

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Laporan Kasus : *Vogt-Koyanagi-Harada Disease* pada Anak
Penyaji : Ivone Caroline
Pembimbing : dr. Susi Heryati, Sp.M (K)

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing
Unit Infeksi dan Imunologi

dr. Susi Heryati, Sp.M (K)

Jumat, 14 Juli 2017
Pukul 07.45 WIB

VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE IN CHILDREN

ABSTRACT

Introduction: *Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease is an autoimmune disease involving pigmented tissue in eyes, auditory system, skin, and central nervous system. This disease uniquely affected pigmented race in Asia and native America, mostly women aged 20-50. There have been only a handful of case reports detailing the occurrence of VKH in childhood. Approximately 3% of VKH cases are encountered in patients 16 years of age or younger. Pediatric patients with VKH disease present with similar manifestations and complications as adults; however, childhood VKH may be more aggressive and less responsive to treatment. Ocular complications are more severe in children than in adults, often leading to rapid deterioration in vision.*

Purpose: *To describe the clinical characteristics and treatment of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease in a 16 year old boy*

Case Report: *A 16 year old boy came with chief complain blurred vision at both eyes since 6 months ago. The symptom include tinnitus, decrease of hearing function, bald, and hairs became white. Ophtalmology examination revealed visual acuity was counting finger in close face in both eyes, other findings were ciliary injection, keratic precipitate mutton fat, flare and cell 4+/4+, posterior sinechia, and cataract. Then the patient was diagnosed as probable VKH disease. The patient is treated with prednicolone acetate 6 times for both eyes and azathioprine 50 mg once daily.*

Conclusion: *The course of early-onset VKH appears to be aggressive. The ocular complications are more severe in children than in adults, leading to rapid deterioration in vision. Despite therapy, the final visual outcome of VKH in children is poor.*

I. Pendahuluan

Vogt-Koyanagi-Harada Disease (VKH) merupakan penyakit panuveitis non infeksi yang mengancam penglihatan. VKH dikarakteristikan sebagai penyakit multisistemik autoimun yang melibatkan jaringan berpigmen pada mata, sistem pendengaran, kulit, dan sistem saraf pusat. Vogt melaporkan sebuah kasus pasien berusia 16 tahun dengan iridosiklitis dan poliosis pada tahun 1902. Yoshizo Koyanagi menjelaskan 16 kasus dengan gejala serupa pada tahun 1929. Harada menjelaskan adanya uveitis posterior primer dengan ablasio retina eksudatif dan pleositosis pada pemeriksaan cairan serebrospinal pada tahun 1926, sebagai tambahan dari gejala uveitis anterior dan manifestasi ekstraokular yang sebelumnya dijelaskan oleh Vogt dan Koyanagi. VKH lebih sering terjadi pada suku yang memiliki warna kulit seperti

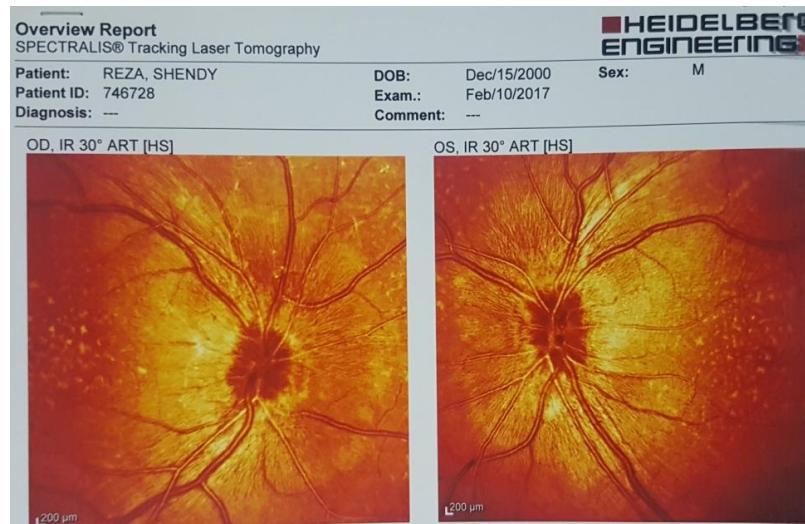
asia dan amerika dan lebih sering pada wanita muda usia 20-50 tahun. VKH sangat jarang terjadi pada anak. Angka kejadian VKH pada anak usia 16 tahun kebawah dilaporkan sekitar 3% dari seluruh kasus VKH.¹⁻³

