

# Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, revisión de literatura: Una entidad infrecuente con tratamiento efectivo

## *Literature review on Vogt-Koyanagi-Harada disease: An infrequent entity with effective treatment*

Guido Jelves,<sup>1</sup> Félix Carreño,<sup>2</sup> Lorena Montecino,<sup>3</sup> Álvaro Vidal,<sup>3</sup> Martín Gutierrez,<sup>3</sup> Ricardo Stevenson<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad sistémica inflamatoria poco frecuente de etiología autoinmune. Puede presentar manifestaciones tanto neurológicas, auditivas, dermatológicas y oftalmológicas, tiene una evolución clínica natural bien establecida con variaciones entre los distintos estados, lo que constituye un desafío diagnóstico en la práctica clínica.

**Desarrollo:** Se realizó una búsqueda de literatura acerca de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada en bases de datos PubMed y Scopus disponible hasta Julio 2023, con los términos MeSH "Vogt-Koyanagi-Harada disease," "Uveitis," "Uveitis-Meningitis Syndrome," "Aseptic meningitis."

**Conclusiones:** La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es considerada una condición infrecuente y multifacética, lo que constituye un desafío diagnóstico. Existe evidencia que apoya un mecanismo de autoinmunidad mediada por linfocitos T contra antígenos de melanocitos, el mecanismo gatillante aún es incierto. El diagnóstico de esta enfermedad es clínico, asociado a exámenes imagenológicos y de laboratorio complementarios, es necesario conformar mejores criterios diagnósticos para lograr un diagnóstico y tratamiento temprano, orientado a obtener mejores resultados clínicos para los pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, Trastorno autoinmune, Tratamiento inmunosupresor, Melanocitos, Uveítis, Meningitis aséptica

### Abstract

**Introduction:** Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease is an uncommon systemic inflammatory disease of autoimmune etiology. It can present neurological, auditory, dermatological, and ophthalmological manifestations, it has a well-established natural clinical course with variations between different states, which constitutes a diagnostic challenge in clinical practice.

**Development:** A search of literature on Vogt-Koyanagi-Harada disease available until July 2023 in the databases PubMed and Scopus was carried out, including MeSH terms "Vogt-Koyanagi-Harada disease," "Uveitis," "Uveitis-Meningitis Syndrome," "Aseptic meningitis."

**Conclusions:** Vogt-Koyanagi-Harada disease is considered an infrequent and multifaceted condition, which constitutes a diagnostic challenge. There is evidence supporting a mechanism of autoimmunity mediated by T-lymphocytes against melanocyte antigens, the triggering factor is still uncertain. The diagnosis of this disease is clinical, associated with complementary image-nologic and laboratory exams, it is necessary to conform better diagnostic criteria to achieve an early diagnosis and treatment, oriented to obtain better clinic results for patients with this disease.

**Keywords:** Vogt-Koyanagi-Harada disease, Autoimmune disorder, Immunosuppressive treatment, Melanocytes, Uveitis, Aseptic meningitis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 3, 2023

<sup>1</sup>Residente medicina interna, Hospital San Juan de Dios, Curicó, Chile.

<sup>2</sup>Residente de neurología, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Neurólogo, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile, Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Oftalmólogo, Hospital clínico de la Fuerza Aérea de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Guido Jelves Muñoz

Arturo Pérez Canto 654, 3340000, Curicó, Chile.

ORCID 0000-0001-7155-5298

E-mail: [gigojelves@gmail.com](mailto:gigojelves@gmail.com)

## Introducción

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad sistémica inflamatoria poco frecuente de etiología autoinmune, caracterizada por un cuadro de uveítis granulomatosa posterior bilateral, asociado a síntomas neurológicos, auditivos y dermatológicos.

Este cuadro es explicado por un proceso de auto-inmunidad iniciada por linfocitos T dirigida contra antígenos de superficie de melanocitos, afectando a tejidos con alto contenido de estas células como es el caso de la retina, meninges, oído medio, piel y fanéreos. Se ha demostrado que este proceso de autoinmunidad está fuertemente asociado a factores de riesgo genéticos en población de piel pigmentada, se desconoce hasta el día de hoy un gatillante claro de esta enfermedad. Compromete de manera temprana al tejido meníngeo y vestibulococlear, presentándose como meningismo y tinnitus o con el antecedente de estos síntomas, a medida que la patología avanza compromete la retina, manifestándose como pérdida rápida de agudeza visual bilateral, ya en etapas crónicas afecta piel y fanéreos, presentando poliosis y vitíligo. El tratamiento de elección es la inmunomodulación mediante el uso de corticoides en altas dosis, con mejores resultados a largo plazo cuanto más temprano se inicie este tratamiento.

Esta enfermedad concierne tanto a oftalmología, neurología y otorrinolaringología, especialidades que podrían enfrentar la consulta de un paciente con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. A continuación, se presenta una revisión de la bibliografía disponible acerca de esta enfermedad.

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada fue inicialmente descrita en 1906 por Alfred Vogt, quien describió el caso de un paciente con uveítis anterior asociado a poliosis y vitíligo, al igual que Einosuke Harada en 1926 y Yoshizo Koyanagi en 1929. En el año 1955 se habla por primera vez de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, nombre por el cual es conocida hasta el día de hoy.<sup>1</sup> Habiendo establecido una entidad nosológica independiente bajo 3 nombres, comienza el esfuerzo de la comunidad científica por caracterizar y entender de mejor manera esta enfermedad.

