

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA E O SEU ACOMETIMENTO MULTISSISTÊMICO

LUIZ ALBERTO ALVES MOTA^{1*}, ARTHUR BORGES DOS SANTOS²

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco, Recife, PE

RESUMO

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada é uma enfermidade rara que atinge os tecidos que contêm melanócitos, como os olhos, sistema nervoso central, orelha interna e pele. Alguns grupos étnicos têm maior propensão para desenvolver a doença, como os asiáticos, indianos e latino-americanos e o gênero mais acometido é o feminino. O método realizado foi a revisão bibliográfica em livros, artigos publicados na internet e trabalhos disponíveis nos bancos de dados online MEDLINE, LILACS e SciELO. Foram selecionados os textos que abordassem a doença de forma abrangente, ressaltando suas manifestações otorrinolaringológicas. Revisão da literatura: A doença apresenta provável etiologia autoimune em que ocorre agressão à superfície dos melanócitos promovendo reação inflamatória com predomínio de linfócitos T. O alelo HLA DRB1*0405 é o mais associado à doença. As manifestações clínicas dividem-se em quatro estágios: prodromico, uveítico, crônico e de recorrência. As manifestações otorrinolaringológicas ocorrem na fase uveítica e são caracterizadas por perda auditiva sensorineural bilateral, zumbido e sintomas vestibulares. O diagnóstico é realizado através dos critérios diagnósticos da doença. O tratamento é realizado principalmente com corticoides. Considerações finais: É necessário que a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada seja uma doença reconhecida pelas diversas especialidades médicas, pois o atraso em seu diagnóstico pode resultar em sequelas oculares e cutâneas.

UNITERMOS: Síndrome uveomeningoencefálica. Uveíte. Vertigem. Zumbido.

*Correspondência:

Rua Venezuela, 182
Espinheiro
Recife – PE
CEP: 52020-170
luizmota10@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é uma doença de provável etiologia autoimune, multissistêmica, rara e que envolve tecidos que contêm melanina. Também conhecida como síndrome uveomeningoencefálica, a doença é caracterizada por uma panuveíte bilateral, crônica, associada a manifestações variáveis de comprometimento neurológico, auditivo e cutâneo¹. As primeiras descrições sobre a doença foram realizadas no século XII, por um médico árabe, Ali Ibn Isa, e posteriormente no século XIX, por Jacobi, Nettelship e Tay. Muitos destes casos na verdade tratavam-se de doenças diversas, mas outros eram claramente casos de SVKH. No início do século XX a síndrome continuou a ser descrita pelo médico suíço Alfred Vogt e por pesquisadores japoneses. Yoshizo Koyanagi publicou seu primeiro relato em 1914 e em 1926 Einosuke Harada publicou um artigo baseado numa série de casos de pacientes que apresentavam os sinais e sintomas característicos da doença. Atualmente é aceito que os casos descritos por Vogt, Koyanagi e Harada constituam uma única entidade com seus diversos espectros de variação clínica de uma síndrome que carrega o nome destes três autores². A doença ocorre mais comumente em certos grupos étnicos. Esses grupos susceptíveis incluem atualmente a população asiática

do leste e sudeste do continente, do Oriente Médio, indianos, nativo americanos e hispânicos. A síndrome ocorre, embora incomumente, em caucasianos e africanos. A raridade da doença em africanos sugere que a quantidade de pigmentação isoladamente não é o principal fator em sua etiologia³. No Japão, 8% dos casos de uveíte são provocados pela SVKH, enquanto nos Estados Unidos da América (EUA) e Brasil representam 0,9% e 2,5% dos casos, respectivamente⁴. Em estudo realizado no Serviço de Uveítes num serviço de saúde terciário verificou-se que 13% dos pacientes foram diagnosticados com SVKH, o que representou a segunda causa mais comum de uveíte e a primeira dentre as causas endógenas naquela instituição⁵. Comumente o gênero feminino é o mais acometido, em uma proporção de 2:1 em relação ao masculino, porém na população japonesa não ocorre tal preponderância. Os indivíduos que se encontram entre a segunda e a quinta década de vida constituem a faixa etária mais acometida, sendo a prevalência ainda maior na terceira década. Crianças são raramente acometidas e quando o são apresentam evolução mais agressiva quando comparadas com os casos na idade adulta⁶. O caso de menor idade descrito de SVKH foi em uma criança de quatro anos de idade¹. Este trabalho tem o objetivo de ressaltar a importância do reconhecimento desta síndrome na prática clínica geral e nas diversas

