

Vogt-Koyanagi-Harada in Chronic Phase of Recurrence and Biological Therapy: Report of Four Cases

Vogt-Koyangi-Harada en Fase Crónica y Terapia Biológica: Reporte de cuatro casos

¹Alejandra Lopera MD

²Jimi Mejía-Vallejo MD

³Miguel Cuevas MD

Resumen

Objetivo: Describir cuatro casos de Vogt Koyanagi Harada (VKH), con uveítis en fase crónica de recurrencia y la respuesta a fármacos anti TNF alfa.

Diseño: Reporte de casos.

Métodos: Se realizó estudio descriptivo tipo reporte de caso, mediante recolección y análisis de historias clínicas de pacientes adultos de un centro de referencia de enfermedades autoinmunes, que cumplieran criterios diagnósticos de

Recibido: 04/11/2014

Aceptado: 09/25/2014

¹Médico General programa de reumatología.

ART médica S.A.S.

Calle 33 No. 74 B – 105.

Celular 314 600 71 83.

Medellín, Colombia

²Reumatólogo.

ART médica S.A.S. Colombia

³Oftalmólogo. Inmunología,
Córnea y Superficie Ocular. Colombia

VKH y que estuvieran en tratamiento con terapia biológica para dicha patología.

Resultados: En el presente artículo informamos una serie de cuatro casos de VKH, de los cuales todas fueron mujeres entre los 19 y 57 años, en fase crónica y de recurrencia de la enfermedad. En todos los casos existió refractariedad al uso de esteroides a dosis altas y no respuesta a inmunosupresores como ciclosporina y metotrexate, requiriéndose instauración de terapia biológica anti TNF alfa con control de su patología.

Conclusiones: En el VKH en fases tardías la respuesta a altas dosis de esteroides y a inmunosupresores convencionales puede ser fallida, ante lo cual el uso de terapia biológica con fármacos anti TNF alfa y anti CD20 es una alternativa factible, requiriéndose aún mayores estudios en este campo que permitan una prescripción eficaz y segura.

Palabras clave: Vogt-Koyanagi-Harada; Uveítis; Desprendimiento de retina; Terapia Biológica

Abstract

Objective: To describe four cases of Vogt Koyanagi Harada (VKH) disease, in chronic and recurrence phase that were treated with anti-TNF biological therapy and their response to this therapy.

Design: Cases reports.

Methods: We performed a descriptive, case report with clinical chart review of adult

patients in a center of autoimmune diseases who met diagnostic criteria for VKH and treated with biological therapy.

Results: We report four cases of VKH treated in our center of autoimmune diseases, which were all women between 19 and 57 years, in chronic and recurrence phase of disease. In all cases there was refractory to steroid use at high doses and no response to immunosuppressive treatment as cyclosporine and methotrexate, requiring introduction of anti-TNF biological therapy to control their disease.

Conclusions: In chronic phases of VKH the response to high doses of steroids and conventional immunosuppressive therapy may be failed, therefore the use of biological therapy with anti-CD20 and anti-TNF alpha is a viable alternative, still requiring further study in this field to enable an effective and safe prescription.

Key words: Vogt-Koyanagi-Harada; Uveitis; Retinal detachment; biological therapy.

Introducción

El Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), es una enfermedad idiopática, multisistémica y autoinmune caracterizada por una panuveítis granulomatosa crónica, bilateral y difusa frecuentemente asociada con manifestaciones neurológicas, auditivas y dermatológicas.⁽¹⁾ El VKH es una enfermedad autoinmune mediada por células T contra los melanocitos en la coroides, meninges, la cóclea y la piel; algunas hipótesis demuestran que pueden ser desencadenadas por un agente infeccioso, en

un individuo genéticamente susceptible⁽²⁾. Estudios muestran una fuerte asociación del VKH con la presencia de HLA DR4 y HLA DRB1_0405. Recientemente se ha sugerido que la producción de IL-23 y de IL-17 por las células T CD4 puede ser responsable también del desarrollo del VKH.⁽¹⁾ El VKH es comúnmente visto en Hispanos, Americanos nativos y Asiáticos, con una incidencia que varía entre el 1% y el 9%, y es más frecuente en mujeres entre la segunda y quinta décadas.⁽³⁾

