

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: Revisão de Literatura

Vogt-Koyanagi-Harada's Disease: Literature Review

Stephanie Gonçalves Carneiro*, **Dorivaldo Lopes da Silva****, **Angélica Cristina Pezzin Palbeta*****,
Francisco Xavier Palbeta Neto****, **Cláudio Tobias Acatauassú Nunes*******, **Thaís Oliveira Ferreira*******,
Talita Valleska de Campos Pereira*****, **Viviane Cristina dos Santos Monteiro*******.

* Aluna do 5º ano do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Monitora da Disciplina de Oftalmologia.

** Aluno do 5º ano do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Monitor da Disciplina de Otorrinolaringologia.

*** Professora Assistente de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará. Mestre em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutorado em Neurociências pela Universidade Federal do Pará.

**** Professor Assistente de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará e da Universidade Federal do Pará. Mestre em ORL pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutorado em Neurociências pela Universidade Federal do Pará.

***** Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de ORL da Universidade do Estado do Pará. Professor Visitante de ORL da Universidade Federal do Pará. Mestre e Doutor em ORL pela UNIFESP.

***** Aluna do 3º ano do Curso de Medicina. Universidade do Estado do Pará.

Instituição: Universidade do Estado do Pará - UEPA.
Belém / PA - Brasil.

Endereço para correspondência: Stephanie Gonçalves Carneiro – Travessa Rui Barbosa 619 – Apto. 1301 – Belém / PA – Brasil – CEP: 66053-260 – Telefone: (+55 91) 3242-7178 / 8123-1638 – E-mail: stephanielcarneiro@terra.com.br

Artigo recebido em 1 de dezembro de 2007. Artigo aceito em 16 de março de 2008.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada é uma doença rara que atinge tecidos contendo melanócitos como nos olhos, sistema nervoso central, pele e ouvido interno. Apresenta predominância nos asiáticos, indianos e latino-americanos e no sexo feminino.

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfatizando a sua etiopatogenia bem como as manifestações clínicas otorrinolaringológicas através dos bancos de dados on line Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO.

Revisão de Literatura: A etiologia é incerta, mas há indícios de processo auto-imune contra antígenos na superfície dos melanócitos determinando uma resposta inflamatória imune com predomínio de linfócitos T. O alelo HLA-DRB1*0405 é o mais associado à doença. As manifestações clínicas são divididas em quatro estágios: prodromático, uveítico, crônico e de recorrência. As manifestações otorrinolaringológicas se desenvolvem na fase uveítica. Há hipoacusia do tipo neurosensorial bilateral e rapidamente progressiva associada a zumbidos. O comprometimento do componente vestibular leva a vertigem, nistagmo horizontal e alteração do reflexo óculo-vestibular. As manifestações otorrinolaringológicas não têm influência na incidência de recorrências ou nas complicações e têm um bom prognóstico com a realização do tratamento. O diagnóstico desta síndrome é dado através de critérios diagnósticos, mas provas audiológicas podem auxiliá-lo. O tratamento é feito com corticoesteróides.

Comentários Finais: O mais importante para o prognóstico é iniciar tratamento imediato. A raridade dessa síndrome faz de seu diagnóstico um desafio e a presença dos quadros clínicos de surdez, zumbido e tontura devem levar a considerar este diagnóstico.

Palavras-chave: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveomeningoencefalite, hipoacusia, uveíte, irite.

SUMMARY

Introduction: Vogt-Koyanagi-Harada's disease is a rare syndrome that affects tissues with melanocytes like eyes, central nervous system, skin and inner ear. It affects primarily Asians, Indians and Latin Americans and also women.

Objective: To review in the literature the several aspects of Vogt-Koyanagi-Harada's disease focusing on its cause and also to study its otolaryngology aspects through online databases Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO.

Literature Review: This exact cause remains unknown, but there are evidences of an autoimmune process against an antigenic component on the melanocyte configuring an inflammatory T-cell-mediated immune response. The HLA-DRB1*0405 allele is the one that is most associated to the disease. The clinic manifestations are divided in four: prodromal, uveitic, chronic and recurrence stages. The otolaryngology's aspects occur at the uveitic stage. Hearing loss is sensorineural bilateral and quickly progressive and could be associated with tinnitus. The vestibular component is less affected with vertigo, nystagmus and abnormal vestibular reflex. The otolaryngology's manifestations do not influence the recurrences or complications and they also have great prognosis with the treatment established. The diagnosis of this syndrome is based on clinical criteria, but audiological test could help. The therapy is corticosteroid-based.