1. Mestre em cirurgia - Professor Assistente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Pernambuco, PE

2. Graduando de Medicina da Universidade de Pernambuco, Pernambuco, PE

especialidades, enfatizando sua etiologia e patogênese, manifestações clínicas e as diversas formas de tratamento propostas na atualidade.

MÉTODOS

Foram utilizados nesta pesquisa bibliográfica livros, artigos publicados nos bancos de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, delimitando-se entre o período de 1978 a 2009. Os descritores utilizados foram síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome uveomeningoencefálica e tonturas. Dentre 90 referências foram selecionadas 62, tendo como critérios de seleção os textos que abordassem a doença de forma abrangente e enfatizassem suas manifestações otorrinolaringológicas, que muitas vezes não são reconhecidas e podem ser causa importante de comprometimento da qualidade de vida dos pacientes.

Etiologia e patogênese

A patogênese da SVKH ainda não é completamente conhecida. Entretanto, o amplo espectro de comorbididades desta doença sugere um mecanismo central que resulta num comprometimento sistêmico. Processos inflamatórios e destruição dos melanócitos têm sido descritos em vários tecidos, tais como pele, orelha interna, meninges e úvea. Estas alterações histopatológicas sugerem uma base infecciosa ou autoimune para a doença^{7,8}. Pesquisas na área da otorrinolaringologia chegaram à conclusão que o sistema imune pode ser capaz de danificar a orelha interna e os nervos coclear e vestibular. Sabe-se que as manifestações deste sistema são provocadas pela destruição dos melanócitos encontrados no interior da orelha interna levando à disfunção auditiva e do equilíbrio⁹. Atualmente, considera-se que a SVKH seja uma doença autoimune celular-mediada que atinge os melanócitos. Investigações imuno-histoquímicas têm mostrado a presença de infiltrado celular composto principalmente por linfócitos T helper (CD4), além da presença de células gigantes multinucleadas contendo melanina em seu interior¹⁰. Estudos em animais têm demonstrado que as proteínas da família da tirosinase, TRP1 e TRP2, encontradas nos melanócitos, têm grande importância na patogênese da SVKH, pois favorecem o reconhecimento destas células pelos linfócitos T¹⁰. Outras proteínas encontradas nos melanócitos podem funcionar também como autoantígenos na SVKH, como a MART 1, PMel-17/gp100, KU-MEL-1, PAX3 e o autoantígeno uveal (UACA)¹¹. Contudo, não só a imunidade celular parece ser importante no desenvolvimento da síndrome, mas também a imunidade humoral, uma vez que a análise de um globo ocular enucleado de paciente portador da doença mostrou também a presença de linfócitos B em tecido acometido¹². Em estudo recente foi verificado também uma significativa diminuição no número e função das células T regulatórias (CD4 e CD25), responsáveis pela regulação negativa na resposta autoimune, em pacientes portadores de SVKH^{13,14}. Foi verificado que pacientes portadores de SVKH apresentam linfócitos relativamente resistentes ao processo de apoptose mediado pelo anticorpo anti-Fas¹⁵. As interleucinas (IL) IL-23 e IL-17 vêm atualmente mostrando papel relevante no desenvolvimento e manutenção de doenças autoimunes. Verificou-se que os pacientes portadores de SVKH possuem alta expressão do gene codificador para a produção da IL-23, corresponsável pela perpetuação da atividade inflamatória¹⁶. Os melanócitos localizados

