

Hipoacusia en enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada: Caso clínico y revisión de literatura

Hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Case report and literature review

Tamara Muñoz M¹, Ariel Burgos C¹, Paula Silva R¹, Mauricio Silva C².

RESUMEN

La patología autoinmune de oído interno se caracteriza por presentar hipoacusia sensorineural bilateral, asimétrica y progresiva, que responde a terapia médica, presentándose aislada o como parte de una enfermedad sistémica como la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Se presenta el caso de una paciente que consulta por cefalea, visión borrosa y sintomatología audiológica, con diagnóstico de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Revisamos la literatura disponible respecto a la enfermedad y sus manifestaciones otológicas.

Palabras clave: Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, hipoacusia autoinmune, hipoacusia, uveítis.

ABSTRACT

Autoimmune inner ear disease presents a bilateral, asymmetric and progressive sensorineural hearing loss, that responds to medical therapy, presenting alone or associated to a systemic disease such as Vogt-Koyanagi-Harada disease. We present the case of a patient with headache, blur vision and audiological symptoms, diagnosed with Vogt-Koyanagi-Harada disease. We review the literature about the disease and its otologic manifestations.

Key words: Vogt-Koyanagi-Harada disease, autoimmune hearing loss, hearing loss, uveitis.

¹ Departamento Otorrinolaringología, Universidad de Chile, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

² Servicio de Otorrinolaringología, Universidad de Chile, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 10 de mayo, 2018. Aceptado el 7 de julio, 2018.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una patología crónica multisistémica que afecta tejidos pigmentados como úvea, oído interno, sistema nervioso central y piel. La enfermedad fue descrita por primera vez en la literatura a principios del siglo XX por el suizo Alfred Vogt y el japonés Yoshizo Koyanagi, de forma independiente. Este último, incluso plantea una posible reacción “anafilactoide” al pigmento como patogenia de la enfermedad. Sin embargo, la clínica que la caracteriza fue definida en una serie de casos publicada por Einosuke Harada más de 10 años después¹. La enfermedad sería más prevalente en poblaciones con mayor pigmentación de la piel, presentándose hasta en 22,4% de las consultas por uveítis en población asiática, hispana y nativa americana, mientras que corresponderían a menos de 3% de las consultas en población caucásica. Afecta generalmente a adultos jóvenes, aunque existen reportes de casos pediátricos, siendo más frecuente en población femenina en una proporción 2:1 respecto a los hombres². No existe un examen diagnóstico confirmatorio, por lo que el diagnóstico de VKH se basa en la sospecha clínica y hallazgos oftalmológicos. Según los criterios diagnósticos revisados para la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, la enfermedad completa se define por uveítis no traumática y alteraciones coroideas bilaterales sin signos de otra patología ocular; alteraciones otoneurológicas como tinnitus, meningismo o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, que pueden ser transitorios; y alteraciones cutáneas posteriores como alopecia, poliosis o vitiligo, definiéndose como incompleta cuando solo uno de estos dos últimos criterios está presente, y como probable cuando solo existe compromiso ocular³.

CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años con antecedentes de tabaquismo y cefalea tensional, presenta un cuadro de 1 mes de evolución de cefalea holocránea con intensidad 8 de 10, de predominio matinal, que aumenta con movimientos oculares y que no cede con analgesia habitual, asociado a náuseas

y vómitos. Comienza con visión borrosa de ojo izquierdo y *tinnitus* no pulsátil en oído derecho, por lo que consulta a oftalmólogo. En examen de fondo de ojo se evidencia papiledema bilateral y se deriva a servicio de urgencias neuroquirúrgicas con sospecha de hipertensión endocraneana. Examen neurológico, neuroimágenes y laboratorio sanguíneo sin alteraciones relevantes. Evoluciona con compromiso de la agudeza visual bilateral, mayor a izquierda, asociado a hiperemia conjuntival y fotofobia; además, presenta hipoacusia y *tinnitus* no pulsátil bilateral, mayor a izquierda, sin vértigo. A la otoscopia presenta cerumen bilateral que se retira, cediendo la hipoacusia parcialmente; sin otros hallazgos al examen otorrinolaringológico. Se realiza audiometría que evidencia hipoacusia sensorineural bilateral moderada en frecuencias bajas y medias, y severa en tonos agudos (Figura 1). Logaudiometría con 84% de discriminación en oído izquierdo (OI) y 100% en oído derecho (OD). La impedanciometría muestra curvas A bilaterales (Figura 2).

