

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Damián Duarte Noes
Carlos Perandonnes

EDITORES DE ÁREA

Gabriel Aguilar
Paula Alba
Estrella Asayag
Cristina Battagliotti
Verónica Bellomio
Carlos M. Boccia
Jorge Correale
Entique Díaz Canton
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

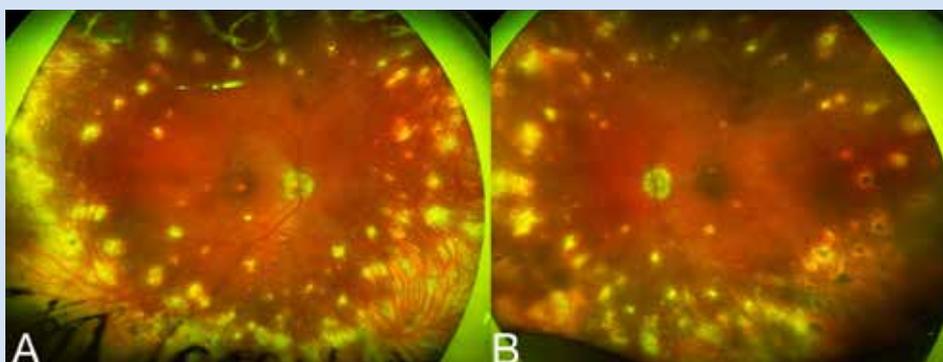
COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 7 – Número 23 – Octubre 2022



Retinografía a color de campo ultra amplio.

- ✍ Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada: ¿qué hay de nuevo?
- ✍ Folliculitis pustulosa eosinofílica en paciente VIH y hepatitis b crónica
- ✍ Psoriasis y hemocromatosis. Una asociación infrecuente. Caso clínico y revisión de la literatura

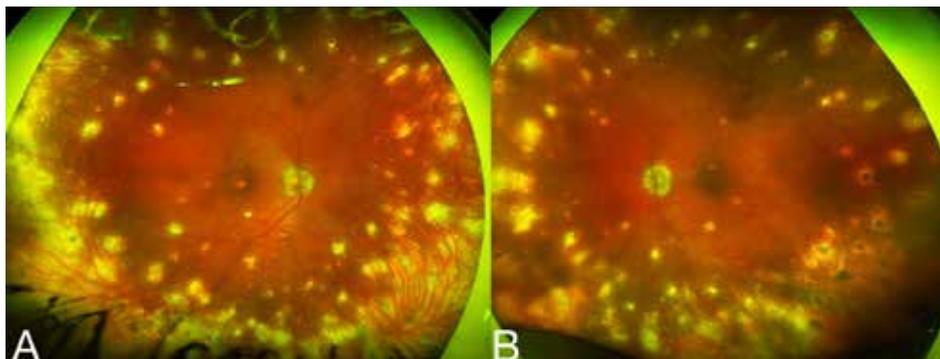


<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

AUTOINMUNIDAD

Índice

ISSN: 2545-6032 - Buenos Aires – Volumen 7 – Número 23 – Octubre 2022



Retinografía a color de campo ultra amplio. En ambos ojos se observa despigmentación coroidea difusa, cuyo aspecto es denominado "fondo en puesta del sol" (o en inglés *sunset glow fundus*). Además, se evidencian lesiones despigmentadas, coroideas, numulares u ovals en la periferia media correspondientes a un estadio crónico de la enfermedad (página 52).

ENFERMEDAD DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

49. Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada: ¿qué hay de nuevo?

Vogt Koyanagi Harada's disease: what's new?

D. Milagros Heredia, Juliana Montoya, M. Paula Aquino, Luz M. De Zavalía Stordeur, Javier Ocampos, C. Stephanie Alanez Claire, N. Carolina Vanegas Trejo, Andrés F. Lasave, M. Soledad Ormaechea, B. Ariel Schlaen.

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINOFÍLICA

63. Foliculitis pustulosa eosinofílica en paciente VIH y hepatitis b crónica

Eosinophilic pustular folliculitis in a patient with HIV and chronic hepatitis B

Carlos A. Ramírez Medina, Gabriel Magariños, Agustín Cáceres.

PSORIASIS

69. Psoriasis y hemocromatosis. Una asociación infrecuente. Caso clínico y revisión de la literatura

Psoriasis and hemochromatosis. An unusual association.

Case report and review of literature

María M Lustia, María R Oborski, Ana L Montardit.

AUTOINMUNIDAD

Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 7 – Número 23 – Octubre 2022

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP). Especialista Consultor en Reumatología. Profesor de Reumatología (UNLP). Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan J. Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo. Maestro de la Reumatología Argentina. Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand. Codirector del Curso Superior de Especialización de Reumatología. SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

Estrella Asayag

Especialista en Alergia e Inmunología. Jefa a Cargo Servicio de Alergia. Hospital Churrucú Visca. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Directora Curso de Especialistas Alergia e Inmunopatología S.A.A. e I.

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología. Médica de Planta Servicio de Alergia Hospital Churrucú-Visca. Secretaria del Curso Superior de Alergia e Inmunopatología S.A.A. e I.

Lilian Psathakis

Especialista en Clínica Médica y Alergia e Inmunología. Médica de Planta Servicio de Alergia. Hospital Churrucú Visca. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología.

CARDIOLOGÍA

Daniel Piñero - Editor

Profesor de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. Chair, Assembly of International Governors, American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova

Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires

DERMATOLOGÍA

Gabriel Magariños - Editor

Profesor Asociado de Dermatología. Universidad del Salvador. Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos Psoriasis/Medicina Interdisciplinaria. Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

Hospital Prof. Alejandro Posadas. El Palomar. Pcia. de Buenos Aires. Hospital San Juan de Dios. Ramos Mejía. Prov. de Buenos Aires.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Gabriel Aguilar - Editor

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Jefe del Área de Imágenes Musculo-esqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Subespecialista en Imágenes Musculo-esqueléticas. Médica Staff del Área de Imágenes Musculo-esqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Secretarios de Redacción

Damián Duarte Noes

Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Carlos E. Perandones

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires. Fellow del American College of Physician (FACP). Jefe de Reumatología FLENI. Jefe de Reumatología. Fundación Favalaro.

ENFERMEDADES

AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Paula Alba - Editora

Médica especialista en Medicina Interna y Reumatología. Jefa de Servicio de Reumatología. Hospital Córdoba. Prof. Asociada de Reumatología, Cátedra de Semiología, FCM, UNC. Córdoba

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

Médica especialista en Reumatología. Hospital Córdoba. Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba.

Cristina Battagliotti - Editora

Médica Reumatóloga. Jefa de Reumatología Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia" Santa Fe.

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas. Grupo Oroño(GO-CREAR). Rosario

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología. Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Verónica I. Bellomio - Editora

Jefa del Servicio de Reumatología. Directora de Residencia de Reumatología. Presidente del Comité Científico de la SAR. Hospital Agel C. Padilla. San Miguel de Tucumán. Tucumán.

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

Médica Reumatóloga de Planta. Servicio de Reumatología. Instructora de la Residencia de Reumatología. Hospital Agel C. Padilla. Docente de la Facultad de Medicina de la UNT. San Miguel de Tucumán.

Alejandro Nitsche - Editor

Jefe de Reumatología. Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de Buenos Aires.

Maria Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología. Clínica A.M.E.B.P.B.A.

NEUROINMUNOLOGÍA

Jorge Correale - Editor

Médico Neurólogo. Jefe de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes. Fleni. Fellow Instituto Karolinska Estocolmo. Fellow Universidad del Sur de California, Los Angeles, USA. Vicepresidente del Comité Médico y Científico Federación Mundial de Esclerosis Múltiple. Miembro del Comité Internacional de Ensayos Clínicos en Esclerosis Múltiple.

Edición

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetipo, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetipo, Arte en Comunicación.

NEUMONOLOGÍA

Carlos M. Boccia - Editor

Especialista Universitario en Neumonología. Ex-subdirector de la Carrera de Médicos Especialistas en Neumonología. Facultad de Medicina. UBA. Presidente de la Sociedad Argentina de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumonóloga. UBA. Jefa Departamento Inmunología. Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vacarezza. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Docente Adscripta Neumonología. Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología. Subdirector de la carrera de Especialista en Alergia e Inmunología. AAIBA Ministerio de Salud de la Nación. Secretario General de Asociación de Asma, Alergia e Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

OPTALMOLOGÍA

Ariel Schlaen - Editor

Médico Oftalmólogo. Subjefe de la Sección de Uveítis. Hospital de Clínicas José de San Martín. Jefe de la Sección de Uveítis. Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga. Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga. Médica de planta de la Sección de Uveítis. Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga. Hospital Universitario Austral. Fellowship de Uveítis en el Hospital de Clínicas José de San Martín.

ONCOLOGÍA

Enrique Díaz Canton - Editor

Especialista en Oncología. Profesor Titular de Inteligencia Artificial y Ciencia de Datos en Medicina. Profesor Asociado de Medicina y Oncología. Instituto Universitario CEMIC. Oncología Clínica FUNDALEU.

AUTOINMUNIDAD

Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 7 – Número 23 – Octubre 2022

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. *Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.*

Gustavo Citera. *Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA*

Horacio di Fonzo. *Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA*

Kumiko Eiguchi. *Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.*

Ricardo Galimberti. *Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

José A. Maldonado Cocco. *Doctor en Medicina. Profesor Consulta de Reumatología.*

Pablo Mannucci Walter. *Especialista en Inmunología y Reumatología. Coordinador Área Inmunología Hospital Alemán. Médico de Planta Clínica Médica H.G.A. Juan A. Fernández. Director Médico Centro Médico Aprillus. Presidente Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Co-Director Curso Especialistas Alergia e Inmunología.*

Marcelo Melero. *Doctor en Medicina. Profesor Consulta Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Carlos Mosca. *Médico Consulta Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulta de Neumonología. UBA.*

Domingo Palermo. *Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología UBA y USAL*

Juan E. Perea. *Doctor de la UBA. Profesor Consulta Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.*

Eduardo A. Rodríguez. *Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.*

Enrique R. Soriano. *Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi. *Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR*

María T. Apaz. *Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.*

Eleonora Bresan. *División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín*

Emilio Buschiazzo. *Médico de Planta Reumatología. Hospital Señor del Milagro. Salta.*

Gustavo Casado. *Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.*

Luciana Casalla. *Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.*

Santiago Catalán Pellet. *Reumatólogo. Hospital Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.*

Federico Ceccato Garay. *Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.*

María A. Cusa. *Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.*

Diana Dubinky. *Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.*

Graciela Espada. *Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.*

Mercedes García. *Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.*

Ricardo Galimberti. *Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Amelia Granel. *Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.*

Julio Hofman. *Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.*

Margarita Landi. *Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.*

Daniela Lobianco. *Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín. FCM. UNLP.*

Marta Mamani. *Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.*

María J. Molina. *Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.*

Fabiana Montoya. *Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista*

en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. *Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).*

Adrián Salas. *Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.*

Verónica Saurit. *Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.*

Marina Scolnik. *Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.*

Anastasia Secco. *Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.*

Fernando Sommerfleck. *Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.*

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. *Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.*

Oswaldo Castañeda. *Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.*

Maurizio Cutolo. *Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia*

Claudio Galarza-Maldonado. *Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.*

Gladys G. Leon Dorantes. *Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero.*

Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. *NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.*

Iain Mc Innes. *Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.*

Ricardo Romitti. *Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil*

Georg Schett. *Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.*

Shoenfeld Yehuda. *Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.*

Moncef Zouali. *Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.*

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - "2". 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.



Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Naturaleza: Revisión

Área: Uveítis

Enfermedad autoinmune: Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

Recibido 19/09/2022

Aceptado 30/09/2022

Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada: ¿qué hay de nuevo?

Vogt Koyanagi Harada's disease: what's new?

Milagros Heredia^{1,2}, Juliana Montoya^{1,2}, M. Paula Aquino¹, Luz M. De Zavalía Stordeur¹,
Javier Ocampos¹, C. Stephanie Alanez Claire¹, N. Carolina Vanegas Trejo¹, M. Soledad Ormaechea^{1,4},
Andrés F. Lasave³, B. Ariel Schlaen^{1,5}.

¹ Hospital Universitario Austral, Derqui-Pilar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
² Hospital Alemán, CABA, Argentina.
³ Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
⁴ Instituto de Microcirugía Ocular, Resistencia, Prov. de Chaco, Argentina
⁵ Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA, Argentina.

Resumen

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es una enfermedad inflamatoria sistémica, que afecta a las células productoras de melanina que se encuentran en la piel, ojos, oído interno y meninges. Tiene una incidencia que varía según el área geográfica, siendo más frecuente en personas de origen asiático, hispano, indio, nativo americano o mediterráneo que en caucásicos. Comúnmente afecta a mujeres jóvenes entre los 20 y 50 años de edad. Estudios inmunológicos e histológicos, sugieren que la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es una enfermedad autoinmune generada por células T CD4 contra melanocitos, mediada por citoquinas como IL 23 y 17, en individuos con tolerancia alterada a los melanocitos debido a la presencia de células T reguladoras deficientes. Clásicamente, se describen cuatro estadios clínicos incluyendo un inicial prodrómico, una fase uveítica aguda, una de convalecencia y un estadio crónico recurrente acompañados de síntomas y hallazgos clínicos variables. Típicamente, se presenta como una panuveítis granulomatosa bilateral, con desprendimiento seroso de retina y papilitis, asociada a síntomas y signos neurológicos, auditivos y tegumentarios; principalmente vitiligo, poliosis, meningismo, alopecia y tinnitus. El conocimiento de esta entidad ha dado pasos significativos durante este primer cuarto de siglo. Los avances tecnológicos en los estudios de imágenes han permitido conocer con mucho mayor detalle el compromiso y el comportamiento de la enfermedad. El delineamiento más detallado de sus formas clínicas ha facilitado un manejo de la inflamación y de sus complicaciones más adecuadas. El surgimiento de nuevas estrategias terapéuticas ha cambiado la evolución de cuadros recalcitrantes, que previamente no tenían alternativas para lograr un control sostenible de la inflamación a largo plazo. La presente revisión aborda estos aspectos con el fin de detallar los avances logrados.

Palabras clave: síndrome de Vogt Koyanagi Harada, panuveítis, criterios diagnósticos, OCT, agentes inmunosupresores, agentes biológicos.

Abstract

Vogt-Koyanagi-Harada Disease (VKHD) is a systemic disorder, which involves melanin producing cells located in the skin, eyes, inner ear and meninges. Its incidence varies according to the geographic location and ethnicity, being more frequently found in people from Asian, Hispanic, Indian, Native American or Mediterranean origin than in Caucasians. It usually affects young women between 20 and 50 years of age. Immunological and histologic studies, suggest that VKHD is an autoimmune disease caused by CD4+ T cell lymphocytes targeted against melanocytes, mediated by cytokines such as IL 23 and 17 in individuals with altered tolerance to melanocytes due to deficient regulatory T cells. Classically, four clinical stages were described, comprising a prodromic initial stage, an acute uveitic phase, a convalescence and a chronic-recurrent stage, associated with varying symptoms and clinical findings. Typically, it presents as a bilateral granulomatous panuveitis, with retinal serous detachment and papillitis, associated to neurological, auditive, and integumentary signs and symptoms; mainly vitiligo, poliosis, meningism, alopecia and tinnitus. The knowledge of this entity has taken significative steps forward during this first quarter of century. Technologic breakthroughs in imaging studies enabled to identify with greater detail the involvement and course of the disease. A more detailed delineation of its clinical types led to a more accurate management of active inflammation and its complications. The development of novel therapeutic strategies changed the outcomes of recalcitrant cases, which formerly had no compelling therapeutic alternatives with the aim to achieve a sustainable control of inflammation in the long term. The current review addresses these topics in order to highlight those advances.

Keywords: Vogt Koyanagi Harada Syndrome, panuveitis, diagnostic criteria, OCT, immunosuppressive agents, biologic agents.