na coroide de pacientes com SVKH apresentam o Complexo de Histocompatibilidade Principal tipo II (MHC II). Tais moléculas são necessárias para a apresentação de antígenos às células T CD4¹⁷. A predisposição imunogenética nos pacientes portadores da síndrome parece estar relacionada aos haplótipos de HLA. Foi verificada a presença do mesmo alelo HLA-DR4 em gêmeas monozigóticas vietnamitas portadoras da síndrome¹⁸. A doença apresenta a associação mais forte com o alelo HLA-DR4 nos diferentes grupos de pacientes, contudo outros alelos também vêm se mostrando determinantes para o surgimento da síndrome, como o HLA-DR53, DQ54, DQ7 e DR1^{7,19}. A subtipagem do alelo que tem as mais significativas associações com a doença são o HLA-DRB1*0410 e HLA-DRB1*0405, sendo este último o mais frequente nas diferentes populações acometidas pela síndrome, inclusive a brasileira²⁰. Muitos autores vêm tentando elucidar qual seria a causa ou “gatilho” que resultaria no distúrbio do sistema imunitário e surgimento da síndrome. Alguns estudos defendem a possibilidade de que o vírus Epstein-Barr seria responsável pelo processo de reativação da doença, uma vez que partículas de DNA do vírus foram isoladas no humor vítreo de pacientes portadores da síndrome²¹. Um trabalho relatou seis casos de pacientes que tinham contato entre si e que apresentaram quadro inicial de SVKH quase simultaneamente. O relato reforça a hipótese de que um fator externo, como uma infecção viral, possa estar envolvido no desenvolvimento da doença²². Vários relatos isolados tentam contribuir na elucidação da patogênese da doença. Verificaram-se casos de surgimento da síndrome após lesão cutânea, dois casos após terapia com BCG para tratamento de melanoma e outro que surgiu após cirurgia de melanoma maligno metastático²³. Foi relatado também um caso sugerindo que mesmo um trauma fechado da cabeça, que resulte num trauma indireto em tecidos que contenham melanócitos, como os olhos, possa induzir a SVKH²⁴. Casos da síndrome também foram relatados em pacientes com linfoma maligno²⁵ e pacientes portadores de hepatite C crônica em uso de interferon-alfa e ribavirina²⁶. Várias outras doenças autoimunes podem estar associadas com a SVKH, como a doença de Graves²⁷, nefropatia por IgA²⁸, síndrome autoimune poliglandular tipo I²⁹, policondrite recorrente³⁰, aortite³¹, síndrome de Guillain-Barré³², *Diabetes mellitus*³³ e esclerodermia³⁴.

Manifestações clínicas

Foram descritos quatro estágios clínicos para a SVKH, que consistem em fase prodrômica, uveítica, crônica e de recorrência³. A fase prodrômica ou meningoencefálica está presente em aproximadamente 50% dos casos e apresenta duração de alguns dias a algumas semanas e frequentemente mimetiza quadro de uma infecção viral³⁵. O grau de acometimento dos sintomas pode variar e eles são muitas vezes atribuídos à presença de aracnoidite inflamatória ou formação de adesões subaracnóideas³⁶. Os pacientes podem apresentar cefaleia, febre baixa, fotofobia, fraqueza muscular generalizada, hemiparesia, ataxia cerebelar, mielite transversa, disartria, afasia, confusão mental, psicose e meningismo³⁷, que representa uma das manifestações mais comuns nesta fase da doença³⁸. Fotofobia e lacrimajamento podem desenvolver-se, assim como sensação de hipersensibilidade cutânea e nos cabelos. A análise do LCR nesta fase mostra pleocitose linfocítica em mais de 80% dos

