

Νόσος Vogt-Koyanagi-Harada

Κ. Γ. Χατζηχαραλάμπους¹, Δ. Αλμαλιώτης¹
Σ. Καλαμπαλίκης¹, Α. Δημητρίου², Β. Καραμπατάκης¹

Περίληψη

Η νόσος Vogt - Koyanagi - Harada (VKH), είναι μία ιδιοπαθής αυτοάνοση ασθένεια που εμπλέκει τα μελανοκύτταρα πολλών ιστών, αλλά κυρίως του οφθαλμού. Εμφανίζεται συχνότερα στους Ασιάτες, τους ισπανόφωνους και τους κατοίκους της Μέσης Ανατολής στη 3η-4η δεκαετία της ζωής τους. Αρχικά παρουσιάζει κακουχία δίκην ιογενούς συνδρομής και έπειτα μείωση της οπτικής οξύτητας, που οφείλεται στην αμφοτερόπλευρη οπίσθια ραγοειδίτιδα. Παρατηρούνται μικρές ορώδεις αποκόλλσεις του αμφιβληστροειδούς και οίδημα του οπτικού νεύρου. Μήνες μετά προκαλείται ο αποχρωματισμός του χοριοειδούς και του δέρματος, με εμφάνιση λεύκης κυρίως στο πρόσωπο. Στη χρόνια φάση πιθανώς να επιπλέκονται επαναλαμβανόμενες, κυρίως πρόσθιες κοκκιωματώδεις ραγοειδίτιδες. Θεραπευτικά απαιτείται ταχεία και υψηλή δόση από του στόματος κορτικοστεροειδών με βαθμιαία μείωση της δόσης σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η οποία όμως θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 6 μήνες προς αποφυγή επανεμφάνισης και επιπλοκών.

Λέξεις κλειδιά: αυτοάνοσο νόσημα, ραγοειδίτιδα, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, οίδημα οπτικού δίσκου.

Εισαγωγή

Η πάθηση Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), γνωστή ως ραγοειδομηνιγγικό ή ραγοειδομηνιγγοεγκεφαλιτιδικό σύνδρομο, είναι μια πολυσυστηματική ιδιοπαθής αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από τη φλεγμονή των μελανοκυττάρων που βρίσκονται σε ιστούς όπως ο ραγοειδής και οι μήνιγγες. Η νόσος VKH χαρακτηρίζεται από σοβαρή αμφοτερόπλευρη κοκκιωματώδη πανραγοειδίτιδα που σχετίζεται με αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, και ποικίλες νευρολογικές, ακουστικές και δερματικές εκδηλώσεις. Τα σχετικά εξοφθάλμια συμπτώματα της νόσου VKH μπορεί να περιλαμβάνουν ζάλη, εμβοές, όχληση κατά την ακοή, κεφαλαλγία, και μηνιγγισμό στην πρόδρομη φάση, ενώ στο στάδιο ανάρρωσης, πολίωση (πρόωρη λεύκανση των τριχών), λεύκη, και αλωπεκία. Ωστόσο, πολλά από τα συμπτώματα δεν είναι πάντοτε παρόντα, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική δυσχέρεια. Η πλούσια κλινική εμφάνιση και η ερμηνεία αυτών των χαρακτηριστικών οδήγησαν στο σχηματισμό των κριτηρίων για τη διάγνωση της νόσου VKH το 1978 και στη συνέχεια σε αναθεώρησή τους το 1999. Οι πρώτες περιγραφές της ασθένειας αυτής (πολίωση που σχετίζεται με οφθαλμική φλεγμονή) γράφτηκαν τον 12ο αιώνα από τον Άραβα γιατρό, Ali-ibn-Isa. Τον 19ο αιώνα οι Jacobi, Nettelshipp και Tay την περιγράφουν επίσης. Πολλές από αυτές τις περιπτώσεις ήταν πράγματι διαφορετικές ασθένειες, αλλά πολλές από αυτές ήταν σαφώς VKH περιστατικά. Ο Vogt ανέφερε, επίσης, το 1906 τη σύνδεση της πολίωσης με οφθαλμική φλεγμονή. Ο Harada περιγράφει μία πρόωρη οπίσθια ραγοειδίτιδα με εξιδρωματική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς σε συνδυασμό με λευκοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τρία χρόνια αρ-

1. Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας Α.Π.Θ.
2. Οφθαλμολογική κλινική Γ. Νοσοκομείου Καβάλας

Corresponding author: K.G. Chatzicharalampous
e-mail: helliniko89@gmail.com

γότερα, το 1929, ο Koyanagi περιγράφει 6 ασθενείς με αμφοτερόπλευρη χρόνια ιριδοκυκλίτιδα, αποσπασματικό αποχρωματισμό του δέρματος, αποσπασματική τριχόπτωση και τη λεύκανση των τριχών, ειδικά των βλεφαρίδων. Αυτός ο συνδυασμός των ευρημάτων ονομάστηκε ραγοειδίτιδα με πολίωση, λεύκη, αλωπεκία, και δυσ ακουσία. Ο Babel το 1932 και οι Bruno και McPherson το 1949 συνδύασαν τα ευρήματα των Vogt, Koyanagi και Harada και πρότειναν ότι αυτές οι διεργασίες αποτελούν συνέχεια της ίδιας νόσου, που στη συνέχεια αναγνωρίζεται ως σύνδρομο VKH^{1,2}.

