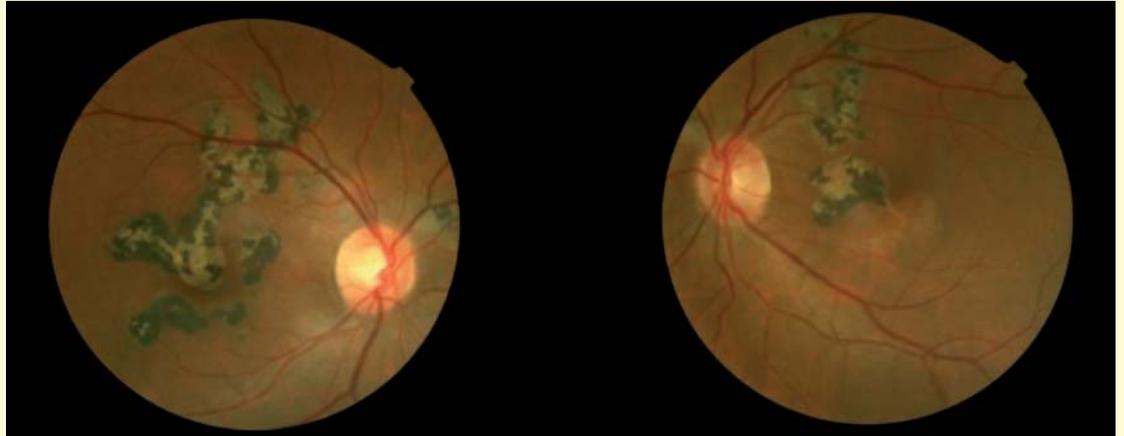
**Figura 1.** Evolución de las lesiones del fondo de ojo a lo largo de los brotes previos; observándose la extensión de las lesiones hacia el área macular



**Figura 2.** Imágenes de OCT previa y posteriores al tratamiento corticoideo sistémico y subtenoniano. Se aprecia el rápido control de las lesiones

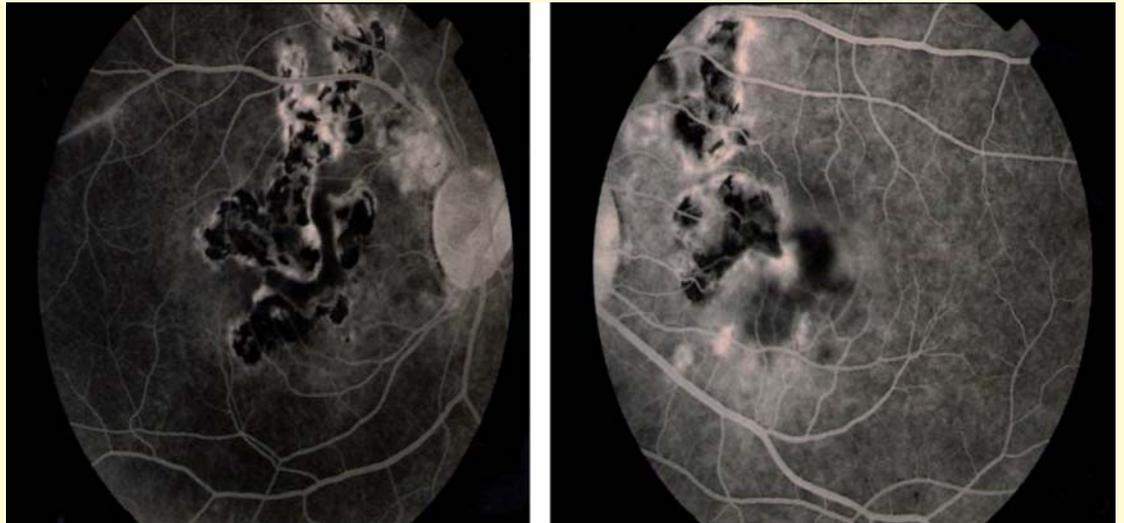
**Figura 3.**

*Cicatriz coriorretiniana pigmentada área macular en ojo derecho y lesiones atróficas pigmentadas en arcada temporal superior y perimaculares*