Los criterios diagnósticos están definidos en la tabla 1. Cuando el diagnóstico es definitivo se divide en completo o incompleto, pero si el diagnóstico no es definitivo se considera como probable⁽⁴⁾. Existe otra forma de clasificación según el curso clínico que se divide en fase prodrómica, fase aguda o uveítica, fase de convalecencia y fase de recurrencia.⁽⁵⁾ La fase prodrómica se caracteriza por una serie de síntomas auditivos y/o neurológicos, los cuales pueden durar desde días hasta semanas y puede acompañarse de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo⁽⁶⁾. La fase aguda o uveítica está caracterizada por pérdida rápida de la agudeza visual y visión borrosa en el 70% de los casos, dura de semanas a meses. Al examen ocular se encuentra coroiditis multifocal, desprendimiento de retina exudativo que usualmente está acompañado de vitreítis, papilitis y uveítis anterior granulomatosa. En la angiografía fluoresceínica (AGF) se observa el escape de colorante desde la coroides al espacio subretiniano en múltiples zonas⁽⁵⁾ La fase de convalecencia está caracterizada por despigmentación de los tejidos incluyendo la coroides que se observa en el fondo de ojo en aspecto de sol naciente. También se

pueden encontrar cicatrices coriorretinianas despigmentadas, atrofia peripapilar, fibrosis subretinal, depósitos o migración de pigmento y neovascularización coroïdal.⁽³⁾ En este estadio también se pueden encontrar el vitiligo, la poliosis o la alopecia.⁽⁶⁾ La fase crónica recurrente, típicamente ocurre en pacientes que han recibido terapia subóptima y se presentan como episodios agudos de uveítis granulomatosa anterior con precipitados queráticos en grasa de carnero y nódulos en el iris.⁽⁶⁾ La neovascularización coroïdea ocurre en esta fase, siendo fundamental la AGF para diferenciar ambos procesos y tratarlos adecuadamente. También son vistas las cataratas subcapsulares posteriores, el glaucoma y las sinequias posteriores. La complicación más severa es la fibrosis subretiniana.⁽⁵⁾

El pronóstico visual es generalmente bueno cuando los pacientes son diagnosticados a tiempo y son tratados apropiadamente con inmunosupresores⁽¹⁾. No hay una prueba diagnóstica específica para la enfermedad, su diagnóstico está basado en una combinación de signos clínicos y algunos paraclínicos como la angiografía fluoresceínica y la ultrasonografía (ver Tabla 1). Otras nuevas técnicas están siendo usadas para evaluar la respuesta inflamatoria en esta enfermedad como la fotometría laser flare (LFCM) que permite una valoración cuantitativa de la inflamación en la cámara anterior.⁽¹⁾

Con el presente reporte se busca enfatizar en la importancia de un diagnóstico oportuno y temprana intervención que permita la preservación de la función visual y resaltar la importancia y eficacia del uso de terapia biológica en pacientes refractarios a inmunomodulación convencional.

Métodos y Resultados

Esta es una serie de casos en la que se describen cuatro pacientes que visitaron nuestra institución con diagnóstico confirmado de VKH en fase crónica de recurrencia con diferentes tipos de tratamiento inmunosupresor. Las características clínicas y el tratamiento se describen a continuación:

Caso 1

Mujer de 51 años, valorada por primera vez en nuestra institución en agosto de 2012 por diagnóstico de VKH de 3 años de evolución el cual debutó con vitiligo, panuveítis bilateral y poliosis (figura 1). Valorada por oftalmología en fase de recurrencia y persistencia de la inflamación a pesar de tratamiento con metotrexate 15 mg semanales y altas dosis de esteroides. Se inició terapia anti TNF alfa con Adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días en octubre de 2012, previo tratamiento para tuberculosis latente con prueba de Mantoux de 15 mm. Se logró un control del cuadro inflamatorio pero a pesar de esto presentó complicaciones inherentes a la cronicidad de la enfermedad como cataratas bilaterales, sinequias posteriores (figura 2), y edema macular asociado a membranas epiretinales (figura 3a y 3b) que obligó a la aplicación intravítrea de implantes de dexametasona y extracción de la catarata con implante de lentes intraoculares.

