

Zespół Vogta–Koyanagi–Harady – opis przypadku oraz analiza współczesnych poglądów na temat procesu diagnostyczno-terapeutycznego

Vogt–Koyanagi–Harada Syndrome – Case Report and Analysis of Contemporary Views of Diagnostic and Therapeutic Process

Eunika Krzywy-Daroszewska, Magdalena Targońska, Anna Wiśniowska-Dolny,
Ewa Drozdowska-Łukaszewicz

Oddział Okulistyczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu
Ordynator: lek. med. Teresa Lange

Adres do korespondencji podany na końcu art.

Summary:

Purpose: The aim of the study is to demonstrate a case report of 2 years follow-up, the diagnostics and therapeutic possibilities of Vogt–Koyanagi–Harada syndrome.

Methods: Case presentation and current literature reviews including epidemiology, etiology, ocular and systemic features, disease course, clinical prognosis and management.

Results: We present our own experience in the diagnosis and treatment of a rare form of panuveitis and discuss the current literature on Vogt–Koyanagi–Harada syndrome.

35-year-old white female attended the ophthalmic emergency room due to blurred vision in both eyes lasting for a few days and intensive headaches and eye pain for a month. Patient presented signs of vitiligo; apart from this there was no history of previous trauma or any additional diseases. We performed routine ocular examinations, US-B, optical coherence tomography of macula and optic disc in both eyes and fluoresceine angiography. The patient was diagnosed with Vogt–Koyanagi–Harada syndrome, a disease that is very rare in Caucasian patients.

Ocular examination indicated: BCVA RE – 0.1, BCVA LE – 0.2, anterior uveitis, numerous grayish iris nodules, vitreous inflammatory reaction, optic disc hyperemia with blurred margins, serous retinal detachment in posterior pole reaching vascular arches.

Additional tests:

US B – binocular serous retinal detachment, thickened choroid;

OCT – macular thickening RE 950 mm, LE 730 mm, RNFL in both eyes 170 mm;
Blood tests results – normal;

HIV Ag/Ab and VDRL – negative;

Chest X–Ray without abnormalities.

Initial diagnosis was Vogt–Koyanagi–Harada syndrome, confirmed by FA. Intravenous steroid therapy was initiated. At the third day of treatment visual acuity improved to BCVA RE – 0.32, BCVA LE – 0.5. Serous retinal detachment subsided almost completely.

After being discharged from the hospital patient continued oral steroid therapy. On the tenth day of the treatment patient's visual acuity was 1.0 in both eyes, OCT images of the maculas were normal but the optic disc swelling disappeared after three months.

During 4 months of steroid treatment the ocular state was stable. Steroid induced glaucoma and systemic complications were not observed.

After 9 months of follow-up patient sustained recurrence of the disease. This was preceded by prednisolone dose reduction. She was admitted to hospital and again underwent systemic steroid therapy. Soon all pathological changes subsided and her visual acuity improved to 1.0 in both eyes. But soon afterwards she developed subcapsular cataract. Considering that additionally the patient complained of systemic adverse effects of steroids we proposed her to implement cyclosporine treatment to be able to reduce steroids. Once again she was admitted to the ward to undergo general examinations ordered by a consulting nephrologist before introducing the new drug. But after she was informed about adverse effects of cyclosporine she resigned from new cure. Therefore she remained on oral steroid treatment for the next 7 months. She had no another recurrence. She is under the care of Department of Ophthalmology of Regional Hospital of Wrocław.

Conclusion: Vogt–Koyanagi–Harada syndrome is uveitis, which is rare in Caucasian representatives. Proper diagnosis and fast treatment gives high chances of full recovery and preservation of good visual acuity. Long-term steroid therapy is linked to development of drug – induced complications, it is important to take into account alternative methods of treatment.

Key words:

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH, uveomeningitis, uveomeningoencephalitis, serous retinal detachment, uveitis, panuveitis.

Słowa kluczowe:

zespół Vogta–Koyanagi–Harady, VKH, uveomeningitis, uveomeningoencephalitis, wysiękowe odwarstwienie siatkówki, zapalenie błony naczyniowej, panuveitis.

Wstęp

Zespół Vogta–Koyanagi–Harady (VKH) to idiopatyczne, obustronne, ziarninujące zapalenie wszystkich odcinków błony naczyniowej (ZBN) z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi. Synonimami VKH są uveomeningitis bądź uveomeningoencephalitis syndrom (1,2). Schorzenie to dotyka głównie osoby o ciemniejszym zabarwieniu skóry, a także predysponowane genetycznie (3). Pomimo licznych badań etiologia VKH nie jest w pełni poznana. Duże znaczenie przypisuje się limfocytom T, zwłaszcza Th17, jako inicjatorom całego szlaku chorobowego (4). Wczesne i agresywne wdrożenie leczenia kortykosteroidami nadal jest terapią z wyboru, chociaż w piśmiennictwie można znaleźć doniesienia nt. dobrego efektu uzyskanego po zastosowaniu preparatów immunomodulujących (5). Rokowanie odnośnie zachowania dobrej ostrości wzroku jest dobre, jeśli szybko wdroży się właściwe diagnostykę i leczenie (1,2,4,5).

Opis przypadku

Kobieta rasy kaukaskiej (lat 35) zgłosiła się do ambulatorium okulistycznego Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu z powodu trwającego od kilku dni pogorszenia widzenia w obojgu oczach.



Ryc. 1. Plamy bielacze na stopach.
Fig. 1. Vitiligo patches on the patient's foot.

Dolegliwości pojawiły się ok. miesiąca wcześniej w postaci silnych bólów oczu oraz głowy. Wówczas pacjentka zgłosiła się do lekarza okulisty, który stwierdził obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (n. II) i zalecił wykonanie tomografii komputerowej (TK, Computed Tomography – CT) głowy oraz konsultację neurologiczną. Badanie obrazowe nie wykazało odchyleń od normy, stan neurologiczny określono jako prawidłowy. Pacjentka czuła się osłabiona, uskarżała się na przeczulicę skóry głowy, okresowe szumy uszne, pogarszające się widzenie oraz uporczywe „kłujące” bóle głowy, które nie ustępowały pomimo stosowanych leków przeciwbólowych. W kolejnym miesiącu chora była jeszcze dwukrotnie konsultowana neurologicznie, ani razu nie stwierdzono żadnych zaburzeń neurologicznych.



