

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH)

Reporte de un caso

Luis Torres Ramírez¹, Gladys Mendoza Suárez², Carlos Cosentino Esquerre³,
Martha Flores Mendoza³, Guido Albán Zapata⁴

Resumen

Introducción: Describimos un caso del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) de etiología desconocida. **Caso Clínico:** Mujer de 18 años de edad con antecedente de eritema conjuntival y disminución de la agudeza visual por seis meses, tratada con corticoides por presentar cefalea, trastorno de conciencia, crisis convulsiva y fiebre. Es admitida y se observa facies de "luna llena", inyección conjuntival marcada, jiba cervical, poliosis incipiente, discreta alopecia. Reflejo corneal disminuido bilateralmente, signos meníngeos presentes, Babinski bilateral, uveítis exudativa anterior bilateral. **Exámenes Auxiliares:** leucocitosis con desviación izquierda, hiperglicemia, inmunoglobulinas séricas Ig G e Ig M positivas para Herpes I y Toxoplasma, LCR: 27 células 100% mononucleares, 108 mg/dl de glucosa, 54mg/dl de proteínas. **Discusión:** El caso descrito presentó: fase prodrómica o meníngea, uveítica, de convalecencia y crónica - recurrente en el transcurso de la enfermedad. La evolución clínica fue favorable, pero la recurrencia luego del alta con disminución de la agudeza visual y uveítis bilateral orientó al diagnóstico de SVKH. Durante el seguimiento, la inflamación intraocular se mantuvo en forma crónica con pérdida considerable de la agudeza visual que no coincide con el pronóstico visual en el SVKH descrito en la literatura. Presentamos este caso por la inusual presentación y riqueza de síntomas.

Palabras clave: Panuveítis, síndrome uveomeningeo, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, SVKH.

Abstract

Introduction: We describe a case of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (SVKH) of unknown etiology. **Clinic case:** 18 year-old female with a history of conjunctival erythema and decreased visual acuity from 6 months, treated with corticoids. She was admitted with headache, disturbance of consciousness and fever. At physical examination: "full moon" face, marked conjunctival injection, cervical "jiba", incipient poliosis, and discrete alopecia. Decreased corneal reflex bilaterally. Meningeal signs, bilateral Babinski, anterior bilateral exudative uveitis. **Laboratory tests:** leukocytosis with left shift, hyperglycemia, serum immunoglobulins Ig G and Ig M positive for Herpes I and Toxoplasma, LCR: 27% mononuclear cells 100, 108 mg / dl glucose, 54mg/dl protein. **Discussion:** We describe a case that presented: meningeal or prodromal phase, uveítica, convalescent and chronic - recurrent in the course of their disease. The clinical outcome was favorable, but the recurrence after withdrawal of corticosteroids with decreased visual acuity and bilateral uveitis target in the diagnosis of SVKH. During follow-up intraocular inflammation remained in a chronic loss of visual acuity that does not match the visual prognosis in SVKH described in the literature. We present this case for the unusual presentation of symptoms wealth.

Key words: Panuveítis, uveomeningeo syndrome, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, SVKH.

Introducción

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) o síndrome uveomeningeo o uveocutáneo-meningoencefálico, es una enfermedad inflamatoria que afecta a los tejidos derivados del neuroectodermo⁽¹⁾.

Descrito por Vogt en 1906 y Koyanagi en 1929 en pacientes con uveítis bilateral anterior, vitíligo, poliosis, alopecia y disacusia. En 1926, Harada comunicó un caso con uveítis posterior, desprendimiento retinal y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo⁽²⁾.

¹ Jefe del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. ² Médico Residente de Neurología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). ³ Médicos Neurólogos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. ⁴ Jefe del Departamento de Neurooftalmología del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Es una enfermedad rara en la población general, de etiología desconocida, afecta adultos en la tercera y cuarta década de la vida ⁽¹⁾, con mayor incidencia en mujeres, es excepcional y agresivo en menores de 14 años ^(3,4). De probable mecanismo autoinmune, con cierta predisposición genética asociada a antígenos de histocompatibilidad, algunos de la clase A, DRBI*405, DR4, DR53, haplotipos del sistema HLA Dr1 ⁽⁶⁾. El mecanismo que desencadena la respuesta autoinmune es desconocido, pero la sensibilización a los antígenos de melanocitos mediante injuria cutánea ⁽⁶⁾ o infección viral ^(7,8) ha sido propuesta como posible factor en algunos casos.

