

VOGT-KOYANAGI-HARADA SINDROMAS

Laurynas Kacevičius¹, Vaida Makarevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė

Raktažodžiai: Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, gydymas, diagnostika.

Santrauka

Vogt-Koyanagi-Harada sindromas yra centrinės nervų sistemos būklė, kuri ypač paveikia regėjimą ir klausą. Ši būklė yra gana reta, jai būdingas tipinis fenotipinis vaizdas tiek ankstyvojoje, tiek vėlyvojoje ligos stadijoje. Išskiriamos keturios sindromui būdingos stadijos, tačiau ne visos iš jų pasireiškia kiekvienam sergančiajam. Ši patologija diagnozuojama nustatant bent 3 iš 4 Amerikos uveito asociacijos kriterijų. Vogt-Koyanagi-Harada sindromo diagnostika klinikinė, kuriai būtinas detalus ištyrimas, siekiant įvertinti neurologinę pažaidą bei kruopštus akies ištyrimas. Be oftalmoskopijos, diagnozei pagrįsti naudojami optinės koherentinės tomografijos, fluorescencinės angiografijos ir indociano žaliojo angiografijos tyrimai. Oftalmologinių komplikacijų dėl šios būklės yra gana daug, todėl ankstyva diagnostika ir gydymas gali sumažinti jų pasireiškimą. Sindromas gydomas imunosupresiniais medikamentais, tačiau gali prireikti ir chirurginės intervencijos esant ligos komplikacijų, pavyzdžiui, subretininei fibrozei, glaukomi ir kataraktai.

Įvadas

Vogt-Koyanagi-Harada sindromas yra progresuojanti daugiasisteminė uždegiminė būklė, kurią sukelia autoimuninės kilmės melanocitų destrukcija – ligos pasireiškimas koreliuoja su melanocitų turinčių anatominių struktūrų, pavyzdžiui, vidinės ausies, centrinės nervų sistemos, odos ir akių pažaida [1]. Ši patologija dažniausiai prasideda 20 – 50 metų amžiaus žmonėms, dažniau moterims [1]. Tai gana reta klinikinė būklė, kurios aiškus fenotipinis pasireiškimas tiek ankstyvuojant, tiek vėlyvuojant laikotarpiu [2]. Nors tiksli Vogt-Koyanagi-Harada ligos priežastis neaiški, labiausiai tikėtinas viruso indukuotas T – ląstelių sukeltas autoimuninis atsakas prieš su melanocitais susijusius antigenus genetiškai

predisponuotame individe, susijęs su HLA – DRB1*0405 [3,4]. Stebimas ryškus šio sindromo paplitimo skirtumas skirtinguose pasaulio regionuose. Patologija dažnesnė tarp Pietų ir Pietryčių Azijos bei Artimųjų Rytų gyventojų ir daug retesnė baltųjų rasės populiacijose [1]. Skaičiuojama, kad tai yra dažniausia uveitą sukelianti priežastis Indijoje, antra pagal dažnį Tailande, tačiau JAV sudaro tik 3 – 4 proc. visų uveitų tretinio lygio sveikatos priežiūros įstaigose [2].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti bei aptarti informaciją apie Vogt-Koyanagi-Harada sindromo klinikinius požymius, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Mokslinių publikacijų buvo ieškoma Google Scholar, UpToDate, Cochrane ir Medline (PubMed) duomenų bazėse. Atrinktos prieinamos viso teksto publikacijos, jeigu pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad mokslinis straipsnis tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, kurios išleistos ne senesniu nei 10 metų laikotarpiu. Straipsnių paieškai vartoti nurodyti raktažodžiai anglų kalba: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, diagnosis, treatment (liet. Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, diagnostika, gydymas).

Tyrimo rezultatai

Ligos vystymasis gana nuspėjamas nuo ankstyvosios iki vėlyvosios ligos stadijos. Prodrominis laikotarpis dažnai signalizuoja apie beprasidedančią ligą, nors simptomų pasireiškimas yra kintamas ir tam tikrose populiacijose, pavyzdžiui, ispanų tautybės pacientams, gali nebūti ankstyvajai sindromo stadijai būdingo ekstraokulinio pažeidimo [1]. Skiriamos keturios specifinės Vogt-Koyanagi-Harada fazės: prodrominė, ūminė, lėtinė sveikimo ir pasikartojanti lėtinė [2]. Prodrominė fazė, prieš atsirandant akių pažeidimui, įprastai trunka 3 – 5 dienas, jos metu atsiranda būdinga neurologinė ir klausos simptomatika, įskaitant galvos svaigimą, spengimą ausyse, pykinimą, vertigo, kaklo sąstingį