casos, aumento da pressão líquórica e hiperproteinorraquia⁶. A doença evolui para a fase uveítica três a cinco dias após a fase prodrômica na maioria dos pacientes. Esta fase apresenta duração de algumas semanas sendo a principal responsável pela procura de atendimento médico. O sintoma mais comum é a turvação visual bilateral, presente em 70% dos casos. Outros sintomas incluem dor ocular, fotofobia, hiperemia conjuntival, redução da acuidade visual e até perda total da visão^{6,37}. As alterações oculares são caracterizadas pela uveíte bilateral posterior com edema retiniano, hiperemia ou edema do disco óptico, descolamentos retinianos serosos, iridociclite e aumento da pressão intraocular. A câmara ocular anterior também pode ser acometida com a formação de precipitados ceráticos em sebos de carneiro e nódulos irianos^{39,40}. Comumente nesta fase ocorrem as manifestações otorrinolaringológicas da SVKH³⁷. A fase crônica da doença apresenta duração de meses a anos e é caracterizada pelo processo de despigmentação de vários tecidos que contêm melanócitos, principalmente os olhos e a pele⁴¹. As alterações oculares típicas são o fundo de olho em pôr-do-sol, cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, e migração ou acúmulo de epitélio pigmentar da retina³⁹. Cerca de dois a três meses após o início dos sintomas da síndrome é possível evidenciar as alterações cutâneas como a poliose, presente em 80% a 90% dos pacientes, vitiligo e alopecia^{10,42}. A fase de recorrência não afeta todos os pacientes, mas por definição acomete apenas os indivíduos que apresentam surtos de inflamação ocular de repetição. Nesta fase da doença, múltiplas complicações oftalmológicas ocorrem, como o descolamento retiniano de repetição, glaucoma, formação de membranas neovasculares subretinianas, fibrose subretiniana e a catarata, que é a complicação mais frequente^{37,43}. Apesar da SVKH ser identificada principalmente pelas alterações oculares e cutâneas, do ponto de vista otorrinolaringológico, os sintomas auditivos devem ser reconhecidos, pois estão presentes em cerca de 30% a 75% dos casos e apresentam impacto na qualidade de vida dos pacientes^{7,35}. A orelha interna era tradicionalmente considerada como um local protegido da agressão autoimune. Contudo, tal visão caiu em descrédito quando em 1979 McCabe descreveu 18 casos de pacientes que apresentaram perda auditiva sensorioneural e que responderam ao uso de corticoides e da ciclofosfamida. Foi então introduzida a entidade clínica disacusia sensorioneural imunomediada⁴⁴. As manifestações otorrinolaringológicas da SVKH são decorrentes da agressão autoimune às estruturas da orelha interna e aos nervos coclear e vestibular. Caracterizam-se por: perda auditiva, zumbidos, tonturas e vertigens^{35,45}. A perda auditiva na síndrome é do tipo sensorioneural, rapidamente progressiva e bilateral⁴⁵. Contudo, algumas vezes o déficit auditivo pode apresentar-se também de forma unilateral no início do quadro, assimétrica e flutuante, coincidindo com as recidivas do quadro inflamatório. Habitualmente promove prejuízo da capacidade de entender palavras, elevação do limiar para tons puros de alta frequência ou para todos os sons e recrutamento auditivo em alguns casos. Há presença de zumbidos acompanhando o quadro em 50% dos casos^{35,46}. As tonturas e vertigens são ocasionadas pelo comprometimento inflamatório do sistema vestibular. A disfunção deste sistema, embora seja menos frequente nos portadores da síndrome, pode promover alterações na motricidade ocular que resultam

na presença de nistagmo horizontal espontâneo, anormalidades nos movimentos oculares lentos e alterações do reflexo óculo-vestibular⁴⁷. É possível que os paciente portadores da síndrome possam apresentar disfunções auditivas mais severas se não forem tratados adequadamente⁴⁴.

