

Un simulador de hipertensión gestacional: embarazo y enfermedad de Vogt Koyanagi Harada

A gestational hypertension simulator; pregnancy and illness of Vogt Koyanagi Harada.

Sergio Rosales Ortiz,^{1,4} María Fernanda Mata Álvarez,² Ned Merari Dávila Ávila,³ Alejandra Vega León,¹ Olivia Camacho Bustillo⁴

¹ Ginecobstetra, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castela Ayala (IMSS), Ciudad de México.

² Médico con especialidad en Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

³ Oftalmólogo, Asociación para Evitar la Ceguera, Ciudad de México.

⁴ Ginecobstetra, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Vogt Koyanagi Harada es una reacción inflamatoria de los órganos pigmentados, principalmente de la úvea y la retina, denominada panuveítis granulomatosa bilateral. Se asocia con desprendimientos serosos o exudativos de la retina, se acompaña de manifestaciones cutáneas y neurológicas características. Su prevalencia en México es de 2.4% de los padecimientos oftalmológicos y en el embarazo es menos frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente de 29 años, con enfermedad de Vogt Koyanagi Harada de dos años de evolución, con síntomas iniciales de: cefalea, alteraciones y disminución progresiva de la agudeza visual hasta resultar con panuveítis granulomatosa bilateral generalizada. El tratamiento consistió en prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y timolol; se modificaron las dosis hasta estabilizar la visión. El embarazo llegó a término, con recién nacido sano.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, concomitante con el embarazo, es poco frecuente. Se caracteriza por disminución rápida de la visión y por la posibilidad de comportarse como un simulador de enfermedad hipertensiva del embarazo. Implica que la atención sea multidisciplinaria, a cargo del obstetra para iniciar el tratamiento; esto sin dejar de lado que no se dispone de suficiente evidencia de su repercusión en el embarazo o la fertilidad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Vogt Koyanagi Harada; reacción inflamatoria; retina; desprendimiento de retina exudativo; embarazo; obstetras; México.

Abstract

BACKGROUND: Vogt Koyanagi Harada syndrome is an inflammatory reaction of the pigmented organs, mainly the uvea and retina, called bilateral granulomatous panuveitis. It is associated with serous or exudative retinal detachment and is associated with characteristic cutaneous and neurologic manifestations. It accounts for 2.4% of ophthalmologic diseases in Mexico and is less common in pregnancy.

CLINICAL CASE: 29-year-old patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease of two years' evolution, with initial symptoms of headache, changes and progressive decrease in visual acuity until generalized bilateral granulomatous panuveitis occurred. Treatment consisted of prednisone, azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, and timolol; the doses were modified until vision stabilized. The pregnancy was carried to term with a healthy newborn.

Correspondencia

Sergio Rosales Ortiz
dr.sergiorosalsortiz@gmail.com

Recibido: julio 2024

Aceptado: octubre 2024

Este artículo debe citarse como:

Rosales-Ortiz S, Mata-Álvarez MF, Davila-Avila NM, Vega-León A, Camacho-Bustillo O. Un simulador de hipertensión gestacional: embarazo y enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (2): 26-30.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i2.5>
www.casosclnicosdegom.org.mx

CONCLUSIONS: Vogt Koyanagi Harada disease associated with pregnancy is rare. It is characterized by rapid vision loss and the possibility of behaving as a simulator of hypertensive disease of pregnancy. It implies that the care is multidisciplinary, under the responsibility of the obstetrician to initiate the treatment; this without neglecting that there is not enough evidence of its repercussions on pregnancy or fertility.

KEYWORDS: Vogh Koyanagi Harada syndrome; Inflammatory reaction; Retina; Exudative retinal detachment; Pregnancy; Obstetricians; Mexico.