Ryc. 2. Liczne, drobne, szarawe guzki na tęczówce.
Fig. 2. Numerous grayish iris nodules.

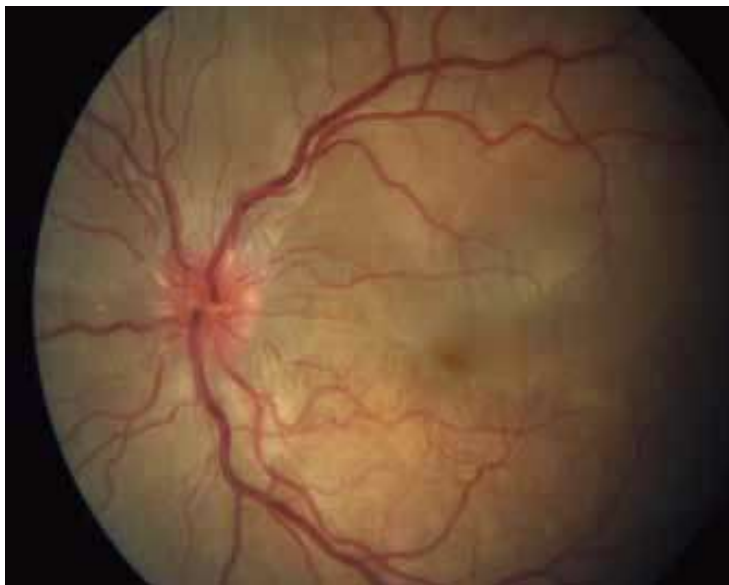


Ryc. 3. Przekrwienie tarczy n. II z zatarciem granic oraz wysiękowe odwarstwienie siatkówki w tylnym biegunie sięgające łuków naczyniowych.
Fig. 3. Optic disc hyperemia with blurred margins, serous retinal detachment in posterior pole reaching vascular arches.

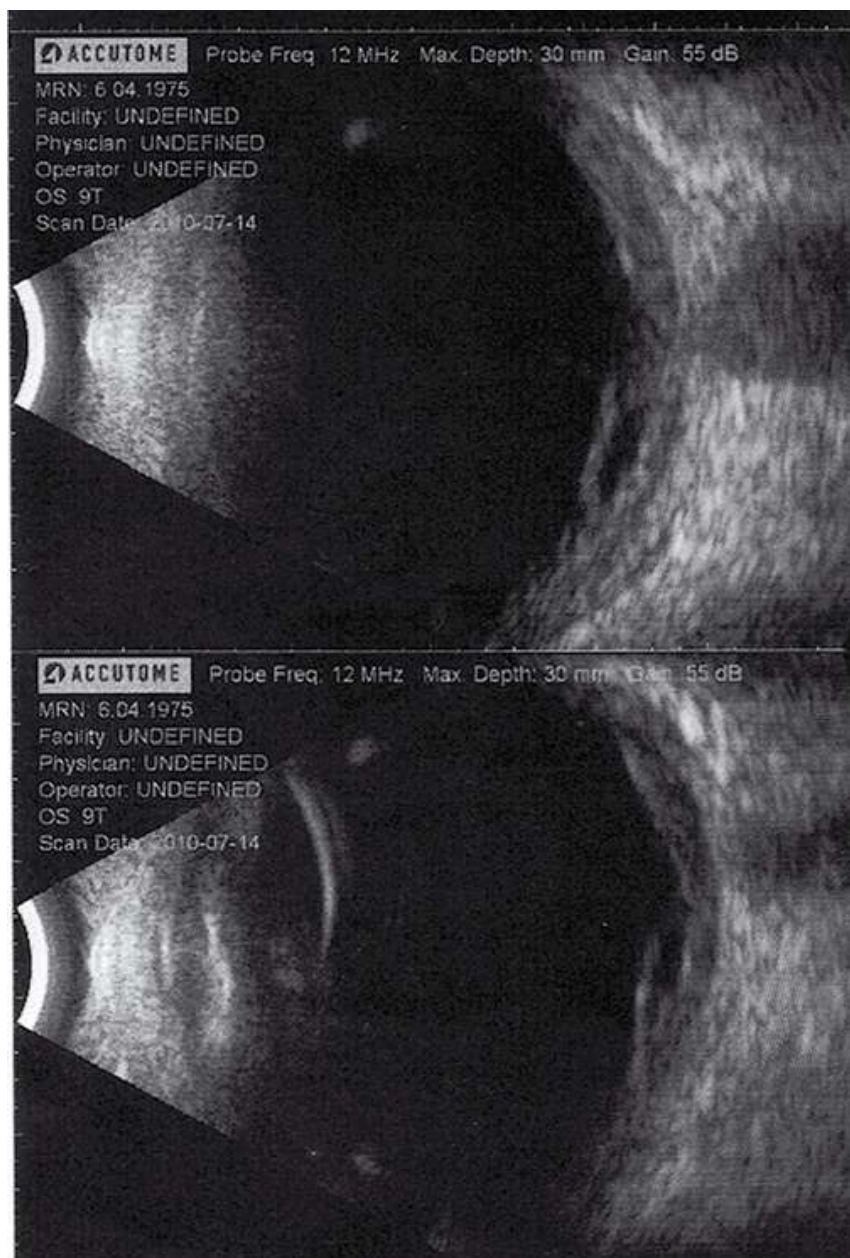
Pacjentka nie miała istotnej przeszłości chorobowej, w tym okulistycznej, leków na stałe nie przyjmowała. W wywiadzie – u pacjentki bielactwo na stopach od urodzenia (ryc. 1.) oraz bielactwo u brata pacjentki, poza tym wywiad rodzinny był bez znaczenia.

