

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: a propósito de un caso

HERNÁNDEZ BEL L¹, CASTRO NAVARRO V¹, PALOMARES FORT P¹, HERNÁNDEZ BEL P³, HERNÁNDEZ GARFELLA M¹, BELTRÁN CATALÁN E², CALVO CATALÁ J², CERVERA TAULET E¹

¹Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario de Valencia

²Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Valencia

³Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Castellón

Correspondencia: Emma Beltrán Catalán - Servicio de Reumatología - Hospital General Universitario de Valencia - Avda. de las tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ beltran_emm@gva.es

CASO

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) o síndrome uveomeningeo, es una enfermedad autoinmune sistémica en la que el objetivo principal son las células que contienen melanina presentes en el ojo, las meninges, el oído y la piel, en individuos genéticamente susceptibles.

Presentamos el caso de un varón de 37 años de edad, de origen hispano, que acudió al Servicio de Urgencias por presentar vértigo, cefalea, dolor ocular y pérdida de visión en ambos ojos de 1 semana de evolución.

En la exploración física el paciente presentaba nistagmus horizonto-rotatorio en reposo, en la mirada vertical hacia arriba y hacia la derecha. En el estudio oftalmológico se evidenció una llamativa pérdida de agudeza visual en ambos ojos, la biomicroscopía de polo anterior mostraba una uveítis bilateral con precipitados queráticos granulomatosos, tyndall + y sinequias posteriores (Figura 1). En la funduscopía se observaban múltiples desprendimientos serosos de retina más evidentes en la angiografía con fluoresceína (Figura 2) y un incremento de la presión intraocular. Fue remitido al servicio de Dermatología por una alopecia difusa no cicatricial en el cuero cabelludo de reciente instauración junto con una poliosis en la ceja derecha (Figura 3).

Se le practicó un análisis completo que incluyó hemograma, bioquímica, coagulación y proteinograma siendo todo normal; con serología luética, Lyme y una intrader-

morreacción de Mantoux con efecto booster que fueron negativas. La RMN cerebral permitió descartar afectación meningoencefálica. Posteriormente se realizaron pruebas de histocompatibilidad que mostraron un tipaje HLA positivo para DR4 y DR53. Con estos datos se estableció el diagnóstico de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. El paciente inició tratamiento con metilprednisolona 1 g IV durante 3 días consecutivos, con posterior pauta descendente de prednisona oral. Se asoció desde el principio tratamiento tópico con cicloplejico 1% cada 8 horas, prednisolona acetato 10 mg/ml cada 2 horas y timolol 0,5% 1 gota cada 12 horas. Rápidamente presentó una marcada mejoría clínica no solo de las manifestaciones sistémicas, sino también una resolución completa de la alopecia aunque, el pelo de nuevo crecimiento permaneció de coloración gris-blancuecina. A los 4 meses la uveítis recidivó, por lo que hubo que instaurar tratamiento con ciclosporina a dosis de 4 mg/Kg/día para poder reducir progresivamente hasta su suspensión los corticoides evitando recidivas. Actualmente presenta una agudeza visual de 20/30 en ojo derecho y 20/20 en ojo izquierdo.

FIGURA 1

UVEÍTIS ANTERIOR CON SINEQUIAS POSTERIORES



des evitando recidivas. Actualmente presenta una agudeza visual de 20/30 en ojo derecho y 20/20 en ojo izquierdo.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, descrita en 1951, es un raro trastorno sistémico inflamatorio mediado por linfocitos T que actúan frente a las células pigmentadas de la úvea, la piel, el oído interno y las leptomeninges¹.

Su incidencia es más alta entre los 20 y 50 años de edad, con mayor predilección por el género femenino y razas pigmentadas (orientales, negros e hispanos), frente a caucásicas.