Επιδημιολογία

Η νόσος VKH εμφανίζεται πιο συχνά ανάμεσα στις φυλές με γενετική προδιάθεση και φυλετική μελάγχρωση του δέρματος. Οι Ασιάτες, οι Ινδοί, οι Ισπανοί, οι Ιθαγενείς Αμερικανοί και οι κάτοικοι της Μέσης Ανατολής επηρεάζονται πιο συχνά από τους λευκούς και μαύρους ανθρώπους της υποσαχάριας Αφρικής^{2,4}. Έχει προταθεί ότι οι πληθυσμοί αυτοί έχουν κοινή ασιατική καταγωγή και ότι η γενετική προδιάθεση εξαπλώθηκε με τη μετανάστευση διαμέσου του Βερίγγειου Πορθμού στην Αμερική. Οι γυναίκες φαίνεται να επηρεάζονται πιο συχνά από τους άνδρες, αν και αυτή η προτίμηση του φύλου δεν είναι τόσο σαφής στον ιαπωνικό πληθυσμό. Η νόσος του VKH επηρεάζει κυρίως ανθρώπους στη τρίτη ή στην τέταρτη δεκαετία της ζωής, ενώ και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών έχουν διαγνωστεί με νόσο VKH¹⁻⁶. Ο επιπολασμός της νόσου VKH ποικίλει και είναι διαφορετικός μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Η Ιαπωνία είναι η περισσότερο πληγείσα χώρα όπου η ασθένεια VKH αντιπροσωπεύει το 10 % όλων των περιπτώσεων ραγοειδίτιδας. Στη Βραζιλία η VKH αποτελεί την αιτία του 2,5% των μη λοιμωδών ραγοειδίτιδων. Στις ΗΠΑ, η νόσος VKH αντιπροσωπεύει το 7 % των παραπομπών για ραγοειδίτιδα και έχει αναφερθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών έχουν εγγενή αμερικανική καταγωγή (78 % ισπανόφωνη καταγωγή). Στην Ινδία η VKH αντιπροσωπεύει το 2 % της ραγοειδίτιδας και στο Μεξικό το 5,8 %. Σε Κινέζους ασθενείς, η νόσος VKH είχε μια επίπτωση 32,8 % σε μία περίοδο 5 ετών. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Yang και συνεργάτες στη Σιγκαπούρη, από ένα σύνολο 1752 ασθενών στο τμήμα ραγοειδίτιδας, 15,9 % είχαν νόσο VKH, και θεωρήθηκε η δεύτερη κύρια αιτία της νόσου μετά τη πανραγοειδίτιδα Αδαμαντιάδη - Bechets. Στο Ιράν, από τους ασθενείς με ραγοειδίτιδα μόλις το 3,9% είχαν διαγνωστεί με νόσο VKH, και στη Σαουδική Αραβία από 20.191 νέα κρούσματα ραγοειδίτιδας, το 2,5% είχαν νόσο

VKH^{1,2,3,6}. Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία που δημοσιεύονται για τη νόσο VKH στα παιδιά, αν και υπάρχουν 3 σειρές περιπτώσεων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Οι Tabbara και συνεργάτες στη Σαουδική Αραβία περιγράφουν 97 ασθενείς με νόσο VKH από τους οποίους 13 ασθενείς είχαν διαγνωστεί από 14 ετών, δηλαδή το 16,5 %. Οι Rathinam και συνεργάτες περιέγραψαν 3 παιδιά, ηλικίας κάτω των 16 ετών με νόσο VKH από μια ομάδα από 98 ασθενείς στη Νότια Ινδία. Πρόσφατα ο El - Asrar και συνεργάτες του περιέγραψαν ασθενείς VKH 16 ετών ή νεότερους κατά τη διάγνωση, που παρακολούθηθηκαν πάνω από ένα χρονικό διάστημα 7 χρόνων, επίσης στη Σαουδική Αραβία. Το 1984, οι Kanski και Shun - Shin ανέλυσαν 340 περιπτώσεις συνδρόμων συστηματικής ραγοειδίτιδας στην παιδική ηλικία και βρήκαν μόνο ένα παιδί 6 ετών Αραβικής καταγωγής με τη νόσο VKH, που δίνει ποσοστό 0,29 %.

