

Original

Espectro Clínico y Biomarcadores Genéticos de susceptibilidad en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada en pacientes Paraguayos

Nelly Colman Mc Leod¹, Susan Riquelme-Granada¹, Jhonatan Losanto¹, Marcos Vázquez¹, Maria Eugenia Acosta², Gerard Espinosa Garriga⁴, Isabel Acosta Colmán¹, María Teresa Martínez de Filártiga⁵

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Instituto de investigación en Ciencias de la Salud, Departamento de Producción, San Lorenzo, Paraguay

⁴Hospital Clinic, Servicio de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas, Barcelona, España

⁵Laboratorio Curie, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

20/05/21

Fecha de aprobación

31/05/21

Palabras claves

Vogt-Koyanagi-Harada, HLA, uveítis

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
dra.nellycolman@gmail.com
(N. Colman Mc Leod)

Introducción: La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es de etiología autoinmune y severa, se manifiesta con panuveítis bilateral y puede afectar sistema neuroauditivo y piel. La influencia de los factores genéticos en la expresión de VKH, ha quedado en evidencia en múltiples estudios. Posee mal pronóstico visual si se realiza el diagnóstico y el tratamiento en forma tardía, contar con biomarcadores genéticos de susceptibilidad podrían ser de gran ayuda. El objetivo de este estudio es describir el espectro clínico y determinar biomarcadores genéticos de susceptibilidad en la enfermedad de VKH.

Metodología: Estudio de casos y controles, de susceptibilidad genética para VKH. Se procedió al registro clínico de los pacientes y genotipado HLA DRB1 a casos y controles.

Resultados: se incluyeron 21 pacientes con VKH para el registro clínico, de éstos se enrolaron 16 para el genotipado *HLA-DRB1*, los controles sanos incluidos fueron 32. Sexo femenino 81%, edad promedio 35 años, las formas clínicas fueron VKH Probable 10(47,6%) y VKH incompleto 10(47,6%), VKH Completo 1 caso (4,7%) Genotipado: los alelos del grupo HLA DRB1*02 estaban presentes 5 de los 16 pacientes (31%) (p 0,004) y ausente en los controles, no se encontró relación con alelos específicos. El alelo más frecuente fue HLA DRB1*01:02 presente en 4 (25) % de casos y ausente en los controles.

Conclusión: La mayoría de los pacientes fueron adultos jóvenes, predominancia del sexo femenino, las formas clínicas VKH Probables e Incompleta fueron más comunes. Se ha encontrado en esta cohorte paraguaya asociación genética de la enfermedad de VKH con alelos del grupo DRB1*02, no se halló relación estadísticamente significativa con ningún alelo específico, probablemente esto se debió a que la muestra fue pequeña. El alelo más frecuente HLA DRB1*01:02 podría ser un candidato a biomarcador genético en esta población.

Clinical spectrum and genetic biomarkers of susceptibility in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Paraguayan patients.

ABSTRACT

Keywords

Vogt-Koyanagi-Harada, HLA, uveitis

Background: Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome is a severe disease with autoimmune etiology. It manifests with bilateral panuveitis and can affect the nervous and auditory system, as well as the skin. The influence of genetic factors on the expression of VKH has been evidenced in multiple studies. It has a poor visual prognosis if diagnosis and treatment are delayed. Having biomarkers of genetic susceptibility could be of great help. The aim of this study is to describe the clinical spectrum and determine genetic biomarkers of susceptibility in VKH disease.

Methodology: Case-control study of genetic susceptibility for VKH. Clinical data was registered and HLA DRB1 genotyping of cases and controls was performed.

Results: 21 patients with VKH were included for the clinical registry, 16 of these were enrolled for HLA-DRB1 genotyping. Thirty two healthy controls were included. Most patients were female (81%), average age 35 years, the clinical forms were: Probable VKH 10 (47.6%) and Incomplete VKH 10 (47.6%), Complete VKH 1 case (4.7%). Genotyping: alleles of the HLA DRB1*02 group were present in 5 of the 16 patients (31%) (p0.004) and absent in the controls, no relationship with specific alleles was found. The most frequent allele was HLA DRB1*01:02 present in 4 (25%) of cases and absent in controls.

Conclusion: Most of the patients were young female adults. Probable and Incomplete forms were more common. Genetic association of VKH disease with alleles of the DRB1*02 group was found in this Paraguayan cohort. No statistically significant relationship was found with any specific allele, probably because the sample was small. The most frequent allele HLA DRB1*01:02 could be a candidate genetic biomarker in this population.