Diagnóstico

Em 1999, os critérios diagnósticos foram alvo de discussão no I Workshop Internacional sobre a doença. Em 2001, os resultados deste encontro foram divulgados pelo Comitê Internacional de Nomenclatura que propôs os Critérios Diagnósticos Revisados e incluem: 1- ausência de história prévia de trauma ou cirurgia ocular; 2- ausência de evidência de doença ocular concomitante; 3- envolvimento ocular bilateral precoce (com áreas focais de fluido sub-retiniano ou descolamento seroso de retina) ou tardio (despigmentação, fundo de olho em pôr-do-sol, cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, e migração ou acúmulo de epitélio pigmentar da retina); 4- história ou apresentação de sintomas auditivos e/ou neurológicos; 5- alterações cutâneas que apareçam durante ou após as manifestações neurológicas e oculares. Baseado nesses critérios, a SVKH pode ser classificada em completa, quando todos os critérios são preenchidos; incompleta, quando estão presentes os critérios 1, 2, 3 e 4 ou 5, ou provável, quando apenas os critérios 1, 2 e 3 são preenchidos^{1,38,40}. Apesar de bem estabelecidos os critérios para a SVKH, deve-se estar atento ao momento no qual o paciente é classificado, pois vários fatores podem interferir nesta classificação. Primeiramente, os sinais e sintomas da doença são muitas vezes transitórios, desenvolvem-se em momentos diferentes, algumas vezes apresentando evolução temporal atípica e podem ser influenciados pelo tratamento. Complicações oculares tardias e alterações dermatológicas, por exemplo, podem estar minimizadas ou até mesmo ausentes se o paciente tiver sido submetido ao tratamento precocemente e nesta ocasião poder ser classificado como portador de SVKH provável ou incompleta. Ademais a prevalência das manifestações extraoculares pode ser diferente entre as populações e o acometimento ocular, de forma rara, pode ser evidenciada unilateralmente na SVKH^{48,49}. O diagnóstico da SVKH é essencialmente clínico, contudo alguns exames complementares podem auxiliar na exclusão de outras doenças e até mesmo contribuir para o diagnóstico precoce⁷. Não existem testes laboratoriais específicos para a doença, mas alguns deles, como hemograma completo, leucograma, dosagem do VSH, fator reumatoide, anticorpos anti-DNA, anticorpos anti-fosfolípidos, C3 e C4 e teste do anticorpo antinuclear, podem indicar a presença da atividade inflamatória da síndrome e auxiliar na investigação do diagnóstico diferencial ou associação com outras doenças³⁷. Embora haja um número considerável de casos de associações da SVKH com determinadas apresentações de HLA, verificou-se em estudo de pacientes com uveíte, portadores da síndrome, que a tipagem do HLA apresenta baixo valor preditivo positivo (>0.5), para ser utilizado como método diagnóstico⁵⁰. Os exames de imagem mais usados são a angiografia com fluoresceína ou com indocianina verde⁷, sendo esta última bastante sensível para detectar lesões subclínicas na coróide^{11,51}. Os pacientes que apresentam os sintomas decorrentes do acometimento do aparelho auditivo devem ser submetidos aos testes de função vestibular e audiológica como a audiometria

tonal, vocal, do tronco cerebral e pesquisa da anormalidade dos reflexos vestibulares⁴⁸.

Diagnóstico diferencial

A SVKH deve ser sempre considerada em pacientes que tenham sintomas que envolvam manifestações neurológicas, oculares, otorrinolaringológicas e cutâneas⁵². Doenças infecciosas como a sífilis, tuberculose, toxoplasmose, infecções fúngicas e SIDA devem ser consideradas principalmente nas fases iniciais da doença. Em relação às manifestações oculares deve-se estar atento ao diagnóstico diferencial com a oftalmia simpática, linfoma intraocular, coriorretinopatia serosa central, esclerite, epiteliopatia e descolamentos múltiplos de retina secundários à hipertensão arterial sistêmica^{7,52}. O acometimento cutâneo permite-nos considerar também algumas possibilidades diagnósticas como a síndrome de Alezzandrini, a alopecia areata, o vitiligo e o piebaldismo¹⁰. Além da SVKH, a perda auditiva sensorineural imunomediada pode estar relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, granulomatose de Wegener, colite ulcerativa, síndrome de Sjögren, amiloidose, sarcoidose e síndrome de Cogan. Entretanto, a incidência de acometimento da orelha interna pelas doenças autoimunes é muito variável^{45,53}.