Ανοσοπαθγένεια

Η ακριβής αιτία της νόσου VKH δεν είναι γνωστή, ωστόσο, διάφοροι ερευνητές έχουν προτείνει μία υποκείμενη αυτοάνοση ή μολυσματική διεργασία. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν έντονα μια αυτοάνοση μεσολάβηση κυττάρων T εναντίον ορισμένων μελανοκυττάρων που σχετίζονται με αντιγόνα, ίσως εναντίον τμήματος της οικογένειας πρωτεϊνών της τυροσινάσης⁷. Μια συσχέτιση με HLA - DR1 και - DR4 έχει βρεθεί μεταξύ του 84 % των ισπανών ασθενών της Νότιας Καλιφόρνιας με νόσο VKH, όπου το HLA - DR1 συνδέθηκε με ένα σχετικό κίνδυνο 4,11 σε σύγκριση με 1,96 για το HLA - DR4. Το HLA - DR4 συνδέεται με Ιάπωνες ασθενείς με νόσο VKH, και αυτοί οι ασθενείς όπως επίσης και οι Κορέατες ασθενείς δείχνουν σημαντική συσχέτιση με το DRB1 * 0405. Κλώνιοι T-κυττάρων ειδικά για την οικογένεια πρωτεϊνών της τυροσινάσης απομονώθηκαν από ασθενείς VKH και μερικοί από αυτούς τους κλώνους παρουσίασαν αυξημένη ανοσολογική ανταπόκριση προς πεπτιδία που ταυτοποιούνται από την αλληλουχία της HLA DRB1 * 0405^{1,2,4}. Επιπλέον μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ανοσοποίηση των αρουραίων με τυροσινάση, TRP1 ή TRP2 που είναι πρωτεΐνες σχετικές με την τυροσινάση 1 ή 2, μπορούν να επάγουν αυτοάνοση ασθένεια. Επίσης, πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα λεμφοκύτταρα των ασθενών VKH αποκρίνονται σε πρωτεΐνες της οικογένειας της τυροσινάσης και προτείνουν ότι αυτές είναι τα αντιγόνα-στόχοι των ανοσολογικών αντιδράσεων που υποκινούνται στη νόσο VKH⁷. Έχει αναφερθεί ότι οι βλάβες λεύκης των ασθενών με νόσο

VKH έδειξαν βοηθητικά CD4+ λεμφοκύτταρα επαγωγείς και μία τροποποιημένη αναλογία των CD4 + / CD8+ (3:1) κυττάρων. Τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας χάνονται μερικώς και η παρουσία των διηθήσεων, που αποτελούνται κυρίως από τα T κύτταρα, καταδεικνύουν ότι μία μεσολάβηση κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των βλαβών του δέρματος. Χοριοειδικές διηθήσεις σε ασθενείς με ενεργό VKH έδειξαν επίσης κατά κύριο λόγο CD4 + T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη CD - 25 : αυτό το μόριο είναι μία άλφα αλυσίδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης- 2 (IL - 2). Το CD25 εκφράζεται με συμβατικά T κύτταρα μετά από διέγερση. Επιπλέον, άλλα κύτταρα εκφράζουν το CD26, που είναι ένα αντιγόνο ενεργοποίησης κυττάρων T και ενισχύουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων που οδηγεί σε επακόλουθη ενεργοποίηση των T-κυτταροτοξικών. Έτσι, τα CD26 θεωρούνται δείκτης της ενεργοποίησης. Μία παθολογική ανάλυση καταδεικνύει μια διάχυτη μη νεκρωτική κοκκιωματώδη διήθηση του ραγοειδούς⁷. Τα λεμφοκύτταρα κυριαρχούν, αλλά επιθηλιοειδή κύτταρα, πλασματοκύτταρα και πολυπύρηνια κύτταρα είναι επίσης παρόντα. Τα επιθηλιοειδή και τα γιγαντο-κύτταρα περιέχουν μελανίνη. Τα οξίδια Dalen - Fuchs που αποτελούνται από μακροφάγα, επιθηλιοειδή κύτταρα, και λεμφοκύτταρα στο μελάγχρον επιθήλιο μπορεί να βρισκονται στη χρόνια φάση. Όπως αναφέρθηκε είναι ασαφές το τί πυροδοτεί το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς στη γενετική προδιάθεση να εξαπολύσει μια αυτοάνοση απόκριση εναντίον των κυττάρων-στόχων και των αντιγόνων. Ο Ιός Epstein-Barr πολύ πιθανό να είναι μια ιογενής αιτιολογία. Νόσος VKH έχει αναφερθεί μετά από δερματική βλάβη, που δίνει βάση στη θεωρία ότι η νόσος προκύπτει από συστηματική ευαισθητοποίηση σε κοινά μελανοκυτταρικά αντιγόνα^{2,6}.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η νόσος Vogt-Koyanagi-Harada είναι μια χρόνια, αμφοτερόπλευρη, κοκκιωματώδης ραγοειδίτιδα με εκδηλώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως η πλειοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF), η δυσ ακουσία, οι εμβοές, ο ίλιγγος και σε ορισμένες περιπτώσεις, η λένχη του δέρματος, η πολίωση και η αλωπεκία. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου είναι αρκετά σταθερές και χαρακτηρίζονται από τη πολυεστιακή ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, το χοριοειδικό οίδημα και την υπεραϊμία του οπτικού δίσκου κατά την οξεία φάση^{1,5}. Πα-