Milagros Heredia
miliheredia@hotmail.com
Juliana Montoya
juliana2094@gmail.com
M. Paula Aquino
paula.aquino77@gmail.com
Luz M. De Zavalía Stordeur
luzmaria@dezavalia.com.ar
Javier Ocampos
ocampos.javi@gmail.com
C. Stephanie Alanez Claire
stephanie.alanez@gmail.com
N. Carolina Vanegas Trejo
carolinav08@hotmail.com
Andrés F Lasave
andreaslave@hotmail.com
M. Soledad Ormaechea
mariaoledadormaechea1987@gmail.com

Conflicto de intereses:
Los autores no poseen
ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Ariel Schlaen.
Arenales 981 2do piso
C1061AAE, CABA, Argentina,
Correo:
ariel.schlaen@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad inflamatoria sistémica, que afecta a las células productoras de melanina que se encuentran en la piel, ojos, oído interno y meninges (1). Clásicamente, se presenta como una panuveítis granulomatosa bilateral, con desprendimiento seroso de retina y papilitis, asociada a síntomas y signos neurológicos, auditivos y tegumentarios; principalmente vtrflogo, poliosis, meningismo, alopecia y tinnitus (1,2).

A lo largo del tiempo, se han propuesto diversos criterios diagnósticos, incluidos los criterios de la Sociedad Americana de Uveítis, los criterios de Sugiura y los criterios diagnósticos revisados para la enfermedad de VKH (RDC) (3).

Los estudios complementarios como retinografía, angiografía con fluoresceína, verde de indocianina, tomografía de coherencia óptica y en menor medida el ultrasonido, juegan un papel importante en el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad (4,5). El tratamiento estándar consiste en la administración precoz de altas dosis de corticoesteroides sistémicos con descenso gradual tras el control inflamatorio y estricto monitoreo durante al menos 6 meses de tratamiento. La terapia esteroidea puede combinarse o no con agentes inmunomoduladores, administrándolos desde el inicio o durante el tratamiento con corticoides (5,6).

CRONOLOGIA DESCRIPTIVA DE LA ENFERMEDAD

La primera descripción de un cuadro inflamatorio intraocular asociado a poliosis se remonta al siglo X dC y estuvo a cargo de un reconocido e influyente oftalmólogo árabe conocido como Ali-ibn-Isa.

En 1906, Alfred Vogt reporta un caso de iridociclitis aguda bilateral asociada a poliosis en un paciente joven de raza negra de 16 años de edad. Veinte años más tarde, Einosuke Harada en el año 1926 describe una serie de casos de pacientes con uveítis posterior con desprendimiento de retina exudativo más pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Seguidamente, Yoshiko Koyanagi publica en 1929 una serie de 16 pacientes japoneses con características similares, definiendo de manera más precisa la enfermedad (4,5).

En 1939, Babel sugiere que estos hallazgos clínicos podrían corresponder a una misma enfermedad. Por esto, desde 1955 en adelante, se la denomina enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (5,7).

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de VKH tiene una incidencia variable, dependiendo del área geográfica y el origen étnico de la región. Se describe con más frecuencia en personas de origen asiático, hispano, indio, nativo americano o mediterráneo (4).

En el continente asiático la enfermedad de VKH representa entre el 6 y 8 % de todas las uveítis, en cambio en Oriente medio se ha descrito apenas en el 1.2 % de los casos con uveítis. América del norte representa aproximadamente entre un 1 y un 4 % de los casos y en Sudamérica, en países como Brasil y Argentina, la enfermedad de VKH representa un 4 y 22.9 % respectivamente (5,8). La enfermedad afecta con más frecuencia a mujeres jóvenes entre los 20 y 50 años de edad (4). Sin embargo, hay casos descritos tanto a edades más tempranas como así también en mayores de 50 años (8,9).

PATOGENIA/HISTOPATOLOGIA

La enfermedad tiene un origen multifactorial; se propone que un agente infeccioso sería el gatillo de una respuesta autoinmune contra melanocitos, en individuos susceptibles (10).

Estudios inmunológicos e histológicos, sugieren que el VKH es una enfermedad autoinmune generada por células T CD4 contra melanocitos, mediada por citoquinas como IL 23 y 17, en individuos con tolerancia alterada a los melanocitos debido a la presencia de células T reguladoras deficientes. Además, la expresión de HLA DRB1*0405, confiere una mayor susceptibilidad de padecer la enfermedad (1,2,10,11). La histopatología de pacientes con VKH crónico mostró pérdida de melanocitos coroideos y cutáneos y la presencia de Linfocitos T y B en dichos tejidos, con predominio de LT CD4+ (2).

Se acepta que un antígeno peptídico de la familia de las tirosinasas es el objetivo de la autoinmunidad de los linfocitos T (2,11). Uno de los gatillos de la enfermedad podría ser un agente infeccioso, como el citomegalovirus y el virus de Epstein Barr (2,12).

Se propone que por un proceso de mimetismo molecular, se generaría una reacción cruzada entre el péptido de tirosinasa y péptidos virales (2,10,12).

CLINICA

Clásicamente, la evolución clínica del VKH se describe en cuatro estadios evolutivos incluyendo una fase inicial prodrómica, una fase uveítica aguda, otra de convalecencia y un cuarto estadio llamado crónico recurrente (10,13,14). La fase prodrómica puede estar ausente pero cuando se presenta puede tener una duración de días o semanas. Suele manifestarse con síntomas sistémicos como meningismo, síntomas vestibulares, fiebre e hiperestesia del cuero cabelludo, siempre precediendo a los síntomas oftalmológicos (14).

Entre los síntomas meníngeos más comunes en esta etapa se encuentran cefalea, malestar general, rigidez de nuca y náuseas. De forma menos frecuente se han descrito ade-

más parálisis de nervios craneales o cuadros psiquiátricos (10,13). Los síntomas vestibulares se presentan en hasta un 70 % de los pacientes e incluyen pérdida auditiva neurosensorial, vértigo, disacusia y tinnitus (10,13-15).

Aunque en nuestro medio la punción lumbar no sea considerada una práctica diagnóstica habitual, se ha descrito pleocitosis linfo-mononuclear en líquido cefalorraquídeo en hasta el 80 % de casos (10,13).

La fase uveítica aguda se caracteriza por presentar una uveítis posterior aguda, bilateral, en ocasiones asimétrica (30 % de los casos), que se manifiesta principalmente por desprendimientos de retina exudativos (DRE) multifocales que pueden disminuir la agudeza visual en un rango muy variable (desde percepción luz a 20/40) según las áreas afectadas y el retraso en el diagnóstico y/o inicio del tratamiento. La inflamación del segmento anterior, que es de leve a moderada, aparece alrededor de las dos semanas luego del inicio del cuadro inflamatorio ocular cuando la enfermedad no es adecuadamente controlada. Esta fase puede durar varias semanas (11,15).

El cuadro es secundario a una coroiditis difusa que puede manifestarse con desprendimiento de retina exudativo tanto en polo posterior como en media periferia, además de provocar papilitis e inflamación vítrea leve como se observa en la figura 1 (10). La OCT de dominio espectral (SD-OCT) nos permite revelar claramente la presencia de desprendimientos de retina exudativos característicos de esta etapa de la enfermedad y la OCT de profundidad aumentada (EDI-OCT) es una herramienta muy importante para identificar precozmente un aumento difuso del espesor coroideo que corresponde a una etapa activa de la enfermedad (16-18). La papilitis congestiva o tumefacción hiperémica del disco óptico es un hallazgo común en las fases prodrómica y uveítica del VKH. Se ha observado en hasta un 47 % de los casos (13). La hiperfluorescencia del nervio óptico es uno de los hallazgos angiográficos más frecuentes del VKH.

Se han descrito también lesiones blanco-amarillentas de localización y tamaño variable, en polo posterior y media periferia, correspondientes al compromiso coroideo (10). En la angiofluoresceinografía se pueden encontrar múltiples puntos hiperfluorescentes filtrantes, que llevan al acúmulo de fluoresceína en el espacio subretinal en los tiempos tardíos del estudio (Figura 1 e-h) (13). Durante las primeras semanas de esta etapa, el segmento anterior suele no estar afectado aunque puede verse involucrado en forma leve a moderada, especialmente cuando se logra controlar la inflamación intraocular eficazmente (11,15). A su vez, también es rara en esta etapa la observación de inflamación anterior granulomatosa con los precipitados retroqueráticos en grasa de carnero, ni tampoco nódulos iridianos de Koeppe y de Busacca (10,13) ya que son manifestaciones más avanzadas de la enfermedad. En ocasiones, se puede presentar un cuadro de hipertensión

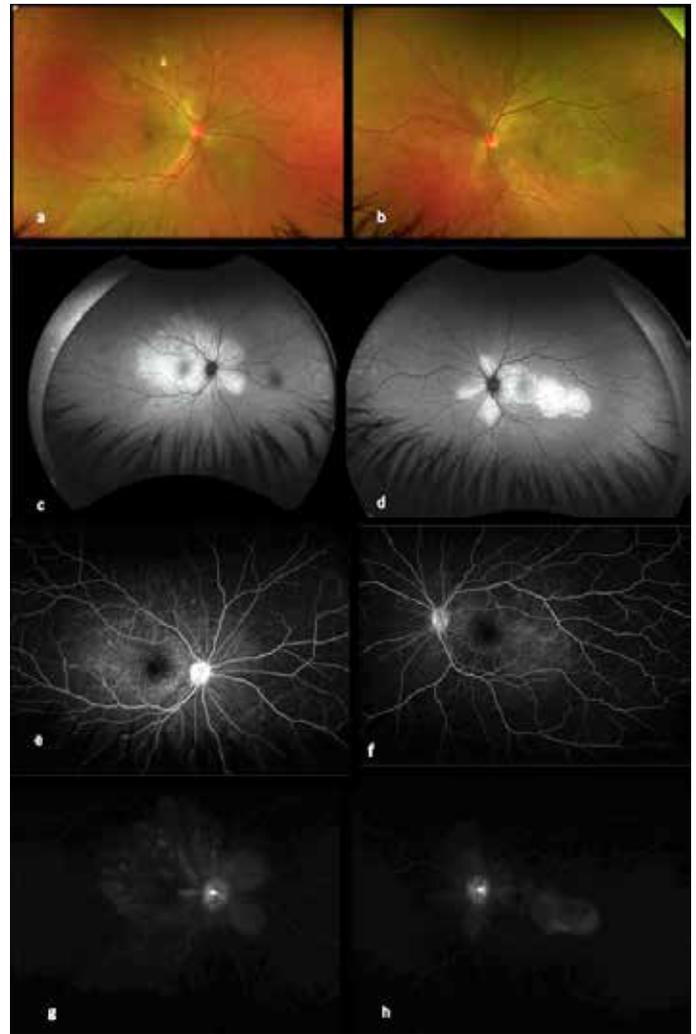


Figura 1. (A, B) Retinografía color donde se observa la hiperemia del disco óptico, el desprendimiento de retina exudativo y lesiones coroideas amarillentas. (C, D) Autofluorescencia de infrarrojo cercano, donde se pueden distinguir las áreas de hiperautofluorescencia colocalizadas con los desprendimientos serosos lobulados retinales en ambos ojos. (E, F) Angiografía con fluoresceína de campo ultra amplio donde se observan las lesiones hiperfluorescentes puntiformes en el tiempo arteriovenoso, cuya fluorescencia aumenta en los tiempos tardíos, (G, H) evidenciándose el desprendimiento de retina seroso lobulado, como áreas hiperfluorescentes por acumulación de colorante subretinal.

ocular similar al glaucoma de ángulo cerrado, secundario al desarrollo de edema inflamatorio del cuerpo ciliar (10).

La fase de convalecencia ocurre meses después de la fase aguda con signos de despigmentación de los tejidos afectados. Entre las manifestaciones dermatológicas, la poliosis y el vitiligo son las más frecuentes. En el fondo de ojos se evidencia despigmentación coroidea difusa, cuyo aspecto es denominado fondo en puesta del sol (o en inglés *sunset glow fundus*) (Figuras 2 y 3). También se observan lesiones depigmentadas, coroideas, numulares u ovals en la periferia media. Hace algunos años se consideraban que estas lesiones correspondían a los nódulos de Dalén-Fuchs (acúmulos de células epitelioides o del epitelio pigmentado de la retina en la membrana de Bruch), pero en estudios de correlación clínico-histopa-

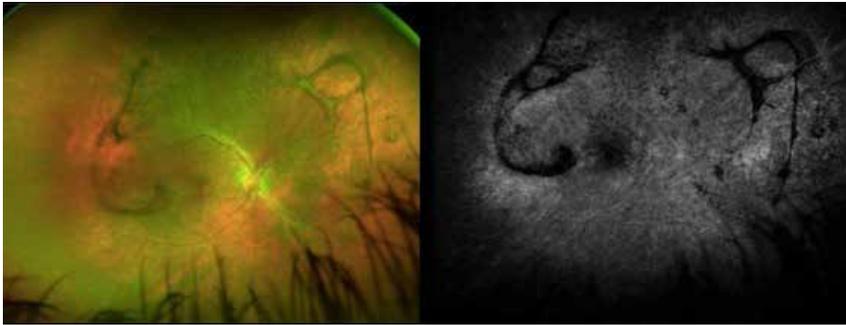


Figura 2. Retinografía color de un paciente con , áreas de fibrosis subretinal y áreas de depósito de pigmento que se correlacionan con zonas hiperfluorescentes por efecto ventana e hipofluorescentes por bloqueo respectivamente, en la imagen de la derecha (tiempo arteriovenoso tardío de la angiografía).

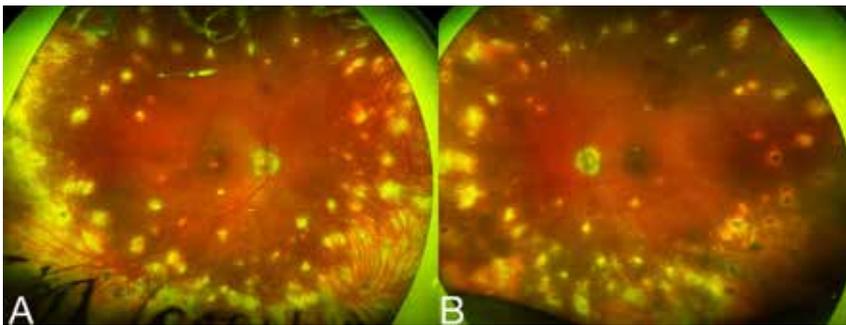


Figura 3 A-B) Retinografía a color de campo ultra amplio. En ambos ojos se observa despigmentación coroidea difusa, cuyo aspecto es denominado “fondo en puesta del sol” (o en inglés *sunset glow fundus*). Además, se evidencian lesiones despigmentadas, coroideas, numulares u ovals en la periferia media correspondientes a un estadio crónico de la enfermedad

tológica no se ha demostrado evidencia suficiente para apoyar esta descripción (2,6,10). La migración del epitelio pigmentario de la retina (EPR) confieren un aspecto “apolillado” al fondo de ojo, con áreas de acumulación de pigmento y otras con despigmentación (5,13).

Otras manifestaciones oculares comprenden la despigmentación limbar, conocida como el signo de Sugiura, encontrado con más frecuencia en población asiática, así como también a la despigmentación del iris (6,10,13).

Durante la fase crónica recurrente se observa una panuveítis leve con episodios recurrentes de uveítis anterior que adquieren mayor severidad (4,10). Esto último reflejaría una inflamación refractaria asociada a una ruptura persistente de la barrera hematoacuosa (2,4). Se considera el resultado de un tratamiento con corticoides inadecuado o bien provocado por la demora en el diagnóstico inicial (10). Se estima que entre un 17 y 73 % de los pacientes pueden evolucionar a esta etapa de la enfermedad (13). Con las recurrencias, la inflamación en cámara anterior se modifica gradualmente, y pasa de ser no granulomatosa a granulomatosa. Sin embargo, la uveítis posterior recurrente con desprendimiento exudativo de retina, papilitis y vitreitis es menos común(10). La mayoría de las complicaciones; tales como catarata, glaucoma, neovascularización coroidea

y fibrosis subretinal se desarrollan durante esta fase (2,10). La catarata es la complicación más común y la fibrosis subretinal, la más severa (10).

No obstante, fundamentalmente debido al conocimiento más profundo de esta enfermedad, la descripción en estadios, así como la clasificación en categorías de la enfermedad en completa (compromiso ocular, neurológico y tegumentario), incompleta (compromiso ocular asociado al neurológico o tegumentario) y probable (compromiso ocular) han perdido vigencia (14,19).

