

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome

Caviedes, MP¹; Baztan Piñero, MC²; Guzzi Maqueda, M²; Staiger, H²; Torre, AC²; Volonteri, VI³; Galimberti, RL⁴

¹ Médico residente, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Médico asociado, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

³ Médico asociado, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

⁴ Jefe del Servicio, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Fecha de aceptación: mayo 2011

RESUMEN

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) es una entidad infrecuente y multisistémica que se desarrolla en etapas, comprometiendo, de manera sucesiva, diferentes órganos que contienen melanocitos. La evolución clásica del síndrome se caracteriza por cuatro fases: meningoencefálica, oftalmoauditiva, de convalecencia con compromiso dermatológico, y crónica recurrente. El tratamiento de elección son los corticoides en dosis altas, que pueden combinarse con drogas inmunosupresoras, y debe instaurarse de manera precoz para evitar secuelas, especialmente en el nivel oftalmológico.

Se presenta el caso de un paciente que padeció las dos primeras fases del síndrome, asociadas a lesiones cutáneas de eritema polimorfo. Durante su convalecencia, y en coincidencia con la localización de las últimas, desarrolló lesiones compatibles con vitiligo que completaron el cuadro clínico típico del síndrome.

PALABRAS CLAVE: Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome uveomeningeo, vitiligo.

ABSTRACT

Vogt-Koyanagi-Harada disease is an infrequent, systemic syndrome that evolves in stages and compromises organs containing melanocytes. Typically, patients experience four different phases: meningoencephalitic, uveitic, convalescence with dermatologic involvement, and the chronic phase. Treatment of choice is high dose corticosteroids which may be combined with immunosuppressive agents. It should be initiated as early as possible to prevent eye damage.

We present the case of a patient with the first two phases of the disease in addition to erythema multiform lesions. During convalescence phase, and in coincidence with the location of the latter, he developed vitiligo lesions that complete the syndrome.

KEYWORDS: Vogt-Koyanagi-Harada, uveoencephalitis syndrome, vitiligo.

Introducción

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) es una enfermedad infrecuente y multisistémica que afecta órganos que contienen melanocitos. Si bien su etiopatogenia es desconocida, la teoría más aceptada es aquella que propone que la enfermedad se debe a la destrucción de los melanocitos, mediada por un mecanismo inmunológico en individuos con una predisposición genética determinada. La enfermedad evoluciona en cuatro fases: meningoencefálica, oftalmoauditiva, de convalecencia

con compromiso dermatológico, y crónica recurrente. El diagnóstico de esta entidad es clínico y se fundamenta en criterios que indican la afectación de los órganos mencionados.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 29 años de edad, sin antecedentes de importancia, que presentó cefalea bilateral frontoparietal de tipo opresiva asociada a ojo rojo. Luego de dos semanas, evolucionó con disminución de

CORRESPONDENCIA

MP Caviedes ■ mariana.caviedes@hospitalitaliano.org.ar
Av. Forest 329 6°C, CP 1427 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

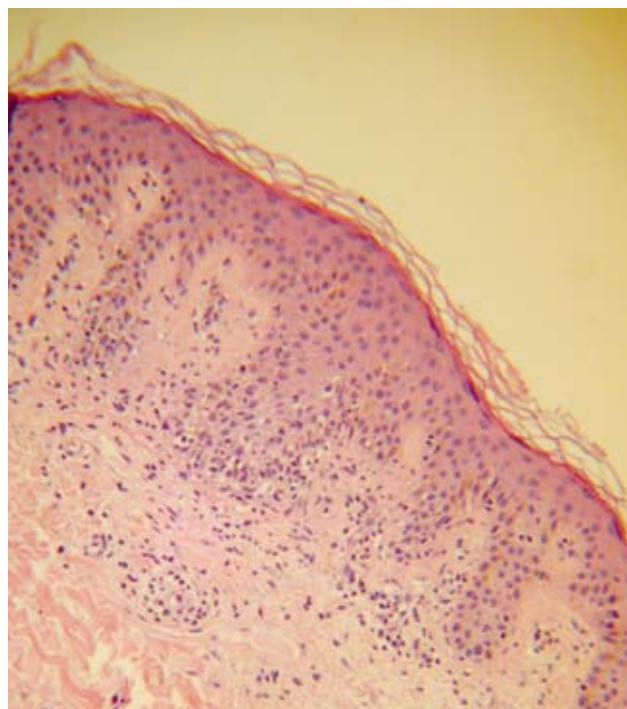
la agudeza visual, acúfenos bilaterales, hiperacusia y vómitos. En la evaluación oftalmológica se evidenció uveítis bilateral a predominio posterior con desprendimiento de retina de tipo exudativo. Ante la sospecha de SVKH, se decidió internarlo y se realizaron tres pulsos diarios de 200 mg de metilprednisolona. En la evaluación dermatológica se observaron placas eritematosas de límites definidos, de 1 a 5 cm de diámetro; pápulas que conformaban lesiones anulares con centro claro de 1 a 3 cm de diámetro, y lesiones en escarapela. Todas eran asintomáticas y estaban localizadas en escote, abdomen superior, flancos, y dorso superior (fotografía 1). El cuadro clínico, confirmado por estudio histopatológico (fotografía 2), fue compatible con eritema polimorfo. El paciente evolucionó con recuperación parcial de la agudeza visual y desaparición del resto de la sintomatología, por lo que fue dado de alta. Se indicó tratamiento con metotrexate 10mg semanales y meprednisona 1 mg/kg/d. Cuatro meses más tarde, acudió a control, donde se evidenciaron máculas acrómicas de contornos geográficos, asintomáticas, compatibles con vitíligo (fotografía 3). Debe destacarse que estas lesiones se desarrollaron donde previamente había presentado eritema multiforme.