## Epidemiología

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada corresponde a una enfermedad rara de base autoinmune que ocupa un lugar relevante entre las causas de uveítis posterior y panuveítis de etiología no infecciosa, junto a la enfermedad de Behcet y Sarcoidosis.<sup>2</sup> Posee una distribución mundial, con variaciones según ubicación geográfica y grupo étnico siendo más frecuente en personas de piel pigmentada, con una mayor predisposición descrita en poblaciones asiáticas, latinoamericanas y de oriente medio, en la población africana subsahariana la enfermedad de VKH es poco frecuente a pesar de corresponder a una etnia de

piel pigmentada.<sup>3</sup> Al contrario, es una enfermedad rara en población caucásica de tez clara, con pocos o nulos casos reportados en algunos países europeos,<sup>2</sup> siendo Italia el país que reporta la proporción más alta.<sup>4,5</sup>

**Tabla 1.** Prevalencia de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada respecto de otras causas de uveítis, en distintas regiones del mundo.

Región/País	Porcentaje	Autor/Año
<b>ASIA</b>		
China	13.5% (2079/15373)	Yang et al, 2020 <sup>6</sup>
China	15.9% (278/1752)	Yang et al, 2005 <sup>7</sup>
China	20.6% (125/606)	Gao et al, 2016 <sup>8</sup>
Japón	7% (267/3830)	Ohguro et al, 2009 <sup>9</sup>
Japón	9.7% (120/1240)	Kitamei et al, 2009 <sup>10</sup>
India	4.3% (55/1123)	Sabhapandit et al, 2016 <sup>11</sup>
India	3% (57/1912)	Dogra et al, 2016 <sup>12</sup>
Singapur	8.7% (109/1249)	Siak et al, 2016 <sup>13</sup>
Tailandia	13.5% (102/758)	Sukavatcharin et al, 2016 <sup>14</sup>
Filipinas	9.2% (55/595)	Abaño et al, 2017 <sup>15</sup>
<b>LATINOAMÉRICA</b>		
Brasil	7.5% (79/1053)	González et al, 2016 <sup>16</sup>
Chile	17.2% (105/611)	Liberman et al, 2014 <sup>17</sup>
Argentina	21.4% (73/341)	Hurtado et al, 2014 <sup>18</sup>
Colombia	0.95% (25/2638)	Guayacán et al, 2017 <sup>19</sup>
<b>MEDIO ORIENTE</b>		
Arabia Saudita	22% (195/888)	Al Dhibi et al, 2016 <sup>20</sup>
Arabia Saudita	19.6% (126/642)	Al Dhahri et al, 2014 <sup>21</sup>
Irán	3.9% (21/544)	Soheilian et al, 2004 <sup>22</sup>
Turquía	1.2% (9/761)	Kazokoglu et al, 2008 <sup>23</sup>

En China corresponde a la primera causa de uveítis no infecciosa con una prevalencia de 13.5% en un estudio reciente,<sup>6-8</sup> mientras que en Japón, corresponde a la segunda causa después de Sarcoidosis,<sup>9,10</sup> con cifras similares en otros países de la región, a excepción de India.<sup>11-15</sup> En Latinoamérica destacan países como Brasil con prevalencias que oscilan entre 2.5% a 7.5% en publicaciones recientes, Chile y Argentina presentan las cifras más altas reportadas en la región, probablemente atribuible a un componente genético predisponente en común,<sup>16-18</sup> mientras que un estudio realizado en Colombia muestra la prevalencia más baja de la región.<sup>19</sup> En Medio Oriente, el país con mayor prevalencia es Arabia Saudita con una prevalencia para VKH que ha aumentado a 19% - 22% según estudios más recientes.<sup>20-23</sup> Para mayor información sobre estudios epidemiológicos en regiones de alta prevalencia revise la Tabla I.

Afecta principalmente a personas entre la segunda y quinta década de la vida, con casos poco frecuentes en mayores de 65 años y menores de 16 años, edades en que el diagnóstico es dificultoso debido a su baja sospecha. La prevalencia de VKH en población pediátrica se estima entre 3% a 13% según la literatura, con una mayoría de casos reportados en Medio Oriente,<sup>24</sup> se describen cuadros clínicos más agresivos y de peor pronóstico visual respecto a otros grupos etarios, lo que depende principalmente del estadio clínico al momento del diagnóstico y el inicio de tratamiento oportuno.<sup>25</sup> La proporción de pacientes adultos

mayores con VKH respecto a otras causas de uveítis ronda el 15% de casos en distintas series, con mayor incidencia de complicaciones oculares, requerimiento de dosis mayores de corticosteroides, con agudeza visual residual tras el tratamiento relativamente bien preservada que no difiere respecto a pacientes más jóvenes.<sup>26</sup>

La enfermedad demuestra predisposición por el sexo femenino, siendo la diferencia proporcional entre mujeres y hombres menos marcada en población asiática, e incluso mostrando leve predominancia del sexo masculino en algunas publicaciones de la región.<sup>3,4</sup>

### **Fisiopatología**

Si bien la etiopatogenia de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada no ha sido determinada por completo, se cuenta con evidencia clínica y experimental que sugiere un mecanismo de autoinmunidad mediado por linfocitos T contra antígenos de superficie de melanocitos, lo que se condice con el compromiso de los tejidos con este tipo de células, como la retina, meninges, oído medio, piel y fanéreos.<sup>27,28</sup>

El genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II HLA-DRB1\*04 es el factor de susceptibilidad más importante, específicamente los subtipos HLA-DRB1\*04.05 y HLA-DRB1\*04.10, el que ha presentado una alta asociación con un OR promedio de 10.3 (95% IC: 5.56-19.11) y 6.5 (95% IC: 3.23-13.18) respectivamente según un metaanálisis,<sup>29</sup> se encuentra presente en prácticamente todo paciente que desarrolla la enfermedad en población Japonesa.<sup>30</sup> Estos sub alelos del genotipo HLA determinan reactividad exaltada de linfocitos T CD4+, con respuesta tipo Th1 contra proteínas de la familia de las tirosinasas (tyrosinase related protein 1 y 2, tyrosinase, gp100), grupo que se encuentra involucrado en la producción de melanina y expresada exclusivamente en melanocitos.<sup>27,28</sup> Estos genotipos también son posibles de encontrar en otras enfermedades autoinmunes como la sarcoidosis o la enfermedad de Behcet, e incluso en personas sanas, sin embargo, la reactividad inmunitaria exaltada contra melanocitos se observa exclusivamente en pacientes con enfermedad de VKH.<sup>28</sup> En otras poblaciones distintas a la japonesa, la proporción de pacientes con el gen de susceptibilidad HLA-DRB1\*04.05 y su fuerza de asociación con enfermedad de VKH es menor, esto podría ser explicado por la presencia de otros genotipos HLA o no HLA menos conocidas que determinen autoinmunidad contra otras proteínas de melanocitos no del todo estudiadas, como HLA-DQ, Interleukinas, antígeno 4 de linfocito T citotóxico, cuya expresión depende de factores étnicos y ambientales,<sup>31</sup> sin embargo, el genotipo HLA-DRB1\*04 y sus subtipos persisten como el mayor factor de susceptibilidad para la enfermedad incluso en poblaciones con baja frecuencia de este genotipo.<sup>32,33</sup>

El factor desencadenante de la enfermedad en pacientes genéticamente susceptibles es desconocido. Se ha propuesto que la inducción de autoinmunidad contra melanocitos podría ser gatillada tras infección viral, específicamente por Citomegalovirus (CMV) o virus Epstein-Barr (VEB), mediante un mecanismo de mimetismo molecular con proteínas superficiales de melanocito. Sugita et. al. demuestra una coincidencia molecular de 6 aminoácidos entre el antígeno de tirosinasa y la secuencia de Glicoproteína H de CMV (CMV-egH), además de una reactividad inmunitaria exaltada por parte de linfocitos T de pacientes con enfermedad de VKH tras la exposición a CMV-egH y Tirosinasa.<sup>28,34</sup>

Existen reportes de casos que informan el inicio de enfermedad de VKH temporalmente cercana entre contactos, lo que sugiere la posibilidad de un gatillante infeccioso,<sup>35</sup> así como la detección de DNA de VEB mediante reacción de polimerasa en cadena en cuerpo vítreo de un paciente con enfermedad de VKH,<sup>36</sup> y el reporte de asociación entre enfermedad de VKH e infección concomitante por Virus Influenza A,<sup>37</sup> información a considerar con cautela, son necesarios mayores estudios para esclarecer la asociación entre el inicio de enfermedad de VKH e infección viral.

A la fecha, solo se cuenta con unos cuantos reportes de casos relacionando la enfermedad de VKH con la vacunación. Respecto de la vacunación COVID-19, se ha encontrado un riesgo relativo similar comparado a otro tipo de vacunas.<sup>38,39</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada tiene una evolución clínica natural bien establecida con variaciones marcadas entre los distintos estados. Se han descrito 4 fases de la enfermedad.<sup>40</sup>

#### **1.- Fase prodrómica**

Periodo inicial, con una duración de 3-5 días, caracterizada por síntomas inespecíficos como malestar generalizado, fiebre, debilidad, síntomas flu-like, fotofobia, náuseas, dolor orbitario, y síntomas neurológicos como cefalea, tinnitus, rigidez nuchal y dificultad auditiva, hallazgos neurológicos presentes respectivamente en 49%, 36%, 33% y 32% de los casos en un estudio. En exámenes diagnósticos se puede evidenciar pleocitosis en líquido cefalorraquídeo hasta en 77% de los casos de VKH que puede persistir hasta por 8 semanas.<sup>41,42</sup>

#### **2.- Fase uveítica**

Con una duración de varias semanas, el paciente consulta por pérdida de agudeza visual bilateral, síntoma cardinal en este periodo. Un 30% de los pacientes presentan pérdida de agudeza visual monocular, es esperable un desfase de 3 a 10 días hasta comprometer el ojo

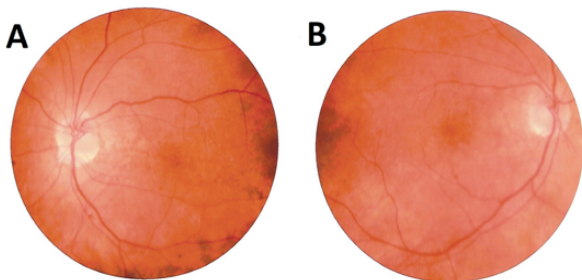
contralateral. Al examen ocular se pone en evidencia un proceso inflamatorio granulomatoso en forma de uveítis posterior en etapas tempranas, lo que se traduce en engrosamiento coroideo, desprendimiento de retina seroso, hiperemia/edema de disco óptico presente respectivamente en 50%, 50% y 47% de los casos en un estudio. El proceso inflamatorio puede extenderse desde la úvea posterior a la cámara anterior, constituyendo una panuveítis en etapas avanzadas.<sup>41,42</sup>