La estadiificación de la enfermedad descrita por Yang y cols. parece ser un mejor reflejo de lo que sucede en comparación con la estadiificación clásica. De esta manera, los autores describen un estadio prodrómico (1 a 2 semanas previas al establecimiento de la uveítis), un estadio de uveítis posterior (dos primeras semanas de la uveítis), un estadio de uveítis anterior (dos semanas a 2 meses luego de la presentación de la uveítis) y un estadio de uveítis anterior granulomatosa recurrente (más de 2 meses luego de la presentación de la uveítis) (20).

Un grupo de investigadores ha abordado la evolución de la enfermedad en base a dos cursos claramente diferenciables. Esto ha llevado a una clasificación de la enfermedad desde una perspectiva más pragmática, identificando 2 fenotipos clínicos: la enfermedad de VKH de presentación inicial (aguda) y la crónica (recurrente) (14).

La enfermedad de presentación inicial incluye al estadio prodrómico y al compromiso posterior de la fase aguda, con leve compromiso inflamatorio anterior no granulomatoso, y sin signos de despigmentación coroidea. Ocurre durante las primeras 4 semanas de evolución de la enfermedad. El tratamiento en tiempo y forma durante las 2 (y hasta las 4) primeras semanas de aparición del cuadro, representa “una ventana de oportunidad” para prevenir el desarrollo del curso más agresivo, representado por el fenotipo clínico crónico. La enfermedad crónica, se desarrolla más allá de las 4 semanas de evolución, en especial en aquellos pacientes que no hayan recibido tratamiento hasta ese momento. Se caracteriza por la presencia de signos de despigmentación ocular (coroidea difusa, multifocal del epitelio pigmentario, signo de Sugiura), inflamación significativa en segmento anterior de tipo granulomatosa (precipitados queráticos gruesos, nódulos de Koeppe y Busacca), atrofia coroidea (en casos de mayor duración), y el desarrollo de complicaciones. En la enfermedad crónica, el cuadro inflamatorio se vuelve más resistente al tratamiento médico, requiriendo estrategias de inmunosupresión más agresivas, con un peor pronóstico visual (14).

DIAGNÓSTICO

Dada la diversidad de manifestaciones sistémicas y signos oftalmológicos, la similitud con otras enfermedades y la ausencia de un test de laboratorio específico para el diagnóstico de la enfermedad de VKH, han sido descritos y reformulados a lo largo del tiempo los siguientes criterios diagnósticos que contribuyen a definir el diagnóstico clínico de la enfermedad (2).

Los primeros criterios diagnósticos fueron publicados por la Sociedad Americana de Uveítis (SAU) en 1978, detallados en la tabla 1 (2,21). Durante el mismo año, fueron propuestos los criterios de Sugiura divididos en criterios mayores (uveítis bilateral simultánea, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y edema circunscrito al polo posterior con filtración característica en la angiografía con fluoresceína), y criterios menores (alteraciones tegumentarias y síntomas neurológicos) (2).

Ambos resultaron ineficaces para hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Read y Ro realizaron una revisión de 71 pacientes con diagnóstico de VKH aplicando los criterios SAU y advirtieron que solo la mitad de ellos cumplían con los requisitos necesarios y además, estos criterios no contemplaban formas incompletas de la enfermedad. Por otro lado, los criterios de Sugiura proponían que la pleocitosis del LCR, uno de los tres criterios mayores, debía estar presente en todos los casos, ya sea en asociación con la uveítis bilateral, o con el edema en polo posterior (2).

Es por esto que, en 1999 se realizó una revisión de los criterios SAU y se establecieron los criterios revisados de la Sociedad Americana de Uveítis (tabla 2), que contemplaban formas completas, incompletas y probables de la enfermedad. En estos criterios revisados, la pleocitosis del LCR dejó de ser una condición necesaria para arribar al diagnóstico de la enfermedad de VKH (2,21,22).

En 2018, Yang y colaboradores, propusieron una nueva forma de clasificar a la enfermedad, reemplazando el

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Sociedad Americana de Uveítis (2)

Sin antecedentes de trauma o cirugía intraocular

Un hallazgo de al menos 3, de los siguientes 4 grupos:

1. Iridociclitis crónica bilateral
2. Uveítis posterior: desprendimiento de retina exudativo, forma frustra de DR exudativo (hiperemia del disco óptico, edema macular), despigmentación coroidea difusa.
3. Signos neurológicos: tinnitus, meningismo, pleocitosis del LCR, alteraciones del SNC
4. Signos cutáneos: alopecia, poliosis, vitiligo

Tabla 2. Criterios revisados de la Sociedad Americana de Uveítis, para el diagnóstico de VKH (2)

VKH completo	VKH incompleto	VKH probable
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin historia de trauma ocular penetrante o cirugía intraocular 2. Sin evidencia clínica ni de laboratorio sugestiva de otra enfermedad ocular 3. Compromiso ocular bilateral, a) ó b) presentes, según el estadio de la enfermedad <ol style="list-style-type: none"> a) Manifestaciones tempranas <ol style="list-style-type: none"> 1. Coroiditis difusa, desprendimiento de retina bulloso, áreas focales de líquido subretinal. 2. Ante la ausencia de los hallazgos del fondo de ojos, deben estar presentes los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Angiografía con fluoresceína: retraso en relleno coroideo, áreas hiperfluorescentes pinpoint, hiperfluorescencia por pooling, hiperfluorescencia del disco óptico. b. Engrosamiento coroideo difuso sin evidencia de escleritis posterior en la ecografía. b) Manifestaciones tardías <ol style="list-style-type: none"> 1. Despigmentación ocular: despigmentación coroidea difusa o signo de Sugiura. 2. Otros signos: atrofia numular de pigmento, redistribución del pigmento, uveítis anterior crónica. 4. Síntomas neurológicos: meningismo, tinnitus, pleocitosis en LCR (cefalea únicamente no es suficiente). 5. Signos tegumentarios que no preceden a la uveítis: alopecia, poliosis o vitiligo 	Criterios 1-3 y 4 o 5	Criterios 1-3

concepto de VKH completo, incompleto y probable, por el de estadios temprano y tardío. Estos criterios parecían representar mejor las etapas de la enfermedad en comparación a los criterios revisados. No obstante, debido a que, dentro de los criterios de exclusión, se incluyen enfermedades infecciosas, reumatológicas y otras enfermedades oculares, sin especificar qué enfermedades debían ser descartadas, su uso resultó dificultoso en la práctica clínica (21).

Por último, en el año 2021, se establecieron los criterios SUN (*Standardization Uveitis Nomenclature*) que al igual que los criterios descritos por Yang y cols., han clasificado a la enfermedad de VKH en estadios temprano (tabla 3) y tardío (tabla 4) e incorporaron los hallazgos de estudios complementarios, incluyendo el EDI-OCT, que permite identificar de manera muy específica el engrosamiento del espesor coroideo (21).

Para realizar el diagnóstico del estadio temprano de VKH, los criterios SUN proponen la presencia de desprendimiento de retina seroso o uveítis con 2 o más síntomas neurológicos (tabla 3), mientras que el estadio tardío consiste en la presencia de despigmentación coroidea difusa o uveítis con uno o más signos tegumentarios (Tabla 4) (21).

Es claro que, a lo largo de los años, los estudios complementarios cobraron mayor importancia a la hora de identificar

Tabla 3. Criterios diagnósticos del estadio temprano del VKH (30)**El diagnóstico requiere los criterios #1 o #2 y #3**

1. Evidencia de VKH
 - a) Desprendimiento de retina exudativo Y (b y/o c)
 - b) Aspecto multilobulado en la angiografía con fluoresceína
 - c) Desprendimiento septado en la tomografía de coherencia óptica
- o
2. Panuveítis* con 2 o más de los siguientes signos/síntomas neurológicos**
 - a) Cefalea o
 - b) Tinnitus o
 - c) Disacusia o
 - d) Meningismo o
 - e) Pleocitosis en el LCR
- y
3. Sin historia de trauma ocular penetrante o cirugía vitreoretinal previo al comienzo de la enfermedad

Criterios de exclusión

1. Serología positiva para sífilis usando pruebas treponémicas
2. Evidencia de sarcoidosis (adenopatía hiliar bilateral en una imagen de tórax o granuloma no caseificante en biopsia de tejidos).

* Evidencia de compromiso coroideo en la evaluación clínica, angiografía con fluoresceína, verde de indocianina o EDI-OCT.

** El comienzo de los síntomas o signos neurológicos y el comienzo de la uveítis deben ocurrir dentro de las 4 semanas.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del estadio tardío del VKH (30).

Criterios	Criterios de exclusión
1. Historia de VKH temprano Y (#2 o #3)	1. Serología positiva para sífilis usando pruebas treponémicas
2. Despigmentación coroidea difusa	2. Evidencia de sarcoidosis (adenopatía hiliar bilateral en una imagen de tórax o granuloma no caseificante en biopsia de tejidos).
3. Uveítis*	
y	
Uno o más de los siguientes signos cutáneos:	
a) Vitiligo	
o	
b) Poliosis	
o	
c) Alopecia	

*La uveítis debe ser: a) crónica; b) anterior o intermedia o c) panuveítis con coroiditis multifocal (nódulos de Dalen Fuchs).

signos clínicos diagnósticos de la enfermedad y por lo tanto forman parte de los últimos criterios diagnósticos.

En el examen en la lámpara de hendidura de un paciente con VKH en estadio agudo, si no se controla adecuadamente, se observan una leve a moderada uveítis anterior de tipo no granulomatosa, mientras que en el segmento posterior, células en la cavidad vítrea, hiperemia del disco óptico y desprendimiento de retina exudativo (Figura 1) (2,10,21).

En esta etapa, la inflamación granulomatosa en el segmento anterior (precipitados queráticos gruesos, nódulos iridianos) se observa raramente. En la forma crónica de la enferme-

dad, la uveítis anterior es típicamente granulomatosa, con precipitados queráticos gruesos, células y flare. Los nódulos iridianos de Koeppe y Busacca son comunes, y se puede observar atrofia iridiana y depigmentación. Recurrencias de la uveítis posterior con papilitis, desprendimiento de retina exudativo y vitreítis son poco comunes. En cambio, es típico observar en el fondo de ojo, en la forma crónica, una cicatrices numulares coriorretinales en la periferia media, y la presencia de migración/acumulación de las células del epitelio pigmentario de la retina.

La angiografía con fluoresceína de un paciente con VKH en estadio temprano, se caracteriza por presentar retraso en el llenado coroideo en tiempos tempranos, lesiones hiperfluorescentes puntiformes, cuya fluorescencia aumenta con los sucesivos tiempos de la angiografía e hiperfluorescencia del disco óptico (Figura 1) (2,16). En estadios tardíos de la enfermedad, y ante la ausencia de un tratamiento temprano y adecuado, las áreas de atrofia del epitelio pigmentario (atrofias numulares periféricas, atrofia peripapilar) se verán como áreas hiperfluorescentes desde los tiempos tempranos por efecto ventana, y donde haya depósito de pigmento habrá bloqueo de la fluorescencia de los tejidos (Figura 2) (2,21).

La tomografía de coherencia óptica resulta de gran utilidad para evidenciar el desprendimiento de retina seroso, que tiene la particularidad de presentar septos hiperreflectivos que dividen el espacio subretinal en compartimentos (Figura 4). El desprendimiento se genera en la capa mioide de los fotorreceptores, dejando una estructura membranosa en la base de los compartimentos, adherida al epitelio pigmentario de la retina, compuesta por un remanente de la capa mioide, capa elipsoide y segmentos externos de los fotorreceptores. La misma, recibe el nombre de membrana bacilar, que permanece unida mediante tabiques a la retina desprendida compuesta por la membrana limitante externa y la retina interna. En el interior de estos quistes, es posible ver un material hiperreflectivo, que estaría constituido por fibrina y restos de fotorreceptores (16).

El EDI-OCT es de utilidad no solo en el diagnóstico de la enfermedad, sino también en el monitoreo del tratamiento y en el diagnóstico de recurrencias de la inflamación. Esto se debe

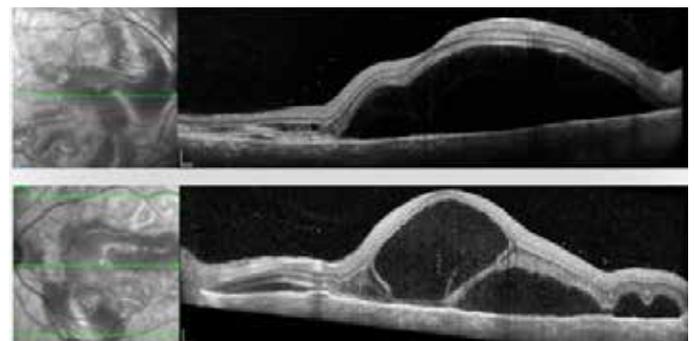


Figura 4. OCT de ojo derecho (arriba) e izquierdo (abajo) con desprendimiento de retina basilar.

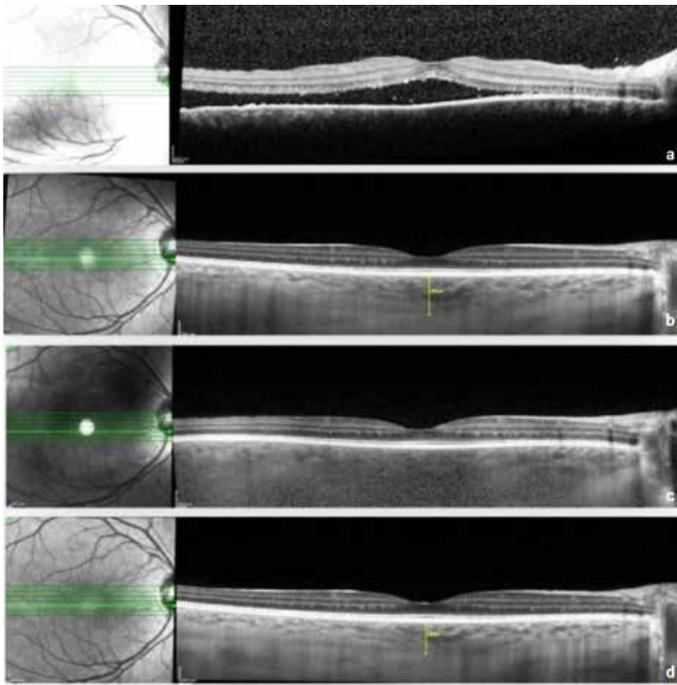


Figura 5. A) EDI-OCT de ojo derecho con desprendimiento exudativo de retina, engrosamiento coroideo y borramiento de trama vascular coroidea, característicos del estadio agudo del VKH. B) Espesor coroideo conservado y trama vascular coroidea normal luego de un mes tratamiento con esteroides e inmunosupresor sistémicos. C) Recurrencia de la inflamación en el descenso de los esteroides orales, evidenciado por un nuevo aumento del espesor coroideo y alteración de la trama vascular habitual. D) Espesor coroideo normal luego de un año de seguimiento bajo tratamiento inmunosupresor

a que la inflamación coroidea se traduce en un aumento difuso de su espesor, mientras que la mejoría de la inflamación, en una disminución del mismo como se observa en la figura 5. El EDI-OCT permite medir el espesor coroideo en micras, es por esto que es una herramienta útil para el seguimiento de la enfermedad y el diagnóstico de recurrencias de la inflamación (2,16,21). Diversas publicaciones han mostrado asociación entre la inflamación del segmento anterior y el aumento del espesor coroideo, lo cual demuestra la necesidad no solo de tratar la inflamación del segmento anterior sino la posterior con cada reactivación de la uveítis anterior (23,24).

En los casos que no sea posible la realización de un EDI-OCT por la presencia de opacidad de medios o de sinquias posteriores, la ecografía es de utilidad para poner de manifiesto el aumento del espesor coroideo y el desprendimiento de retina (2).