Tratamento

O tratamento precoce e agressivo com corticoides e/ou drogas imunossupressoras é essencial para se evitar a morbidade potencial da doença, que é principalmente relacionada às complicações oftalmológicas^{3,54}. O uso sistêmico destas drogas constitui a principal forma de tratamento e o uso oral do corticoide deve ser realizado em altas doses, geralmente prescrevendo-se prednisona oral 1-2 mg/kg/dia. Nos casos mais graves utiliza-se a pulsoterapia com a metilprednisolona 1g/dia por três a cinco dias. A duração do tratamento e a subsequente descontinuação deve ser individualizada para cada paciente. Deve-se manter a terapia no mínimo por seis meses a um ano antes de ser iniciado o processo de descontinuação do tratamento com o corticoide. Não se recomenda descontinuar a terapia sistêmica nos primeiros três meses de tratamento em virtude do risco de recorrência da doença^{54,55}. Os pacientes podem apresentar resistência à corticoterapia com a prednisona e/ou prednisolona e podem apresentar disfunção hepática induzida por estes corticoides. Nestes casos, pode-se optar pelo uso da betametasona 20mg/dia ou da dexametasona 30mg/dia⁵⁶. A eficácia da via de administração dos corticoides já foi estudada, contudo não houve evidência nos resultados prognósticos comparando-se as vias oral e endovenosa⁵⁴. Para os paciente que não apresentam boa resposta aos corticoides ou que desenvolvem efeitos colaterais devido ao seu uso, como síndrome de Cushing, hipertensão arterial sistêmica e diabetes, estão recomendados o uso dos imunomoduladores⁵⁷. São utilizados o metotrexato, etarcept, tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil e adalimumabe⁵⁸. Os pacientes que apresentam formas agressivas da doença podem ser beneficiados com a terapia imunossupressora tripla, que consiste no uso da prednisolona, azatioprina e ciclosporina em conjunto⁵⁹. Em casos de pacientes córtico-resistentes e que também não respondem a terapia imunomodulatória, o uso de imunoglobulina intravenosa

pode ser uma opção viável de tratamento⁶⁰. A injeção intravítrea de triancinolona pode proporcionar a resolução do processo inflamatório e exsudativo intra e sub-retiniano cursando com melhora significativa da acuidade visual⁶¹.

Prognóstico

O prognóstico da doença depende muito da precocidade do diagnóstico e o início do tratamento adequado. As alterações no aparelho auditivo apresentam boa resposta à terapêutica e costumam regredir por completo em dois a três meses, enquanto que as lesões cutâneas tornam-se permanentes³⁵. O prognóstico visual é extremamente variável, embora geralmente favorável. Foi verificado que os três principais fatores prognósticos foram: boa acuidade visual um mês após início do tratamento, uso precoce de corticoides em altas doses e idade do acometimento da doença, que evidenciou levar a um menor índice de complicações oculares nos pacientes mais jovens^{54, 62}.

Considerações finais

A dificuldade no diagnóstico da doença decorre de sua raridade e da pouca divulgação na classe médica, sendo na maioria das vezes a síndrome reconhecida apenas pelos especialistas que tratam dos sistemas acometidos pela doença. Este fato contribui para que os dados de incidência da doença sejam escassos, sobretudo no Brasil.

O desconhecimento sobre a doença é proporcionado pela carência da abordagem abrangente da SVKH na literatura médica. Contudo, há uma vasta abordagem sobre a síndrome na literatura das especialidades, principalmente da oftalmologia, sob a forma de livros-texto e artigos científicos. Apesar de os critérios clínicos da síndrome estarem bem estabelecidos, muitas vezes há grande dificuldade em diagnosticá-la pelo fato de os pacientes apresentarem-se em diferentes estágios de desenvolvimento da doença no momento da consulta clínica e suas manifestações não serem percebidas em sua devida ordem cronológica de aparecimento. Os sintomas auditivos, presentes na maioria dos casos da doença, devem direcionar o diagnóstico diferencial para as doenças que apresentam o comprometimento de outros sistemas, como o oftalmológico, a exemplo da síndrome de Cogan. Recomenda-se que o tratamento inicial da SVKH seja realizado com os corticoides pela via intravenosa. Deve-se levar em conta a sensibilidade do paciente aos corticoides, os riscos do tratamento com estas drogas e caso haja necessidade deve-se optar pelo tratamento com imunomoduladores ou a imunoglobulina intravenosa.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

VOGT-KOYANAGI-HARADA'S SYNDROME AND ITS MULTISYSTEM INVOLVEMENT

Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome is a rare disease that affects tissues containing melanocytes such as eyes, central nervous system, inner ear and skin. Some ethnic groups have a higher probability of developing the disease like Asians, Indians and Latin Americans and most affected is the female gender. Methods: Literature was reviewed in books, articles published on the internet and papers available in the online databases