Terapi kortikosteroid sistemik segera dan agresif dapat mengurangi resiko kekambuhan dan komplikasi pada pasien VKH. Sediaan yang dapat diberikan metilprednisolon per oral 1mg/kgBB/hari, dilakukan penurunan dosis secara perlahan selama kurang lebih 6 bulan. Beberapa pasien yang tidak memberikan respon baik terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi dapat dipertimbangkan unruk pemberian agen-agen immunosupresan lainnya seperti siklosporin, *azathioprine*, *mycophenolate mofetil*, *chlorambucil*, siklofosamid, dan infliximab. Laporan kasus kali ini akan membahas lebih lanjut mengenai gambaran klinis pasien anak laki-laki berusia 16 tahun yang di diagnosis probable VKH yang telah mendapatkan terapi kortikosteroid dosis tinggi namun tidak berespon dengan baik.

II. Laporan Kasus

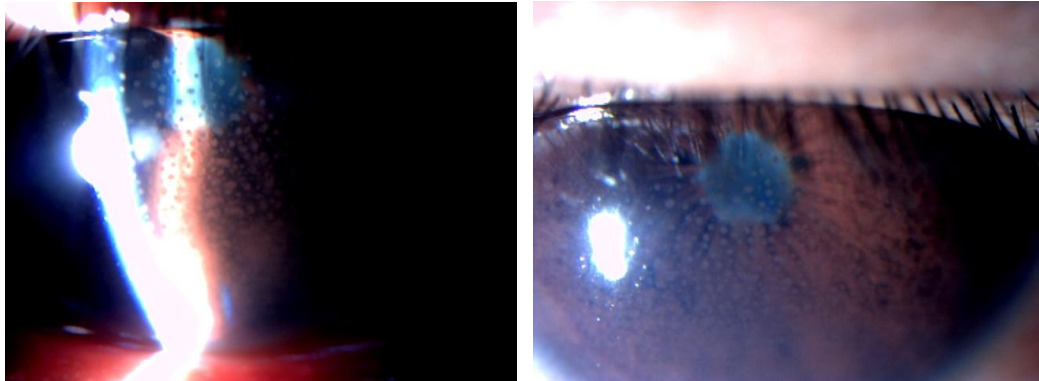
Seorang anak laki-laki usia 16 tahun datang ke poliklinik infeksi dan imunologi PMN RS Mata Cicendo pada tanggal 12 juni 2017 dengan keluhan buram di kedua mata sejak 3 hari SMRS. Keluhan buram dirasakan berangsur-angsur semakin lama semakin buram. Keluhan tidak disertai rasa nyeri, silau, atau nyeri kepala hebat, kaku leher. Pasien mengeluhkan penurunan pendengaran dan telinga berdengung, rambut yang memutih dan rontok, kulit yang memutih. Tidak ada riwayat penyakit alergi, batuk lama, nyeri sendi. Keluhan buram pada kedua mata sudah dirasakan pasien sejak 6 bulan SMRS. Riwayat pengobatan pasien dirawat di bagian neurooftalmologi pada tanggal 9 Februari 2017 dengan diagnosis bilateral *atypical optic neuritis* dan uveitis intermediate ODS e.c. suspek autoimun. Pasien diberikan terapi metilprednisolon 4x250mg iv sebanyak 12 kali, ranitidin 2x150mg iv, metilkobalamin 1x1 ampul iv, prednisolon asetat tetes mata 6xODS, siklopentolat tetes mata 3xODS, vitamin D3 3x1 tablet. Pasien melakukan pemeriksaan pemeriksaan laboratorium profil imunologi dalam batas normal dan MRI orbita

kepala dalam batas normal. Pasien mengalami perbaikan tajam penglihatan setelah mendapatkan terapi. Pasien rutin kontrol ke poli neurooftalmologi sampai tanggal 12 juni 2017 penglihatan dirasakan semakin bertambah buram sejak 3 hari SMRS kemudian dikonsulkan ke bagian infeksi dan imunologi.