Se realiza prueba calórica, que resulta normal. Examen oftalmológico evidencia uveítis y papilitis bilateral. Se realiza punción lumbar compatible con pleocitosis. Es evaluada por reumatología. Se completa el estudio con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAc) positivos en patrón perinuclear, resto del laboratorio reumatológico y tomografía computarizada de tórax dentro de límites normales. Ante la presencia de hipoacusia y *tinnitus*, uveítis y pleocitosis con la evolución presentada, se realiza el diagnóstico de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada incompleta. Se inicia manejo con prednisona en altas dosis (45 mg en la mañana y 20 mg en la noche), presentando rápida disminución de la sintomatología otológica y oftalmológica. Dada buena evolución clínica se decide alta a los 10 días de terapia esteroideal, persistiendo leve disminución de la agudeza visual. En control reumatológico a los 2 meses de evolución, se disminuye la dosis de prednisona a 5 mg al día y se agrega azatiopina 50 mg. Sin embargo, en el control mensual la paciente refiere reagudización de síntomas oftalmológicos, por lo que se reinicia corticoterapia a 60 mg al día para realizar su disminución paulatina, además de aumentar la dosis de azatiopina hasta 150 mg al día. La paciente refiere estar asintomática desde el punto de vista

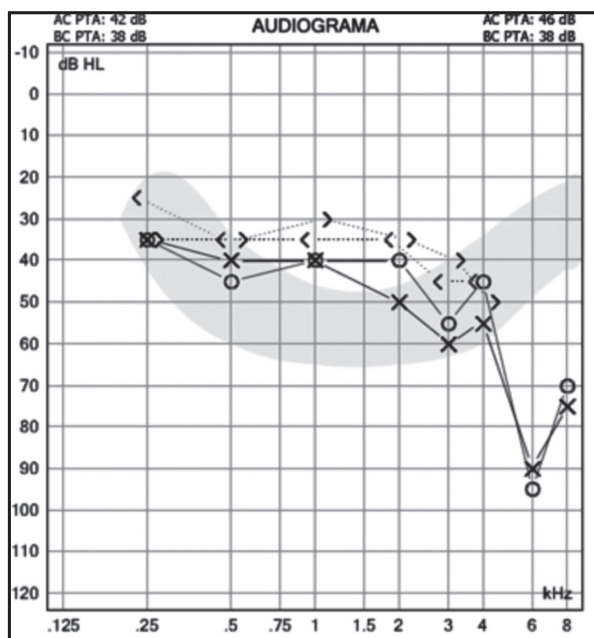


Figura 1. Audiometría al inicio de síntomas otológicos. Hipoacusia sensorineural con promedio tonal puro (PTP) OD 41,6 dB con 100% de discriminación a disílabos y PTP OI 43,3 dB con 84% de discriminación a disílabos.

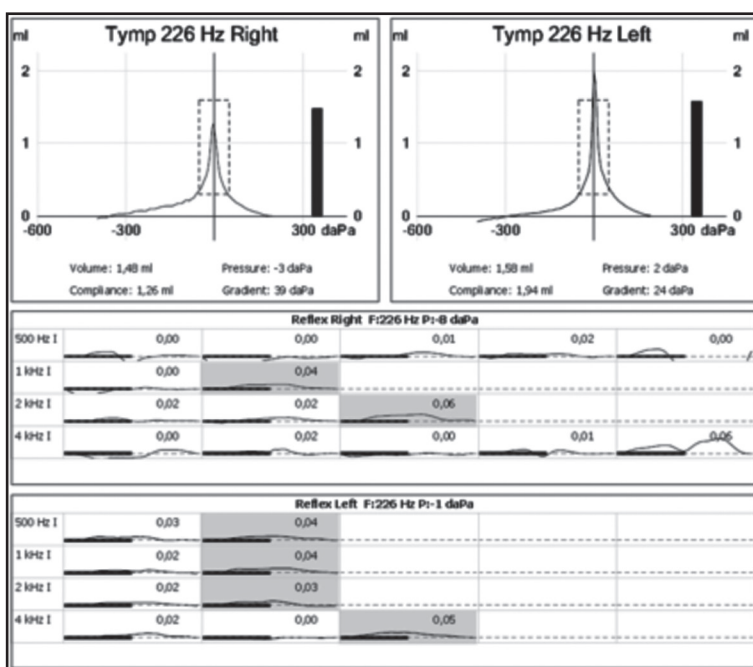


Figura 2. Impedanciometría al inicio de síntomas otológicos. Curvas "A" bilaterales y reflejos otoacústicos presentes.

