

CASO CLÍNICO

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y embarazo. A propósito de un caso

Carla Berríos L¹, Mario Hidalgo R¹, Andrea Sepúlveda H¹, Angélica Díaz².

RESUMEN

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada (VKH) es una enfermedad crónica que afecta a varios tejidos derivados del neuroectodermo (ojo, oído, piel y meninges). De incidencia y prevalencia no bien conocidas, son especialmente susceptibles los orientales y latinos de piel oscura, principalmente entre los 20 y 40 años de edad, con una incidencia levemente mayor en mujeres y muy raro en la niñez. En su patogenia se invoca la autoinmunidad, predisposición genética y la etiología viral. Su diagnóstico es clínico, el tratamiento consiste en el uso de corticoides y otros inmunosupresores, y el pronóstico es benigno. La influencia inmunológica del embarazo en el VKH no está bien clara y la evidencia al respecto es poco concluyente. Presentamos el caso de una paciente primigesta de 29 años, portadora del síndrome de VKH previo al embarazo tratada con corticoides sistémicos, cuyo embarazo evoluciona sin reactivación de la enfermedad, obteniéndose un recién nacido de término adecuado para la edad gestacional.

Palabras clave: Vogt Koyanagi Harada, embarazo, corticoides.

SUMMARY

The Vogt Koyanagi Harada syndrome (VKH) is a chronic disease that affects various tissues derived from neuroectoderm (eye, ear, skin and meninges). Incidence and prevalence is not well known, are especially susceptible Eastern and dark-skinned Latinos, mainly between 20 and 40 years old, with a slightly greater among women and very rare in childhood incidence. In the pathogenesis of autoimmunity, genetic predisposition and viral etiology it is invoked. The diagnosis is clinical, treatment is the use of steroids and other immunosuppressants, and the prognosis is benign. Immunological influence of pregnancy in VKH is not very clear and the evidence for this is inconclusive. We report the case of a primigravida patient 29, carrying the VKH syndrome prior to pregnancy treated with systemic corticosteroids, whose pregnancy progresses without reactivation of the disease, obtaining a better term newborn for gestational age.

Key words: Vogt Koyanagi Harada, pregnancy, corticosteroids.

¹ Médico Becado.

² Ginecóloga Obstetra, Servicio y Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente-Peñalolén, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de VKH es una rara enfermedad sistémica¹, crónica recurrente², que afecta a varios tejidos derivados del neuroectodermo (ojo, oído, piel y meninges)³, se caracteriza por meningoencefalitis aséptica, panuveítis bilateral no traumática, alopecia, acúfenos, pérdida de audición y disacusia, asociado a aclaramiento de las pestañas y cejas e hipopigmentación, cuyas localizaciones más frecuentes son la cara y el cuero cabelludo¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años, nuligesta, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) tratada con régimen hiposódico y fármacos antihipertensivos de forma intermitente por mala adherencia, obesa (IMC 41), hospitalizada el año 2013 por cuadro caracterizado por cefalea, disminución de agudeza visual mayor a derecha, dolor ocular y trastornos del equilibrio. Durante su hospitalización es evaluada por oftalmólogo y neurólogo, se realizan exámenes: bioquímica sanguínea, punción lumbar, fondo de ojo, tomografía axial computarizada y resonancia nuclear magnética, que derivaron al diagnóstico de síndrome Vogt Koyanagi Harada Tipo II (incompleto). Se estabiliza con corticoides y acetazolamida, permaneciendo hospitalizada 20 días. Evoluciona con menos molestias, pero sin mejoría en la agudeza visual. Al año siguiente, con su patología controlada, y cuyo tratamiento consistía en prednisona 40 mg/día y paracetamol en caso de necesidad, se embaraza. Ingres a control en feto de alto riesgo (FAR) en Centro de Referencia Santiago Oriente (CRS), con gestación de 29⁺² semanas, se indica régimen hiposódico y se disminuye tratamiento esteroideal hasta su suspensión. Durante sus controles presenta cifras de presión arterial sistólica (PAS) promedio 130 mmHg, sin requerimientos de antihipertensivos. Entre sus exámenes generales, destaca una proteinuria 154 mg/24 hrs y test de tolerancia a la glucosa oral (PTGO 75) 80 mg/dl basal y 144 mg/dl poscarga, diagnosticándose diabetes gestacional a las 34⁺² semanas, la que se maneja con dieta y control con diabetólogo. Ecografías sin hallazgos patológicos (crecimiento fetal dentro de rango normal, sin alteraciones placentarias ni líquido amniótico). A las 37⁺³ semanas y debido a cifras de PA elevadas (llegando a 180 de PAS), asociado a cefalea, edema de extremidades inferiores y reflejos osteotendíneos exaltados, se decide hospitalizar para estudio de síndrome hipertensivo del embarazo. Durante su hospitalización mantiene regular su control metabólico, la proteinuria de 24 hr es de 147 mg, el resto de los exámenes descartan complicación de su cuadro hipertensivo. Útero en reposo y registro electrónico basal no estresante reactivo. A las 38⁺¹ se-