### 3.- Fase de convalecencia

Fase de meses a años de duración, predominan signos secundarios a un proceso de despigmentación de piel y fáneeros con vitiligo simétrico, alopecia, poliosis de cejas, pestañas y cabello. A nivel ocular ocurre despigmentación coroidal, dando paso al "signo de Sugiura"; despigmentación o vitiligo perilímbico (signo precoz de despigmentación) y "sunset glow fundus", despigmentación coroidal con nervio óptico pálido, lo que da un aspecto rojo-anaranjado al examen de retina como muestra la figura 1.<sup>41</sup> En estadios crónicos, se describe una incidencia de 31% para poliosis, 22% vitiligo y 19% de alopecia, respecto a manifestaciones oculares se informa una prevalencia de 65% para sunset glow fundus y de 6% para el signo de Sugiura, este último descrito casi exclusivamente en población japonesa, ambos signos se presentan en ninguno de los pacientes en etapas agudas, siendo altamente sugerentes de VKH crónico.<sup>42</sup>

### 4.- Fase crónica-recurrente

Etapa crónica, como resultado de una terapia inmunosupresora inadecuada o sub-óptima con actividad inflamatoria activa, se caracteriza por episodios agudos de uveítis anterior recurrente, con el consecuente desarrollo de complicaciones como glaucoma, cataratas, fibrosis subretinal, neovascularización coroidal y finalmente, atrofia coriorretinal.<sup>40,41</sup>



**Figura 1.** Retinografía de ojo izquierdo (A) y ojo derecho (B) tras 6 meses de tratamiento, se observa despigmentación coroidal asociado a nervio óptico pálido, patrón descrito como "Sunset Glow Fundus".

### Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de VKH es clínico, se basa en la confluencia de síntomas y signos sugerentes, asociado a exámenes complementarios de apoyo. Se han realizado varios esfuerzos para conformar los mejores criterios diagnósticos, ninguno de ellos es infalible ni tiene la aprobación unánime de los especialistas. Los criterios del Comité internacional de nomenclatura "Revised Diagnostic Criteria for VKH Disease" (RDC),<sup>43</sup> han sido utilizados desde su publicación en 2001 (Tabla II). Estos criterios clasifican la enfermedad en 3 categorías posibles:

- Enfermedad de VKH Completa: Compromiso ocular bilateral asociado a hallazgos extraoculares neurológicos/auditivos y dermatológicos.
- Enfermedad de VKH Incompleta: Compromiso ocular bilateral asociado a uno de los dos hallazgos extraoculares, neurológicos o dermatológicos.
- Enfermedad de VKH Probable: Cuadro clínico que presenta únicamente compromiso ocular.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Adaptado de Read et al, American Journal of Ophthalmology, 2001.<sup>43</sup>

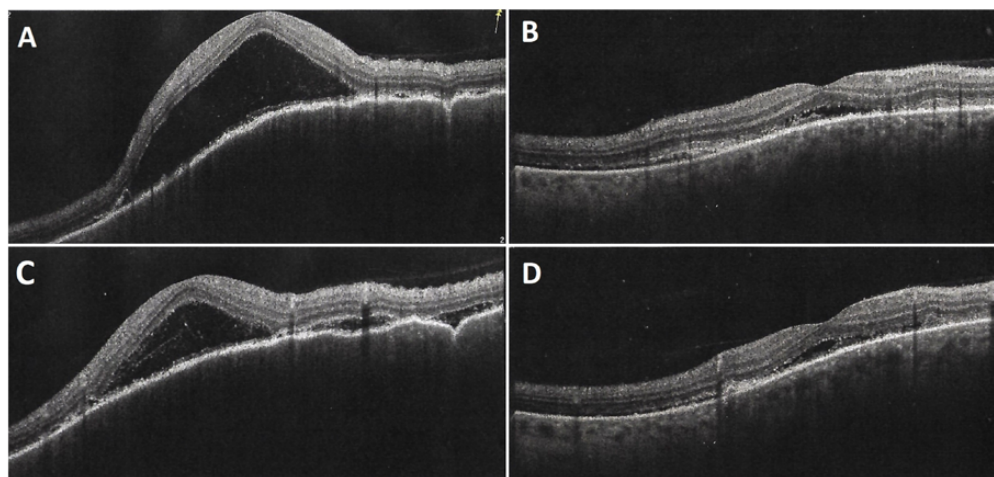
<b>1. Ausencia de antecedente traumático ocular penetrante o cirugía que preceda el cuadro de uveítis.</b>
<b>2. Ausencia de evidencia clínica o de laboratorio que sugieran una enfermedad ocular distinta.</b>
<b>3. Compromiso ocular bilateral.</b>
<b>A.- Manifestaciones tempranas</b>
• Evidencia de coroiditis difusa que se manifiesta como fluido subretinal en áreas focalizadas o desprendimiento de retina seroso buloso.
• Si la presencia de coroiditis es dudosa, debe presentar áreas focales retinales con retraso de perfusión, áreas placoides de hiperfluorescencia, tinción de nervio óptico por angiografía con fluoresceína asociado a engrosamiento coroideo difuso, sin evidencia de escleritis posterior en ultrasonografía.
<b>B.- Manifestaciones tardías</b>
• Historia previa de manifestaciones descritas.
• Despигmentación ocular: Sunset glow fundus o signo de Sugiura.
• Otros signos oculares: Lesiones coriorretinianas despигmentadas numulares, acumulación/migración del epitelio retinal pigmentario, uveítis anterior recurrente o crónica
<b>4. Hallazgos o antecedentes neurológicos/auditivos:</b> Meningismo, tinnitus o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.
<b>5. Hallazgos dermatológicos (No precede al compromiso ocular ni del sistema nervioso central):</b> Alopecia, poliosis o vitiligo.

