

# Vogt-Koyanaghi-Harada: experiencia clínica en Argentina

Dr. Cristóbal A. Couto\*

**V**ogt-Koyanaghi-Harada (VKH) es una enfermedad sistémica, inflamatoria e ideopática caracterizada por una parauveitis granulomatosa difusa crónica y bilateral que se asocia a manifestaciones neurológicas, auditivas y tegumentarias. Tiene cuatro estadios: prodrómico, agudo, convaleciente y crónico recurrente.

Vogt describió una uveítis en la que el paciente presentaba las pestañas blancas sin tratarse de un caucásico. En 1914, Koyanaghi describió dos casos de oftalmía simpática que no tenían trauma. En 1923, Harada describió un primer caso y lo llamó una uveítis peculiar. Tres años después, juntó cinco casos y describió algo como una coroiditis difusa aguda asociada a meningismo, desprendimiento de retina, alteraciones en la piel, linfocitosis y disacusia.

Es una enfermedad ligada a las razas pigmentadas y la prevalencia de la enfermedad varía de acuerdo a las regiones. En EE.UU. y en Brasil es hasta de 4%, en Japón de 9% y en nuestra experiencia, la prevalencia es muy alta, del 14%. Es nuestra tercera causa de uveítis en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires.

La etiología de la enfermedad es desconocida. Tiene un proceso autoinmune mediado por células T contra los melanocitos, por eso, todos aquellos tejidos que tengan melanocitos están expuestos a la enfermedad. Se ha propuesto un factor gatillo, que puede ser un agente infeccioso: se han publicado

casos de Epstein-Barr y de citomegalovirus; también se han publicado casos de reacciones autoinmunes de células TH1 contra proteínas relacionadas con los melanocitos del estroma de la coroides, más específicamente, proteínas familia de la tirosinasa; y por último, hay un trabajo que habla de la interleuquina 23 -que es una citoquina-, que podría estimular a la célula TH17 y ésta producir interleuquina 17, la cual parece ser responsable del inicio y el mantenimiento de la enfermedad. Tal es así, que ya hay un anti interleuquina 17 dando vueltas como tratamiento para la enfermedad de Harada, que todavía está en fase experimental.

Hay una tipificación del HLA, también descrita por muchos autores, donde se describen el HLA DR4, al DRw53 y específicamente al DRD1 04 05. La asociación entre el DR4 y el DRw53 ha sido publicada por muchos autores de muchos países, más aún en trabajos donde hay mellizos monocigotas, y esto habla de que la relación genética de la enfermedad es muy fuerte.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser completo, incompleto o probable. El completo es cuando los 5 ítems que vamos a mencionar están presentes:

1. Que no tenga historia de trauma porque entonces sería una oftalmía simpática.
2. Que no tenga evidencia química de otra uveítis, porque entonces no sería un Harada.

3. Que tenga un compromiso ocular bilateral.

4. Que tenga manifestaciones neurológicas y auditivas.

5. Que tenga manifestaciones cutáneas.

El VKH incompleto tiene siempre del ítem 1 al 3 y el 4 y el 5 alternadamente, y el probable solamente tendrá los criterios 1 y 3 presentes.

¿Cuál es el criterio del compromiso ocular bilateral?

Va de acuerdo al tipo de manifestación que el paciente tenga: si tiene una manifestación inicial, tendrá aquello que describió Harada como una coroiditis difusa que puede tener, o no, uveítis anterior, vitreítis, hiperemia en el disco óptico, pero lo que nunca va a dejar de tener son áreas focales de fluido subretiniano y ese desprendimiento exudativo de retina tan característico de la enfermedad.

Si tenemos dudas en el diagnóstico de la coroiditis difusa, contamos dos herramientas:

- La retinofluoresceinografía: muestra esas típicas lesiones hiperfluorescentes desde el comienzo del angiograma que van coalesciendo hasta hacer lo que se llama la hiperfluorescencia nebulosa en el estadio tardío del angiograma.

- La ecografía: muestra el engrosamiento coroidal difuso. Eso pasa en las manifestaciones iniciales de la enfermedad. En las manifestaciones tardías, tendremos otros hallazgos como el *sun-set glow fundus*, que es la despigmentación total del fondo de ojo, las lesiones

numulares despigmentadas, la aglutinación y/o migración de pigmentos y la uveítis anterior crónica recurrente.