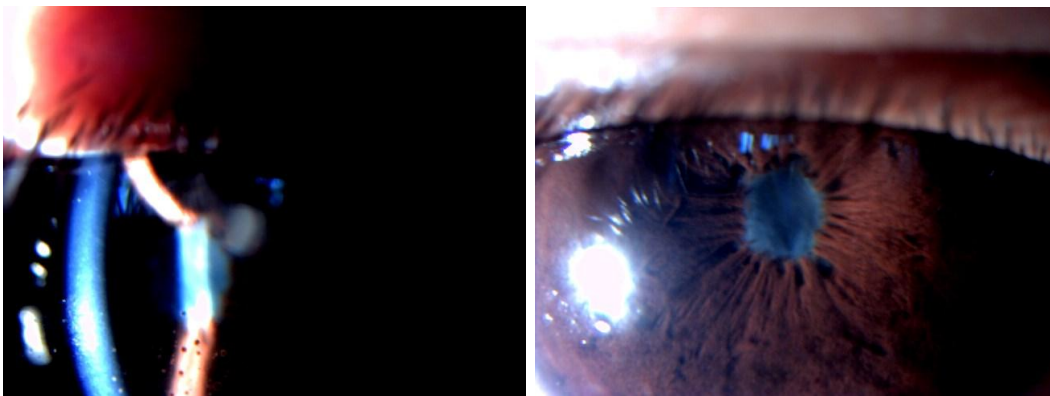


Gambar 2.1 Foto fundus pasien

Pada pemeriksaan oftalmologi didapatkan visus mata kanan dan *close face finger counting*. Gerakan bola mata baik ke segala arah. Tekanan bola mata dengan palpasi dalam batas normal di kedua mata. Pada pemeriksaan segment anterior mata kanan sama dengan mata kiri didapatkan injeksi siliar pada konjungtiva bulbi, *keratic precipitate* dengan gambaran *mutton fat* pada kornea, *flare* +4 dan sel +4 pada bilik mata depan, pupil bulat diameter 2 mm, sinekia posterior dan iris bombe, lensa keruh, refleks fundus positif.



Gambar 2.2 *Keratic precipitate* dengan gambaran *mutton fat* pada mata kanan



Gambar 2.3 *Keratic precipitate* dengan gambaran *mutton fat* pada mata kiri



Gambar 2.4 Gambar kiri: vitiligo pada lengan kiri
Gambar kanan: alopecia dan poliosis

Berdasarkan gejala dan pemeriksaan oftalmologis pasien di diagnosis sebagai bilateral panuveitis e.c. *Vogt-Koyanagi-Harada disease* (tahap rekuren kronis eksaserbasi akut). Pasien ditatalaksana dengan injeksi triamsinolon asetonid 8 mg subkonjungtiva pada kedua mata, tetes mata prednisolon asetat 6 kali mata kanan kiri. Pasien dikonsulkan ke bagian imunologi anak untuk pemberian obat antimetabolit / siklofosfamid / anti TNF alpha. Pasien juga dikonsulkan ke bagian THT.

Pada tanggal 22 Juni 2017 pasien datang untuk kontrol dengan keluhan kedua mata masih buram. Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan visus mata kanan 0.1 dan visus dasar mata kiri 0.16. Pada pemeriksaan segmen anterior mata kanan sama dengan mata kiri didapatkan injeksi siliar minimal, *keratic precipitate* pada kornea, *flare* +1 dan sel +1 pada bilik mata depan, sinekia posterior, dan lensa keruh. Hasil pemeriksaan laboratorium lengkap dalam batas normal. Hasil jawaban konsultasi dengan spesialis anak bagian imunologi setuju dengan diagnosis *Vogt-Koyanagi-Harada probable*. Pasien mendapatkan terapi *azathioprine* 1x50 mg. Hasil jawaban konsultasi dengan bagian neurologi dan THT dalam batas normal. Dari hasil pemeriksaan pasien ditatalaksana dengan tetes mata prednisolon asetat 4 kali sehari mata kanan kiri. Pasien direncanakan untuk kontrol 2 minggu yang akan datang.

III. Diskusi

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease merupakan penyakit multisistemik yang jarang terjadi yang disebabkan oleh autoimun, dikarakteristikan sebagai panuveitis bilateral, kronis dengan keterlibatan sistem neurologi, auditori, dan integumentari. VKH banyak terjadi di beberapa ras tertentu, yaitu asia, asia india, hispanik, indian amerika, dan jarang terjadi pada populasi kulit putih dan sub sahara. VKH lebih sering terjadi pada wanita muda usia 20-50 tahun. Perbandingan pria dan wanita 1:2. VKH sangat jarang terjadi pada anak. Angka kejadian VKH pada anak usia 16 tahun kebawah dilaporkan sekitar 3% dari seluruh kasus VKH.^{4,5}