Algunos autores postulan mecanismos oclusivos inflamatorios en venas coroideas o isquemias multiformes por cambios en los coriocapilares ^(9,10).

Otros tipos de síndromes uveomeningeo pueden ser producidos por patologías infecciosas, neoplásicas, inflamatorias y dentro de ésta última esta el SHVK ⁽¹¹⁾.

El diagnóstico es eminentemente clínico, la angiografía fluoresceinográfica ocular y la tomografía de coherencia óptica pueden ayudar al diagnóstico. Es importante conocer los criterios de diagnóstico de la Sociedad Americana de Uveítis (AUS) del año 2001 (Tabla 1) ⁽¹²⁾.

Presentamos este caso por su inusual presentación y por la riqueza de síntomas oftalmológicos, neurológicos y dérmicos en una forma de presentación completa que hay que tenerlas en cuenta para el diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 18 años, con antecedente de eritema conjuntival y disminución de la agudeza visual desde seis meses antes de la consulta, en tratamiento con corticoide por vía oral el cual discontinuó una semana antes de la hospitalización.

Dos días antes del ingreso al Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas presentó cefalea de moderada intensidad, con somnolencia y trastorno de conciencia, seguida de convulsión tónico-clónica generalizada y fiebre. Al examen físico, paciente obesa, estuporosa, sin apertura ocular espontánea ni respuesta verbal, localizaba el lugar de estímulo doloroso, reflejo corneal disminuido bilateral, inyección conjuntival marcada. El examen oftalmológico reveló agudeza visual 20/100 en ambos ojos sinequias iridolenticulares y precipitados retroqueratográficos en los ojos, compatibles con una uveítis exudativa anterior bilateral. Facies de "luna llena", "jiba" cervical, estrías atróficas abdominales e hiperchromia en región inguinal; poliosis incipiente, discreta alopecia, rigidez de nuca, signos de Kerning, Brudinski y Babinski bilateral presentes. Aparato cardiorespiratorio normal. Los exámenes auxiliares mostraron leucocitosis con desviación izquierda, hiperglicemia. Inmunoglobulinas séricas Ig G y Ig M positivas para Herpes I y

Toxoplasmosis; negativas para VIH. El líquido cefalorraquídeo mostró 27 células 100% mononucleares, 108 mg/dl de glucosa, 54 mg/dl de proteínas y cultivo negativo para gérmenes. Tomografía cerebral normal. Radiografía de tórax evidenció cardiomegalia.

Ante el diagnóstico de posible meningoencefalitis viral y toxoplasmosis, recibió corticoides por vía sistémica, pirimetamina + sulfadoxina, fenitoína y soluciones oftálmicas, con buena respuesta al tratamiento; salió de alta en buen estado. Cuatro días después del alta presenta fiebre, diaforesis y decaimiento general por lo cual se hospitaliza nuevamente con buen control de los síntomas. La reevaluación oftalmológica demostró disminución de la agudeza visual (cuenta dedos a 10cm), sinequias iridolenticulares difusas como parte de uveítis bilateral. Se estableció el diagnóstico de probable SVKH. Se inicia terapia con prednisona 50 mgs/día, con el cual remite el cuadro clínico, pero sin mejoría de agudeza visual.

Seis meses después, la paciente reingresa por somnolencia, fiebre, cefalea global y vómitos persistentes. Por la gravedad del caso clínico ingresa a la unidad de cuidados intensivos de nuestro Instituto, con el diagnóstico de meningoencefalitis viral aguda y síndrome de Cushing secundario a uso de corticoides. La paciente evoluciona favorablemente con un control del LCR en límites normales.

Discusión

El SVKH es un raro síndrome autoinmune multisistémico que básicamente afecta órganos ricos en pigmento como la úvea y retina ^(13,14). Fue originalmente descrito como entidades separadas: uveítis anterior, poliosis y vitiligo, por Vogt; mientras que la uveítis posterior pertenecía a la enfermedad de Harada. Actualmente estas manifestaciones son consideradas como la evolución de la misma enfermedad y referida como SVKH ^(12,15).

El pródromo del SVKH incluye cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y comprende la fase meníngea, con pleocitosis en LCR a predominio de células mononucleares. En ésta etapa, pueden ocurrir diversos síntomas neurológicos como alteración de conducta, psicosis, confusión mental, hemiplejía y paraplejía. La enfermedad progresa con alteraciones oculares: fotofobia, hiperemia conjuntival, disminución de la agudeza visual y dolor ocular. Se observa panuveítis bilateral y despigmentación retinal específica ⁽¹⁶⁾. El 50% de pacientes presentan síntomas auditivos, como tinitus y discusia. La piel se afecta en los primeros tres meses después del inicio de los síntomas oculares ⁽¹²⁾ y puede presentarse poliosis, alopecia o vitiligo. Poliosis es el signo más frecuente y se presenta en pestañas y cejas, seguida por alopecia.

