



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Colitis ulcerosa asociada a enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

Gema de la Poza Gómez^{a,*}, Antonio López-San Román^a, Jaime Masjuan Vallejo^b, Gemma Arranz de la Mata^a, Teresa Angueira Lapeña^a y Daniel Boixeda de Miquel^a

^aServicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 29 de octubre de 2008; aceptado el 18 de noviembre de 2008

Disponible en Internet el 12 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Uveomeningoencefalitis;
Vogt-Koyanagi-Harada

Resumen

A continuación se presenta el caso de una paciente diagnosticada a los 14 años de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en la que posteriormente se desarrolló paraparesia por mielopatía secundaria a esta enfermedad. Asimismo, se detectaron en la resonancia magnética craneal lesiones en la sustancia blanca periventricular, hiperintensas en secuencias ponderadas en T2, indicativas de desmielinización. Doce años después, la paciente se realizó un estudio debido a un cuadro de dolor abdominal asociado a diarrea con productos patológicos siendo diagnosticada de colitis ulcerosa (CU).

La asociación de estas 2 enfermedades se ha comunicado con anterioridad de forma anecdótica. Las manifestaciones neurológicas de la paciente complicaron el tratamiento terapéutico de la CU, ya que, aunque publicaciones recientes avalan el tratamiento con anti-TNF (*antitumor necrosis factor* 'antifactor de necrosis tumoral') en la uveítis propia de enfermedad de VKH, la falta de experiencia en casos asociados a focalidad neurológica y el desconocimiento de la verdadera patogénesis de las lesiones parenquimatosas indicativas de desmielinización desaconsejaron el uso de estos fármacos en este caso.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Uveomeningoencephalitis;
Vogt-Koyanagi-Harada

Ulcerative colitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease

Abstract

We report the case of a female patient who was diagnosed with Vogt-Koyanagi-Harada disease at the age of 14 years and who developed myelopathy, resulting in paraparesis. A cerebral magnetic resonance imaging scan revealed the presence of T2-hyperintense lesions in the periventricular white matter, suggesting demyelination. Twelve years later, ulcerative colitis was diagnosed during workup for abdominal pain associated with bloody diarrhea.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gemadelapoza@gmail.com (G. de la Poza Gómez).

The association of these two diseases has previously been reported anecdotically. The management of the ulcerative colitis was complicated by the patient's neurological manifestations. Even though recent reports support the use of anti-TNF drugs in the management of Vogt-Koyanagi-Harada-associated uveitis, because of the lack of experience in patients with neurological symptoms, and the presence of apparently demyelinating lesions in our patient, we did not use these drugs in this case.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La colitis ulcerosa (CU) es un trastorno inflamatorio crónico que afecta de forma difusa a la mucosa del colon. Aunque se desconoce su causa, parece que una alteración mantenida de la inmunidad, debida a una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, es la causante final del daño tisular.

Una proporción variable, entre el 15 y el 30% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), presenta manifestaciones extraintestinales que pueden ser secundarias al propio proceso inflamatorio (como los procesos tromboembólicos) o que pueden responder a un mecanismo autoinmune. De estas últimas, hay que diferenciar 2 grupos: las manifestaciones reactivas con curso paralelo al de la EII, como el eritema nodoso o la uveítis y las enfermedades autoinmunes de curso independiente, entre las que destaca la colangitis esclerosante primaria, la cirrosis biliar primaria o la espondilitis anquilopoyética. Probablemente, estas enfermedades se produzcan en respuesta a antígenos intraluminales que atraviesan la mucosa intestinal, reflejando mayor susceptibilidad a la autoinmunidad de estos pacientes¹.

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) o uveomeningoencefalitis es una enfermedad rara de probable etiología autoinmune que se caracteriza por uveítis granulomatosa bilateral asociada a síntomas neurológicos y a alteraciones cutáneas. Parece que los causantes de la enfermedad serían anticuerpos dirigidos contra melanocitos de la uvea, cóclea y meninges².