Debido a la similitud clínica y de laboratorio entre la enfermedad de VKH y oftalmía simpática, es necesaria la exclusión estricta de antecedentes de trauma o cirugía ocular, otras enfermedades con manifestaciones oculares similares a la enfermedad de VKH como sarcoidosis, uveítis sifilítica, uveítis tuberculosa dentro de las que deben ser descartadas. El compromiso ocular debe ser bilateral,

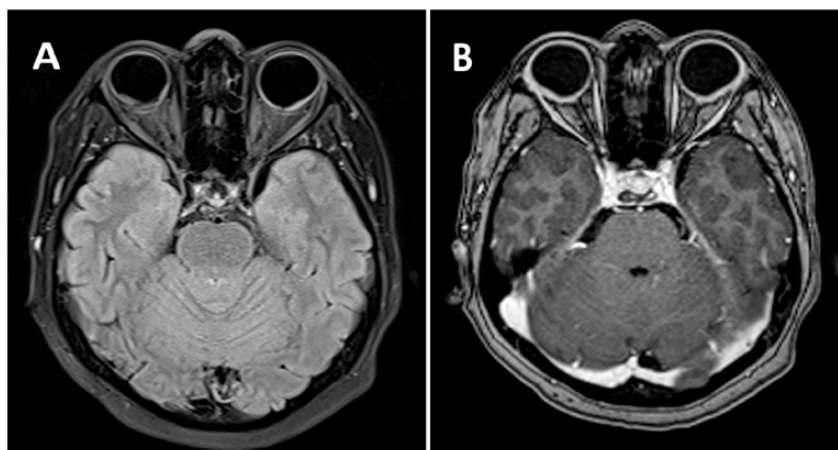
en etapas tempranas, se debe confirmar un proceso de co-roiditis difusa, de ser dudosa se requiere estudio de retina con lámpara de hendidura asociado a angiografía con fluoresceína/verde indocianina, ultrasonografía y/o tomografía para demostrar compromiso retiniano (Figura 2). En etapas tardías (meses a años), el signo de sunset glow fundus (despigmentación coroidal) o signo de Sugiura (vitiligo de limbo esclerocorneal), son altamente específicos para la enfermedad de VKH (Figura 1). Entre los síntomas neurológicos se incluyen cefalea, náuseas, fiebre, rigidez de nuca o tinnitus, de no presentar sintomatología neurológica, es necesario buscar activamente pleocitosis en líquido cefalorraquídeo o evidencia imagenológica que demuestre compromiso meníngeo (Figura 3). Las manifestaciones dermatológicas ocurren tras meses a años de evolución y no deben preceder al compromiso ocular.<sup>43</sup>

Comparado con otros criterios diagnósticos, como los criterios de Sugiura ampliamente utilizados en Japón, y los criterios de la American Uveitis Society utilizados previamente en occidente, los criterios RDC integran al diagnóstico de VKH a pacientes con manifestaciones clínicas tanto agudas como crónicas con mayor detalle y descripción de los síntomas y signos, sin determinar tiempo de evolución de síntomas. Ha demostrado alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, incorpora por primera vez como elemento diagnóstico exámenes imagenológicos como la angiografía con fluoresceína y ultrasonografía.<sup>44,45</sup>

Cabe destacar que la separación en grupos completa, incompleta y probable no se correlaciona con la severidad de la enfermedad ni se asocia a presencia de alelo HLA-DRB1\*0405, con una baja proporción de pacientes que clasifiquen en el grupo de VKH completa



**Figura 2. Tomografía de coherencia óptica (OCT), ojo derecho (A-B) y ojo izquierdo (C-D).** Se observa desprendimiento exudativo de retina con separación entre epitelio pigmentario y retina neurosensorial. En la imagen C se logra apreciar la segmentación característica del desprendimiento de retina seroso.



**Figura 3. Resonancia nuclear magnética pretratamiento, imagen axial en Flair con supresión de la grasa (A). Imagen axial en T1 contrastada con gadolinio (B).** Se observa engrosamiento coroideo bilateral con realce tras la administración del contraste e hiperintensidad de señal en flair retrobulbar.

(10-15%) en distintas series, lo que podría ser explicado por la consulta en estadio temprano de la enfermedad e influencia del tratamiento corticoesteroideo temprano sobre la evolución natural de la enfermedad, entre otros factores,<sup>44,45</sup> incluso algunos autores argumentan que la enfermedad de VKH probable, sin manifestaciones extraoculares (También llamado en algunas publicaciones VKH Ocular), debiese ser considerado VKH genuino. Es claro que el grupo VKH probable necesita mayor desarrollo en futuras clasificaciones.