otorrinolaringológico. A los 4 meses de evolución se constata facie cushingoidea y se inicia disminución mensual de la dosis de prednisona según el siguiente esquema: 60 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg; para luego disminuir 5 mg semanalmente hasta

alcanzar una dosis de mantención de 10 mg a los 6 meses. Se comienzan a disminuir anualmente todas las terapias logrando suspensión de corticoides a los dos años de evolución, momento en que la paciente refiere síntomas osteoarticulares,

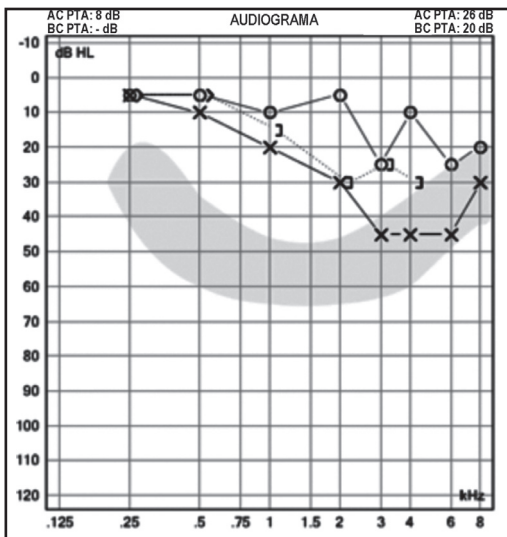


Figura 3. Audiometría control a los 2 años de evolución, con terapia de mantención. HSN PTP OD 8,3 dB y PTP OI 26 dB, persistiendo caída en tonos agudos mayor a izquierda.

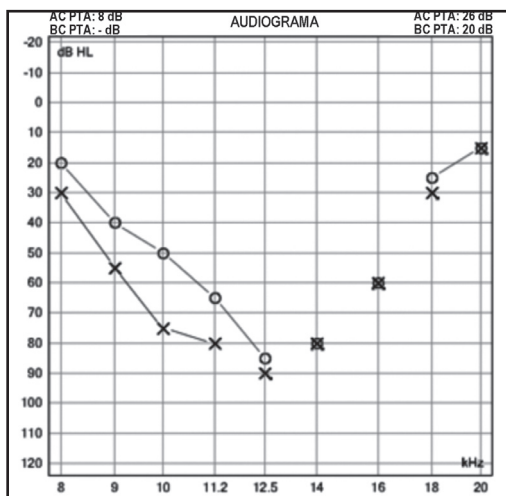


Figura 4. Audiometría de alta frecuencia a los 2 años de evolución, con terapia de mantención. Se observa hipoacusia moderada a severa en frecuencias 9 a 16 kHz bilateral.

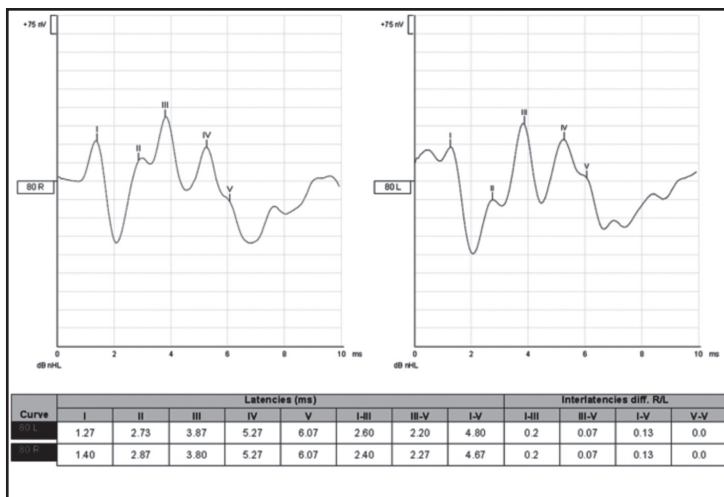


Figura 5. Potenciales evocados auditivos de tronco con clic a los 2 años de evolución, con terapia de mantención. Curvas de morfología normal. Se observa aumento de las latencias interonda I-III, I-V y en la amplitud de la onda I comparada con la onda V bilateralmente.