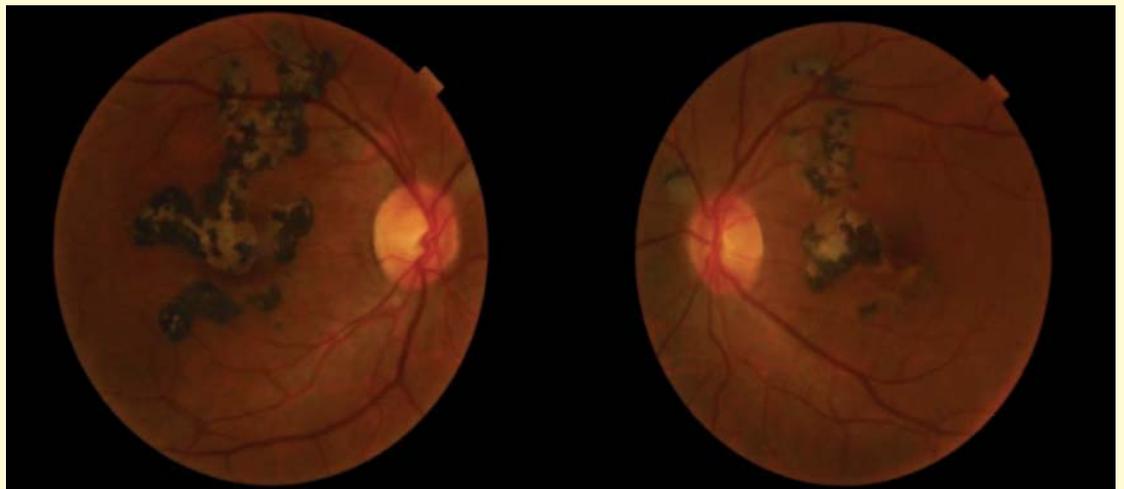
**Figura 4.**

*Alteraciones de la coriocapilar y EPR en forma de placas hipofluorescentes con algunos márgenes hiperfluorescentes de aspecto geográfico. Se observan lesiones activas, especialmente en ojo izquierdo*



**Figura 5.**

*Aspecto fundoscópico tras último brote. En ojo izquierdo se observa nueva área de atrofia macular, inferior a fovea*



## Caso clínico

Mujer de 47 años con coroiditis serpiginosa bilateral y recurrente de 4 años de evolución (Figuras 1 y 2) que es remitida a nuestro servicio para valorar un nuevo brote con disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo.

A la exploración presentaba una agudeza visual de cuenta dedos en el ojo derecho y de 3/10 en el ojo izquierdo. La biomicroscopía del segmento anterior no mostraba hallazgos significativos, mientras que la exploración fundoscópica revelaba una gran cicatriz coriorretiniana pigmentada en área macular del ojo derecho y lesiones atróficas pigmentadas en arcada temporal superior y en haz papilo-macular del ojo izquierdo (Figura 3). La angiografía fluoreseceínica mostró afectación de la coriocalpilar y epitelio pigmentario retiniano (EPR) en forma de placas hipofluorescentes con algunos márgenes hiperfluorescentes en tiempos tardíos de aspecto geográfico en ambos ojos (Figura 4).

Todos los brotes previos habían sido tratados con corticoterapia sistémica y subtenoniana, ésta última de forma ocasional. Dada la alta tasa de recurrencias, al menos cuatro episodios conocidos, se decidió comenzar el tratamiento con triple terapia inmunosupresora: azatioprina 50 mg/d, según actividad de la enzima tiopurinmetiltransferasa; ciclosporina A 50 mg/12 h hasta 5 mg/kg/d; y prednisona 15 mg/d). Además, se realizó profilaxis de osteoporosis esteroidea con calcio y vitamina D.

Se realizaron controles oftalmológicos cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses. Para control de la toxicidad medicamentosa se realizó examen clínico con la misma periodicidad, analítica mensual (hemograma, VSG y perfil hepato-renal) y controles de tensión arterial.

En los controles oftalmológicos se objetivó la estabilización del cuadro, con lesiones de aspecto inactivo y una agudeza visual con recuperación progresiva hasta 9/10 actualmente (Figura 5). A lo largo del tiempo se fueron reduciendo las dosis de prednisona hasta 7,5 mg/d y la ciclosporina A hasta 50 mg/d. El objetivo en cuanto a pauta del tratamiento de mantenimiento es conseguir mantener la estabilidad del cuadro con dosis mínimas de prednisona (2,5-5 mg/d), azatioprina (50 mg/d) y suspender la ciclosporina A.

