

Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Características de un grupo de pacientes andaluces

F. J. García Hernández, C. Ocaña Medina, M. J. Castillo Palma, J. Sánchez Román, T. Rueda Rueda^a, M. C. Pulido Aguilera^a y F. López Checa^a

Unidad de Uveítis (Unidad de Colagenosis, Servicio de Medicina Interna y ^aServicio de Oftalmología). Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivo. Describir las características de una serie de pacientes diagnosticados de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (EVKH) seguidos en una Unidad de Uveítis (multidisciplinaria, formada por oftalmólogos e internistas) en nuestro medio.

Pacientes y método. Estudio retrospectivo descriptivo de 11 pacientes con EVKH (5 varones y 6 mujeres; edad media al diagnóstico: 32,6 años) seguidos entre 1980 y 2003.

Resultados. Todos sufrieron panuveítis y/o desprendimiento exudativo de retina. Aparecieron alteraciones extraoculares en todos: neurológicas en el 63,7% (meningitis aseptica y/o síntomas focales), dermatológicas en el 81,8% (vitílico, canicie, poliosis, alopecia), hipoacusia neurosensorial (el 50% de pacientes con audiometría) y síntomas generales en el 25%. Todos recibieron glucocorticoides sistémicos. Se añadió ciclosporina en 5 pacientes (45,4%) con inflamación de polo posterior y azatioprina en 2 por inflamación anterior. La agudeza visual final fue > 0,5 en el 81,8% de los casos, pero 2 tuvieron mala evolución (uno, con catarata y queratopatía en banda en ojo izquierdo y deterioro visual grave, precisó vitrectomía derecha y en otro se desarrolló hipotensión ocular grave).

Aparecieron complicaciones en otros 2 pacientes: catarata y glaucoma en uno y sinequias iridianas sin glaucoma en otro.

Conclusiones. Encontramos menor frecuencia de desprendimiento exudativo de retina y mayor de alteraciones dermatológicas que lo comunicado. Un porcentaje importante de casos precisó inmunosupresores. La agudeza visual final fue buena en la mayoría de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis.

García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Rueda Rueda T, Pulido Aguilera MC, López Checa F. Características de un grupo de pacientes. *Rev Clin Esp.* 2006;206(8):388-91.

Vogt-Koyanagi-Harada disease. Characteristics of a series of andalusian patients

Background. To describe the characteristics of a series of patients diagnosed of Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) and controlled by an Uveitis Unit (composed of ophthalmologists and internists) in our population.

Patients and method. Retrospective descriptive study of 11 patients with VKHD (5 males and 6 women; median age at diagnosis 32.6 years old) followed-up between 1980 and 2003.

Results. All patients suffered panuveitis and/or exudative retinal detachment. Extraocular signs were present in all cases: neurological in 63.7% (aseptic meningitis and/or focal symptoms), cutaneous in 81.8% (vitiligo, whiteness, poliosis, alopecia), neurosensorial hypoacusis (50% of patients with audiometry), and general symptoms in 25%. They all received systemic corticosteroids. Cyclosporine was added in 5 patients (45.4%) with posterior uveitis, and azathioprine in 2 of them for iridocyclitis. The final visual acuity was 0.5 or better in 81.8% of cases, but 2 patients had an unfavourable evolution (one, who had cataract and band keratopathy in the left eye and severe visual worsening, needed right vitrectomy, and the other suffered severe ocular hypotension). Complications developed in 2 other patients: cataract and glaucoma in one, and synechiae without glaucoma in the other.

Conclusions. We found less frequency of exudative retinal detachment and greater frequency of cutaneous signs than the communicated. A significant percentage of cases needed immunosuppressive agents. Final visual acuity was good in the majority of patients.

KEY WORDS: Vogt-Koyanagi-Harada disease, uveitis.

Introducción

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (EVKH) es un proceso autoinmune sistémico en el que se supone que existe una respuesta frente a antígenos asociados a los melanocitos y que afecta a los órganos que los contienen: ojo, oído interno, piel y sistema

Correspondencia: F. J. García Hernández.
Servicio de Medicina Interna.
Unidad de Colagenosis.
Avda. Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla.