Los hallazgos de la autofluorescencia se correlacionan con la indemnidad del epitelio pigmentario de la retina. Básicamente, los fluoróforos contenidos en la melanina y la lipofuscina, emiten luz tras su excitación con luz del infrarrojo cercano (789 nm) y luz azul (488 nm), respectivamente. La autofluorescencia utiliza estos fluoróforos contenidos en el epitelio pigmentario, para realizar un mapa metabólico de esa capa, por lo que las zonas de

atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) se ven como áreas hipoautofluorescentes por la ausencia de fluoróforos y aquellas hiperautofluorescentes, corresponden a la proliferación del EPR, o alteraciones del metabolismo (2,25,26). En el caso de la fase aguda de la enfermedad, las áreas de desprendimiento seroso de la retina se colocan con una hiperautofluorescencia en la excitación con infrarrojo cercano (figura 1 c,d), y una combinación de hipo e hiperautofluorescencia en el caso de la excitación con luz azul (Figura 6) (26). Una vez resuelto el desprendimiento seroso, pueden manifestarse 2 patrones. Uno de hiperautofluorescencia leve en aquellos casos tratados tempranamente, y otro de múltiples puntos hiperautofluorescentes en aquellos que reciben un tratamiento tardío (Figura 6) (25,26). En este último caso, algunos de estos puntos se vuelven hipoautofluorescentes pasados los 6 meses de seguimiento.

Si bien en nuestro medio la realización de angiografía con indocianina verde (ICGA) es de escasa utilización, es un estudio sumamente útil para demostrar la inflamación coroidea. En particular, se han mostrado 4 signos en la actividad inflamatoria coroidea de la enfermedad. Estos incluyen la hiperfluorescencia vascular temprana, y la presencia de borrosidad de los vasos coroideos, hiperfluorescencia del disco óptico, y de puntos oscuros hipofluorescentes en los tiempos intermedio y tardío. De hecho, la ICGA ha demostrado ser más sensible que la EDI OCT para detectar recurrencias de la enfermedad e inflamación subclínica en los pacientes con enfermedad de VKH (27).

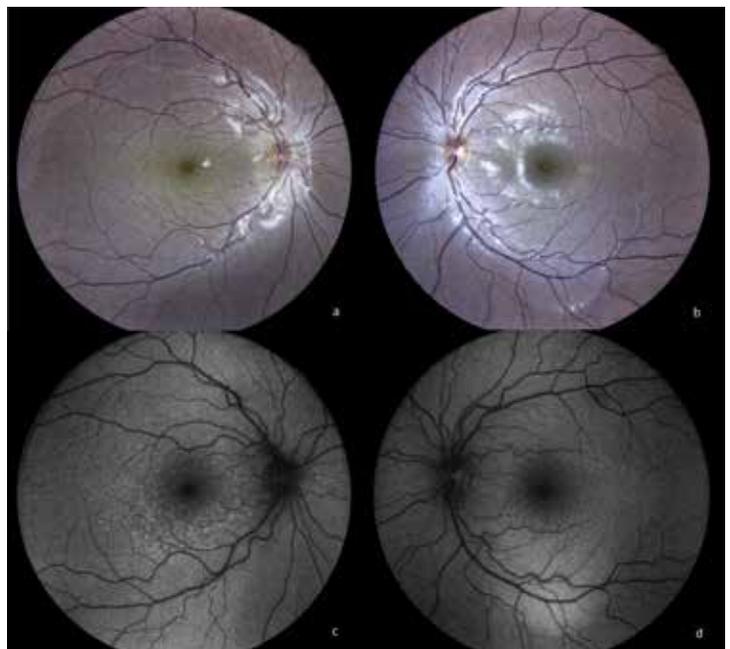


Figura 6. Mujer, 22 años. 3 semanas de tratamiento con corticoides en altas dosis. A) Retinografía color OD. Muestra retina aplicada, con alteraciones del epitelio pigmentario de la retina. B) Retinografía color OI. Se observa desprendimiento de retina residual, sobre arcada temporal inferior. C) Autofluorescencia de luz azul OD. Se destacan múltiples puntos hiperautofluorescentes en polo posterior. D) Autofluorescencia de luz azul OI. En el área del desprendimiento seroso de retina, se coloca una hiperautofluorescencia que abarca todo el desprendimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El listado de diagnósticos diferenciales del VKH es amplio (Tabla 5). El primer paso es determinar si existe o no, antecedente de trauma o cirugía ocular. En este caso debería considerarse a la oftalmía simpática como principal diagnóstico. Ante la ausencia de dichos antecedentes, las causas infecciosas como bacterianas, fúngicas, la tuberculosis y la sífilis deben ser descartadas. Una vez que estas se han descartado, deben tenerse en cuenta las causas malignas como el linfoma intraocular, la hiperplasia linfoide uveal difusa, las gammapatías monoclonales y la leucemia o el linfoma sistémico. Por último, no se debe olvidar a las enfermedades inflamatorias como la escleritis posterior bilateral, la sarcoidosis, la epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes y la coroidopatía lúpica (2).

Siempre que se considere al VKH como diagnóstico probable, se debe descartar a la oftalmía simpática ya que comparten signo/sintomatología. La principal característica que diferencia a la oftalmía simpática es el antecedente de una cirugía o trauma ocular penetrante.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial del VKH (2,15)

Trauma ocular penetrante o cirugía intraocular previos	Oftalmía simpática
Inflamatorias	<p>Coroiditis</p> <p>Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda</p> <p>Coriorretinopatía en perdigonada</p> <p>Coroiditis multifocal</p> <p>Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes</p> <p>Otros</p> <p>Escleritis posterior</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Coroidopatía lúpica</p>
Infecciosas	<p>Bacterianas</p> <p>Fúngicas</p> <p>Tuberculosis</p> <p>Sífilis</p>
Neoplásicas	<p>Linfoma vitreoretinal primario</p> <p>Linfoma uveal primario</p> <p>Hiperplasia melanocítica uveal difusa bilateral</p> <p>Gammapatías monoclonales</p> <p>Linfoma o leucemia sistémicos</p>
Patología no inflamatoria	<p>Coroidopatía hipertensiva</p> <p>Eclampsia</p> <p>Síndrome de efusión uveal</p> <p>Síndrome nefrótico</p>

Si bien la presencia de alopecia, poliosis y vitíligo son más característicos del VKH, también la oftalmía simpática puede presentarlos. Además, en algunas poblaciones como los hispánicos, los síntomas tegumentarios no se presentan hasta estadios más tardíos del VKH (2).

La sarcoidosis es un diagnóstico diferencial ya que puede presentarse como una uveítis granulomatosa. Clásicamente se presenta con periflebitis, más notoria en la angiografía, y exudación perivenosa conocida como en gotas de cera de vela. Ninguna de estas está presente en la enfermedad de VKH.

Aunque los nódulos de Dalen-Fuchs se ven principalmente en la enfermedad de VKH y en la oftalmía simpática, también pueden presentarse en la sarcoidosis, pero tienden a ser de mayor tamaño. Los síntomas neurológicos asociados a la sarcoidosis son principalmente parálisis de nervios craneales y neuropatía periférica. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la lisozima son útiles para el diagnóstico, así como los exámenes radiológicos de tórax para evaluar linfadenopatía hilar (2).

La epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda (APMPPE por sus siglas en inglés) se caracteriza por múltiples lesiones blanco grisáceas cremosas a nivel del EPR acompañadas de desprendimientos de retina serosos, que al igual que en la enfermedad de VKH suele ser tabicado. La angiografía con fluoresceína es útil para diferenciarla de la enfermedad de VKH, ya a diferencia de esta última, se presenta con hipofluorescencia en tiempos tempranos e hiperfluorescencia tardía. También pueden diferenciarse por la ausencia de vitreítis significativa, de uveítis granulomatosa y la ausencia de desarrollo de la despigmentación coroidea difusa en APMPPE (2). La APMPPE y la enfermedad de VKH pueden presentarse con desprendimiento exudativo de retina que mejora con corticoides. La APPMPE puede además tener compromiso del sistema nervioso central, cuyas manifestaciones varían desde una leve cefalea a una vasculitis cerebral difusa severa (13).

La coriorretinopatía en perdigonada es una uveítis posterior crónica, bilateral, que se observa más frecuentemente en pacientes caucásicos, luego de la cuarta década de la vida. El HLA A29 se encuentra fuertemente asociado a esta enfermedad (superior al 95% de los casos). Está caracterizada por la presencia de lesiones coroideas hipopigmentadas, multifocales, y con bordes difusos. Estas lesiones tienen un amplio espectro de manifestación. Las manchas son típicamente ovales y redondas, pero pueden ser irregulares en la forma y el tamaño, o pueden presentarse en una configuración lineal. Se acompañan de vasculitis retinal, edema del disco óptico, vasculitis y vitreitis crónica leve. Puede haber además una leve uveítis anterior, la cual puede estar ausente. La inflamación anterior nunca desarrolla adherencias iridocristalinianas. La enfermedad tiene un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones que llevan en el tiempo a una pérdida progresiva de la visión (13).

En la coroidopatía lúpica ocurren múltiples desprendimientos de retina serosos, pero a diferencia de la enfermedad de VKH no se presenta con engrosamiento coroideo. En la angiografía con fluoresceína se ve un notable retraso en el llenado coroideo, así como áreas de tinción correspondientes a los desprendimientos de retina serosos. Aunque la clínica es similar, los pacientes con coroidopatía lúpica tienen historia de lupus y presentan enfermedad sistémica marcada (2).

La escleritis posterior es frecuentemente unilateral, pero puede ocurrir de manera bilateral en pacientes con enfermedades reumatológicas. Se presenta con ojo rojo, dolor, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Puede tener vitreítis y desprendimientos de retina exudativos similares a la enfermedad de VKH. Los hallazgos a la angiografía con fluoresceína son similares a los de la enfermedad de VKH, por lo cual la ultrasonografía resulta útil para diferenciar ambas entidades. En la escleritis posterior se puede observar característicamente aplanamiento escleral posterior, edema retrobulbar con el signo de la T y engrosamiento escleral con reflectividad interna alta (2,13).

La inflamación intraocular secundaria a un proceso infeccioso debe descartarse antes de iniciar tratamiento ya que la principal terapéutica para la enfermedad de VKH aguda es la inmunosupresión con corticoides, la cual podría traer consecuencias devastadoras en un ojo con uveítis de origen infeccioso.

La presentación de las uveítis infecciosas es amplia y variada, por lo cual la historia clínica es lo más importante. El antecedente de cirugía o trauma previo orienta más hacia una endoftalmitis de origen bacteriana o fúngica. Estas uveítis suelen presentarse con inflamación intensa. Las lesiones retinales blanco cremosas son características de las infecciones fúngicas. La infección por tuberculosis debe descartarse mediante *test* cutáneo de tuberculina, análisis de sangre, imágenes de tórax y el antecedente de viajes a zonas endémicas (2).

El síndrome de efusión uveal se caracteriza por desprendimientos de retina serosos, elevación coroidea, cambios pigmentarios en la retina y engrosamiento escleral. La elevación coroidea generalmente comienza en la periferia y es de color amarillado, esto explica la posible confusión con melanoma uveal. La enfermedad de VKH puede presentar a veces engrosamiento escleral y desprendimientos de retina serosos, pero a diferencia del síndrome de efusión uveal, se presenta con inflamación intraocular. Otra diferencia es el inicio brusco de la enfermedad de VKH mientras que en el síndrome de efusión uveal el inicio es crónico e insidioso (2).

El linfoma intraocular se presenta en pacientes más añosos que la enfermedad de VKH. Generalmente es asintomático o se presenta con disminución de la agudeza visual progresiva no dolorosa y/o miodesopsias. En el fondo de ojos se observan infiltrados amarillentos sobre elevados multifo-

cales en el espacio subretinal y sub-EPR. Pueden hallarse, además, lesiones satélites que simulen lesiones pigmentadas en la periferia media. Para el diagnóstico son útiles la resonancia nuclear magnética de cerebro y la punción lumbar, así como la biopsia coriorretinal y/o vítrea. Mientras que la angiografía con fluoresceína muestra bloqueo de la fluorescencia coroidea con tinción tardía de los infiltrados, la enfermedad de VKH muestra puntos hiperfluorescentes en tiempos tempranos con fuga tardía. El sistema nervioso central se halla comprometido en más del 50 % de los casos de linfoma intraocular primario (2,6,13).

La hiperplasia melanocítica difusa bilateral es una entidad paraneoplásica asociada con varios tipos de cánceres (ovario, páncreas, pulmón, útero y mama). Se puede presentar con múltiples puntos anaranjados que aparecen hiperfluorescentes en la angiografía con fluoresceína con tinción tardía. También puede presentar engrosamiento coroideo difuso. Estas áreas de hiperfluorescencia suelen ser más irregulares y dispersas en lugar de ser puntos hiperfluorescentes como en la enfermedad de VKH. Además, tienen tinción tardía mientras que en la enfermedad de VKH tiene fuga tardía. Aunque la clínica es similar a la de la enfermedad de VKH, la edad de los pacientes y la angiografía con fluoresceína ayudan a diferenciarlos (2).

La hiperplasia linfoide uveal difusa es un trastorno linfoproliferativo uveal bilateral. Los pacientes se presentan con disminución de la agudeza visual, engrosamiento coroideo, lesiones coroideas hipopigmentadas y desprendimientos serosos retinales. Es importante la evaluación sistémica ya que este trastorno puede presentarse en asociación a un linfoma no Hodgkin sistémico. La angiografía con fluoresceína puede mostrar un punteado de las lesiones coroideas o hiperfluorescencia moteada. Los pacientes inicialmente responden a los corticoides, pero a diferencia de la enfermedad de VKH, tienen respuesta parcial y la radiación local podría ser necesaria (2).

Otras patologías que pueden presentarse con desprendimiento de retina seroso que pueden simular una enfermedad de VKH son: eclampsia, hipertensión maligna, síndrome nefrótico, linfoma sistémico, leucemia y paraproteinemias.

La eclampsia se presenta en embarazadas con anomalías en las enzimas hepáticas, factores de coagulación, recuento plaquetario, proteinuria e HTA. La hipertensión maligna se presenta con hipertensión arterial severa junto con cambios neurológicos o cardíacos. El desprendimiento de retina seroso puede ser la primera manifestación de las paraproteinemias, aunque los análisis de sangre mostrarán gammapatía monoclonal, así como posibles alteraciones en la calcemia (2).

COMPLICACIONES

La enfermedad de VKH se asocia al desarrollo de complicaciones tales como catarata, glaucoma, fibrosis subretinal y neovascularización coroidea, cuya aparición dependerá de la edad de presentación, tiempo de evolución de la enfermedad y recidivas de la inflamación (13).

Los pacientes en la enfermedad crónica sufren recaídas y un mayor riesgo de complicaciones. El edema macular cistoideo, la proliferación pseudotumoral del EPR, la queratopatía en banda, la atrofia del disco óptico y la ptisis bulbi, forman parte también de las complicaciones que se pueden presentar a partir de esta enfermedad (13).

La catarata se presenta en el 10-42 % de los pacientes con VKH y constituye el 25 % de los casos de pérdida de visión en estos pacientes. Es secundaria a la inflamación intraocular crónica y/o al tratamiento con corticoides (13). Para realizar el tratamiento quirúrgico de la misma, debe pasar un periodo de al menos 3 meses sin inflamación intraocular (28).

Una o dos semanas antes del procedimiento, se deben administrar corticoides orales en dosis de 0.5 – 1 mg/kg/día. Luego de la cirugía, se debe reducir la dosis escalonadamente, según la evolución de la inflamación. La lente intraocular de elección es la acrílica hidrofóbica plegable o la lente con superficie modificada con heparina de polimetilmetacrilato. Un adecuado control de la inflamación en el pre y post quirúrgico, permite obtener resultados más exitosos, con reporte de casos que muestran mejoría de la agudeza visual en más del 80% de los casos. El pronóstico visual pobre, depende principalmente de las complicaciones del segmento posterior (13,28).

El glaucoma se presenta en un 6-45 % de los pacientes con VKH. El aumento de la presión intraocular, se genera por diversos mecanismos, tales como: inflamación de la malla trabecular, bloqueo de la malla trabecular por células inflamatorias, presencia de sinequias anteriores periféricas, bloqueo pupilar con cierre angular, y tratamiento corticoideo, entre otros. En cuanto al tratamiento, se debe considerar el tratamiento con hipotensores tópicos y de ser necesario quirúrgico con colocación de dispositivos de drenaje del humor acuoso o trabeculectomía con mitomicina C, según cada caso (13,29). Tanto en el caso de Yang y col y Almobarak y col el procedimiento filtrante de elección fue la trabeculectomía con control exitoso de la presión en el 73 % y 77.8 % (en este caso al año), respectivamente. El implante valvular se indicó en estas dos series como segunda o tercera opción. En este último caso, luego de una segunda trabeculectomía previa (30,31).