Corresponding author

Email:
dra.nellycolman@gmail.com
(N. Colman Mc Leod)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), también denominada síndrome úveomeníngeo, se caracteriza por la afección ocular, donde el hallazgo habitual en la patología 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 auditivos¹. Es una afección de etiología autoinmune y severa, que afecta preferentemente a personas jóvenes y de mediana edad.

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 melanocitos². El curso de la enfermedad habitualmente implica cuatro fases: prodrómica, uveítica aguda, convalescente y crónica recurrente^{2,3}. Los desencadenantes de esta enfermedad son desconocidos hasta el momento, pero los datos señalan que en la patogenia existe una importante relación con factores genéticos⁴.

La prevalencia de VKH presenta variaciones geográficas, 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 presentan ceguera legal; 25% quedan con baja visión y sólo 50% con una buena agudeza visual mayor de 20/50⁵.

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*⁶. 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*⁷. Los genes del sistema HLA 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 elabora-

dos 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 melanocitos⁶.

La influencia de los factores genéticos en la expresión de VKH, ha quedado en evidencia ante la alta tasa de la enfermedad en determinadas poblaciones como en: japoneses, chinos, indios americanos, hispanos, indios asiáticos y descendientes provenientes de Oriente Medio, asimismo la baja frecuencia en poblaciones caucásicas o de raza negra^{1,4,8}. Se han investigado polimorfismos de HLA y otros genes relacionados con la respuesta inmune⁴, 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^{4,9}.

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)^{10,11}. Sin embargo, no es raro que los pacientes se presenten solo con el compromiso ocular, sin los componentes neuroauditivos^{11,12}. El retraso en el diagnóstico o en la instalación del tratamiento propicia mayores riesgos de cronicidad, complicaciones y discapacidad visual¹¹⁻¹³. Es de suma importancia por ese motivo reconocer las características distintivas de VKH en la fase temprana del compromiso ocular¹¹. Existe evidencia de 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 neuroauditivos¹¹.

Los Criterios Diagnósticos de la enfermedad VKH del Comité Internacional de Nomenclatura publicados en el 2001¹, 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 tegumentarias¹. Son requisitos: la ausencia de antecedente de trauma ocular, el compromiso bilateral y haberse descartado otras patologías diferentes a VKH¹. La limitación que poseen estos criterios revisados es que no ofrecen un diagnóstico definitivo para pacientes sin compromiso extraocular¹⁴.

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 útiles para confirmarla⁵.

En Paraguay no existen registros de la prevalencia de esta afección, es de suma importancia analizar las características clínicas y genéticas de la enfermedad en pacientes de esta población, lo que permitirá establecer protocolos de manejo diagnóstico y terapéutico adecuados. La enfermedad de VKH afecta principalmente a personas en jóvenes, posee mal pronóstico visual si se realiza el diagnóstico y el tratamiento en forma tardía, contar con biomarcadores genéticos susceptible pueden ser de gran ayuda para realizar el diagnóstico temprano o incluso ser útiles para predecir la aparición en determinados grupos de riesgo y tomar las precauciones correspondientes.

METODOLOGÍA

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 (San Lorenzo, Paraguay) por remisión de servicios de oftalmología, desde enero del 2010 hasta julio del 2019.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes paraguayos de raza 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.

Registro clínico: de los pacientes con VKH se obtuvieron datos sociodemográficos; etapa en que fue diagnosticada la enfermedad (aguda, convaleciente o crónica); y el espectro de manifestaciones clínicas tanto oculares como extraoculares en cada fase de la enfermedad (prodrómica, aguda, convaleciente y crónica). Se revisó el historial clínico para determinar la presencia de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación globular); anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR) (marcadores típicos de autoinmunidad); punción lumbar para estudio de LCR con presencia de pleo-

citosis a expensas de mononucleares. Se registró el tratamiento recibido (corticoides e inmunosupresores) así como las complicaciones oculares (cataratas, glaucoma, sinequias) y la agudeza visual final.

Asociación genética: se realizó en estos pacientes con VKH el genotipado del HLA II DRB1 para determinar la existencia de susceptibilidad genética la enfermedad.

Controles: Donantes voluntarios de la base de datos del BIOBANCO IMIDs del Paraguay. Se contó con 32 controles sanos, paraguayos de raza 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).