Final Comments: The most important factor for prognosis is the immediately treatment. The rarity of this syndrome makes its diagnosis a challenge and the presence of deafness, tinnitus and vertigo must consider its diagnosis.

Keywords: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, uveomeningoencephalitic syndrome, hearing loss, uveitis, iritis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ou Síndrome Uveomeningoencefálica é uma doença multisistêmica rara com a particularidade de atingir órgãos ou tecidos contendo melanócitos como os olhos, meninges, sistema nervoso central, pele, membranas mucosas e ouvido interno (cóclea e aparelho vestibular) (1).

A doença é relatada desde o século IX, onde o médico árabe ALI IBN ISA fez o primeiro registro de uma inflamação ocular acompanhada de despigmentação ciliar (2).

No decorrer dos séculos, cientistas como SCHENKL (1873), VOGT (1906), HARADA (1926), KOYANAGI (1929) entre outros fizeram relatos independentes de vários pacientes com quadros de uveítes associadas a surdez, vitiligo e alopecia. Na primeira metade do século XX, as doenças anteriormente descritas foram unificadas numa enfermidade única a qual foi dada o epônimo de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (2,3,4,5).

Apresenta predominância em indivíduos de origem asiática, indiana e latino-americana, bem como em indivíduos com pigmentação de pele escura como miscigenados e negros, tendo maior proporção no sexo feminino (2:1). O início do acometimento em geral se dá entre a segunda e quarta década de vida, podendo ocorrer em qualquer idade. Contudo, o acometimento na faixa pediátrica está associado a uma evolução mais agressiva (3,6).

Motivou-nos ao estudo mais profundo da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada a atuação interdisciplinar presente no dia-a-dia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza - Universidade Federal do Pará e da Universidade do Estado do Pará abrangendo as áreas de Otorrinolaringologia, Oftalmologia, Neurologia e Dermatologia. Justifica-se a realização deste trabalho pela necessidade de alertar os profissionais de saúde para a ocorrência desta síndrome, pouco freqüente, cujo diagnóstico incorreto e o erro terapêutico podem cursar com complicações.

O objetivo deste é realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfatizando a sua etiopatogenia bem como as manifestações clínicas otorrinolaringológicas.

MÉTODO

A pesquisa através de bancos de dados *on line* forneceu as informações e artigos para confecção desta revisão bibliográfica, podendo estes ser acessados a qual-

quer tempo para pesquisa e atualização, já que são renovados conforme é produzida a literatura científica.

Foram consultadas as bases de dados Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, aplicando-se à pesquisa os termos *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada* e *síndrome uveomeningoencefálica* para artigos publicados entre aos anos de 1997 e 2007, além da literatura já consagrada em relação ao assunto.

Etiopatogenia

A etiologia da VKH ainda é incerta, mas há indícios de um processo auto-imune contra antígenos na superfície dos melanócitos. Há associação com outras doenças auto-ímunes tal como Tireoidite de Hashimoto e artrite reumatóide (7,8,9,10).

Há associação da síndrome com complexos maiores de histocompatibilidade da classe II - MHC classe II, de subtipo mais envolvido o DR4, e com o alelo HLA-DRB1*0405 considerado o mais expressivo e predominante nos casos brasileiros (11,12).

A presença desse alelo determina o reconhecimento pelos linfócitos T de peptídeos derivados da tirosinase e outras proteínas da família da tirosinase que estão presentes nos melanócitos, determinando assim uma resposta inflamatória imune celular com predomínio de linfócitos T helper 1 (13).

Não se sabe se tal processo é idiopático ou desencadeado por algum gatilho, tal como infecções (14). Há indícios de que seja por uma infecção, provavelmente viral, pois o vírus Epstein-Barr foi isolado em pacientes portadores da síndrome. Todavia esta associação necessita ser melhor estabelecida (15,16).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da Síndrome de VKH podem ser divididas em quatro estágios clínicos: prodrômico, uveítico, crônico e de recorrência (17).

