

SINDROME UVEO DERMATOLOGICA (VOGT-KOYANAGI-HARADA LIKE SYNDROME)

ANTONELLA VERCELLI

Libero professionista, Torino

INTRODUZIONE

Definizione

Questa sindrome è stata primariamente descritta in medicina umana ed il nome "Vogt-Koyanagi-Harada like syndrome" deriva dagli autori che per primi segnalavano la malattia nell'uomo all'inizio del 1900.^{2,4,5,8}

Per alcuni decenni venne dibattuto il possibile legame esistente fra la sindrome di Vogt-Koyanagi caratterizzata da uveite bilaterale non traumatica, poliosi, alopecia, disacusia e quella di Harada in cui si rilevava uveite, distacco retinico e coinvolgimento meningeo. Successivamente vennero riconosciute come differenti manifestazioni cliniche della stessa malattia assumendo il nome di Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada.⁸

Nel cane Asakura, Takahashi e Onishi descrissero un'entità simile in due cani di razza Akita Inu nel 1977.^{2,3,8}

Il termine "sindrome uveo dermatologica" sintetizza le caratteristiche cliniche della malattia nel cane che si manifesta con panuveite bilaterale, depigmentazione progressiva delle giunzioni mucocutanee a volte associata a poliosi generalizzata.^{2,3,4,6,7,8}

Epidemiologia

La sindrome uveo dermatologica è una malattia di rara incidenza che colpisce in modo prevalente i cani giovani o giovani-adulti di razza nordica ed è stata descritta inizialmente in Akita Inu, Siberian Husky, Samoiedo, Alaskan malamute, Chow-chow^{1,2,4,6,7,8}, ma occasionalmente anche in altre razze: Bassotto³, Golden retriever, Pastore Australiano, Bobtail, Pastore dello Shetland, Setter Irlandese, Rottweiler e San Bernardo.^{2,4,7} Dei 72 casi descritti in letteratura 58 sono stati segnalati negli Akita Inu (80.5%).^{3,7}

Non vi è predisposizione sessuale anche se è osservabile una lieve prevalenza dei maschi.³

Per quanto concerne l'età, il range varia dai 6 mesi ai 6 anni, con una prevalenza di manifestazione della malattia fra i 13 mesi e i 30 mesi negli Akita Inu.^{1,3,4,6,7,8}

Nell'uomo colpisce soggetti in età giovanile o adulti di mezz'età e la malattia ha una forte predisposizione razziale, molti pazienti infatti hanno origine orientale.⁵ In Giappone rappresenta circa il 6.8-9.2% di tutti i casi di uveite, il 2.5% in Brasile, il 15% in Argentina e dal 1-4% negli Stati Uniti.^{3,5} Non è riportata predisposizione sessuale.³

È stata descritta un'associazione con l'istotipo DR4 ed alcuni antigeni classe II in alcuni pazienti giapponesi.⁵

Prevalenza in Italia

Nei casi osservati dall'autore (dal 1990 al 2001) vi sono 4 Akita Inu, 5 Siberian Husky, 1 San Bernardo, 1 Labrador, 1 Pastore Maremmano; di questi, 7 soggetti sono stati presentati inizialmente solo per disturbi oculari di differente gravità (epifora marcata, uveite anteriore, cataratta, distacco di retina, glaucoma).

Negli altri vi era concomitante presenza di segni cutanei e oculari con depigmentazione mucocutanea più o meno marcata e solo in tre casi marcate lesioni ulcerative del tartufo e del palato. Solo nel Labrador era presente poliosi generalizzata.

In 5 casi erano presenti lesioni scrotali.

L'età media era di circa 3 anni con un range compreso fra 6 mesi ed 8 anni e 7 soggetti erano di sesso maschile.