manas, por persistir descompensación metabólica de su diabetes, se decide la interrupción del embarazo e inicia inducción de parto con misoprostol 25 µgr en fondo vaginal. Evoluciona con rotura prematura de membranas (RPM) 3 hr de iniciado el proceso de inducción, iniciándose antibióticos profilácticos cumplidas 12 hr de RPM. Recibe 3 dosis de misoprostol vía vaginal (75 µcg/total), se logran cambios cervicales progresivos y se inicia conducción ocitócica. Las condiciones obstétricas no mejoran considerando la inducción fracasada, con RPM de 26 hrs, y se decide operación cesárea a las 38⁺² semanas, la que se realiza sin inconvenientes, datos del recién nacido, sexo masculino, 3.270 gr Apgar 8-9, con quiste preauricular izquierdo en estudio posterior por cirugía y neurocirugía. Cabe destacar su patología relacionada con el síndrome de VKH durante periodo de gestación, no presentó complicaciones. Cumplidas 60 hr poscesárea, en buenas condiciones, control metabólico óptimo, PA normales, se decide alta. Durante su puerperio se controla con oftalmólogo, quien indica reiniciar corticoides sistémicos, lo que se realiza con mala adherencia de parte de la paciente, reagudizándose su cuadro sintomático del VKH a las 6 semanas poscesárea.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El famoso pintor español Francisco Goya (1746-1828) sufrió de una extraña enfermedad hasta entonces poco conocida, que afectó su visión, audición y equilibrio. Después de “superada” su enfermedad, su personalidad cambió y también la naturaleza de su pintura. Los expertos concuerdan en que sus más grandes obras fueron realizadas en ese periodo (“de las pinturas negras”, después de 1793). Se sospecha que tal enfermedad habría correspondido al síndrome de VKH².

En el año 940 A.C. un médico árabe describió una enfermedad caracterizada por inflamación ocular y poliosis. Vogt y Koyanagi, 1906 y 1929, respectivamente, fueron quienes describieron la forma anterior de la patología caracterizada por iridocilitis bilateral y Harada en 1926 la forma posterior, consistente en desprendimiento de retina, consideradas inicialmente como patologías diferentes. Sin embargo, diversas publicaciones dejaron definitivamente establecido que se trata de expresiones diferentes de una misma enfermedad. Desde 1951, la literatura médica, ha convenido en nombrar a esta enfermedad como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada^{2,3}.

La incidencia y prevalencia no son bien conocidas². Son especialmente susceptibles los orientales y latinos de piel oscura³. En Japón, se estima que la prevalencia es de 15 por millón de habitantes con una incidencia de 6,5 casos por millón^{2,5}. Ocurre principalmente entre los 20 y 40 años de edad, con una incidencia levemente mayor

en mujeres. Es extremadamente raro en la niñez (3%), pero su curso es más agresivo⁶.