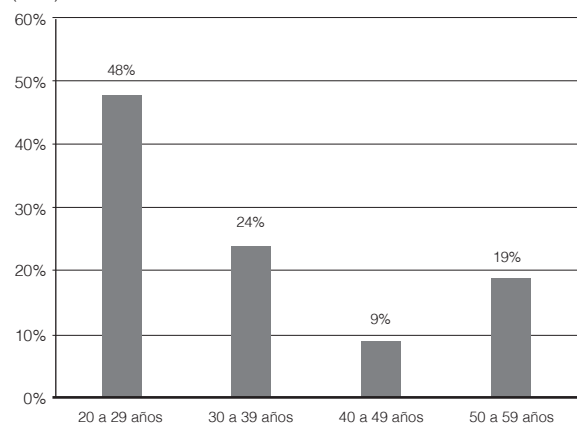
Análisis estadístico: Se realizó con software estadístico SPSS versión 20. La frecuencia alélica se determinó por conteo simple. La prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar las diferencias estadísticas de la distribución de alelos HLA DR B1 entre pacientes y controles, es una prueba de contraste de hipótesis utilizadas en tablas de contingencia. 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 significativo¹⁵⁻¹⁷.

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.

RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes para la descripción del espectro clínico y demográfico de la cohorte paraguaya con VKH. El estudio de asociación genética a través

Gráfico 1 Edad de aparición de la enfermedad VKH en los pacientes. (n:21)



del genotipado *HLA DRB1* se realizó en 16 de estos pacientes y se comparó con la de los controles sanos. Se excluyó a 5 pacientes por razones logísticas, como pérdida del seguimiento o procedencia de zonas rurales alejadas. Se contó con 32 controles sanos procedentes del BIOBANCO IMID-PY, 25 (78%) del género femenino y 7 (12%) del masculino, edad de 23 a 68 años, promedio 38,5.

Espectro clínico de la enfermedad de VKH en la cohorte paraguaya

Los pacientes ingresados para el registro clínico de la cohorte de VKH fueron 21, de estos 17 (81%) del sexo femenino y 4 (19%) 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).

Siguiendo los criterios diagnósticos del Comité Internacional de Nomenclatura en esta serie de pacientes, predominaron las formas clínicas VKH probable (manifestación sólo ocular) y VKH Incompleto (ocular más otra manifestación neuroauditiva o tegumentaria), sólo un paciente con la forma clínica Completa (Tablas 1 y 2).

Tabla 1 Clasificación clínica de los pacientes VKH según el compromiso de órganos o sistemas.

Tipo	Manifestación clínica	Pacientes (%) (n= 21)
VKH Probable Ocular		10 (47,6%)
VKH Incompleto	Ocular + neuroauditivo o piel	10 (47,6%)
VKH Completo	Ocular + neuroauditivo + piel	1 (4,7%)

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

Tabla 2 Características demográficas, manifestaciones extraoculares y tipo clínico de la cohorte de pacientes con 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		Vitiligo	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			Vitiligo	Incompleto
20	30	M				Probable
21	25	M				Probable



Figura 1 Paciente de la cohorte paraguaya con VKH Tipo Incompleto, a nivel cutáneo con zonas despigmentación en el rostro (vitiligo).

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%)

de estos pacientes por el departamento de reumatología fue de 3 a 107 meses, con una media de 37,5 meses.

Las manifestaciones más frecuentes en la etapa prodrómica fueron la cefalea y el dolor periorbitario, seguidos por dolor y congestión ocular, meningismo, tinnitus, náuseas, vómitos, sólo un caso con hipoacusia (Tabla 3).

En la etapa aguda de la enfermedad o fase uveítica, el 100% de los pacientes presentó disminución marcada de la agudeza visual (visión borrosa) de rápida progresión (1 a 4 días), bilateral en 20 (95%) 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. Compromiso de piel y faneras en 3 (14,3%), 2 casos con vitiligo (Fig. 1) y uno con poliosis (Tabla 2). A nivel ocular en la mayoría de los pacientes 15 (71%) se constataron alteraciones pigmentarias del EPR, con formación de las típicas imágenes Sunset glow en el fondo de ojo.

Los hallazgos oftalmológicos en la etapa aguda se especifican en la Tabla 4, en 1 caso no se pudo definir debido a la larga evolución de la enfermedad y el diagnóstico se había realizado en otro centro.