por lo que se deriva a estudio traumatológico. Se diagnostica osteoporosis de cadera de resorte quirúrgico. El control de laboratorio audiológico a los dos años desde el inicio de la terapia muestra recuperación de hipoacusia sensorioneural (HSN) de OD y recuperación parcial de hipoacusia OI, presentando mejoría principalmente en tonos

medios y graves (Figura 3), con logaudiometría normal bilateral. Se evidencia HSN en frecuencias superiores a 4 kHz (Figura 4), potenciales auditivos evocados de tronco con tono clic con curvas de morfología normal y latencias aumentadas (Figura 5). Emisiones otoacústicas alteradas (Figura 6).

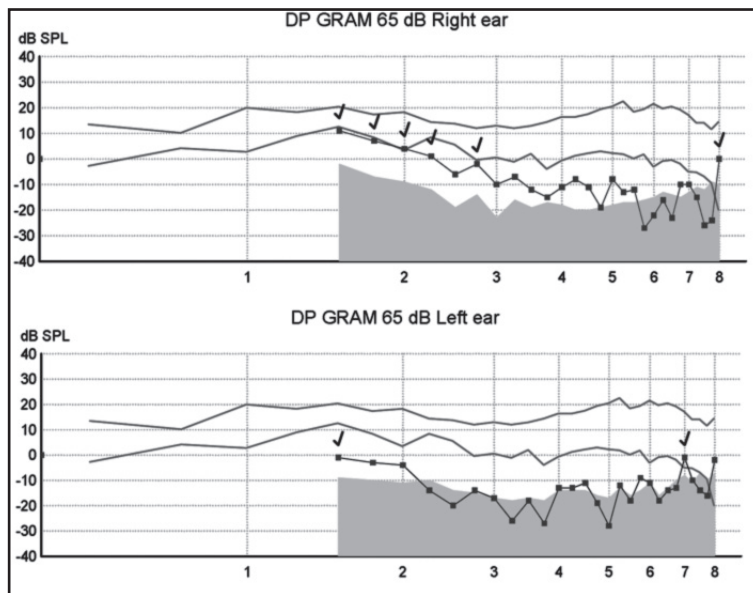


Figura 6. Emisiones otoacústicas con productos de distorsión a los 2 años de evolución, con terapia de mantención. Se aprecia disminución de la amplitud de respuesta bilateralmente, mayor en OI.

DISCUSIÓN

Las hipoacusias sensorineurales secundarias a procesos autoinmunes se caracterizan por ser bilaterales, asimétricas y progresivas, pudiendo acompañarse de síntomas vestibulares⁴. Además, poseen la singularidad de responder favorablemente a terapia médica, pudiendo regresar con el tratamiento inmunosupresor con corticoesteroides⁵. Muchas se presentan de forma aislada, sin embargo, hasta 30% puede desarrollar patología autoinmune sistémica. Entre estas destacan el síndrome de Cogan, VKH, síndrome de Susac, síndrome antifosfolípidos y vasculitis autoinmunes⁶. Por este motivo, es relevante investigar la presencia de enfermedad ocular, nefritis, artritis y patología pulmonar, entre otras alteraciones a la revisión por sistemas, y considerar la evaluación por especialidad ante la sospecha de patología reumatológica sistémica.

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada se puede categorizar en 4 fases. El pródrómo (I), está caracterizado por cefalea, náuseas, fiebre, meningismo y dolor periorbitario; con pleocitosis al estudio de líquido cefalorraquídeo. Se sigue de la fase uveítica (II), que puede extenderse por varias semanas, con papiledema, visión borrosa y uveítis

bilateral, pudiendo afectarse de manera asincrónica, y disacusia. La fase de convalecencia (III) puede durar desde semanas a meses, e incluso, llegar a la cronicidad. Consiste en la despigmentación de piel y coroides, pudiendo observarse hipoacusia sensorineural unilateral o bilateral, con *tinnitus*. Las alteraciones vestibulares son poco comunes. Por último, se describe una etapa de recurrencia crónica (IV) con episodios de reagudización⁷. Las alteraciones del oído interno en VKH se producen hasta en 85% de los pacientes, algunos de ellos sin correlato clínico. Si bien no constituye un criterio diagnóstico, la hipoacusia sensorineural es uno de los hallazgos más frecuentes en pacientes con diagnóstico de VKH. De inicio simultáneo a las alteraciones oculares, afecta típicamente las frecuencias agudas sobre los 4 kHz, con una caída promedio de 30 dB en el PTP respecto al basal del paciente, de carácter reversible. Por esto, la audiometría de alta frecuencia tiene una mayor sensibilidad para detectar la hipoacusia en pacientes con VKH. Sin embargo, se pueden observar alteraciones en frecuencias graves y medias en etapas tempranas de la enfermedad. Si bien las alteraciones audiológicas son bilaterales, generalmente son de carácter asimétrico⁷⁻⁹. La impedanciometría y reflejos otoacústicos suelen no pre-