ρόλο που περιπτώσεις της νόσου VKH εμφανίζουν όλες τις οφθαλμικές και εξοφθάλμες εκδηλώσεις, τέτοιες περιπτώσεις είναι ασυνήθιστες, και η συχνότητα των εξοφθάλμων εκδηλώσεων ποικίλλει ανάλογα με διάφορες μελέτες. Για τη διάγνωση της νόσου VKH χρησιμοποιούμε τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια του Πρώτου Διεθνούς Συνεδρίου για τη VKH του 1999. Στα αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου VKH περιλαμβάνονται οι έννοιες της οριστικής διάγνωσης (πλήρης και μη) και της πιθανής διάγνωσης της νόσου VKH²⁸. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο Vogt - Koyanagi - Harada (Rajendram R, Evans M, Rao AN. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol Clin 2005; 45(2):115-134.

Πλήρης νόσος Vogt - Koyanagi - Harada (κριτήρια 1 έως 5 θα πρέπει να είναι παρόντα)

1. Δεν υπάρχει ιστορικό διατιτραίνοντος οφθαλμικού τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης που προηγούνται της έναρξης της ραγοειδίτιδας
2. Δεν υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις που υποδηλώνουν άλλες ομάδες οφθαλμικής νόσου
3. Αμφοτερόπλευρη οφθαλμική συμμετοχή (τα α ή β πρέπει να πληρούνται, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, όταν ο ασθενής εξετάζεται)

α. Πρώιμες εκδηλώσεις της νόσου

1. Πρέπει να υπάρξουν στοιχεία διάχυτης χοριοειδίτιδας (με ή χωρίς πρόσθια ραγοειδίτιδα, φλεγμονώδη αντίδραση υαλοειδούς, ή υπεραϊμία του οπτικού δίσκου), η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως ακολούθως:

- α. Εστιακές περιοχές υποαμφιβληστροειδικού υγρού, ή
- β. Φυσαλλιδώδεις ορώδεις αποκολλήσεις αμφιβληστροειδούς

2. Σε διφορούμενα ευρήματα του βυθού και τα 2 ακόλουθα πρέπει να παρουσιάζονται:

α. Εστιακές περιοχές καθυστέρησης της χοριοειδικής αιμάτωσης, πολυεστιακές περιοχές διαρροής, μεγάλες πλακοειδείς περιοχές υπερχοριοειδισμού, που συγκεντρώνονται

υποαμφιβληστροειδικά, και χρώση του οπτικού νεύρου (αναφέρονται κατά σειρά εμφάνισης) κατά τη φλουραγγειογραφία και

β. Διάχυτη πάχυνση του χοριοειδούς, χωρίς ενδείξεις οπίσθια σκληρίτιδας κατά την υπερηχογραφία

β. Όψιμες εκδηλώσεις της νόσου

(1) Ιστορικό που υποδηλώνει προηγούμενη παρουσία ευρημάτων από το 3α, και είτε και τα δύο (2) και

- (3) πιο κάτω, είτε πολλαπλά σημεία από το (3)
- (2) Οφθαλμικός αποχρωματισμός (οιαδήποτε από τις ακόλουθες εκδηλώσεις είναι επαρκής)
- “sunset glow” του βυθού, ή
 - σημάδι Sugiyama (λεύκη βλεφαρικών χειλέων)
- (3) Άλλα οφθαλμικά σημεία:
- Πολυάριθμες χοριοαμφιβληστροειδικές αποχρωματισμένες ουλές, ή
 - συσσωμάτωση ή / και μετανάστευση της χρωστικής του αμφιβληστροειδικού επιθηλίου, ή
 - Περιοδική ή χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα
4. Νευρολογικά/ακουστικά ευρήματα (μπορεί να έχουν επιλυθεί κατά το χρόνο της εξέτασης)
- Μηνιγγισμός (κακουχία, πυρετός, κεφαλαλγία, ναυτία, κοιλιακός πόνος, δυσκαμψία λαιμού και πλάτης, ή συνδυασμός αυτών των παραγόντων; η κεφαλαλγία από μόνη της δεν επαρκεί για να καλύψει τον ορισμό του μηνιγγισμού), ή
 - Εμβοές, ή
 - Πλειοκυττάρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού
5. Δερματολογικό εύρημα (δεν προηγείται της εμφάνισης συμπτωμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος ή της οφθαλμικής ασθένειας)
- Αλωπεκία, ή
 - Πολίωση, ή
 - λεύκη