Comentarios

El SVKH tiene sus primeras descripciones a principios del siglo pasado. En 1906, Vogt detalló un cuadro caracterizado por uveítis anterior y poliosis. Veinte años más tarde, Harada definió otra entidad constituida por uveítis posterior bilateral, desprendimiento de retina, e irritación meníngea previa al inicio de los síntomas oftalmológicos. En 1929, Koyanagi dio a conocer un síndrome compuesto

por vitíligo, alopecia y disacusia.¹ En los años subsiguientes, se reconocieron dos entidades diferentes: el síndrome de Vogt-Koyanagi (con uveítis anterior como compromiso principal), y el síndrome de Harada (caracterizado por uveítis posterior con desprendimiento de retina). Finalmente, en 1951, Cowper los consideró como distintos espectros de un mismo desorden, reconociéndolos como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

A pesar de que las primeras descripciones datan de hace más de 100 años, la fisiopatología de esta afección no ha sido dilucidada.² En la actualidad, la hipótesis más



Fotografía 2. Eritema polimorfo (He40x)



Fotografía 1. Lesiones eritematosas en tronco.



Fotografía 3. Máculas acrómicas asintomáticas.

aceptada es la autoinmune,³ siendo el blanco inmunológico el melanocito.⁴ En pacientes con diagnóstico de SVKH se ha podido comprobar la presencia de linfocitos T citotóxicos, que reconocen antígenos melanocíticos en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre periférica. Se cree que la presencia de melanocitos en otras localizaciones, como leptomeninges, coroides, y oído interno explicaría la diversidad de manifestaciones de este síndrome.⁵

Además, al igual que en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, se postula que existe cierta susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad. Algunos estudios epidemiológicos realizados en Japón y Brasil destacan que esta entidad es, junto con la enfermedad de Behcet, la principal causa de uveítis no infecciosa en estos países, mientras que es muy infrecuente en otras partes del mundo. En 1976, se determinó una fuerte asociación con la presencia de HLA-DR4/DR53 en la población japonesa. En 1998, Goldberg y colaboradores de la Universidad de San Pablo, Brasil, estudiaron los antígenos HLA de 37 pacientes con diagnóstico de SVKH y los compararon con un grupo control sano. Ellos concluyeron que el HLA-DRB1*0405 es el alelo predominante en los individuos afectados, y que la portación de este alelo aumenta más de 11 veces el riesgo de padecer el síndrome.⁶ En 2009, Da Silva, publicó un trabajo sobre una serie de 67 pacientes con SVKH con 72% de prevalencia del mismo alelo.⁷ Otros estudios afirman que este alelo tiene, por conformación estructural del complejo mayor de histocompatibilidad que codifica, mayor probabilidad de expresar un gran repertorio de antígenos melanocíticos (TRP1/TRP2, gp100, MELAN-A, tirosinasa, etcétera).^{8,9} Por último, Wei Chi y colaboradores comprobaron que –al igual que en la psoriasis, la artritis reumatoide, y la

esclerosis múltiple– los pacientes con SVKH presentan niveles elevados de IL-23, que favorece la diferenciación al perfil Th17.^{9,10}

