



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA "CONDE DE VALENCIANA"

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE ENFERMEDAD DE VOGT KOYANAGI HARADA EN UNA POBLACIÓN MEXICANA

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA
DR. DANIEL RANGEL O'SHEA

TUTOR DE TESIS
DR. MIGUEL PEDROZA SERES

Ciudad de México, Mayo 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

Objetivo

Describir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada en una población mexicana.

Método

Es un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Vogt Koyanagi Harada de 2001 a 2013 en el Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” de la Ciudad de México. Se dividieron los resultados de acuerdo a la edad y sexo y se sacaron medias de cada grupo así como de analizar los resultados de acuerdo a los criterios clínicos.

Resultados

Se incluyeron un total de 103 sujetos (80 mujeres y 23 hombres) con una edad promedio de 37.71 ± 12.76 años. La agudeza visual final mejoró en 79 pacientes después del tratamiento (76%). En cuanto a las manifestaciones oculares, 44 pacientes presentaron desprendimiento de retina seroso (43%), 38 pacientes edema macular (37%), 85 pacientes con fondo en “puesta de sol” (82%) y 66 pacientes con edema de papila (63%). De acuerdo a los criterios diagnósticos, 27 pacientes (26%) cumplieron criterios de probable VKH, 62 pacientes (60%) para VKH incompleto y solamente 14 pacientes (14%) con criterios de VKH completo.

Conclusiones

Este estudio evidencia que si bien las manifestaciones clínicas son las mismas reportadas mundialmente, existen algunas variantes, como el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes presentan VKH incompleto y el alto porcentaje de pacientes que no presenta desprendimiento de retina seroso. Al parecer las manifestaciones más frecuentes varía de acuerdo al grupo étnico que se estudia.

Introducción

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es una patología autoinmune caracterizada por una uveítis bilateral que se asocia frecuentemente a manifestaciones neurológicas, auditivas y tegumentarias.¹

Históricamente, la primer asociación de inflamación ocular y poliosis fue descrita por Ali-ibn-Isa, un médico árabe que vivió en el siglo primero D.C.² Esta misma asociación fue descrita por Vogt en 1906.² Harada describió una uveítis posterior asociada a desprendimiento de retina exudativo, asociado a pleocitosis de líquido cefalorraquídeo. En 1929, Koyanagi describió seis pacientes con iridociclitis crónica bilateral, despigmentación de la piel en forma de parches, alopecia areata y poliosis.² Fue en 1945 que Bruno y McPherson juntaron los hallazgos de Vogt, Koyanagi y Harada para describir que se trataba de la misma enfermedad y fue reconocido entonces como Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada². Actualmente el término adoptado es enfermedad de Vogt Koyanagi Harada (VKH).

La prevalencia de VKH varía entre las diferentes poblaciones del mundo, siendo más común en Latino América, Medio Oriente y Asia. La enfermedad de VKH parece ser más común en individuos de piel pigmentada y es relativamente rara en raza blanca. En lo que respecta a las estadísticas por grupo racial, VKH es una causa importante de panuveítis en el norte de Asia, siendo la causa del 7-10% de todas las uveítis reportadas en Japón.³ En Arabia Saudita, los casos de VKH ocupan el 19.4-19.6% de todos los casos de uveítis reportados.⁴ En lo que respecta al continente americano, en Sudamérica, VKH es la causa más común de panuveítis, siendo 13.3% de todas las uveítis en Argentina y 17.2% de las mismas en Chile.⁵ Para nuestro país no existe una estadística certera, sin embargo, sabemos que el 54-78% de todos los casos de VKH en los Estados Unidos presentan una ascendencia latinoamericana⁶, lo cual si bien no es directamente proporcional a las estadísticas esperadas en México, refleja la mayor incidencia en nuestra raza comparada con los blancos americanos.