Causa e patogenesi

Non si conosce al momento l'eziologia di questa sindrome e neanche la sua patogenesi, anche se varie ipotesi sono state formulate su cause immunomediate a livello uveale e cutaneo.^{3,4,8}

È fortemente sospettata una reazione autoimmune nei confronti dei melanociti.^{2,7}

Alcuni autori ipotizzano che si tratti di una grave forma di vitiligine nella quale gli anticorpi avrebbero una particolare predilezione per il pigmento uveale.^{6,8}

Sia nell'uomo che nel cane studi istopatologici documentano una perdita di melanociti nel tessuto uveale e nella cute. Un processo a mediazione immunitaria da parte delle cellule T nei confronti dei melanociti della corioide è stato dimostrato nell'uomo e la presenza di anticorpi circolanti antimelanina, antigangliosidi e anticorpi specifici antiretinici sono stati evidenziati sia in pazienti umani che nel cane.^{2,3,4,5}

Il meccanismo autoimmune può essere influenzato da fattori genetici od ereditari, ma sono state considerate anche cause scatenanti di natura infettiva (virali, batteriche, fungine) che agirebbero come elemento favorente la reazione immunomediata nei confronti delle cellule pigmentate (melanociti uveali e cutanei).^{3,8}

Nell'uomo studi condotti sul sistema di istocompatibilità HLA (Human Leukocyte Antigen) hanno permesso di stabilire una predisposizione genetica nei soggetti malati attraverso il costante isolamento di due antigeni leucocitari (HLA BW22 e HLA Dwa).⁶

Analoghi studi non sono stati al momento realizzati nel cane.

PRESENTAZIONE CLINICA

Nell'uomo: A volte la malattia inizia con episodi febbrili, cefalea ed alterazioni dell'udito, o meningite che precedono di giorni o poche settimane la comparsa di uveite (fase prodromica). L'uveite può manifestarsi con prevalenti segni anteriori o coinvolgere con grado differente il segmento posteriore; occasionalmente può dare luogo a grave panuveite granulomatosa. Nel segmento posteriore si osservano distacchi sierosi di retina e alterazioni dell'epitelio pigmentato.^{5,6,7} La poliosi, la vitiligine e l'alopecia possono comparire a settimane o mesi di distanza.⁷



FIGURA 1 - Uveite anteriore in un cane Akita Inu di 2 anni, si rileva cambiamento di colore dell'iride ed emorragia in camera anteriore (Ifema).

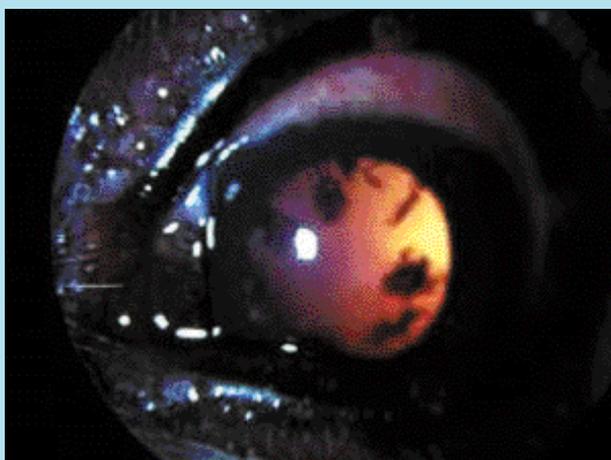


FIGURA 2 - Uveite cronica in un Akita Inu di 5 anni. Si osserva presenza di pigmento di origine iridea sulla superficie anteriore della capsula del cristallino.

La malattia può essere considerata trifasica:^{5,6,7}

- A) Meningo-encefalica: con febbre, cefalea, malessere, mal di testa, nausea, vomito, disacusia.
- B) Oftalmica: fotofobia, uveite, diminuzione dell'acuità visiva.
- C) Dermatologica: poliosi 90%, alopecia 93%, vitiligo 63%.