La neovascularización coroidea es el resultado del daño de la membrana de Bruch y la coriocalicaris, secundario al compromiso inflamatorio del estroma coroidal. Dicho evento lleva a la isquemia coroidea y de la retina externa, la cual

en conjunto con la inflamación activa (en este caso mediante la liberación de quimiocinas) inducen la angiogénesis. Se localiza principalmente en la zona peripapilar y subfoveal. Tanto la inflamación del segmento anterior crónica/recurrente y los cambios extensos del epitelio pigmentario de la retina, son factores predisponentes para el desarrollo de la NVC. Su prevalencia es del 7-15 %. El tratamiento de esta complicación, depende del control de la inflamación, tanto con corticoides como con inmunosupresores, y el uso de drogas antiangiogénicas. Otros tipos de tratamientos opcionales son fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica, combinación de antiangiogénicos e inmunosupresores. Generalmente se asocia con pobre pronóstico visual (13).

La fibrosis subretinal es otra de las complicaciones del VKH. Se piensa que se debe a la interacción de las citoquinas, inmunoglobulinas y mediadores celulares producidos por linfocitos T, con células del EPR, células de Müller y fibrocitos coroides. Las localizaciones más comunes son las áreas extra foveales (65 %), el área peripapilar (30 %), y el área subfoveal (25 %). Los hallazgos histológicos revelan la presencia de fibrosis subretinal, metaplasia de las células del EPR y agregados de células inflamatorias coroides. Se asocia con pobre pronóstico visual. Un estudio retrospectivo realizado por Kuo et al, reportaron que la mitad de los pacientes con fibrosis subretinal eran hispanos. Además, en estos se desarrollaba más rápido que en los no hispanos. Sin embargo, no se pudo relacionar la raza como factor de riesgo independiente con el desarrollo de la fibrosis subretinal (13,32).

La neuropatía óptica anterior isquémica se puede presentar en la fase uveítica aguda del paciente con VKH. Esta complicación se observó principalmente en pacientes añosos, diabéticos, en los que se registró un edema del disco óptico asociado a un disco óptico pequeño y/o copa óptica ausente o chica (33).

La queratopatía en banda se presenta en algunos pacientes que desarrollan la enfermedad a edades tempranas de la vida y cuyo curso es crónico. Existen varias opciones de tratamiento para esta complicación, tales como quelación con EDTA, queratectomía fototerapéutica y queratectomía superficial. En la serie de casos reportada en la literatura, Yang y col no requirieron administrar tratamiento para esta lesión, debido a que no comprometía el eje visual de los pacientes afectados (34).

TRATAMIENTO

En el síndrome de Vogt Koyanagi Harada, es importante instaurar el tratamiento adecuado, en forma temprana, para evitar la aparición de signos de convalecencia y la cronicidad de la enfermedad (35).

El tratamiento estándar inicial en la fase aguda de la enfermedad, consiste en esteroides sistémicos, pudiendo

administrarse pulsos de metilprednisolona intravenosa (hasta 1000 mg al día) durante 3 días consecutivos, en aquellos casos que presenten una inflamación severa, con desprendimiento de retina exudativo extenso y compromiso profundo de la visión; o con prednisona oral comenzando con dosis de 1 mg/kg por día durante aproximadamente 4 semanas, y posterior descenso progresivo de la dosis por al menos 6 meses (1,6).

En la serie de casos de Chee y col. se determinó que, el uso de prednisolona sistémica en dosis ≥ 1 mg/kg/d por vía oral o intravenosa, estaba asociado con una mayor probabilidad de lograr menos inflamación persistente a los 3 años de seguimiento (OR: 0.2; p 0,04) (36).

Se pueden utilizar corticoides perioculares o intravítreos (triamcinolona acetona 40mg/ml subtenoniana, 4 mg/0.1 ml intravítrea, o implantes de dexametasona 0.7mg intravítreos), en los casos de desprendimientos serosos y edema macular de difícil manejo y frente a reagudizaciones de la inflamación, a los fines de evitar los efectos adversos asociados al uso de corticoides sistémicos en altas dosis (37-45). No obstante, el uso de corticoides, ha mostrado ser insuficiente para prevenir la progresión de la enfermedad a un estadio crónico recurrente. Diferentes estudios, mostraron reactivaciones inflamatorias frecuentes y despigmentación progresiva a pesar del uso temprano y en altas dosis de corticoides como único tratamiento, poniendo de manifiesto la necesidad de indicar inmunoterapia en estadios iniciales de la enfermedad (46-48). En la serie de casos de Bykhovskaya y col, la combinación de corticoides e inmunosupresores, mostró una reducción del riesgo de disminución de la agudeza visual por debajo de 20/50 (RR: 0,33 y p = 0,05) e incluso mayor reducción del riesgo de tener una agudeza visual final de 20/200 (RR: 0,08 y p = 0,04) (49). En un análisis retrospectivo de pacientes con VKH realizado por Abu El-Asrar, el uso de terapia inmunomoduladora como primera línea de tratamiento, redujo significativamente la aparición de complicaciones, entre ellas el desarrollo de despigmentación coroidea difusa, en todo el grupo de estudio y mejoró el resultado visual final de los pacientes (50). Diferentes inmunomoduladores han sido utilizados a lo largo del tiempo. Estudios *in vitro* han demostrado la regulación de la respuesta Th1 y Th17 asociada con el síndrome VKH activo. El uso combinado de ciclosporina con corticoesteroides reportó un mayor efecto inhibitorio sobre la producción de IFN-gamma e IL-17 en la enfermedad VKH, incluso con dosis bajas de ciclosporina y de corticoesteroides (51). Otros inmunosupresores como el metotrexato (7.5mg a 25mg/sem), la azatioprina (1-2.5mg/kg/día) y el micofenolato (1-3 g diarios) han sido utilizados (13). El Asrar y col. han mostrado el uso beneficioso de micofenolato mofetilo (dosis de 1000 mg dos veces al día). En un estudio prospectivo que incluyó 38 pacientes tratados con micofenolato y esteroides, seguidos por 9-120 meses, se logró el control de la enfermedad en todos los casos y se redujo el desarrollo de signos de convalecencia como vitiligo y poliosis a solo el 2,6% de los pacientes, con ausencia en

toda la serie de despigmentación coroidea difusa, aunque este estudio carecía de un grupo control (52). Es interesante la descripción de una serie de 998 pacientes de origen chino, tratados con corticoides en dosis reducidas, aunque por tiempos más prolongados (hasta 18 meses), combinados con distintos inmunosupresores, entre ellos ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclosporina. En este estudio se reportó, con esta estrategia de tratamiento, una mejoría en la agudeza visual y estabilidad de la inflamación en el 98.1 % para los casos de estadio de uveítis posterior, 96.5 % en estadio de uveítis anterior y 88.3 % en estadio de uveítis anterior granulomatosa recurrente, respectivamente (53). La elección del inmunosupresor, dependerá de la disponibilidad, la experiencia del médico tratante, los antecedentes y comorbilidades de cada paciente.

Recientemente, se publicó una revisión sistemática en la cual diferentes series japonesas mostraron una progresión a la cronicidad en solo el 25 % de sus pacientes tratados únicamente con corticoesteroides, comparado con el 61 % en publicaciones de población extranjera; pero la aparición de despigmentación coroidea difusa se presentó en el 61% de sus casos (54). Los resultados, que a priori se podrían interpretar como una manifestación de menor severidad en ciertas áreas geográficas, muestran en realidad una progresión subclínica de la inflamación coroidea en las series japonesas. Esto, refuerza aún más el concepto acerca de la necesidad de inmunosupresión combinada con corticoesteroides en el cuadro inicial, para evitar la evolución a la cronicidad y la aparición de despigmentación coroidea difusa.

Las drogas biológicas son una alternativa en los casos que no mejoren con corticoesteroides combinados con inmunosupresores convencionales. Un panel de expertos de la Sociedad Americana de Uveítis desarrolló pautas para el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral, considerando al adalimumab y al infliximab como agentes de segunda línea para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares graves, incluyendo uveítis posteriores y panuveítis (55). El infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico) demostró ser eficaz para reducir la inflamación ocular con pocas reacciones adversas graves (56). Se administra por vía intravenosa, a una dosis de 3 a 10 mg/kg por infusión cada cuatro a ocho semanas. Se comienza con un régimen de infusiones en las semanas 0, 2 y 6 para alcanzar la frecuencia de administración regular (55). Al momento, solo 11 casos de enfermedad de VKH tratados con infliximab fueron reportados en diferentes series y reportes de casos, con un control exitoso en 10 de ellos (57-62). El adalimumab (anticuerpo monoclonal humano) se aplica en forma subcutánea cada 2 semanas en dosis de 40 mg (55). Ensayos clínicos fase 3 han demostrado la reducción del riesgo de pérdida visual y recurrencias en inflamaciones del segmento posterior tanto en cuadros activos como inactivos controlados con corticoides (63,64). Ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en pacientes con VKH, incluso en población pediátrica (65-72). Actualmente

el uso de adalimumab, es de elección debido a su fácil aplicación y baja frecuencia de eventos adversos.

El rituximab se ha usado como medicación de segunda o tercera línea en el síndrome de Vogt Koyanagi Harada (73,74). En una revisión sistemática, se encontraron 12 pacientes con enfermedad de VKH tratados con rituximab, 9 como segunda y 3 como tercera opción. En todos los casos se logró una remisión sin recurrencias durante un período de seguimiento promedio de 19.8 meses (73). Bolletta y col trataron 5 pacientes, 3 como segunda línea y 2 como tercera línea de tratamiento, logrando suspender los corticoides en 4 de ellos. El paciente restante requirió mantener una dosis de 10 mg diarios de prednisona para mantener controlada la inflamación(74).

CONCLUSIONES

El conocimiento de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada ha dado pasos significativos durante este primer cuarto de siglo. Los avances tecnológicos en los estudios de imágenes nos han permitido conocer con mucho mayor detalle el compromiso y el comportamiento de la enfermedad. El delineamiento más detallado de sus formas clínicas nos permite orientarnos de una manera más adecuada en cuanto a cómo debe ser el manejo de la inflamación y como así también de sus complicaciones. El surgimiento de nuevas estrategias terapéuticas ha cambiado la evolución de cuadros recalcitrantes que previamente no tenían alternativas para lograr un control sostenible de la inflamación a largo plazo.

El progreso de las investigaciones acerca de su patogenia y fisiopatología, el desarrollo de métodos de imágenes cada vez más sofisticados y en especial la aparición de medicamentos más eficaces y seguros, nos entusiasma a pensar en un futuro probablemente no muy lejano, en el que podamos lograr la remisión completa de la enfermedad, lo cual es sin dudas el objetivo más importante que perseguimos cuando comenzamos a tratar este tipo de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(11):1033-8. Epub 2013/04/10.
2. Ghazala A, Datto O'Keefe M, * NAR, MD. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Survey of ophthalmology* 2017;62.
3. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2345-61. Epub 2016/12/10.
4. Sakata VM ea. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmunity reviews* 2014.
5. Herbot CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *International ophthalmology*. 2007;27(2-3):67-79. Epub 2007/05/01.
6. 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 ophthalmology*. 2018;136(9):1025-31. Epub 2018/07/07.
7. Attia S, KS, Kahloun R., Zaouali S. & Khairallah M. . Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Expert review of ophthalmology*. 2012;7:6: 565-85.
8. Giordano VE, Schlaen A, Guzman-Sanchez MJ, Couto C. Spectrum and visual outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Argentina. *International journal of ophthalmology* 2017;10(1):98-102. Epub 2017/02/06.
9. Katsuyama A, Kusuhara S, Awano H, Nagase H, Matsumiya W, Nakamura M. A case of probable Vogt-Koyanagi-Harada disease in a 3-year-old girl. *BMC ophthalmology* 2019;19(1):179. Epub 2019/08/15.
10. Yamamoto Y, Fukushima A, Nishino K, Koura Y, Komatsu T, Ueno H. Vogt-koyanagi-harada disease with onset in elderly patients aged 68 to 89 years. *Japanese journal of ophthalmology* 2007;51(1):60-3. Epub 2007/02/14.
11. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Progress in retinal and eye research*. 2016;52:84-111. Epub 2016/02/16.
12. C. Bonnetta J-BD, D. Monnetta, A. Brézina La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada 2017.
13. Burkholder BM. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Current opinion in ophthalmology* 2015;26(6):506-11. Epub 2015/10/09.
14. Guayacan CL, Galindo-Mendez B, de-la-Torre A. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in a Group of Patients in Two Ophthalmology Referral Centers in Bogota, Colombia. *Ocular immunology and inflammation* 2018;26(7):1123-7. Epub 2017/09/15.
15. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet journal of rare diseases* 2016;11:29. Epub 2016/03/25.
16. Urzua CA, Herbot CP, Jr., Takeuchi M, Schlaen A, Concha-Del-Rio LE, Usui Y, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: the step-by-step approach to a better understanding of clinicopathology, immunopathology, diagnosis, and management: a brief review. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2022;12(1):17. Epub 2022/05/14.
17. Fujiwara K, Morita S, Hoshino K, Fukuda A, Nakamaru Y, Homma A. Evaluation of Vestibular Functions in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Audiology & neuro-otology* 2017;22(3):190-5. Epub 2017/10/31.
18. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, Aggarwal K, Sharma D, Katoch D, et al. BACILLARY LAYER DETACHMENT IN ACUTE VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina* 2021;41(4):774-83. Epub 2020/08/25.
19. Fong AH, Li KK, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011;31(3):502-9. Epub 2011/02/22.
20. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116(9):1799-807. Epub 2009/08/01.
21. Read RW, Rechodouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(5):599-606. Epub 2001/05/05.