Caso 2

Mujer de 19 años, valorada por primera vez en nuestra institución en agosto de 2012 con diagnóstico de VKH desde junio 2006, expresión inicial con cefalea, ojo rojo, dolor

y visión borrosa bilateral, diagnosticada inicialmente como glaucoma y reorientación diagnóstica por uveología hacia VKH en fase de recurrencia con un fondo de ojo con despigmentación; Presentó fracaso a altas dosis de metotrexate (20 mg semanales subcutáneos), ante lo cual se instauró tras haber descartado tuberculosis latente con prueba de Mantoux de 0 mm, terapia anti TNF alfa con Infliximab 4.2 mg/kg de peso cada 7 semanas desde el 2007, coomedicado con MTX y prednisolona; actualmente asintomática y sin actividad inflamatoria.

Caso 3

Mujer de 57 años, valorada en nuestra institución desde noviembre de 2011 con cuadro de 7 años de evolución quien debutó con 6 episodios de uveítis recurrente aproximadamente por año asociado a inflamación de pabellones auriculares y dolor a nivel de cartílagos nasales que coincidían con episodios de uveítis por lo cual se pensó en la probabilidad de policondritis recidivante, lo cual fue descartado mediante biopsia de cartílago. Posteriormente diagnóstico confirmado por oftalmología de VKH en fase crónica recurrente con fracaso a altas dosis de corticoides, metotrexate y sulfasalazina, ante lo cual tras haber descartado tuberculosis latente se inició adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días en junio de 2012. Su tratamiento actual incluye además metilprednisolona 4 mg día y sulfasalazina 500 mg cada 12 horas y actualmente no presenta nueva actividad inflamatoria de la enfermedad.

Caso 4

Mujer de 50 años, valorada por primera vez en nuestra institución en julio de 2012

con diagnóstico de VKH hace 10 años en fase crónica recurrente y pérdida subsecuente de la visión de ojo izquierdo por glaucoma secundario. Con uso crónico de esteroides orales y refractaria a ciclosporina A, micofenolato mofetil, Rituximab (2009), ciclofosfamida (5 bolos de septiembre de 2009 – marzo de 2010) e infliximab (julio de 2010 – enero 2011). Luego de haber descartado tuberculosis latente, se instaura adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días en diciembre de 2012 más metotrexate 15 mg semanal, con lo que se observa en los últimos controles estabilización en el cuadro inflamatorio y se logra disminuir esteroides sistémicos a dosis de 10mg de Prednisolona.

Discusión

El pronóstico del VKH depende del reconocimiento temprano y la supresión agresiva de la inflamación para prevenir la pérdida visual.⁽⁶⁾ La terapia inicial sigue siendo los esteroides sistémicos. No obstante, el VKH puede ser una enfermedad difícil de tratar, más aún si su diagnóstico es tardío, con recaídas frecuentes o complicaciones asociadas a esteroides, que pueden requerir del uso de otras terapias inmunosupresoras como ciclosporina, metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y medicamentos biológicos como bloqueadores del TNF alfa (adalimumab⁸ o infliximab⁹) o terapia anti CD 20 (rituximab¹⁰). Los tratamientos intravítreos con esteroides e inhibidores del factor de crecimiento endotelial también han sido reportados como terapia adyuvante con resultados variables.⁽⁴⁾

En el presente artículo presentamos una serie de cuatro casos tratados en nuestro centro de enfermedades autoinmunes, de los cuales todas fueron mujeres entre los 19

y 57 años. Una de las pacientes presentó VKH completo y las demás incompleto y las cuatro pacientes fueron diagnosticadas en fase crónica y de recurrencia de la enfermedad, lo que conllevó a que ya presentaran secuelas de la inflamación crónica como cataratas, glaucoma y membranas epiretinianas entre otras. Todas las pacientes fueron manejadas con esteroides a dosis altas como terapia inicial. En todos los casos hubo fracaso a la terapia inicial, requiriéndose instauración de terapia biológica anti TNF para control de su patología. Tres de los casos respondieron de forma exitosa a un primer anti TNF (uno a infliximab y dos a adalimumab) y un caso presentó refractariedad a terapia anti CD20 y a un primer anti TNF (infliximab) requiriéndose la instauración secuencial de un segundo anti TNF (adalimumab). (ver Tabla 2).

