



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

TITULO

**ESPECTRO CLÍNICO Y BIOMARCADORES GENÉTICOS DE
SUSCEPTIBILIDAD EN EL SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-
HARADA EN PACIENTES PARAGUAYOS**

Trabajo de tesis para optar por el título de Magister en Enfermedades
Sistémicas y Autoinmunes

Autor: Nelly Colman Mc Leod

Tutor de tesis: Dra. María Teresa Martínez de Filártiga

Año 2019

Agradecimientos

A mis colegas del Departamento de Reumatología y de la Primera Cátedra de Clínica Médica que me brindaron comprensión y acompañamiento durante esta etapa de arduo trabajo

Al personal de enfermería y administrativo del Departamento de Reumatología por la generosa ayuda prestada en todas las ocasiones que precisé

A la Dra. María Teresa Martínez de Filártiga por tutorizar esta tesis y hacer más grato todo el proceso

A mi familia y en especial a mis hijas Pamela y Tamara, por ser mi fortaleza y apoyo incondicional siempre

Resumen

La Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una patología autoinmune multiorgánica que se caracteriza por la afectación ocular que cursa con panuveítis granulomatosa bilateral, frecuentemente asociado a desprendimiento exudativo de retina, y puede además presentarse con compromiso neuroauditivo y dermatológico. Afecta preferentemente a individuos de razas pigmentadas, y mayormente en jóvenes y de mediana edad. Esta enfermedad puede producir secuelas importantes en la visión. Numerosos artículos han reportado la asociación entre VKH y el *HLA II- DR4* y otros alelos del gen *DRB1*.

En Paraguay no existen registros de la prevalencia de esta enfermedad, pero la remisión de estos pacientes por parte de los servicios de Oftalmologías al consultorio de Reumatología se realiza con regularidad. Son objetivos de esta tesis crear el primer registro clínico y la primera cohorte de pacientes con enfermedad de VKH en el Biobanco IMID-PY y determinar biomarcadores genéticos de susceptibilidad en la enfermedad de VKH, específicamente con el genotipado del *HLA DR*.

Metodológicamente con un diseño de casos y controles, se incluyeron 21 pacientes con VKH para la caracterización clínica de la población y para el genotipado *HLA-DR* se reclutaron a 16 de estos pacientes. Los controles sanos incluidos fueron 32, procedentes del Biobanco IMID-PY.

La mayoría de los pacientes pertenecían al género femenino, las formas clínicas de la enfermedad fueron en su gran mayoría equitativa VKH Probable (con compromiso ocular puro) y VKH incompleto (compromiso ocular más síntomas neuro aditivos o cutánea), y sólo 1 caso VKH Completo (con afectación ocular, neuroauditivo y cutánea).

En los resultados del genotipado *HLA DRB1* ningún alelo se asoció de manera estadísticamente significativa a VKH, pero se observó que la mitad de los pacientes presentaban los alelos de los grupos *HLA DR4* o *HLA DR1* o la combinación de ambos.

Se constató que *HLA DR1* estuvo ausente en los controles, y en el análisis resultó estadísticamente significativo ($p:0,04$) de relación con la enfermedad VKH. El alelo específico prevalente en los pacientes fue *HLA DRB1*01:02* (25%) y que estuvo ausente en los controles, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo.

Contenido

Capítulo 1	7
Introducción	7
Capítulo 2	9
Objetivos	9
Objetivos Generales	9
Objetivos Específicos.....	9
Capítulo 3	10
Marco teórico conceptual.....	10
Generalidades	10
Historia	10
Epidemiología.....	11
Patogénesis	12
Influencia genética en la expresión de VKH.....	13
Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos.....	17
Métodos auxiliares del diagnóstico.....	25
Diagnósticos diferenciales.....	26
Tratamiento	26
Complicaciones	27
Pronóstico.....	28
Capítulo 4	30
Diseño Metodológico.....	30
Diseño	30
Población de estudio	30
Casos.....	30
Genotipado HLA DRB1.....	31
Criterios de validación.....	32
Aspectos Éticos.....	32
Análisis estadístico	32
Prueba exacta de Fisher.....	33
Capítulo 4	34
Resultados	34
Caracterización clínica de la cohorte paraguaya con VKH	34
Análisis de HLA DR B1 en pacientes paraguayos con VKH	43
Creación del primer registro clínico y la primera cohorte de VKH	46
Capítulo 5	47

Discusión.....	47
Capítulo 6.....	54
Conclusión.....	54
Bibliografía	56
Anexos	61
Anexo 1: Ficha clínica de recolección de datos	62
Anexo 2: Información del producto LIFECODES para HLA DR B	65
Anexo 3: Consentimiento Informado.....	66
Anexo 4: Genotipado HLA DR	67
Anexo 5: Aprobación por Dirección de Investigación	68
Anexo 6: Aprobación por Comité de Ética	680

Capítulo 1

Introducción

La Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), también denominada síndrome úveomeníngeo, se caracteriza por la afección ocular, donde el hallazgo habitual en la enfermedad establecida es una panuveítis granulomatosa bilateral, que cursa con desprendimiento de retina seroso, edema o hiperemia del disco óptico y puede acompañarse de compromiso del sistema nervioso central, trastornos dermatológicos y auditivos (1).

Es una afección de etiología autoinmune y severa, que afecta preferentemente a personas jóvenes y de mediana edad, conduce a secuelas importantes en la visión en un porcentaje elevado de pacientes, sobre todo si no son tratados oportunamente.

En Paraguay no existen registros de la prevalencia de esta afección, sin embargo, la remisión de estos pacientes al consultorio de Reumatología del Hospital de Clínicas como centro de referencia se realiza con cierta regularidad, en promedio 3 casos nuevos por año según las estadísticas del servicio.

La prevalencia de VKH presenta variaciones geográficas, en general afecta a las razas más pigmentadas, en especial asiáticos, árabes, indios americanos y también se cita a hispanos (2), por ejemplo en EE. UU. constituye 1-4 % de todas las uveítis y en Japón del 6,7 al 9,2 %. Se calcula que el 25 % de las personas afectadas por esta enfermedad son ciegas legales; 25 % quedan con baja visión y 50 % con una buena agudeza visual mayor de 20/50 (3).

Considerando que no se cuentan con estudios epidemiológicos de esta enfermedad en Paraguay, es de suma importancia analizar las características genéticas y clínicas en los

pacientes de nuestra población, esto permitirá establecer los mejores protocolos de manejo diagnóstico y terapéutico adecuados a nuestra realidad social, así también promover la formación de equipos de trabajo multidisciplinario para ofrecer las mejores opciones a los pacientes que cursan esta grave enfermedad con gran repercusión en la calidad de vida.

El diagnóstico de VKH es fundamentalmente clínico; pero en pacientes sin afectaciones extraoculares, la angiografía fluoresceínica y con indocianina, la tomografía de coherencia óptica (OCT), la punción lumbar y la ultrasonografía, pueden ser usadas como pruebas confirmatorias (3).

Se han identificado varios factores de riesgo para VKH, incluyen la pigmentación oscura de la piel, las razas oriental, hispana y negra, sexo femenino, edades entre 20 y 50 años. Numerosos artículos han reportado la asociación entre VKH y los genotipos del locus *HLA-DRB1*(4).

Capítulo 2

Objetivos

Objetivos Generales

1. Describir el espectro clínico y determinar biomarcadores genéticos de susceptibilidad en la Enfermedad de VKH.
2. Crear el primer registro clínico y la primera cohorte de pacientes con Enfermedad de VKH en el Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas Paraguay (IMID-PY).

Objetivos Específicos

1. Reclutar pacientes con diagnóstico de VKH de todo el país por remisión de servicios oftalmológicos a través de un consultorio exclusivo de Enfermedades Oculares Autoinmunes en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas.
2. Describir las características demográficas de los pacientes paraguayos de raza hispana con síndrome de VKH.
3. Identificar las formas clínicas habituales del VKH en esta población.
4. Determinar la asociación genética de los alelos de HLA de clase II haplotipo DR con la enfermedad de VKH.
5. Recolectar las muestras de sangre de pacientes con VKH y almacenarlas en el Biobanco IMID-PY.

Capítulo 3

Marco teórico conceptual

Generalidades

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una patología de origen autoinmune, también denominada síndrome úveomeníngeo, se considera un desorden de tipo multiorgánico, que afecta particularmente a los ojos, pudiendo además comprometer al sistema nervioso central, la audición y la piel (2,5). El compromiso ocular consiste habitualmente en una panuveítis crónica granulomatosa bilateral, en la que debe descartarse antecedentes cercanos de traumatismo o cirugía ocular que pudieran desencadenar el cuadro (5,6).

La enfermedad de VKH ocurre comúnmente en personas de razas pigmentadas y la teoría más aceptada sobre su origen es la de una reacción autoinmune mediada por células T contra los melanocitos (2). El curso de la enfermedad habitualmente implica cuatro fases: prodrómica, uveítica aguda, convaleciente y crónica recurrente (2,5).

Los desencadenantes de esta enfermedad son desconocidos hasta el momento, pero los datos señalan que en la patogenia existe una importante relación con factores genéticos (7).

Historia

Inicialmente la enfermedad de VKH había sido reconocida como dos patologías diferentes, por un lado, fue descrita primeramente la enfermedad de Vogt Koyanagi con las manifestaciones de uveítis anterior severa, alopecia, poliosis, vitíligo cutáneo y perilimbal y disacusia. Por otro lado, la enfermedad de Harada con el compromiso ocular de tipo uveítis exudativa asociada a pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (8).

Babel en 1932, fue quién sugirió que se trataba de una misma entidad, por lo que la denominó Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (8).

Epidemiología

Esta enfermedad como se mencionó posee predilección por las razas pigmentadas, su frecuencia varía en las distintas poblaciones, pero son más prevalentes en asiáticos, árabes, hispanos (mestizos) e indios americanos. En países asiáticos como Japón se presenta una alta frecuencia de esta patología, donde representa la tercera causa de uveítis, 6 a 8% de todos los casos (9); en Arabia Saudita, VKH se considera una causa común de uveítis (6); en Brasil constituye 4 a 8 % de todas las uveítis (9). En Singapur, fue la causa más común de panuveítis (32.8%) en el registro del Centro Nacional del Ojo de Singapur (SNEC), que implicó el 7.2% de todos los casos de uveítis en el periodo 1997–2001 (10).

Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, aunque tampoco se observa una predilección muy marcada (8); por ejemplo en China, Yang P. et al, en un registro realizado con 410 pacientes, 52% correspondían al sexo masculino y 48% femenino, con una relación 1:1 (11), otro estudio similar también en China con 637 pacientes, 53% eran masculinos (12). En la India, Abu et al., reportó en una población de 89 pacientes, que 57% correspondían al género femenino (13), por otro lado Sakata et al., en Brasil, informó una brecha más amplia en la que de 29 pacientes 93% fueron del género femenino (14).

En relación a la edad de presentación de la enfermedad, se describe que el rango etario habitual es de 20 a 50 años, pero puede afectar a todas las edades desde niños hasta adultos de la tercera edad (4).

Patogénesis

La causa exacta de la enfermedad por la que se origina la enfermedad de VKH aún sigue oculta, pero estudios inmunológicos proponen como principal mecanismo un proceso liderado por células T dirigido contra diferentes antígenos asociados a los melanocitos, como la tirosina y otras proteínas afines con la tirosina, que se acoplan al péptido codificado por el gen *HLA DRB1*0405* (15).