La mayoría de los estudios publicados muestran una mayor prevalencia de VKH por el

sexo femenino, como ejemplo un estudio prospectivo realizado en 10 centros de referencia de uveítis, el cual mostró que el 68.1% de los pacientes con diagnóstico de VKH correspondían a mujeres.⁷

Los estudios de inmunología e histopatología sugieren que el VKH es un padecimiento autoinmune e inflamatorio mediado por células T CD4 dirigidas contra melanocitos.⁸ En 2001 Kiyoko Gocho y colaboradores publicaron un estudio en el que demostraron que la respuesta autoinmune en el tejido uveal está relacionada con la actividad de la tirosinasa y las proteínas relacionadas a ésta, las cuales contribuyen al desarrollo de la enfermedad de VKH.⁹ También se han descrito diferentes genes implicados en la predisposición al desarrollo de la enfermedad; en lo que respecta a la población mexicana, un estudio publicado en 1998 demuestra la asociación de diferentes subtipos HLA DRB1 y DR4 y el desarrollo de VKH en mexicanos mestizos, los cuales estuvieron presentes en el 89% de los pacientes de este estudio¹⁰, lo cual concuerda con los hallazgos publicados en otros grupos raciales de pacientes vietnamitas¹¹, japoneses¹² y coreanos¹³. Aunque en la actualidad se ha reconocido al VKH como un proceso autoinmune, existen estudios que muestran la asociación de una infección viral y el inicio del VKH, Sugita y colaboradores encontraron que la infección por *Citomegalovirus* puede estimular la producción de células T que generan una reacción cruzada con la tirosinasa, lo cual puede ser el factor desencadenante del inicio del VKH, además de reportar que la seroprevalencia de *Citomegalovirus* es mayor en los pacientes con VKH¹⁴.

Las características clínicas de la enfermedad incluyen manifestaciones oculares y extraoculares. Todas las cuales varían según la etapa de la enfermedad. Las diferentes fases de la enfermedad se describen a continuación:

-Fase prodrómica: dura aproximadamente 1-2 semanas y se caracteriza por síntomas parecidos a los de un resfriado común, incluyendo cefalea, tinnitus, náusea y en ocasiones rigidez de nuca e hipersensibilidad al tocar el cabello.¹ Es posible encontrar pleocitosis en líquido cefalorraquídeo en esta etapa.¹

-Fase aguda: cursa con disminución súbita de la agudeza visual en ambos ojos, aunque puede retrasarse el inicio de los síntomas en el segundo ojo, cursando con uveítis bilateral, granulomatosa con líquido subretiniano y engrosamiento coroideo, presentándose en algunos pacientes edema de papila.¹⁵ Aunque es menos común, pueden aparecer precipitados retroqueráticos en forma de “grasa de carnero” además de nódulos sobre el iris y borde pupilar.²

-Fase de convalecencia: meses a semanas después de la fase uveítica aguda inicia la fase de convalecencia con despigmentación de la coroides, vitiligo y poliosis, la cual suele durar meses.¹⁵ La despigmentación que ocurre en el limbo (signo de Sugiura) suele iniciar un mes después del inicio de la uveítis en pacientes japoneses, el fondo en “puesta de sol” causado por la despigmentación coroidea tarda 2 a 3 meses en aparecer.¹⁵

-Fase crónica recurrente: se caracteriza por una panuveítis leve con episodios de uveítis anterior recurrente, y se considera resultado del inicio tardío o inadecuado del tratamiento esteroideo.¹ La uveítis anterior suele ser resistente al tratamiento con corticoesteroides.²

Esta fase suele presentarse entre 6 y 9 meses después del inicio de la enfermedad y presenta diferentes complicaciones tales como proliferación del epitelio pigmentado de la retina (EPR), fibrosis subretiniana, neovascularización coroidea, catarata subcapsular posterior, sinequias posteriores, glaucoma y queratopatía en banda.¹⁵

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad han cambiado a lo largo del tiempo y actualmente se utilizan los criterios establecidos en la “First International Workshop on Vogt Koyanagi Harada disease” de 1999 realizada en California, EU. Tiene la ventaja de dividir mejor los signos oculares y extraoculares, tomar en cuenta estudios de gabinete y además toma en cuenta criterios de exclusión.