Es una enfermedad de etiología aún desconocida, en cuya patogenia se invoca la hipersensibilidad retardada, mediada por células, contraestructuras que contienen melanina (autoinmunidad)^{2,6,7}. Tiene cierta predisposición genética, ya que se ha visto más frecuentemente en gemelos homocigotos^{2,3}, y se ha asociado a un aumento del gen HLA³. También se ha pensado en una etiología viral dado el período prodrómico de la enfermedad y una incidencia mayor en otoño y primavera, además del reporte de casos simultáneos en la misma ciudad. Se ha asociado ocasionalmente al virus de Epstein Barr^{2,3}.

Desde un punto de vista clínico, el VKH puede ser dividido en 4 estadios de duración variable^{2,6}:

- Estadio I: Prodrómico: Cefalea, febrícula, dolor ocular, epífora, fotofobia y vitiligo.
- Estadio II: Uveítico agudo: Uveítis bilateral, visión borrosa, fotofobia, disacusia, edema de papila, desprendimiento no hemorrágico de retina. El compromiso neurológico se manifiesta por una meningoencefalitis con cefalea, signos meníngeos, compromiso cuanti y cualitativo de conciencia, afectación de pares craneales, compromiso parenquimatoso de vías largas, alteraciones cerebelosas y espinales tales como paraparesia, enuresis, encopresis y vejiga neurogénica, entre otras. Hay además algunos trastornos endocrinológicos dados por inflamación hipotalámica. Dentro de los hallazgos dermatológicos destacan: canicie, poliosis, alopecia y vitiligo.
- Estadio III: Convalecencia: Uveítis, disacusia, poliosis, vitiligo y alopecia.
- Estadio IV: Recurrencias crónicas.

Así mismo, tiene 3 formas clínicas de presentación^{2,6}:

- Tipo I (Probable): Enfermedad ocular pura.
- Tipo II (Incompleta): Enfermedad ocular más compromiso de tegumentos o neurológicos.
- Tipo III (Completa): Enfermedad ocular más compromiso de tegumentos y neurológicos.

Su diagnóstico está dado por la clínica, ya que no hay exámenes específicos confirmatorios. Algunos test sugerentes son: LCR: proteinorraquia leve, pleocitosis de predominio linfocitario, cultivos (-)¹, fijación del complemento contra antígenos virales. Examen oftalmológico de agudeza y campo visual, fondo de ojo y examen de VIII par. Se deben realizar también imágenes (TAC, RNM), para descartar otras afecciones².

De lo anterior se desprende que el diagnóstico diferencial es muy amplio tanto desde el punto de vista neurológico como oftalmológico: síndromes de aumento de la presión intracraneana, como tumores cerebrales;

esclerosis múltiple, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, meningitis, cisticercosis, toxoplasmosis, oftalmía simpática^{2,3}.

El tratamiento consiste en el uso de corticoides sistémicos por largo periodo para evitar recurrencias. El resultado visual dependerá de un esquema agresivo y precoz, que puede prevenir la progresión de la enfermedad, acortar su duración y disminuir otros compromisos sistémicos³.

Se puede utilizar inmunosupresores, para reducir la dosis necesaria de corticoides a partir del 2^{do} o 3^{er} mes, y por al menos 1 año. El más utilizado es la ciclosporina, también se pueden usar azatioprina, tacrolimus y ciclofosfamida^{2,3,8,9}.

Otros menos usados: corticoides tópicos, drenaje quirúrgico en DR resistente a tratamiento, inmunoglobulinas endovenosas, plasmaféresis, acetazolamida, manitol³.

El pronóstico es relativamente benigno². Ocasionalmente la inflamación crónica puede dar origen a secuelas tales como sinequias posteriores, glaucoma, cataratas, membranas neovasculares coroideas, hemovítreo, fibrosis subretiniana^{3,6,10}. Dentro de las secuelas neurológicas puede existir paresia de músculos extraoculares, defectos de vías largas, cambios persistentes de la personalidad, psicosis, deterioro y afasia^{8,11}.