Los genes del sistema HLA son muy polimórficos, es decir que se expresan en muchas diferentes formas en los humanos, desempeñan un papel sumamente importante en el reconocimiento del sistema inmune. El HLA DR es una molécula receptora de la superficie celular que pertenece al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase II y que exhibe los antígenos peptídicos elaborados por el gen *HLA DRB1*, cuando el sistema inmune no reconoce estos antígenos como propios sino como extraños desencadena la respuesta inmune de rechazo. En los pacientes con VKH se ha reportado que los epítomos de los melanocitos están sensibilizados, y aquellos que poseen *HLA DRB1*0405* reconocen un abanico más amplio de péptidos derivados de los melanocitos (4).

A nivel ocular el proceso inflamatorio en VKH se da inicio en el estroma coroideo con una coroiditis estromal primaria y sucesivamente va extendiéndose hacia la retina, el nervio óptico y cuerpo vítreo (16), por este motivo en una etapa muy temprana de la enfermedad la coroiditis localizada no ocasiona cambios detectables en la retina, como la acumulación de líquido subretinal o el desprendimiento de retina propiamente (16). A medida que progresa la enfermedad aguda inicial, la coroiditis granulomatosa se acompaña de desprendimiento exudativo de retina y de hiperemia e inflamación del disco óptico, posteriormente evoluciona afectando al segmento anterior con la consecuente uveítis anterior granulomatosa, que en la

etapa crónica se torna recurrente, especialmente si no fue tratada oportunamente en las etapa temprana (17).

El antígeno 1 del melanoma (MART-1) que también se aprecia en los melanocitos normales y en la retina, puede ser reconocido por algunos clones de células T citotóxicas del líquido intraocular de los pacientes con VKH que presentan positividad para HLA-A2 y se ha sugerido como el objetivo autoinmune en esta entidad, pero tampoco puede excluirse el hecho de que esta respuesta sea sólo secundaria a la lesión del tejido ocular (9).

Influencia genética en la expresión de VKH

El Sistema HLA (Antígeno Leucocitario Humano) clase II forma parte del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que codifica proteínas que forman las cadenas polipeptídicas α y β de una molécula del HLA II madura. Estas moléculas desempeñan funciones importantes en el sistema inmune para el reconocimiento de los antígenos propios de los extraños. Múltiples genes de clase II, se encuentran agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, DQ y -DP. Cada una de estas subregiones posee un locus alfa (A) y uno beta (B) que son funcionales. De este modo, los genes *DRA* y *DRB* codifican la molécula de HLA-DR; los genes *DQA* y *DQB* codifican moléculas de HLA-DQ y los genes *DPA* y *DPB* codifican las moléculas de HLA-DP (18).

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), se localizan en la superficie de todas las células e interaccionan con los leucocitos, por ese motivo el HLA posee un rol significativo en el sistema inmune, y en la génesis de enfermedades autoinmunes (4).

Los factores genéticos también desempeñan un papel importante en la expresión de VKH, esto ha quedado en evidencia ante la alta tasa de la enfermedad en determinadas

poblaciones como la de los japoneses, chinos, indios americanos, hispanos, indios asiáticos y descendientes provenientes de Oriente Medio, asimismo se desataca que es poco frecuente VKH en poblaciones caucásicas o de raza negra (1,7,19)

En los pacientes con VKH se han investigado los polimorfismos de HLA y otros genes relacionados con la respuesta inmune (7), encontrándose una fuerte asociación con genes HLA de Clase II, como el *DR1* y *DR4*, principalmente con el alelo *DRB1*04:05* en diversas poblaciones (7,8).

En la década de los 80, Ohno et al., habían informado que VKH estaba estrechamente asociada con los antígenos *HLA-DR4* y *DR53* por la tipificación serológica de HLA en pacientes japoneses con VKH (20), esta misma asociación se confirmó en pacientes chinos con VKH de Han (1991). En 1994, este mismo grupo encabezado ahora por Yumiko Shindo, procedió a la tipificación de *HLA-DRB1* en 40 pacientes con la enfermedad de VKH por PCR-RFLP, hasta ese momento no se había investigado el genotipo preciso de *HLA-DR* y constituyó el primer hallazgo de una fuerte asociación de la enfermedad con los alelos *DRB1*0405* y *DRB1*0410* (20). El alelo *DRB1*0405* estuvo presente en el 95% de los pacientes, y solo 18% en los controles, mientras que *DRB1*0410* en el 7,5% de los pacientes, pero ausente en los controles. Llamativamente todos los pacientes con VKH que no tenían *DRB1*0405* presentaban *DRB1*0410* (20).

Weisz et al (21), en 1995 publicaron el hallazgo de una fuerte asociación de *HLA-DR1* y *DR4* en 25 pacientes hispánicos con VKH del Sur de California. Con la utilización de técnicas serológicas detectaron la presencia de estos antígenos en 84% de estos pacientes, esta relación era aún más importante con *HLA-DR1*, todo esto sugería una predisposición inmunogénica y la posibilidad de estar implicado en la patogénesis de VKH un epítipo común compartido por *DR1* y *DR4* (21,22). Arellanes-García et al, (1998) en un estudio similar realizado en 48

pacientes mestizos mexicanos, determinaron una asociación más fuerte con *HLA-DR4* pero también una constataron una proporción de pacientes con *DR1*, contrario a los hallazgos de Weisz. La gran proporción de pacientes mexicanos con VKH con presencia de *HLA DR4* , y también con *DR1* aunque menos significativo que el primero, señalan una probable secuencia común compartida en la tercera región hipervariable de los genes *DRB1* necesaria para la expresión de esta enfermedad (23).

Goldberg et al., en 1998 (9) procedieron a la tipificación de HLA en 37 pacientes con VKH en Brasil. Este grupo llega a la conclusión de que la susceptibilidad preponderante a la enfermedad de VKH sigue asociada a HLA clase II. Los resultados demostraron que la mayoría de los pacientes poseían *DR4* (54,1%), a su vez varios pacientes presentaban positividad para HLA-*DR1* en ausencia de *DR4* y tres pacientes fueron positivos para *DQ4* y negativos para *DR4* y *DR1*. El principal resultado de este estudio fue el aumento significativo del alelo HLA-*DRB1*0405*. El desarrollo de la enfermedad de VKH estaría asociada a factores genéticos y ambientales adicionalmente, lo que explicaría que en esta serie de pacientes las moléculas HLA no hayan influido en la gravedad o el pronóstico de la enfermedad. La progresión hacia la enfermedad en la artritis reumatoide o en VKH tendría relación con factores genéticos y ambientales adicionales, eso explicaría el motivo por el cual en esta muestra la presencia de moléculas específicas de HLA no influyó en la gravedad o el pronóstico de la enfermedad de VKH (9).

En el año 2004 Levinson et al. (22), estudiaron los alelos *DRB1* y *DQB1* en 29 pacientes mestizos del sur de California. Pudieron identificar la asociación de *HLA-DRB1*04* con VKH en esta población, confiriéndole un riesgo moderado. Hubo mayor frecuencia de combinación de los alelos *HLA-DRB1*01* y *HLA-DRB1*04*, pero fue debido al aumento de *DRB1*04*. La asociación con *HLA-DRB1*0410* no presentó significancia estadística luego de la corrección

de Bonferroni, sin embargo, ningún individuo de los grupos control tuvo ese alelo. Asimismo podría haber un rol de *HLA-DQ* en la patogénesis de VKH, los alelos *HLA-DQB1*03* o *HLA-DQB1*05* estuvieron presentes en todos los pacientes, excepto uno, pero este único paciente tenía el alelo *HLA-DQB1*04*, que había sido asociado con la enfermedad VKH asiáticos (22)

En los pacientes mestizos con VKH al igual que en pacientes con artritis reumatoide, las moléculas *HLA-DR1* y *HLA-DR4* están asociadas con la enfermedad y comparten la secuencia de aminoácidos: glutamina, arginina, arginina, alanina en las posiciones 70 a 73 del *HLA-DR* (22).

Sakata et al, en un estudio con 29 pacientes brasileños que evaluó primariamente la alta tasa de recurrencia de enfermedad VKH, se constató en esta población que el alelo *HLA DRB1*0405* fue el predominante entre los *HLA DRB1*04* (36 % vs 4,8 %) (14).

En Arabia Saudita, Alia Iqniebi et al (2009), han llevado a cabo un estudio de casos controles, para tipificación de HLA DRB1 en 30 pacientes con VKH, con formas clínicas de presentación completa e incompleta, este grupo encontró que el alelo *HLA DRB1*0405* estaba positivamente asociado con VKH en la población saudita ($p=0.01$), sin embargo, no encontraron diferencias entre las formas clínicas. Otro hallazgo de este estudio fue que en el grupo control los alelos *HLA DRB1*0301* y **0403* eran más altos que en el grupo de pacientes con VKH, aunque la asociación resultó estadísticamente insignificante, esto indica un posible papel protector de estos dos alelos contra la enfermedad (6).

Aláez, et al (2011) (7), han realizado un estudio de casos controles en mexicanos mestizos, incluyeron 76 pacientes con VKH, donde demostraron que los genes HLA DR/DQ son factores genéticos que contribuyen de manera importante a la expresión de VKH. Uno de los hallazgos más significativos de este grupo es que dos alelos específicos *DRB1*04* están involucrados en la susceptibilidad a VKH, *DRB1*0404* y **0405*. El análisis de estratificación

de género mostró que estos alelos se asociaron solo con el sexo femenino. En este estudio también se identificó un incremento significativo de *DQB1*0302* en el grupo de pacientes, sin embargo se consideró que el gen *DRB1** es el verdadero responsable de susceptibilidad para VKH, porque al igual que en poblaciones japonesas *DRB1*0404* está relacionado principalmente con *DQB1*(04)01* y también confiere susceptibilidad a VKH (7).

La enfermedad de VKH es una de las causas más comunes de uveítis en Asia, alcanzando un tercio de todas las panuveítis (15).

Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos

La enfermedad de VKH clásicamente inicia en la fase prodrómica con síntomas neuroauditivos, seguida de la fase uveítica aguda y por último da origen a las manifestaciones crónicas (oculares y tegumentarias) (6,16). Sin embargo no es raro que los pacientes se presenten solo con el compromiso ocular, sin los componentes neuroauditivos (16,24).

El retraso en el diagnóstico o en la instalación del tratamiento propicia mayores riesgos de cronicidad, complicaciones y discapacidad visual (16,24,25). Es de suma importancia por ese motivo reconocer las características distintivas de VKH en la fase temprana del compromiso ocular (16).

Sugiura, en 1978 fue el primero en proponer un conjunto de criterios diagnóstico: inflamación ocular bilateral, comprometiendo particularmente el segmento posterior, junto con hallazgos típicos en la angiografía con fluoresceína y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), si bien estos criterios resultaron muy útiles para delinear la enfermedad, no son sensibles para detectar la enfermedad aguda, sobre todo por requerir análisis del LCR, lo cual resultaba complicado de realizar en muchos países (16).

Posteriormente en 1980, la Sociedad Americana de Uveítis (AUS) redefinió los criterios, describiendo con más detalle la uveítis posterior y agregando los signos neuroauditivos, el estudio de LCR dejó de ser requisito, pero formaba parte de los signos neuroauditivos. Debido a que las manifestaciones oculares de la Oftalmía simpática son indistinguibles de VKH, se agregó como requisito la ausencia de antecedente de trauma o cirugía ocular (16), quedando los criterios de la siguiente forma (1): iridociclitis crónica bilateral; uveítis posterior con desprendimiento de retina exudativo, o indicios de formas frustradas de desprendimiento de retina (hiperemia o edema de disco óptico, edema macular subretiniano) o imágenes *Sunset Glow* en el fondo de ojo; síntomas o signos neurológicos y auditivos tinnitus, rigidez del cuello, afectación de nervios craneales o del SNC, o pleocitosis en el LCR; y sumados los hallazgos tegumentarios, como alopecia, poliosis o vitíligo.

