

Original

# CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VOGT KOYANAGI HARADA DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS

Jhonatan Losanto, Susam Riquelme, Lourdes Román, Yanira Yinde, Nelly Colman, Margarita Duarte

Departamento de Reumatología. Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

12/10/2016

**Fecha de aprobación**

13/11/2016

**Palabras claves**

Panuveitis granulomatosa, Vogt koyanagi Harada

**Introducción:** La enfermedad de Vogt Koyanagi Harada (VKH) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada principalmente por una panuveitis granulomatosa bilateral frecuentemente asociada con el desprendimiento exudativo multifocal de la retina, pudiendo presentar además manifestaciones neurológicas, auditivas y cutáneas.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio fue describir las características de los pacientes con enfermedad de VKH seguidos en el Departamento de Reumatología desde el 2010 hasta el 2015.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de VKH, que se encuentran en seguimiento en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Asunción (FCM – UNA) desde el 2010 hasta el 2015.

**Resultados:** Se revisaron 3727 registros clínicos de los últimos 5 años, de los que se identificaron a 8 pacientes con VKH, con una edad media al momento del diagnóstico de 44,6 ± 8,8 años. Todos estos pacientes fueron remitidos a la consulta por disminución de la agudeza visual, en donde el 6/8 (75 %) de ellos presentaban desprendimiento de retina de tipo seroso. Se constató en 2/8 (25 %) pacientes alteraciones dermatológicas y en otros 2/8 (25 %) alteraciones auditivas. Los síntomas generales como malestar y fiebre se presentaron en 1/8 (12,5 %) paciente. Se registraron alteraciones neurológicas en 3/8 (37,5 %) de los pacientes. Todos recibieron dosis elevadas de glucocorticoides sistémicos y 2/8 (25 %) de los pacientes también recibieron AINES. Del total de los pacientes, 3/8 (37,5 %) recibieron ciclofosfamida, 5/8 (62,5 %) azatioprina y 1/8 (12,5 %) metotrexato. La agudeza visual final mejoró en el 75 % (6/8) de los casos y en 2/8 (25%) de ellos se constató una evolución tórpida. Las complicaciones oculares como cataratas se vieron en 2/8 (25 %) de los pacientes al igual que las sinequias y el glaucoma en igual porcentaje. La queratitis en banda se constató en 1/8 (12,5 %) paciente. Ningún paciente precisó vitrectomía o desarrollo hipotensión ocular.

**Conclusión:** Todos los pacientes requirieron inmunosupresores y la mayoría presentaron una buena evolución. La clínica y la afectación mayoritariamente en mujeres coinciden con la literatura, y se reafirma con nuestra experiencia que con el manejo precoz y agresivo, el pronóstico de esta enfermedad es favorable.

## CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VOGT KOYANA HARADA DISEASE OF THE RHEUMATOLOGY DEPARTMENT OF HOSPITAL DE CLINICAS

**Keywords**

Granulomatous panuveitis, Vogt koyanagi Harada disease

**Autor para correspondencia**

Correo electrónico:  
nellycolman@hotmail.com  
(N. Colman)

**ABSTRACT**

**Introduction:** Vogt-Koyanagi-Harada's disease (VKHD) is a bilateral, diffuse and chronic granulomatous panuveitis characterized by serous retinal detachment. This disease is often associated with neurological, auditory and dermatological disorders.

**Objective:** To describe the characteristics of patients with VKHD in our rheumatology service.

**Methods:** Retrospective study based on the review of medical records of patients with a diagnosis of VKH who are being followed by the Department of Rheumatology of Hospital de Clínicas of FCM – UNA from 2000 until 2015.