Según los criterios diagnósticos revisados por un Comité Internacional de expertos de SVKH (Tabla 1) puede ser clasificado en completo e incompleto ⁽¹²⁾.

Tabla 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Síndrome completo de Vogt-Koyanagi-Harada (Criterios del 1 al 5 presentes)

1. Sin historia de trauma ocular o cirugía que antecede al ataque visual.
2. Sin evidencia clínica o de laboratorio que sugiera otra enfermedad ocular.
3. Compromiso ocular bilateral (a o b, dependiendo de la etapa de la enfermedad cuando el paciente es examinado).

a. Manifestaciones iniciales.

- (1) Evidencia de coroiditis difusa (con o sin uveítis anterior; reacción inflamatoria vítrea, o hiperemia del disco óptico, el cual puede manifestarse como uno de los siguientes:

- (a) Áreas focales de fluido subretinal, o
- (b) Desprendimiento de retina

- (2) Hallazgo ambiguo del fondo y deben estar presentes:

- (a) Áreas focales de pérdida de perfusión coroidal.
- (b) Engrosamiento difuso coroidal, sin evidencia de escleritis posterior por ultrasonografía.

b. Manifestaciones tardías

- (1) Historia sugestiva de presencia anterior de hallazgos de 3a o (2) y (3), ó múltiples signos de (3).

- (2) Depigmentación ocular (cualquiera de la siguientes manifestaciones).

- (a) Fondo de ojo en ocaso incandescente.
- (b) Signo de Sugiera.

- (3) Otros signos oculares:

- (a) Despigmentación corioretinal.
- (b) Aglomeración y/o migración del pigmento del epitelio retinal.
- (c) Uveítis anterior crónica o recurrente.

4. Hallazgos neurológicos/auditivos (pueden estar resueltos durante el examen).

a. Meningismo (malestar, fiebre, cefalea, náuseas, dolor abdominal, rigidez de nuca y espalda, o combinación de estos tres factores) solo cefalea no es criterio para definir meningismo.

b. Tinnitus.

c. Pleocitosis en LCR.

5. Hallazgo intergumentario (no procede al compromiso del SNC o enfermedad ocular).

a. Alopecia, o

b. Poliosis, o

c. Vitiligo

Síndrome incompleto de Vogt-Koyanagi-Harada (criterios 1 a 3 y 4 ó 5 presentes)

1. Sin trauma ocular penetrante o cirugía que antecede al ataque de uveítis.
2. Sin evidencia clínica o laboratorio que sugiera otra enfermedad ocular.
3. Compromiso ocular bilateral.
4. Hallazgos neurológicos/auditivos, definido como Síndrome completo de Vogt-Koyanagi-Harada, descrito anteriormente.
5. Hallazgo intergumentario, definido como Síndrome completo de Vogt-Koyanagi-Harada, descrito anteriormente.

Tomado de: Read RW, Holland GN, Rao NA. et al. Am J Ophthalmol. 2001;131(5):647-652.

El Síndrome completo cumple con los cinco criterios presentes:

- 1- Sin trauma ocular penetrante o cirugía que antecede al ataque de uveítis.
- 2- Sin evidencia clínica o de laboratorio que sugiera otra enfermedad ocular.
- 3- Compromiso ocular bilateral.

- 4- Hallazgos neurológicos / auditivos.
- 5- Hallazgos integumentarios.

El Síndrome incompleto tiene los criterios 1 a 3 y 4 ó 5 presentes.

El cuadro clínico se divide en cuatro fases⁽²⁾. Primera Fase o prodrómica con síntomas de gripe, asociado a