Etiologi dan patogenesis yang tepat masih belum diketahui, namun beberapa studi klinis dan bukti eksperimental menunjukkan adanya proses autoimun yang dimediasi

oleh sel limfosit T yang melawan antigen, berkaitan dengan seluruh sel melanosit pada seluruh sistem organ pada individu yang rentan secara genetik. Faktor predisposisi genetik yang menyebabkan patogenesis sistem imun yang abnormal yaitu HLA-DR4 pada ras Jepang dan HLA-DR1 atau HLA-DR4 pada ras hispanik.^{6,7}

Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKH) memiliki 4 tahapan penyakit, yaitu tahap prodromal, uveitis akut, konvalesen, dan rekuren kronis. Tahap prodromal ditandai dengan gejala seperti influenza, yaitu sakit kepala, mual, meningismus, gangguan pendengaran, tinitus, demam, dan nyeri pada daerah orbita. Tanda-tanda neurologis fokal dapat muncul, namun jarang terjadi, seperti hemiparesis, afasia, mielitis, dan ganglionitis. Pada pemeriksaan cairan serebrospinal didapatkan pleositosis limfositik dengan kadar glukosa yang normal.^{4,8}

Tahap uveitis akut diawali dengan timbulnya gejala penglihatan buram pada kedua mata, 1-2 hari setelah munculnya gejala sistem saraf pusat. Tanda yang muncul pada tahap ini diantaranya, bilateral uveitis anterior granulomatosa, vitritis, penebalan koroid posterior dengan elevasi lapisan peripapilari retinal koroidal, nervus optikus hiperemis dan edema, ablasio retina serosa multipel. Tanda lainnya yang dapat muncul diantaranya, ablasio retina serosa fokal, *keratic precipitate* dengan gambaran *mutton-fat*, nodul iris pada tepi pupil, peningkatan tekanan intraokular yang disebabkan pergeseran diafragma lensa-iris akibat edema badan siliar atau ablasio koroidal anular.^{4,8}

Tahap konvalesen terjadi beberapa minggu setelahnya. Tahap ini ditandai dengan resolusi ablasio retina eksudatif dan depigmentasi bertahap dari koroid yang akan menghasilkan diskolorasi merah oranye klasik atau *sunset-glow fundus*. Tanda lainnya yang dapat muncul yaitu perkembangan lesi kecil, bulat depigmentasi di fundus perifer inferior, depigmentasi juxtapapiler. *Sigiura sign* atau vitiligo perilimbal muncul 85% dari pasien ras Jepang, namun jarang terjadi pada ras kulit putih. Perubahan sistem integumentari terjadi pada 30% pasien, seperti vitiligo, alopesia, dan poliosis.^{4,8}

Tahap rekuren kronis ditandai dengan berulangnya uveitis anterior granulomatosa. Tanda-tanda yang dapat muncul diantaranya *keratic precipitate*, sinekia posterior, nodul iris, depigmentasi iris, dan atrofi stromal. Rekurensi segmen posterior jarang terjadi pada tahap ini. Gangguan visual sekuele dari inflamasi kronis berkembang pada tahap ini meliputi katarak subkapsular posterior, glaukoma, dan fibrosis subretinal.^{4,8}

Pasien ini berada pada tahapan penyakit rekuren kronis. Berdasarkan anamnesis didapatkan riwayat penyakit bilateral uveitis intermediate dengan bilateral optik neuritis 6 bulan yang lalu. Riwayat penyakit sekarang terjadi kekambuhan bilateral panuveitis granulomatosa disertai gejala auditori, yaitu tinitus dan integumentari, yaitu alopesia, poliosis, dan vitiligo. Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan injeksi siliar pada konjungtiva bulbi, *keratic precipitate* dengan gambaran *mutton fat* pada kornea, *flare* +4 dan sel +4 pada bilik mata depan, pupil bulat diameter 2 mm, sinekia posterior dan iris bombe, lensa keruh. Gangguan visual sekuele dari inflamasi kronis yang didapatkan pasien ini adalah katarak komplikata pada kedua mata.