Πίνακας 1. (Συνέχεια) Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο Vogt - Koyanagi - Harada

Μη πλήρης νόσος Vogt - Koyanagi - Harada (κριτήρια 1 έως 3 και ή το 4 ή το 5 πρέπει να είναι παρόντα)

- Δεν υπάρχει ιστορικό διατιταίνοντος οφθαλμικού τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης που προηγούνται της αρχικής έναρξης ραγοειδίτιδας
- Δεν υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις που υποδηλώνουν άλλες ομάδες οφθαλμικής νόσου
- Αμφοτερόπλευρη οφθαλμική συμμετοχή
- Νευρολογικά / ακουστικά ευρήματα όπως ορίζονται για την ολοκληρωμένη Vogt - Koyanagi - Harada νόσο προηγουμένως , ή
- Δερματολογικά ευρήματα όπως ορίζεται για την ολοκληρωμένη νόσο Vogt - Koyanagi - Harada προηγουμένως.

Πιθανή νόσος Vogt - Koyanagi - Harada (εξ'ολοκλήρου οφθαλμική ασθένεια Κριτήρια 1 έως 3 πρέπει να είναι παρόντα)

- Δεν υπάρχει ιστορικό διατιτραίνοντος οφθαλμικού τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης που προηγούνται της αρχικής έναρξης ραγοειδίτιδας
- Δεν υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις

που υποδηλώνουν άλλες ομάδες οφθαλμικής νόσου, και

3. Αμφοτερόπλευρη οφθαλμική συμμετοχή, όπως ορίζεται για την ολοκληρωμένη Vogt - Koyanagi - Harada νόσο προηγουμένως

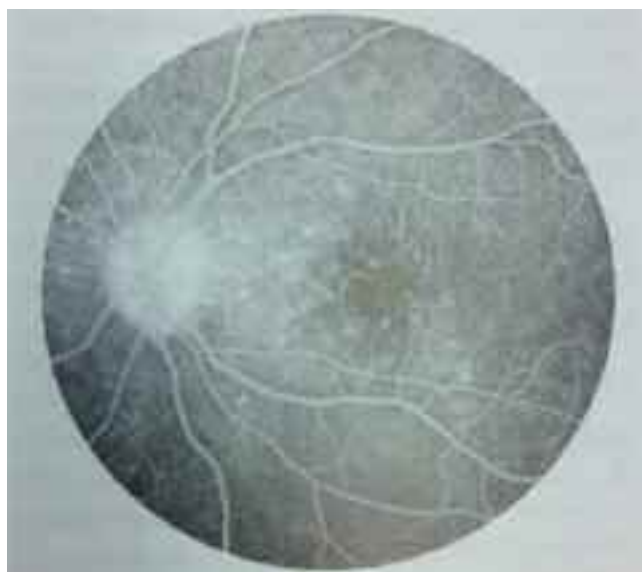
Είναι σημαντικό να γίνει έγκαιρη διάγνωση, ακόμα και όταν το πλήρες σύνολο των εξοφθάλμιων κριτηρίων δεν είναι παρόν. Τα στάδια της νόσου VKH έχουν περιγραφεί και περιλαμβάνουν το Πρόδρομο, το Οξύ ραγοειδικό, το Χρόνιο και το Χρονίως Επαναλαμβανόμενο στάδιο^{1,2,4,5}

Πρόδρομο στάδιο

Αυτό το στάδιο συνήθως διαρκεί για 3 - 5 ημέρες και χαρακτηρίζεται από ασθένεια που μοιάζει με ιογενή λοίμωξη. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και περιλαμβάνουν κακουχία, πυρετό, ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη και κυκλοτερή πόνο. Μερικές φορές μπορεί να συμβούν σε αυτό το στάδιο και νευρολογικές εκδηλώσεις που αποτελούνται από σημεία μηνιγγισμού και πονοκέφαλο. Είναι σπάνιο, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν εστιακά νευρολογικά σημεία, όπως η παράλυση κρνιακών νεύρων, ημipάρεση, εγκάρσια μυελίτιδα και οπτική νευρίτιδα. Ποσοστό 80% των ασθενών θα παρουσιάσουν λεμφογενή πλειοκυττάρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό για 8 εβδομάδες. Επιπλέον, οφθαλμικά συμπτώματα όπως φωτοφοβία και δακρύρροια μπορούν να εμφανισθούν μετά από τα συστηματικά συμπτώματα³.