meningismo, disacusia, alteración del estado de conciencia, causado por una reacción autoinmune contra las células que contienen melanina, cóclea, retina y meninges⁽¹³⁾. Segunda fase o Uveítica asociada a Iridociclitis granulomatosa (precipitados retroqueráticos, nódulos de Koeppe en bordes pupilares) de inicio unilateral, vitreítis, congestión del nervio óptico (edema de papila que puede ser refractaria al tratamiento), desprendimiento seroso o exudativo de retina neurosensorial, con nódulos de Fuchs, despigmentación de la retina (fondo en puesta del sol), coroiditis multifocal con infiltrados retinocoroideos, desprendimiento coroideo, vasculitis retinal. Ésta fase uveítica también puede incluir otras manifestaciones neurológicas con compromiso de nervios craneanos, síndrome cerebeloso y vestibular, vejiga neurogénica, hipofunción hipofisiaria con diabetes insípida e hiperglicemia. Tercera fase o de convalecencia, con remisión del cuadro inflamatorio ocular y aparición de las manifestaciones cutáneas que incluyen alopecia, vitiligo y poliosis de las pestañas. La última fase o crónica-recurrente, con ataques recurrentes de uveítis anterior severa y aparición de la mayoría de las complicaciones oculares.

El diagnóstico diferencial incluye Síndromes de aumento de la presión intracraneal, afecciones oculares con signos neurológicos fluctuantes (esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad de Behcet, meningitis y encefalitis), uveítis granulomatosas bilaterales (oftalmia simpática), desprendimiento exudativo de retina (corioretinitis, cisticercosis, nocardiosis, toxoplasmosis, herpes, etc.), coroidopatías, escleritis posterior⁽¹⁾.

En nuestro caso el diagnóstico fue clínico y sobre la base de evaluaciones oftalmológicas periódicas; según el cuadro clínico la paciente estaba en la fase crónica recurrente.

La edad de inicio de los síntomas es entre la tercera y cuarta década⁽¹⁾, con mayor incidencia en mujeres, es raro y más agresivo en menores de catorce años^(3,5). Representa entre el 3 al 10 % de todos los casos de uveítis⁽¹⁾. Nuestra paciente estaría dentro del rango de presentación de la enfermedad.

La incidencia y prevalencia son poco conocidas, sin embargo, son especialmente susceptibles poblaciones de Asia, nativos americanos, hispanos o afro-americanos, y son raramente afectados los habitantes caucásicos. En Japón la prevalencia es de 15 por millón, con una incidencia de 6.5 por millón (800,00 casos por año)⁽¹⁷⁾. Se describe que en poblaciones de origen hispano el SVKH se presenta fundamentalmente como una uveomeningitis, y que la afectación dermatológica o auditiva es menos frecuente⁽¹⁸⁾.

Kato et al., comunicaron que en etapas tempranas se pueden presentar síntomas y signos similares a meningoencefalitis, incluyendo pleocitosis a predominio de polimorfonucleares en el LCR, y que debe ser considerado como diagnóstico diferencial de meningoencefalitis infecciosa⁽¹⁹⁾, en nuestra paciente la presentación fue a predominio uveomeningeo y se consideró como meningitis viral al presentar pleocitosis y cultivos negativos.

La incidencia de intolerancia a la glucosa se encontró en el estado agudo de SVKH, sin embargo esta intolerancia mejora después del uso de corticoesteroide sistémico. Es posible que la intolerancia a la glucosa observado en SVKH pueda estar relacionado a un proceso autoinmune inflamatorio de esta enfermedad⁽²⁰⁾.

La aparición de manifestaciones dermatológicas ha sido casi siempre en fases más avanzadas al diagnóstico. Su presencia parece ser independiente tanto de la intensidad como de la precocidad en la instauración del tratamiento corticoide. El objetivo del tratamiento temprano es evitar las complicaciones de la uveítis, tal como glaucoma, catarata, opacidades corneales, deformación pupilar, atrofia óptica y membrana subretinal neovascular^(15, 21), también se puede usar inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina y clorambucilo) para reducir este riesgo⁽²²⁻²⁴⁾. El inicio de dosis es de 1 a 2 mg/kg/d de prednisona por vía oral⁽¹⁾, el tratamiento es prolongado y dura entre 6 a 9 meses, en algunos casos con dosis de mantenimiento crónicas para evitar la aparición de recurrencias^(3, 23). El retiro temprano del corticoide oral esta asociado a un incremento en la recurrencia y el pobre pronóstico, los corticoides deben ser retirados lentamente y mantenerlos por lo menos 6 meses en el tratamiento agudo del SVKH⁽²³⁾.

El uso de corticoides por periodos prolongados para controlar la inflamación crónica de esta enfermedad ha sido la causa de la aparición de un gran número de efectos secundarios, no solamente a nivel sistémico y ocular⁽¹⁰⁾. Nuestra paciente presentó síndrome de Cushing secundario al tratamiento prolongado con corticoides.