En la analítica sanguínea, se realizó la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) en 16 de los 21 pacientes, 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

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%)

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%)

los casos. Se realizó la determinación de reactantes de fase aguda 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 LCR se hizo a 12 pacientes, se constató alteración en 4 (33%) casos, consistente en pleocitosis a expensas de mononucleares.

Las secuelas y complicaciones oculares fueron: 6 (28,5%) cataratas, 3 (14%) glaucoma, 5 (24%) sinequias anteriores/posteriores. La mejor Agudeza Visual (AV) final se registró en 20 pacientes, se valora individualmente la visión en 40 ojos (Tabla 5). La mayoría quedó (67,5%) con buena visión, 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 in-

ducción 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.

La fase crónica con patrón de uveítis anterior recurrente se constató en 12 (57%) pacientes, 8 (38%) tuvieron solo 1 episodio y 3 (14%) 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 1 (4,7%) 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 Tablas 6 y 7. Se realizó en primera instancia un análisis por grupos de alelos y luego por alelos específicos. Se destaca que los alelos del grupo HLA DRB1*01 estuvieron presentes en 5 (31%) de los 16 pacientes y ausente en los controles sanos, con un valor estadísticamente significativo (p 0,04); HLA DRB1*04 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 grupos de alelos.

En el análisis de los alelos específicos *HLA DRB1* de los pacientes y controles (Tabla 8), ninguno de estos fue estadísticamente significativo. Se destaca que en los pacientes con VKH el alelo predominante fue *DRB1*

Tabla 6 Genotipado: Frecuencia de Grupos de alelos HLA II DR en pacientes y controles sanos.

HLA II	Pacientes n=16	Frecuencia (%)	Controles n=32	Frecuencia (%)	Odds ratio (IC 95%)	p
DRB1*01	5	31,2	0	0	n/a	0,004
DRB1*03	2	12,5	3	9,3	1.27 (0.20-8.00)	0,981
DRB1*04	6	37,5	10	31,2	1.15 (0.37-3.53)	0,781
DRB1*07	2	12,5	5	16,6	0.73 (0.13-4.01)	0,536
DRB1*08	4	25	16	50	0.39 (0.12-1.30)	0,094
DRB1*09	1	6,2	0	0	n/a	0,348
DRB1*10	1	6,2	1	3,1	1.90 (0.12-31.48)	0,577
DRB1*11	4	25	10	31,2	0.71 (0.21-2.49)	0,420
DRB1*13	1	6,2	6	18,7	0.29 (0.03-2.52)	0,227
DRB1*14	5	31,2	3	9,3	3.52 (0.78-15.81)	0,094
DRB1*16	1	6,2	6	18,7	0.29 (0.03-2.52)	0,227

Tabla 7 Genotipado: Alelos específicos del HLA DR B1 en pacientes con VKH y controles.

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

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).

DISCUSIÓN

Este estudio ha descrito el espectro clínico y el genotipo *HLA DRB1* de pacientes paraguayos con VKH, se observó un franco predominio del género femenino, la edad media de debut de la enfermedad fue de 35 años, y en mayor proporción fueron afectadas las personas en la tercera década de vida. En relación a estos datos demográficos existen varias publicaciones, como: Aláez et al, en la serie de casos de mexicanos mestizos con VKH y otra realizada por Chee et al., de Singapur, donde reportaron edad promedio de 41 años, también con predominancia del género femenino¹⁸, Singhal et al., describió en una población hindú los mismos datos con respecto a la edad pero mayoritariamente pacientes del sexo masculino⁹; Yang P. et al, desde China, en uno de los estudios con mayor población (410 pacientes), informó que 52% correspondían al género masculino¹⁹.

Según lo informado en las distintas publicaciones, la frecuencia es algo superior en mujeres¹⁸, se puede afirmar que las poblaciones asiáticas reportan una distribución de la enfermedad más equitativa en cuanto al género, en pacientes hispanos esta brecha aumenta y es mucho más frecuente en mujeres, y en la cohorte paraguaya es muy preponderante el género femenino. Con respecto a la edad de presentación, el rango es bastante amplio, pero se constata en la literatura científ-

fica que es por lo menos 5 años superior a la encontrada en esta cohorte.