Na fase prodrômica, os pacientes podem apresentar cefaléia, febre baixa, fotofobia, meningismo, fraqueza muscular generalizada, hemiparesia, disartria e afasia. Pode haver ainda pleocitose linfocítica, aumento de pressão e de proteína na análise líquórica. Os pacientes podem referir uma hipersensibilidade cutânea e nos cabelos. A duração de alguns dias, entretanto alguns pacientes podem não apresentar os sintomas dessa fase ou manifestar sinais atípicos como neurite óptica e paralisia de nervo periférico (1,2,18).



Figura 1. Máculas acrômicas nos supercílios (poliose) - Reproduzido de: Brito AE; Zagui RB; Rivitti EA; Nico MM. Você conhece esta síndrome? An Bras Dermatol. 2005; 80(3):297-8.



Figura 2. Uveíte anterior - precipitados ceráticos - Reproduzido de: Brito AE; Zagui RB; Rivitti EA; Nico MM. Você conhece esta síndrome? An Bras Dermatol. 2005; 80(3):297-8.

O quadro evolui para a fase uveítica com sintomas oculares constituídos por fotofobia, hiperemia conjuntival, redução da acuidade visual ou borramento visual e dor ocular. Esta fase pode durar de semanas a meses e comumente é a responsável pela procura de atendimento médico. Clinicamente, há uveíte posterior bilateral associado a edema retiniano, hiperemia e edema de disco óptico com eventual descolamento de retina (18). Frequentemente há acometimento da câmara anterior ocular com precipitados ceráticos em sebos de carneiro e nódulos irianos. A pressão intra-ocular pode estar elevada (2). Nesta fase em uma parcela dos pacientes são encontradas manifestações otorrinolaringológicas (19).

Já na fase crônica, de duração de meses a anos, o que chama atenção para o diagnóstico da síndrome além do quadro oftalmológico são as manifestações dermatológicas caracterizadas por poliose de cílios, sobrancelhas e cabelos, além da presença de vitiligo simétrico em face (1,2,18).

A fase de recorrências é marcada por panuveíte recorrente granulomatosa associada a presença de complicações como catarata e glaucoma (20).

O diagnóstico na fase crônica e de recorrência é difícil, principalmente se o paciente não relatar a presença dos sinais prodrômicos do quadro (21).

Manifestações Otorrinolaringológicas

As manifestações otorrinolaringológicas da síndrome são caracterizadas pelo comprometimento de ouvido in-

terno, cóclea e aparelho vestibular. Podem estar presente em 75% dos casos da doença. São sintomas de origem central se desenvolvem simultaneamente aos achados da fase uveítica (22).

A base fisiopatológica dos sintomas otorrinolaringológicos está inflamação e na perda dos melanócitos que são essenciais para o perfeito funcionamento do ouvido interno. Está implicada também a produção de anticorpos específicos contra proteínas da orelha interna (23, 24).

O nervo vestibulo-coclear é - assim como o segundo par de nervo craniano - um dos principais envolvidos na síndrome, levando a hipoacusia do tipo neurosensorial, sendo incluída entre as causas neurológicas periféricas de súbita perda auditiva neurosensorial (2). São consideradas as perdas neurosensoriais súbitas as de 30 dB ou mais, em 3 frequências audiométricas contíguas, instaladas em prazo de até três dias. Não são percebidas alterações timpânicas que poderiam sugerir um componente de condução na perda auditiva (25).

A hipoacusia habitualmente é bilateral, rapidamente progressiva, com prejuízo da capacidade de entender palavras e prejuízo para sons agudos ou todos os sons. O tipo de evolução da alteração auditiva é característico de uma hipoacusia de causa auto-imune. Há presença de zumbidos acompanhando o quadro em 50% dos casos (26,27).

O comprometimento do componente vestibular é menos freqüente levando a vertigem e outras tonturas, presença de nistagmo horizontal e alteração do reflexo óculo-vestibular, não ocorrendo nistagmo na posição pri-

mária do olhar. A falta de sintomas auditivos associado ao nistagmo fala contra a síndrome e impõe a investigação de causas centrais para o comprometimento vestibular (28).

