

SINDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

RELATO DE DOIS CASOS

PAULO E. MARCHIORI *

MILBERTO SCAFF **

DAGOBERTO CALLEGARO *

NOBORU YASSUDA *

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS ***

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada se caracteriza por sintomatologia polimorfa com iridociclite bilateral severa, meningoencefalite, vitiligo, alopecia, poliose e surdez⁵. A evolução habitualmente se processa em três fases: meningoencefalítica, oftálmica aguda e a convalescente. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em diferentes níveis. A participação do fígado pode ser como hepatite anictérica⁴. O acometimento ocular com uveíte e descolamento de retina é o mais freqüente e pode determinar amaurose permanente⁹. Vitiligo, madarose e poliose são as lesões tegumentares habituais⁴. A doença incide mais freqüentemente entre 30 e 40 anos de idade. Não há preferência por sexo. Quanto à cor, a prevalência é maior nos indivíduos negros, amarelos ou brancos de tez escura^{4,8}. A variabilidade no aparecimento da doença e a heterogenicidade das manifestações clínicas iniciais, dificultam e retardam sobremaneira o diagnóstico⁷.

São relatados, neste trabalho, dois casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — M.A.M.M., mulher de cor parda, 40 anos de idade, brasileira, RG. 1.037.058, internada em 24-04-1974 com queixa de cefaléia holocraniana intensa, dor ocular inicialmente à direita e hiperemia conjuntival com lacrimejamento, tudo iniciado há três meses. Após período de melhora, apresentou outro episódio doloroso, agora com diminuição da acuidade visual, inicialmente à esquerda e posteriormente à direita. Nessa ocasião houve melhora parcial da visão porém, logo a seguir, a paciente referiu nova crise dolorosa acompanhada de dores migratórias nas grandes articulações, perda da visão e intensa dificuldade auditiva à direita. Nos antecedentes pessoais deve ser salientado asma brônquica. Nos antecedentes hereditários e no interrogatório sobre os diversos aparelhos nada de importante há a assinalar. O exame da pele não revelou anormalidade. O exame do aparelho respiratório mostrou roncos e sibilos esparsos. O exame dos demais órgãos e aparelhos foi normal. *Exame neurológico* — Psiquismo íntegro, lingua-

Trabalho da Divisão de Neurologia (Prof. Horácio M. Canelas) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Prof. Assistente; ** Livre-Docente; *** Prof. adjunto.

gem e praxia normais. A pesquisa do equilíbrio estático mostrou oscilações discretas sem quedas com olhos abertos ou fechados. Motricidade, coordenação e diadococinesia normais. A marcha é cautelosa. Os reflexos e a sensibilidade são normais. O exame dos nervos cranianos mostrou amaurose à esquerda e hipoacusia sensorial à direita. O exame oftalmológico revelou uveíte granulomatosa anterior.

Exames complementares — Hematológico: 10,3g% (64%) de hemoglobina, 8.400 leucócitos/mm. Glicemia de 72mg% (70 — 100mg%). Uréia de 24mg% (10 — 45mg%). Velocidade de hemossedimentação de 21mm na primeira hora. Mucoproteínas de 4,3mg de tirosina. Reações sorológicas para lues negativa. Natremia de 143mEq/l. Potassemia de 3,7mEq/l. Cloremia de 106 mEq/l. Soroaglutinação para brucelose negativa. Imunofluorescência para toxoplasmose não se revelou reagente. Líquido cefalorraqueano (LCR): punção suboccipital; 13 células por mms com 90% de linfócitos e 10% de monócitos; proteínas, glicose e cloretos normais. A audiometria revelou hipoacusia sensorial intensa à esquerda. O eletrencefalograma mostrou anormalidades paroxísticas frustras nas regiões temporais, predominando à esquerda. Eletroforese de proteínas (Tabela 1). Provas de sensibilidade tardia: tuberculina 1/1000, negativa; PPD com 2 UT, nódulo de 5mm; levedura 1/100, negativa; *Escherichia coli*, negativa; dinitroclorobenzeno com 0,1%, negativo; DNCB com 2% — intensa reação inflamatória e posteriormente com 0,1% foi positivo +++.

Evolução — A paciente apresentou crises repetidas de espasmos brônquios, dores oculares e alucinações visuais tendo se instalado glaucoma de câmara anterior. Foi medicada com prednisona 60mg/d, colírio de atropina, acetazolamida e manitol a 20%, além de colírio tópico de corticóide, com melhora relativa. O exame do LCR após oito dias não revelou alterações. Teve alta hospitalar em 23-06-1976, inalterada neurologicamente e com prova das lesões na pele.