FIGURA 2

EN LA ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA (AGF) DONDE SE APRECIAN MÚLTIPLES PUNTOS HIPERFLUORESCENTES EN "CIELO ESTRELLADO"

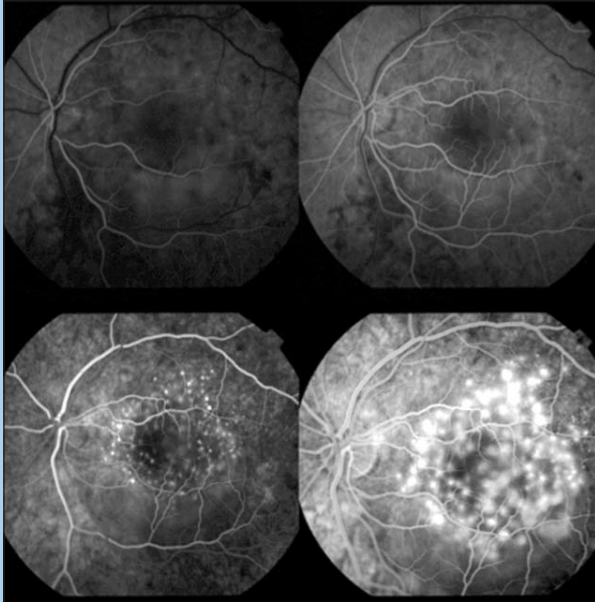


FIGURA 3

ALOPECIA DIFUSA



Su etiología es desconocida, aunque los análisis inmunogenéticos permiten sugerir una fuerte asociación con ciertos HLA (DR4, DRB1, DR53) y genes de la familia de la tirosinasa que condicionan una susceptibilidad genética a padecer la enfermedad². Se ha sugerido que existiría una reacción inmune de tipo directo contra antígenos de células que contengan melanina, como consecuencia de una lesión cutánea o de una infección, en personas genéticamente susceptibles.

En el ojo se produce una reacción inflamatoria uveal granulomatosa con presencia de linfocitos y células epitelioides. En fases agudas se ha visto una preponderancia de linfocitos CD4⁺, mientras que en fase de convalecencia lo son los CD8⁺³. En fases crónicas se observa la desaparición de los melanocitos coroideos y alteraciones del epitelio pigmentario de la retina.

Recientemente se ha definido un nuevo autoantígeno del síndrome, el KUMEL-1, formando parte HLADRB1, que podría ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad⁴.

La evolución de la enfermedad se divide en 4 estadios clínicos: prodrómico, uveítico agudo, de convalecencia y cróni-

co recurrente. No existen test específicos para confirmar el diagnóstico, siendo este fundamentalmente clínico. Para ello se utilizan los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Uveítis (Tabla 1)⁵. Se define síndrome de VKH completo cuando el paciente cumple los criterios del 1 al 5, incompleto si se cumplen del 1 al 3, más el cuarto o quinto criterio, y probable cuando solo están presentes los criterios oculares del 1 al 3. Nuestro paciente presentaba un VKH completo.

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la oftalmía simpática, el linfoma primario de células B, la escleritis posterior, el síndrome de efusión uveal. También de patologías que afectan a la coroides tanto de causa infecciosa como no infecciosa: tuberculosis, sífilis, sarcoidosis y otras coroiditis no granulomatosas^{6,7}.

No existe una pauta en el tratamiento establecida a seguir. Se han utilizado diferentes fármacos en el tratamiento del VKH recidivante, con eficacia variable.

Los glucocorticoides sistémicos son el fármaco de elección en los brotes agudos. La dosis inicial, la duración del tratamiento y la pauta descendente deben individualizarse en cada paciente.

En casos graves, como en el desprendimiento seroso de retina, la administración inicial debe ser en forma de pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días consecutivos, seguido de prednisona oral reduciendo la dosis de forma muy gradual durante 6 meses o más. En pacientes seleccionados pueden utilizarse glucocorticoides locales mediante inyecciones o implantes intravítreos⁸.

En aquellos casos con recurrencias, inflamación crónica o refractariedad al tratamiento es necesario asociar inmunosupresores sistémicos no esteroideos o terapia inmunomoduladora⁹⁻¹¹. Entre los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) utilizados podemos diferenciar no biológicos y biológicos. Entre los FAMEs no biológicos la ciclosporina A es muy utilizada en inflamaciones oculares de causa no infecciosa incluido el VKH, la dosis recomendada es de 3-5 mg/Kg/día¹². Antimetabolitos como la Azatioprina (1-2 mg/Kg/día) y el micofenolato también se han utilizado en la enfermedad de VKH como primera o segunda línea de tratamiento¹³. Los agentes biológicos como los anti-TNF α (infliximab, adalimumab y menos casos con etanercept) se han proba-

do en menor número de casos tanto en adultos como en niños¹⁴. Con rituximab la experiencia se limita a casos puntuales con una buena respuesta y posterior evolución, pudiéndose considerar una alternativa terapéutica en pacientes que no responden al tratamiento con FAMEs no biológicos y anti-TNF α ¹⁵.