Aceptado para su publicación el 19 de noviembre de 2004.

nervioso. De etiología desconocida, su estrecha asociación con el antígeno de histocompatibilidad DR4 sugiere una predisposición genética. Es más frecuente en razas pigmentadas. En Japón supone una de las primeras causas de uveítis, con una prevalencia de 15,5 casos y una incidencia de 6,5 casos por millón de habitantes y año, una frecuencia ligeramente superior en mujeres, y un pico de edad al diagnóstico alrededor de los 40 años¹. Los estudios en Europa son escasos, si bien se sabe que es un proceso infrecuente. En Italia, Pivetti Pezzi et al² estimaron que representaba el 2% de las uveítis endógenas. En España los únicos datos publicados corresponden a un estudio de Bañares et al³, no centrado en esta enfermedad, en el que sólo el 1,7% de los pacientes (7 de 407) revisados en una Unidad de Uveítis se diagnosticaron de EVKH, y a una comunicación de García y Arcediano, también sobre 7 casos⁴. Nuestro objetivo es describir las características de una serie de pacientes diagnosticados de EVKH y seguidos en una Unidad de Uveítis en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, basado en la revisión de las historias clínicas de 11 pacientes diagnosticados de EVKH (5 varones y 6 mujeres), con edad media (desviación estándar) al diagnóstico de 32,6 (11,9) años y seguidos por la Unidad de Uveítis de nuestro hospital entre enero de 1980 y diciembre de 2003 (equipo multidisciplinario, constituido por médicos oftalmólogos e internistas). Todos se habían sometido a un estudio oftalmológico completo (que incluyó determinación de agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, funduscopy y evaluación de la presión intraocular) y a un estudio clínico-analítico general pormenorizado según protocolo preestablecido para la valoración de participación extraocular. Otros estudios oftalmológicos (como angiografía fluoresceína) o no oftalmológicos (examen de líquido cefalorraquídeo [LCR], técnicas de neuroimagen, audiometría o estudio mediante potenciales evocados) se realizaron sólo en casos seleccionados. Para el diagnóstico de EVKH se utilizaron los criterios recomendados por la *American Uveitis Society* (1978)⁵ y se tuvieron en cuenta las modificaciones introducidas con posterioridad (1999)⁶: a) ausencia de trauma o cirugía ocular previa, y b) hallazgo de tres de los cuatro siguientes signos y síntomas: iridocicitis bilateral, uveítis posterior con desprendimiento de retina exudativo o fondo en *Sunset glow*[®], síntomas de afectación del sistema nervioso central (acúfenos/hipoacusia, meningismo, afectación de pares craneales) o pleocitosis en LCR, o afectación dermatológica (alopecia, vitíligo, poliosis).

Resultados

Manifestaciones clínicas

La sintomatología inicial más frecuente fue disminución de la agudeza visual (6 pacientes, el 54,5%), seguida por cefalea persistente o recurrente (4 pacientes, el 36,4%) y síndrome meníngeo (1 paciente, el 9,1%).

Las manifestaciones clínicas acumuladas a lo largo del seguimiento se resumen en la tabla 1. Todos los pacientes sufrieron afección ocular, en forma de panuveítis y/o desprendimiento exudativo de retina. La

TABLA 1
Especificación de las manifestaciones clínicas acumuladas por los pacientes de la serie

Manifestaciones clínicas acumuladas	Pacientes afectos (n.º y %)
Alteraciones oculares	11 (100%)
Panuveítis	10 (90,9%)
Desprendimiento exudativo de retina	7 (63,6%) (71,4% bilateral)
Alteraciones neurológicas	7 (63,6%)
Meningitis linfocitaria	6 (54,5%)
Otras (epilepsia, confusión, alteraciones del equilibrio)	3 (27,3%)
Hipoacusia neurosensorial	4/8 (50%)
Alteraciones en piel y anejos	9 (81,8%)
Vitíligo	7 (63,7%)
Canicie (difusa o focal)	3 (27,3%)
Alopecia	1 (9,1%)
Poliosis	1 (9,1%)
Fiebre y síntomas generales	3 (27,3%)

uveítis fue persistente o recurrente en 5 pacientes a pesar del tratamiento (con predominio posterior en 3 casos y anterior en otros 2).

También aparecieron alteraciones extraoculares en todos los casos. Se objetivaron alteraciones neurológicas, sin considerar la cefalea inespecífica, en 7 pacientes (63,7%). Se encontró pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia en el LCR de 6 de los 7 pacientes a los que se realizó punción lumbar (PL). El paciente cuyo LCR no estaba alterado había superado un brote agudo de la enfermedad en el momento de realizarse la PL. Además, 3 pacientes sufrieron síntomas neurológicos focales: epilepsia en uno, síndrome confusional agudo en otro y alteraciones de la estática en el tercero. En la resonancia magnética (RM) cerebral del paciente epiléptico se puso de manifiesto una lesión hiperintensa en T2 en el núcleo lenticular izquierdo, con atrofia cortical moderada cerebral y cerebelosa. Se comprobó hipoacusia neurosensorial, bilateral y simétrica en 4 de los 8 pacientes a los que se practicó audiometría (50%). Aparecieron alteraciones dermatológicas en 9 pacientes (81,8%). La más frecuente fue el vitíligo (63,7%). Se encaneció el cabello en 3 pacientes, con carácter focal en 2 pacientes (mechón blanco) y difuso en uno. Un paciente desarrolló poliosis bilateral y otro alopecia. Finalmente, aparecieron fiebre y síntomas generales en uno de cada 4 pacientes.