Estos criterios establecidos por la AUS permanecieron por casi 2 décadas. Read y Rao, oftalmólogos de mucha experiencia, en 1999 evaluaron estos criterios, aplicándolos a pacientes individuales en un estudio retrospectivo de 71 pacientes del Sur de California con diagnóstico previo de VKH. El nivel de acuerdo con el diagnóstico tuvo variaciones que fueron del 56%, 48% y 58% dependiendo según se encontrara el paciente en la etapa aguda, subaguda o crónica; ésta falta de sensibilidad se produjo probablemente porque para la AUS la uveítis debe ser crónica granulomatosa, si el paciente se encuentra en la etapa aguda precoz puede no poseer aún estas características (1,26), además las manifestaciones cutáneas son síntomas tardíos que corresponden a la etapa crónica. Por todo esto, los criterios de la AUS no resultaron útiles para la realización de estudios prospectivos.

En octubre de 1999 se realizó el Primer Taller Internacional del Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (1), con el objetivo de alentar y desarrollar trabajos de investigación en forma colaborativa, patrocinados por Instituto Stein Eye y la Universidad Médica de Tokio.

Los nuevos criterios diagnósticos establecidos en este taller (ver tabla 1) se basaron en los conceptos que ya habían sido reconocidos primeramente por Babel (1932);

- La enfermedad VKH es una entidad única que presenta manifestaciones clínicas muy diferentes según la etapa en la que evalúe al paciente
- Los pacientes manifiestan síntomas auditivos (tinnitus, hipoacusia) y neurológicos (cefalea y meningismo grave) poco después del inicio del cuadro
- Seguidos a los síntomas de la etapa prodrómica aparece la afectación ocular bilateral, con disminución de la visión, donde se constatan desprendimientos de retina exudativos e hiperemia del disco óptico
- Si un paciente es examinado luego de meses o años del episodio inicial, presentará uveítis anterior y las posibles manifestaciones de hipopigmentación cutánea (vitíligo, poliosis) y ocular (sunset glow)

Esto criterios están diseñados para clasificar la enfermedad como Definida o Probable. La categoría Enfermedad Definida se subdivide a su vez en las formas Completa e Incompleta, en la primera se encuentran las manifestaciones oculares, neuroauditivas y tegumentarias, y en la incompleta sumada a las manifestaciones oculares se constatan solo las neuroauditivas o las tegumentarias (1).

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease
Complete Vogt-Koyanagi-Harada disease (criteria 1 to 5 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis.
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities.
3. Bilateral ocular involvement (a or b must be met, depending on the stage of disease when the patient is examined).
a. Early manifestations of disease.
(1) There must be evidence of a diffuse choroiditis (with or without anterior uveitis, vitreous inflammatory reaction, or optic disk hyperemia), which may manifest as one of the following:
(a) Focal areas of subretinal fluid, or
(b) Bullous serous retinal detachments.
(2) With equivocal fundus findings; both of the following must be present as well:
(a) Focal areas of delay in choroidal perfusion, multifocal areas of pinpoint leakage, large placoid areas of hyperfluorescence, pooling within subretinal fluid, and optic nerve staining (listed in order of sequential appearance) by fluorescein angiography, and
(b) Diffuse choroidal thickening, without evidence of posterior scleritis by ultrasonography.
b. Late manifestations of disease.
(1) History suggestive of prior presence of findings from 3a, and either both (2) and (3) below, or multiple signs from (3):
(2) Ocular depigmentation (either of the following manifestations is sufficient):
(a) Sunset glow fundus, or
(b) Sugiura sign.
(3) Other ocular signs:
(a) Nummular chorioretinal depigmented scars, or
(b) Retinal pigment epithelium clumping and/or migration, or
(c) Recurrent or chronic anterior uveitis.
4. Neurological/auditory findings (may have resolved by time of examination).
a. Meningismus (malaise, fever, headache, nausea, abdominal pain, stiffness of the neck and back, or a combination of these factors; headache alone is not sufficient to meet definition of meningismus, however), or
b. Tinnitus, or
c. Cerebrospinal fluid pleocytosis.
5. Integumentary finding (<i>not</i> preceding onset of central nervous system or ocular disease).
a. Alopecia, or
b. Poliosis, or
c. Vitiligo.
Incomplete Vogt-Koyanagi-Harada disease (criteria 1 to 3 and either 4 or 5 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis, and
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities, and
3. Bilateral ocular involvement.
4. Neurologic/auditory findings; as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above, or
5. Integumentary findings; as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above.
Probable Vogt-Koyanagi-Harada disease (isolated ocular disease; criteria 1 to 3 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis.
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities.
3. Bilateral ocular involvement as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above.

Tabla 1: Criterios Diagnósticos de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. Nota. Fuente: Read, R. 2001. *Tabla de Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. Recuperado del American Journal of Ophthalmology.*

Son requisitos absolutos para estos criterios revisados: la ausencia de antecedente de trauma ocular, el compromiso ocular bilateral y haberse descartado clínica y laboratorialmente otras patologías diferentes a VKH (1). La limitación que poseen estos criterios revisados es no ofrecen un diagnóstico definitivo para un pacientes sin compromiso extraocular (12).

Se ha reportado que VKH presenta variadas manifestaciones clínicas según los diferentes grupos étnicos, así por ejemplo en los japoneses la disacusia sobreviene en un 70 a 80 %, la poliosis o alopecia en 60% y vitíligo en 25% , mientras que en la serie de pacientes provenientes de San Francisco la disacusia estuvo en 8%, poliosis 25% y alopecia 8% (19). Sin embargo, se sabe que VKH es una enfermedad que evoluciona por fases, lo que significa que finalmente estas diferencias en las manifestaciones clínicas probablemente solo reflejen el estadio de la enfermedad en que fue remitida (19).

En pacientes hispánicos del sur de California el 100% de los pacientes presentó uveítis bilateral, y en el 90% de los casos estuvo asociadas a desprendimiento de retina, un caso de edema de disco óptico, en la misma serie pero solo de los 11 pacientes en etapa aguda 6 (55%) manifestó meningismo, la anormalidades auditivas no llegaron al 30% en esta etapa (19), a diferencia de los descrito para series japonesas donde las anormalidades auditivas alcanzan hasta un 75% (19).

En la etapa crónica el compromiso auditivo solo se describió en 11% de los pacientes (19). Aunque en pacientes mexicanos la enfermedad es clínicamente similar a la de pacientes en otras series, la alopecia y el dolor de cabeza se observan con mayor frecuencia (7).

En un publicación de pacientes del norte de China (Peizeng Yang et al, 2018), las manifestaciones extraoculares se observaron en 88% de 634 pacientes, más frecuentes fueron la afectación neurológica (53%), seguida de poliosis (35,8%), tinnitus (35,5%), alopecia (35,2%), vitíligo 15 (15%) (12).

El compromiso ocular unilateral de VKH es sumamente raro, por lo cual debe evaluarse meticulosamente el ojo asimétrico, dado que puede darse un compromiso más tardío del mismo, utilizar métodos auxiliares para valorar la existencia de una coroiditis difusa, que es el proceso fisiopatológico inicial de la enfermedad, incluso si solo se constata un engrosamiento coroideo en la angiografía con fluoresceína se puede hablar de compromiso oftálmico por VKH (1). En algunos pacientes la inflamación del disco óptico es la primera manifestación, incluso antes que el desprendimiento de retina (16).

En el compromiso neurológico el proceso inflamatorio afecta las meninges, produciendo un cuadro de meningismo, consistente en: malestar general, fiebre, náuseas, vómitos, cefalea y rigidez de cuello o espalda, algunos de estos síntomas o varios en combinación. La sola presencia de cefalea es insuficiente para hablar de meningismo (1).

El tinnitus es un síntoma poco frecuente asociado a uveítis, por lo cual la sola presencia de este síntoma ya constituye compromiso neurológico auditivo. En ausencia de meningismo o tinnitus es necesario realizar la punción lumbar para buscar pleocitosis del LCR (1).

Los signos tegumentarios despigmentación cutánea (vitiligo), poliosis o alopecia son probablemente los signos más variables de VKH, estos deben presentarse posterior a la uveítis en ningún caso precederla para considerarlos como parte de la enfermedad (1)

En el 2019 se publicó una editorial hecha por varios referentes internacionales en uveítis y VKH en la cual afirman que “Los criterios diagnósticos revisados para la enfermedad de VKH no mejoran el manejo de la enfermedad ”(16), esto con base en los siguientes puntos: a) No diferencias claramente la enfermedad inicial de la forma crónica, b) la subdivisión en tres grupos que tienen muy poca relevancia clínica y C) no considerar los métodos auxiliares del diagnóstico altamente sensibles como IGGA, SD-OCT, EDI-OCT y OCT de barrido.

Cada vez existe más evidencia que es de suma importancia diferenciar la etapa en la que se encuentra la enfermedad, dado que una enfermedad ocular de reciente inicio es potencialmente curable, independientemente de que existan o no síntomas neuroauditivos (16). Si el paciente se trata adecuadamente en la enfermedad de inicio, con corticosteroides e inmunosupresores no llegará a desarrollar las manifestaciones de la etapa crónica. Por otro lado, la enfermedad en etapa crónica, que se asocia con signos oculares crónicos y manifestaciones tegumentarias, es el resultado de un retraso o un tratamiento insuficiente de enfermedad inicial (16,25).

La enfermedad crónica, va acompañada de signos oculares crónicos y manifestaciones integumentarias que resultan del retraso o insuficiencia tratamiento de la enfermedad de aguda en su inicio. En la fase crónica de la enfermedad, los signos y síntomas de la fase aguda ya no están presentes, el curso clínico es diferente, es más vulnerable a las recurrencias y más resistente al tratamiento (27).

La categorización de la enfermedad de VKH en las formas: Completa, Incompleta y Probable, presenta limitaciones tanto clínicas, terapéuticas como pronósticas. El diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de la enfermedad de inicio cambia el curso clínico de VKH, entonces un paciente tratado adecuadamente no desarrollaría las alteraciones tegumentarias, por lo tanto no sería forma completa (16).

Peizeng Yang et al (2018) han publicado los Criterios desarrollados de VKH, que se enfoca solo en los hallazgos oculares, y no considera las manifestaciones extraoculares ni los datos del LCR, sus resultados muestran que la presencia de desprendimiento de retina y las alteraciones pigmentarias en sunset glow son altamente específicas para el diagnóstico de VKH independientemente de la raza o etnia del paciente, esto coincide con hallazgos previos de Rao et al. (12). Estos hallazgos proponen para los criterios diagnósticos:

Yang (2018)

"Enfermedad de VKH en fase temprana: 1. Signos de coroiditis difusa y desprendimiento de retina exudativo 2. Desprendimiento de retina seroso en la ecografía OCT o B-scan 3. Engrosamiento coroideo en EDI-OCTb 4. Tinción punteada temprana y acumulación de tinte subretiniano tardío en FFA 5. Hiperfluorescencia del disco óptico en la Angiografía Fluorescente del fondo", (p.6)

"Enfermedad de VKH de fase tardía 1. Signos de fondo claro de puesta de sol o de agrupamiento / migración del epitelio pigmentario de la retina 2. Signos de uveítis anterior granulomatosa recurrente bilateral 3. Signos de nódulos de Dalen-Fuchs o atrofia coriorretiniana multifocal 4. Defectos de ventana / fluorescencia carcomida en polillas en la Angiografía fluorescente 5. Historia previa de hallazgos característicos correspondientes al diagnóstico de enfermedad de VKH en fase temprana", (p.6)

Se requieren de más estudios para valorar si estos criterios que proponen Yang y colaboradores son aplicables a otras etnias o razas (12).