Conclusiones

El uso de terapia biológica con fármacos anti TNF alfa, es una alternativa terapéutica en fases crónicas del VKH para la estabilización y mejoría del proceso inflamatorio. Sin embargo en estas fases ya puede haber secuelas irreversibles de la inflamación que condicionen el pronóstico visual de los pacientes. Es por esto que puede ser una alternativa útil también en fases tempranas de la enfermedad como manejo inicial, o en casos refractarios a corticoides e inmunomoduladores como MTX, ciclosporina o Ciclofosfamida. Sin embargo, se requieren estudios adicionales que confirmen la eficacia de estas nuevas intervenciones en el control agudo y a largo plazo de esta infrecuente patología.

Conflicto de intereses

Los autores informan no tener conflicto de intereses.

Tablas

TABLA 1. Criterios diagnósticos revisados para Vogt-Koyanagi-Harada

1.	No historia previa de trauma penetrante o procedimiento quirúrgico al inicio de la uveítis
2.	No evidencia clínica ni paraclínica de otras enfermedades oculares
3.	Compromiso ocular bilateral
	a. Manifestaciones tempranas de la enfermedad
	(1) Debe haber evidencia de coroiditis difusa (con o sin uveítis anterior, reacción inflamatoria vítrea o hiperemia del disco óptico), que se puede manifestar como uno de los siguientes:
	(a) Áreas focales de exudación retiniana ó
	(b) Desprendimientos exudativos bulosos
	(2) En caso de lesiones de fondo de ojo equívocas, deben estar presentes:
	(a) Áreas focales de retraso en la perfusión coroidea, áreas multifocales de fuga puntiforme, áreas placoides de hiperfluorescencia, acúmulo en el fluido subretiniano o tinción del nervio óptico (angiografía con fluoresceína)
	(b) Engrosamiento difuso de la coroides, en ausencia de escleritis posterior por ecografía
	b. Manifestaciones tardías de la enfermedad
	(1) Historia sugestiva de la existencia de manifestaciones de la enfermedad con un hallazgo del grupo 3a, cualquiera de ambos 2 y 3 de abajo o varios del 3
	(2) Despigmentación ocular (cualquiera de las siguientes)
	(a) Despigmentación uveal progresiva con coloración rojo-anaranjada ("sunset glow")
	(b) Vitíligo perilímbico ("signo de sugiura")
	(3) Otros signos oculares:
	(a) Cicatrices despigmentadas numulares coriorretinianas, ó
	(b) Migración y/o aglutinación del pigmento retiniano, ó
	(c) Uveítis anterior recurrente o crónica
4.	Manifestaciones neurológicas y/o auditivas
	a. Meningismo, ó
	b. Tinnitus, ó
	c. Pleiocitosis en el LCR
5.	Manifestaciones dermatológicas (que no precedan las manifestaciones oculares ni del SNC)
	a. Alopecia, ó
	b. Poliosis, ó
	c. Vitíligo

Enfermedad de VKH completo: se cumplen los 5 criterios

Enfermedad de VKH incompleto: se cumplen criterios 1, 2 y 3 y el 4 o 5

Enfermedad de VKH probable: se cumplen criterios 1, 2, 3

Modificada de Sakata VM, et al. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Autoimmun Rev (2014), disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.023>

TABLA 2. Características clínicas y tratamiento

Sexo	Edad	Presentación	Evolución	Manifestaciones extraoculares	Tratamiento
Femenino	51	Crónica. Fase de recurrencia	3 años	Poliosis, vitiligo	Adalimumab Ciclosporina Implante intravítreo de dexametasona
Femenino	19	Crónica. Fase de recurrencia	7 años	No	Infliximab MTX
Femenino	57	Crónica. Fase de recurrencia	7 años	No	Adalimumab Metilprednisolona
Femenino	50	Crónica. Fase de recurrencia	10 años	No	Adalimumab Metotrexate

Figuras



Figura 1. Poliosis.