International Nomenclature Comittee Revised Diagnostic Criteria membagi VKH menjadi 3 kategori, yaitu komplit, inkomplit, dan probable. VKH komplit memenuhi kriteria sebagai berikut, tidak ada riwayat trauma okuli atau operasi, tidak ada bukti klinis atau laboratorium yang menunjang penyakit sistemik atau okular lainnya. Penyakit okular bilateral meliputi manifestasi awal, diantaranya koroiditis difusa (cairan subretinal pada area fokal, ablasio subretinal serosa bulosa), temuan fundus pada angiografi fluoresein didapatkan perfusi koroidal fokal yang tertunda, kebocoran pinpoint, hiperfluoresein pada area fokal yang luas, pewarnaan dalam cairan subretina, pewarnaan nervus optikus. Temuan fundus pada ultrasonografi didapatkan penebalan koroidal difusa tanpa adanya skleritis posterior. Manifestasi lanjutan diantaranya adanya riwayat manifestasi awal, depigmentasi okular, yaitu *sunset glow fundus*, tanda *sigiura*, jaringan parut korioretinal berbentuk numular, pengelompokan dan atau migrasi RPE, uveitis kronis atau rekuren. Temuan neurologis atau auditori

diantaranya, meningismus, tinitus, pleositosis cairan serebrovaskular. Temuan integumentari diantaranya, alopesia, poliosis, vitiligo.^{2,4}

Vogt-Koyanagi-Harada disease inkomplit jika memenuhi kriteria okular yang telah dijelaskan di atas dan salah satu dari temuan neurologis atau auditori atau temuan integumentari. VKH probable jika memenuhi kriteria okular saja.^{2,4}

Pasien didiagnosis dengan bilateral panuveitis e.c. VKH inkomplit. Berdasarkan anamnesis tidak ada nya riwayat trauma ataupun operasi pada mata. Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan karakter panuveitis bilateral granulomatosa. Pada pemeriksaan penunjang laboratorium profil imunologi dalam batas normal, MRI orbita kepala dalam batas normal yang membuktikan bahwa tidak ada penyakit sistemik lainnya yang mendasari penyakit tersebut. Pada anamnesis didapatkan gejala tinitus yang merupakan temuan auditori dan pada pemeriksaan fisik didapatkan alopesia, poliosis, dan vitiligo yang merupakan temuan integumentari. Pasien ini tidak memiliki keluhan nyeri kepala hebat, kaku kuduk, lemah anggota gerak, mulut mencong atau gangguan pada gerak bola mata yang merupakan temuan neurologis.

Diagnosis VKH dapat ditentukan dari temuan klinis. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan diantaranya, *fundus fluorescein angiography*, *indocyanine green angiography*, *optical coherence tomography*, *fundus autofluorescence*, pungsi lumbal, dan ultrasonografi. Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan penunjang berupa foto fundus yang memberikan gambaran batas papil yang kabur dan hiperemis menunjang ke arah optik neuritis.^{1,4}

Diagnosis banding dari VKH meliputi, oftalmia simpatetik, sindrom efusi uvea, skleritis posterior, limfoma intraokular primer, infiltrasi limfoid uveal, sarkoidosis. Penyakit-penyakit ini dapat dibedakan dari VKH melalui anamnesis, riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan laboratorium.^{1,4}

Terapi yang diberikan pada fase akut yaitu predison 1 mg – 1.5 mg / kg BB / hari per oral atau 1 gram metilprednisolon / hari secara intravena selama 3 hari, kemudian dilanjutkan dengan metilprednisolon per oral yang dosisnya diturunkan perlahan selama 6-12 bulan untuk mencegah progresivitas penyakit dan rekurensi. Pasien yang

mengalami intoleransi terhadap kortikosteroid sistemik dapat diberikan kortikosteroid secara intravitreal. Pasien yang telah mendapat terapi kortikosteroid sistemik kemudian rekurensi dari inflamasi dapat dipertimbangkan untuk memberikan terapi obat-obat antimetabolit, diantaranya siklosporin, *azathioprine*, *mycophenolate mofetil*, *chlorambucil*, siklofosfamid, dan infliximab.⁹⁻¹¹

Pasien ini telah mendapatkan terapi metilprednisolon 4x250mg iv sebanyak 12 kali pemberian 6 bulan yang lalu dilanjutkan dengan metilprednisolon per oral yang dosisnya diturunkan perlahan. Namun pasien ini masuk ke dalam tahap rekuren kronis sehingga diberikan terapi obat antimetabolit, sesuai yang dianjurkan imunologit anak, yaitu *azathioprine*. *Azathioprine* merupakan obat antimetabolit yang bekerja dengan cara menghambat sintesis RNA, DNA, dan protein dari sel limfosit T dan B. Penggunaan *azathioprine* pada VKH masih sedikit dilaporkan dalam penelitian, namun Arcinue et al dan Kim et al melaporkan pemberian *azathioprine* memiliki efektifitas yang baik pada kasus VKH yang berat dan intoleransi terhadap terapi kortikosteroid. Efek samping dari *azathioprine* meliputi reaksi gastrointestinal, mual, muntah, diare, reaksi alergi, pankreatitis akut, hepatotoksik, dan yang paling berat supresi sumsum tulang. Pasien memerlukan evaluasi dan pemantauan klinis dan laboratorium berkala pada pemberian *azathioprine*, diantaranya pemeriksaan hitung darah lengkap dan fungsi hati.^{15,16}