Con este compromiso ocular, hacemos el diagnóstico de lo que sería el VKH probable. Con las manifestaciones neurológicas y auditivas, el meningismo es lo más importante, y en ese caso el paciente debe tener cefalea, náuseas, fiebre, cuello duro y doloroso.

Suponiendo que tuviéramos dudas, los acúfenos reforzarían el diagnóstico y, si tuviéramos más dudas aún, haríamos una punción lumbar para encontrar pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.

El quinto criterio es la manifestación cutánea como el vitiligo, la poliosis y la alopecia; todas ellas, manifestaciones tardías de la enfermedad.

En el año 1992, nosotros presentamos en el III Simposio de Uveítis nuestra segunda casuística de síndrome de VKH, donde comprobamos que el 100% tenía una uveítis anterior, el 86% tenía papilitis y el 86% tenía desprendimiento de retina ceroso. Un 86% tenía disacusia (a estos pacientes les hicimos audiometrías y se vio que tenían una hipoacusia de alta frecuencia), y un 65% tenía pleositosis. Más del 60% tenía menos de 20/200 pero, postratamiento, más del 60% presentaba agudeza visual de 20/40.

## TRATAMIENTO

El tratamiento fundamental son los corticoides sistémicos. Debe ser precoz, agresivo y prolongado. Por otra parte,

se han publicado trabajos de punzo-terapia endovenosa, de corticoide intravítreo como tratamiento único y de corticoide periocular como tratamiento coadyuvante al corticoide sistémico. También se usan los inmunosupresores no citotóxicos, pero en menos frecuencia, como la ciclosporina y el tacrolimus, y los inmunosupresores citotóxicos como los antimetabolitos, en especial la satioprina y los agentes alquilantes como el clorambusil y la ciclofosfamida. En los últimos años, nosotros hemos tenido mucha experiencia con los agentes biológicos, especialmente con el adalimumab en esta enfermedad.

¿Se opera el síndrome de VKH? No, se trata. Sin embargo, un grupo en Japón hizo vitrectomía a sus pacientes. Nosotros no llegamos a hacer vitrectomía pero hace muchos años, en una mujer que tenía cinco meses de evolución con tratamiento con corticoides, con inmunosupresores, decidimos hacerle una esclerectomía. Tallamos una tapa escleral de 4 por 4, hicimos diatermia, sacamos la lámina fusca y le dejamos la coroides. Lo tapamos y, una semana después, la retina estaba totalmente aplicada.

Una vez que la retina se aplica, ¿qué pasa con esos ojos? Evaluamos la agudeza visual de estos pacientes: el campo visual, el test de visión de contraste y el test de visión de colores con un D-15 Hue Test. La agudeza de los pacientes era muy buena, pero los enfermos con VKH presentaban defectos medios au-

mentados. Lo mismo pasó con el test de visión de contraste: el 84.6% de los pacientes tuvo algún defecto en la curva de sensibilidad. En cuanto a la visión de los colores, el 65.4% de los pacientes tuvo una alteración en el eje azul-amarillo, lo que indica algún daño en la retina. A pesar de eso, tenemos complicaciones, muchas. La más importante son la cataratas.

## COMPLICACIONES

En nuestros 26 años de experiencia empezamos como nos enseñó el Prof. Dr. Rubens Belfort, haciendo una facofragmentación por pars plana. Y teníamos muy buenos resultados. Con el advenimiento de la facoemulsificación, que necesitaba una capsulorrexis curvilínea y entera, con incisión pequeña y con la vitrectomía pars plana y la capsulotomía posterior primaria, tuvimos un resultado mucho mejor. Sin embargo, al día de hoy, si los casos son muy severos, decidimos solamente hacer una facofragmentación con vitrectomía con pars plana.

En el año 2007 presentamos en París nuestra casuística, donde estudiamos 22 ojos de 17 pacientes y el pronóstico visual fue muy bueno: 20/40 o mejor, no tuvieron reacción inflamatoria en el post operatorio y concluimos que la facoemulsificación combinada con vitrectomía con pars plana y capsulotomía posterior primaria era una técnica segura.