La mala evolución en pacientes con SVKH, a pesar del tratamiento, ha sido atribuida a la edad de presentación, la inflamación crónica que requiere largo tratamiento con corticoides, y la presencia de neovascularización⁽¹⁵⁾.

Las recurrencias y el aumento de la duración de la enfermedad fueron relacionados con gran número de complicaciones, que a su vez está asociado a una pobre agudeza visual final⁽³⁾. El pronóstico visual en el SVKH generalmente es favorable. El desarrollo de complicaciones o de recurrencias fue asociado con repercusiones visuales. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento parece ser importante predictor en la primera etapa de SVKH. Es importante iniciar el tratamiento aún cuando los síntomas típicos no estén completos. En nuestra paciente a pesar de su temprana edad (veintidos años), la inflamación intraocular, se mantuvo de forma crónica a pesar del tratamiento de corticoides con una pérdida considerable de la agudeza visual.

Algunos estudios clínicos han señalado los factores pronósticos. Un buen pronóstico visual esta asociado a una buena agudeza visual inicial o mejor de 20/200, a ausencia de sinequias, uso de corticoides por más de nueve meses, retiro lento de corticoides y ausencia de manifestaciones extraoculares. Los factores asociados a mayores complicaciones fueron la edad mayor de 18 años, una agudeza visual peor de 20/200 y

presencia de sinequias. Los factores asociados a recurrencias son la agudeza visual peor de 20/200, la reacción inflamatoria

en cámara anterior mayor de 2+, el retiro rápido de corticoides y el desarrollo de manifestaciones extraoculares ⁽²⁴⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Moorthy RS, Inomata H, Rao NA.** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(4):265-292.
2. **Brazis PW, Stewart M, Lee AG.** The uveo-meningeal syndromes. *Neurologist.* 2004;10(4):171-184.
3. **Read RW, Rechedouni A, Butani N, et al.** Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):599-606.
4. **Soheilian M, Aletaha M, Yazdani S, et al.** Management of pediatric Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-associated panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006; 14(2):91-98.
5. **Weisz JM, Rosiland GN, Roer LN, et al.** Association between Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and HLA-DR1 and -DR4 in Hispanic patients living in southern California. *Ophthalmology.* 1995;102(7):1012-1015.
6. **Rathinam SR, Namperumalsamy P, Nozik RA, et al.** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome after cutaneous injury. *Ophthalmology.* 1999;106(3):635-638.
7. **Baglivo E, Rosillion B, De Gptrau P, et al.** Detection of anticytomegalovirus antibody synthesis in the anterior chamber in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(10):1216-1217.
8. **Bassili SS, Peyman GA, Gebhardt BM, et al.** Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in the vitreous from a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina.* 1996;16(2):160-161.
9. **Holt WS, Regan CD, Trempe C.** Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4): 403-412.
10. **Deutman AF, Lion F.** Choriocapillaris nonperfusion in acute multifocal placoid pigment epitheliopathy. *1977;84(5):652-657.*
11. **Carron-Alvarado A, Castro I, Cibils P, et al.** Síndrome uveo meníngeo de Vogt-Koyanagi-Harada. A propósito de un caso. *An Fac Cienc Méd (Asunción)* 2005;38:65-69.
12. **Read RW, Holland GN, Rao NA, et al.** Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):647-652.
13. **Vargas LM.** The black paintings and the Vogt-Koyanagi Harada syndrome. *1995;82(8):533-534.*
14. **Rubsamen PE, Gass JD.** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(5):682-687.
15. **Read RW, Rao NA, Cunningham ET.** Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11(6):437-442.
16. **García O, Arcediano MA.** Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada revisión en el área de influencia de la CSUB. *Annals de oftalmología.* 2001;9(1):24-28.
17. **Beniz J, Forster DJ, Lean JS, et al.** Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina.* 1991;11(3): 275-280.
18. **Kato Y, Kurimura M, Yahata Y, et al.** Vogt-Koyanagi-Harada's disease presenting polymorphonuclear pleocytosis in the cerebrospinal fluid at the early active stage. *Intern Med.* 2006;45(12):779-781.
19. **Yawata N, Nakamura S, Kijima M, et al.** High incidence of glucose intolerance in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(1):39-42.
20. **Cunningham ET Jr, Demetrius R, Frieden IJ, et al.** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 4-year old child. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(5):675-677.
21. **Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, et al.** Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):674-678.
22. **Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, et al.** Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):572-574.
23. **Lai TY, Chan RP, Chan CK, et al.** Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye.* 2009; 23(3):543-548.
24. **Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, et al.** Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *2007;27(2-3):201-210.*