Οξύ ραγοειδικό στάδιο

Αυτό το στάδιο μπορεί να διαρκέσει για αρκετές εβδομάδες και ακολουθεί το πρόδρομο στάδιο. Το κύριο σύμπτωμα είναι η μειωμένη οπτική οξύτητα. 70% των ασθενών παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη οπίσθια ραγοειδίτιδα. Στο 30% μπορεί να υπάρξει μια μικρή καθυστέρηση έως 3 ημέρες πριν εμπλακεί και το δεύτερο μάτι. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ύποπτα κρούσματα της νόσου VKH με μονομερείς εκδηλώσεις θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για λεπτομερή σημεία στο άλλο μάτι, και το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο σε αυτές τις περιπτώσεις, για την ανίχνευση πάχυνσης του χοριοειδούς. Η ραγοειδίτιδα παρουσιάζεται συνήθως με πολλαπλές ορώδεις αποκολλήσεις του αμφιβληστροειδούς, υπεραιμία και οίδημα της κεφαλής του οπτικού νεύρου, πάχυνση του οπισθίου χοριοειδούς με ανύψωση του περιθηλαίου αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς. Τελικά, η φλεγμονή εκτείνεται και στο πρόσθιο τμήμα. Λιποειδή κερατικά ιζήματα, και οζίδια στην ίριδα μπορούν να εμφανισθούν.^{1,4}



Εικόνα 1: φλονοροαγγειογραφία. Φαίνεται η ορώδης εξιδρωματική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και του ΜΕ. Υπάρχει ασάφεια ορώων της θηλής και πολλαπλές μικροστικτές εστίες διαρροής της χρωστικής (Κλινική Οφθαλμολογία, Ν. Στάγκος - Συλλογή Παν/κής Οφθ/κής Κλινικής Γενεύης)

Χρόνιο Στάδιο (ανάρρωση)

Είναι σε αυτή τη φάση, η οποία διαρκεί για μήνες ή ακόμη και χρόνια, που οι ασθενείς θα εμφανίσουν σημεία λόγω αποχρωματισμού που μπορεί να είναι δερματικός ή / και ραγοειδικός. Συνήθως η λεύκη είναι συμμετρική και περιλαμβάνει κυρίως το πρόσωπο, τα βλέφαρα, και τον κορμό. Αποχρωματισμός του χοριοειδή δίνει στον οφθαλμικό βυθό μια εμφάνιση ιδιαίτερης λάμψης (sunset glow), όπου ο χοριοειδής εμφανίζει έντονο πορτοκαλί χρώμα και το οπτικό νεύρο φαίνεται ωχρό. Το σημάδι Sugiura ή λεύκη των βλεφαρικών χειλέων είναι ο πρώτος αποχρωματισμός που μπορεί να συμβεί, συχνά μέσα σε 1 μήνα μετά την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, αυτό το σημείο είναι σπάνιο σε ασθενείς της Νότιας Καλιφόρνιας και έχει αναφερθεί ότι το 85% των Ιαπώνων ασθενών δεν το παρουσιάζουν.

Χρονίως Επαναλαμβανόμενα Επεισόδια

Εκδηλώνεται συνήθως ως επαναλαμβανόμενη, κυρίως πρόσθια κοκκιοματώδης ραγοειδίτιδα (Εικ.3). Φλεγμονές του οπισθίου ημμορίου είναι σπάνιες κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Επιπλοκές, όπως το γλαύκωμα, ο καταρράκτης, η υπαμφιβληστροειδική ίνωση, και ο σχηματισμός νεοαγγειακών μεμβρανών συνήθως



Εικόνα 2: λεύκη στα βλέφαρα, πολίωση (λεύκανση των τριχών), και σημάδι Sugiura. Εμφανίζονται στη χρόνια φάση της νόσου Vogt – Koyanagi – Harada. (Πηγή: wikipedia.org)

αναπτύσσονται σε αυτό το στάδιο. Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των επιπλοκών είναι η διάρκεια της νόσου και ο αριθμός των υποτροπών².



Εικόνα 3: Πρόσθια ραγοειδίτιδα με πολίωση σε ασθενή με νοσο Vogt-Koyanagi-Harada (Πηγή: wikipedia.org)

Διαφορική διάγνωση

Μία διαφορική διάγνωση των οφθαλμικών εκδηλώσεων στη VKH πρέπει να περιλαμβάνουν τη συμπαθητική οφθαλμία, την ιδιοπαθή κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, την οξεία λευχαιμία, το πρωτογενές ενδοφθάλμιο λέμφωμα Β-κυττάρων, το μεταστατικό καρκίνωμα, το ραγοειδικό μελανοκυτταρικό πολλαπλασιασμό που σχετίζεται με συστηματικό καρκίνωμα, χοριοειδικό δίδρωμα, την οπίσθια σκληρίτιδα, την οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδη επιθηλιοπάθεια του μελαγχρόου επιθηλίου (ARMPPE), το σύνδρομο πολλαπλών εφήμερων λευκών κηλίδων, τη