Un estudio realizado por Yang et al, en el 2007, el cual incluyó 400 pacientes chinos con VKH, clasificó a los afectados en 3 grupos, el grupo correspondía a los diagnosticados antes de las 2 semanas de inicio de los síntomas, en el grupo aquellos diagnosticados entre las dos semanas y los 2 meses, y por último el grupo 3 donde ingresaban los diagnosticados después de los meses (11). En esta población la afectación simultánea de ambos ojos ocurrió

en el 77,6%, en el resto de los pacientes, el tiempo transcurrido para que se comprometiera el ojo contralateral fue en el rango de 1 a 15 días, pero la mayoría estuvo entre 1 a 7 días (11).

Métodos auxiliares del diagnóstico

Los métodos auxiliares del diagnóstico en VKH, específicamente las modalidades de imagen son de suma importancia, en particular Angiografía con Indocianina verde (ICGA) y en menor medida Tomografía de Coherencia Óptica con imágenes de profundidad mejorada (EDI-OCT) porque proporcionan información detallada y muy sensible sobre la coroiditis, que es el proceso fisiopatológico principal de esta enfermedad (16).

Varios estudios informan que los hallazgos de VKH con ICGA llegan al 100%, por lo cual deberían incluirse en los criterios diagnósticos. En la enfermedad muy temprana la coroides inflamada puede no producir aún los signos y síntomas clásicos en la retina, como el desprendimiento exudativo, sin embargo ya puede ser identificada con ICGA y con EDI-OCT (16). Con estas técnicas tan sensibles se puede afirmar que no existe VKH unilateral, porque se detecta la forma temprana de inflamación del ojo supuestamente no afectado.

OCT es otra modalidad de imagen muy útil para el diagnóstico temprano, tanto con el EDI-OCT como el OCT de barrido, se puede detectar el engrosamiento coroideo y el potencial líquido subretiniano no visualizado aun clínicamente (16).

La utilización de estas modalidades diagnósticas permitirá un diagnóstico más temprano de la enfermedad de VKH y por lo tanto la instalación de un tratamiento más precoz,

lo que dará como resultado mejorar el pronóstico y evitar la progresión a etapas crónicas de la enfermedad (16).

La enfermedad se presenta con afectación ocular bilateral sola (probable) VKH o afectación ocular bilateral y sistema nervioso central (SNC) y afectación integumentaria (completa) VKH o con afectación del SNC o integumentario (incompleta) VKH (1,6).

Diagnósticos diferenciales

Las características de la enfermedad VKH pueden encontrarse en otras entidades además de la oftalmía simpática, como en la sarcoidosis, uveítis sifilítica, uveítis tuberculosa, la escleritis posterior, la enfermedad de Lyme, linfoma intraocular, el síndrome de derrame uveal y la coroideopatía serosa central

Tratamiento

El tratamiento de VKH se enfoca en disminuir de manera efectiva y rápida la inflamación ocular, está basado hasta el momento en el uso de corticosteroides a altas dosis, eso puede en forma de bolos IV de Metilprednisolona 1g/día por 3 a 5 días, o por vía oral en dosis igual o superiores a 1mg/kg/día, con una reducción gradual de la dosis, mínimamente por 6 meses (28)

En la enfermedad de VKH se ha empezado a hablar del concepto de ventana de terapéutica. Una ventana de oportunidad se refiere a un breve intervalo de tiempo, en el cual una acción adecuada logrará o asegurará el éxito, una vez transcurrido este período, la ventana se cierra y el resultado esperado ya no se puede lograr. (17). Siguiendo esta misma línea,

realizando una intervención terapéutica oportuna y precoz en VKH, se puede modificar de manera sustancial los cambios inflamatorios en la enfermedad ocular.(17)

La enfermedad ocular en la fase aguda se desarrolla a partir de la inflamación en el estroma coroideo, es decir una coroiditis que posteriormente se propaga a las estructuras vecinas. Esta etapa temprana de coroiditis representa la ventana de oportunidad terapéutica, durante la cual, con una intervención terapéutica apropiada se evitara el progreso hacia la cronicidad (latente o recurrente), donde además se vuelve más resistente al tratamiento (27)

Concha del Río et al (2018) ha realizado un estudio con un total de 16 pacientes, comparando los tratados solo con corticoides vs. los tratados con la adición de inmunosupresores (azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida) evaluando los resultados funcionales anatómicos, la agudeza visual final y las recurrencias. Como conclusión la adición de inmunodepresores no cambió la AV final al igual que las complicaciones, sin embargo disminuyeron las recurrencias y se logró ahorrar corticoides (28).

Chee et al (2006) reportaron que dos tercios de los pacientes con presentación aguda y tratados con dosis altas de corticoides de igual forma progresaron a la enfermedad crónica, notaron que esto ocurría en particular si la enfermedad inicial era más severa. Sugieren que este tipo de pacientes con inflamación más grave pueden requerir dosis más altas de corticoides (10).

Complicaciones

En la enfermedad de VKH se han reconocido las complicaciones que ponen riesgo la visión especialmente en la fase crónica recurrente, entre estas se encuentran cataratas, fibrosis subretiniana, glaucoma y membranas neovasculares (1,27,29).

Pronóstico

Varios factores han sido atribuidos como responsables de la progresión de la enfermedad aguda hacia la cronicidad. Entre estos se mencionan en algunos trabajos el régimen de tratamiento, la edad, la agudeza visual (AV) al inicio de la enfermedad, la AV posterior al tratamiento, la extensión del desprendimiento de retina (14)

La tasa de progresión de VKH hacia la enfermedad crónica ha sido reportada de forma variable, así Rubsamen y Gass en 43%, Chee et al 66 % y Tugal-Tutkun et al en 95% (14)

Se sabe que el uso de corticosteroides sistémicos previene el desarrollo de complicaciones oculares y la frecuencia de despigmentación en los ojos y otros órganos que contienen melanocitos (19)

Ohno et al (1977) ya había sugerido que la administración tede corticoides previene las complicaciones oculares y el desarrollo del espectro completo de la enfermedad

Alta tasa de recidiva de VKH en pacientes tratados de manera temprana con altas dosis de corticosteroides en pacientes brasileños. Sakata 2015 En esta cohorte brasileña se demostró que el adecuado tratamiento en forma temprana no siempre presenta mejor pronóstico (7)

Este estudio reconoció 3 patrones evolutivos: la resolución del cuadro agudo sin recurrencias posterior a la resolución del cuadro agudo, crónica recurrente caracterizada por los cuadros inflamatorios a repetición y por último la crónica recurrente con fibrosis subretinal (7). Se ha visto que 79 % progresó a la enfermedad crónica recurrente, a pesar de haber recibido corticoides a dosis altas dentro del mes de inicio del cuadro. El descenso de los corticoides se realizó gradualmente, disminuyendo 0.1 mg/kp/ mes. Tuvieron peor pronóstico aquellos

pacientes con periodo más largo para lograr mejoría de la AV, aquellos con más complicaciones oculares y los que requirieron inmunosupresores (7).

Capítulo 4

Diseño Metodológico

Diseño

Estudio de casos y controles, de susceptibilidad genética para VKH

Población de estudio

Casos.

Se incluyeron los pacientes con VKH que recurrieron al consultorio de Enfermedades Oculares Autoinmunes y al consultorio general de enfermedades reumáticas, ambos del Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas por remisión de servicios de oftalmología, desde enero del 2010 hasta julio del 2019.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes paraguayos de raza hispana (mestiza), mayores de 18 años, con VKH confirmada por los criterios diagnósticos revisados del Comité Internacional de Nomenclatura (Read 2001), que los agrupa en 3 categorías: VKH completo, VKH incompleto y VKH probable, según los componentes clínicos presentes en el paciente.

Se realizó el registro clínico de los pacientes con VKH, para estudiar los datos sociodemográficos como edad, género y procedencia; la etapa en que fue diagnosticada la enfermedad: aguda, convaleciente o crónica; y las manifestaciones clínicas oculares y extraoculares en cada fase de la enfermedad (prodrómica, aguda, convaleciente y crónica), (ficha clínica de recolección de datos, anexo 1).

Se revisó el historial clínico de cada paciente para determinar si al momento del diagnóstico poseían en la analítica sanguínea: reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación globular), anticuerpos antinucleares y factor reumatoide (marcadores típicos de autoinmunidad); además si fueron sometidos a una punción lumbar para

estudio de LCR, en busca de alteraciones características como pleocitosis a expensas de mononucleares.

Se describió el tratamiento recibido (corticoides e inmunosupresores). Finalmente se determinaron las complicaciones oculares encontradas (cataratas, glaucoma, sinequias) y agudeza visual final.

Se realizó en estos pacientes con VKH el estudio de asociación genética para determinar susceptibilidad de la enfermedad, a través del genotipado del HLA II DR.

Controles.

Donantes voluntarios de la base de datos del BIOBANCO IMIDs del Paraguay. Se contó con 32 controles sanos, paraguayos de raza hispana (mestiza), sin antecedentes de enfermedades autoinmunes.

Genotipado HLA DRB1.

Se realizó la tipificación de HLA (Human leukocyte antigen) de tipo II haplotipo DR con sus diferentes alelos a los pacientes con VKH y a los controles sanos del BIOBANCO. La tecnología utilizada SSO (oligonucleótidos con especificidad de secuencia) por LUMINEX, que permitió determinar los alelos de HLA DR presentes en una muestra de ADN, amplificada por PCR (lifecodes HLA SSO)

Se efectuó la extracción de 5ml de sangre a cada paciente, el procesamiento de las muestras se realizó en el Laboratorio Curie (Juan de Salazar N° 728 casi Washington, Asunción).

Criterios de validación.

La misma tecnología SSO por LUMINEX se utilizó para la determinación de HLA DR B1 en pacientes y controles, y todas las muestras fueron procesadas en el mismo Laboratorio siguiendo las especificaciones técnicas (Información del producto en el anexo 2).

Aspectos Éticos

Este estudio fue valorado y aprobado por la Dirección de Investigaciones y el Comité de ética de investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, conforme a lo establecido en el Manual de Normas y Funciones. Resolución Num: 108/2019, del 13 de mayo del 2019. y mantuvo la estricta adhesión a la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

Los pacientes incluidos fueron informados sobre los objetivos del estudio y firmaron voluntariamente el consentimiento informado (Anexo 3).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con software estadístico SPSS versión 20.

La frecuencia alélica se determinó por conteo simple. La prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar las diferencias estadísticas de la distribución de alelos HLA DR B1 entre pacientes y controles. Se calcularon los odds ratios (OR) para los alelos que mostraban diferencias significativas entre la frecuencia en pacientes y en controles; Se definieron intervalos de confianza (IC) del 95% para todas las desviaciones estadística. Un valor p de menos de 0.05 se consideró significativo.

Prueba exacta de Fisher.

La prueba exacta de Fisher es una prueba de contraste de hipótesis utilizadas en tablas de contingencia. La prueba se aplica a datos categóricos que resultan de clasificar los objetos en dos formas diferentes, se utiliza para examinar la significación de la asociación entre dos variables (30).

El p-valor o significación de la prueba se calcula como si los márgenes de la tabla son fijos, lo que conduce a una hipótesis nula de independencia que sigue una distribución hipergeométrica de los números en las celdas de la tabla (31). Con muestras grandes, se puede usar una prueba de chi-cuadrada en esta situación. Sin embargo, el valor de significación que proporciona es solo una aproximación, porque la distribución de muestreo de la estadística de prueba que se calcula es solo aproximadamente igual a la distribución teórica de chi-cuadrado. La aproximación es inadecuada cuando los tamaños de muestra son pequeños (32).