Podczas przyjmowania na oddział okulistyczny ostrość wzroku do dali w oku prawym wynosiła 0,1, w oku lewym – 0,2 (Snellen), ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w obojgu oczach miało wartość 11 mmHg. Badanie przednich odcinków obojga oczu wykazało mierne zadrażnienie mieszane, osady na śródbłonku, tyndalizację płynu komorowego (++) . Tęczówki były bez cech zadrażnienia, miały liczne drobne, szarawe guzki (ryc. 2.); źrenice okrągłe, prawidłowo reagujące na światło, niewielki odczyn zapalny w ciele szklistym.

W obrazie dna obojga oczu zwracały uwagę przekrwione tarcze n. II o zatartych granicach. W tylnym biegunie i przy łukach naczyniowych widoczne było wysiękowe odwarstwienie siatkówki (ryc. 3., 4.), na obwodzie – depigmentacje na przyłożonej siatkówce.



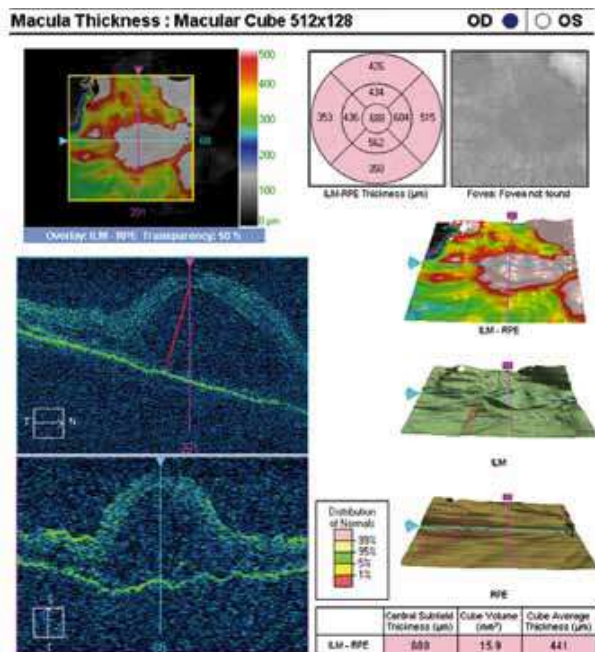
Ryc. 4. Przekrwienie tarczy n. II z zatarciem granic oraz wysiękowe odwarstwienie siatkówki w tylnym biegunie sięgające łuków naczyniowych.
Fig. 4. Optic disc hyperemia with blurred margins, serous retinal detachment in posterior pole reaching vascular arches.



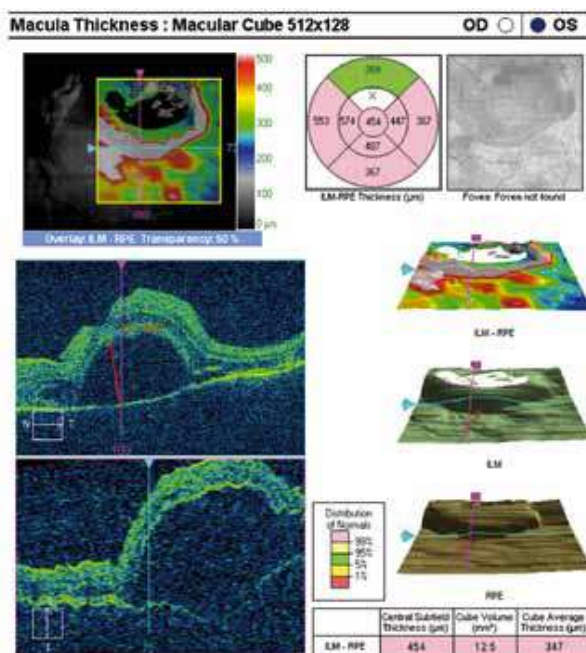
Ryc. 5. Badanie USG B – wysiękowe odwarstwienie siatkówki i pogrubienie naczyńówki obojga oczu.

Fig. 5. US B – binocular serous retinal detachment, thickened choroid.

Wstępnie rozpoznano ziarninujące zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej obojga oczu, surowicze odwarstwienie siatkówki obojga oczu i podejrzenie zespołu Vogta–Koyanagi–Harady (VKH).



Ryc. 6. Badanie OCT – obustronne pogrubienie siatkówki w plamce.
Fig. 6. OCT – bilateral macular thickening.



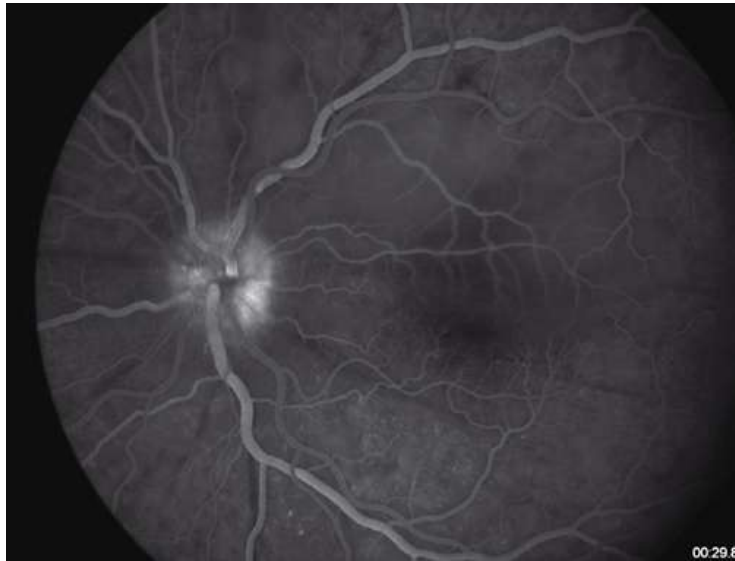
Ryc. 7. Badanie OCT – obustronne pogrubienie siatkówki w plamce.
Fig. 7. OCT – bilateral macular thickening.