A los seis meses de iniciar el tratamiento, la paciente presentó una recidiva, que fue objetivada mediante una nueva disminución de la agudeza visual, y en relación al incumplimiento del tratamiento por parte de la paciente. Fue tratado con acetónido de triam-

cinolona subtenoniana en ojo izquierdo además del tratamiento inmunosupresor de base.

## Discusión

La coroiditis serpiginosa es una entidad poco frecuente, de etiología desconocida, de curso crónico y recurrente<sup>2-5</sup> caracterizada por una pérdida y atrofia progresiva del EPR y la coriocalpilar<sup>1</sup>.

Aunque según la literatura se manifiesta por igual en ambos sexos, en numerosas series presenta predilección por el sexo masculino<sup>1,6,7,9,10</sup>, siendo especialmente frecuente entre la cuarta y la quinta década de la vida<sup>9</sup>. No se encuentra predilección racial.

Los pacientes generalmente se quejan de visión borrosa, fotopsias, metamorfopsias, escotomas paracentrales y pérdida de campo visual. Éste último brote de nuestra paciente se manifestó como un escotoma paracentral en ojo izquierdo.

La forma de presentación típica son lesiones geográficas bilaterales de atrofia coroidea y del EPR inicialmente peripapilares<sup>3,5</sup>. Las lesiones activas son amarillentas, subretinianas y satélites a lesiones atróficas previas y pigmentadas que, paulatinamente, evolucionan a grandes cicatrices atróficas con afectación macular. Nuestra paciente presentaba una gran cicatriz coriorretiniana pigmentada en área macular del ojo derecho y lesiones atróficas pigmentadas en arcada temporal superior y haz papilo-macular con riesgo de afectación foveal en ojo izquierdo. También se han descrito casos que afectan inicialmente a la mácula sin evidencia de lesiones peripapilares<sup>3</sup>. Es necesario realizar estudios mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) para identificar los casos de afectación macular, más concretamente, de edema macular.

La angiografía fluoreseceínica de la paciente mostró el patrón característico de esta patología con placas hipofluorescentes de atrofia con algunos márgenes hiperfluorescentes en tiempos tardíos y de aspecto geográfico en ambos ojos. También puede realizarse AGF verde indocianina que ayuda a delimitar la extensión y progresión de los bordes activos de la enfermedad y que presenta hipofluorescencia inicial, hipofluorescencia mantenida en fases tardías o transformación en iso e hiperfluorescencia. Asimismo, el uso actual de la autofluorescencia permite identificar de forma más inocua lesiones activas mediante un patrón de hiperfluorescencia frente a la ausencia de la misma en caso de inactividad. En nuestro caso no se precisó para el diagnóstico.

La importancia en su diagnóstico precoz, basado en características fundoscópicas y angiográficas, radica en el déficit visual grave e irreversible una vez afectada el área macular<sup>5-8</sup>.

Una de las complicaciones más importantes es el desarrollo de neovascularización subretiniana siendo diferentes los tratamientos descritos en este supuesto<sup>1,2,4,5</sup>. Otras complicaciones serían: edema macular cistoide, desprendimiento de retina seroso, obstrucción de rama venosa, obstrucción de arteria central y agujero macular de espesor completo<sup>3</sup>.

Se debe plantear el diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias del EPR tales como la epitelitis aguda en placas o la epitelopatía posterior pigmentada multifocal aguda. Todas estas entidades presentan muchas similitudes, pudiendo ser, en realidad, tres estadios evolutivos de la misma enfermedad, siendo el resultado de un cuadro inflamatorio que afectaría inicialmente a la coroides aunque con evolución muy diferente<sup>7</sup>. Sin embargo, estas entidades evolucionan hacia la curación espontánea sin precisar tratamiento por lo que dado el curso crónico, recurrente y la necesidad de tratamiento de nuestra paciente, se descartaron otros posibles diagnósticos.

El tratamiento de la coroiditis serpiginosa es actualmente controvertido dada la elevada tasa de recurrencias descritas. Aproximadamente el 50% de los ojos afectados por la coroiditis serpiginosa tienen una pérdida persistente de la visión central y este riesgo se correlaciona con las recurrencias de la enfermedad. Al no existir un tratamiento efectivo, son muchos los cambios que está experimentando su manejo hoy día<sup>5</sup>. El objetivo del tratamiento ha de ser un rápido control de las lesiones activas, prevenir nuevas recurrencias, frenar la progresión hacia el área macular y evitar la aparición de otras complicaciones como la temida neovascularización coroidea que ensombrece drásticamente el pronóstico.