Capítulo 4

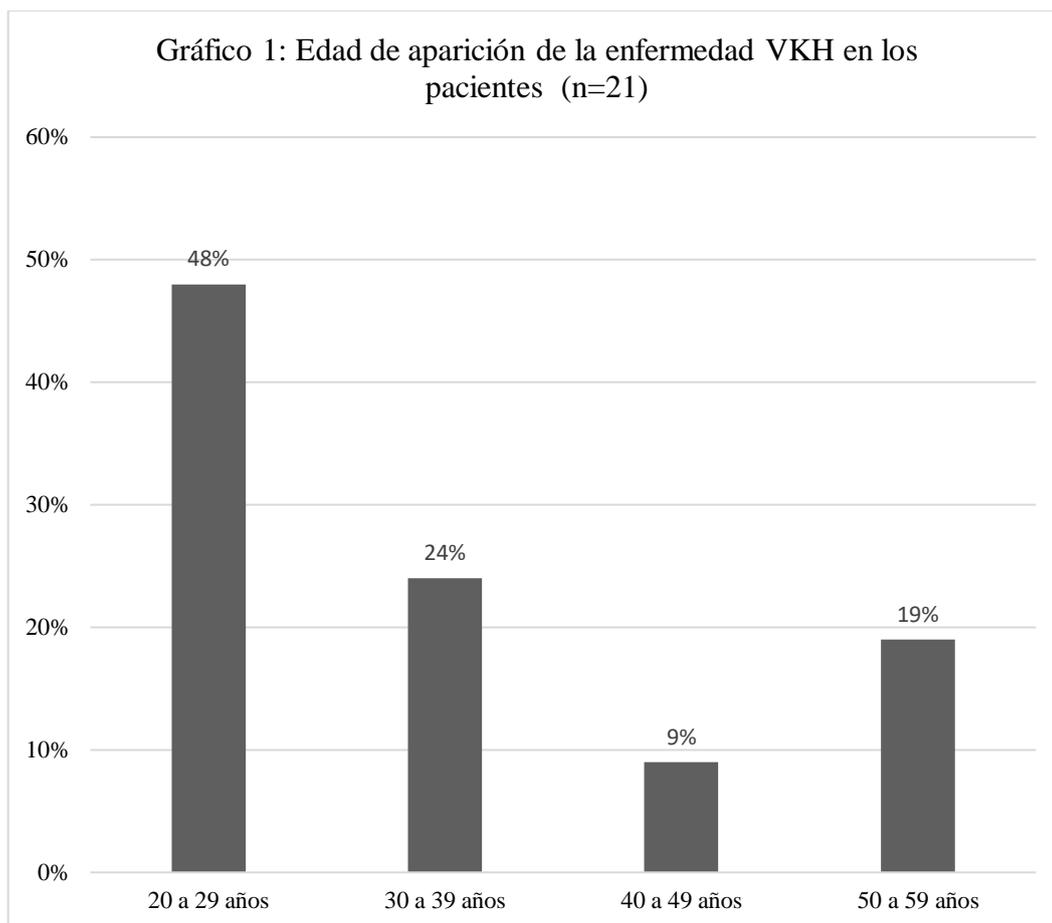
Resultados

Se incluyeron 21 pacientes para la caracterización clínica y demográfica de la cohorte paraguaya con VKH. El estudio de asociación genética con la tipificación del HLA DR se realizó en 16 de estos pacientes con VKH y se comparó con la de los controles sanos. Se excluyó a 5 pacientes por razones logísticas, en 3 casos debido a pérdida del seguimiento y no contar con información de contacto y en los restantes por proceder de zonas rurales alejadas que no podrían acudir para el enrolamiento y extracción de muestras.

Se contó con 32 controles sanos procedentes del BIOBANCO IMIDs del Paraguay, 25 (78%) del género femenino y 7 (12%) del masculino, edad de 23 a 68 años, promedio 38,5.

Caracterización clínica de la cohorte paraguaya con VKH

Los pacientes ingresados para el registro clínico de la cohorte de VKH fueron 21, de los cuales 17 (81%) del sexo femenino y 4 (19%) del masculino. La edad de presentación de la enfermedad estuvo en el rango de 20 a 57 años, con un promedio de 35 años, observándose un pico de incidencia en la tercera década (48%), (Gráfico 1).



La procedencia de los pacientes en su totalidad corresponde geográficamente a la Región Oriental del país, distribuidos de la siguiente forma: Capital 2 (9,5%), Gran Asunción 10 (47,6%), Interior del país 9 (42,8%), las localidades se especifican en la Tabla 1.

Tabla 1:

Procedencia de los pacientes con VKH

Localidad (%)	Pacientes (n= 21)
Asunción (9,5 %)	2
Gran Asunción (47,6%)	
- Areguá	2
- Capiatá	2
- Lambaré	1
- Limpio	1
- Ñemby	2
- San Lorenzo	2
Interior del País (42,8%)	
- Caacupé	1
- Caaguazú	3
- Concepción	3
- Salto del Guairá	1
- San Pedro	1

Seguendo los criterios diagnósticos en esta serie de pacientes, clasifican como enfermedad de VKH probable por presentar únicamente compromiso ocular 10 (47,6%) pacientes; como VKH Incompleto, porque sumado al cuadro ocular también presentaron síntomas o signos neuroauditivos o tegumentarios 10 (47,6%) y por último VKH Completo por la presencia de los tres componentes clínicos, ocular, neuroauditivo y tegumentario en 1 solo paciente (4,7%) (Tabla 2).

Tabla 2:

Características de los pacientes, manifestaciones extraoculares y tipo de VKH

N°	Edad	Género	Auditivos	SNC	Piel	Tipo VKH
01	50	F				Probable
02	33	F	Tinnitus	Pleocitosis en LCR		Incompleto
03	29	F	Tinnitus			Incompleto
04	39	F	Tinnitus	Pleocitosis en LCR		Incompleto
05	20	F	Tinnitus/hipoacusia		Vitífligo	Completo
06	29	F	Tinnitus			Incompleto
07	20	F				Probable
08	27	F			Poliosis	Incompleto
09	26	F		Pleocitosis en LCR		Incompleto
10	38	F	Tinnitus			Incompleto
11	37	F				Probable
12	52	F	Tinnitus	Meningismo		Incompleto
13	24	F				Probable
14	57	F				Probable
15	29	F				Probable
16	45	F				Probable
17	47	F		Meningismo		Incompleto
18	52	M				Probable
19	26	M			Vitífligo	Incompleto
20	30	M				Probable
21	25	M				Probable

La etapa evolutiva en que se realizó el diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los pacientes 15 (71%) fue la etapa aguda, específicamente dentro del primer mes de aparición de los síntomas; en 4 casos (19%) se llevó a cabo en la etapa convaleciente, es decir entre 2 y 4 meses de iniciado el cuadro, y en 2 (10 %) en la etapa crónica, posterior a 4 meses.

El tiempo de seguimiento clínico de estos pacientes por el departamento de reumatología oscila entre 3 y 107 meses (8,9 años), con una media de 37,5 meses.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la etapa prodrómica fueron la cefalea y el dolor periorbitario, seguidos por dolor y congestión ocular, meningismo, tinnitus, náuseas, vómitos, y sólo casos aislados síndrome pseudogripal, fosfenos e hipoacusia (Tabla 3).

Tabla 3:

Manifestaciones clínicas de pacientes con VKH en la etapa prodrómica

Síntomas	Pacientes (%) (n=21)
Cefalea	14 (66,6%)
Dolor periorbitario	13 (61,9%)
Tinnitus	7 (33,3%)
Dolor y congestión ocular	6 (28,5%)
Meningismo	4 (19%)
Fotofobia	3 (14,2%)
Náuseas y vómitos	3 (14,2%)
Síndrome pseudogripal	1 (4,7%)
Hipoacusia	1 (4,7%)
fosfenos	1 (4,7%)

En la etapa aguda de la enfermedad, también llamada fase uveítica, el 100% de los pacientes presentó como síntoma disminución marcada de la agudeza visual (visión borrosa) de rápida progresión en 1 a 4 días, de forma bilateral en 20 casos y sólo en una paciente fue unilateral al momento del diagnóstico, pero posteriormente al 7mo mes de enfermedad se afectó el ojo contralateral.

En la fase de convalecencia se produce la despigmentación coroidea y los cambios tegumentarios. A nivel de piel y faneras, solo 3 (14,3%) de los 21 pacientes presentaron afectación, 2 de ellos con vitíligo (Fig. 1) y 1 con poliosis (Tabla 2). Pero el compromiso ocular

en esta fase se evidenció en la mayoría de los pacientes, 15 (71%), con alteraciones pigmentarias del EPR formando las típicas imágenes *Sunset glow* en el fondo de ojo.

Los hallazgos oftalmológicos en la atapa aguda fueron: en 19 pacientes panuveítis asociada a desprendimiento seroso de retina, en 1 caso uveítis posterior con desprendimiento de retina. Por otro lado, no se pudo definir el patrón de uveítis de inicio en 1 caso debido a larga evolución de la enfermedad y el diagnóstico se realizó en otro servicio. Se constató en 5 pacientes edema de disco del nervio óptico, (Tabla 4).

En la analítica sanguínea, la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) se realizó en 16 de los 21 pacientes, el resultado de la prueba fue negativa en 15 (93%) y sólo en 1 caso fue positiva con titulación baja de 1:80; el Factor Reumatoide se buscó en 9 pacientes y fue negativo en todos los casos.

La pesquisa de reactantes de fase aguda, PCR y VSG se realizó en 18 pacientes, la PCR fue positiva en 5 (28%), y la VSG fue superior a 20 mm en 6 casos (33%).

La punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) para diagnóstico de VKH se realizó a 12 pacientes, se constató alteración en 4 (33%) casos, consistente en pleocitosis a expensas de mononucleares.



Figura 1: Paciente cohorte de la paraguayaya con VKH Tipo Incompleto, con compromiso ocular y a nivel cutáneo vitíligo.

Tabla 4:

Hallazgos oftalmológicos en la fase aguda VKH

Signos	Pacientes (%) (n= 20)
Panuveítis	19 (95%)
- Bilateral	18 (90%)
- Unilateral	1 (5%)
Uveítis Posterior bilateral	1 (5%)
Desprendimiento de retina	19 (95%)
Edema de papila	5 (25%)

En cuanto a las secuelas y complicaciones oculares, 6 (28,5%) cataratas, 3 (14%) glaucoma, 5 (24%) sinequias anteriores/posteriores.

La mejor Agudeza Visual (AV) final se registró en 20 pacientes, por lo que se valora individualmente la visión en 40 ojos (Tabla 4). La mayoría quedó (67,5%) con buena visión, 20 % con disminución de la agudeza visual, y 12,5% presentó ceguera legal que corresponde a 5 ojos, 3 pacientes con afectación unilateral y una paciente con ceguera bilateral.

Todos los pacientes recibieron corticoides como parte del tratamiento. Se administró en forma intravenosa al momento del diagnóstico a 18 (85,7%) pacientes, metilprednisolona 1g/día por 3 días consecutivos en 8 (44%) casos y por 5 días en 10 (55,5%). Los 21 pacientes fueron tratados en el primer mes con prednisona 1mg/kg/d en promedio (dosis de 60 a 75 mg/d), a los 3 meses la dosis promedio de prednisona fue 37 mg/d, a los 6 meses 23 mg/d y a los 12 meses de 10 mg/d.