Pero la catarata no es la única complicación que tenemos. También está el



glaucoma con todas sus alteraciones: la seclusión pupilar, las sinequias periféricas anteriores primarias, las sinequias periféricas anteriores secundarias, una cirugía de trabeculectomía con mitomicina y una válvula de Ahmed.

En el año 1988 presentamos nuestra experiencia en el glaucoma y la uveítis y comprobamos que, en cuanto al mecanismo fisiopatogénico de sinequias, el VKH se llevaba todos los laureles.

También tuvimos problemas con la hipotonía –a gente que, operada o tratada, empezaba a tener ojos muy hipotónicos– y nos preguntamos qué pasaba si el paciente no tenía inflamación. ¿Tenía algo más? Con el advenimiento de la UVM, pudimos diagnosticar la atrofia de los cuerpos ciliares.

Otra complicación que está presente en más o menos el 9% de los casos es la membrana neovascular. Esto es difícil porque nos quita visión. Hace muchos años sacamos la membrana con vitrectomía con buen pronóstico visual. El paciente pasó de ver cuentadedos a ver 20/80, lo cual era un éxito total, pero desde el advenimiento del bevacizumab damos inyecciones, la cantidad que sea necesaria para que la membrana se vaya.

Lo que nos preocupa ahora es que, después de 20 años, estamos recibiendo pacientes que llegan con una atrofia total de la coroides y de la retina, y con muy poca visión. Nos preguntamos qué hicimos mal. Sabemos que en el proceso de diagnóstico que traté antes no se habla mucho de la coroides en sí. Se demostró luego que con indocianina verde –que al ser una molécula de

mayor peso molecular dura más en la coroides y no se va tan rápido– se ven lesiones que tienen que ver con VKH en actividad.

Más aún, en Singapur se hizo indocianina a pacientes que tenían una uveítis anterior crónica recurrente y se demostró que la coroides estaba inflamada. Entonces, nosotros realizamos un trabajo cuyo objetivo era evaluar la presencia de signos angiográficos con indocianina verde en pacientes con VKH, pero en estadio de convergencia. Hicimos un estudio retrospectivo de series de casos en estos pacientes, hicimos la angiografía con la cámara HRA Heidelberg y colectamos lo siguiente: 35 ojos de 18 pacientes estudiados, 17 mujeres y un hombre; una edad promedio de 37 años –que es la edad promedio de los Harada–; una duración promedio de la enfermedad de 4.9 años; 6 de los 18 estaban tratados y 3 de esos 6 estaban tratados con adalimumab. Encontramos que el 40% de los pacientes tenía alteraciones en el seno de la coroides en el estadio precoz: lesiones hipofluorescentes y alteración en el patrón vascular de la coroides. Sin embargo, hubo un 60% en el que no encontramos nada, y dentro de ese grupo estaban los pacientes tratados con adalimumab.

#### CONCLUSIÓN

Los pacientes con VKH en el estadio de convalecencia pueden presentar signos inflamatorios en la angiografía con indocianina verde. La angiografía con indocianina verde puede ser una herramienta útil para detectar inflamación

subclínica y vamos a necesitar estudios prospectivos a largo plazo, con muestras mayores para clarificar si a estos pacientes debemos tratarlos o no.

El futuro de esta enfermedad está basado en el tratamiento más agresivo. Ya hay trabajos que hablan de dar al paciente inmunosupresores desde el comienzo, además de corticoides; de darle además de corticoide sistémico, corticoide periocular e intravítreo.

Ya usamos agentes biológicos en estos momentos. Tenemos más de 12 pacientes con VKH tratados con adalimumab, se viene la anti-interleuquina 17, queremos lograr la curación definitiva de estos pacientes porque sabemos que algunos tienen curación definitiva y otros no, por ende, buscamos saber por qué sí y por qué no. También queremos llegar a diagnosticar una inflamación subclínica y, por último, saber si esta puede ser una enfermedad psicósomática.

\*Conferencia dictada durante el 29º Congreso Panamericano de Oftalmología. 08/07/2011.