22. 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):606-14. Epub 2006/11/25.
23. Quek DT, Jap A, Chee SP. Risk factors for poor visual outcome following cataract surgery in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(11):1542-6. Epub 2011/02/26.
24. Iwao K IM, Seto T, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Okinami S, Tanihara H. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma* 2014;23(2).
25. Almobarak FA, Alharbi AH, Morales J, Aljadaan I. Outcomes of Trabeculectomy With Mitomycin-C in Uveitis Associated With Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Journal of glaucoma* 2016;25(6):528-32. Epub 2016/02/24.
26. Yang P, Wang C, Su G, Pan S, Qin Y, Zhang J, et al. Prevalence, risk factors and management of ocular hypertension or glaucoma in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology* 2021;105(12):1678-82. Epub 2020/10/05.
27. Kuo IC, Rechdouni A, Rao NA, Johnston RH, Margolis TP, Cunningham ET, Jr. Subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2000;107(9):1721-8. Epub 2000/08/31.
28. Nakao K, Mizushima Y, Abematsu N, Goh N, Sakamoto T. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 2009;247(10):1417-25. Epub 2009/07/02.
29. Yang P, Sun M. Band-shaped keratopathy in Chinese patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Cornea* 2011;30(12):1336-40. Epub 2011/09/22.
30. Classification Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *American journal of ophthalmology* 2021;228:205-11. Epub 2021/04/13.
31. 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. *American journal of ophthalmology* 2001;131(5):647-52. Epub 2001/05/05.
32. Ormaechea MS, Hassan M, Mahajan S, Nguyen QD, Couto C, Schlaen A. Correlation between Subfoveal Choroidal Thickness and Anterior Segment Inflammation in Patients with Chronic Stage of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocular immunology and inflammation* 2022;30(3):646-51. Epub 2020/10/07.
33. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, et al. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology* 2016;100(4):473-7. Epub 2015/08/12.
34. Ormaechea MS, Schlaen A. Imágenes del Síndrome de Vogt Koyanagi Harada: Su Función en el Diagnóstico y Manejo. *Highlights of Vitreoretina* 2019;12(3):11-21.
35. Koizumi H, Maruyama K, Kinoshita S. Blue light and near-infrared fundus autofluorescence in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology* 2010;94(11):1499-505. Epub 2009/12/08.
36. Urzua CA, Herbort C, Jr., Valenzuela RA, Abu El-Asrar AM, Arellanes-Garcia L, Schlaen A, et al. Initial-onset acute and chronic recurrent stages are two distinctive courses of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Journal of ophthalmic inflammation and infection* 2020;10(1):23. Epub 2020/09/15.
37. Herbort CP, Jr., Abu El Asrar AM, Yamamoto JH, Pavesio CE, Gupta V, Khairallah M, et al. Reappraisal of the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality. *International ophthalmology* 2017;37(6):1383-95. Epub 2016/11/16.
38. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(1):154-61 e1. Epub 2008/10/07.
39. Hosoda Y, Hayashi H, Kuriyama S. Posterior subtenon triamcinolone acetate injection as a primary treatment in eyes with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(9):1211-4. Epub 2015/03/21.
40. Lodhi SA, Reddy JL, Peram V. Clinical spectrum and management options in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1399-406. Epub 2017/08/30.
41. Perente I, Utine CA, Cakir H, Kaya V, Tutkun IT, Yilmaz OF. Management of ocular complications of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *International ophthalmology* 2009;29(1):33-7. Epub 2007/10/24.
42. Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, Nussenblatt RB, Belfort R, Jr. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2004;137(3):572-4. Epub 2004/03/12.
43. Byon IS, Kim JH, Lee JE, Oum BS. Intravitreal triamcinolone acetate for rebound phenomenon after high-dose intravenous steroid treatment in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1589-91. Epub 2011/11/30.
44. Karacorlu M, Arf Karacorlu S, Ozdemir H. Intravitreal triamcinolone acetate in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *European journal of ophthalmology* 2006;16(3):481-3. Epub 2006/06/09.
45. Moreker MR, Lodhi SA, Pathengay A. Role of intravitreal triamcinolone as an adjuvant in the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Indian journal of ophthalmology* 2007;55(6):479-80. Epub 2007/10/24.
46. Elhamaky TR. Long-term efficacy of dexamethasone intravitreal implant in the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease relapsing posterior uveitis. *Indian journal of ophthalmology* 2022;70(7):2465-70. Epub 2022/07/07.
47. Latronico ME, Rigante D, Caso F, Cantarini L, Costa L, Nieves-Martin L, et al. Bilateral dexamethasone intravitreal implant in a young patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease and refractory uveitis. *Clinical rheumatology* 2015;34(6):1145-8. Epub 2014/04/26.
48. Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D. Vogt-Koyanagi-Harada disease in children. *Eye (Lond)* 2008;22(9):1124-31. Epub 2007/05/05.
49. Errera MH, Fardeau C, Cohen D, Navarro A, Gaudric A, Bodaghi B, et al. Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta ophthalmologica* 2011;89(4):e357-66. Epub 2011/01/22.
50. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin ML, Rodrigues H, Kalil J, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2015;253(5):785-90. Epub 2015/01/17.
51. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, Dunn JP, Jabs DA. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *American journal of ophthalmology* 2005;140(4):674-8. Epub 2005/10/18.
52. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta ophthalmologica* 2013;91(6):e486-93. Epub 2013/04/12.
53. Liu X, Yang P, Lin X, Ren X, Zhou H, Huang X, et al. Inhibitory effect of Cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN-gamma and IL-17 by T cells in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Clin Immunol* 2009;131(2):333-42. Epub 2009/02/10.
54. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta ophthalmologica* 2017;95(1):85-90. Epub 2016/08/19.
55. Yang P, Ye Z, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, et al. Novel treatment regimen of Vogt-Koyanagi-Harada disease with a reduced dose of corticosteroids combined with immunosuppressive agents. *Current eye research* 2018;43(2):254-61. Epub 2017/11/08.
56. Herbort CP, Jr., Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Abu El Asrar AM, Pavesio CE, Soheilian M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: recurrence rates after initial-onset disease differ according to treatment modality and geographic area. *International ophthalmology* 2020;40(9):2423-33. Epub 2020/05/18.
57. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121(3):785-96 e3. Epub 2013/12/24.

58. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125(7):895-900. Epub 2007/07/11.
59. Budmann GA, Franco LG, Pringe A. Long term treatment with infliximab in pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease. *American journal of ophthalmology case reports* 2018;11:139-41. Epub 2018/07/13.
60. Zmuda M, Tiev KP, Knoeri J, Heron E. Successful use of infliximab therapy in sight-threatening corticosteroid-resistant Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocular immunology and inflammation* 2013;21(4):310-6. Epub 2013/04/27.
61. Khalifa YM, Bailony MR, Acharya NR. Treatment of pediatric vogt-koyanagi-harada syndrome with infliximab. *Ocular immunology and inflammation* 2010;18(3):218-22. Epub 2010/05/21.
62. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Efficacy of infliximab therapy in two patients with refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *The British journal of ophthalmology* 2009;93(11):1553-4. Epub 2009/10/27.
63. Wang Y, Gaudio PA. Infliximab therapy for 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocular immunology and inflammation* 2008;16(4):167-71. Epub 2008/08/22.
64. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):819-22. Epub 2009/06/10.
65. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10050):1183-92. Epub 2016/08/21.
66. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *The New England journal of medicine* 2016;375(10):932-43. Epub 2016/09/08.
67. Couto C, Schlaen A, Frick M, Khoury M, Lopez M, Hurtado E, et al. Adalimumab Treatment in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(3):485-9. Epub 2016/10/25.
68. Park SE, Jun JW, Lee DH, Lee SC, Kim M. The Effect of Adalimumab in Korean Patients with Refractory Noninfectious Uveitis. *Yonsei medical journal* 2021;62(2):177-81. Epub 2021/02/03.
69. Silvestri E, Bitossi A, Bettiol A, Emmi G, Urban ML, Mattioli I, et al. Adalimumab effectively controls both anterior and posterior noninfectious uveitis associated with systemic inflammatory diseases: focus on Behcet's syndrome. *Inflammopharmacology* 2020;28(3):711-8. Epub 2020/03/12.
70. Takayama K, Obata H, Takeuchi M. Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy. *Ocular immunology and inflammation* 2020;28(3):509-12. Epub 2019/07/04.
71. Su E, Oza VS, Latkany P. A case of recalcitrant pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease successfully controlled with adalimumab. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2019;118(5):945-50. Epub 2019/01/09.
72. Flores-Robles BJ, Blanco-Madrigal J, Sanabria-Sanchinel AA, Pascual DH, Demetrio-Pablo R, Blanco R. Anti-TNF α therapy and switching in severe uveitis related to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *European journal of rheumatology* 2017;4(3):226-8. Epub 2017/10/07.
73. Jeroudi A, Angeles-Han ST, Yeh S. Efficacy of adalimumab for pediatric Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2014;45(4):332-4. Epub 2014/07/19.
74. Diaz Llopis M, Amselem L, Romero FJ, Garcia-Delpech S, Hernandez ML. [Adalimumab therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2007;82(3):131-2. Epub 2007/03/16. Tratamiento con Adalimumab (nuevo antiTNF) del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
75. Ng CC, Sy A, Cunningham ET, Jr. Rituximab for non-infectious. Uveitis and Scleritis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2021;11(1):23. Epub 2021/08/17.
76. Bolletta E, Gozzi F, Mastrofilippo V, Pipitone N, De Simone L, Croci S, et al. Efficacy of Rituximab Treatment in Vogt-Koyanagi-Harada Disease Poorly Controlled by Traditional Immunosuppressive Treatment. *Ocular immunology and inflammation*. 2021:1-6. Epub 2021/04/02.

Naturaleza: Informe de caso

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Foliculitis pustulosa eosinofílica

Recibido 12/09/2022

Aceptado 30/09/2022

Foliculitis pustulosa eosinofílica en paciente VIH y hepatitis b crónica

*Eosinophilic pustular folliculitis in a patient with HIV and chronic hepatitis B*Carlos A. Ramírez Medina¹, Gabriel Magariños², Agustín Cáceres³.

Resumen

La foliculitis pustulosa eosinofílica es una rara dermatosis de etiología desconocida, caracterizada por la presentación clínica de pápulas y pústulas estériles. Se han descrito tres variantes clínicas: la enfermedad clásica o de Ofuji, la asociada a inmunosupresión y la foliculitis pustulosa eosinofílica de la infancia. Histopatológicamente se caracterizan por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos que afecta a la unidad pilosebácea. Describimos el caso de un varón de 47 años que consulta por la aparición de múltiples lesiones eritematosas y pustulosas, muy pruriginosas, distribuidas en brazos, tronco y cuello. El paciente informó tener VIH y hepatitis B crónica con un diagnóstico de 5 años y actualmente en tratamiento con antirretrovirales. En base a nuestros hallazgos, consideramos que nuestro caso corresponde a la forma asociada a inmunosupresión.

Palabras clave: Foliculitis pustulosa eosinofílica, VIH, VHB.

Abstract

Eosinophilic pustular folliculitis is a rare dermatosis of unknown etiology, characterized by the clinical presentation of sterile papules and pustules. Three clinical variants have been described: classic or Ofuji disease, that associated with immunosuppression, and FPE of childhood. Histopathologically, they are characterized by an inflammatory infiltrate rich in eosinophils that affects the pilosebaceous unit. We describe the case of a 47-year-old man who consulted for the appearance of multiple erythematous and pustular lesions, very pruritic, distributed on the arms, trunk, and neck. The patient reported having HIV and chronic hepatitis B with a diagnosis of 5 years and currently in treatment with antiretrovirals. Based on our findings, we consider that our case corresponds to the form associated with immunosuppression.

Keywords: eosinophilic pustular folliculitis, HIV, HBV.

¹Médico dermatólogo.
Director Médico del Centro
Dermatológico Dr. Ramírez Nedina.
²Médico dermatólogo
e histopatólogo.
Hospital Británico de Buenos Aires.
gabriel.magariños@gmail.com
³Médico de planta del Centro
Dermatológico Dr. Ramírez Nedina.
caceresagustin8@gmail.com

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no presentar
conflictos de intereses en relación
con la preparación y publicación de
este artículo

CORRESPONDENCIA:

Dr. Carlos A. Ramírez.
Santos Dumont 3513, 6to C.,
1427, CABA, Argentina.
Correo:
carlosalberto-rm@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La folliculitis es una reacción inflamatoria de la porción superior del folículo piloso. La misma puede estar causada por agentes microbianos o por diversos procesos que afectan de forma primaria o secundaria al mismo. En el caso de la folliculitis pustulosa eosinofílica hay una infiltración eosinofílica no infecciosa de la unidad pilosebácea.

La folliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) es una enfermedad inflamatoria, poco frecuente y de etiología desconocida, en la que se produce un infiltrado eosinofílico no infeccioso foliculotropo. Fue descrita por primera vez por Ofuji y posteriormente se describieron tres formas de presentación de la enfermedad. Una de las formas está relacionada a pacientes VIH, las características clínicas son la presencia de pápulas y pústulas aisladas y generalizadas muy pruriginosas, el diagnóstico se basa en los antecedentes del paciente, la clínica y la histopatología (1). Predomina en varones con una relación 5:1 con respecto a las mujeres.

Se puede observar en pacientes VIH a cualquier edad, con una incidencia del 10 % (2).

Se describen tres variantes de esta dermatosis: la forma clásica o enfermedad de Ofuji; la folliculitis pustulosa eosinofílica asociada a inmunosupresión y la FPE de la infancia. Desde el punto de vista histopatológico comparten la misma histopatología, no así la clínica (2).

Desde el punto de vista histopatológico está representada por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos que involucra la unidad pilosebácea, en las etapas iniciales se observa espongirosis en la pared del infundíbulo a expensas de un infiltrado de eosinófilos y algunas células mononucleares. En etapas más avanzadas del proceso puede apreciarse un auténtico clivaje o vesícula longitudinal, con neutrófilos, linfocitos y gran número de eosinófilos, que separa toda la pared infundibular, afectando, con frecuencia, a la propia glándula sebácea (3).

Son dermatosis de difícil tratamiento, pudiéndose utilizar corticoterapias tópicos y sistémicos; antihistamínicos y antibióticos del grupo de las tetraciclinas entre otros. Su tratamiento puede ser un reto, por ello en la literatura se describen múltiples opciones, de primera y segunda línea, con el objetivo de eliminar la lesión y prevenir la recurrencia.



Figura 1. Papulopústulas aisladas en cuello, tronco, raíz de miembros superiores y región lumbar.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 47 años de edad con diagnóstico de VIH y de hepatitis B crónica desde hace 5 años, actualmente en tratamiento con antirretrovirales y resto de los antecedentes personales no contributorios. El paciente refiere dermatosis muy pruriginosa de dos semanas de evolución.

Al examen físico se reveló la presencia de múltiples papulopústulas en cuello, raíz de miembros superiores, tronco y región lumbar (Figura 1). No se palpaban visceromegalias ni adenopatías. No había fiebre, sudoración anómala ni pérdida de peso.

La evaluación clínica y dermatoscópica nos condujo al diagnóstico de folliculitis por la presencia de pápulas y pústulas foliculares (Figura 2).



Figura 2. Acercamiento de región pectoral izquierda, se pueden evidenciar las papulopústulas. Imagen dermatoscópica en el círculo a la derecha.

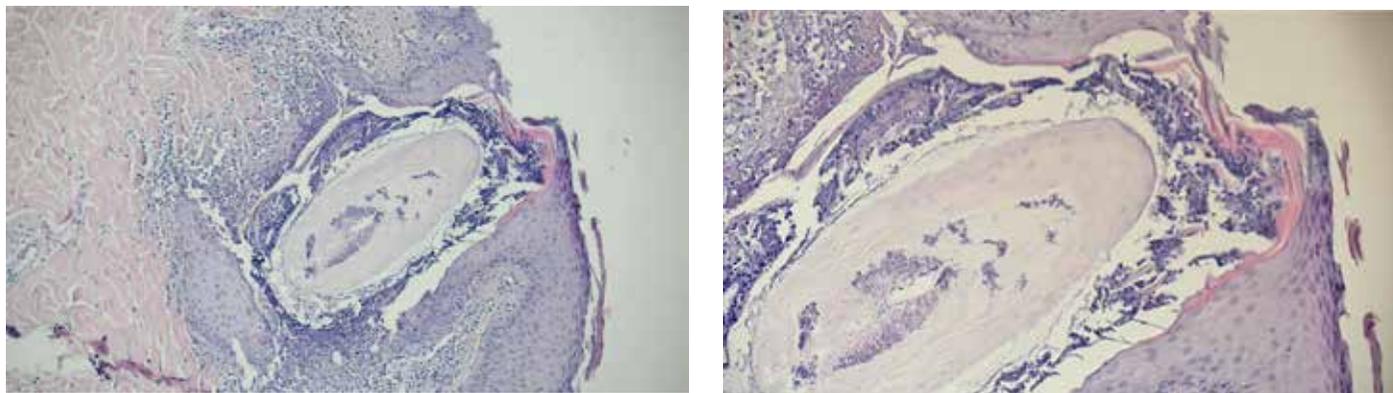


FIG.3. Hematoxilina-eosina. Infiltrado inflamatorio folicular, con abundantes eosinófilos.

En nuestra primera evaluación clínica, y con los antecedentes mencionados, nuestro diagnóstico inicial fue el de foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) y como diagnóstico diferencial planteamos una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Se realiza biopsia cutánea siendo reportada por el departamento de histopatología como una foliculitis pustulosa eosinofílica.

El examen histopatológico de biopsia cutánea reveló ligera espongirosis epidérmica y, la existencia de un denso infiltrado inflamatorio folicular a predominio de polimorfonucleares, con abundantes eosinófilos, entre el istmo y el infundíbulo piloso, en el interior de la glándula sebácea, con la posterior destrucción de la vaina radicular externa (Figura 3).

Entre las exploraciones complementarias realizadas resultaron con valores dentro de la normalidad la bioquímica sérica, eosinófilos de 0,4 %, VSG, pruebas de función hepática, proteinograma, inmunoglobulinas incluyendo IgE, ANA, complemento, carga viral VIH no detectable, células T CD3+ CD4+ valor relativo: 29 % valor absoluto: 753 /mm³, células T CD3+ CD8+ valor relativo: 35 %, valor absoluto: 908 cells/mm³. Estudios micológico y bacteriológico del contenido de la pústula: negativo.