ANTECEDENTES

Los padecimientos autoinmunitarios se caracterizan por ataque y destrucción celular a órganos y tejidos por el propio sistema inmunitario que los reconoce como un cuerpo extraño. Se han descrito más de 80 diferentes enfermedades de esta naturaleza con afectación sistémica: lupus eritematoso sistémico, síndromes antifosfolípidicos y de esclerosis múltiple, entre las más comunes, con daño local: enfermedad celiaca o el síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Su origen es incierto aunque existe predisposición genética y factores ambientales. Su coexistencia en mujeres jóvenes hace inevitable su asociación con el embarazo.¹

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada es una reacción inflamatoria de los órganos pigmentados, principalmente la úvea y la retina, denominada panuveítis granulomatosa bilateral. Se asocia con desprendimientos serosos o exudativos de la retina, se acompaña de manifestaciones cutáneas y neurológicas características.^{2,3} La descripción, en 1906 Alfred Vogh Koyanagi y en 1926 Harada y fue hasta 1932 que se estableció como síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

En el ámbito mundial la prevalencia va de 0.9 al 8%; es más frecuente en Asia, América Latina y Oriente Medio. Las mujeres entre 20 y 50 años son las más afectadas. En México, la prevalencia reportada es del 2.4%,⁴⁻⁸ y el 78.5% son mujeres.⁹ Las pacientes con uveítis representan el 3.7% de los casos.¹⁰

Al igual que todas las enfermedades inmunológicas, el síndrome de Vogt Koyanagi Harada tiene susceptibilidad genética, un componente viral o inmunológico. Su relación con el complejo mayor de histocompatibilidad la describió Perkins en 1981.¹¹ A la fecha se han descrito diversos antígenos leucocitarios humanos asociados: HLA-DR53, HLA-DR4, HLA-DQ4⁹ y el HLA-DRB1 particularmente en población mexicana.¹² El daño conjunto de todos los factores afecta las células pigmentadas y genera la destrucción de melanocitos mediada por células T citotóxicas CD8, principalmente en el ojo, piel y aparato cocleovestibular.¹³

El cuadro clínico de este síndrome consta de cuatro fases: la primera o prodrómica, caracterizada por manifestaciones neurológicas y auditivas. La segunda o uveítica aguda con coroiditis difusa, desprendimientos exudativos de retina y papilitis. El signo observado con más frecuencia es el desprendimiento seroso de la retina, acompañado de edema del nervio óptico secundario a un engrosamiento corioideo. La tercera fase, o crónica, se manifiesta por despigmentación de diferentes estructuras oculares y tegumentarias. La cuarta es la que comprende la etapa crónica recurrente,^{5,14} con pérdida de la visión.

En el embarazo, esta uveítis se asocia con una reactividad de los síntomas, por ello el tratamiento de las manifestaciones oculares permite evitar la pérdida de la visión.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, con antecedentes de: menarquia a los 14 años, eumenorreica, dos embarazos, el primero a los 19 años con evolución normal, hemotipo A Rh positivo, carga genética para diabetes mellitus e hipertensión arterial, sin control citológico ni método de planificación familiar. Con diagnóstico de enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, referida al centro de atención terciaria para descartar restricción del crecimiento intrauterino y cefalea ocasional.

En la revisión inicial se encontró con índice de masa corporal de 30.1 kg/m², con un incremento ponderal de 9 kilos durante el embarazo, tensión arterial 124-81 mmHg, frecuencia cardíaca 78 lpm, frecuencia respiratoria de 23 rpm y temperatura de 36°C. Hemoglobina 13.2 g/dL, hematocrito 32%, leucocitos 11,000, plaquetas 290,000, tiempos de coagulación en parámetros normales, glucosa 91 mg/dL, TGO 32 U/L, TGP 38 U/L y general de orina normal.

A los 27 años inició con disminución progresiva de la agudeza visual, acompañada de ojo rojo, inicialmente en el derecho y después de varios periodos de remisión parcial, fue bilateral. En la consulta con el oftalmólogo se le diagnosticó enfermedad de Vogt Koyanagi Harada incompleta, sin lesión en otro órgano. Se trató con prednisona por vía oral y oftálmica, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y timolol oftálmico.