Desde el punto de vista clínico, el SVKH consta de cuatro fases (véase cuadro 1). Se inicia como un síndrome seudogripal que evoluciona con afección oftalmológica.¹¹ Se describe que, ante un paciente con desprendimiento de retina de tipo exudativo, multifocal y bilateral asociado a síntomas sistémicos, se debe sospechar del SVKH en sus fases iniciales.¹²

En un estudio realizado por Horie y colaboradores, en el año de 2007, se evaluaron 136 pacientes con SVKH. De éstos, solo 22.9% presentó manifestaciones dermatológicas, a diferencia del compromiso oftalmológico y neurológico presente en 100% y 90%, respectivamente.¹³ Esta diferencia se debe al diagnóstico y tratamiento dentro de las primeras dos etapas. Este último modifica la evolución natural de la enfermedad y evita el desarrollo de las fases de convalecencia y crónica recurrente en la mayoría de los casos. Cuando está presente el compromiso dermatológico, se presenta de forma simétrica y de modo más usual como poliosis (90%), alopecia (74%), y leucodermia (63%).¹

En 1978, la Sociedad Americana de Uveítis estableció los criterios del SVKH (cuadro 2).¹ Son necesarios tres de los cuatro puntos para llegar al diagnóstico del síndrome. La carencia principal de estos criterios es que solo se puede cumplir con ellos cuando el paciente ha sufrido todas las fases, sin permitir el diagnóstico precoz que brinda la posibilidad de dar un tratamiento rápido que aborte la evolución natural del síndrome y sus potenciales secuelas.¹² Por esta razón, en 2001 el International Nomenclature Committee redefinió los criterios (cuadro 3).^{7,9}

El tratamiento de primera línea son los corticoides sistémicos en dosis altas (1 a 2 mg/kg/d). Es importante destacar que siempre se debe instaurar de manera precoz para evitar la progresión hacia la fase crónica y el desarrollo de

Cuadro 1. Fases clínicas del SVKH.

1. Prodrómica: síndrome seudogripal y compromiso meningo-encefálico (cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fotofobia, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo).
2. Oftalmo-auditiva: fotofobia, irritación y dolor ocular, uveítis bilateral anterior, o posterior granulomatosa, con consecuente desprendimiento de retina exudativo multifocal que lleva a la pérdida de la agudeza visual, disacusia. Puede durar varias semanas.
3. Convalecencia: repigmentación anómala de la coroides y compromiso dermatológico (vitiligo, alopecia, poliosis). Puede durar de meses a años.
4. Crónica recurrente: uveítis recidivante, complicaciones oftalmológicas (glaucoma, cataratas, neovascularización de la coroides, fibrosis subretiniana).

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de SVKH. 2º Encuentro Anual de la Sociedad Americana de Uveítis, 1978.

1. Ausencia de antecedentes de trauma ocular previo.
2. Tres o más de los siguientes:
 - iridociclitis crónica bilateral
 - uveítis posterior: con desprendimiento exudativo de retina, *sunset glow fundus*
 - signos neurológicos de meningismo, cefaleas, disacusia, tinnitus, rigidez de nuca, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo
 - manifestaciones cutáneas: alopecia, poliosis, vitiligo.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos revisados por el INC (International Nomenclature Committee), 2001.

1. Ausencia de antecedentes de trauma o cirugía ocular.
2. Ausencia de otra causa de uveítis.
3. Compromiso bilateral:
 - *Precoz*: desprendimiento de retina exudativo, puntos hiperfluorescentes en retinofluoresceinografía, engrosamiento de coroides.
 - *Tardío*: historia de cambios precoces, *sunset glow fundus*, iridociclitis recurrente y/o crónica, atrofia coriorretiniana periférica.
4. Uno o más: tinnitus, meningismo, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.
5. Desarrollo de alopecia, poliosis o vitíligo posterior al resto de los síntomas.