Los datos analíticos no ayudaron al diagnóstico en ningún caso. Durante la fase aguda hubo leucocitosis moderada en un paciente y linfopenia en otro, y la velocidad de sedimentación se elevó en todos los casos. Sólo en un paciente se detectaron anticuerpos anti-nucleares positivos a título bajo (1/80) y, junto a ello, una gammopathía monoclonal benigna.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron glucocorticoides (GC) sistémicos, uno tras el fracaso del tratamiento con inyecciones subtenonianas. Además, 5 pacientes (45,4%)

recibieron ciclosporina (CsA) para controlar la inflamación de polo posterior, 2 desde el inicio y otros 3 a lo largo de su evolución, y hubo que añadir azatioprina a 2 de ellos ante la aparición de brotes recurrentes de actividad en polo anterior.

Complicaciones

La agudeza visual final fue buena en la mayoría de pacientes (mayor de 0,5 en el 81,8%), pero la evolución visual fue mala en 2 casos. El primero, tratado sólo con GC, mantuvo uveítis persistente, precisó vitrectomía del ojo derecho y desarrolló catarata y queratopatía en banda en el ojo izquierdo, con deterioro visual grave bilateral y definitivo. El otro desarrolló hipotensión ocular grave por disfunción de los procesos ciliares, con mal resultado visual.

Otros 2 pacientes sufrieron complicaciones a lo largo de la evolución. El primero precisó tratamiento quirúrgico por catarata y glaucoma de ángulo cerrado, y el segundo desarrolló sinequias iridianas sin elevación de la tensión intraocular. Estos datos se recogen en la tabla 2.

Discusión

Hasta donde conocemos, ésta es la serie más extensa de pacientes españoles con EVKH descrita hasta ahora. La escasez previa de descripciones podría deberse a su relativa rareza. Las series publicadas fuera de nuestro país, aunque superiores en número de pacientes, dejan constancia de la escasa prevalencia de la enfermedad. Las más numerosas corresponden a Minnakawa et al⁷, con 186 pacientes, y Read et al⁸, con 101, mientras que las restantes son más cortas: su número oscila entre los 87 de Mondkar et al⁹ y los 26 de Rubsamen et al^{5,10,13}.

La edad media de comienzo de la enfermedad en los pacientes de nuestra serie se corresponde con la reflejada por otros autores (entre los 30 y 35 años). Aunque se recoge mayor prevalencia femenina^{5,8,10,12,13}, no encontramos predilección por ningún sexo en nuestra serie. En las otras series españolas no se indican la edad y sexo de sus pacientes. La disminución

de la agudeza visual secundaria a panuveítis fue el síntoma de inicio más frecuente, al igual que describe el resto de autores. Sin embargo, los síntomas extraoculares, y concretamente los neurológicos, constituyeron la primera manifestación de la enfermedad en casi la mitad de casos.

En las series publicadas aparecen diferencias en las frecuencias relativas de algunas manifestaciones de la enfermedad con respecto a la que se observa en nuestros pacientes. Así, el desprendimiento seroso de retina fue menos frecuente en nuestra serie (el 63,7% frente al 95% para Rubsamen et al¹³, el 93% para Ohno et al¹⁰ y el 85,7% para Bañares et al³), mientras que las alteraciones dermatológicas fueron más frecuentes (el 81,8% frente al 33% para Rubsamen et al¹³ y menos del 50% para Ohno et al¹⁰). Finalmente, la alteración dermatológica que encontramos con mayor frecuencia fue el vitíligo, frente a la mayor prevalencia de alopecia para el resto de autores^{5,10}. Aunque se mencionan, la frecuencia absoluta y relativa de las manifestaciones dermatológicas no está cuantificada en las otras series españolas que hemos citado.

Había pleocitosis linfocitaria con hiperproteinorraquia en el LCR de los 6 pacientes sometidos a PL durante la fase aguda de la enfermedad. Éste es un hallazgo típico (pero no específico) de la EVKH. No todos los autores creen necesario el estudio del LCR. Moorthy et al⁵ y Rubsamen et al¹³ consideran que el diagnóstico puede establecerse en un paciente con clínica sugestiva y una angioidesceingrafía característica. Por otro lado, algunos autores ya comunicaron previamente el hallazgo de lesiones hiperintensas en T2, como en uno de nuestros pacientes, en la RM cerebral de pacientes con EVKH¹⁴⁻¹⁶, si bien no hemos encontrado descrita la atrofia cortical cerebral y cerebelosa que se halló en otro caso.