ar klausos praradimą [5,6]. Būdingas akių skausmingumas, fotofobija ir ašarojimas [7]. Šios fazės metu gali pasireikšti vienas ar keletas minėtų simptomų, nors kai kuriems pacientams prodrominių sindromo požymių gali ir nebūti [6]. Po prodrominės fazės pacientams atsiranda neryškus matymas abiem akimis [8]. Ūminės (uveitinės) fazės metu pasireiškia difuzinis chorioiditas, optinio nervo disko edema, galima eksudacinė tinklainės atšoka [5]. Jei uveitas negydomas, jis dažnai progresuoja, pažeidžia stiklakūnį ir priekinę akies kamerą, kurioje stebimos smulkių ar vidutinio stambumo ląstelių nuosėdos bei ragenos precipitai [1]. Kai kuriems pacientams pastebimas stiklakūnio uždegimas ir priekinis uveitas [7]. Uždegimas įprastai trunka keletą savaičių, ankstyvas gydymas gali užkirsti kelią vėlesniam lėtinės ligos fazių vystymuisi maždaug trečdaliui pacientų [8]. Lėtinė sveikimo fazė įprastai išsivysto praėjus 3–4 mėnesiams nuo ligos pradžios ir trunka nuo keleto savaičių iki metų. Tuo metu pacientams dažniausiai stebimas panuveitas, antakių ir blakstienų spalvos pokyčiai, vitiligo ir alopecija, taip pat gyslainės depigmentacija, dėl kurios susidaro tipinis šviesiai oranžinis atspalvis, stebimas akies dugne [7]. Pasikartojančioji lėtinė fazė 79 proc. pacientų pasireiškia praėjus 6–9 mėnesiams po pirminio sindromo pasireiškimo [9]. Jos metu išlieka panuveito simptomai, uždegimas apima visas akies kameras, ilgainiui susiformuoja gyslainės sustorėjimas, neovaskulinės membranos, rainelės neovaskuliarizacija, gali pasireikšti atviro ar kartais ir uždaro kampo glaukoma, subretininė fibrozė [2,9]. Skaičiuojama, kad katarakta yra dažniausia ligos komplikacija, pasireiškianti 42 proc. akių. Glaukoma pasireiškia 27 proc. akių, gyslainės neovaskuliarizacija 11 proc. pacientų, o subretininė fibrozė – 6 proc. pacientų. Vienos ar kelių akių komplikacijų buvimas yra susijęs su blogesne regėjimo prognoze [5].

Sindromo diagnozė yra klinikinė, kuriai nustatyti reikalingas būdingų simptomų kompleksas, todėl būtinas detalus klinikinis paciento ištyrimas, diagnostiką tęsiant laboratoriniais ir vaizdo tyrimais [2]. Remiantis Amerikos uveito asociacijos kriterijais, Vogt-Koyanagi-Harada sindromas diagnozuojamas nesant akies traumų ar operacijų anamnezėje ir esant bent trims iš šių kriterijų: abipusis lėtinis iridociklitas, užpakalinis uveitas (eksudacinė tinklainės atšoka, regos nervo disko hiperemija ar edema, tipinis akių dugno vaizdas), neurologiniai požymiai (spengimas ausyse, meningizmas, pleocitozė cerebrospinaliniame skystyje), odos požymiai (alopecija, vitiligo, blakstienų ar antakių spalvos pakitimai – blyškumas) [8]. Oftalmologines sindromo išraiškas gali padėti pagrįsti fluoresceino angiografija, indocianino žalioji angiografija ir optinė koherentinė tomografija [9].

Prodrominėje sindromo fazėje smegenų skysčio tyrime būdinga pleocitozė, kuri gali išlikti iki kelių savaičių po

simptomų išnykimo [2]. Fluoresceino angiografija yra vienas iš seniausių ir plačiausiai naudojamų šios ligos vaizdinių diagnostikos metodų. Pradinėje ligos stadijoje fluoresceino angiografijos ankstyvosios veninės fazės metu dėl aktyvaus uždegimo būdinga uždelsta gyslainės perfuzija užpakaliniame akies poliuje ir tinklainės periferijoje, kurios matomos kaip hipofluorescencinės sritys. Matomas ir subretininis fluoresceino susikaupimas eksudacinių atšokų vietose [5,7]. Indociano žalioji angiografija (ICŽA) yra pravartus tyrimas, nes jo metu tiesiogiai įvertinama gyslainė ir tinklainės pigmentinis epitelis, kurios yra dvi labiausiai paveiktos akies struktūros ankstyvoje sindromo eigoje. Šis tyrimas labai naudingas ūminėje stadijoje, nes parodo ir gyslainės perfuzijos pokyčius [8]. Indociano žalioji angiografijoje naudojami bangos ilgiai efektyviau prasiskverbia į gyslainę su mažesniais tinklainės pigmentinio epitelio trukdžiais, lyginant su fluoresceino angiografija, ICŽA jautrumas diagnozuojant Vogt-Koyanagi-Harada sindromą siekia 90–100 procentų [2]. Vis dėlto, tai yra invazinis ir daug laiko reikalaujantis diagnostikos metodas, kurio metu sunku atskirti randinius pokyčius nuo aktyvaus chorioidito, o prieš gydymą nustatyti radiniai ICŽA metodu turi ribotą prognostinę reikšmę lėtinės sindromo formos išsivystymui [7]. Optinės koherentinės tomografijos (OKT) metodu galima nustatyti pasikeitusį gyslainės storį ir tūrį bei nustatyti susikaupusį subretininį skystį, tačiau tyrimas yra ribotas, nes leidžia atvaizduoti tik užpakalinį akies polių [2,10].