νόσο του Bechet, τη νόσος του Lyme, τη σαρκοειδωση και την καλοήγη λεμφική υπερπλασία του ραγοειδικού χιτώνα. Θα πρέπει να γίνεται εξέταση αίματος και φυσική εξέταση για να αποκλειστεί συστηματική νόσος και κακοήθεια. Συμπαθητική οφθαλμία μπορεί να παρουσιαστεί με πολύ παρόμοια αμφοτερόπλευρη ραγοειδίτιδα, αν και η κοκκιωματώδης φλεγμονή του πρόσθιου τμήματος είναι πιο κοινή σε συμπαθητική οφθαλμία. Σπάνια, εξοφθάλμες εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν δυσακουσία, πολίωση, αλωπεκία, λέυκη μπορούν να συμβούν, ως εκ τούτου, το ιστορικό οφθαλμικής διάτρησης μπορεί να είναι ο μόνος παράγοντας διαφοροποίησης και θα πρέπει να αναζητηθεί συγκεκριμένα. Η σαρκοειδωση πρέπει να αποκλειστεί, επειδή 60 % των ασθενών με οφθαλμική σαρκοειδωση έχουν μια χρόνια κοκκιωματώδη ραγοειδίτιδα, αν και είναι συνήθως πρόσθια, με την οπίσθια ραγοειδίτιδα να συμβαίνει σε 6 % έως 33 % των ασθενών. Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς είναι ασυνήθιστη στη σαρκοειδωση, και τα κλασικά σημάδια της αμφιβληστροειδικής αγγειίτιδας, οι φλεβικές περιχειρίδες και τα ξηδρώματα δίκην σταγόνων λιωμένου κεριού δεν παρατηρούνται στη νόσο VKH^{2,4}. Το χοριοειδικό δίδρωμα μπορεί κλινικά να μιμείται τη νόσο VKH. Αγγειογραφικά, χοριοειδικό δίδρωμα μπορεί να αποκαλύψει πολλαπλές κηλίδες φθορισμού στον αμφιβληστροειδικό χώρο κατά τη διάρκεια της φάσης της ορώδους αποκόλλησης. Το σύνδρομο μπορεί να περιλαμβάνει και τα δύο μάτια, αν και όχι ταυτόχρονα. Σε αντίθεση με τη νόσο VKH, το χοριοειδικό δίδρωμα στερείται ενδοφθάλμιας φλεγμονής. Οπίσθια σκληρίτιδα πλήττει κυρίως τις γυναίκες και είναι συχνά αμφοτερόπλευρη. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν

πόνος, φωτοφοβία, και απώλεια της όρασης, και το υαλοειδές συχνά αποκαλύπτει κύτταρα. Ξηδρωματική αποκόλληση της ωχράς κηλίδας και χοριοειδικές πτυχώσεις μπορούν να σημειωθούν. Συνήθως, οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη συμμετοχή έχουν ιστορικό ρευματοειδούς νόσου. Το υπερηχογράφημα βοηθά στην διαφορική διάγνωση. Η οξεία οπίσθια πολυεστιακή πλακώδης επιθηλιοπάθεια του μελαγχρόου επιθηλίου (APMPPE) μπορεί να συγχυθεί με τη νόσο VKH. Αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν μια ξαφνική απώλεια της όρασης μετά από μια ιογενή συνδρομή, και συνήθως εμπλέκονται και τα δύο μάτια. Πολλαπλές λευκοκίτρινες επίπεδες αλλοιώσεις παρατηρούνται στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου. Υπάρχει ελάχιστη έως μηδενική φλεγμονή του υαλοειδούς, η οποία είναι χρήσιμη στη διαφοροποίηση της APMPPE από τη νόσο VKH^{2,5}.

Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η έγκαιρη και επιθετική θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα καταστείλει την οξεία φλεγμονώδη διαδικασία και θα ελαχιστοποιήσει την ανάπτυξη επιπλοκών που οφείλονται σε ανεξέλεγκτη φλεγμονή. Η υψηλή δόση από του στόματος κορτικοστεροειδών - για παράδειγμα, από του στόματος πρεδνιζόνης 1-2 mg / kg / ημέρα ή 200 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως για 3 ημέρες, που ακολουθείται με από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών υψηλής δόσης με βαθμιαία μείωση της δόσης, σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση - είναι ο στυλοβάτης της θεραπείας στη νόσο VKH. Αυτή η θεραπεία συνήθως απαιτείται για 6 έως 9 μήνες^{1,2,5}. Η χρήση ενδοϋαλοειδικής της τριαμκινολόνης έχει αναφερθεί πρόσφατα να παρέχει βραχυπρόθεσμη βελ-