La utilidad fundamental de los estudios de laboratorio fue su apoyo, junto a los datos extraídos de la anamnesis, en el diagnóstico diferencial. No obstante, destacamos el hallazgo de una gammaglobulina monoclonal de significado incierto en un paciente. Su asociación con la EVKH no se ha descrito previamente en la literatura médica.

Los esteroides sistémicos son el principal pilar terapéutico en la EVKH, con buena respuesta habitual. En aquellos casos corticodependientes o corticorresistentes, el uso de agentes citotóxicos (clorambucil, azatioprina o ciclofosfamida) o de inmunosupresores como la CsA se ha asociado a buenos resultados¹⁰. En nuestra experiencia, 5 pacientes se beneficiaron del tratamiento con CsA (por inflamación persistente o recurrente en polo posterior, o desde el inicio por uveítis posterior muy intensa) y 2 de ellos precisaron además azatioprina por brotes recurrentes de uveítis anterior. No podemos determinar si la evolución de uno de los 2 pacientes, cuya agudeza visual se deterioró de forma grave e irrecuperable y que no se trató con CsA, se habría modificado con su empleo.

Aparecieron complicaciones en el 36,4% de los casos, porcentaje inferior al descrito en la mayoría de series y muy similar al hallado por García y Arcediano⁴. Las más frecuentes fueron las sinequias iridianas

TABLA 2

Evolución de la agudeza visual y complicaciones visuales

	Pacientes afectos (n.º y %)
Agudeza visual final	
Buena (> 0,5)	9 (81,8%)
Deterioro visual grave	2 (18,2%)
Necesidad de citotóxicos/inmunosupresores	5 (45,4%)
Complicaciones	4 (36,4%)
Catarata	2
Sinequias	2
Con glaucoma	1
Sin glaucoma	1
Vitrectomía	1
Queratopatía en banda	1
Hipotensión ocular grave	1

y la catarata. Las sinequias se asociaron a glaucoma sólo en uno de los 2 pacientes en que aparecieron, y éste se resolvió mediante iridotomía. La evolución de la agudeza visual fue buena en el 81,8% de los casos. Atribuimos este alto porcentaje de pacientes con buena evolución al empleo precoz e intensivo de medición inmunosupresora.

Conclusiones

La EVKH es un proceso infrecuente y existe poca información, hasta la fecha, acerca de si las características de los pacientes de nuestro medio difieren de lo publicado en otras poblaciones. En nuestra serie, la edad media de comienzo se aproximó a los 35 años, con prevalencia similar en ambos sexos. El síntoma inicial más frecuente fue disminución de la agudeza visual. La frecuencia relativa del desprendimiento exudativo de retina fue menor, y la de alteraciones dermatológicas mayor que en las series publicadas. El tratamiento con esteroides no bastó para controlar la inflamación ocular en un porcentaje no desdeneable de casos, que precisaron tratamiento con CsA y la asociación de azatioprina en algún caso. Las complicaciones fueron infrecuentes, y la agudeza visual fue buena en el 81,8% de los casos. Finalmente, describimos por primera vez, hasta donde conocemos, la asociación de EVKH y gammopathía monoclonal benigna (o de significado incierto).

BIBLIOGRAFÍA

1. Murakami S, Inaba Y, Mochizuki M, Nakajima A, Urayama A. A nationwide survey on the occurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japan. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994;98:389-92.
2. Pivetti Pezzi P, Accorinti M, Colabelli Gisoldi RA, Pirraglia MP. Vogt-Koyanagi-Harada disease and HLA type in Italian patients. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:889-91.
3. Bañares A, Jover JA, Fernández Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:358-70.
4. García O, Arcediano MA. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: revisión en el área de influencia de la CSUB. *Annals d'Oftalmología*. 2001;9:24-8.
5. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:265-92.
6. 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;131:647-52.
7. Minnakawa R, Ohno S, Hirose S, Kotake S, Miyajima T, Tagawa Y, et al. Clinical manifestations of Vogt Koyanagi Harada disease. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1985;39:1249-53.
8. Read RW, Rechodiouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:599-606.
9. Mondkar SV, Biswas J, Ganesh SK. Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(3):296-301.
10. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:735-40.
11. Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica*. 1990;201:162-7.
12. Nussenblatt RB. Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease at the National Eye Institute, NIH, USA. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32:330-3.
13. Rubsamen PE, Gass JDM. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:682-7.
14. Ikeda M, Tsukagoshi H. Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting meningoencephalitis: report of a case with magnetic resonance imaging. *Eur Neurol*. 1992;32:83-5.
15. Nitta E, Takamori M. Wallenberg's syndrome in a case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Rinsho Shinkeigaku*. 1989;29:505-8.
16. Helveston WR, Gilmore R. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1996;46:584-5.