Vogt-Koyanagi-Harada sindromo gydymo tikslas – slopinti akių uždegimą, išvengti atkryčių ir regėjimą žalojančių komplikacijų. Siūlomi keli gydymo režimai, įskaitant sisteminę imunosupresiją (didelės geriamųjų arba intraveninių kortikosteroidų dozės, pamažu jas mažinant ir, jei reikia, papildomai pridedant kitų imunosupresinių preparatų), vietinius kortikosteroidus ar kraujagyslių endotelio augimo veiksnio inhibitorius [9]. Plačiausiai klinikinėje praktikoje taikomas ankstyvas geriamojo prednizono skyrimas 1–2 mg/kg per parą, po to lėtai mažinant dozę, siekiant išvengti ligos pasikartojimo, sunkių uždegimų atvejais taikoma pulsinė intraveninių steroidų terapija, skiriant po 1 g metilprednizolono per parą 3–5 dienas, gydymą pratęsiant geriamuoju prednizolonu [3]. Kiti imunomodulatoriai gali būti pridėti pacientams, kurių ligos nepavyksta visiškai kontroliuoti vien tik kortikosteroidais arba ligos remisijai reikia ypač didelio jų kiekio – tuomet gali būti naudojami klasikiniai antimetabolitai, T – ląstelių inhibitoriai ar biologinė terapija [5]. Chirurginė intervencija taikoma tik ligos komplikacijoms gydyti, atliekama kataraktos ekstrakcija, akispūdį mažinančios procedūros ar vėliau atsiradusių geltonosios dėmės skylių gydymas [2].

Išvados

1. Vogt-Koyanagi-Harada sindromui būdingi akių, neurologiniai ir odos pokyčiai. Sindromo klinikinė eiga skirstoma į keturias stadijas.
2. Vogt-Koyanagi-Harada sindromas diagnozuojamas remiantis Amerikos uveito asociacijos kriterijais, kuriais įvertinami būdingi akių, neurologiniai, odos ir jos priedų pokyčiai.
3. Sindromas gydomas gliukokortikoidais ir, jei reikia, kitais imunomoduliatoriais.

Literatūra

1. Joye A, Suhler E. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2021;32:574-82.
<https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000809>
2. Stern EM, Nataneli N. Vogt Koyanagi Harada Syndrome. *Stat-Pearls* 2022.
3. Patil Y, Garg R, Rajguru J, Sirsalmath M, Bevinakatti V, Kumar M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome: A new perspective for healthcare professionals. *J Family Med Prim Care* 2020;9:31.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_787_19
4. Street D, Sivaguru A, Sreekantam S, Mollan SP. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Pract Neurol* 2019;19:364-7.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002152>
5. Burkholder BM. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:506-11.
<https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000206>
6. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmun Rev* 2013;12:1033-8.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.01.004>
7. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2345-61.
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S94866>
8. O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol* 2017;62:1-25.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.05.002>
9. Lueck CJ. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: what neurologists need to know. *Pract Neurol* 2019;19:278-81.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002165>
10. Urzua CA, Herbot CP, Takeuchi M, Schlaen A, Concha-del-Rio LE, Usui Y, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: the step-by-step approach to a better understanding of clinicopathology, immunopathology, diagnosis, and management: a brief review. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2022;12:1-16.
<https://doi.org/10.1186/s12348-022-00293-3>

VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME

L. Kacevičius, V. Makarevičienė

Keywords: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, treatment, diagnosis.

Summary

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is a central nervous system condition that affects vision and hearing. This condition is relatively rare and has a typical phenotypic presentation in both early and late stages. There are four stages of the syndrome, but not all of them apply to every patient. This pathology is diagnosed when at least 3 of 4 American uveitis association criteria are met. The diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is clinical, which requires a detailed examination to assess the neurological damage and careful eye exam. In addition to ophthalmoscopy, optical coherence tomography, fluorescence angiography and indocyanine green angiography might be implemented. There are quite a few ophthalmic complications from this condition, so early diagnosis and treatment can reduce their incidence. Immunosuppressive medications are used to treat this condition, but surgical intervention may also be necessary to treat complications such as subretinal fibrosis, glaucoma, and cataract.

Conclusions: 1. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is characterized by ocular, neurological and skin changes, the syndrome has 4 stages according to the clinical course. 2. Diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome is based on the American uveitis association criteria, which evaluates prominent eye, neurological and skin changes. 3. The syndrome is treated with glucocorticoids and, if necessary, other immunomodulators.

Correspondence to: kacevicius.laurynas@gmail.com

Gauta 2023-04-25