Se inició tratamiento con doxiciclina 100 mg vía oral una vez al día, meprednisona 20 mg/día con pautas de descenso y levoceterizina 5 mg/día. La evolución del paciente ha sido satisfactoria, con remisión completa y continúa con tratamiento únicamente con doxiciclina

100 mg/día vía oral, con presencia de máculas pigmentarias residuales (Figura 4).

DISCUSIÓN

El reporte del primer caso de enfermedad de Ofuji (FPE) fue descrito en 1965 por Isé y Ofuji en una paciente japonesa que había presentado múltiples episodios de pústulas foliculares en el rostro, acompañado de eosinofilia periférica. Cinco años después y luego de que se reportaran tres casos similares, Ofuji aceptó el nombre de "foliculitis pustular eosinofílica"(1). La etiología de la FPE es desconocida. La enfermedad se puede interpretar como una reacción de hipersensibilidad foliculocéntrica a estímulos antigénicos de localización folicular en un terreno de desregulación inmune que favorece el protagonismo del eosinófilo como célula efectora final (2,4).



Figura 4. Tres meses de tratamiento, se evidencian máculas hiperocrómicas residuales.

Desde el año 1986 se han hecho muchas publicaciones de esta dermatosis asociada al sida y a otras formas de inmunosupresión. En 1984, Lucky y col. publicaron casos de FPE en la infancia y hay otra forma debida a múltiples causas (3,5,6).

La forma clásica es la que se observa con más frecuencia en Japón (81 %), aunque puede observarse en cualquier etnia. La variante infantil y la asociada a inmunodeficiencia tienen una distribución global actualmente en aumento. Raramente las formas clásica e infantil se asocian a un agente causal específico. En algunos casos se ha mencionado la asociación con parasitosis como escabiosis, larva migrans cutánea y giardiasis.

También se puede asociar a dermatitis atópica, asociado a algunos fármacos como los quimioterápicos, el alopurinol y la carbamazepina. Se ha observado también en el embarazo e infección por virus de hepatitis B y C (7,8).

En cuanto a la clínica, en la forma clásica, se afecta: la cara en el 88 % (siendo este sitio anatómico más habitual en mujeres), el tronco en el 40 % y los miembros en el 23 %. Las palmas y plantas se afectan en un 17 % pese a no tener folículos. Las lesiones evolucionan por brotes crónicos recurrentes y se presentan como pápulas o pústulas foliculares estériles de disposición en placas o anular, algunas con involución central y extensión centrífuga. Esta disposición anular es más común en la cara. Las lesiones duran entre 10 a 14 días para luego recurrir en 3 a 4 semanas. No se asocian a síntomas sistémicos; en algunos casos puede ser pruriginosa. En el caso de la FPE asociada a inmunosupresión, las lesiones suelen ser muy pruriginosas, no siempre pustulares y tienden a mantenerse separadas sin formar placas (9).

La FPE infantil es la menos caracterizada, predomina en el cuero cabelludo y luego puede extenderse a los miembros; las lesiones tienen baja tendencia a formar placas. Por la morfología y disposición de las lesiones deben ser diferenciadas de infecciones, infestaciones, patología inflamatoria y neoplasias linfocíticas. Cabe mencionar entre ellos: acné, rosácea, lupus diseminado facial, tinea faciei, granuloma facial, eccemas, escabiosis, infestación por demódex cutánea o folicular, picaduras de insecto, eritema anular asociado a Sjögren, dermatosis pustulosa subcórnea, pustulosis exantemática generalizada aguda, mucinosis folicular y micosis fungoide (10).

Para el diagnóstico se debe solicitar un hemograma donde es habitual encontrar leucocitosis con eosinofilia de más del 5 %, puede verse entre el 35-78 % de los pacientes. Es obligatorio descartar infección por VIH, VHB, VHC, y sífilis. Se deben enviar muestras del exudado de las pústulas para estudios bacteriológicos en búsqueda de gérmenes gram positivos y negativos, además de micológicos en búsqueda de levaduras. El estudio histopatológico es patognomónico, donde se observa un infiltrado de eo-

sinófilos y neutrófilos tanto en el infundíbulo como en la glándula sebácea.

En relación a la biopsia, es importante obtenerla de una pústula completa. Se observa clásicamente espongiosis y pustulosis de la región infundibular del folículo piloso. El infiltrado se suele extender a los conductos y glándulas sebáceas y es poco habitual encontrar destrucción folicular. Además de eosinófilos, el infiltrado está compuesto por linfocitos y neutrófilos dispersos. También se suele encontrar el infiltrado a nivel perivascular y perianexial, donde puede tener macrófagos y mastocitos (10,11,14).

Otro hallazgo que se puede ver en el 40% de los casos de FPE es la mucinosis folicular, el mismo es un patrón histológico que puede asociarse a otras enfermedades como fotodermatitis, lupus eritematoso y linfomas, entre otras. En el caso puntual de esta patología, la mucinosis se produce en la vaina radicular externa y en las glándulas sebáceas, y no en el espacio folicular propiamente dicho, diferenciándolo de procesos en los que puede haber mucinosis folicular e infiltrado eosinofílico acompañante, como pseudolinfomas, micosis fungoide y procesos linfoproliferativos CD 30+, así como también de la mucinosis folicular como entidad clínica aislada.

Los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres en todas las variantes. La edad de aparición en mujeres es al inicio de la tercera década de vida, mientras que los hombres tienen dos picos de incidencia: en la tercera y quinta década.

La variedad clínica de la foliculitis pustulosa eosinofílica asociada a VIH suele diferir ligeramente de la forma clásica, se describe más a menudo en pacientes VIH, suele ser mucho más pruriginosa; en ocasiones presenta pápulas y pústulas foliculares discretas y no agrupadas. Generalmente aparece cuando la carga viral es alta y el número de CD4 es inferior a 250-300 células por mm³ (9).

Con el advenimiento de las terapias antirretrovirales ha mejorado la calidad de vida de estos pacientes, así como su longevidad, pero han aumentado las enfermedades crónicas de la piel.

La mayoría de estas dermatosis se acompañan de prurito, siendo algunas de las causas de etiología infecciosas, infestaciones, desórdenes papuloescamosos, fotodermatitis, xerosis, erupciones farmacológicas y ocasionalmente desórdenes linfoproliferativos. Dentro de estos desórdenes se incluye a la foliculitis eosinofílica.

Tratar esta enfermedad puede ser difícil debido a su gran número de diagnósticos diferenciales. Se deben descartar entidades inflamatorias como las foliculitis fúngicas, parasitarias y virales, infecciones por dermatofitos, urticaria, sífilis secundaria y dermatitis seborreica. En el

aspecto histopatológico, el diagnóstico diferencial incluye diversas "dermatosis eosinofílicas", entre las que se encuentran las reacciones farmacológicas, infecciones parasitarias, foliculitis por *Demodex*, celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), picadura de insecto e hiperplasia angioliñoidea con eosinofilia.

La patogenia es desconocida, pero se ha sugerido que la enfermedad podría ser resultado de una disregulación del sistema inmune a una variedad de agentes, como *Pityrosporum ovale*, *Demodex folliculorum*, *Pseudomonas*, a menudo presentes en lesiones de piel de estos pacientes y han sido implicadas en la contribución de la patogénesis de FPE asociada a VIH; o una reacción autoinmune al sebo o algún componente de este (6,7). La FPE se presenta en 10 a 46 % de los pacientes con VIH en los trópicos, donde es mucho más frecuente (8).

Para el caso de la foliculitis pustulosa eosinofílica asociada a inmunosupresión por VIH, se puede presentar en pacientes sin tratamiento, aunque es más común la aparición de los síntomas de 2 a 12 semanas después del inicio de la terapia antirretroviral como parte del síndrome de reconstitución inmunológica (8,9).

El número de pacientes con VIH/sida que desarrollará algún tipo de manifestación cutánea varía según la serie, pero fluctúa entre 40 y 95 % (6,10).

Hoy en día, se sabe que las dermatosis no ocurren solamente debido a la disminución en los linfocitos T CD4, sino que también debido a un cambio en el perfil de citoquinas hacia un perfil predominantemente T *helper* 2 (Th2), mimetismo molecular y la sobre-expresión de superantígenos/xenobióticos (11).

Los pacientes infectados por VIH experimentan una disminución marcada en el número de células de Langerhans, LTCD4, células NK, macrófagos y monocitos; esto explicaría el mayor número de infecciones cutáneas debido a una disminución en los LTCD4, pero además se ha descrito una menor vigilancia por las células de Langerhans (11). El cambio en el perfil de citoquinas de T *helper* 1 (Th1) a Th2 puede explicar la aparición o exacerbación de enfermedades no infecciosas como la dermatitis atópica. Por otro lado, hay inversión de la relación LTCD4/LTCD8 (valor normal > 1); activación policlonal de linfocitos B, con aumento en las gama-globulinas y producción de autoanticuerpos y fenómenos autoinmunes (12,13). Las concentraciones de algunas citoquinas como el IFN γ y el FNT α aumentan, mientras que las IL-1 y 2 disminuyen (12,14).

Entre las hipótesis fisiopatológicas para explicar esta enfermedad se ha especulado sobre un cierto papel de la actividad sebácea por diversas razones: la distribución de las lesiones en las áreas más seboreicas de la piel, los habituales antecedentes personales de acné en las personas afectadas y, finalmente, los cambios histopa-

tológicos que respetan totalmente la porción inferior del folículo por debajo de la glándula sebácea (9).

TRATAMIENTO

Existen múltiples opciones de tratamiento para FPE. El tratamiento se debe hacer de forma individual teniendo en cuenta la variante que se sospeche. De esta forma, para la variante clásica la indometacina a dosis de 40 mg/día es el tratamiento de primera elección. En la variante infantil se ha observado buena respuesta a la cetirizina a dosis altas. El itraconazol y metronidazol deben reservarse para casos refractarios en contexto de pacientes VIH positivos.

En casos refractarios o cuando no se pueden utilizar otros medicamentos se ha utilizado dapsona con buena respuesta. Y en casos refractarios de cualquier subtipo, se pueden beneficiar de fototerapia UVB considerado el gold estándar del tratamiento.

Los corticosteroides tópicos son de primera elección para todas las variantes de FPE mostrando una buena respuesta en niños y adultos, entre los más utilizados se cuentan los corticoides de alta potencia como el clobetasol, inmunomoduladores como el tacrolimus al 0,1 %; la permectrina al 5 %. Tratamientos sistémicos incluye en uso de antihistamínicos como cetirizina (acción antieosinofílica), colchicina, dapsona, minociclina, ketotifeno, oxifenbutazona, indometacina (inhibidor de síntesis de metabolitos del ácido araquidónico, como el LTB₄, quimiotácticos para eosinófilos), isotretinoína (inhibición de factores quimiotácticos cuya presencia se sospecha en los lípidos sebáceos), acitretino (inductor de maduración de los queratinocitos foliculares activados en la FPE), fototerapia UVB, PUVA, ciclosporina, interferón gamma e interferón alfa-2b (efecto inhibitorio de la función de los Th2 que segregan IL-5) (11,15). Destacan, por su especial predicamento, los esteroides sistémicos, la sulfona y la indometacina. Algunos pacientes parecen no responder a ningún régimen. La terapia antirretroviral en los casos de FPE asociada a inmunosupresión, la fototerapia con UVB fue el tratamiento de elección para pacientes con FPE asociada a VIH. Recientemente, el interferón gamma seguido de un régimen de ciclosporina ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de casos de FPE recalcitrantes (16).

Es motivo de controversia si la terapia con tacrolimus es de ayuda en los casos de FPE por inmunosupresión o en realidad solo la terapia antirretroviral es la que actúa.

En pacientes con VIH, es probable que la foliculitis pustulosa eosinofílica mejore o se resuelva con HAART (tratamiento antirretroviral altamente activo), ya que los recuentos de células CD4 se elevan por encima de 250/mm³.

CONCLUSIÓN

La foliculitis pustulosa eosinofílica es una enfermedad infrecuente, de etiología desconocida y de muy difícil manejo. Es una dermatosis que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes VIH, sobre todo por el prurito que les altera el sueño y les implica un significativo estrés psicológico.

Generalmente ocurre durante el fenómeno de reconstitución inmune, siendo importante un reconocimiento precoz de esta entidad y un tratamiento oportuno.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia cutánea, tomando siempre una pústula completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. Rodríguez-Díaz, ML. Junquera Llana, D. Nosti Martínez, A. Barrio Fuertes, L. Prado D'Almeida, et al. Foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji): respuesta al interferón alfa 2b. *Actas Dermosifiliográficas* Vol. 92. Núm. 5. páginas 233-238 (mayo 2001).
2. Rodríguez-Díaz ML, Junquera D, Nosti D, Barrio L, Prado A y Martínez Merino, Foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji): respuesta al interferón alfa 2b, *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92:233-8.
3. Foliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). *Med Cutan Iberolat Am* 1977; 5:323-30.
4. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy. *Pediatric Dermatol* 1984; 1:202-6.
5. HIV-Associated eosinophilic folliculitis and follicular mucinosis. *Dermatology* 1998; 197:178-80.
6. Yadira Tapia, Claudia Maldonado, Sayonara Zaputt, Marcelo Merchán. Foliculitis pustulosa eosinofílica asociada a VIH: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Soc Peruana de Dermatología* 2011; vol 21.
7. Retamar R, Chames C. Enfermedades eosinofílicas cutáneas. *Dermatol argent.* 2002; VII (4):181.
8. David Baquero Mejía, Pedro Ojeda Fernández, Isabel Ojeda Fernández, Gema Rubio Olmeda, et al. Prurito crónico de evolución tórpida. A propósito de un caso. *Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda. Madrid. España.*
9. Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:1020-12.
10. Tinea infection histologically simulating eosinophilic pustular folliculitis. *J Cutan Pathol* 1986; 13:118-22.
11. Cordo MVI, Luna Cian R, Ochoa AK, Bozzolo J, Mestroni M, et al. Foliculitis pustular eosinofílica clásica o enfermedad de Ofuji. *Arch Argent Dermatol.* 2015; 65 (6): 203-206.
12. Ullah I, Rafiq S. Eosinophilic pustular folliculitis of Ofuji in an immunocompetent (non-HIV) Pakistani patient. *J Pak Assoc Dermatol.* 2006; 16:46-48.
13. Revenga F, Vaíllo A. Pápulas y pústulas faciales eruptivas en una paciente con sida. *Piel.* 2002;17(5):223-4.
14. Jing W, Ismail R. Mucocutaneous manifestations of HIV infection: a retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. *Int J Dermatol* 1999; 38: 457-63.
15. Saruta T, Nakamizo Y. Eosinophilic pustular folliculitis: particularly with reference to lesions on the palm of the hand and sole of the foot. *J Dermatol* 1980;7:239-46.
16. Takematsu H, Nakamura K, Igarashi M, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the Japanese literature. *Arch Dermatol* 1985;121:917-20.

Naturaleza: Caso clínico y revisión de la literatura

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Psoriasis

Recibido 20/09/2022

Aceptado 03/10/2022

Psoriasis y hemocromatosis. Una asociación infrecuente. Caso clínico y revisión de la literatura

Psoriasis and hemochromatosis. An unusual association. Case report and review of literature

María M Lustia¹, María R Oborski², Ana L Montardit³.

Resumen

La psoriasis es definida, desde hace varios años, como una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica. La inflamación crónica inmunomediada es el denominador común de la afectación cutánea, articular y de diversos órganos. Afecta a más de 60 millones de adultos y niños en todo el mundo. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a las formas de psoriasis moderada y severa son múltiples, destacándose la artritis psoriásica, la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la depresión, entre otros. En el caso clínico que se presenta, además de la asociación de psoriasis con síndrome metabólico, se diagnosticó hemocromatosis hereditaria. Son muy escasos los reportes en la literatura que den cuenta de la asociación de la psoriasis a esta enfermedad genética, condición que genera limitaciones en la terapéutica.