El número, severidad y localización de las lesiones establecen la agresividad del tratamiento.

Aunque no existe consenso sobre el uso de los corticosteroides solos o combinados con otros agentes inmunomoduladores<sup>5</sup>, sí se ha demostrado que sean efectivos por sí solos en el control rápido de las lesiones activas. Por ello, en la fase aguda, los corticosteroides orales se utilizan con mayor frecuencia para controlar la inflamación<sup>11,12</sup>, así como el acetónido de triamcinolona intravítrea<sup>5,8,13-15</sup> y la triamcinolona, el fosfato y el acetato de betametasona subtenoniano<sup>2,9</sup>. En este caso, administramos prednisona oral a dosis de 1 mg/Kg/d y acetato de triamcinolona subtenoniana.

Sin embargo, los corticosteroides periorbitales y sistémicos no son efectivos en alterar el curso de la enfermedad ni en evitar nuevas recurrencias<sup>1,5</sup>. Por ello suelen asociarse a otros agentes inmunomoduladores como el metotrexate, la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato mofetilo y el tacrolimus. Los inmunosupresores sistémicos estarían indicados en pacientes con enfermedad extensa, lesiones recientes cerca de la mácula o una historia de lesiones recurrentes de rápido desarrollo<sup>16</sup>. La combinación más comúnmente empleada es la llamada triple terapia inmunosupresora que asocia prednisona con azatioprina y ciclosporina A, tal y como empleamos con nuestra paciente. Son varios los casos descritos en la literatura en los que el porcentaje de recurrencias se redujo considerablemente en los grupos tratados en combinación con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores, que los tratados exclusivamente con corticosteroides<sup>16,17</sup>. Incluso se describe mejoría clínica y menor número de recurrencias en un grupo de pacientes tratados en monoterapia con ciclosporina A frente a los corticosteroides<sup>18</sup>.

También son usados agentes alquilantes como el clorambucil o la ciclofosfamida en combinación con corticoides obteniéndose resultados satisfactorios aunque con el inconveniente de su elevado nivel de toxicidad<sup>19-21</sup>.

Para control de toxicidad y como agente ahorrador de inmunomoduladores, se ha propuesto el uso del infliximab, aunque todavía se precisan más estudios que avalen dicha alternativa<sup>22</sup>.

Recientemente ha sido publicado el caso de un paciente con coroiditis serpiginosa de cuatro años de evolución. Fue diagnosticado durante el proceso de su enfermedad de mieloma múltiple que contraindicó la terapia inmunosupresora como tratamiento de mantenimiento de la coroiditis serpiginosa. La aparición de un nuevo brote se trató con acetónido de triamcinolona intravítrea obteniéndose un rápido control de la enfermedad y, posteriormente se colocó un implante intraocular de acetónido de fluocinolona. Catorce meses después de la colocación del mismo, la paciente permanece controlada<sup>5,15</sup>.

Tal y como ha sido previamente mencionado, cuando se desarrolla neovascularización coroidea la pérdida de agudeza visual se acentúa y el pronóstico se ensombrece. Son variados los tratamientos empleados con éxito en este supuesto; como los corticosteroides subtenonianos añadidos a terapia inmunosupresora sistémica<sup>2</sup>, acetónido de triamcinolona intravítrea<sup>2,4,8</sup>, fotocoagulación con láser argón en neovascularización extra y juxtafoveales<sup>1,4</sup>, terapia fotodinámica con verteporfina<sup>4,23,24</sup> e inyecciones intravítreas de

ranibizumab o bevacizumab<sup>25</sup> en caso de lesiones subfoveales<sup>4</sup>.

Gregory, *et al.* describen un caso único de agujero macular de espesor total y bilateral en el contexto de una coroiditis serpiginosa de veinte años de evolución. Fue tratado con éxito mediante vitrectomía vía pars plana, pelado de membrana, y perfluoropropano como taponador<sup>3</sup>.

En conclusión, son muchos los cambios que está experimentado el tratamiento de la coroiditis serpiginosa al no existir un tratamiento efectivo definitivo.

