

Das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom - Eine seltene Nebenwirkung unter Immuncheckpointinhibitorthherapie

Ann-Christine Glaser¹, Rafael Grajewski², Kira Hlimer², Nicole Kreuzberg¹ und Cindy Franklin¹

¹Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, und CIO Aachen, Bonn, Köln, Düsseldorf (ABCD), Standort Köln

²Klinik für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln

Hintergrund:

Das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (VKHD) ist eine seltene, gefährliche Multisystemerkrankung, die auf einer T-Zell-vermittelten Autoimmunreaktion gegen Melanozyten beruht und sich klinisch mit einer ausgeprägten beidseitigen Uveitis präsentiert, häufig begleitet von Poliose und Vitiligo, seltener auch Dysakusis und Meningitis. Das Auftreten wird begünstigt durch genetische Prädisposition, weitere autoimmune (AI) Vorerkrankungen und durchgemachte (virale) Infekte. Das VKHD kann auch als seltene Nebenwirkung unter Immuncheckpointinhibitorthherapie (ICI) auftreten.

Das Syndrom wird entsprechend der Symptome in 3 verschiedene Subgruppen eingeteilt, wobei die typische ophthalmologische Komponente zwingend erfüllt sein muss.

Revised Diagnostic Criteria by the International Nomenclature Committee, 2001:

- **Ausgeprägte bilaterale granulomatöse Uveitis** mit exsudativer Amotio Retinae
- **Ggfs. zusätzlich Vitiligo, Poliosis, Alopezie, Vertigo, Dysakusis, Tinnitus, Meningitis, Kopfschmerz, Verwirrung, Pleozytose im Liquor**

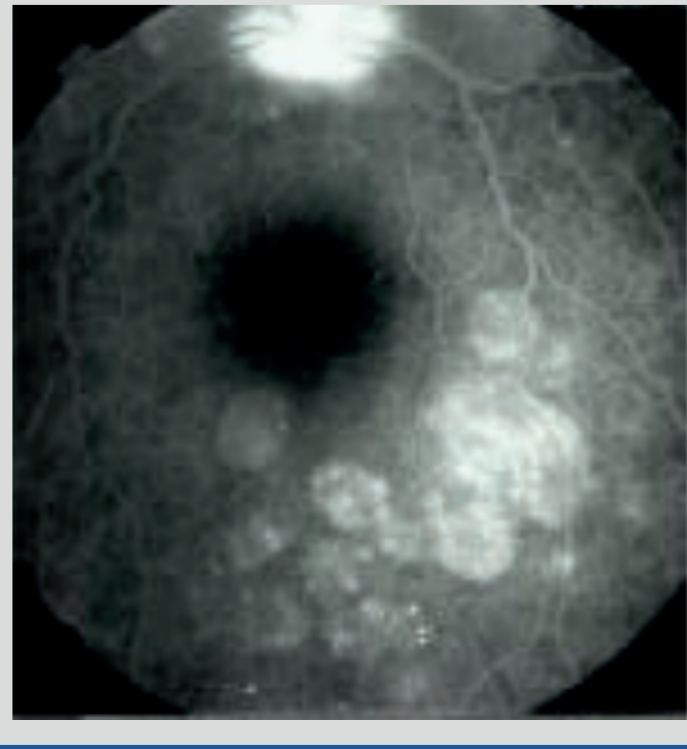
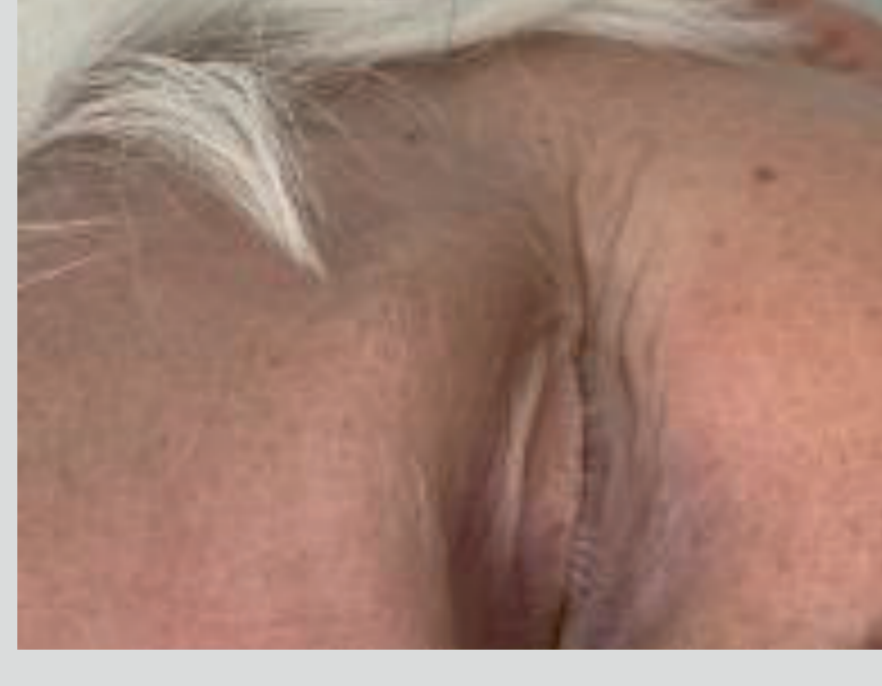