Wewnątrzszpitalnie przeprowadzono badania dodatkowe:

- w badaniu ultrasonograficznym obojga oczu (USG B) stwierdzono wysiękowe odwarstwienie siatkówki oraz pogrubienie naczyńówki (ryc. 5.); badanie optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT) uwidoczniło uniesienie siatkówki w plamce OP do ok. 950 µm, OL – ok. 730 µm (ryc. 6., 7). RNFL obojga oczu ok. 170 µm;

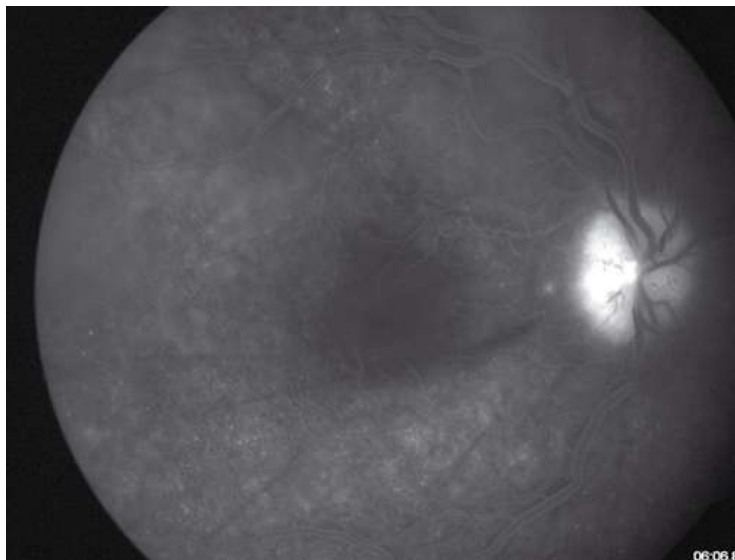
ZESPÓŁ VOGTA–KOYANAGI–HARADY – OPIS PRZYPADKU

- badanie angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – AF) uwidocznilo opóźniony przepływ w naczyniówce, ogniskowe obszary punktowego przecieku, hiperfluorescencji tarcz n. II (ryc. 8., 9.);
- badania laboratoryjne (morfologia, kreatynina, mocznik, Aspat, Alat, CRP) – wyniki prawidłowe;
- HIV Ag/Ab i WR – negatywne;
- RTG klatki piersiowej – wyniki prawidłowe.



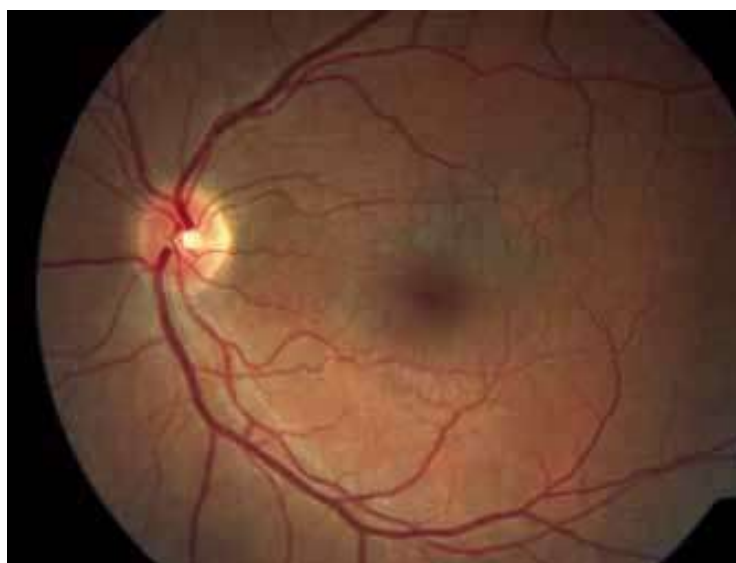
Ryc. 8. Badanie angiografii fluoresceinowej – opóźniony przepływ w naczyniówce, ogniskowe obszary punktowego przecieku, hiperfluorescencja tarcz n. II.

Fig. 8. Fluorescein angiogram – late choroidal confluence, multiple punctate hyperfluorescent dots at the RPE level, optic nerve hyperfluorescence.



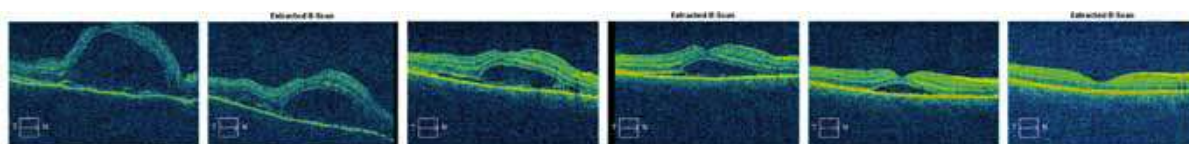
Ryc. 9. Badanie angiografii fluoresceinowej – opóźniony przepływ w naczyniówce, ogniskowe obszary punktowego przecieku, hiperfluorescencja tarcz n. II.

Fig. 9. Fluorescein angiogram – late choroidal confluence, multiple punctate hyperfluorescent dots at the RPE level, optic nerve hyperfluorescence.