Kimura e cols., em um estudo com 20 pacientes portadores da síndrome, demonstraram alterações clínicas e laboratoriais na orelha interna de todos os pacientes, evidenciando assim o importante comprometimento otoneurológico (24).

A presença de manifestações otorrinolaringológicas não tem influência na incidência de recorrências ou na evolução com complicações. Essas manifestações têm um bom prognóstico quando há remissão do quadro por realização adequada do tratamento (30).

Diagnóstico

O diagnóstico desta síndrome é dado pela constelação de sinais e sintomas através dos critérios diagnósticos. Não há testes específicos para sua confirmação (1).

Em 1978, a Sociedade Americana de Uveíte recomendou os primeiros critérios para o diagnóstico provável dessa síndrome (2), e em 1999 foi organizado o 1º Workshop Internacional em Síndrome de VKH para revisão e melhoria dos critérios. Estes levam em conta a natureza multisistêmica da doença com a inclusão de quadros oftalmológicos tanto na fase inicial quanto na tardia da doença. Introduziu-se, então, o conceito de síndrome completa, incompleta ou provável conforme a quantidade de sinais presentes (4).

Como critérios da doença, têm-se: (1) a ausência de história de trauma ocular penetrante ou cirurgia precedendo o início da uveíte; (2) ausência de história clínica ou laboratorial de outra doença ocular; (3) envolvimento ocular bilateral; (4) presença de achados neurológicos/auditivos (que já podem ter desaparecido no momento da apresentação clínica) ou; (5) achados Dermatológicos, sendo que estes nunca devem preceder a doença ocular ou as manifestações neurológicas (4,31).

Os pacientes portadores da forma completa da síndrome devem apresentar todos os critérios clínicos devidamente preenchidos. Já os pacientes portadores da forma incompleta apresentam o acometimento ocular preenchendo os três primeiros critérios associados a presença de alterações neurológicas e auditivas ou alterações cutâneas (32).

A síndrome é considerada provável quando apresenta apenas os critérios oftalmológicos. Não deve ser utilizada a terminologia síndrome de VKH atípica (4).

Os pacientes com perda auditiva, zumbido, tonturas e manifestações associadas devem ser, obrigatoriamente, submetidos a testes para a avaliação da audição e do equilíbrio corporal. A seleção dos testes a serem realizados depende da história clínica dos doentes. As provas audiológicas podem ajudar no diagnóstico pelo acometimento em grande parte dos pacientes (28).

Por se tratar de uma doença de etiologia provável auto-imune é necessário a realização de exames como hemossedimentação, hemograma, mucoproteínas, fator reumatóide, imunocomplexos circulantes, anticorpos antinucleares, anticorpo anticolágeno tipo II, complemento total e frações para avaliação da atividade inflamatória, assim com a investigação de outras desordens associadas (7, 8).

Deve-se avaliar a intolerância a glicose, pois pode estar presente em 55% dos pacientes (33).

Diagnóstico Diferencial

Diante de casos em que sinais e sintomas oculares graves se associam com manifestações neurológicas, auditivas e doença dermatológica, um amplo diagnóstico diferencial deve ser listado. Afastadas as hipóteses de doenças reumatológicas, neoplásicas e infecciosas em uma paciente imunocompetente, a síndrome de VKH deve ser considerada (1, 34).

Dentre as doenças inflamatórias estão presentes, como diagnóstico diferencial o Lupus Eritematoso Sistêmico, a Sarcoidose e a Doença de Behçet. Faz-se diagnóstico diferencial com certas doenças infecciosas a exemplo da Sífilis, Tuberculose, Herpes, Infecções fúngicas, Toxoplasmose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (1, 34).

Doenças Oftalmológicas e do Sistema Nervoso Central também entram como diagnóstico diferencial, as quais se incluem a Oftalmia Simpática, Epiteliopatia Multifocal Aguda Posterior e Descolamento Múltiplos de Retina Secundários a Hipertensão Arterial Sistêmica (1, 32).

O comprometimento otorrinolaringológico deve ser feito com neuronite vestibular, doença de Lyme e Síndrome de Cogan (35).