Palabras clave: psoriasis, síndrome metabólico, enfermedad hepática grasa no alcohólica, hemocromatosis

Abstract

For several years, Psoriasis has been defined as a multisystemic chronic inflammatory disease. Immune-mediated chronic inflammation is the common denominator of skin, joint and various organ involvement. Psoriasis affects more than 60 million adults and children worldwide. There are multiple comorbidities associated with moderate and various forms of psoriasis, including psoriatic arthritis, high blood pressure, type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, non-alcoholic liver disease, and depression, among others. In the clinical case presented, hemochromatosis was diagnosed in addition to the association of psoriasis with metabolic syndrome. There are very few reports in the reviewed literature that account for the association with this genetic disease, condition that generates limitations in therapeutics.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, hemochromatosis.

¹Médica dermatóloga. Diplomada en psoriasis UCES-SAD. Miembro del comité asesor de la Fundación Epsor. Consultora Sección Psoriasis Hospital Churrucá-Visca. CABA.

²Médica dermatóloga. Diplomada en psoriasis UCES-SAD. Médica de planta Sección Psoriasis Hospital Churrucá-Visca. CABA. reoborski@hotmail.com

³Médica dermatóloga. Diplomada en psoriasis UCES-SAD. Médica de planta Sección Psoriasis Hospital Churrucá-Visca. CABA. analuciamontardit@gmail.com

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dra. María M Lustia.
Agreto 4006
1224 CABA, Argentina,
Correo:
marcela.lustia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria multisistémica inmunomediada de carácter crónico que afecta a más de 60 millones de adultos y niños alrededor del mundo. La prevalencia general oscila entre el 0,1 % en el este de Asia y el 1,5 % en Europa occidental, y es más alta en los países de ingresos altos. En Argentina la prevalencia es de 1,19 % (1-2).

Un alto porcentaje de pacientes con psoriasis tienen algún deterioro en su calidad de vida atribuible a la enfermedad, y muchos sienten un efecto negativo en su bienestar psicológico y social. De hecho, el deseo de evitación que resulta de la psoriasis es, a menudo, el mayor factor estresante diario en la vida de los pacientes. El efecto a nivel psicológico es mayor entre aquellos con psoriasis severa o con afectación de áreas funcionalmente cruciales como la cara, palmas/plantas y área genital (3).

En las últimas dos décadas, el desarrollo a nivel de la inmunología y la genética han llevado a conocer las vías adaptativas que involucran a la IL 23 y el papel amplificador de las células Th 17 (IL17), también la alteración del sistema innato y cómo estas modificaciones aumentan la respuesta inflamatoria en la psoriasis.

El incremento de citoquinas proinflamatorias y la activación sostenida de la inmunidad tanto innata como adquirida resulta en una inflamación crónica con el consecuente daño de múltiples órganos (4). Esta inflamación determina la presencia de numerosas comorbilidades, tales como artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, neoplasias, depresión, enfermedad cardiovascular (CVD) (5) y síndrome cardio metabólico, que incluye obesidad, hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). El síndrome cardio metabólico es la comorbilidad más común asociada a la psoriasis y también la más importante (6).

Estudios recientes demuestran que la psoriasis es un factor de riesgo por sí misma para el desarrollo de EHGNA, independientemente de los factores de riesgo metabólicos habituales (7).

Presentamos un paciente con psoriasis severa de más de 10 años de evolución, con múltiples comorbilidades asociadas, al que se le diagnosticó EHGNA y hemocromatosis hereditaria (HH) durante el tratamiento con metotrexato.

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años de sexo masculino. Con antecedentes de dislipemia, sobrepeso, diabetes tipo 2 y psoriasis severa de 12 años de evolución. Al examen físico se observaban placas eritematoescamosas que comprometían cuero cabelludo, codos, región lumbo sacra, muslos y rodillas. IMC 30. PASI 7,2. BSA 20 %. DLQI 8

Inicialmente recibió tratamientos tópicos con resolución parcial de las lesiones. Al sexto año, por presentar un rebrote, comenzó tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg más 5 mg de ácido fólico, ambos semanales, con buena respuesta, suspendió luego de 6 meses del inicio por decisión propia al ver resolución de las lesiones. Los exámenes de laboratorio durante ese período del tratamiento fueron normales.

El paciente dejó de concurrir a las consultas y, durante un largo período, usó metotrexato de manera irregular a dosis de 15 a 20 mg/semanales. Consultó nuevamente 2 años después, presentando lesiones en cuero cabelludo, codos, región lumbo sacra, muslos y rodillas. Manifestaba dolores articulares inespecíficos en codos, rodillas y manos, por lo que fue derivado a reumatología y estudiado para descartar artropatía psoriásica. No se hallaron signos de afectación articular y se indicó nuevamente metotrexato. En los laboratorios de control posterior a reiniciar el tratamiento se observaba leve aumento de enzimas hepáticas que nunca superaron el doble de su valor, pero con persistencia del aumento en el tiempo. Se suspendió el metotrexato y se indicó tratamiento con fototerapia (UVB de banda angosta) asociado a uso de queratolíticos y corticoides tópicos en cuero cabelludo. Dados los antecedentes metabólicos del paciente, se derivó a hepatología con sospecha de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

Los estudios de laboratorio mostraron un leve aumento de enzimas hepáticas y alteración del metabolismo del hierro (ferritina 2362ng/dl y saturación de transferrina de 99 %)

Ante la sospecha de hemocromatosis se realizó un estudio genético que mostró mutación homocigota del gen C282Y, sin mutación del H63D ni del S65C. Confirmándose el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria (HH).

Se le realizó también una punción biopsia hepática observándose hemosiderosis con un patrón vinculable a un trastorno primario del metabolismo del hierro y esteatohepatitis. Índice NAS (NAFLD): actividad 3+1+2: 6/8. Estadío 2.

Comenzó tratamiento con flebotomías y deferasirox, continuando con estatinas y metformina.

Durante la pandemia de Covid-19 (2020) presentó un brote de psoriasis con PASI 15, BSA 40 % y DLQI 14. Inició tratamiento con secukinumab que mantiene hasta la actualidad con excelente respuesta, PASI 1. BSA menor a 5 % y DLQI 2. El paciente ha logrado además un descenso de peso sostenido, presentando actualmente un IMC 25.

Esporádicamente presenta dolores articulares a predominio de codos, fue reevaluado por reumatología, se descartó artropatía psoriásica y se interpretaron los mismos como síntomas asociados a la hemocromatosis hereditaria. A la fecha continúa con el tratamiento de flebotomías periódicas y deferasirox.

DISCUSION

La patogénesis de la psoriasis involucra una interacción dinámica entre múltiples poblaciones celulares y citoquinas. La población de linfocitos Th17 productores de IL 17, TNF alfa e IL 22 inducen la alteración en la diferenciación y proliferación de queratinocitos, pero están también implicadas en las enfermedades que acompañan a la psoriasis (8,9).

El tejido adiposo, mediante la liberación de múltiples adipocitoquinas (leptina, adiponectina, proteína de unión al retinol 4, fetuina A y lipocalina 2) también modula la función de órganos y el metabolismo lipídico (10). Varios estudios demuestran que son frecuentes los niveles bajos de adiponectina en los pacientes con psoriasis, lo que contribuiría a la generación del síndrome metabólico y a la asociación de psoriasis y obesidad (11). La leptina es una hormona crítica en la regulación metabólica y su alteración está directamente asociada a la insulinoresistencia y a la enfermedad cardiovascular.

El incremento de leptina puede observarse en psoriasis, obesidad y en la EHGNA y se correlaciona con la severidad de la enfermedad, los niveles de leptina pueden ser afectados por la vía de la IL 17.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) consta de diferentes subgrupos, incluido el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica, y se define como un paciente con bajo o nulo consumo de alcohol que presenta >5% de esteatosis en los hepatocitos (12). Dado que el linaje Th17 regula el metabolismo y la adipogénesis, las citocinas proinflamatorias podrían influir en la aparición de EHGNA.

Es claro el vínculo fisiopatológico de la psoriasis y la EHGNA con el síndrome cardiometabólico, por lo que es común que ambas enfermedades convivan en un mismo individuo, pero se debe tener presente que esta coexistencia es sinérgica, de manera que el síndrome metabólico es más severo cuando ambas enfermedades confluyen (13).

La psoriasis, mediante su propia cascada inflamatoria, amplifica el proceso de daño hepático y favorece la progresión de la EHGNA. A su vez este proceso inflamatorio hepático empeora de severidad de la enfermedad cutánea (14). A nivel hepático, la apoptosis provoca el reclutamiento de células inflamatorias y la liberación de citoquinas profibrogénicas (factor de crecimiento transformante TGF-1, IL-6, IL-1 y TNF α). El TGF-1 es fundamental para la activación de los miofibroblastos fibrogénicos que, en respuesta a una lesión, liberan proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágeno tipo II. Las células estrelladas hepáticas son la principal fuente de miofibroblastos fibrogénicos en la lesión hepática. Meng F. y colaboradores demostraron en modelo experimental que la vía de señalización de la IL-17 juega un rol importante en la patogénesis de la fibrosis hepática a través de dos mecanismos independientes, por un lado, la IL-17 estimula a las células de Kupffer para la ex-

presión de citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-1 y TGF-1 y por otra parte estimula a las células estrelladas hepáticas para que expresen colágeno tipo I (15).

Debe tenerse en cuenta también que hay pacientes con psoriasis sin síndrome metabólico que desarrollan EHGNA, se le ha atribuido un rol a la vitamina D, ya que la misma se relaciona con el sistema inmune cutáneo disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias, por cuanto, su déficit gatillaría el aumento de las mismas (16).

Presentamos un paciente en el que se combinan múltiples factores inflamatorios, no sólo la asociación de psoriasis y EHGNA, sino que se agrega otra variable de inflamación como es la hemocromatosis hereditaria.

El hierro es un componente esencial de las hemoproteínas, las principales proteínas del transporte de oxígeno en el sistema de citocromos de la cadena de transporte de electrones, el metabolismo hepático en el citocromo p450s, así como la mioglobina y la hemoglobina. Como tal, mantener los niveles fisiológicos de hierro es esencial, ya que la deficiencia conduce a un deterioro de la fosforilación oxidativa, el suministro de oxígeno y la falla metabólica posterior. Sin embargo, la toxicidad también es posible. En exceso, el hierro puede generar radicales libres tóxicos a través de la reacción de Fenton que dañan directamente las proteínas celulares, los lípidos y los ácidos nucleicos.

La absorción del hierro se produce predominantemente en el duodeno y en la parte superior del yeyuno, una vez en los enterocitos, el hierro puede exportarse al plasma a través de la proteína de membrana ferroportina o puede almacenarse en la proteína de almacenamiento ferritina, dependiendo de las necesidades de hierro del organismo en ese momento. El hierro almacenado en forma de ferritina en los enterocitos terminará perdiéndose cuando las células se desprendan en la punta de las vellosidades. Hay evidencia que respalda el papel de la ferritina en la modulación de la respuesta inmunitaria.

En las personas sanas, alrededor del 25% del hierro total del organismo (800-1.000 mg) representa el hierro de los depósitos, principalmente en forma de ferritina en el hígado, bazo y musculo esquelético. La ferritina está presente en casi todos los tipos de células y las pequeñas cantidades de ferritina que están presentes en el suero están relacionadas con la cantidad de ferritina hepática. Como tal, la ferritina sérica es un indicador de los depósitos de hierro. Esta proteína es un reactante de fase aguda, su síntesis se incrementa en caso de inflamación, infección, procesos neoplásicos, así como en enfermedades del parénquima hepático, como hepatitis y esteatosis (17).

La hemocromatosis se caracteriza por la sobrecarga sistémica de hierro de origen genético, causada por una reducción en la concentración de la hormona hepcidina reguladora del hierro, o una reducción en la unión hepcidina/ferroportina.

La hepcidina regula la actividad de la ferroportina, que es el único exportador de hierro celular identificado.

La forma más común de hemocromatosis se debe a mutaciones homocigóticas. La más frecuente es la mutación homocigota de G a A en el gen HFE, que tiene como resultado una sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 90 % de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa y sólo en 60 % de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). Una segunda mutación de hemocromatosis hereditaria que es también relativamente frecuente (H63D) es causada la sustitución de histidina por ácido aspártico en el codón 63 (18).

Se han encontrado en la literatura sólo dos pacientes reportados donde se presenta la asociación de psoriasis, EHGNA y hemocromatosis (19), al igual que nuestro paciente ambos recibieron tratamiento con metotrexato para la enfermedad dermatológica previo al diagnóstico. Uno de ellos presento heterocigocidad para el gen de la hemocromatosis mutación H63D, mientras que en el otro paciente reportado la homocigocidad para hemocromatosis es la mutación del gen C282Y, el mismo gen alterado en nuestro paciente. En ambos pacientes reportados, luego de la biopsia hepática se descartó fibrosis.

CONCLUSIONES

Este caso clínico pone de manifiesto las complejas comorbilidades metabólicas que acompañan a la psoriasis, lo que ha hecho sea considerada una enfermedad inflamatoria crónica de carácter sistémico. La asociación con una enfermedad de origen genético como la hemocromatosis hereditaria es muy infrecuente, pero resulta un desafío aún mayor a la hora de decidir el tratamiento. El trabajo interdisciplinario es obligatorio en las enfermedades inflamatorias sistémicas así como la búsqueda de terapéuticas de beneficios compartidos. El dermatólogo debe estar entrenado en la detección de enfermedades asociadas y la realización de interconsultas tempranas, lo que redundará en beneficios de la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elmets CA, Korman NJ, Farley Prater E, Wong EB, Rupani RN et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:432-70.
2. Griffiths C, Armstrong W, Gujjonsson J and Barker J. Psoriasis. *The Lancet* 2021;10281(397):1301-1315.
- 3- Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong W. Psoriasis and suicidal tendencies. A systematic review and meta analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:425-40.
4. Deng Y, Chang C and Lu Q. The inflammatory response in Psoriasis: A comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* (2016);50:377-89.
5. Mahil SK, Capon F and Barker JN. Up date on psoriasis Immunopathogenesis and Targeted Immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016; 38:11-27.
6. Hao Y, Zhu Y, Zou S, Zhou P, Hu Y et al. Metabolic Syndrome and psoriasis: Mechanisms and future directions. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:1-10.
- 7- Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:282-287.
8. Boehncke WH and Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983-94.
9. Teheshita J, Grewal S, Langan S, Mehta N, Ogdie A et al. Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377-90.
10. Kong Y, Zhang S, Wu R, Su S, Peng D et al. New Insights into Different Adipokines in Linking the Pathophysiology of Obesity and Psoriasis. *Lipids Health Dis* 2019;18:171.
11. Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka M et al. Serum levels of Adipokines and Citokines in psoriasis patients: A Systematic Review and Metanalysis. *Oncotarget* 2018;9:1266-78.
12. Sanyal AJ, Brunt E, Kleiner D, Kowdley K, Chalasani N et al. Endpoints and Clinical Trial Design for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54(1):344-53.
13. Oliveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis e hígado graso: una sinergia perjudicial. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(4):314-319.
14. Neuschawander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-788.

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original

No podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales

Son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos

Contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión

Deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor

Pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

Comunicaciones concisas

Podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhetypo.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia.

Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

1. **Carta de presentación:**
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2. Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3. Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Autoinmunidad* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de

datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

2. Página titular

- 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
- 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
- 2.3 Título del trabajo en inglés.
- 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
- 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
- 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
- 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
- 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
- 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
- 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia, dirección postal y de correo electrónico.
- 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras o viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resul-

tados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas que utilicen inserción de superíndices. El 50 % de las mismas deben corresponderse con los últimos 5 años.

Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=en>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.* Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas deben realizarse como texto editable, no como imágenes y sin celdas sombreadas. Se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto, con un título corto cada una. Encabece cada columna con un texto breve y verifique que los datos no dupliquen resultados ya contenidos en el texto. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas que se empleen. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y su origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos las distintas variables pueden diferenciarse mediante colores o escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

ESTILO DE REDACCIÓN

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva Ortografía de la lengua española (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Carta de Presentación.
2. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 2.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 2.3. Tipo o naturaleza del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 2.4. Área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 2.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 2.7. El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa.
 - 2.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 2.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
3. Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
4. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
5. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
6. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
7. Agradecimientos.
8. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
9. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
10. Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd. o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

AUTOINMUNIDAD