Vogt-Koyanagi-Harada disease pada anak memiliki prognosis yang lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien dewasa. Hal ini terjadi karena VKH yang muncul pada usia yang lebih dini bersifat lebih agresif dan timbul sebagai manifestasi dan komplikasi yang lebih berat, yang akan menghasilkan prognosis visual yang buruk. Khalifah et al melaporkan kasus VKH pada anak intoleransi terhadap terapi kortikosteroid sistemik. Prognosis visual pada pasien ini dubia ad malam karena pasien telah berada dalam tahap rekuren kronis yang berat dan progresif yang sebelumnya tidak berespon terhadap terapi kortikosteroid sistemik.^{8,12}

IV. Kesimpulan

Vogt-Koyanagi-Harada disease pada anak sangat jarang terjadi sehingga menyebabkan kasus VKH pada anak terlambat terdiagnosis dan diterapi. Beberapa kasus VKH pada anak dilaporkan sudah berada pada penyakit tahap lanjutan dan mengalami komplikasi. Pemberian terapi pada kasus VKH pada anak masih merupakan sebuah tantangan yang cukup besar, terkait dengan intoleransi terhadap terapi lini pertama dari VKH yaitu kortikosteroid sistemik dan pertimbangan pemberian obat antimetabolit jangka panjang yang memiliki efek samping sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abeir B, Lightman S, Tomkins-Netzer Oren. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome-current perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:2345-61.
2. Setiabudiawan B, Karfiati F, Ghrahani R, Sapartini G, Sahril I. Vogt-Koyanagi-Harada disease in an 8-year-old boy. *Asia Pasific Allergy*. 2011;1:98-103.
3. Khalifa YM, BMR, and Acharya NR. Treatment of Pediatric Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome with Infliximab. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2010;18(3):218-22.
4. Ophthalmology AAo. Intraocular Inflammation and Uveitis. In: *Ophthalmology AAo*, editor. *Basic and Clinical Science Course*. 92016. p. 169-76.
5. Fang W YP. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Current Eye Research*. 2008;33:517-23.
6. Damico FM BF, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insight into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):413-20.
7. Elvis Ojaimi JL, Richard Stawell, Anton Van Heerden, Tim Godfrey, Ehud Zamir. Vogt-Koyanagi-Harada Disease, Diabetes Mellitus, and Psoriasis in a Child. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2012;20(1):56-8.
8. Nilufer Berker YO, Emel Soykan, Pinar Ozdal, and Seyhan Sonar Ozkan. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in Children: Report of a Case and Review of the Literature. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15:351-7.
9. Urzua CA, Guerrero J, Gatica H, Velasquez V, Goecke A. Evaluation of the Glucocorticoid Receptor as a Biomarker of Treatment Response in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Invest Ophthalmol*. 2017;58:974-80
10. Park UC, Cho IH, Lee EK, Yu HG. The effect on choroidal changes of the route of systemic corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016:1-9
11. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, et al. Early post-treatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. 2017. *PLoS ONE* 12(2):1-11
12. Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, Kozak I, Harbi MB, Rushood AA, et al. Clinical Outcomes of Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Over 12 Years at a Tertiary Center. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2015:1-9
13. Yoshida A, Tominaga S, Kawashima H. Juvenile Vogt-Koyanagi Harada Disease in Which Good Visual Prognosis Was Derived from Swift and Definitive Diagnosis. *Hindawi Publishing Corporation*. 2016:1-3
14. Hernandez C, LePoole C, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in a 6-Year-Old Hispanic Boy. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(2):191-4
15. Arcinue CA, Radwan A, Lebanon MO, Foster CS. Comparison of Two Different Combination Immunosuppressive Therapies in the Treatment of Vogt-Koyonagi-Harada Syndrome. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2013;21(1):32-7

16. Kim SJ, Yu HG. The Use of Low-Dose Azathioprine in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15:381-7