Tratamento

O tratamento deve ser precoce e intenso, pois o diagnóstico rápido da doença é de vital importância. Após a melhora da sintomatologia, o desmame deve ser lento em 3 a 6 meses, e deve ser mantido por 1 ano em caso de recidivas (36).

O objetivo do tratamento é a supressão da inflamação nos tecidos alvos da doença com utilização de doses imunossupressoras de corticosteróide. O esquema preconizado pode ser oral (prednisona 1-2 mg/kg/dia) ou em pulsoterapia (metilprednisolona 1g/dia por 3 a 5 dias) (1). A pulsoterapia com o uso de medicação endovenosa, tem sido a terapia de escolha para a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (18, 32).

Outros corticóides podem ser utilizados (em caso de suspeita de disfunção hepática e teste de estimulação linfocitária anormal), dentre eles estão a Dexametasona em uma dose de 20 mg/dia ou a Betametasona em uma dose de 30 mg/dia com probabilidade de boa resposta terapêutica (36, 37).

Nos pacientes com pouca ou nenhuma resposta pode ser usada Imunoglobulina humana IV ou imunossupressores como ciclosporina (o mais utilizado), azatioprina, ciclofosfamida ou metotrexate com duração mínima de 1 ano (38).

A adequada orientação terapêutica em otoneurologia depende essencialmente da precisão do diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. Uma múltipla abordagem terapêutica é a melhor atitude em relação à vertigem e outras tonturas de origem vestibular. A abordagem com corticoterapia leva a regressão dos sintomas (15).

Atualmente, estudos estão sendo desenvolvidos para avaliar a utilização de Adalimumab, uma droga com ação anti-Fator de necrose tumoral (anti-TNF) na síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (39).

Prognóstico

O mais importante para o bom prognóstico é o iniciar tratamento imediato com altas doses de drogas antiinflamatórias para controlar a inflamação (40). A função auditiva é na maioria das vezes recuperada, enquanto que as lesões dermatológicas tendem a ser permanentes (15).

Já o prognóstico visual dos pacientes é reservado, relacionado principalmente ao desenvolvimento de glaucoma e membrana neovascular subretiniana na fase crônica. A acuidade visual final melhor do que 20/40 ocorre em apenas 30% dos casos, tratando-se, portanto, de importante causa de cegueira (37).

COMENTÁRIOS FINAIS

A raridade da Síndrome de VHK faz de seu diagnóstico um desafio (1), mas a precocidade é fundamental. O

diagnóstico dos quadros clínicos de surdez, zumbido, tontura devem sempre considerar a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. A presença de alterações oftalmológicas, otorrinolaringológicas, neurológicas e dermatológicas requer uma equipe médica interdisciplinar, com a participação ativa dos especialistas em diferentes campos da medicina ou áreas afins para o manejo da terapia e da evolução clínica, a fim de se melhorar o prognóstico deste paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matiello M, Carvalho HC, Alvarenga H, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Cad Bras Méd.* 2004, 17:50-8.
2. Moorthy R, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995, 39(4):265-92.
3. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998, 76:723-6.
4. Read RW, Holland GN, Rao NA. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001, 131(5):647-52.
5. Belfort R, Nishi M, Hayashi S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease in Brazil. *Jpn J Ophthalmol.* 1988, 32(3):344-7.
6. Mondkar SV, Biswas J, Ganesh SK. Analysis of 87 Cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2000, 44:296-301.
7. Wiesli P, Bernauer W, Furrer J. Headache and bilateral visual loss in a young hypothyroid Indian man. *J Endocrinol Invest.* 1999, 22:141-3.
8. Shinzato M, Yamamoto J, Hirata CE, et al. Eye disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 1999, 75:676-7.
9. Ishikawa A, Shiono T, Uchida S. Vogt-Koyanagi-Harada disease in identical twins. *Retina.* 1994, 14:435-7.
10. Zaoutis LB, Rose CD, McKay CP. Intrafamilial occurrence of tubulointerstitial nephritis with uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Rheumatol.* 1999, 26:2496-8.
11. Levinson RD, See RF, Rajalingam R, et al. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Southern California. *Hum Immunol.* 2004, 65(12):1477-82.