Nel cane: I primi sintomi sono abitualmente oculari ed a volte il motivo di consultazione può essere rappresentato da cecità improvvisa. Si osservano frequentemente blefarospasmo, congiuntivite, opacità dei mezzi diottrici, miosi (segni di uveite anteriore) ed ifema (Figg. 1 e 2).^{1,2,3,4,7,8}

Le lesioni variano da uveite anteriore bilaterale a grave panuveite con distacchi bollosi retina. Il glaucoma secondario e la cataratta sono sequele molto comuni.² L'iride e l'epitelio pigmentato della retina si depigmentano progressivamente (Fig. 3).^{2,3} Con il progredire della malattia il fondo tappetale privo di pigmento diventa iper-riflettente, si osserva attenuazione della vascolarizzazione ed atrofia del nervo ottico.²

Possono inoltre comparire, in modo graduale o rapido, depigmentazione delle palpebre, del tartufo (Fig. 4), delle labbra, del cavo orale, della lingua, e meno comunemente dello scroto (Fig. 5), della vulva, dell'ano e dei cuscinetti digitali con lesioni ulcerative e/o crostose soprattutto nella fase più avanzata della malattia o nelle forme non trattate.^{7,8}

Si può osservare leucotrichia focale o leucoderma. La poliosi generalizzata è considerata occasionale, in letteratura è citata in un Bassotto e in un Pastore dello Shetland. In un solo caso è stata descritta la concomitante presenza di prurito³ ed in un altro soggetto di onicomadesi.⁷ Segni neurologici non specifici sono stati descritti solo in un giovane Akita Inu.⁷

Nel cane la malattia è considerata bifasica:

- A) Fase Oftalmica: fotofobia, uveite, cecità.
- B) Fase dermatologica: vitiligo, poliosi, ma non alopecia.

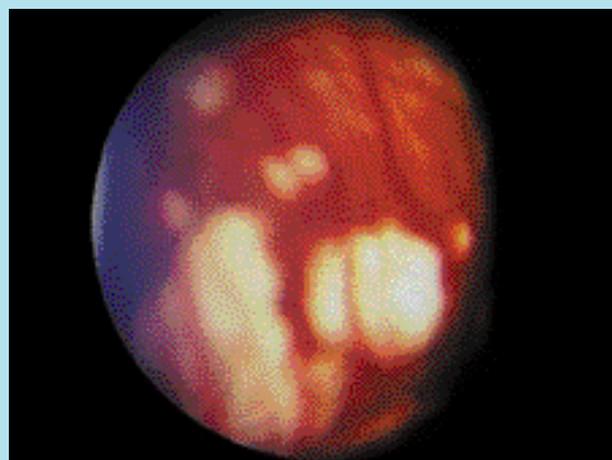


FIGURA 3 - Esiti di corioretinite su fondo oculare albinotico evidenziabili come aree biancastre, in un Akita Inu di 5 anni affetto da VKH.



FIGURA 4 - Akita Inu, maschio anni 2: aree ulcerate e depigmentate a livello del tartufo.

ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi definitiva si basa sull'anamnesi, sull'esame clinico, sull'esclusione di patologie oculari infettive e neoplastiche e sulla biopsia cutanea.⁷

Diagnosi differenziale nell'uomo

La lista delle possibili diagnosi considerate è particolarmente lunga e comprende: Epiteliopatia multifocale acuta dell'epitelio pigmentato, Corioretinopatie, Glaucoma, Uveiti da cause infettive, Eemicrania, Malattia di Lyme, Distacco sieroso di retina, Papilledema, Sarcoidosi, Sclerite, Sifilide, Tubercolosi, Oftalmia simpatica, Linfoma intraoculare, Metastasi di neoplasie, Tossiemia gravidica.^{5,9}

Pazienti con oftalmia simpatica possono condividere alcune caratteristiche cliniche con la sindrome di V.K.H., tanto che alcuni clinici suggeriscono un'etiologia simile nelle due malattie. Tuttavia nell'oftalmia simpatica è sempre presente nella storia clinica del paziente un evento traumatico al globo oculare.⁹

Diagnosi differenziale nel cane

La presenza di gravi segni oculari implica una visita oftalmologica completa ed una valutazione di cause neoplastiche, infettive e/o immunomediate dell'uveite, specialmente se il soggetto viene condotto alla visita in assenza di sintomi cutanei evidenti.³ Se, viceversa, i segni cutanei sono prominenti ed in particolar modo si osserva depigmentazione ed ulcerazione delle giunzioni mucocutanee va posta diagnosi differenziale con Pemfigo eritematoso, Lupus discoide, Linfoma e Leishmaniosi, se il paziente vive o frequenta regioni a rischio.