Se ha atendido a una paciente con diagnóstico concurrente de CU y VKH y se ha creído interesante comunicar el caso, sobre todo dadas las especiales connotaciones que presenta a la hora del tratamiento.

Caso clínico

Mujer de 34 años que comenzó a presentar a los 14 años un cuadro de alteraciones visuales asociado a cefalea, vómitos y anorexia. Los estudios realizados pusieron de manifiesto una uveítis bilateral y una meningitis no bacteriana con marcada pleocitosis, sin alteraciones inmunológicas ni víricas. Estos hallazgos asociados a la presencia de alopecia y vitiligo permitieron establecer el diagnóstico de VKH o de uveomeningitis. A los 17 años la paciente comenzó a perder progresivamente fuerza en miembros inferiores (inicialmente en miembro inferior derecho y posteriormente bilateral). En la exploración clínica presentaba una paraparesia de predominio proximal (3/5) con hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. No tenía alteraciones sensitivas. La resonancia magnética (RM) craneal en secuencias ponderadas en T2 reveló lesiones hiperintensas en sustancia blanca

periventricular en ambos hemisferios que podrían corresponder a focos de desmielinización. La RM de columna demostró atrofia medular global sin alteraciones de señal en su interior ni datos de compresión. Se realizó un estudio de líquido cefalorraquídeo con el siguiente resultado citobioquímico: recuento de leucocitos de $4 \times 10^6/L$, proteínas de 0,3 g/l, glucosa de 83 mg/dl, adenosindesaminasa normal y citología con leve inflamación; además, no se detectaron bandas oligoclonales en el líquido. El estudio oftálmico reveló entonces ausencia de actividad de VKH. Se le diagnosticó mielopatía grave secundaria a enfermedad de VKH, por lo que se administró tratamiento con corticoides y gammaglobulina sin conseguir mejoría. Posteriormente se le diagnosticó disineria del esfínter vesical (consecuencia de la mielopatía secundaria a la enfermedad de base) que se trató con éxito con inyección de toxina botulínica. A los 26 años la paciente consultó por un cuadro de dolor abdominal y de diarrea con productos patológicos y los estudios endoscópico y anatomopatológico fueron concluyentes para CU de afectación izquierda. Inicialmente respondió a corticoides, sin embargo, dada la reaparición de los síntomas al iniciar la pauta descendente, se administró tratamiento con azatioprina que la paciente ha mantenido desde los 28 años.

Hasta el momento la paciente ha presentado 2 brotes graves de CU que se han tratado con ciclosporina por vía intravenosa, el último de estos en mayo de 2008. A la salida de este brote, por haber presentado respuesta clínica incompleta, se decidió completar el tratamiento con 5 sesiones de granulocitoaféresis (Adacolumn[®], Otsuka). Aunque se valoró el empleo de anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (*anti-tumor necrosis factor alpha* 'antifactor de necrosis tumoral alfa'), se optó por no arriesgar una progresión de las lesiones neurológicas dada la presencia de placas de desmielinización en la RM. En la última revisión en las consultas (agosto 2008) la paciente se mantenía estable, controlada con azatioprina. La mielopatía no ha evolucionado en los últimos años y la paciente es capaz de deambular con bastón.

Discusión

El VKH es típico en mujeres entre 30 y 40 años y más frecuente en personas de piel oscura^{2,3}. En España, apenas hay datos de la frecuencia de esta enfermedad, aunque representa el 1,7% de las causas de uveítis en una serie de 407 pacientes que Bañares et al⁴ publicaron.

El VKH suele comenzar con dolor ocular y disminución de la agudeza visual secundarios a uveítis bilateral. Generalmente, esto se precede por un período prodrómico con

cefalea, febrícula, fotofobia, rigidez de nuca y otros síntomas meníngeos asociados a tinnitus, hipoacusia y otras alteraciones auditivas (por afectación del octavo par craneal). En el estudio del líquido cefalorraquídeo, en la fase aguda, es típico encontrar pleocitosis linfocítica e hiperproteíorraquia. Las alteraciones cutáneas, como vitíligo, poliosis o alopecia, suelen aparecer 2 o 3 meses después²⁻⁶. Es frecuente la recurrencia o la cronificación de la uveítis que puede afectar a la agudeza visual final de estos pacientes.