Nuevos esfuerzos de conformar criterios diagnósticos han sido realizados recientemente por Yang et al en población China,<sup>46</sup> con enfoque en clasificar la enfermedad respecto a etapa de evolución en temprana/tardía según las manifestaciones clínicas y estudios complementarios, lo que se correlaciona de mejor manera con la evolución, pronóstico y tratamiento del cuadro clínico, lo cual tendría mayor utilidad en la práctica médica.<sup>47</sup> Demostró ser más sensible y poseer un valor predictivo negativo significativamente superior respecto a los criterios RDC. Es necesario corroborar la validez de estos criterios diagnósticos en pacientes de poblaciones distintas a la estudiada.<sup>46</sup>

### **Tratamiento y pronóstico**

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de VKH corresponde a limitar la progresión y acabar de manera temprana y agresiva con el proceso inflamatorio en contra de melanocitos.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides sistémicos en altas dosis, se inicia habitualmente con 1-2 mg/Kg de peso al día de Prednisona o dosis equivalente,<sup>48</sup> ya sea vía oral o endovenosa sin diferencia significativa en resultados terapéuticos o incidencia de complicaciones iatrogénicas entre ambas opciones.<sup>49</sup> Se aconseja asociar inmuno moduladores no esteroideos en pacientes con mala respuesta inicial a glucocorticoides o con predictores de mala respuesta a tratamiento corticoesteroideo (Principalmente pacientes con comorbilidades y fondo de ojo con signos de despigmentación al momento de presentación), de preferencia utilizar tacrolimus y ciclosporina A aprovechando su acción citostática frente a linfocitos T.<sup>48,50</sup> El uso de fármacos biológicos ha sido utilizado exitosamente en casos de uveítis no infecciosa, sin embargo, la evidencia acerca de su uso específico en enfermedad de VKH es escasa. Adalimumab corresponde a un agente anti-factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) con utilidad en el tratamiento de VKH en estado crónico-recurrente, ha demostrado mejorar significativamente la agudeza visual a la vez que permite disminuir dosis de corticoesteroides e inmunosupresores. Su uso es seguro, con baja incidencia de efectos adversos, principalmente infecciones oportunistas o condiciones autoinmunes como psoriasis.<sup>51-53</sup> Los implantes de corticoesteroides in-

travítreos no son utilizados actualmente en ningún tipo de uveítis, considerando su asociación a complicaciones severas como glaucoma y cataratas. La cirugía intraocular se reserva únicamente para la corrección de complicaciones, no se utiliza como tratamiento primario.<sup>54</sup>

El tratamiento debe durar un tiempo mínimo de 6 meses, con disminución paulatina de dosis hasta suspender, el tratamiento de menor duración se asocia a recurrencia y peor pronóstico visual.<sup>55</sup> Se debe tener en cuenta que el tratamiento corticoesteroideo subóptimo puede controlar clínicamente la enfermedad, sin necesariamente resolver el proceso inflamatorio subyacente ni las lesiones a nivel retinal, contribuyendo a la progresión subclínica del cuadro y al fracaso de la terapia a largo plazo. Por esta razón, la evolución y efectividad de la terapia debiese idealmente ser monitorizada mediante angiografía con verde indocianina, capaz de detectar compromiso inflamatorio de vasculatura coroidea.<sup>56,57</sup> El inicio de un tratamiento adecuado en etapas tempranas de la enfermedad ha demostrado un mejor pronóstico visual a largo plazo, menores tasas de avance hacia cronificación y menor tasa de recurrencias.<sup>58</sup> La definición de terapia de inicio temprana difiere entre distintas publicaciones, debido a que no existe consenso en el concepto de enfermedad aguda de inicio temprano entre distintos autores y no forma parte de los criterios diagnósticos utilizados actualmente.<sup>47</sup> Se acepta como tratamiento temprano a aquel iniciado dentro de 2 a 3 semanas desde el comienzo de los síntomas, ventana de oportunidad en la que se demuestra mayor efectividad del tratamiento según la literatura.<sup>58</sup>

Las complicaciones de la enfermedad de VKH son principalmente oculares, ocurren entre el 40-50% de los casos e incluye la aparición de cataratas, glaucoma, membranas neovasculares subretinianas y fibrosis subretinal.<sup>59,60</sup>

Varios aspectos influyen sobre el pronóstico visual del paciente. Se asocia a buen pronóstico clínico el inicio de un tratamiento corticoesteroideo adecuado y oportuno, uso de inmunomoduladores, agudeza visual inicial mejor que 20/200 y VKH en estadio agudo inicial al momento de la consulta, en cambio, se asocia a mal pronóstico clínico la aparición de complicaciones visuales (principalmente cataratas y sunset glow fundus), VKH crónico-recurrente y la presencia de manifestaciones extraoculares. La edad <18 años ha demostrado resultados contradictorios entre distintas publicaciones, clásicamente se ha considerado un factor de mal pronóstico visual, sin embargo, se acepta que la edad >18 años es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones.<sup>59,60</sup>

### **Conclusión**

Se ha intentado resaltar la variabilidad clínica propia de la enfermedad de VKH y el desafío diagnóstico que conlleva. Al ser una entidad infrecuente y multifacética, resulta especialmente difícil su diagnóstico.

Aún no ha sido posible determinar la etiopatogenia de esta enfermedad por completo, se ha conseguido evidencia clínica y experimental que sugieren mecanismos de autoinmunidad mediada por linfocitos T contra antígenos de melanocitos en población genéticamente susceptible, lo que explica sus manifestaciones clínicas, se desconoce hasta el día de hoy un gatillante claro de este fenómeno autoinmune, se sospecha de un mecanismo de mimetismo molecular, sin embargo, es necesario recabar mayor evidencia que apoye esta hipótesis.