Πίνακας 2 Immunosuppressive Drugs Used to Treat VKH

| Treat Name | Drug Name | Mechanism | Dose | Possible Side Effects | Monitoring |
|-----------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|---|-------------------------|
| Neoral, Sandimmune, SangCyA | Cyclosporine A (CSA) | Reversible T-cell inhibitor | 2.5 to 5.0 mg/kg/d IV/PO/Topical | Renal dysfunction, tremor, hirsutism, hypertension, gum hyperplasia, hyperuricemia, hyperglycemia, nausea, and vomiting | Creatine, CBC, LFTs, Mg |
| Cytosar | Cyclophosphamide | Alkylating agent, T- and B-cell lymphotoxic | 1 to 5.0 mg/kg/d PO, IV | Myelosuppression, infection, hematuria, hemorrhagic cystitis, malignancy, sterility, and alopecia | CBC, UA |
| Imitrex | Acetazolamide | Purine analog, T- and B-cell lymphotoxic | 1 to 5.0 mg/kg/d PO | Leukopenia, GI upset, hepatitis, renal infection | CBC, chemistry |
| Prograf | Tacrolimus | T-cell inhibitor | 0.1 to 0.3 mg/kg/d PO | Nephrotoxicity, hyperkalemia, hypertension, diabetes, and possible neurotoxicity | CBC, chemistries, Mg |
| Leukeran | Chlorthalidol | Alkylating agent, lymphotoxic | 0.1 mg/kg/d PO | Myelosuppression, infection, sterility, malignancy | CBC |
| CellCept | Mycophenolate Mofetil | IMP dehydrogenase inhibitor, inhibits purine synthesis | 500 mg-1 g PO BID | Diarrhea, nausea, neutropenia, leukopenia, alopecia, renal, and hepatotoxic infection | CBC, chemistry |

Από: Andreoli MC, Foster CS. Vogt - Koyanagi-Harada disease Int. Ophthalmol Clin 2006; 46(2):111-122

τίωση στην οπτική οξύτητα και την αναστροφή των ορωδών αποκολλήσεων του αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου VKH. Η συστηματική φύση της νόσου VKH, η οποία δεν μπορεί να είναι πάντα κλινικά εμφανής, θα πρέπει επίσης να συνυπολογίζεται, και η ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα. Μια πρόσφατη διεθνής μελέτη για τη θεραπεία της νόσου VKH έδειξε ότι η από του στόματος λήψη κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις ήταν εξίσου αποτελεσματική με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, με παρόμοια οπτικά αποτελέσματα στις ομάδες θεραπείας. Η θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες, για να αποφευχθεί η επανεμφάνιση και οι επιπλοκές της χρόνιας φλεγμονής^{2,4}. **Ο πίνακας 2** είναι ένας κατάλογος θεραπευτικών φαρμάκων που περιγράφει τους μηχανισμούς, τις δοσολογίες, τις πιθανές παρενέργειες και τον αναγκαίο έλεγχο για αυτές τις ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο νωρίς θα διαγνωστεί και θα αντιμετωπιστεί σωστά η VKH. Διαταραχές του ακουστικού συστήματος ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία και γενικά αναστρέφονται πλήρως σε 2 έως 3 μήνες, ενώ οι δερματικές βλάβες είναι μόνιμες. Η πρόγνωση για την όραση είναι εξαιρετικά μεταβλητή, αν και γενικά ευνοϊκή. Έχει βρεθεί ότι οι τρεις σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι: η καλή οπτική οξύτητα 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, η ταχεία έναρξη υψηλών δόσεων κορτικο-στεροειδών και η ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, με ενδείξεις ότι οι νεότεροι ασθενείς εμφάνισαν ένα χαμηλότερο ποσοστό οφθαλμικών επιπλοκών^{2,5}.

VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE

K. Chatzicharalampous¹, D. Almaliotis¹, S. Kalampaliki¹, A. Dimitriou², V Karampatakis¹

1. Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki

2. Ophthalmology Department of General Hospital of Kavala

Abstract

Vogt - Koyanagi - Harada (VKH) disease, is an idiopathic autoimmune disease that involves the inflammation of

melanocytes mainly from the eye. This is most common in Asians, Hispanics and residents of the Middle East during the 3rd-4th decade of their lives. Originally it appears as symptoms of viral infection followed by decrease in visual acuity due to bilateral posterior uveitis. There are small serous detachments of the retina and optic nerve edema. Months after the outset, the disease causes skin and choroid discoloration with vitiligo appearance especially on the face. In chronic phase probably there will be repetitive, mainly anterior granulomatous uveitis. Treatment requires rapid and high-dose oral corticosteroids with gradual reduction of the dose according to clinical response but which should continue for at least six months to prevent recurrence and complications.

Key words: autoimmune disease, uveitis, retina detachments, optic nerve edema.

Βιβλιογραφία

1. Andreoli MC, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46(2):111-122.
2. Garcia LA et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in childhood. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48(3):107-117.
3. Yamaki K, Gocho K, Sakuragi S. Pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42(1):13-23.
4. Jap A, Chee S-P. Imaging in the diagnosis and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2012; 52(4):163-172.
5. Rajendram R, Evans M, Rao AN. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45(2):115-134.
6. Russel WR et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:437-442.
7. Mota ALA, Dos Santos AB. Vogt-Koyanagi-Harada disease: multisystemic effects. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5):590-595.
8. Damico MF et al. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72(3):413-420.