El tratamiento con inmunosupresores al momento del diagnóstico se realizó en 20 pacientes. La inducción con Ciclofosfamida IV mensual en 8 (40%) y con Azatioprina 12 (60%). De los pacientes tratados con Azatioprina inicialmente, en 5 casos fue necesario cambiar de fármaco y se optó por Ciclofosfamida, los motivos, falta de respuesta o reactivación en 4 casos y en 1 paciente por intolerancia a Azatioprina.

El tratamiento de mantenimiento en 13 (62%) pacientes fue con azatioprina, con MTX en 4 (19%) y asociación de ambos fármacos en 3 (14%). Se presentó un solo caso refractario, que recibió además de los inmunosupresores mencionados previamente, Infliximab con respuesta parcial y finalmente Rituximab lográndose la remisión, actualmente con MTX de mantenimiento.

Tabla 5:

Resumen AV final de los pacientes con VKH

AV	Número de ojos (%) n=40
20/20 a 20/50	27 (67,5%)
20/50 a 20/200	8 (20%)
20/200 o menos	5 (12,5%)

La fase crónica con patrón de uveítis anterior recurrente se constató en 12 (pacientes, 8 tuvieron solo 1 episodio y 3 pacientes 2 episodios, que fueron superados con ajuste de la dosis y ritmo de descenso de corticoides más el ajuste de la dosis del inmunosupresor o cambio de este, y solo un caso con múltiples reactivaciones (6 episodios de uveítis) que requirió varios esquemas de tratamiento hasta llegar a medicación biológica.

Análisis de HLA DR B1 en pacientes paraguayos con VKH

Los resultados del genotipado *HLA II DR* en los casos y controles se muestran en la Tabla 6. Considerando el bagaje de estudios que apuntan a una relación de la enfermedad con los alelos de los grupos *DR1/DR4*, se destaca que el *HLA DR1* estuvo presente en 5 (31%) de los 16 pacientes y ausente en los controles sanos; el *HLA DR4* se encontró en 6 (37,5%) de los casos y en 10 (31,2%) de los controles. En 3 (18,7%) pacientes se observó la presencia de ambos HLA DR1/DR4. Considerando el grupo de 16 pacientes, el 50% presentaban los genotipos de *HLA DR1* o *DR4* o la combinación de ambos.

El resultado del genotipado de los alelos específicos *HLA DRB1* de los pacientes y controles se muestran en la Tabla 7, en el análisis ninguno de estos fue estadísticamente significativo a un nivel del 95% de confianza basados en el odds ratio de enfermos a sanos y de pertenencia y no pertenencia a los alelos estudiados.

Se destaca que en los pacientes con VKH el alelo predominante fue *DRB1 01:02* presente en 4 (25 %) de casos y ausente en los controles.

Algunos Alelos estuvieron próximos a actuar como factores de protección: *DRB1 04:11* (IC 95% 0.02-2.53), *DRB1 07:01* (IC 95% 0.05-1.58) y *DRB1 08:01* (IC 95% 0.02-1.70).

Tabla 6:
Frecuencia de los alelos HLA II DR en pacientes con VKH y controles sanos

	Pacientes n=16	Frecuencia (%)	Controles n=32	Frecuencia (%)	Odds ratio (IC 95%)	p
<i>DR1</i>	5	31,2	0	0	n/a	0,004
<i>DR3</i>	2	12,5	3	9,3	1.27 (0.20-8.00)	0,981
<i>DR4</i>	6	37,5	10	31,2	1.15 (0.37-3.53)	0,781
<i>DR7</i>	2	12,5	5	16,6	0.73 (0.13-4.01)	0,536
<i>DR8</i>	4	25	16	50	0.39 (0.12-1.30)	0,094
<i>DR9</i>	1	6,2	0	0	n/a	0,348
<i>DR10</i>	1	6,2	1	3,1	1.90 (0.12-31.48)	0,577
<i>DR11</i>	4	25	10	31,2	0.71 (0.21-2.49)	0,420
<i>DR13</i>	1	6,2	6	18,7	0.29 (0.03-2.52)	0,227
<i>DR14</i>	5	31,2	3	9,3	3.52 (0.78-15.81)	0,094
<i>DR16</i>	1	6,2	6	18,7	0.29 (0.03-2.52)	0,227

Tabla 7:

Genotipado HLA DR B1 en pacientes con VKH y controles

DRB1	Pacientes n=16	Frecuencia Alélica (%)	Controles n=32	Frecuencia Alélica (%)	Odds ratio	Evaluación p
<i>DRB1 01:01</i>	1	3,1	0	-		
<i>DRB1 01:02</i>	4	12,5	0	-		
<i>DRB1 03:01</i>	2	6,3	1	3,8	1,667	0,579
<i>DRB1 04:01</i>	1	3,1	1	3,8	0,806	0,700
<i>DRB1 04:04</i>	1	3,1	2	7,7	0,387	0,421
<i>DRB1 04:05</i>	1	3,1	2	7,7	0,387	0,421
<i>DRB1 04:11</i>	1	3,1	3	11,5	0,247	0,231
<i>DRB1 07:01</i>	2	6,3	5	19,2	0,280	0,135
<i>DRB1 08:01</i>	1	3,1	4	15,4	0,177	0,119
<i>DRB1 08:04</i>	3	9,4	1	3,8	2,586	0,389
<i>DRB1 09:01</i>	1	3,1	0	-		
<i>DRB1 10:01</i>	1	3,1	1	3,8	0,806	0,700
<i>DRB1 11:01</i>	1	3,1	2	7,7	0,387	0,421
<i>DRB1 11:03</i>	1	3,1	0	-		
<i>DRB1 11:04</i>	2	6,3	0	-		
<i>DRB1 13:02</i>	1	3,1	2	7,7	0,387	0,421
<i>DRB1 14:01</i>	1	3,1	0	-		
<i>DRB1 14:02</i>	3	9,4	1	3,8	2,586	0,389
<i>DRB1 14:06</i>	1	3,1	0	-		
<i>DRB1 16:01</i>	1	3,1	1	3,8	0,806	0,700

Creación del primer registro clínico y la primera cohorte de VKH

Se incluyeron a 16 pacientes con VKH de esta serie en el Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas (IMIDs) del Paraguay. A cada paciente se le informó de los objetivos del estudio y del almacenamiento en el biobanco, posterior a la firma del consentimiento informado se le realizó una evaluación clínica completa, y el llenado de la ficha epidemiológica de recolección de datos.

Las muestras de suero y ADN obtenidas posteriormente serán almacenadas en el Biobanco de Enfermedades Autoinmunes del Paraguay, localizado en el Instituto de Investigaciones de Ciencias de la Salud (IICS) de la Universidad Nacional de Asunción, quedando a disposición para estudios posteriores.

Capítulo 5

Discusión

En este estudio se ha realizado la caracterización clínica y el genotipado HLA DR de los pacientes paraguayos con VKH, con el propósito logrado, de crear el primer registro clínico y la primera cohorte de pacientes con Enfermedad de VKH en el Biobanco IMIDs del Paraguay y la búsqueda de biomarcadores genéticos de susceptibilidad para la enfermedad.

En este registro clínico de pacientes paraguayos se pudo observar un franco predominio del género femenino (81%), la edad promedio de presentación de la enfermedad fue de 35 años, y en mayor proporción fueron afectadas las personas en la tercera década de vida (20 a 29 años).

En relación a estos datos demográficos existen varias publicaciones, por ejemplo Aláez et al, en la serie de casos de mexicanos mestizos con VKH y en otra revisión Chee et al., de Singapur, la edad promedio fue de 41 años, también con predominancia del género femenino (10), Singhal et al., en una población hindú describió que la edad promedio de presentación también fue de 41,7 años, pero reportaron mayoritariamente pacientes del sexo masculino (8); Yang P. et al, desde China, en uno de los estudios de VKH con mayor población (410 pacientes), 52% correspondían al género masculino, siendo la relación mujer/hombre 1:1 (11). Según lo reportado en las distintas publicaciones, en general la frecuencia es algo superior en mujeres (10), sin embargo en la cohorte paraguaya es preponderante en el género femenino.

Con respecto a la edad de presentación, el rango es bastante amplio, pero se constata en la literatura científica que es por lo menos 5 años superior a la encontrada en esta cohorte, es decir que en Paraguay afecta frecuentemente a personas más jóvenes.

Se puede afirmar que en general las poblaciones asiáticas reportan una distribución equitativa del género, a diferencia de lo que ocurre con los hispanos donde es más frecuente en mujeres.

Considerando la procedencia de los pacientes de esta cohorte paraguaya, se observó que todos provenían de la región oriental del país, y la distribución geográfica fue relativamente homogénea teniendo en cuenta la subdivisión: Asunción y ciudades circundantes (Gran Asunción) e interior del país. No se encontraron pacientes procedentes de la región occidental, esto puede ser atribuido a la dificultad de remisión hasta hospitales de referencia por las grandes distancias que los separa y los escasos medios de transporte en muchas localidades de esa región.

Según los criterios diagnósticos revisados (Read et al., 2001) (1), en esta cohorte solo un caso de los 21 llenó los criterios para ser definido como VKH Completo, en el resto de los pacientes la distribución fue equitativa: 10 con la forma VKH Incompleto con toque ocular más neuroauditivo o tegumentario y 10 con VKH Probable, que solo presentaron compromiso ocular.

El componente auditivo se manifestó en el 33% de los pacientes en la etapas prodrómica y aguda, todos estos con tinnitus o acúfenos y un caso asociado a hipoacusia. Es oportuno destacar que estos síntomas cedieron con el tratamiento y ninguno de los pacientes quedó con secuela auditiva en este grupo. En la serie de pacientes hispánicos del Sur de California, las anomalías auditivas no alcanzaron al 30%, a diferencia de los descrito para series japonesas donde llegan hasta un 75% (19).

La afectación neurológica se observó en 5 (24%) casos de esta cohorte, como meningismo y pleocitosis aislada en LCR. La despigmentación en piel y faneras tuvo una muy

baja frecuencia en esta población, solo en 3 (14%) de los 21 pacientes, y ningún caso con alopecia.

En los pacientes hindúes los síntomas más frecuentes fueron cefalea y disminución de AV, la afectación auditiva fue muy baja solo 7% en comparación a la nuestra (8). En los pacientes mexicanos la enfermedad es clínicamente similar a la de pacientes en otras series, pero la alopecia y el dolor de cabeza se observan con mayor frecuencia (7). En el norte de China, las manifestaciones extraoculares se observaron en 88% de 634 pacientes, más frecuentes fueron la afectación neurológica, seguida de poliosis, tinnitus, alopecia y vitíligo (12).

Las alteraciones pigmentarias a nivel del EPR son un equivalente de las lesiones hipopigmentarias de la piel, corresponde a las alteraciones de la fase convaleciente *Sunset glow* en el fondo de ojo se observaron en la mayoría de los pacientes 15 (71%).

La mayoría de los pacientes de esta cohorte, 67,5% quedó con una buena visión (20/20 a 20/50), esto probablemente esté relacionado con el diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de inicio con bolos intravenosos de corticoides y la asociación de inmunosupresores. La peor visión, ceguera legal se produjo en 5 ojos correspondientes a 4 pacientes, dos de ellos diagnosticados y tratados en la etapa crónica

Concha del Río et al., en un estudio con 26 pacientes encontró la AV mayor a 20/40 en el 75% de los pacientes, tanto del grupo de corticoides como el de inmunosupresores(28)

Con respecto al tratamiento como se mencionó todos los pacientes recibieron corticoides sistémicos, la mayoría (85%) en forma de bolo IV de Metilprednisolona 1g/día entre 3 a 5 días al momento del diagnóstico y todos recibieron prednisona por vía oral a dosis alta y descenso gradual posterior, llegando a 23 mg/día en promedio a los 6 meses y 10 mg/día

al año, cabe destacar que este aumento estadístico del promedio de la dosis de prednisona fue debido a que algunos pacientes sufrieron reactivaciones en los primeros meses de tratamiento y por ende tuvieron ajustes de la medicación.