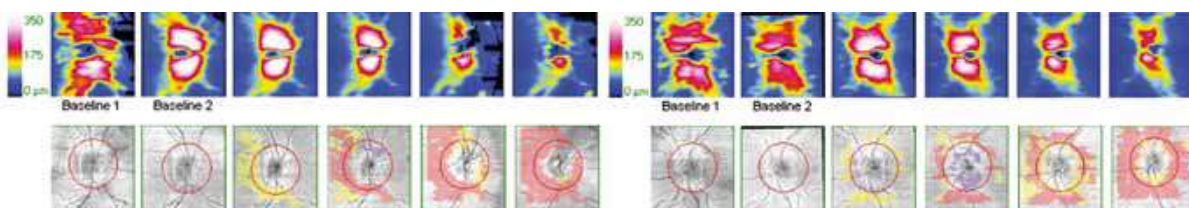


Ryc. 12. Obraz dna oka po czterech miesiącach leczenia.
Fig. 12. Fundus after four months of treatment.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych postawiono wstępną diagnozę VKH, chorą zakwalifikowano do pełnoobjawowego VKH zgodnie z kryteriami Komitetu ds. Nomenklatury z 2001 r. i wdrożono dożylną steroidoterapię (Solumedrol 1g/d i.v.) oraz leczenie miejscowe (Sol. Dexamethason, Ung. Maxitrol, Sol. Dicloabak, Sol. 1% Tropicamid, Sol. 1% Atropini), w trzeciej dobie leczenia uzyskano stopniową poprawę ostrości wzroku do VOD: 0,32, VOS: 0,50 i praktycznie całkowite wycofanie się surowiczego odwarstwienia siatkówki (grubość siatkówki w plamce obojga oczu w badaniu OCT wynosiła ok. 340 μm) (ryc. 10.).



Ryc. 10. Stopniowe wycofywanie się surowiczego odwarstwienia siatkówki.
Fig. 10. Gradual withdrawal of serous retinal detachment.



Ryc. 11. Przetwały obrzęk tarczy n. II.
Fig. 11. Persistent optic disc swelling.

Po pięciu dniach chora została wypisana do domu z zaleceniem kontynuowania steroidoterapii doustnej (prednizolon 1 mg/kg masy ciała/d, ze stopniową redukcją dawek) oraz leczenia miejscowego (Sol. Tobradex, Sol. 1% Tropicamid). W badaniu kontrolnym

po tygodniu od wypisu stwierdzono pełną ostrość wzroku oraz prawidłowy obraz plamek w badaniu OCT i utrzymujący się jeszcze obrzęk tarcz n. II, który całkowicie wycofał się dopiero po ok. trzech miesiącach leczenia (ryc. 11.).

Mimo obrzęku tarcz n. II pole widzenia obojga oczu po upływie półtora miesiąca leczenia było praktycznie prawidłowe, widoczne było jedynie niewielkie poszerzenie plamy ślepej w obojgu oczach.

Po czterech miesiącach doustnej steroidoterapii stan okulistyczny był stabilny (ryc. 12.), pozwoliło to na redukcję dawki Encortonu. Nie zaobserwowano jaskry posteroïdowej ani powikłań narządowych, a jedynie wzrost masy ciała. Ogólne samopoczucie pacjentki znacznie się poprawiło. Po dziewięciu miesiącach pacjentka zgłosiła się na okresowe badanie kontrolne – zgłaszała pogorszenie widzenia w obojgu oczach, które pojawiło się dzień wcześniej. Badanie okulistyczne wykazało obustronne surowicze odwarstwienie siatkówki (o mniejszym nasileniu niż podczas pierwszego rzutu choroby), zatarcie granic tarcz n. II oraz pojedyncze szarawe guzki na tęczówkach. Stwierdzono nawrót choroby i zdecydowano o ponownej hospitalizacji w celu wdrożenia dożylniej steroidoterapii. Dzięki szybkiemu rozpoczęciu leczenia udało się zapobiec rozwojowi pełnoobjawowego VKH. Uzyskano powrót pełnej ostrości wzroku. Stan psychiczny pacjentki uległ jednak pogorszeniu z powodu nieustannego poczucia zagrożenia wystąpienia kolejnego nieprzewidywalnego nawrotu choroby. Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem kontynuowania steroidoterapii doustnej.

Podczas kolejnej okulistycznej wizyty kontrolnej stwierdzono nieznaczne pogorszenie widzenia w obojgu oczach, które było spowodowane zaćmą podtorebkową tylną. Ponadto pacjentka zgłaszała również inne dolegliwości będące efektami ubocznymi przewlekłego przyjmowania glikokortykosteroidów (zwiększenie masy ciała, zmiany skórne, zaburzenia nastroju, wypadanie włosów). Z tego powodu zaproponowano jej wdrożenie leczenia cyklosporyną A w dawce 5 mg/kg masy ciała/d (przez pierwsze trzy dni w warunkach szpitalnych), pozwoliłoby to na redukcję dawki Encortonu. Pacjentka została ponownie przyjęta na oddział w celu rozpoczęcia leczenia. Po konsultacji nefrologicznej zlecono wykonanie wielu badań (morfologia, mocznik, kreatynina, Aspat, Alat oraz USG jamy brzusznej). Chorą poinformowano o możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem cyklosporyny – nie wyraziła ona zgody na zaproponowane leczenie. Wobec powyższego utrzymano dotychczasową terapię, stopniowo redukując dawki prednizolonu, który został całkowicie wycofany po siedmiu miesiącach. W ciągu kolejnych pięciu miesięcy nie zaobserwowano nawrotu choroby.

Omówienie

Epidemiologia

VKH dotyka głównie mieszkańców Azji, Ameryki Łacińskiej, Hiszpanii, Środkowego Wschodu, Japonii, a także Afro-Amerykanów, rzadko występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej; częściej chorują kobiety niż mężczyźni (z wyjątkiem Japończyków i Chińczyków). Początek choroby przypada na trzecią dekadę życia (średnio 32.– 40. rok życia), ale opisywano także przypadki VKH u sześćcio- i siedmiolatków. VKH jest główną przyczyną ZBN u mieszkańców Arabii Saudyjskiej, u mieszkańców Chin odpowiada za ok. 16% przypadków,

u mieszkańców Japonii – za 8% przypadków. Największa zachorowalność na VKH przypada na wiosnę i jesień (6,7).