En publicaciones aisladas se han descrito casos de VKH con focalidad neurológica, como epilepsia, meningoencefalitis, síndrome confusional, ataxia o hemiparesia^{5,7-9}. Asimismo, se han comunicado excepcionalmente lesiones hiperintensas en la RM craneal de algunos de estos pacientes similares a las que presentaba la paciente de este trabajo^{5,7-9}.

El tratamiento del VKH va dirigido a disminuir la inflamación intraocular de forma precoz, generalmente mediante corticoides sistémicos. En casos refractarios o de dependencia a corticoides pueden precisarse citotóxicos o inmunosupresores (clorambucilo, azatioprina, ciclosporina, etc.). También se ha utilizado la inmunoglobulina por vía intravenosa con éxito, al menos temporal, incluso en el control de manifestaciones neurológicas^{7,10}.

La presencia de las lesiones halladas en la RM de la paciente, indicativas de desmielinización, hizo que los autores de este trabajo fueran cautos a la hora de proponerle un tratamiento con anti-TNF- α ¹¹, optando por ciclosporina por vía intravenosa en los 2 brotes graves hasta ahora presentados. Sin embargo, se han publicado al menos 3 casos de uveítis por VKH tratados con éxito con infliximab^{12,13} y sólo un paciente con adalimumab, sin aparentes complicaciones¹⁴.

Tal vez estudios más exhaustivos sobre la patogénesis de esta enfermedad puedan explicar la naturaleza de las lesiones parenquimatosas.

La asociación de CU con otras enfermedades autoinmunes es de sobra conocida, pero hasta ahora sólo se han comunicado casos anecdóticos de asociación a VKH^{15,16}, por lo que a los autores de este trabajo les pareció de interés esta comunicación, que además introduce el problema del empleo de anti-TNF- α en pacientes con enfermedades neurológicas diferentes a la esclerosis múltiple (en la que formalmente se contraindica anti-TNF- α)¹¹.

Bibliografía

1. González-Huix F. Enfermedades asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3.^a ed. Madrid: Arán; 2007. p. 423-33.
2. Shwu-Juan S. Update on uveomeningoencephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:323-9.
3. Ray R, Foroosan R. Uveo-meningeal syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47:131-49.
4. 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.
5. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Rueda Rueda T, Pulido Aguilera MC, et al. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Características de un grupo de pacientes. *Rev Clin Esp*. 2006;206:388-91.
6. García O, Arcediano MA. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: revisión en el área de influencia de la CSUB. *Ann Oftalmol*. 2001;9:24-8.
7. Helveston WR, Gilmore R. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1996;46:584-5.
8. Ikeda M, Tsukagoshi H. Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting meningoencephalitis: Report of a case with magnetic resonance imaging. *Eur Neurol*. 1992;32:83-5.
9. Finsterer J, Lubec D. Persistent aseptic meningitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Eur Neurol*. 1999;42:116-8.
10. González-Delgado M, González C, Blázquez JI, Salas-Puig J, Castro J, Hernández-Lahoz C. Intravenous immunoglobulin therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Neurología*. 2004;19:401-3.
11. Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:617-32.
12. Wang Y, Gaudio PA. Infliximab therapy for 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:167-71.
13. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:7-11.
14. Díaz Llopis M, Amselem L, Romero FJ, García-Delpech S, Hernández ML. Adalimumab therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:131-2.
15. Federman DG, Kravetz JD, Ruser CB, Judson PH, Kirsner RS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and ulcerative colitis. *South Med J*. 2004;97:169-71.
16. Iversen TH, Sverrisson T. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1986;64:235-8.