	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			alfa-1	alfa-2	beta	gama
Soro	—	2,24	0,44	0,84	1,19	1,84 g/100ml
LCR	11,83	35,50	3,55	9,76	16,86	13,60 mg/100ml

Tabela 1 — Caso 1. Eletroforese das proteínas do soro sanguíneo e do LCR.

Caso 2 — A.C.C., mulher de cor parda, 37 anos de idade, brasileira; RG 959.630. Foi internada em 25-03-1971, com queixa de instabilidade emocional e irregularidades menstruais há um ano, sendo por isso internada várias vezes. A seguir ocorreram déficit da acuidade auditiva, progressivo, intenso, bilateral e com início à direita, além de tonturas persistentes. Há 9 meses a visão diminuiu parcialmente de ambos os lados. Há 7 meses a coloração da pele se modificou em diversas regiões do corpo, sendo mais proeminentes nas áreas temporais, pré-auriculares e dorso; ao mesmo tempo apareceram áreas de alopecia no couro cabeludo e madarose. Posteriormente, nas áreas afetadas, os

pelos que nasceram eram claros. Nos antecedentes pessoais é de notar hipertensão arterial há 13 anos. O interrogatório sobre os diversos aparelhos revela flutuação de peso, palpitações e irritação conjuntival. O exame clínico mostrou paciente em bom estado geral, afebril, corada, eupnéica, acianótica e anictérica, com 130/80mmHg de pressão arterial e pulso com 82 batimentos por minuto. Presença de vitiligo fronto-temporal, pré-auricular e dorsal simétricos e com pilificação clara. Não há adenomegalias. O exame do aparelho cardíaco-vascular revelou seis extrassístoles por minuto e sopro sistólico suave em área mitral. *Exame neurológico* — Marcha insegura e a passos curtos. A paciente conta dedos a 10cm de distância e distingue luz, sombra e vultos. Catarata bilateral. Hipoacusia bilateral intensa, mais acentuada à esquerda. Sensação vertiginosa com tendência à queda às provas de equilíbrio.

Exames complementares — Hematológico: 12,6g% de hemoglobina; leucócitos de 7.700/mm. Glicemia de 68mg%. Uréia de 27mg%. Creatinemia de 0,8mg%. Colesterolemia de 291mg% (150 — 250mg%). Mucoproteínas de 2,9mg de tirosina (2,3 a 3,6mg). Velocidade de hemossedimentação de 17mm na primeira hora. Reação de Guerreiro-Machado negativa. Proteinúria negativa. Transaminase glutâmico-oxalacética de 18 UF (8 — 40) e pirúvica 15 UF (5 — 30). Bilirrubinas normais. Radiografias de tórax e área cardíaca normais. Soroaglutinação para brucelose negativa. Eletroforese de proteínas (Tabela 2). Líquido cefalorraqueano (LCR) normal. Eletrocardiograma com desorganização difusa da atividade elétrica cerebral e ondas de 6-7 ciclos por segundo. Provas de sensibilidade tardia: tuberculina de 1/1000, nódulo de 20mm; PPD com 2 UT, nódulo de 20mm; levedura, nódulo de 10mm, tricofitina, nódulo de 10mm; histoplasmina, negativa; *Escherichia coli*, negativa; esporotriquina AD, nódulo de 20mm. *Exame oftalmológico*: poliose bilateral e uveíte difusa caracterizada por precipitados na face posterior da córnea; Tyndall e "flare" de ++; íris com relevos difusos e com presença de sinéquias; catarata bilateral.

Evolução — A paciente teve piora progressiva das lesões cutâneas e crises repetidas de espasmos brônquicos, durante a internação. Foi tratada com prednisona (60mg por dia), acetilcolamida (1g/dia) e colírio de atropina. Teve alta hospitalar em 19-06-1974 neurologicamente inalterada, com piora das lesões dermatológicas.

	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			alfa-1	alfa-2	beta	gama
Soro	—	4,4	0,3	0,6	1,0	1,3 g/100ml
LCR	2,6	46,4	5,1	8,8	10,0	18,5 mg/100ml

Tabela 2 — Caso 2. Eletroforese de proteínas do soro sanguíneo e do LCR.