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

El componente auditivo se manifestó en un tercio de los pacientes de este estudio, en la etapas prodrómica y aguda, todos estos con tinnitus o acúfenos y solo un caso asociado a hipoacusia. Los síntomas cedieron con el tratamiento y ninguno de los pacientes quedó con secuela auditiva. En la serie de pacientes hispanos del Sur de California, las anomalías auditivas no alcanzaron al 30%, similar a esta población paraguaya, sin embargo en las series japonesas llegan hasta un 75%⁸. La afectación neurológica se observó en la cuarta parte de los casos de esta cohorte, las manifestaciones fueron meningismo y pleocitosis aislada en LCR. La despigmentación en piel y faneras tuvo una muy baja frecuencia en esta población, solo en 3 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 nuestra⁹. En mexicanos la enfermedad es clínicamente similar a la reportado en otras series, pero la alopecia y la cefalea se observan con mayor frecuencia⁴. En el norte de China, las manifestaciones extraoculares se observaron en 88% de 634 pacientes, siendo más frecuentes la afectación neurológica, seguida de poliosis, tinnitus, alopecia y vitíligo¹⁴.

Las alteraciones pigmentarias a nivel del EPR son un equivalente de las lesiones hipopigmentarias de la piel, corresponden a las alteraciones de la fase convaleciente conocidas como "Sunset glow" en el fondo de ojo y estas se observaron en la mayoría de los pacientes paraguayos.

Con respecto a la agudeza visual, la mayoría de los pacientes de esta cohorte quedó con una buena visión (20/20 a 20/50) luego de resolverse el proceso inflamatorio, 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, es decir ceguera legal se produjo en 5 de 40 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 inmunosupresores²⁰.

Todos los pacientes paraguayos recibieron corticoides sistémicos, la mayoría en forma de bolo IV de Metilprednisolona 1g/día entre 3 a 5 días al momento del diagnóstico y posteriormente prednisona por vía oral a dosis altas con descenso gradual, 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 la mayoría se trató de un episodio único, que no recidivó posterior al reajuste de la dosis de corticoides y de los inmunosupresores, 3 pacientes presentaron un segundo episodio y solo en un caso las reactivaciones fueron múltiples. Una paciente con diagnóstico VKH tipo completo fue la que presentó múltiples episodios de uveítis anterior y fue refractaria al tratamiento por lo cual recibió en forma consecutiva azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, infliximab y rituximab.

Ha quedado demostrado en 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 visual¹¹⁻¹³. Una terapia agresiva y precoz evitaría el desarrollo de las formas completas de la enfermedad⁹.

La influencia de los factores genéticos en la patogé-

nesis 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 población japonesa y posteriormente en China²¹.

El genotipado HLA DRB1 en esta cohorte paraguaya no ha identificado de manera estadísticamente significativa ningún alelo específico que esté asociado a la enfermedad de VKH con respecto a los controles sanos, sin embargo, teniendo en cuenta la cantidad de estudios previos que señalan una relación de la enfermedad con determinados grupos de alelos como los *HLA-DRB1*01* y *DRB1*04* y que se corresponden con los serotipos *HLA DR1/DR4*, se han analizado también los grupos de alelos más prevalentes.

Los grupos de alelos más frecuentes en los pacientes paraguayos fueron *HLA-DRB1*01* y *HLA-DRB1*04*. Los alelos del grupo *HLA-DRB1*01* estaban presentes en un tercio de los pacientes y ausentes en los controles sanos; se ha demostrado que existe dependencia estadísticamente significativa (con una p 0,04) entre el estado del paciente y la pertenencia al *DRB1*01*, por lo que se puede inferir con estos resultados que los alelos del grupo *HLA-DRB1*01* predisponen a la enfermedad. Los alelos del grupo *HLA-DRB1*04* estaban presentes en poco más de un tercio de los casos, pero también en la misma proporción en los controles. Se puede resaltar que casi el 20% de los pacientes poseían la presencia de ambos grupos alelos *HLA DR1/DR4*. Weisz (1994) había encontrado en hispanos del sur de California una significativa proporción de pacientes con *HLA DR4* y *DR1*, pero incluso esta relación fue más alta para *HLA DR1*²².

En el análisis de los alelos específicos *HLA DRB1*, ninguno de estos resultó estadísticamente significativo, pero llamativamente en los pacientes con VKH el alelo predominante fue *HLA DRB1*01:02* presente en 4 (25%) de casos y ausente en los controles, los demás alelos tuvieron muy baja frecuencia. Probablemente si la muestra fuera de mayor tamaño podría determinarse con claridad si este alelo es candidato a biomarcador de susceptibilidad.