12. Yamamoto JH, Damico FM, Cunha-Neto E, et al. Update on autoimmune mechanisms and pathogenesis in Vogt-Koyanagi-Harada disease, a model of an autoimmune uveitis: From laboratory to reality. *Módulo Temático e Simpósio Imunologia da cornea*. Universidade de São Paulo. São Paulo: 2005.
13. Gocho K, Kondo I, Yamaki K, et al. Identification of specific antigen for Vogt-Koyanagi-Harada disease: lymphocyte reactivity against the tyrosinase family proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40:204.
14. Lindley DM, Boosinger TR, Cox NR. Ocular histopathology of Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome in an Akita dog. *Vet Pathol*. 1990, 27:294-6.
15. Lucena DR, Paula JS, Silva GCM, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada incompleta associada a HLA DRB1*01 em criança de quatro anos de idade: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2007, 70(2):340-2.
16. Minoda H, Sakai J, Sugiura M, et al. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1999, 103:289-96.
17. Inomata H. Vogt-Koyanagi-Harada disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 12ª ed. São Paulo: Ed. Elsevier Science Pub; 1989.
18. Read RW, Rao NA, Cunningham ET. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Current Opin in Ophthalmol*. 2000, 11:437-42.
19. Werneck ALC, Gurgel LCA, Mello L. Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory. *Arq Neuro Psiquiatr*. 2003, 61(4):1018-22.
20. Read RW, Rechodouni AK, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2000.
21. Suzuki S. Quantitative evaluation of 'sunset glow' fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999, 43:327-33.
22. Walton RC. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Disponível em: <http://www.emedicine.com/oph/topic459.htm>. Acessado em: 17 de novembro de 2007.
23. Ganança MM, Caovilla HH, Munhoz MSL, et al. Alterações da audição e do equilíbrio corporal no idoso - Como Diagnosticar e Tratar. Disponível em <http://www.jonas.com.br/informacao.php?info=Idoso&lg=pt>. Acessado em 19 de novembro de 2007.
24. Kimura H, Ohashi N, Aso S, et al. Clinical study of the role of melanocytes in the inner ear of patients with Haradas disease. *ORL J Otolaryngol Relat Spec*. 1996, 58(4):233-7.
25. Amsallem P, Andrieu JG, Dehesdin D. Deafness and autoimmunity. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1985, 102(5):345-50.
26. Brito AE, Zagui RB, Rivitti EA, et al. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol*. 2005, 80(3):297-8.
27. Ohno S, Minakawas R, Matsuda H. Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Haradas disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1988, 32:334-343.
28. Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA, et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope*. 2006, 116(10):1873-6.
29. Bezerra HL, Santos LP, Carvalho AM, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: revisão de 89 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 1998, 61(3):331-4.
30. Sheu SJ, Kou HK, Chen JF. Original Article Prognostic Factors for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *J Chin Med Assoc*. 2003, 66:148-54.
31. Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *Int Ophthalmol*. 2007, 27(2-3):195-9.
32. Sheu SJ. Update on uveomeningoencephalitides. *Current Opinion in Neurology*. 2005, 18:323-329.
33. Yawata N, Nakamura S, Kijima M, et al. High incidence of glucose intolerance in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 1999, 83:39-42.
34. Alaoui FZ, Benamour S, El Kabli H, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Eight cases. *Rev Med Interne*. 2007, 28(4):250-4.
35. Aumond MD, Leonhardt FD, Abreu CEC, et al. Síndrome de Cogan: apresentação de caso e diagnóstico diferencial. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2000, 68(3).
36. Lopis MD, Navea A, Peris C, et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Actualización. Disponível em <http://www.oftalmo.com/studium/studium2004/stud04-3/04c-03.htm>. Acessado em 19 de novembro de 2007.
37. Andrade REA, Muccioli C, Farah ME. Injeção intravítrea de acetato de triancinolona no tratamento da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Arq Bras Oftalmol*. 2004, 67(3):4001-6.

38. Berker N, Ozdamar Y, Soykan E, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children: report of a case and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007, 15(4):351-7.
39. Diaz ML, Amselem L, Romero FJ, et al. Adalimumab therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007, 82(3):131-2.
40. Chan CC, Roberge FG, Whitcup SM, et al. 32 Cases of Sympathetic ophthalmia. *Arch Ophthalmol.* 1995, 113:597-600.