**Results:** We reviewed 3727 clinical records of which 8 patients with VKH were identified. Mean age at diagnosis was  $44.6 \pm 8.8$  years. All of these patients were referred to the clinic for decreased visual acuity. Six patients (75 %) had serous retinal detachment. Dermatologic symptoms were found in 2/8 (25 %) patients and auditory symptoms were present in 2/8 (25 %) patients as well. General symptoms such as malaise and fever were present in 1/8 (12.5 %) patient. Neurological alterations were observed in 3/8 (37.5 %) patients. All patients received high doses of systemic glucocorticoids and 2/8 (25 %) of the patients also received NSAIDs. Of the total number of patients, 3/8 (37.5 %) received cyclophosphamide, 5/8 (62.5 %) azathioprine and 1/8 (12.5%) methotrexate. Some patients received more than one immunosuppressant. The final visual acuity improved in 75% (6/8) of the cases, but 2/8 (25 %) of them had poor visual outcome. Ocular complications such as cataracts were seen in 2/8 (25 %) of patients. Synechiae and glaucoma were seen in an equal amount (25 %). In-band keratitis was found in 1/8 (12.5 %) patient. No patient required vitrectomy or developed ocular hypotension.

**Conclusion:** All patients required immunosuppressants and most of the patients had a favorable outcome. The clinical manifestations and the female predominance coincide with the current literature. Our cases reaffirm the fact that with early and aggressive management, the prognosis of this disease is favorable.

**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Vogt Koyanagi Harada (VKH) es una enfermedad sistémica y autoinmune que se caracteriza por una panuveitis granulomatosa bilateral asociada al desprendimiento exudativo de la retina. Esta entidad puede estar acompañada de manifestaciones cutáneas y neurológicas características<sup>1-2</sup>.

En 1906 Alfred Vogt, describió por primera vez los casos de uveítis anterior y disacusia asociados, luego en 1926, Harada describió casos de uveítis posterior con desprendimiento de retina y afectación meníngea y finalmente Koyanagi describe dos años después casos de iridociclitis y afectación cutánea. Pero recién en 1932 se reconoce el síndrome de Vogt Koyanagi Harada (VKH) como una única entidad<sup>3,6</sup>.

A pesar de su distribución mundial su incidencia varía el área geográfica estudiada, siendo más frecuente en razas pigmentadas, especialmente en orientales y nativos de América. En japon se ha descrito que un 8% de la población presenta esta patología. Por otro lado, cifras menores se han publicado en estudios de población norteamericana (0,9-3,7 %) y Brasileña (2,5 %) <sup>3</sup>.

En relación a la edad, se ha objetivado una mayor incidencia de casos entre los 20 y los 50 años de edad. Es más frecuente en el género femenino, con una relación 2:1<sup>4-6</sup>.

La etiopatogenia aun es desconocida. Se describe cierta susceptibilidad genética y una posible etiología viral o inmunogénica, con afectación de las células pigmentadas y destrucción de melanocitos causadas por sensibilización de células T citotóxicas CD8 dirigidas a antígenos relacionados a las células pigmentarias de la piel, el ojo, el oído y el sistema nervioso<sup>7</sup>.

Clínicamente esta enfermedad se presenta en 4 fases: la primera de ellas o fase prodrómica se caracteriza por la aparición de manifestaciones neurológicas, auditivas y síntomas sistémicos como fiebre, cefalea y náuseas, con una duración de tres semanas aproximadamente. Le sigue la segunda fase, caracterizada por una uveítis aguda con desprendimientos exudativos de la retina primordialmente. La tercera fase que es la crónica, se caracteriza por despigmentación de diferentes estructuras tanto oculares como tegumentarias; y la última, la recurrente, que puede no presentarse<sup>2-7</sup>.

Esta enfermedad no posee un marcador autoinmune específico, siendo el diagnóstico fundamentalmente basado en criterios clínicos, tal y como se observa en la tabla 1<sup>96-9</sup>.

El diagnóstico además debe incluir un examen ocular completo, pruebas complementarias de laboratorio, perfil inmunológico y estudios del líquido cefalorraquídeo y de imágenes<sup>7,10-12</sup>.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de Vogt-Koyanagi-Harada.