COMENTARIOS

Em nosso meio as síndromes úveo-meningencefálicas são pouco freqüentes. Entre elas o aparecimento da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada é ainda mais

rara, contrastando com outras regiões como no Japão onde os relatos são mais frequentes, ocupando, em estatísticas de uveítes, a terceira posição logo abaixo da oftalmia simpática e da síndrome de Behçet¹⁰. São síndromes de diagnóstico relativamente fácil⁴, embora com algumas dificuldades no início devido à similitude com outras doenças como o melanoma maligno tratado com BCG. A preferência por indivíduos de cor escura e em tecidos onde os pigmentos melânicos são mais concentrados como na úvea e pele, e a concomitante agressão meníngea, revelam a presença de um antígeno comum que inicia e perpetua o processo⁸. A ocorrência da doença em forma epidêmica, como no México, o encontro em 4 membros da mesma família¹, a maior ocorrência de antígeno de histocompatibilidade HLA-BW-22 e J e LD-Wa significativamente elevados, indicam predisposição genética condicionante¹⁰. A preferência melânica nessa epitelopatia pigmentar revela que os melanóforos são o órgão de choque do processo agressivo⁴, quer pela presença do pigmento ou contra os aminoácidos e neurotransmissores que são comuns às células provenientes da cristal neural.

Na presença de um agente estimulador em indivíduos geneticamente determinados, seja um vírus melanotrópico, um agente desconhecido ou um processo imunológico, que atuam modificando a antigenicidade dos melanócitos e a partir daí o não reconhecimento destes pelos clones de linfócitos, pode determinar-se o mecanismo imuno-alérgico que inicia e mantém a doença^{3,7}.

O envolvimento sistêmico pode ser devido à reatividade imunológica a um antígeno comum. A imunidade celular á proteína básica de mielina humana, medida pelo teste de inibição de migração de macrófagos, ocorre em pacientes com VKH que apresentam pleocitose líquórica, esta pode indicar que a VKH em atividade, mesmo sem comprometimento clínico do SNC. Entretanto, hipersensibilidade à bainha de mielina é o denominador comum do processo sistêmico, embora com a possibilidade de ser essa reatividade celular secundária a uma lesão inicial da bainha de mielina com posterior sensibilização⁶. A hipersensibilidade tardia nas duas pacientes aqui relatadas foi positiva em uma e negativa em outra, porém com a função linfocitária íntegra como pode ser demonstrada pela sensibilização ao dinitroclorobenzeno.

RESUMO

Os autores relatam a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada em duas mulheres adultas e de cor parda. São discutidos os aspectos clínicos, epidemiológicos, heredofamiliares e imunológicos.

SUMMARY

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: report of two cases.

The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in two negro female patients with 37 and 40 year-old, respectively, are reported. The clinic, epidemiologic, hereditary and immunologic aspects are discussed.

REFERENCIAS

1. ARONSON, S. B. & MAUMENEE, A. E. — Uveitis and other intraocular inflammation. *In* SAMTER, M. — Immunological Diseases. Little, Boston, 1971. V. 2, p. 1300-1313.
2. GODEL, V.; BLUMENTHAL, M. & REGENBOGEN, L. — Functional evaluation in Harada's disease. *Acta ophthal.* (Kopenhagen) 56:314, 1978.
3. HOWSDEN, S. M.; HERNDON Jr., J. H. & FREEMAN, R. G. — Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and psoriasis. *Arch. Derm.* 108:395, 1973.
4. LIMA, J. G. C.; ROBORTELLA, M.; ATANES, M.; REIS FILHO, J. B. & NOBREGA, J. A. M. — Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 36:67, 1978.
5. MANOR, R. S. — Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and related diseases. *In* VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W. — Handbook of Clinical Neurology. North-Holland, Amsterdam, 1978. v. 34, p. 513-544.
6. MANOR, R. S.; LIVNI, E. & COHEN, S. — Cell-mediated immunity to human myelin basic protein in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest. ophthal. visual Sci.* 18, 204, 1979.
7. PATTISON, E. M. — Uveomeningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada). *Arch. Neurol.* (Chicago) 12:197-205, 1965.
8. PERRY, H. & FONT, R. L. — Clinical and histopathological observations in severe Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Amer. J. Ophthal.* 83:242, 1977.
9. SHIMIZU, K. — Harada's Behçet's, Vogt-Koyanagi syndromes are they clinical entities? *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 77:281, 1973.
10. SIGIURA, S. — Some observations on uveitis in Japan, with special reference to Vogt-Koyanagi-Harada and Behçet diseases. *Advanc. neurol. Sci.* (Tokyo) 16: 167, 1972.

Departamento de Neuropsiquiatria, Divisão de Neurologia — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.