SVKH completo: positivos 1, 2, 3, 4 y 5

SVKH incompleto: positivos 1, 2, 3 y (4 o 5)

SVKH probable: positivos 3 y (1 y/o 2)

complicaciones.¹⁴ Una opción válida, elegida en nuestro caso, es iniciar la terapéutica con pulsos endovenosos de metilprednisolona, para luego completarla por vía oral. Es fundamental el descenso progresivo de la corticoterapia para evitar recaídas. Ante la falta de respuesta, o bien como estrategia para disminuir la dosis total de corticoides, se sugiere agregar otros inmunosupresores. En la literatura hay casos publicados con buena respuesta al tratamiento con azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate, e inmunoglobulina endovenosa.^{12,15} Sin embargo, debido a la baja prevalencia de esta entidad, no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen de manera comparativa la eficacia de las distintas opciones terapéuticas

En la bibliografía se detalla la asociación de numerosas entidades patológicas con el SVKH. Estas son dermatológicas (eritrodermia prodrómica,¹⁶ halo nevo, nevo de Sutton,¹⁷ vitíligo inflamatorio,⁸ psoriasis, alopecia areata¹⁸) y no dermatológicas¹⁹ (diabetes,^{11,20} linfoma de Hodgkin,²¹ síndrome poliglandular autoinmune tipo I,²² hipotiroidismo²⁰). Recientemente, se describió el desarrollo del síndrome en un paciente con hepatitis C en tratamiento con interferón y ribavirina.²³ El caso que se presenta aquí es el primero en publicarse que describe lesiones de eritema polimorfo que evolucionan a lesiones de vitíligo de la fase de convalecencia del SVKH.

REFERENCIAS

1. Heller M, Guinle L, Airaudo M, Massone C, et al. "Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada". *Dermatol Arg* 2007; 13: 120-124.
2. Barnes L. "Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome". *Dermatol Clin* 1988; 6: 229-239.
3. Okada T, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H. "Vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease: immunohistological analysis of inflammatory site". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 359-363.
4. Srivastava VK, Khan AS. "Vogt Koyanagi Harada syndrome". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1992; 58: 340-342.
5. Park S, Albert DM, Bologna JL. "Ocular manifestations of pigmentary disorders". *Dermatol Clin* 1992; 10: 609-622.
6. Goldberg AC, Yamamoto JM, Chiarella JM, et al. "HLA-DRB1*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease". *Hum Immunol* 1998; 59: 183-188.
7. Da Silva G, Damico FM, Marin ML, Golberg AC, et al. "Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: considerations on the different disease categories". *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 339-345.
8. Tsuruta D, Hamada T, Teramae H, Mito H, et al. "Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease". *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 129-131.
9. Damico FM, Bezerra FT, Carvalho da Silva G, Gasparin F, et al. "New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease". *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72: 413-420.
10. Chi W, Yang P, Li B, Wu C, et al. "IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease". *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1218-1224.
11. Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA. "Vitiligo: A sign of systemic disease". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 68-71.
12. De Domingo B, Blanco MJ, Rodríguez Cid MJ, Piñero A, et al. "Síndrome de Vogt Koyanagi Harada". *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 385-390.
13. Horie Y, Kitaichi N, Takemoto Y, Namba K, et al. "Polymorphism of IFN-gamma gene and Vogt-Koyanagi-Harada disease". *Mol Vis* 2007; 13: 2334-2338.
14. Hercogová J, Buggiani G, Prignano F, Lotti T. "A rational approach to the treatment of vitiligo and other hypomelanoses". *Dermatol Clin* 2007; 25: 383-392.
15. González Delgado M, et al. "Inmunoglobulinas en el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada". *Neurología* 2004; 19: 401-403.
16. Wong SS, Ng SK, Lee HM. "Vogt-Koyanagi-Harada disease: extensive vitiligo with prodromal generalized erythroderma". *Dermatology* 1999; 198: 65-68.
17. Cabrera HN, Dahbar MA, Allevato MA. "Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Iniciación con nevo de Sutton". *Rev Bol de Dermatol* 2003; 2: 22-25.
18. Haque WM, Mir MR, Hsu S. "Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Association with alopecia areata". *Dermatol Online J* 2009; 15: 10.
19. Tanioka M, Yamamoto Y, Katoh M, Takahashi K, et al. "Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: A report from vitiligo clinic in Kyoto University Hospital". *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 43-45.
20. Jaggarao N, Voth D, Jacobsen J. "The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus". *Postgrad Med J* 1989; 65: 587-588.
21. Chuah S, Lynel A, Dronfield M. "Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, a rare association of Hodgkin's disease". *Postgrad Med J* 1991; 67: 476-478.
22. Jovic NS, Nesovic M, Vranjesevic DN, Ciric J, et al. "The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with autoimmune polyglandular syndrome type 1". *Postgrad Med J* 1996; 72: 495-497.
23. Lim JH, Lee YN, Kim YS, Kim SG, et al. "Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during pegylated interferon- α 2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C". *Korean J Hepatol* 2011; 17: 61-65.