<b>1. Sin antecedentes de traumatismos perforantes o cirugías previas</b>
<b>2. Sin evidencia de enfermedades oculares previas</b>
<b>3. Afectación ocular bilateral (A o B, según el estadio de la enfermedad)</b>
<i>A. Manifestaciones tempranas</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de coroiditis difusa</li> <li>• Si las lesiones no son tan evidentes, debe haber: áreas de retraso de relleno coroideo, áreas placoides de hiperfluorescencia y tinción de nervio óptico</li> <li>• Engrosamiento difuso sin escleritis posterior</li> </ul>
<i>B. Manifestaciones tardías</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de las manifestaciones previas</li> <li>• Despigmentación ocular: signo de sugiura o <i>sunset glow fundus</i></li> <li>• Otros, como cicatrices numulares coriorretinianas, uveítis anterior recurrente o crónica</li> </ul>
<b>4. Antecedente o hallazgos neurológicos y/o auditivos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningismos, tinnitus y/o hipoacusia, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo</li> </ul>
<b>5. Hallazgos dermatológicos, posterior a la uveítis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia, vitiligo, poliosis</li> </ul>

Respecto al tratamiento, los glucocorticoides sistémicos son de elección en los brotes agudos con el empleo de algún fármaco inmunosupresor ahorrador de corticoides en casos de recidivas, los biológicos y las inmunoglobulinas son las terapias alternativas dependiendo de la gravedad y de la refractariedad al tratamiento convencional<sup>6-11</sup>.

Por ser una enfermedad rara, poco prevalente y que requiere un manejo multidisciplinario, el objetivo de este trabajo es el de describir las características de estos pacientes, de manera a tener presente la necesidad de reconocer la afectación ocular de forma precoz e identificar afectaciones de otros órganos con el propósito de influir en el pronóstico de la misma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas de la FCM – UNA.

Se registraron las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas, el tratamiento instaurado y la respuesta de cada uno de los pacientes.

Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se utilizó la media y para las cualitativas, la frecuencia y porcentajes. Se utilizó el paquete estadístico SPSS vs 19.

## RESULTADOS

Fueron incluidos de los 3.727 registros clínicos desde el 2011 al 2015, a 8 pacientes con el diagnóstico de VKH, que acudieron al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas. Todos los pacientes fueron remitidos de Oftalmología por alteración de la agudeza visual, 5/8 (62,5 %) mujeres y 3/8 (37,5 %) varones, con una edad promedio de  $44,6 \pm 8,8$  años. En la tabla 2 se resume la afectación ocular. Ninguno de los pacientes presentó hipotensión ocular y ninguno con complicaciones oculares precisó de vitrectomía.

En relación a las manifestaciones del sistema nervioso central, 1/8 (12,5 %) de los pacientes presentó una crisis convulsiva y 2/8 (25 %) de los pacientes presentaron cefalea. En relación a las alteraciones auditivas, 2/8 (25 %) de los pacientes referían alteraciones tipo tinnitus o hipoacusia y solo en 1 de ellos se pudo objetivar una hipoacusia neurosensorial por audiometría.

**Tabla 2** Manifestaciones oculares.

Signos y síntomas	n/total de pacientes	%
Alteración de la agudeza visual	8/8	100
Desprendimiento seroso de retina	6/8	75
Sinequias	2/8	25
Cataratas	2/8	25
Glaucoma	2/8	25
Queratopatías en banda	1/8	12,5

Se constataron afectaciones dermatológicas en 2/8 (25 %) de los pacientes. En 1/8 (12,5 %) de los pacientes incluidos en el estudio presentó síntomas generales como malestar y fiebre.

En relación a la terapéutica, los fármacos utilizados se pueden observar en la tabla 3.

**Tabla 3** Tratamiento utilizado para los pacientes con diagnóstico de VKH.

Tratamiento	n/total de pacientes	%
Glucocorticoides sistémicos	8/8	100
AINES	2/8	25
Ciclofosfamida	3/8	37,5
Azatioprina	5/8	62,5
Metotrexato	1/8	12,5

## DISCUSIÓN

La totalidad de nuestros pacientes con diagnóstico de VKH, acudieron a la consulta por afectación ocular. Esta se manifestó por disminución de la agudeza visual y de ellos el 75 % presentaba desprendimiento de retina al momento del diagnóstico, estos hallazgos se ajustan a la definición de la enfermedad caracterizada por la panuveítis granulomatosa bilateral asociada a un desprendimiento exudativo de la retina, que puede estar o no acompañada de manifestaciones cutáneas y neurológicas características<sup>1</sup>.