Test diagnostici nell'uomo

Per uniformare la diagnosi l'International Uveitis Study Group ha definito i seguenti criteri:



FIGURA 5 - Lesioni scrotali erosive, ulcerative ed eritematose in cane Siberian Husky maschio di anni 2.

- 1) Il paziente non deve presentare anamnesi di trauma o chirurgia oculare
- 2) Devono essere presenti almeno tre dei seguenti 4 segni clinici: a) iridociclite cronica bilaterale; b) uveite posteriore con distacco retinico essudativo, alterazioni della pigmentazione retinica come forma frusta di distacco essudativo, edema del disco ottico o iperemia o fondo tipo "sunset glow"; c) segni neurologici come tinnito, alterazioni del sistema nervoso centrale o nervi craniali periferici o del liquido cefalo rachidiano (pleocitosi); d) alterazioni del sistema tegumentario: poliosi, alopecia, vitiligo.⁹

La diagnosi di sindrome di V.K.H. si basa quindi sulla valutazione di segni e sintomi clinici, in quanto non esistono attualmente test specifici che consentano una diagnosi confirmatoria. Si procede quindi attraverso un iter diagnostico di esclusione che include l'esame fluoroangiografico, l'ecografia oculare, l'esame del liquido cefalorachidiano, la risonanza magnetica e l'elettroretinografia.⁹

L'esame del liquido cefalorachidiano non è abitualmente impiegato nei casi tipici di V.K.H., ma viene utilizzato quando vi è una presentazione clinica atipica. Più dell'80% dei pazienti colpiti da V.H.K. presenta pleocitosi (prevalentemente linfocitaria) del liquido cefalorachidiano durante le prime settimane della malattia. Questa alterazione tende a risolversi spontaneamente circa 8 settimane dopo l'insorgenza della fase prodromica.^{6,9}

La tipizzazione degli antigeni leucocitari (HLA) non è considerata diagnostica in questa sindrome anche se è stata documentata in molti casi di V.K.H e non viene quindi utilizzata nella pratica clinica.⁹

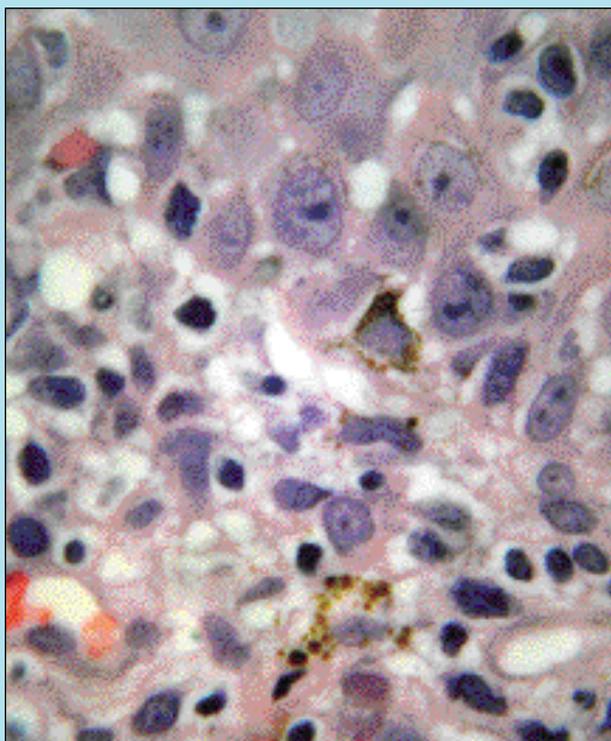


FIGURA 6 - Esame istologico di prelievo di cute eseguito nella regione nasale. Si rileva dermatite della zona d'interfaccia con linfociti, plasmacellule, monociti e marcata incontinenza pigmentaria. Colorazione Ematoxillina ed eosina. Ingrandimento 400X.