Criterios Diagnósticos para Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

VKH completo (criterios 1-5 deben estar presentes)

1. Sin antecedente de trauma ocular penetrante o cirugía ocular antes del inicio de la uveítis
2. Sin evidencia clínica o por laboratorio que sugiera otra enfermedad ocular
3. Compromiso ocular bilateral (debe estar presente a o b, dependiendo del estadio de la enfermedad)
 - a. Manifestaciones tempranas
 - (1) Evidencia de coroiditis difusa, manifestado por una de las siguientes formas:
 - a) áreas focales de líquido subretiniano
 - b) desprendimiento de retina seroso buloso
 - (2) Si los hallazgos fundoscópicos no son concluyentes, los siguientes deben estar presentes también:
 - a) áreas focales de retraso en el llenado coroideo, puntos múltiples de fuga, placas grandes de hiperfluorescencia, acúmulo en el líquido subretiniano y tinción en el nervio óptico, en la angiografía con fluoresceína.
 - b. Manifestaciones tardías
 - (1) Historia sugestiva o previa de 3a o, alguno de (2) y otro de (3) o, múltiples signos de (3)
 - (2) Despigmentación ocular
 - a) Fondo en atardecer
 - b) Signo de Sugiura
 - (3) Otros signos oculares
 - a) cicatrices numulares de despigmentación coriorretiniana
 - b) acúmulo o migración de EPR
 - c) uveítis anterior recurrente o crónica
4. Hallazgos auditivos y neurológicos
 - a) Meningismo (malestar, cefaleas, náusea, fiebre, dolor abdominal, rigidez de nuca, o una combinación de los anteriores)
 - b) Tinnitus
 - c) Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
5. Hallazgos en piel y tegumentos (no deben preceder a los hallazgos neurológicos u oculares)
 - a) Alopecia
 - b) Poliosis
 - c) Vitiligo

VKH incompleto (deben estar presentes criterios 1-3 y 4 o 5)

Probable VKH (solo hallazgos oculares, deben estar presentes criterios 1-3)

*Tomado de *Am J Ophthalmol* 2001: 131,647-652

El tratamiento se basa en el uso inmediato y agresivo de corticoesteroides sistémicos, seguido de una reducción de los mismos durante 3-6 meses.² El tratamiento está encaminado a prevenir la progresión a la etapa crónica de la enfermedad y poder limitar o evitar las manifestaciones extraoculares. La dosis inicial de esteroides va de 80-100 mg/día de prednisona oral durante 2-4 semanas y posteriormente dosis reducción por 4-6 meses¹⁶

En los pacientes que se presentan en fase crónica o con episodios recurrentes y en aquellos resistentes a los corticoesteroides, se utilizan inmunosupresores como ciclosporina, azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida.¹⁷

El pronóstico visual es bueno en aquellos pacientes en los que se realizó un diagnóstico y tratamiento temprano. Estudios recientes muestran que una buena agudeza visual un mes después de haber iniciado el tratamiento predice una buena agudeza visual final.¹⁸

Como podemos ver, aunque el conocimiento y tratamiento de la enfermedad ha avanzado bastante en los últimos años, es difícil conocer ampliamente su comportamiento en nuestra población, ya que los estudios más grandes que existen y describen las características y comportamiento de la enfermedad, están hechos en población asiática, sin embargo es importante conocer las características clínicas y su comportamiento y frecuencia en nuestra población mexicana.

Objetivo

Describir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada en una población mexicana.

Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se revisaron expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Vogt Koyanagi Harada de 2001 a 2013 en el Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” de la Ciudad de México. Se recolectó información de sexo, edad, agudeza visual mejor corregida antes y después del tratamiento, manifestaciones oculares, signos neurológicos y auditivos, alteraciones en piel y tegumentos, número de episodios inflamatorios a nivel ocular y criterios diagnósticos.