La fase crónica de la enfermedad caracterizada por la uveítis anterior recurrente se constató en 12 pacientes de esta serie (57%), pero en 8 casos se trató de un episodio único que no se repitió posterior al reajuste de la dosis de corticoides y de los inmunosupresores, 3 pacientes presentaron dos episodios de reactivación y solo en un caso las reactivaciones fueron múltiples.

La paciente con diagnóstico VKH tipo completo fue la que presentó múltiples episodios de uveítis anterior y fue más refractaria al tratamiento por lo cual recibió azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, infliximab y rituximab en forma consecutiva.

Ha quedado demostrado según los resultados de varios estudios que el retraso en el diagnóstico y en la realización del tratamiento empeora el pronóstico e induce mayores riesgos de evolución a la cronicidad, con eso a las complicaciones y discapacidad visual (16,24,25). En la revisión del grupo hindú también destacan que la terapia agresiva y precoz evita el desarrollo de las formas completas (8).

La influencia de los factores genéticos en la patogénesis de VKH ha sido descrita desde hace unas décadas, las publicaciones sobre el tema señalan principalmente al sistema HLA de clase II con el haplotipo DR. La relación del antígeno *HLA DR4* con la enfermedad de VKH ya se había mencionado desde la década de los ochenta por Ohno et al., en la población japonesa y posteriormente también en chinos (20).

La realización del genotipado *HLA DRB1* en esta cohorte paraguaya no ha identificado ningún alelo con significancia estadística de razón de riesgo (Odds ratio) con respecto a los

controles sanos, sin embargo, teniendo en cuenta la cantidad de estudios que señalan una relación de la enfermedad con los alelos *DR1/DR4*, se ha analizado la frecuencia y los sub-alelos más prevalentes, de manera individual. Los más frecuentes fueron *HLA DR1* y *DR4*.

EL *HLA DR1* se presentó en 31% pacientes paraguayos y estuvo ausente en los controles sanos; se ha demostrado que existe dependencia estadísticamente significativa (con una p 0,04) entre el estado del paciente (enfermo, sano) y la pertenencia al DR1.

El *HLA DR4* fue positivo 37,5% de los casos, pero también en 31,2% de los controles. Se destaca que 18,7% de los pacientes poseían la presencia de ambos alelos *HLA DR1/DR4*.

Se constata en esta cohorte de pacientes, que, si bien la muestra es pequeña, el 50% de los casos mostraba por lo menos uno de los genotipos predisponentes, es decir exhibían *HLA DR1* o *HLA DR4* o algunos pacientes incluso presentaban la combinación de ambos. Weisz (1994) en hispanos del sur de California había encontrado una significativa proporción de pacientes con *HLA DR4* y *DR1*, pero incluso era más alta esta relación para *HLA DR1* (21).

En análisis de los sub-alelos *HLA DRB1*, ninguno de estos resultó estadísticamente significativo, pero llamativamente en los pacientes con VKH el sub-alelo predominante fue *HLA DRB1*01:02* presente en 4 (25 %) de casos y ausente en los controles, los demás sub-alelos tuvieron muy baja frecuencia.

Shindo et al, indicaron el primer hallazgo de una alta asociación de los alelos *DRB1*0405* en japoneses (1994) y la presencia de *DRB1*04:10* sólo en los enfermos y su ausencia en los sanos, finalmente todos los pacientes expresaban unos u otro de estos genes (20). En la cohorte paraguaya sólo un caso y un control sano presentaron *DRB1*04:05*, con respecto al *DRB1*04:10* fue negativo en todo el grupo. Considerando estos sub-alelos de

manera individual no se encontró ninguna relación de susceptibilidad como la indicada en la población asiática.

Arellanes-García et al, (1998) determinaron una asociación más fuerte con *HLA-DR4* y sólo un ligero aumento de *DR1* en pacientes mestizos mexicanos, este aumento de *DR1* se interpretó como un epítipo compartido que predispone a la enfermedad (23).

En Brasil, Goldberg et al., (7) con 37 pacientes con VKH, demostraron que la mayoría de los pacientes poseían *DR4* (54,1%), a su vez varios pacientes presentaban positividad para *HLA-DR1* en ausencia de *DR4*. Levinson et al (22), estudiaron los alelos *DRB1* y *DQB1* en 29 pacientes mestizos del sur de California e identificaron la asociación de *HLA-DRB1*04* con VKH, confiriéndole un riesgo moderado, además constataron mayor frecuencia de combinación de los alelos *HLA-DRB1*01* y *HLA-DRB1*04*.

Los resultados de un metaanálisis realizado por Shi et al., (2014) indican que los portadores de *HLA-DR4/HLA-DRB1*04* presentan riesgo aumentado de desarrollar VKH (OR 8.42). El nivel de esta asociación es superior en el este de Asia y más baja en los hindúes. En relación a los sub-alelos de *HLA-DRB1*04*, específicamente *HLA-DRB1*04:04*, *04:05* y *0410* incrementaron el riesgo de VKH; por otro lado *0401* reduce el riesgo de VKH (4).

Sin embargo, ha quedado en evidencia que diferentes grupos raciales pueden poseer diferentes asociaciones de HLA para una misma enfermedad (4), y en esta cohorte paraguaya no se ha demostrado riesgo aumentado con estos sub-alelos referidos en las publicaciones científicas previas. Estos resultados nos incitan realizar más estudios en la población paraguaya, que evidentemente presenta un bagaje genético diferente al de las poblaciones asiáticas o árabes, aunque se acerca más a las referidas a las poblaciones hispanas, en especial con el *HLA DR1*.

A pesar de las limitaciones de este trabajo, especialmente en cuanto al número de pacientes, la importancia de este estudio radica en que es el primero de su tipo en nuestro país y colabora al bagaje de estudios realizado en pacientes hispanos, que evidentemente presenta diferencias con respecto a las poblaciones asiáticas y de oriente medio.

Capítulo 6

Conclusión

La enfermedad de VKH se presenta en jóvenes de edad productiva, en esta cohorte de pacientes paraguayos fue preponderante la afectación del género femenino y la edad promedio de presentación de la enfermedad resultó 5 años más temprana que la reportada en otras poblaciones. Según los criterios diagnósticos revisados de VKH, los tipos probable y completo fueron las formas clínicas predominantes, solo un caso aislado con VKH completo.

La agudeza visual final en la mayoría de los pacientes fue buena (superior a 20/50), relacionado probablemente con el diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de inicio con bolos intravenosos de corticoides y la asociación de inmunosupresores, pero aun así 12,5% quedó con ceguera legal, correspondiente a 5 ojos, tres pacientes con ceguera unilateral y uno con ceguera bilateral, estos casos fueron coincidentemente aquellos con diagnóstico más tardío.

El genotipado HLA DR en esta cohorte paraguaya no ha identificado alelos con significancia estadística atribuible a razón de riesgo (Odds ratio) con respecto a los controles sanos, sin embargo, aunque la muestra es pequeña, el 50% de los casos mostraba por lo menos uno de los alelos predisponentes referido en publicaciones previas, es decir exhibían HLA DR1 o HLA DR4 o incluso presentaban la combinación de ambos. Al analizar HLA DR1 presente en 32%, se confirmó relación estadísticamente significativa ($p: 0,04$) con la enfermedad de VKH.

En cuanto al análisis de los sub-alelos HLA DRB1*04 no se ha demostrado en esta población paraguaya riesgo aumentado con ninguno de los referidos en las publicaciones científicas previas. En el gen HLA DRB1*01 el sub-alelo predominante fue *0102 que estuvo presente en 25% de los enfermos y ausente en los sanos, aunque no fue estadísticamente

significativo probablemente la patogenia de VKH este más relacionada con este genotipo en los paraguayos, pero se requieren más estudios con mayor número de pacientes para poder asociarlo de manera estadísticamente significativa.

Bibliografia

1. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-garcia L, et al. Revised Diagnostic Criteria for. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:647–52.
2. Koyanagi V, Attia S, Khochtali S, Kahloun R, Zaouali S, Khairallah M, et al. Vogt – Koyanagi – Harada disease. 2014;9899.
3. Inflammation I. *Intraocular Inflammation and Uveitis.* 2018;
4. Shi T, Lv W, Zhang L, Chen J, Chen H. Association of hla-dr4/hla-drb1*04 with vogt-koyanagi-harada disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:1–8.
5. Jr ETC, Rathinam SR, Tugal-tutkun I, Muccioli C, Zierhut M, Cunningham ET, et al. Vogt-Koyanagi-Harada Disease Vogt-Koyanagi-Harada Disease. 2014;3948.
6. Iqniebi A, Gaafar A, Sheereen A, Al-Suliman A, Mohamed G, Al-Hussein K, et al. HLA-DRB1 among patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Saudi Arabia. *Mol Vis.* 2009;15(September):1876–80.
7. Alâez C, Flores-a H, Elena L, Munguía A, Rodríguez A, Garcîa D, et al. Major histocompatibility complex and strong human leukocyte antigen – DRB1 and gender association with Vogt – Koyanagi – Harada syndrome in Mexican Mestizos. 2011;72:1198–203.
8. Singhal N, Singh G. INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH THE CLINICAL SPECTRUM OF VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME IN A TERTIARY Pathology ABSTRACT. 2019;(3):40–2.

9. Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin MLC, Sibinelli M, Neufeld R, et al. HLA-DRB1*,0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol.* 1998;59(3):183–8.
10. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2–3):137–42.
11. Yang P, Ren Y, Li B, Fang W, Meng Q, Kijlstra A. Clinical Characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in Chinese Patients. *Ophthalmology.* 2007;114(3).
12. Yang P, Zhong Y, Du L, Chi W, Chen L, Zhang R, et al. Development and evaluation of diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(9):1025–31.
13. Abu El-Asrar AM, Al Mudhaiyan T, Al Najashi AHA, Hemachandran S, Hariz R, Mousa A, et al. Chronic Recurrent Vogt–Koyanagi–Harada Disease and Development of ‘Sunset Glow Fundus’ Predict Worse Retinal Sensitivity. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2017;25(4):475–85. Available from: <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1139730>
14. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin MLC, Rodrigues H, Kalil J, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(5):785–90.
15. Menezo V, Taylor SRJ. Role of HLA-DRB1 * 04 in Malay patients with Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. 2019;82–3.
16. Vogt B, Society A, Aus T, Workshop VKHI. ScienceDirect “ Revised diagnostic criteria ” for Vogt-Koyanagi-Harada disease fail to improve disease management. 2019;31:1–7.

17. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, Pavésio CE, Couto C, Hedayatfar A, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt–Koyanagi–Harada uveitis can cure the disease. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1419–25.
18. Interna M, Esto M. El complejo hla y sus productos. 2019;1–22.
19. Sukavatcharin S, Tsai JH, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease in hispanic patients. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2–3):143–8.
20. Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(3):223–6.
21. Weisz JM, Holland GN, Roer LN, Park MS, Yuge AJ, Moorthy RS, et al. Association between Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome and HLA-DR1 and -DR4 in Hispanic Patients Living in Southern California. *Ophthalmology* [Internet]. 1995;102(7):1012–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)30920-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30920-7)
22. Levinson RD, See RF, Rajalingam R, Reed EF, Park MS, Rao NA, et al. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Southern California. *Hum Immunol*. 2004;65(12):1477–82.
23. Arellanes-García L, Bautista N, Mora P, Ortega-Larrocea G, Burguet A, Gorodezky C. HLA-DR is strongly associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Mexican Mestizo patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998;6(2):93–100.
24. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Ernesto E, Rodriguez C, Abdallah SF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease : review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;1–21. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0412-4>

25. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of ‘sunset glow fundus’ in initial-onset acute uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):85–90.
26. Read RW, Rao NA. Utility of existing Vogt-Koyanagi-Harada syndrome diagnostic criteria at initial evaluation of the individual patient: A retrospective analysis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000;8(4):227–34.
27. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):486–93.
28. Concha-del Río LE, Gómez L, Arellanes-García L. Corticotherapy vs. Corticotherapy Plus Immunosuppressive Therapy in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2018;93(5):225–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2017.09.010>
29. Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33(7):517–23.
30. No Title1. Fisher, R. A. (1922). «On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P». *Journal of the Royal Statistical Society* 85 (1): 87-94. JSTOR 2340521. doi:10.2307/2340521.
31. Fisher, R.A. (1954). *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd. ISBN

0-05-002170-2.

32. Agresti, Alan (1992). «A Survey of Exact Inference for Contingency Tables». *Statistical Science* 7 (1): 131-153. JSTOR 2246001. doi:10.1214/ss/1177011454.

Anexos

Anexo 1: Ficha clínica de recolección de datos

FICHA CLÍNICA: VKH GRUPO: A B NUMERO: _____

CODIGO: VKH _____

Fecha: _____

Número de ficha clínica:
Hospital o centro de reclutamiento:

IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellido:	
CI:	E. Civil: soltero: Casado: Otro:
Profesión:	Procedencia:
Dirección:	Teléfono:
Firmó consentimiento informado: Si: No:	

DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIOECONÓMICOS

Edad de ingreso al estudio: años	Procedencia: Gran Asunción: Interior:
Edad de inicio de la enfermedad: años	Macroclima: Urbano: Rural:
Sexo: Fem.: Masc.:	Ingreso económico:
Pigmentación de la piel:	Condiciones de la vivienda:
Peso:	Talla: IMC:

DATOS CLÍNICOS

Fecha de inicio de los síntomas:	Tiempo de seguimiento:
Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico:	
Recibió tratamiento específico en la etapa: Aguda: Convaleciente: Crónica:	
SIGNOS O SINTOMAS EN LA FASE PRODRÓMICA (unos días antes de la manifestación ocular)	
Meningismo _____ Cefalea _____ Tinnitus _____ Seudo-gripal _____ Náuseas _____	Dolor periorbitario _____ Fotofobia ocasional con _____ Lagrimo por uno o dos días _____ Otros (parálisis de nervios craneales, signos cerebelosos y signos psiquiátricos): _____
SIGNOS O SINTOMAS EN LA FASE AGUDA (dura unas semanas)	

Repentina visión borrosa: _____ unilateral _____ bilateral _____

Desprendimiento exudativo de retina _____

Vitritis _____ Edema del disco _____ Panuveítis bilateral _____

SIGNOS O SINTOMAS EN LA FASE CONVALECIENTE (desde unas semanas hasta 4 meses)

Despigmentación ocular: disminución de los melanocitos y aparición en el fondo de ojo imágenes de rojo-anaranjadas sunset glow _____

Tegumentarios

Poliosis cejas, pestañas, vitíligo (distribución simétrica en cabeza, párpados, tronco, sacro), alopecia

SIGNOS O SINTOMAS EN LA FASE CRÓNICA

Recaídas: si _____ No _____ Número de recaídas: _____

Uveítis anterior _____

Otros _____

Especificar tiempo de aparición de recaídas y tratamiento en ese momento:

COMPLICACIONES O SECUELAS VISUALES

Disminución de la visión: _____ unilateral _____ bilateral _____

AV: OD _____ OI: _____

Cataratas _____ Aumento de la PIO _____

TRATAMIENTO

CORTICOIDES

- Bolos de Metilprednisolona: si _____ no _____ dosis _____ días: _____

- Prednisona Vía oral: si _____ no _____

Dosis máxima _____ dosis a los 3 meses _____ A los 6 meses

A los 9 meses _____ A los 12 meses _____ Actualmente: _____

Modificación de las dosis de corticoides por reactivación: si no

IMNUNOSUPRESOR: SI: _____ NO _____

INDUCCIÓN: _____ Tiempo: _____

MANTENIMIENTO: _____ Tiempo: _____

Cambio de Inmunosupresor (tiempo, dosis, motivo): _____

Adición de Inmunosupresor (tiempo, dosis, motivo): _____

Suspensión del tratamiento: _____ Tiempo: _____

ANALÍTICA LABORATORIAL

ANA: Negativo _____ Positivo _____ titulación _____
FR: Negativo _____ Positivo _____ titulación _____
PCR: Negativo _____ Positivo _____ titulación _____
VSG: _____
Punción Lumbar: SI _____ No _____ Hallazgos _____

ESTUDIOS DE IMAGEN

AFG: _____
OCT: _____
IRM: _____
AUDIOMETRÍA: _____
OTROS:

GENOTIPO HLA II – DRB1

Anexo 2: Información del producto LIFECODES para HLA DR B

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de casos y controles: BIOMARCADORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA EN PACIENTES PARAGUAYOS

Nombre del participante: _____

Edad: _____ CI N°: _____

FINALIDAD DEL PROYECTO:

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a los ojos, afecta severamente la visión debido a una panuveítis granulomatosa bilateral con desprendimiento de retina, pudiendo comprometer en ocasiones la piel, los oídos y las meninges del sistema nervioso central.

Esta enfermedad se presenta en personas jóvenes y de mediana edad, y en muchos casos produce secuelas importantes en la visión.

Considerando que no se cuentan con estudios epidemiológicos de esta enfermedad en Paraguay, es de suma importancia analizar las características genéticas y clínicas de los pacientes, para tener un conocimiento más profundo de nuestra población y poder realizar en el futuro mejoras en el tratamiento y la prevención.

Son objetivos de este Proyecto: 1) Determinar biomarcadores clínicos y genéticos de susceptibilidad en el síndrome de VKH 2) Crear el primer registro clínico y la primera cohorte de pacientes con síndrome de VKH en el Biobanco de Enfermedades Inmunomediadas (IMIDs) del Paraguay

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:

A) Se le informará sobre los objetivos del proyecto de investigación para el que se emplearán las muestras y se responderá a las dudas que pueda plantear.

B) Debe proporcionar las muestras de sangre y los datos clínicos y epidemiológicos de forma totalmente voluntaria.

C) No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras y datos proporcionados y éstas no tendrán valor comercial, así mismo, tampoco incurrirá en gastos para el donante.

D) El no proporcionar su consentimiento, no tendrá ninguna consecuencia en su tratamiento clínico.

E) Se le tomará un volumen de 5 ml de sangre venosa mediante una punción en el brazo (la donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días).

F) Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante será anónima.

Anexo 4: Genotipado HLA DR



Juan de Salazar 728 c/ Washington
Teléfonos 200 447 - 200 772
contacto@laboratoriocurie.com.py
www.laboratoriocurie.com.py

INFORME DE RESULTADOS

Proyecto: Biomarcadores Clínicos y Genéticos de susceptibilidad en el Síndrome de VOGT-KOYANAGI-HARADA en pacientes paraguayos

Fecha de extracción: As. 27-Set-2019 **Fecha elaboración:** As. 27-Set-2019

Médico Solicitante: Dra. Nelly Colmán Mc Leod **Material:** Sangre

Estudio solicitado: HLA DRB1*

LABORATORIO ID	PACIENTE	HLA DRB1*	
		ALELO 1	ALELO 2
6576	Cod. A_04	HLA DRB1* 08:04	HLA DRB1* 13:02
6577	Cod. A_06	HLA DRB1* 03:01	HLA DRB1* 10:01
6578	Cod. A_017	HLA DRB1* 14:06	HLA DRB1* 14:02
6579	Cod. B_01	HLA DRB1* 08:01	HLA DRB1* 14:01
6580	Cod. B_02	HLA DRB1* 04:05	HLA DRB1* 16:02
6581	Cod. B_04	HLA DRB1* 01:02	HLA DRB1* 04:02
6674	Cod. A_01	HLA DRB1* 07:01	HLA DRB1* 11:01
6675	Cod. A_05	HLA DRB1* 01:01	HLA DRB1* 04:11
6676	Cod. A_07	HLA DRB1* 01:02	HLA DRB1* 08:04
6677	Cod. A_10	HLA DRB1* 03:01	HLA DRB1* 14:02
6678	Cod. A_11	HLA DRB1* 04:02	HLA DRB1* 14:02
6679	Cod. A_13	HLA DRB1* 01:02	HLA DRB1* 11:04
6680	Cod. A_15	HLA DRB1* 07:01	HLA DRB1* 09:01
6681	Cod. B_03	HLA DRB1* 04:04	HLA DRB1* 11:03
6782	Cod. A_03	HLA DRB1* 01:02	HLA DRB1* 04:01
6783	Cod. A_14	HLA DRB1* 08:04	HLA DRB1* 11:04

Observación: Muestras remitidas al laboratorio.
Fin del inform

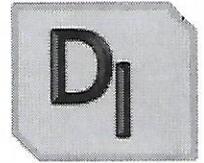
Dra. Ma. Teresa M. de Mártega
Perito en Biología Molecular
Reg. N° 2508

Anexo 6: Aprobación por Dirección de Investigación

Anexo 7: Aprobación por Comité de Ética



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES



UNA_FCM_DI N° 108/2019

San Lorenzo, 13 de mayo de 2019

Señora
Dra. **NELLY COLMÁN**
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción
Presente

De mi mayor consideración:

Junto con saludarla atentamente, tengo el agrado de dirigirme a usted con relación a su anteproyecto de tesis de maestría, que versa sobre: **“Biomarcadores clínicos y genéticos de susceptibilidad en el síndrome de Vogt - Koyanagi - Harada en pacientes paraguayos”**

Al respecto, cumpla en remitirle adjunto correcciones de la Dirección de Investigaciones y el Comité de Ética de Investigaciones, conforme a lo establecido en el Manual de Normas y Funciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

Dichas correcciones, quedan a consideración del autor y tutor para la posterior elaboración del trabajo.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para saludarla atentamente.


Prof. Dra. Angélica Samudio
Directora de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas
UNA

Mg. Prof. Dra. **ANGÉLICA JIMÉNEZ de SAMUDIO**
Directora, Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas UNA

San Lorenzo, 16 de enero de 2019

Prof. Dra. Angélica de Samudio. Directora

Dirección de Investigaciones

Facultad de Ciencias Médicas. UNA

Me dirijo a Ud., con el objeto de presentar el dictamen del Comité de Ética de la Investigación con las consideraciones del miembro preopinante y el acuerdo de la mayoría de los miembros del siguiente protocolo:

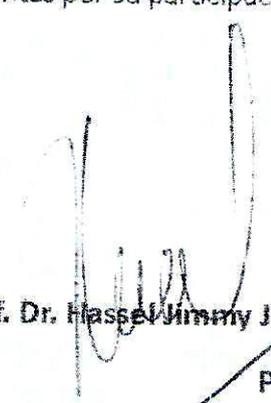
BIOMARCADORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA EN PACIENTES PARAGUAYOS.

Autora: Nelly Dolman McLeod

Se incluye un formulario de consentimiento con suficiente información.

No se hace mención a los potenciales beneficios para los pacientes por su participación.

Aprobado


Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez R.
Presidente

Comité de Ética de la Investigación

Universidad Nacional de Asunción
Facultad de Ciencias Médicas
Dirección de Investigaciones
ME N°: 008 Fecha: 18/01/19
Hora: 8:30 Recibido por: 