El diagnóstico es eminentemente clínico asociado a exámenes de apoyo imagenológico y de laboratorio, son necesarios futuros esfuerzos en mejorar los criterios diagnósticos de la enfermedad de VKH, con especial énfasis en la detección de estadios tempranos en vista a determinar un tratamiento oportuno en la práctica clínica y llegar a un consenso diagnóstico en la práctica investigativa, facilitando el mayor conocimiento y estudio de esta rara patología.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides sistémicos en altas dosis de manera temprana por periodos prolongados, asociado a medicamentos inmunomoduladores o biológicos, para luego disminuir la dosis paulatinamente hasta suspender en el transcurso de meses. La complicación más común e importante corresponde a la formación de cataratas y glaucoma, los factores pronósticos más importantes que determinan el resultado visual a largo plazo para el paciente son principalmente el momento de inicio de terapia y la agudeza visual al momento de la consulta.

## Referencias

- Herbert 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. <https://doi.org/10.1007/s10792-007-9083-4>
- Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23(5):705–717. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000278>
- Hsu Y-R, Huang JC-C, Tao Y, Kaburaki T, Lee CS, Lin T-C, et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye*. 2018;33(1):66–77. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0223-z>
- Nashtaei EM, Soheilian M, Herbert CP, Yaseri M. Patterns of uveitis in the middle East and Europe. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2011;6(4):233–240. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306117/>
- Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, Colabelli Gisoldi RA, Abdulaziz MA. Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases. *Ophthalmologica Journal International D'ophtalmologie International Journal of Ophthalmology Zeitschrift Fur Augenheilkunde*. 1996;210(4):234–238. <https://doi.org/10.1159/000310715>
- Yang P, Zhong Z, Du L, Li F, Chen Z, Zhu Y, et al. Prevalence and clinical features of systemic diseases in Chinese patients with uveitis. *The British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(1):75–82. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315960>
- Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, et al. Clinical Patterns and Characteristics of Uveitis in a Tertiary Center for Uveitis in China. *Current Eye Research*. 2005;30(11):943–948. <https://doi.org/10.1080/02713680500263606>
- Gao F, Zhao C, Cheng G, Pei M, Liu X, Wang M, et al. Clinical Patterns of Uveitis in a Tertiary Center in North China. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25:1–7. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1158279>
- Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2012;56(5):432–435. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0158-z>
- Kitamei H, Kitaichi N, Namba K, Kotake S, Goda C, Kitamura M, et al. Clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87(4):424–428. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01282.x>
- Sabhapandit S, Murthy SI, Singh VM, Gaitonde K, Gopal M, Marsonia K, et al. Epidemiology and Clinical Features of Uveitis from Urban Populations in South India. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25:39–45. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1236971>
- Dogra M, Singh R, Agarwal A, Sharma A, Singh SR, Gautam N, et al. Epidemiology of Uveitis in a Tertiary-care Referral Institute in North India. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25:46–53. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1255761>
- Siak J, Jansen A, Waduthantri S, Teoh C-S, Jap A, Chee S-P. The Pattern of Uveitis among Chinese, Malays, and Indians in Singapore. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25:81–93. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1188968>
- Sukavatcharin S, Kijdaorooong O, Lekhanont K, Arj-Ong Vallipakorn S. Pattern of Uveitis in a Tertiary Ophthalmology Center in Thailand. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25:94–99. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1215475>
- Abaño JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, Lopez J. Review of Epidemiology of Uveitis in Asia: Pattern of Uveitis in a Tertiary Hospital in the Philippines. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25:75–80. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1335755>
- Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25(3):382–387. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1132741>

17. Liberman P, Gauro F, Berger O, Urzua CA. Causes of Uveitis in a Tertiary Center in Chile: A Cross-sectional Retrospective Review. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2015;23(4):339–345. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.981548>
18. Jallaza EMH, Lopez M, Frick M de las M, Oria E, Schlaen BA, Couto CA, et al. Epidemiological study of patients with uveitis in Buenos Aires, Argentina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(13):685–685. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2272195>
19. Guayacán CL, Galindo-Mendez B, de-la-Torre A. Vogt–Koyanagi–Harada Syndrome in a Group of Patients in Two Ophthalmology Referral Centers in Bogotá, Colombia. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;26(7):1123–1127. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1341536>
20. Al Dhibi HA, Al Shamsi HN, Al-Mahmood AM, Al Taweel HM, Al Shamrani MA, Arevalo JF, et al. Patterns of Uveitis in a Tertiary Care Referral Institute in Saudi Arabia. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;25(3):388–395. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1133836>
21. Al Dhahri H, Al Rubaie K, Hemachandran S, Mousa A, Gikandi PW, Al-Mezaine HS, et al. Patterns of Uveitis in a University-based Tertiary Referral Center in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2015;23(4):311–319. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.939197>
22. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadieh H, Dehghan M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2004;12(4):297–310. <https://doi.org/10.1080/092739490500174>
23. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiology*. 2008;15(5):285–293. <https://doi.org/10.1080/09286580802262821>
24. Martin TD, Rathinam SR, Cunningham ET. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in children with Vogt-Koyanagi-Harada disease in South India. *Retina*. 2010;30(7):1113–1121. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181c96a87>
25. Albaroudi N, Tijani M, Boutimzine N, Cherkaoui O. Clinical and therapeutic features of pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Journal Français d’Ophtalmologie*. 2020;43(5):427–432. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2019.10.005>
26. Kiyomoto C, Imaizumi M, Kimoto K, Abe H, Nakano S, Nakatsuka K. Vogt-Koyanagi-Harada disease in elderly Japanese patients. *International Ophthalmology*. 2007;27(2-3):149–153. <https://doi.org/10.1007/s10792-007-9067-4>
27. Yamaki K, Gocho K, Sakuragi S. Pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *International Ophthalmology Clinics*. 2002;42(1):13–23. <https://doi.org/10.1097/00004397-200201000-00004>
28. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamoi K, Kawaguchi T, et al. Ocular Infiltrating CD4+ T Cells from Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Recognize Human Melanocyte Antigens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(6):2547–1554. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1547>
29. Shi T, Lv W, Zhang L, Chen J, Chen H. Association of HLA-DR4/HLA-DRB1\*04 with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2014;4:6887. <https://doi.org/10.1038/srep06887>
30. Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada’s disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1\*0405 and DRB1\*0410. *British Journal of Ophthalmology*. 1994;78(3):223–226. <https://doi.org/10.1136/bjo.78.3.223>
31. Ng JY, Luk FO, Lai TY, Pang C-P. Influence of molecular genetics in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2014;4(1). <https://doi.org/10.1186/s12348-014-0020-1>
32. Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sabinelli M, Neufeld R, et al. HLA-DRB1\*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Human Immunology*. 1998;59(3):183–188. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(97\)00265-6](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(97)00265-6)
33. Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC, Iwai LK, Marin ML, Hammer J, et al. T-Cell Recognition and Cytokine Profile Induced by Melanocyte Epitopes in Patients with HLA-DRB1\*0405-Positive and -Negative Vogt-Koyanagi-Harada Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(7):2465–2471. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1273>
34. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *International Ophthalmology*. 2007;27(2-3):87–95. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9020-y>
35. Bassili SS, Peyman GA, Gebhardt BM, Daun M, Ganiban GJ, Rifai A. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in the vitreous from a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina*. 1996;16(2):160–161. <https://doi.org/10.1097/00006982-199616020-00013>
36. Hayasaka Y, Hayasaka S. Almost simultaneous onset of Vogt–Koyanagi–Harada syndrome in co-workers, friends, and neighbors. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;42(7):611–613. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0888-9>
37. Yoshino N, Kawamura A, Ishii A, Yoshida K, Watanabe T, Yamashita T, et al. Vogt-Koyanagi-Harada Disease Associated with Influenza A Virus