Se excluyeron aquellos pacientes con expediente incompleto que impidiera recolectar todos los datos antes mencionados.

El análisis estadístico se realizó con el programa de Excel y se obtuvieron medias de todas las variables mencionadas dividiéndolas por grupos de edad y sexo, además de analizar los datos según los criterios diagnósticos.

Resultados

Se incluyeron un total de 103 sujetos, de los cuales 80 fueron mujeres y 23 hombres. La edad promedio fue de 37.71 ± 12.76 años. La agudeza visual inicial al diagnóstico de la enfermedad fue de 0.96 ± 1.01 logMAR en el ojo derecho y de 0.92 ± 0.93 logMAR en el ojo izquierdo. En cuanto a la agudeza visual final promedio, esta fue de 0.48 ± 0.63 logMAR en el ojo derecho y de 0.55 ± 0.77 logMAR para el ojo izquierdo. La agudeza visual final mejoró en 79 pacientes después del tratamiento (76%).

El número de episodios de inflamación fue variable entre los pacientes, 30 pacientes presentaron solo un episodio (29%), 32 pacientes dos episodios (31%), 23 pacientes tres episodios (22%) y 18 pacientes más de tres episodios (17%).



Tabla 1. Número de episodios de recurrencia

Las manifestaciones oculares también fueron muy variables, 44 pacientes presentaron desprendimiento de retina seroso (43%), 38 pacientes edema macular (37%), 85 pacientes con fondo en “puesta de sol” (82%), 66 pacientes con edema de papila (63%), 21 pacientes con alteraciones cutáneas (20%), 31 pacientes con signos auditivos (30%) y 37 pacientes con manifestaciones neurológicas (36%).

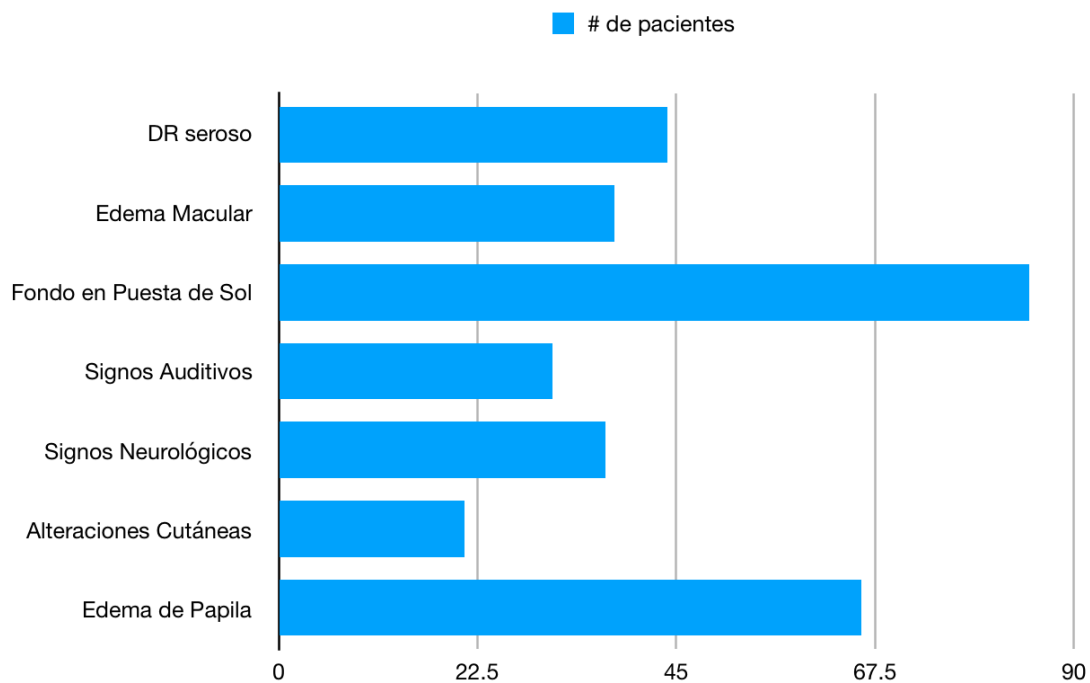


Tabla 2. Manifestaciones Oculares y Sistémicas

En cuanto a los criterios diagnósticos, 27 pacientes (26%) cumplieron criterios de probable VKH, 62 pacientes (60%) para VKH incompleto y solamente 14 pacientes (14%) con criterios de VKH completo.