*MEDLINE, LILACS and SciELO. Texts were selected focusing on the otorhinolaryngological symptoms. Literature review: The disease probably has an autoimmune etiology in which aggression occurs on the surface of melanocytes by promoting inflammatory reaction with predominance of T lymphocytes. The HLA DRB1*0405 allele is the most associated with the disease. Clinical manifestations are divided into four stages: prodromal, uveitic, chronic and recurrent. The otorhinolaryngological symptoms occur at the uveitic stage characterized by bilateral sensorineural hearing loss, tinnitus and vestibular symptoms. Diagnosis is made following diagnostic criteria of the disease. Treatment consists mainly of corticosteroids. Conclusions: Different specialities must recognize the importance of the Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 590-5]*

KEY WORDS: Uveomeningoencephalitic syndrome. Uveitis. Vertigo. Tinnitus.

REFERÊNCIAS

- Lucena DR, Paula JS, Silva GCM, Rodrigues MLV. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada incompleta associada a HLA DRB1*01 em criança de quatro anos de idade: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70:340-2.
- Herbert CP. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol.* 2007;27:67-79.
- Read RW. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:333-41.
- Belfort Junior R, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AM, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease in Brazil. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32:344-7.
- Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, Hirata CE, Kubo P, Olivales E, et al. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67:139-45.
- Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:723-6.
- Walton RC. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. [cited 2009 aug 20]. Available from: <http://www.emedicine.com/oph/topic459.htm>.
- Herrera GT, González RB, Herrera TA. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Costa Rica.* 2005;72:71-7.
- Kimura H, Ohashi N, Aso S, Watanabe Y. Clinical study of the role of melanocytes in the inner ear of patients with Haradas disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1996;58:233-7.
- Choczaj-Kukula A, Janniger CK. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. [cited 2009 aug 20]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1118177-overview.htm>.
- Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72:413-20.
- Chan CC, Palestine AG, Kuwabara T, Nussenblatt RB. Immunopathologic study of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:607-11.
- Cruvinel WM. Células T regulatórias (CD4 CD25) - Revisão. *Sinop Reumatol.* 2006;8:19-28.
- Chen L, Yang P, Zhou H, He H, Ren X, Chi W, et al. Diminished frequency and function of CD4 CD25high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3475-82.
- Chen L, Zhou H, Yang P, Zhong H, Wang H, Huang X, et al. Resistance of lymphocytes to Fas-mediated apoptosis in Behçets disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(1):47-52.
- Chi W, Yang P, Li B, Wu C, Jin H, Zhu X, et al. IL-23 promotes CD4 T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1218-24.
- Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1270-4.
- Rutzen AR, Ortega-Larrocea G, Schwab IR, Rao NA. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:239-40.
- Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Colabelli-Gisoldi RA, Pirraglia MP. Vogt-Koyanagi-Harada disease and HLA type in Italian patients. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:889-91.
- Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sibilelli M, Neufeld E, et al. HLA-DRB1*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol.* 1998;59:183-8.
- Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M, et al. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1999;103:289-96.
- Hayasaka Y, Hayasaka S. Almost simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in co-workers, friends, and neighbors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42:611-3.
- Sober AJ, Haynes HA. Uveitis, poliosis, hypomelanosis, and alopecia in a patient with malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1978;114:439-41.
- Accorinti M, Pirraglia MP, Corsi C, Caggiano C. Vogt-Koyanagi-Harada disease after head trauma. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:847-52.
- Hashida N, Kanayama S, Kawasaki A, Ogawa K. A case of vogt-koyanagi-harada disease associated with malignant lymphoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:253-6.
- Papastathopoulos K, Bouzas E, Naoum G. Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with interferon-A and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection. *J Infect.* 2006;52:59-61.
- Seo JH, Yu HG, Chung H. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease in a patient with Graves disease. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23:112-3.
- Matsuo T, Masuda I, Ota K, Yamadori I, Sunami R, Nose S. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in two patients with immunoglobulin A nephropathy. *Acta Med Okayama.* 2007;61:305-9.
- Jovic NS, Nesovic M, Vranjesevic DN, Ciric J, Marinkovic DM, Bonaci B. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Postgrad Med J.* 1996;72(850):495-7.
- Sakuta T, Morita Y, Sakai J, Kuwabara A, Komai N, Fukushima T, et al. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease that developed relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol.* 2005;15:204-6.
- Kiriya M, Sato T, Koseki Y, Yamakawa R, Nagataki S. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with aortitis syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1996;100:326-31.
- Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC, Nguyen BT, Engstrom RE Jr, Holland GN. An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:615-9.
- Al Hemidan AI, Tabbara KF, Althomali T. Vogt-Koyanagi-Harada associated with diabetes mellitus and celiac disease in a 3-year-old girl. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:173-7.
- Cavalli C, Gobbi PG, Colombo R, Riccardi A, Gorini M, Ascari E. A case of scleroderma with sclerodermic renal crisis and association with the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Presse Med.* 1985;14:1131-4.
- Sil A, Chatrath P, Gatland DJ. Deafness in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Laryngol Otol.* 2006;120:416-8.
- Ozdemirkiran T, Sagtas F, Celebisoy M, Arici S, Tokucoglu F. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome with severe neurologic impairment. *J Neurol Sci.* 2009;26:232-6.
- Carneiro SG, Silva DL, Palheta ACP, Nunes CTA, Ferreira TO, Pereira TVC, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: revisão de literatura. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2008;12:419-25.
- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:647-52.
- Rao NA, Inomata H. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. In: Yanoff M, Ducker J, editores. *Ophthalmology.* 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2008. p.854-6.
- Matiello M, Carvalho HC, Alvarenga H, Alvarenga RMP. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Cad Bras Med.* 2004;17:50-8.
- Malik S, Gupta AK, Joshi SM, Purohit SM, Khopkar US. Vogt Koyanagi Syndrome. *Indian Pediatrics.* 1997;34:1124-6.
- Brito AE, Zagui RB, Rivitti EA, Nico MM. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol.* 2005;80:297-8.
- Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39:265-92.
- Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA, Pikus A, Sklare D, et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope.* 2006;116:1873-6.
- Rauch SD, Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. In: Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Thomas R, Harker LA, editores. *Otolaryngology: head & neck surgery.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2005. p.2926-31.
- Rivero VP, Romero GP, Carmona MR, Iglesias González RJ, del Castillo Beneyto F. Vogt Koyanagi Harada syndrome. Report of a case with hearing loss, tinnitus, vertigo associated to uveitis. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2007;34:281-5.
- Oku H, Ishikawa S. Vestibulo-ocular reflex abnormality in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:912-6.
- Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina.* 1991;11:275-80.
- Usui Y, Goto H, Sakai J, Takeuchi M, Usui M, Rao NA, et al. Presumed Vogt-Koyanagi-Harada disease with unilateral ocular involvement: report of three cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1127-32.