La mayoría de los pacientes afectados al igual de lo que se cita en la literatura eran del sexo femenino y cumplían criterios diagnósticos para el grupo del Tipo Probable e Incompleto con alguna manifestación dermatológica o neurológica, siendo esta última la manifestación extra-ocular más prevalente. Solo 1 de ellos era un VKH completo, tal como fue establecido por la Sociedad Americana de Uveítis<sup>2,9</sup>.

Debemos tener en cuenta que las diferentes manifestaciones clínicas de estos pacientes se deben a que los mismos fueron diagnosticados en diferentes etapas de la enfermedad, ya sea por un diagnóstico oftalmológico tardío o una derivación retardada al Departamento de Reumatología.

Fue de vital importancia realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con desprendimiento de retina de tipo exudativo bilateral como el síndrome de infusión uveal, los tumores (i.e. linfoma primario de células B) y otras causas como las inflamatorias entre las que se destacan la escleritis posterior, vasculitis e infecciones como sífilis y toxoplasmosis<sup>10</sup>.

El objetivo del tratamiento de la Enfermedad de VKH es suprimir el proceso inflamación intraocular en forma temprana con dosis elevadas de corticoesteroides seguido de una disminución progresiva y lenta del mismo, de manera a evitar complicaciones; sin embargo en nuestro estudio el 25 % de los pacientes presentaron complicaciones como glaucoma, sinequias y cataratas, mostrando una mejoría visual en el 75 % del total de los pacientes, porcentaje similar a la citada en otros estudios con cifras similares al 78 %, con pronóstico visual por lo general bastante bueno<sup>11</sup>.

El síndrome VKH a pesar de ser una enfermedad poco frecuente y de buen pronóstico, el diagnóstico temprano se vuelve esencial para un mejor pronóstico, la anamnesis adecuada, el examen físico con una exploración oftalmológica minuciosa y métodos de imágenes en la fase temprana de la enfermedad influye en la disminución de las complicaciones en la fase tardía<sup>12</sup>.

## CONCLUSIÓN

Con el presente estudio pudimos constatar que la gran mayoría de los pacientes afectados fueron mujeres jóvenes con desprendimiento de retina en la mayoría de los casos, con afectación neurológica o auditiva y cutánea en menor medida, todos recibieron algún inmunosupresor con buena respuesta en la mayoría de los casos. El pronóstico y la calidad de vida de los pacientes se ve primordialmente influenciada por la afectación ocular, por lo cual su identificación pronta de esta patología poco frecuente se hace imperativo.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Rosales A, Gongora Rivera F, Garcia Pompemayer M, Rodriguez-Robles L, Velarde Magaña G. Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. *Rev Mex Neuroci.* 2012;13(5):275-280.
2. Triana Casado I, Molina Cisneros C. Probable síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Informe de un caso. *Rev. Mex. Oftalmol.* 2011; 3(85):156-160.
3. Sabat P, Velásquez V. Úvea y Enfermedades Sistémicas. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(6): 921-929.
4. Hernández Bell L, Castro Navarro V, Palomares Fort P, Hernandez Garfella M, Beltran Catalan E, Calvo Catala J et al. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. A propósito de un caso *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2015;6(1):12-14.
5. Tapia G, Benavides R, Tapia A. Enfermedad de Vogt – Koyanagi Harada. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *RevMed de Costa Rica y Centroamérica.* 2005;571:71-78.
6. Riveros Frutos A, Romera P, Holgado Perez S, Anglada Escalona J, Martinez Morillo M, Tejera Segura B. Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012;13(4):142-146.
7. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare auto immune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;24;11:29. doi: 10.1186/s13023-016-0412-4.
8. Bordaberry MF. Vogt Koyanagi Harada disease. Diagnosis and treatments update. 2010; 21(6):430-435.
9. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001 May;131(5):647-52.
10. Murthy SI, Moreker MR, Sangwan VS, Khanna RC, Tejwani S. The spectrum of Vogt Koyanagi Harada disease in South India. *International Ophthalmology.* 2007;27(2):131-136.
11. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt Koyanagi Harada disease in Singapore. *International Ophthalmology.* 2007;27(2):137-142.
12. Sukavatcharin S, Tsai JH, Rao NA. Vogt Koyanagi Harada disease in Hispanic patients. *International Ophthalmology.* 2007;27(2):143-148.