Nell'uomo, la mancata diagnosi della malattia di V.K.H ha dei gravi risvolti medico legali, in quanto in assenza di appropriata terapia steroidea vi può essere rapida e definitiva perdita della vista. D'altro canto se un'uveite da cause infettive (es: Tuberculosis, M. di Lyme) viene confusa con la sindrome di V.K.H. e viene trattata con steroidi i risultati saranno altrettanto gravi.⁹

Test diagnostici nel cane

La visita oftalmologica eseguita con lampada a fessura, oftalmoscopia diretta e indiretta e tonometria permette di diagnosticare la presenza di uveite o corioretinite.

L'esame del fondo oculare, quando i mezzi diottrici non sono completamente opachi, consente di evidenziare in alcuni casi una tipica depigmentazione circolare multifocale che interessa prevalentemente il fondo nell'area non tappetale altamente suggestiva di un'uveite immunomediata.²

La diagnosi di uveite immunomediata viene raggiunta attraverso l'esclusione di cause traumatiche, neoplastiche, infettive e può essere completata dall'ecografia oculare, dall'esame fluorangiografico e dall'elettroretinografia.²

Gli esami di laboratorio non rivelano anomalie significative in tutti i casi riportati in letteratura, nell'uomo è stata riportata la concomitante presenza in alcuni casi di tiroidite linfocitica con ipotiroidismo, nel cane occasionali dosaggi del T4 e del T3 non hanno evidenziato alcuna alterazione.^{3, 4, 6, 7.}

Il prelievo di umore acqueo è considerato una tecnica pericolosa che altera la barriera emato-acquosa aggravando l'uveite ed è pertanto sconsigliato come esame di routine.²

Quadro istologico

La biopsia cutanea consente spesso di giungere alla diagnosi, in quanto mostra una tipica dermatite d'interfaccia caratterizzata da infiltrato misto contenente istiociti, linfociti e plasmacellule, neutrofili con marcata incontinenza pigmentaria, senza degenerazione idropica dello strato basale (Fig. 6).⁷ L'immunofluorescenza diretta e indiretta è negativa.^{6,7}

L'esame del globo oculare pone in evidenza alterazioni simili nel cane e nell'uomo.^{2,3} La flogosi del tessuto uveale può essere granulomatosa o non granulomatosa con un infiltrato costituito prevalentemente da linfociti, macrofagi, plasmacellule, lungo iride, corpi ciliari e corioide.

Spesso si osservano: cataratta, aderenze fra iride e lente (sinechie), distacco sieroso di retina e glaucoma secondario con atrofia del nervo ottico. Sono inoltre stati descritti nelle forme di uveite granulomatosa i noduli di Dalen-Fuch's costituiti da macrofagi, cellule epitelioidi, linfociti, con alterazione dell'epitelio pigmentato della retina.^{2,3,9}

TERAPIA NEL CANE

Sia nell'uomo che nel cane lo scopo della terapia è quello di sopprimere la risposta immunomediata infiammatoria con una terapia aggressiva, precoce e duratura con effetti immunosoppressivi.

Terapia oculare

Data la gravità e la rapidità con cui i segni oculari si manifestano, gli animali colpiti devono essere seguiti anche da un oftalmologo. Il trattamento oculare si basa sull'uso di cicloplegici (atropina) ed antinfiammatori steroidei topici (desametasone) e sul controllo delle complicanze secondarie (glaucoma, distacco di retina).^{1, 2, 3, 6, 7, 8}

Terapia sistemica

È fondamentale l'associazione di una terapia sistemica^{2,3,4,6,7,8} con steroidi a dosi immunosoppressive (prednisone, prednisolone 1-2 mg/kg die per os) e di azatioprina (1-2 mg/kg die per os) per ridurre progressivamente il dosaggio cortisonico giornaliero; dopo diversi mesi il mantenimento può proseguire a giorni alterni, per limitare i rischi di Cushing iatrogeno.