sentar alteraciones^{8,10,11}. Se han descrito emisiones otoacústicas con producto de distorsión ausentes en pacientes con hipoacusia moderada o severa, pudiendo estar presentes en hipoacusias leves. Los pacientes con VKH sin alteraciones de la audición tendrían emisiones otoacústicas presentes^{9,10}. La logaudiometría tiende a presentar valores superiores al 85%, apuntando también al origen sensorial de la alteración audiológica, con potenciales auditivos evocados de tronco sin alteraciones¹¹. En el caso presentado se puede observar una logaudiometría levemente alterada en el oído más afectado al inicio del cuadro, mientras que a los años de evolución se observa disminución en la amplitud de onda respuesta en las emisiones otoacústicas, lo cual sería concordante con el origen coclear de la hipoacusia en VKH. Sin embargo, y a diferencia de lo descrito en la literatura por el compromiso coclear de la patología, los potenciales evocados auditivos de tronco presentan alteraciones mínimas que podrían ser explicadas por neuropatía secundaria, o a compromiso auditivo propio de la edad. Siendo parte de los criterios diagnósticos de VKH, el *tinnitus* es una manifestación más variable en las distintas series publicadas, presente en 30% a 68% de los casos. Es de carácter no pulsátil y con tendencia a la continuidad más que a la intermitencia. Por otro lado, el vértigo es un síntoma extremadamente poco frecuente, reportándose desde ninguno a tres pacientes en series más grandes. Estos casos presentarían paresia vestibular unilateral o bilateral a la prueba calórica, aunque algunos no muestran alteraciones al examen, como la paciente en el caso reportado^{8,10-12}.

La fisiopatología del VKH no está completamente dilucidada. Se cree que las alteraciones otorrinolaringológicas observadas en la enfermedad corresponden a una respuesta linfocítica contra los melanocitos presentes en el oído interno, como consecuencia de la interacción genética, ambiental y autoinmune. Los melanocitos tendrían propiedades semiconductoras, además de capacidad de conversión energética y mantención de los gradientes electrolíticos, necesarios para la adecuada función cócleovestibular. Se encuentran en órganos vestibulares, saco endolinfático, estricta vascular y células ciliadas, en mayor concentración hacia la espira basal en comparación a la apical. En consecuencia, alteraciones pigmentarias como el síndrome de Waar-

denburg o el mismo VKH se asocian a hipoacusia sensorioneural, entre otras manifestaciones^{8,9,12,13}.

Dentro del arsenal terapéutico para enfrentar este síndrome se encuentran los corticoesteroides, inmunomoduladores, modificadores biológicos de enfermedad y terapia antifactor de crecimiento endotelial. Dada la naturaleza autoinmune de la enfermedad, en la actualidad se recomienda el uso precoz de corticoesteroides sistémicos a altas dosis por periodos de al menos 6 meses a 1 año, para posteriormente disminuirlos gradualmente y utilizar inmunomoduladores no esteroideos como terapia de mantención. Este esquema ha demostrado ser efectivo para tratar tanto el compromiso ocular como otoneurológico del VKH. Un protocolo reciente recomienda no suspender los corticoesteroides antes de los primeros 3 meses de tratamiento debido al mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad¹⁴. No se ha demostrado la superioridad de los inmunosupresores no esteroideos ni medicamentos biológicos para el manejo de las alteraciones audiológicas autoinmunes⁵. Por otro lado, los corticoides intratimpánicos surgen como alternativa cuando existe deterioro progresivo de la hipoacusia a pesar del tratamiento oral, o en pacientes en los que el uso de corticoides sistémicos a altas dosis estaría contraindicado. En nuestro caso, se observó regresión de las manifestaciones audiológicas con tratamiento oral antes de presentar efectos adversos a la terapia, por lo que no fue necesario acudir a esta alternativa.