Abb. 1) FAG: retinale Vaskulitis

1. **Komplettes VKHD** zusätzlich zur Uveitis **neurologische, auditorische und dermatologische** Kriterien
 2. **Inkomplettes VKHD** zusätzlich zur Uveitis **dermatologische oder neurologische + auditorische** Kriterien
 3. **Wahrscheinliches VKHD** keine zusätzlichen Kriterien, einzig klassischer ophthalmologischer Befund
- Ausschlusskriterien stellen vorherige okuläre Traumata/ Operationen, andere okuläre Erkrankungen (Behçet, Syphilis, TBC, etc.) oder ein nur unilateraler Befall dar.

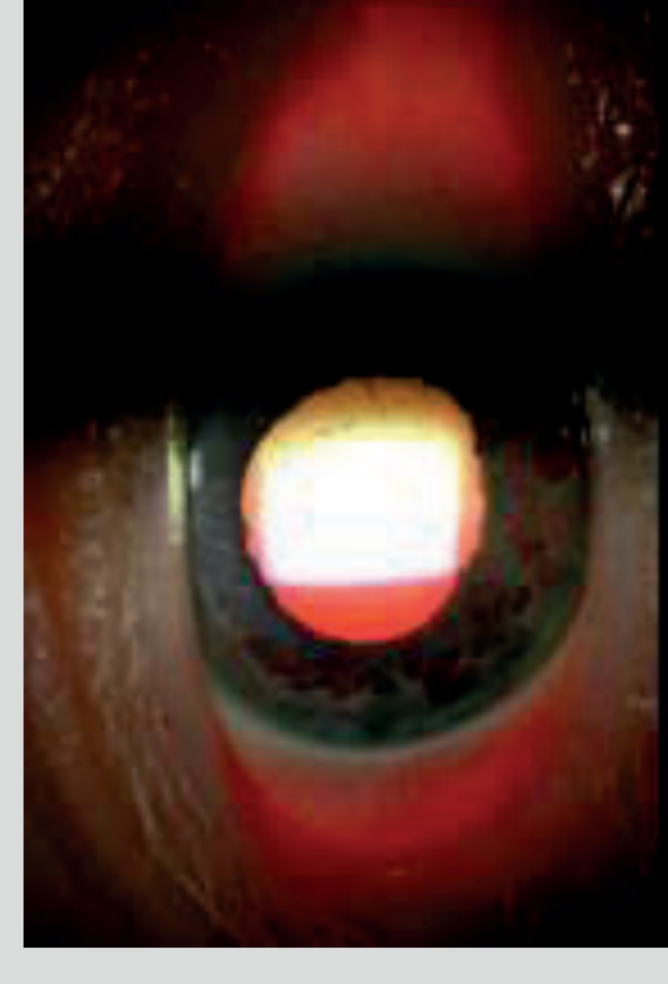
Eine rasche und aggressive Therapie mit hochdosierter systemischer Stereoidgabe ist essentiell um die Sehkraft wiederherzustellen und Langzeitkomplikationen wie Katarakt, Glaukom, subretinale Fibrose und choroidale Neovaskularisationen vorzubeugen. Auch mögliche auditorische und neurologische Symptome zeigen sich unter adäquater Therapie meist reversibel. Vitiligo und Poliose bleiben lebenslang bestehen. Die Hochdosiskortisontherapie sollte über mindestens 3 Monate langsam reduziert werden. Eine additive okuläre Lokalthherapie sowie der Einsatz steroidsparender Immunsuppressiva scheint zusätzlich das Outcome zu verbessern sowie das Risiko für einen chronisch rezidivierenden Verlauf zu reduzieren.