RELACIÓN CON EMBARAZO

La influencia inmunológica del embarazo en el VKH no está bien clara^{7,12}, probablemente tiene un efecto beneficioso, por la producción placentaria de hormona corticotropina y la depresión fisiológica de la inmunidad celular y humoral en este periodo¹³.

También hay evidencia de algunos casos reportados en los que el embarazo modifica el curso clínico de VKH, precipitando las crisis¹².

Un autor postula que durante el embarazo, aumentaría la actividad del VKH los primeros cuatro meses, luego se silencia, reapareciendo 6 meses posparto³.

La incidencia de aborto espontáneo en pacientes con VKH podría ser ligeramente menor a la de la población general¹³.

Se han publicado dos tipos de casos de embarazo asociado a VKH: pacientes con antecedentes de VKH que se embarazan, mejoran sus parámetros oftalmológicos pero con tendencia a la recurrencia en el posparto, y pacientes a quienes se les diagnostica el VKH durante el embarazo⁷.

Se han reportado muy pocos casos de VKH asociado con embarazo, la mayoría en pacientes que debutaron en periodo gestacional, con buenos resultados perinatales con y sin uso de corticoides. En una de las

publicaciones se informa de un recién nacido de bajo peso (2.160 gr para 37 semanas de edad gestacional) y con malformaciones oculares y dérmicas, que se interpretaron como un síndrome hereditario (síndrome Goldenhar), ya que madre y abuela sufrían de similares alteraciones¹³. Y en otro caso se publicó un óbito fetal de tercer trimestre, en una paciente con VKH diagnosticado durante el embarazo, y tratado con altas dosis de corticoides sistémicos y tópicos, cuya causa no se logró precisar, ya que no hubo estudio anatomopatológico de feto ni placenta¹⁴.

Los corticoides sistémicos mejoran significativamente el curso y pronóstico de la enfermedad¹³, disminuyendo la recurrencia posparto, pero algunos autores no los administran en un primer momento, reportando remisión espontánea con conducta expectante^{7,15}. Se ha observado también que si los corticoides sistémicos se suspenden en el período prenatal en pacientes que los tomaban previamente, los síntomas de VKH vuelven en el posparto. Se deben disminuir los corticoides en el posparto de manera paulatina, para prevenir reactivaciones o crisis adrenal^{13,16,17}.

El tratamiento esteroideal en etapas precoces del embarazo puede precipitar abortos espontáneos o malformaciones fetales⁷.

Un grupo de investigadores reportó que los corticoides sistémicos durante el embarazo inducen recién nacidos de bajo peso^{13,18}.

Aunque el uso de bajas dosis de corticoides sistémicos en la embarazada no induce falla adrenal, altas dosis pueden inducir disfunción adrenal en el recién nacido^{13,16}. Para disminuir estos efectos colaterales se administra metilprednisolona, que llega en pequeñas dosis al feto por metabolización placentaria^{13,17}.

DISCUSIÓN

El VKH es una entidad poco frecuente, por lo que su manejo durante el embarazo está dado por la teoría y la experiencia de unos pocos casos publicados.

El caso que se reporta corresponde a una mujer de 29 años, grupo etario característico del VKH, en tratamiento crónico con corticoides, como lo sugiere la literatura. El curso del embarazo se vio complicado con una diabetes gestacional, muy probablemente debido a este tratamiento, a pesar de haberlo suspendido, ya que esto se realizó durante el tercer trimestre, y la patología podría haber comenzado antes.

La resolución final de la vía de parto se debió a consideraciones obstétricas clásicas, no atribuibles ni al VKH ni al uso de corticoides. Como resultado se obtuvo un recién nacido de peso adecuado, sin malformaciones importantes y la paciente evolucionó favorablemente en el posoperatorio inmediato.

Se sugiere un control multidisciplinario de pacientes embarazadas con VKH o síntomas sugerentes, que incluya oftalmólogo, neurólogo y dermatólogo, dependiendo de los sistemas afectados, junto con el equipo obstétrico, para obtener un resultado perinatal y materno óptimos, minimizando los riesgos del feto y las recurrencias maternas. En nuestro caso la activación de la enfermedad a las seis semanas posparto pudo deberse a la mala adherencia al tratamiento esteroideal.