Nuestra paciente tras 35 meses de tratamiento con triple terapia inmunosupresora permanece controlada.

Consideramos la triple terapia inmunosupresora como el tratamiento inicial para la coroiditis serpiginosa severa, antes de que aparezcan secuelas irreversibles dado que los corticoides sistémicos acortan los brotes agudos pero no disminuyen la frecuencia de recidivas. Si bien es necesaria la monitorización oftalmológica periódica y de los efectos secundarios de la monitorización.

## Bibliografía

1. Marcuello B, Torrón C, Pérez OS, Ruiz O. Serpiginous coroiditis: clinical evolution and treatment. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2004;79:237-42.
2. Parrochia M, Martín-Aviá J, Martínez-Castellanos MA, Navarro P. Sub-tenon steroid treatment in choroidal neovascularization caused by serpiginous coroiditis. A case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2006;10:81 (Comunicaciones cortas).
3. Gregory E, Bhatt U, Benskin S, Banerjee S. Bilateral full thickness macular holes in association with serpiginous coroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:328-9.
4. Raj A, Alexander P, Puri P. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation in serpiginous coroiditis. *Eye (Lond)* 2009;23:1873-5.
5. Seth R, Gaudio P. Treatment of serpiginous coroiditis with intravitreal fluocinolona acetonide implant. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16:103-5.
6. Mansour AM, Jampol LM, Packo KH, Hrisomalos NF. Macular sepiginous coroiditis. *Retina.* 1988;8:125-31.
7. Lleo A, Hernández P, Hernández FJ, Navarro-Paloc C. Clinical and angiographic finding in three patients with serpiginous coroiditis. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2000; 75:555-8.
8. Wadhwa N, Garg SP, Mehrotra A. Prospective evaluation of intravitreal triamcinolona acetonide in choroiditis serpiginous. *Ophthalmologica.* 2009;224:183-7.
9. Schatz H, Maumenee AE, Patz A. Geographic helicoid peripapillary choroidopathy: clinical presentation and fluorescein angiographic findings. *Tr Am Acad Ophth & Otol.* 1974;78:747-61.
10. Weiss H, Annesley WH Jr, Shields JA, Tomer T, Christopherson K. The clinical course of serpiginous choroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1979;87:133-42.
11. Stoffelns BM. Long-term follow up and angiographic findings in serpiginous choroiditis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006;223:418-21.
12. Hoyng C, Tilanus M, Deutman A. Atypical central lesions in serpiginous choroiditis treated with oral prednisone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236: 154-6.
13. Pathengay A. Intavitreal triamcinolone acetonide in serpiginous choroidopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2005; 53:77-9.
14. Karacorlu S, Ozdemir H, Karacorlu M. Intravitreal triamcinolone acetonide in serpiginous coroiditis. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:290-1.
15. Lim W, Buggage RR, Nussenblatt R. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50: 231-44.
16. Hooper P, Kaplan HJ. Triple agent immunosuppression in serpiginous choroiditis. *Ophthalmology.* 1991;98: 944-51.
17. Christmas N, Oh KT, Oh DM, Folk J. Long-term follow up of patients with serpiginous choroiditis. *Retina.* 2002; 22:550-6.
18. Secchi A, Tognon M, Maselli C. Cyclosporine-A in the treatment of serpiginous choroiditis. *Int Ophthalmol.* 1990;14:395-9.
19. Akpek E, Jabs D, Tessler H, Joondeph B. Successful treatment of serpiginous choroiditis with alkylating agents. *Ophthalmology.* 2002;109:1506-13.
20. Akpek E, Ilhan-Sarac O. New treatments for serpiginous choroiditis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14: 128-31.
21. Constanza V. Choroiditis serpiginous: a case report. *Oftalmología Santa Lucía.* 2009.
22. Seve P, Mennesson E, Grange JD, Brousolle C. Infliximab in serpiginous choroiditis. *Acta Ophthalmol.* 2009 Oct2.
23. Jennifer I, Christina J, Laurie L. Photodynamic therapy for choroidal neovascularisation secondary to inflammatory chorioretinal disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35:196-202.
24. Park S, Ko DA, Chung H, Yu HG. Photodynamic therapy with verteporfin for juxta foveal choroidal neovascularisation in serpiginous choroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37:425-8.
25. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. The international intravitreal bevacizumab safety survey. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1440-1.