Etiologia i patogeneza

Pomimo wielu badań zarówno dokładna etiologia, jak i najskuteczniejsza forma leczenia VKH nadal pozostają nieznane. Nieco światła na patogenezę rzuciły badania immunologiczne. Podejrzewa się, że u podłoża schorzenia leży reakcja limfocytów T skierowana przeciw antygenom melanocytów błony naczyniowej, opon mózgowych oraz ślimaka ucha wewnętrznego (1,5,6). Cały proces mogą również zainicjować infekcja wirusowa bądź skaleczenie skóry. Zaobserwowano, że cytomegalowirus stymuluje komórki T do interakcji z tyrozinazą poprzez mechanizm molekularnej mimikry. Zjawisko to sugeruje, że infekcja CMV może odpowiadać za początek VKH (1). U niektórych chorych z VKH z ciała szklistego wyizolowano wirusa Epsteina-Barr (8). U pacjentów leczonych interferonem $\alpha 2a$ z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C obserwowano objawy zbliżone do objawów VKH. Przypuszcza się, że mechanizm molekularnej mimikry pomiędzy antygenami wirusów a antygenami związanymi z melanocytami może prowadzić do rozwoju przeciwciał powodujących objawy, z jakimi mamy do czynienia w VKH (1,8).

Ostatnie badania wykazały znaczącą rolę komórek TCD4+ w immunopatogenezie VKH. Komórki te wydzielają interleukinę 23. (IL-23), która stymuluje produkcję interleukiny 17. (IL-17). U chorych obserwuje się wysoki poziom tych cytokin w surowicy krwi, mogą być one zatem odpowiedzialne za rozwój VKH (1-3). Znaczącą rolę w patogeniezie choroby upatruje się także w czynnikach genetycznych. W populacjach japońskiej oraz chińskiej występuje duża korelacja VKH z antygenami HLA- DR4 oraz HLA-Bw54. Opisywano również przypadki choroby u monozygotycznych bliźniąt (9).

Obraz kliniczny

Pierwsze objawy okulistyczne, z jakimi zgłasza się pacjent, to zaczerwienienie oraz ból gałki ocznej, obniżenie ostrości wzroku i fotopsje. Dodatkowo występują dolegliwości takie jak ból i zawroty głowy, nudności, wymioty, gorączka, szum uszny i zaburzenia słyszenia, światłowstręt oraz przeczulica skóry głowy, które rozwijają się kilka dni wcześniej, zanim pojawi się ZBN. W badaniu okulistycznym stwierdza się zapalenie wszystkich części błony naczyniowej – osady rogówkowe, guzki Busacca i Koeppego, surowicze odwarstwienie siatkówki, hipotonię bądź wzrost IOP, obrzęk tarczy n. II, pogrubienie naczyń i zapalenie naczyń siatkówki. W 96% przypadków VKH w ciągu dwóch tygodni od momentu rozpoczęcia choroby następuje zajęcie drugiego oka (1,6). W zależności od cech klinicznych VKH dzieli się na cztery stadia: prodromalne oraz ostrego, nawracającego i przewlekłego ZBN.

1. Stadium prodromalne występuje 1–2 tygodnie przed ZBN. Pojawiają się wówczas objawy neurologiczne oraz grypopodobne. Mogą dołączyć się deficyty neurologiczne takie jak hemiparezyje, afazja, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, sztywność karku, bóle głowy, splątanie (u 37–52% chorych), aseptyczne zapalenie opon mózgowych (u 17% chorych). W 80% przypadków w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się pleocytozę, która może się utrzymywać do ośmiu tygodni. Większość tych objawów ustępuje po zastosowaniu leczenia kortykosteroidami.

2. Stadium ostrego ZBN jest to zapalenie ziarninujące, połączone z nagłym spadkiem ostrości wzroku. Obserwuje się pogrubienie naczyńki, surowicze odwarstwienie siatkówki, zapalenie ciała szklonego, obrzęk tarczy n. II, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, obrzęk ciała rzęskowego oraz guzki Dalena–Fuchsa (skupiska histiocytołów między błoną Brucha a nabłonkiem barwnikowym siatkówki – RPE). Naciek zapalny ciała rzęskowego może prowadzić do przesunięcia przepony tęczówkowo-soczewkowej ku przodowi i zwężenia kąta przesączania, powodując rozwój jaskry wtórnej.
3. Stadium nawrotowego ZBN pojawia się po kilku tygodniach od pierwszych objawów okulistycznych. Charakteryzuje się występowaniem obszarów depigmentacji takich jak okolorąbkowe bielactwo (objaw Sugiury), bielactwo skóry oraz naczyńki. Ze względu na charakterystyczny wygląd dna oka objaw depigmentacji naczyńki znany jest jako „sunset glow fundus” (blask zachodzącego słońca). Zmiany te są zlokalizowane głównie na obwodzie siatkówki, histologicznie odpowiadają lokalnemu zanikowi RPE. Natomiast guzki Dalena–Fuchsa, większe od ognisk atrofii, spotyka się zarówno na obwodzie, jak i w tylnym biegunie (10).
4. Stadium przewlekłe to nawracające – ziarninujące lub niezziarninujące – epizody zapalenia przedniego odcinka gałki ocznej (1,5,6).

Objawy ogólnoustrojowe zmieniają się w zależności od stadium VKH. Zaburzenia neurologiczne, wymienione powyżej, są charakterystyczne dla stadium pierwszego i zazwyczaj poprzedzają ZBN. Objawy przedsionkowo-słuchowe pojawiają się u 75% pacjentów. Są to zaburzenia słuchu, szumy uszne (u 42% pacjentów) i zawroty głowy (u 17% pacjentów). Sensoryczne upośledzenie słuchu obserwowano w 50% przypadków – głównie w zakresie wysokich częstotliwości. Objawy uszne wycofują się po dwóch – trzech miesiącach od wdrożenia leczenia. Opóźnienie terapii wpływa znacząco na stopień utraty słuchu. Jeśli rozwinie się głęboka, obustronna głuchota, pacjent kwalifikuje się do wszczepienia implantu ślimakowego (5,8,11). Zmiany skórne pojawiają się dopiero po kilku miesiącach od rozpoczęcia choroby, należą do nich łysienie plackowate (8–73%), bielactwo (63%), poliosis – kępki białych włosów (90%) oraz przeczulica skóry (3,4,5,7).