Enfatizamos también la necesidad de monitorizar el uso de corticoides y sus complicaciones durante el embarazo.

Si bien los datos publicados no permiten concluir una relación deletérea con un embarazo y el VKH, por ser escasos los casos publicados, se necesitan más estudios para obtener conclusiones.

Tabla 1. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) durante el embarazo, terapia corticoidal, parto y resultados¹²

Reportado por	Edad Gestacional	Tipo de terapia	Resultado del Embarazo	Resultado de VKH
Satoh y cols	10 semanas	Tópico	Normal	Cura
Lance	3 meses	Sistémico	Aborto	Recurrencia
Yamagami y cols	7 meses	Sistémico	Normal	Cura
Nohara y cols	12 semanas	Expectante	Normal	Cura
Watase y cols	26 semanas	Sistémico	Normal	Cura
Taguchi y cols	3 meses	Tópico	Normal	Cura

REFERENCIAS

1. ANTHONY FAUCI, DAN LONGO, DENNIS KASPER, Y COLS. "Harrison. Principios de Medicina Interna" 16ª Edición. Editorial Mc Graw Hill, año. Páginas 337-338. 2742-2743.
2. LORENA ARANEDA, ÁNGEL CASTRO. "Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada", Cuadernos de Neurología Pontificia Universidad Católica de Chile, Vol. XXII, 1997.
3. DÍAZ LLOPIS M, NAVEA A, PERIS C Y COLS. "Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Actualización". Comunicación solicitada, Hospital General Universitario de Valencia.
4. VARGAS LM. The black painting and the Vogt Koyanagi Harada syndrome. *J-Fla-Med-Assoc* 1995; 82(8): 533-4.
5. MOORTHY RS, INOMATA H, RAO NA. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39 (4): 265-92.
6. PÉREZ CARLOS, OÑOZ YOARSYG, PADIERNE NAYSA Y COLS. "Probable Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Presentación de un caso pediátrico". *Mediciego* 2013; 19 (2).
7. MASAHIKO NOHARA, KAZUMI NOROSE, KATSUZO SEGAWA, "Vogt-Koyanagi Harada disease during pregnancy", *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79: 94-5.
8. Duane's Clinical Ophthalmology. Edit. Tasman W. M.D. Ed. Lippincott - Raven. Washington. New York. 1995.
9. WENDELL R, HELVESTON MD AND GILMORE R. "Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin". *Neurology* 1996; 46: 584-5.
10. RIVEROS A, ROMERA P, HOLGADO S, Y COLS. "Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada". *Semin Fund Esp Reumatol* 2012; 13 (4).
11. VARGAS LM. "The black painting and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome". *J-Fla-Med- Assoc* 1995; 82 (8): 533-4.
12. NOBUYUKI MIYATA, MIYUKI SUGITA, SATOSI NAKAMURA Y COLS. "Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada's Disease During Pregnancy", Elsevier.
13. MOTOAKI DOI, HISASHI MATSUBARA, YUKITAKA UJI, "Vogt-Koyanagi-Harada síndrome in a pregnant patient treated with high-dose systemic corticosteroids", *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000; 93-6.
14. OHTA K, GOTOH N, YONEZAWA H, Y COLS. "Fetal death following high-dose systemic steroid therapy in a pregnant patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease". *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2007; 111 (12): 959-64.
15. SATOH A, KOH M, TAMURA H, "Harada's Disease in pregnancy, a case report". *Folia Ophthalmol Jpn* 1986; 37: 460-5.
16. KRAUS AM. "Congenital cataract and maternal steroid injection". *J Pediatr Ophthalmol* 1975; 12: 107-8.
17. BEITINS IZ, BAYARD F, ANCES IG, Y COLS, "The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term". *J Pediatr* 1972; 81: 936-45.
18. REINSCH JM, SIMON NG, CAROW WG, Y COL, "Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retard intrauterine growth", *Science* 1978; 202: 436-8.