El pronóstico es relativamente benigno, aunque existen complicaciones visuales como la catarata, el glaucoma y la neovascularización subretiniana. Ésta última producida por una alteración en la permeabilidad vascular. Los fármacos intraoculares inhibidores del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) son eficaces, por lo que deben tenerse en consideración cuando se produce la neovascularización, al plantear una estrategia terapéutica¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Akram S, Khabir K. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24:692-4.
 2.- Kluger N, Mura F, Guillot B, Bessis D. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome associated with psoriasis and autoimmune thyroid disease. Acta Derm Venereol. 88 (2008), pp. 397-398.
 3.- Norose K, Yano A, Wang X, et al. Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in VKH syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:33-39.
 4.- Otani S, Sakurai T, Yamamoto K, Fujita T, Matsuzaki Y, Goto Y. Frequent immune response to a melanocyte specific protein KUMEL-1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2006;90:773-777.
 5.- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-García L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131:647-652.
 6.- Rao NA, Gupta A, Dustin L, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmology 2010;117:591-9.
 7.- Wolfensberger TJ, Tufail A. Systemic disorders associated with detachment of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium. Curr Opin Ophthalmol. 2000;11:455-61.
 8.- Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present and the future. Surv Ophthalmol. 2008;53:139-149.
 9.- Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14:87-90.
 10.- El-Asrar Am Abu, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2013;91:e486-93.

TABLA 1	
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA REVISADOS EN EL AÑO 2001	
1	Síndrome completo de VKH (Cumple criterios de 1 a 5)
	1. Sin antecedentes de traumatismos perforantes o cirugías oculares
	2. Sin evidencias de enfermedades oculares previas
	3. Afectación ocular bilateral (A o B según estadio de la enfermedad)
	A) Manifestaciones tempranas:
	a) Presencia de coroiditis difusa (áreas focales de líquido subretiniano o desprendimiento de retina seroso bulloso)
	b) Si las lesiones no son tan evidentes, debe haber:
	• Áreas de retraso de relleno coroideo, hiperfluorescencia múltiple punteada (cielo estrellado), grandes áreas de hiperfluorescencia, relleno de zonas de líquido subretiniano, y difusión del nervio óptico (AGF)
	c) Engrosamiento difuso sin escleritis posterior (Ecografía)
	B) Manifestaciones tardías:
	a) Antecedentes de manifestaciones tempranas
	b) Despigmentación ocular: Signo de Sugiura o Sunset glow fundus
	c) Otros:
	• Cicatrices numulares corioretinianas
	• Zonas de hiperpigmentación y migración de pigmento
	• Uveítis anterior recurrente o crónica
	4. Antecedentes o hallazgos neurológicos y/o auditivos:
	A) Meningismo
	B) Tinnitus y/o hipoacusia
	C) Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
	5. Hallazgos dermatológicos, posteriores a la uveítis:
	A) Alopecia
	B) Poliosis
	C) Vitíligo
2	Síndrome VKH incompleto (Cumple criterios del 1 al 3 y 4 ó 5)
3	Síndrome VKH probable (Solo cumple los criterios oculares 1 a 3)

11.- Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. Int Ophthalmol Clin. 2006;141-64.
 12.- Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcom C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory disease. Ophthalmology 2010;117:576-84.
 13.- Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Acta Ophthalmol. 2012;90:e603-8.
 14.- Khalifa YM, Bailony MR, Acharya NR.

Treatment of pediatric Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with infliximab. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18:218-22.
 15.- Caso F, Rigante D, Vitale A, Costa L, Bascherini V, Latronico E, Franceschini R, Cantarini L. Long-lasting uveitis remission and hearing loss recovery after rituximab in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Clin Rheumatol. 2014 Sep 16. DOI 10.1007/s10067-014-2781-1.
 16.- Krups S, Lew J, Byrnes G, Yeh S, Nussenblatt R, Levy-Clarke G. Therapeutic efficacy of intravitreal bevacizumab on posterior uveitis complicated by neovascularization. Acta Ophthalmol. 2009;87:349-52.