Sono state anche descritte terapie associate di cortisone e ciclofosfamida (1-2 mg/kg die per os o ev), e nell'uomo è stata impiegata la ciclosporina (7-10 mg/kg die per os).³

Il monitoraggio del paziente richiede controlli frequenti e la terapia va spesso proseguita a vita.

PROGNOSI

Solitamente si osserva un rapido miglioramento delle condizioni oculari dopo avere iniziato la terapia nell'arco di circa due settimane, mentre la repigmentazione della cute avviene nell'arco di alcuni mesi.^{3, 7, 8}

Si tratta comunque di una malattia estremamente grave, in modo particolare per le alterazioni indotte a livello oculare. In molti casi, se non viene tenuta sotto controllo l'uveite, si osserva cataratta secondaria, distacco di retina, glaucoma e cecità permanente.^{2, 3, 8}

Le lesioni cutanee regrediscono abbastanza rapidamente con la terapia, sebbene possa residuare in alcuni soggetti depigmentazione permanente.^{3, 4, 6}

Occasionalmente la terapia immunosoppressiva può favorire lo sviluppo della demodicosi, o di infezioni secondarie.

Si consiglia di escludere i soggetti colpiti dalla riproduzione.

Bibliografia

1. Fabries L. Syndrome "VKH" chez le chien: au sujet de deux cas cliniques. Pratique medicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie 1984; 19:393-75
2. Gelatt K.N. Veterinary Ophthalmology third edition Lippincot William & Wilkins 1999; 774-775
3. Herrera D.H. et al Uveodermatological Syndrome (Vogt Koyanagi Harada-like syndrome) with generalized depigmentation in a dachshund. Veterinary Ophthalmology 1998 1:47-51
4. Kern T.J. et al Uveitis associated with poliosis and vitiligo in six dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 1985; 187:408-14
5. Pulatti P., Aleci C. Malattia di Vogt Koyanagi Harada. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 1987; 122: 305-8
6. Morgan R.V. Vogt Koyanagi-Harada syndrome in humans and dogs. Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian 1989; 11:1211
7. Scott Miller Griffin "Muller & Kirk's Small Animal Dermatology" 6th Edition WB Saunders Company 2001; 756-759
8. Vercelli A, Taraglio S. Canine Vogt-Koyanagi-Harada like syndrome in two Siberian husky dogs Veterinary Dermatology 1990 1:151-158
9. Walton R.C. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome eMedicine Journal, September 18 2001, Volume 2, Number 9-<http://WWW.emedicine.com/opht/topic459.htm>.

INFORMAZIONI SUL COLLEGE EUROPEO DI DERMATOLOGIA VETERINARIA (ECVD)



Per ottenere il Diploma del College Europeo di Dermatologia Veterinaria (ECVD) è necessario sostenere un esame. È possibile sostenere l'esame finale del College ed ottenere quindi il titolo di diplomato:

- dopo aver completato un programma di residency approvato dall'ECVD;
 - dopo aver superato la prima parte dell'esame dell'ECVD* e dopo aver ottenuto ulteriori credenziali.
- * Per sostenere questa prima parte dell'esame sono necessarie alcune credenziali (attività clinica dedicata alla dermatologia, partecipazione a corsi, congressi ecc.)

Ulteriori informazioni possono essere richieste a Chiara Noli (Education Committee Chairperson)
pitnoli@iol.it

L'ECVD Education Committee ha accreditato i seguenti punteggi ai corsi avanzati **SIDEV**:

Corso di **"Immunologia Cutanea"**
 tenutosi a Cremona il 23-25 Ottobre 1998: **2.5 giorni**

Corso di **"Tricilologia"**
 tenutosi a Cremona l'8-9 dicembre 1999 e il 18-19 Febbraio 2000: **1.5 giorni**

Corso **"Small Mammals and Avian Dermatology"**
 tenutosi a Cremona il 5-7 Dicembre 2000: **2 giorni**

Corso **"Dermatologia Felina (POA)"**
 tenutosi a Cremona il 13-14-15 Dicembre 2002 (**2.5 giorni in fase di accreditamento**)