Diagnostyka

Ze względu na różnorodność i mnogość objawów okulistycznych oraz ogólnoustrojowych rozpoznanie VKH przysparzało dotychczas znacznych trudności. Wobec powyższego w 2001 r. grupa ekspertów opracowała kryteria diagnostyczne dla VKH (12).

Warunkiem pewnego rozpoznania VKH jest spełnienie wszystkich wymienionych poniżej cech – są to:

1. brak urazu penetrującego gałki ocznej oraz interwencji chirurgicznej w wywiadzie,
2. brak klinicznego oraz laboratoryjnego dowodu sugerującego obecność innej choroby oczu,
3. zajęcie obu gałek ocznych (objawy faz choroby – wczesnej bądź późnej),

4. neurologiczne, laryngologiczne manifestacje schorzenia,
5. dermatologiczne manifestacje schorzenia.

Za prawdopodobny zespół Vogta–Koyanagi–Harady (izolowaną chorobę oczu) uznaje się stan, kiedy pacjent spełnienia pierwsze trzy kryteria. Użycie terminu „choroba Harady” – aby określić izolowane tylne zajęcie błony naczyniowej, lub terminu „atypowa, typowa choroba VKH” jest niewskazane. Największą kliniczną przydatność diagnostyczną mają angiografia fluoresceinowa, angiografia indocyjaninowa (ICG) i optyczna koherentna tomografia siatkówki. W badaniach porównujących zastosowania AF i ICG wykazano większą przydatność AF(13). W badaniu AF w ostrej fazie choroby obserwuje się punktowe ubytki nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE), późne zalegnię barwnika, hiperfluorescencję tarczy n. II. W stadium przewlekłym w badaniu FA obserwuje się „pstre” okienkowe ubytki RPE odpowiadające obwodowym skupiskom żółtobiałych punktów oraz zmienną hypo- hiperfluorescencję pochodzącą ze zmian typu „sól i pieprz”. W późnych okresach choroby badanie AF umożliwia rozpoznanie neowaskularyzacji podsiatkówkowej i nowotwórstwa naczyniowego na tarczy n. II, które są rzadkimi odległymi komplikacjami VKH (5,6,13).

W badaniu ICG w ostrej fazie choroby obserwujemy wczesną hiperfluorescencję dużych naczyń siatkówki oraz późną, rozlaną hiperfluorescencję. Obszary hiperfluorescencji korespondują z naciekami zapalnymi. W fazie późnej występują okienkowe ubytki RPE (13). Dzięki ICG można rozpoznać zapalenie tylnej części błony naczyniowej u pacjentów z nawracającym zapaleniem przedniego odcinka gałki ocznej. W badaniu OCT obserwuje się surowicze odwarstwienie siatkówki odpowiadające cystoidalnym przestrzeniom płynowym, które są zlokalizowane między warstwami fotoreceptorów, a nie – jak wcześniej sądzono – podsiatkówkowo (1,3). W fazach przewlekłej i późnej mogą wystąpić obrzęk płamki i neowaskularyzacja naczyniówkowa. OCT jest badaniem niezwykle przydatnym w monitorowaniu przebiegu choroby i oceny odpowiedzi na leczenie. Szczególne zastosowanie ma ocena okołodołkowej grubości naczyniówki oraz surowiczego odwarstwienia siatkówki (14,15). Pewne zastosowanie ma również badanie ultrasonograficzne (USG), dzięki któremu można zobrazować stopnie pogrubienia naczyniówki, zagęszczenia ciała szklistego oraz odwarstwienie siatkówki i je ocenić. VKH wymaga różnicowania z centralną surowiczą chorioretinopatią, chorobą z Lyme, wielogniskową plackowatą epiteliopatią barwnikową, zespołem licznych znikających białych plamek, pierwotnym chłoniakiem gałki ocznej, sarkoidozą, kiłą, współczulnym zapaleniem gałki ocznej, gruźlicą oraz choroidopatią w przebiegu toczenia (3,6,12).

Leczenie

Lekami pierwszego rzutu od lat pozostają kortykosteroidy podawane ogólnie w wysokich dawkach przez 3–6 miesięcy. Ogólne podawanie steroidów rozpoczyna się od dużej dawki (80–100 mg) dziennie, zmniejsza się ją powoli w okresie 3–6 miesięcy. W literaturze spotyka się doniesienia nt. porównywalnej skuteczności terapii doustnej i dożylniej (1,5,16). Wczesne (w ciągu pierwszych 2 tygodni początku choroby) i agresywne leczenie doustnymi steroidami pomaga opanować stan zapalny błony naczyniowej w ciągu

3–8 miesięcy. Opóźnienie leczenia wydłuża konieczność stosowania steroidoterapii aż do 45 miesięcy (4). Miejscowo stosowane krople ze steroidami i cykloplegiki są pomocne w leczeniu zapalenia przedniego odcinka gałki ocznej. Stosowanie lokalnie steroidów – pod torebkę Tenona bądź w iniekcjach do komory ciała szklistego – może być rozwiązaniem w przypadku pacjentów nietolerujących systemowej terapii steroidami lub lekami immunosupresyjnymi (6). Tego typu leczenie nie jest jednak skuteczne w przypadku objawów ogólnoustrojowych. Steroidy w postaci implantów oraz bevacizumab nie mogą być zastosowane w ostrej fazie choroby, gdy mamy do czynienia z wysokim surowiczym odwarstwieniem siatkówki. Leki te znalazły natomiast zastosowanie w późniejszych okresach choroby (6,17).