50. Zamecki KJ, Jabs DA. HLA Typing in uveitis: use and misuse. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:189-93.
51. Oshima Y, Harino S, Hara Y, Tano Y. Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:58-66.
52. Rieger R, Keitzer R, Pleyer U. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a rare differential diagnosis of uveitis in childhood. A case report taking into account the revised diagnostic criteria. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005;222:919-22.
53. Medeiros FW, Altieri RAS, Souza MB, Milani JAA, Alves MR. Síndrome de Cogan: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:850-2.
54. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:154-61.
55. Read RW, Yu F, Accorinti M, Bodaghi B, Chee SP, Fardeau C, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:119-24.
56. Ikeda K, Suzuki S, Ichijo M. How high is high in steroid treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome? *Neurology.* 1997;48:537.
57. Touitou V, Escande C, Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Lemaitre C, et al. Diagnostic and therapeutic management of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28:9-16.
58. Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Hernández ML, Romero FJ, Amselem L. Tratamiento con Adalimumab - nuevo antiTNF - del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:131-2.
59. Agarwal M, Ganesh SK, Biswas J. Triple agent immunosuppressive therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:333-9.
60. Helveston WR, Gilmore R. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology.* 1996;46:584-5.
61. Andrade REA, Muccioli C, Farah ME. Injeção intravítrea de acetato de triancinolona no tratamento da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67:401-6.
62. Sheu SJ, Kou HK, Chen JF. Significant prognostic factors for Vogt-Koyanagi-Harada disease in the early stage. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004;20:97-105.

Artigo recebido: 09/12/09
Aceito para publicação: 11/06/10