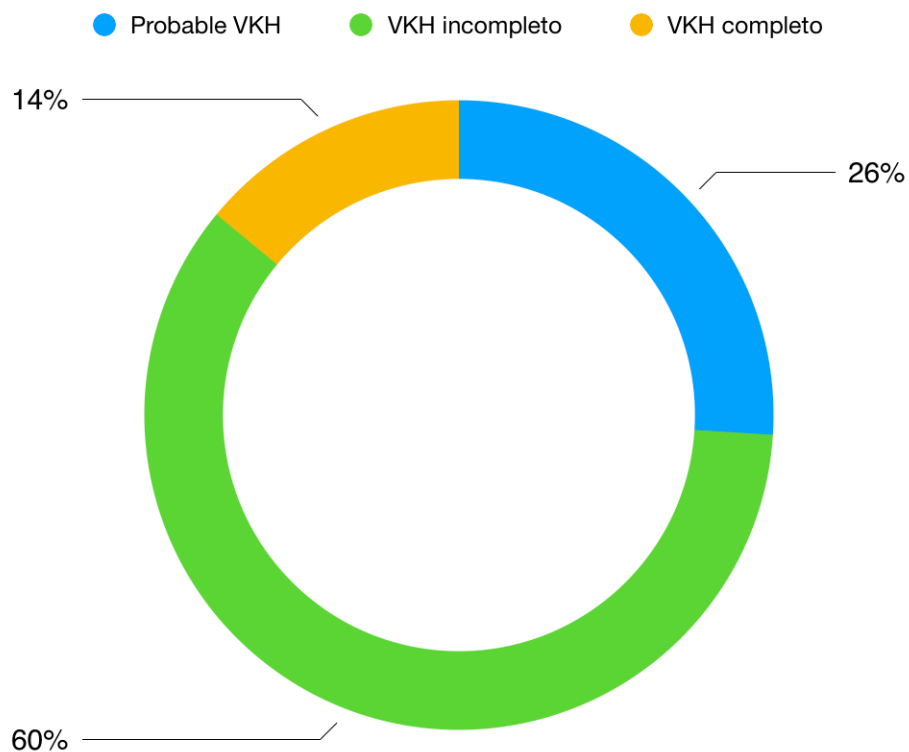


Tabla 3. Criterios diagnósticos de VKH

Discusión

Los estudios acerca de la epidemiología y la clínica del VKH a nivel mundial son bastantes, sin embargo la mayoría solo reflejan los datos de la población asiática, ya que es el grupo poblacional con la mayor prevalencia. El presente estudio refleja la epidemiología del VKH en nuestra población de una manera amplia, ya que hasta este momento no hay ningún otro estudio con este número de pacientes y si bien no es un reflejo exacto de la casuística nacional, es muy cercano a esto, ya que el hospital “Conde de Valenciana” es un centro de referencia que recibe pacientes de prácticamente toda la República Mexicana.

Al tratarse de un estudio retrospectivo encontramos la limitante de tener únicamente la información registrada en los expedientes y no es posible determinar factores pronósticos o evaluar la respuesta inmediata al tratamiento y el comportamiento de los signos clínicos, sin embargo podemos darnos una idea de la respuesta de la agudeza visual al final del tratamiento o de los signos clínicos oculares y extraoculares más frecuentes. Podemos observar por ejemplo que solo el 3.8% de nuestros pacientes cumplieron criterios de VKH completo lo cual es menor a lo reportado en la literatura, En cuanto al desprendimiento de retina seroso, lo encontramos en menos del 50% de nuestros pacientes, lo cual también es menor que lo reportado en la literatura mundial, por ejemplo en un estudio realizado en Bogotá, Colombia se encontró que más del 73% de los pacientes desarrollaron desprendimiento de retina seroso.¹⁹ Ninguno de nuestros pacientes presentó signo de Sugiura el cual es reportado en pacientes japoneses en la fase de convalecencia.