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 uno u otro de estos genes²¹. 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. El paciente que expresaba este gen se correspondía con la forma clínica VKH Completa.

Arellanes-García et al, determinaron una asociación más fuerte con *HLA-DR4* y sólo un ligero aumento de DR1 en pacientes mexicanos, este aumento de DR1 se interpretó como un epitopo compartido que predispone a la enfermedad²³. 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 *HLA-DR1* en ausencia de *DR4*. Levinson et al²⁴, 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., indican que los portadores de *HLA-DR4 / HLA-DRB1*04* presentan riesgo aumentado de desarrollar VKH. El nivel de esta asociación es superior en el este de Asia y más baja en los hindúes. En relación a los alelos del grupo *HLA-DRB1*04*, específicamente *HLA-DRB1*04:04*, *04:05* y *04:10* incrementaron el riesgo de VKH; por otro lado *04:01* reduce el riesgo de VKH⁶. La mayoría de los trabajos mencionan la relación de VKH con el *HLA DR4/HLA-DRB1*04*, se observa esto en mayor proporción en asiáticos, las publicaciones que informan asociación del *HLA-DR1/HLA-DRB1*01* fueron principalmente en latinoamericanos, lo que coincide con el hallazgo de este trabajo.

Estos resultados incentivan a realizar más estudios en los pacientes con VKH, con una muestra más amplia, el hallazgo de un biomarcador genético de susceptibilidad podría colaborar al diagnóstico precoz, lo cual ha demostrado ser crucial para el pronóstico visual.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de VKH en esta cohorte de pacientes paraguayos se presentó en mayor proporción en jóvenes de la tercera década de vida, y del género femenino. Según los criterios diagnósticos revisados las formas clínicas predominantes de VKH fueron los tipos Probable e Incompleto. La agudeza visual final en la mayoría de los pacientes fue buena, en relación con el diagnóstico precoz, el tratamiento con dosis altas de corticoides intravenosos y la asociación de inmunosupresores. Sin embargo, un porcentaje bajo de los pacientes presentó ceguera legal coincidente con el diagnóstico y tratamiento tardío.

Se ha encontrado en esta cohorte paraguaya asociación genética de la enfermedad de VKH con los alelos del grupo *HLA DRB1*02*, sin embargo, no se halló relación estadísticamente significativa con ningún alelo específico, probablemente esto se debió a que la muestra fue pequeña. En los pacientes con VKH de esta cohorte el alelo predominante fue el *HLA DRB1*01:02* presente en 25% de casos y ausente en los controles, podría ser un candidato a biomarcador genético en esta población.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes en esta misma línea de trabajo para el hallazgo definitivo de biomarcadores genéticos de susceptibilidad que sean de aplicabilidad en el diagnóstico temprano o de utilidad pronóstica.

BIBLIOGRAFÍA

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. 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.
4. Alêez C, Flores-a H, Elena L, Munguía A, Rodríguez A, García 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.
5. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA, Read RW, Acharya N, Levinson R. Inflammation I. Intraocular Inflammation and Uveitis. 2018; 71-100
6. Shi T, Lv W, Zhang L, Chen J, Chen H. Association of hla-dr4/hla-drb104 with vogt-koyanagi-harada disease: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2014;4:1-8.
7. Menezes V, Taylor SRJ. Role of HLA-DRB1 * 04 in Malay patients with Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. 2019;82-3.
8. Sukavatcharin S, Tsai JH, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease in hispanic patients. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):143-8.
9. Singhal N, Singh G. Internacional Journal of Scientific Reserch the Clinical Spectrum of Vogt Koyanagi Harada Syndrome in a tertiary. Pathology Abstract. 2019;(3):40-2.
10. 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;15:1876-80.
11. 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.
12. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Ernesto E, Rodríguez 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>
13. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflamma-

- tion and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):85-90.
14. 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.
 15. 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.
 16. Fisher, R.A. (1954). *Statistical Methods for Research Workers.* Oliver and Boyd. ISBN 0-05-002170-2.
 17. Agresti, Alan (1992). «A Survey of Exact Inference for Contingency Tables». *Statistical Science* 7 (1): 131-153. JSTOR 2246001. doi:10.1214/ss/1177011454.
 18. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2-3):137-42.
 19. 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).
 20. 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.oftal.2017.09.010>
 21. 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.
 22. 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)
 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. 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.