W przypadku nasilonych działań niepożądanych steroidoterapii oraz steroidooporności wskazane jest zastosowanie terapii immunomodulującej (IMT) (1). Amerykańskie Towarzystwo ds. Zapaleń Błony Naczyniowej oraz IUSG (International Uveitis Study Group) zaleca stosowanie IMT w celu kontroli nasilenia stanu zapalnego u pacjentów z VKH (1,5). Paredes i wsp. wykazali, że niezwłoczne włączenie IMT w początkowych stadiach choroby zapewnia lepszą końcową ostrość wzroku niż wyłącznie systemowe stosowanie steroidów (18). Antymetabolity (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat) oraz inhibitory komórek T (cyklosporyna, tacrolimus) dają dobre rezultaty lecznicze zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie choroby. Najczęściej używanym immunomodulatorem jest cyklosporyna. Dawka tego leku powinna wynosić do 5 mg/kg masy ciała/dzień, aby zminimalizować ryzyko toksycznego uszkodzenia nerek i wątroby. Innymi powikłaniami stosowania cyklosporyny są drżenie, miopatia, hirsutyzm i nadciśnienie tętnicze. Pozostałe leki immunomodulujące są używane rzadziej (cyklofosfamid w dawce 1–2 mg/kg masy ciała/dzień; azatiopryna 1–2,5 mg/kg masy ciała/dzień) (4). W ostatnich latach do terapii lekoopornych przypadków o szczególnie ciężkim przebiegu próbuje się stosować leki biologiczne (adalimumab, daclizumab), których skuteczność wydaje się obiecująca (19,20).

Powikłania i rokowanie

Większość pacjentów z VKH utrzymuje najlepszą skorygowaną ostrość wzroku co najmniej na poziomie 0,5, u 7% chorych obserwuje się utratę widzenia do 0,1 lub gorszą w oku lepiej widzącym (1,6). Do najczęstszych powikłań okulistycznych zaliczamy: zaćmę (10–50%, aż do 98% w stadium przewlekłym), zrosty przednie oraz tylne, jaskrę wtórną (6–45%), obrzęk cystowaty plamki (30%), neowaskularyzację naczyniówkową (10–12%), włóknienie podsiatkówkowe (2%), zanik n. II oraz zanik gałki ocznej (4%) (1,6). Wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie odgrywają kluczową rolę w opanowaniu zapalenia oraz w zachowaniu widzenia. Ogólne podawanie steroidów redukuje ryzyko CNV oraz włóknienia podsiatkówkowego o 82%, a pogorszenia widzenia do poziomu 0,1– o 67% (5). Zagrożenie utratą widzenia w lepszym oku do poziomu 0,1 może być zmniejszone aż o 92% dzięki zastosowaniu terapii immunomodulującej. Ryzyko powikłań okulistycznych wzrasta wraz z czasem trwania choroby oraz wraz z liczbą nawrotów (1,3,6).

Podsumowanie

Zaprezentowany opis przypadku to typowy przebieg choroby u nietypowego pacjenta. Chora była leczona zgodnie z aktualnymi standardami, pomimo to nie udało się uniknąć

nawrotu ZBN, co jest dość często spotykane w tym schorzeniu. Dlatego ważne jest, aby lekarz stale monitorował stan pacjenta, a jednocześnie miał świadomość, że terapia steroidowa – chociaż spektakularnie skuteczna – ma też swoje ograniczenia. Efekty uboczne działania kortykosteroidów, a także nawroty choroby mogą wymagać modyfikacji leczenia. Zawsze jednak powinno się to czynić we współpracy z pacjentem, który poinformowany o korzyściach i ryzyku zaproponowanej terapii powinien świadomie uczestniczyć w procesie leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Wang Fang, Peizeng Yang: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Current Eye Research* 2008, 33, 517-523.
2. Sheu SJ: Update on uveomeningoencephalitides. *Curr Opin Neurol* 2005, 18, 323-329.
3. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA: Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995, 39, 265-292.
4. Chi W, Yang P, Li B et al.: IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL – 17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119, 1218-1224.
5. Andreoli CM, Foster CS: Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006, 46, 111-122.
6. Gold DH, Lewis RA: *Clical Eye Atlas*. Oxford University Press, 2011.
7. Rathinam SR et al.: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, 3, 155-161.
8. Bassili SS, Peyman GA, Gebhardt BM et al.: Detection of Epstein–Barr virus DNA by polimerase chain reaction in the vitreus from a patient with Vogt-Koyanagi-Harda syndrome. *Retina* 1996, 16, 160-161.
9. Itho S, Kurimoto S, Kouno T: Vogt-Koyanagi-Harada disease in monozygotic twins. *Int Ophthalmol* 1992, 16, 49-54.
10. Inomata H, Rao NA: Depigmented atrophic lesions in sunset glow fundi of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *AM J Ophthalmol* 2001, 131, 607-614.
11. Al Dousary S: Auditory and vestibular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Laryngol Otol* 2010 Sep, 30, 1-4.
12. Read RW, Holland GN, Rao NA et al.: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001, 131, 647-652.
13. Chee SP, Jap A, Cheung CM: The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2010 Dec, 150(6), 888-93. Epub 2010 Oct 8.
14. Bordaberry MF: Vogt-Koyanagi-Harada disease: diagnosis and treatments update. *Curr Opin Ophthalmol* 2010 Nov, 21(6), 430-435.
15. Maruko I, Iida T, Sugano Y et al.: Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011 Mar, 31(3), 510-517.
16. Yamanaka E, Ohguro N, Yamamoto S: Evaluation of pulse cortyco steroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease assesed by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002, 134, 454-456.

17. Park HS, Ham KY, Kim JY: Intravitreal bevacizumab injection for persistent serous retinal detachment associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Jan, 249(1), 133-136. Epub 2010 Aug 6.
18. Paredes I, Ahmed M, Foster CS: Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first line therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, 14, 87-90.
19. Diaz Llopis M, Amselem L, Romero FJ et al.: Adalimumab therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrom. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007, 82(3), 131-132.
20. Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R et al.: Treatment of noninfectious intermediate and posteriori uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96(13), 7462-7466.

Adres do korespondencji/ Reprint requests to:

lek. med. Eunika Krzywy-Daroszewska (e-mail: daroszewska.eunika@gmail.com)

*Oddział Okulistyczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
ul. Kamińskiego 73a, 51-001 Wrocław*