Con lo observado en este estudio y con lo aprendido en la literatura y los artículos en otras partes del mundo, es importante realizar un diagnóstico temprano y sobretodo iniciar de manera inmediata y agresiva el tratamiento para evitar complicaciones.

Conclusiones

Se trata del primer estudio en México con este número de pacientes, describiendo datos clínicos y epidemiológicos de esta enfermedad. La información obtenida nos da un panorama un poco más amplio del comportamiento y curso clínico de estos pacientes para llegar a una mejor comprensión de la enfermedad.

Como podemos ver en nuestro estudio, las manifestaciones clínicas son las mismas reportadas mundialmente, sin embargo, existen algunas variantes, como el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes presentan VKH incompleto y el alto porcentaje de pacientes que no presenta desprendimiento de retina seroso. Al parecer las manifestaciones más frecuentes varía de acuerdo al grupo étnico que se estudia.

Es importante reconocer las limitaciones del estudio y proponer un estudio prospectivo en un futuro que nos ayude a analizar de mejor manera la respuesta al tratamiento y utilizar los datos para crear en un futuro factores pronósticos en nuestra población.

Bibliografía

1. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Progress in retinal and eye research*. 2016;52:84-111
2. Ryan Stephen. *Retina* 5th edition. 2013;75:1326-1336
3. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y et al. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1997;235:5-9
4. Al-Mezaine HS, Kangave D, Abu El-Asrar AM, et al. Patterns of uveitis in patients admitted to a university hospital in Riyadh Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:424-431
5. Liberman P, Gauro F, Berger O, et al. Causes of uveitis in a tertiary center in Chile: a cross sectional retrospective review. *Ocul Immunol Inflamm*.2014;1-7
6. Moorthy RS, Insomata H, Rao NA. Vogt Koyanagi Harada syndrome. *Sure Ophthalmol*. 1995;39:265-292
7. Rao NA, Gupta A, Dustin L, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt Koyanagi Harada disease. *Ophthalmology*. 2010;117:591-599
8. Norose K, Yano A. Melanoma specific TH1 Cytotoxic T lymphocytes lines in Vogt Koyanagi Harada disease. *BR J ophthalmol*.1996;80:1002-1008
9. Ocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt Koyanagi Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sic*.2001;42:2004-2009
10. Arellanes García L, Bautista N, Mora P, et al. HLA-DR is strongly associated with Vogt Koyanagi Harada disease in Mexican Mestizo patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998;6:93-100
11. Riddington L, Hall AJ, Tait B, et al. Vogt Koyanagi Harada syndrome in patients of Vietnamese ancestry. *Aust NZJ Ophthalmol*.1996;24:147-149
12. Horie Y, Takemoto Y, Miyazaki A, et al. Tyrosinase gene family and Vogt Koyanagi Harada disease in Japanese patients. *Mol Vis*.2006;12:1601-1605
13. Kim MH, Seong MC, Kwak NH, et al. Association of HLA with Vogt Koyanagi Harada syndrome in Koreans. *AM J Ophthalmol*.2000;129:173-177
14. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, et al. Cross section between tyrosinase peptides

and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt Kayanagi Harada disease. *Int Ophthalmol*.2007;27:87-95

15. O'Keefe G, Rao N. Vogt Koyanagi harada disease, Major Review. *Survey of Ophthalmology*. 2017;62:1-25
16. Hayasaka S, Akabe H, Takahashi J. Systemic corticosteroid treatment in Vogt Koyanagi harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.1982;218:9-13
17. Andreoli CM, Foster CS. Vogt Koyanagi Harada disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:111-122
18. Chee Sp, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt Koyanagi Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol* 2009;147:154-161.