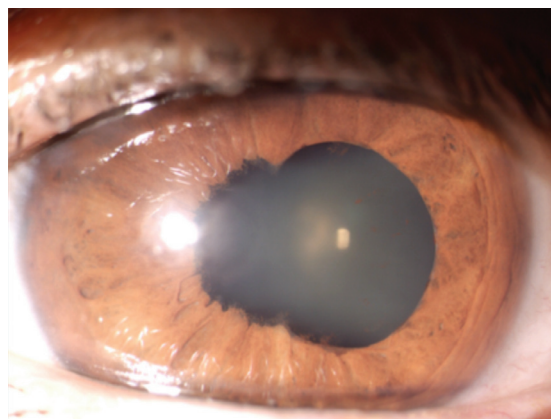


Figura 2. Sinequias posteriores.

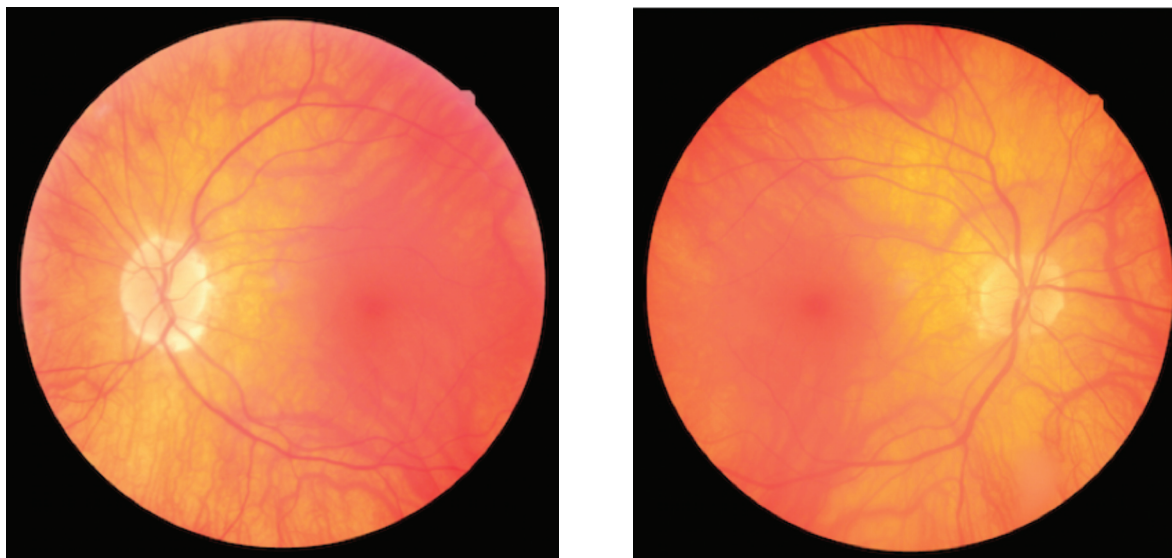


Figura 3a y 3b. Aspecto de la despigmentación difusa del fondo de ojo.

Bibliografía

1. Wang F, Peizeng Y. Mini review Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Current Eye Research*. 2008; 33:517–523.
2. Chan EW, Sanjay S, Chang BC. Headache, red eyes, blurred vision and hearing loss. Diagnosis: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *CMAJ*. 2010; 182(11):1205-9.
3. Aliza J, Phaik C. Imaging in the Diagnosis and Management of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Int Ophthalmol Clinics*. 2012; 52 (4): 163–172.
4. Bordaberry MF. Vogt-Koyanagi-Harada disease: diagnosis and treatments update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21:430–435.
5. De-Domingo B., Blanco M.J., Rodríguez-Cid M.J., Piñero A., Mera P., Capeáns M.C. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada Vogt Koyanagi Harada Syndrome, *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83: 385-390.
6. PanD, Hirose T. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome: Review of Clinical Features. *Sem Ophthalmol*. 2011;26 (4-5): 312–315.
7. Sakata VM, Theodoro da Silva F, Hirata CE, Freire de Carvalho J, Hisae Yamamoto J. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev* (2014), disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.023>
8. Díaz-Lagares C., Belenguer R., Ramos-Casals M. Revisión sistemática del uso de adalimumab en enfermedades autoinmunes. Eficacia y seguridad en 54 pacientes. *Reumatol Clin*. 2010; 6 (3): 121–127.
9. Wang Y, Gaudio PA. Infliximab Therapy for 2 Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008; 16: 167–171.
10. Dolz-Marco R., Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthal Inflamm Infect*. 2011; 1:177–180.