Patientenfall:



Ausgeprägte Poliose von Kopfhaar, Wimpern, Brauen sowie teilweiser Haarverlust

Wir berichten über eine 60-jährige Patientin mit 2,34 mm messendem nodulären Melanom plantar, BRAF Wildtyp, die im Verlauf subkutane, lymphonodale und intramammäre Metastasen entwickelte. Nach langjähriger ICI Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab zeigte sich bildmorphologisch eine komplette Remission, sodass wir eine Therapiepause einleiteten. 6 Monate später zeigten sich im CT verdächtige lymphonodale und peritoneale Infiltrate, histologisch konnte eine Peritonealkarzinose gesichert werden. Wir induzierten eine erneute ICI Therapie mit Pembrolizumab alle 6 Wochen. Eine Woche nach der zweiten Gabe trat ein ausgeprägter beidseitiger Visusverlust auf. Sklera und Iris zeigten in der Spaltlampenuntersuchung eine vermehrte Durchsichtigkeit. Zudem waren an der Linse und Hornhaut pathologische Pigmentablagerungen sichtbar.



Spaltlampe: die orange-farbenen durchscheinenden Stellen an Sklera und Iris sind normalerweise nicht sichtbar und reflektieren den Pigmentverlust (links), Pigmentpräzipitate auf der Linse (rechts)

Zusammenfassend wurde eine fulminante beidseitige Pan-Uveitis mit sekundärem Makulaödem, Hypotonnie, Papillenschwellung und retinaler Vaskulitis diagnostiziert. Hinweise auf eine Dysakusis oder ausgeprägte Meningitis gab es nicht. Bei ebenfalls vorliegender Poliose und Vitiligo erfolgte die Diagnose eines inkompletten VKHD. Wir initiierten eine intravenöse (i.v.) Kortisontherapie mit 1000 mg Methylprednisolon täglich über 5 Tage. Daneben erhielt die Patientin steroidhaltige Augentropfen und Mydriatika. Bei langsamer Regredienz des okulären Befundes konnten wir die Prednisolondosis auf 100 mg i.v. täglich reduzieren. Nach Empfehlung des interdisziplinären iTox-Boards leiteten wir eine zusätzliche Therapie mit Adalimumab 80 mg s.c. ein. Ambulant erfolgte eine weitere Steroidreduktion. Aktuell erhält die Patientin eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prednisolon per os täglich sowie Adalimumab 40 mg s.c. alle zwei Wochen bei vollständiger Rekonvaleszenz des Visus.

Im ersten Re-Staging nach den zwei Pembrolizumabgaben zeigte sich eine partielle Remission mit bildmorphologisch nahezu vollständiger Regredienz der Peritonealkarzinose. Dieser radiologische Befund zeigt sich auch während der aktuellen Therapiepause bis zum letzten Staging weiterhin konstant.



Links: CT Thorax/Abdomen 08.11.2022, vor Einleitung Pembrolizumab: suspekte progrediente Lymphknoten (LKs) links axillär, neue suspekte Läsion an Lebersegment VIII angränzend, deutlich vergrößerte LKs an Milz, Magen, Colon und ventrolateraler Bauchwand. Die mehreren neu aufgetretenen mesenterialen Raumforderungen hochgradig verdächtig auf Peritonealkarzinose
Rechts: CT Thorax/Abdomen 23.02.2023, nach 2 Gaben Pembrolizumab: regrediente LKs links axillär, Leberläsion nicht mehr abzugrenzen, deutlich regrediente peritoneale Läsionen im linken Oberbauch



Diskussion und Fazit:

Bei einem VKHD ist die rasche Einleitung einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie maßgeblich entscheidend, um eine Chronifizierung mit sekundärem Glaukom oder Katarakt sowie Visusverlust zu vermeiden. Für die Diagnosestellung sowie Therapie hat die interdisziplinäre Zusammenarbeit (insbesondere mit den Ophthalmologen) beim VKHD einen besonders bedeutsamen Stellenwert.

In der Literatur wurden bisher 15 Fälle mit einem VKHD unter ICI beschrieben, darunter zwei Fälle unter Pembrolizumab. In 13 dieser Fälle erfolgte eine Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden. Neben unserem Fall erhielt lediglich ein Patient zusätzlich steroidsparende Substanzen (Infliximab, Vedolizumab). Bei 14/15 Fällen kam es zu einer kompletten Rückbildung der VKHD mit uneingeschränktem Visus. 13/15 Patienten zeigten ein Therapieansprechen.

Fazit: Ein VKHD unter ICI ist prognostisch günstig, wenn es frühzeitig erkannt und rasch mit hochdosierten Immunsuppressiva behandelt wird. Die VKHD als seltene aber ausgeprägte Nebenwirkung scheint mit einem deutlichen Therapieansprechen zu korrelieren.

Neue therapeutische Verfahren beim Melanom in Aussicht?

Immunologische Analysen von Lymphozyten im Liquor bei VKHD Patienten und Untersuchungen von uvealen Melanozyten zeigen, dass Uveapigment die Lymphozytenkulturen von VKH-Erkrankten stimulieren kann. Lymphozyten aus peripherem Blut und Liquor dieser Patienten können *in vitro* Zytotoxizität gegen allogene Melanomzellen zeigen. [1]