- Infection. *Internal Medicine*. 2018;57(11):1661–1665. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9819-17>
38. Ng XL, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK, et al. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29(6):1216–1224. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1976221>
  39. Brunet de Coursou J-B, Tisseyre M, Hadjadj J, Chouchana L, Broca F, Terrier B, et al. De Novo Vogt-Koyanagi-Harada Disease following Covid-19 Vaccine: A Case Report and Literature Overview. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2022;30(5):1292–1295. <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2028291>
  40. Patil Y, Garg R, Rajguru J, Sirsalmath M, Bevinakatti V, Kumar M, et al. Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) syndrome: A new perspective for healthcare professionals. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(1):31–35. [https://doi.org/10.4103/jfmppc.jfmppc\\_787\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmppc.jfmppc_787_19)
  41. Pan D, Hirose T. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome: Review of Clinical Features. *Seminars in Ophthalmology*. 2011;26(4-5):312–315. <https://doi.org/10.3109/08820538.2011.588654>
  42. Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, et al. Frequency of Distinguishing Clinical Features in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ophthalmology*. 2010;117(3):591–599.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.030>
  43. 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):647–652. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00925-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00925-4)
  44. Kitamura M, Takami K, Kitaichi N, Namba K, Kitamei H, Kotake S, et al. Comparative study of two sets of criteria for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(6):1080–1085. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.01.046>
  45. Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Takiuti PH, Olivalves E, et al. Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Considerations on the Different Disease Categories. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;147(2):339–345.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.08.034>
  46. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.2664>
  47. Urzua CA, Herbort C, 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. <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00214-2>
  48. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt–Koyanagi–Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(8):809–819. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.04.001>
  49. Read RW, Yu F, Accorinti M, Bodaghi B, Chee S-P, Fardeau C, et al. Evaluation of the Effect on Outcomes of the Route of Administration of Corticosteroids in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(1):119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.049>
  50. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, Berger O, Ramirez S, Goecke A, et al. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(6):e475–480. <https://doi.org/10.1111/aos.12648>
  51. 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*. 2016;26(3):485–489. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1236969>
  52. Takeuchi M, Nakai S, Usui Y, Namba K, Suzuki K, Harada Y, Herbort CP Jr. Adalimumab treatment for chronic recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset glow fundus: A multicenter study. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2022;36(4):380–386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811924/>
  53. Rahman N, Artiaga JCM, Bouras K, Luis J, Rees A, Westcott M. Immunosuppressive therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease: a retrospective study and review of literature. *J Ophthal Inflamm Infect*. 2023;13(1),27. <https://doi.org/10.1186/s12348-023-00333-6>
  54. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):438–445. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.004>
  55. Lai TYY, Chan RPS, Chan CKM, Lam DSC. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye*. 2009;23(3):543–548. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.89>
  56. Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Herbort CP. Suboptimal therapy controls clinically apparent disease but not subclinical progression of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *International Ophthalmology*. 2010;30(1):41–50. <https://doi.org/10.1007/s10792-008-9288-1>

57. Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2011;6(4):241–248. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306120/>
58. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, Pavésio CE, Couto C, Hedayatfar A, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease. *International Ophthalmology*. 2019;39(6):1419–1425. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0949-4>
59. 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):e486-493. <https://doi.org/10.1111/aos.12127>
60. Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *International Ophthalmology*. 2007;27(2-3):201–210. <https://doi.org/10.1007/s10792-007-9062-9>