Una vez iniciado el tratamiento, el VKH tiende a un buen pronóstico auditivo, sin embargo, en ocasiones persiste una HSN leve en etapas más crónicas de la enfermedad. Los factores que han demostrado influir significativamente y de forma independiente en estos pacientes son: la edad, presentando mejor respuesta a menor edad de presentación; el umbral auditivo al momento del diagnóstico, se ha demostrado una menor respuesta a mayor severidad de la hipoacusia; y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento. Cuando el tratamiento se inicia dentro de los primeros días del inicio de la sintomatología se puede lograr remisión completa de la hipoacusia, pero si se inicia semanas después el efecto es menor, llegando incluso a no existir cambio alguno^{8,9}. En cuanto al pronóstico según el rango de frecuencias alteradas, la bibliografía es controversial. Tradicionalmente se consideraba que el compromiso de frecuencias agudas era más difícil de revertir a

pesar del tratamiento oportuno, como el caso presentado, pero en una serie presentada en 2014¹² los resultados fueron completamente opuestos, en los que el compromiso de frecuencias agudas mostró ser un factor predictor de buen pronóstico auditivo. En relación a los síntomas vestibulares, en la misma serie se expone que, en caso de presentarse, éstos no persisten ni recurren.

CONCLUSIÓN

Las hipoacusias sensorineurales autoinmunes se caracterizan por ser bilaterales, asimétricas y progresivas, pudiendo acompañarse de síntomas vestibulares, que responden a la terapia

corticoesteroidal. Si bien la mayoría se presentan de forma aislada, un tercio de los pacientes puede desarrollar patología autoinmune sistémica, como el VKH. Las alteraciones otológicas se producen hasta en 75% de los pacientes con VKH, generalmente como *tinnitus* e HSN leve a moderada bilateral asimétrica, con caída en tonos agudos y de carácter sensorial. Además, presenta alteraciones oculares, cutáneas y neurológicas. La patología coclear en VKH puede ser reversible con la terapia adecuada iniciada los primeros días de sintomatología, evitando reagudizaciones, así como también favorece la regresión de las demás manifestaciones de la enfermedad. Por esto, la sospecha clínica y evaluación por sistemas son de relevancia para un correcto diagnóstico y buen pronóstico del VKH.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERBERT CP, MOCHIZUKI M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol* 2007; 27: 67-79.
2. BALTMER A, LIGHTMAN S, TOMKINS-NETZER O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 2345-61.
3. READ RW, HOLLAND GN, RAO NA, TABBARA KF, OHNO S, ARELLANES-GARCIA L, ET AL. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 647-52.
4. McCABE BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88(5 Pt 1): 585-9.
5. BRANT JA, ELIADES SJ, RUCKENSTEIN MJ. Systematic review of treatments for autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2015; 36(10): 1585-92.
6. MIJOVIC T, ZEITOUNI A, COLMEGNA I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface. *Rheumatol* 2013; 52(5): 780-9.
7. MOORTHY RS, INOMATA H, RAO NA. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265-92.
8. ONDREY FG, MOLDESTAD E, MASTROIANNI MA, PIKUS A, SKLARE D, VERNON E, ET AL. Sensorineural Hearing Loss in Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Laryngoscope* 2006; 116: 1873-6.
9. MORITA S, NAKAMARU Y, OBARA N, MASUYA M, FUKUDA S. Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Audiol Neurootol* 2014; 19: 49-56.
10. AL DOUSARY S. Auditory and vestibular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 138-41.
11. RUIZ-ALLEC LD, PEÑALOZA-LÓPEZ YR, OCAÑA-PLANTE N DEL R, VALDEZ-GONZÁLEZ T, LÓPEZ-STAR E. Hallazgos audiológicos, periféricos y centrales en pacientes con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2009; 60: 253-9.
12. NOGUCHI Y, NISHIO A, TAKASE H, MIYANAGA M, TAKAHASHI H, MOCHIZUKI M, ET AL. Audiovestibular findings in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Otolaryngol* 2014; 134(4): 339-44.
13. SILPA-ARCHA S, SILPA-ARCHA N, PREBLE JM, FOSTER CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 809-19.
14. GRECO A, RIZZO MI, DE VIRGILIO A, GALLO A, FUSCOMI M, RUOPPOLO G, ET AL. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 341-8.