El embarazo actual fue espontáneo, no planeado, corroborado en el primer trimestre. A partir de las 12 semanas de embarazo inició con distorsión de los objetos del campo visual, por una reactivación de la enfermedad ocular, caracterizada por panuveítis granulomatosa bilateral generalizada, con evolución a la disminución grave de la agudeza visual, inicialmente en el ojo derecho y a los dos días en el ojo izquierdo, con hiperemia y edema papilar. Fue valorada por el oftalmólogo, quien indicó aumento de la dosis de prednisona oftálmica cada 4 horas, con disminución de los síntomas a los dos meses y retorno a la misma agudeza visual previa al embarazo; así permaneció hasta el final de la gestación.

En la semana 34 se le diagnosticó hipotiroidismo (TSH 8.4 mUI/L; T4 libre 0.80 ng/dL), por lo que se le inició la suplementación con levotiroxina y se solicitó un nuevo perfil a las seis semanas, con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y valoración por el endocrinólogo. La cefalea persistió durante todo el embarazo y se agudizó en las últimas tres semanas antes de la finalización.

El último ultrasonido se practicó a las 34.2 semanas, con reporte de feto único vivo, de aproximadamente 2,363 gramos (percentil 13), con índice de líquido amniótico en cuatro cuadrantes de 8.1 cm, placenta corporal posterior grado II y un perfil hemodinámico en parámetros normales.

A las 40 semanas, en sesión conjunta entre el obstetra y el oftalmólogo, se decidió iniciar la maduración cervical con prostaglandina en gel, por no existir daño retiniano, ni uveítis, sin discontinuar la levotiroxina 50 mg cada 24 horas, prednisona 5 mg cada 24 horas y el multivitamínico por vía oral. El nacimiento fue por cesárea, indicada por la falta de evolución del trabajo de parto. La cirugía se llevó a cabo sin complicaciones, con la obtención de un recién nacido masculino de 3,130 g, talla de 49 cm, Apgar 8-9 y Capurro de 41 semanas. El puerperio transcurrió sin síntomas de reactivación de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, por lo que continuó su control oftalmológico de modo regular y con el endocrinólogo para seguimiento del hipotiroidismo autoinmunitario.

METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica se efectuó en tres bases de datos: PubMed, Ovid y Google Scholar con los términos MeSH: enfermedad de Vogt Koyanagi Harada y embarazo, en inglés o español, sin restricción de tiempo. Se identificaron 23 publicaciones, de las que se eliminaron dos: una por tratarse de una carta al editor y la otra por la imposibilidad para recuperarlo. Se incluyeron 21 artículos, de los que 14 son reportes de caso¹⁵⁻²⁸ y 7 estudios descriptivos.^{9-11,29-32} Se agregaron otros 21 artículos para complementar la discusión del tema.

DISCUSIÓN

A diferencia de gran parte de los padecimientos inmunológicos característicos del embarazo existe una predisposición a una reactivación o incremento de la actividad de la enfermedad debida a una disminución en la actividad y cantidad de células T, aumento de la síntesis y secreción de IgG e IgM.^{16,33-35} La enfermedad de Vogt Koyanagi Harada tiene un efecto protector al incremento de la actividad explicada por los estrógenos y progesterona en la mediación de la respuesta inmunitaria.^{9,10,28}

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es una afección inmunológica que ataca a los melanocitos, a veces con despigmentación de la piel (vitíligo), de las cejas, pestañas, lecho ungueal, alopecia, pérdida de audición, acúfeno (por inflamación del oído interno). A los anteriores pueden agregarse síntomas meníngeos, náusea, vómito y cefalea. Los predominantes son los oculares inflamatorios: desprendimiento seroso de retina que puede ser multifocal, edema y engrosamiento corioideo acentuado en torno de la mácula, papilitis del nervio óptico que da la apariencia de un fondo de ojo iluminado o despigmentado. Además, manifestaciones del segmento anterior: iritis o iridociclitis, ojo rojo que, en conjunto y dependiendo de la agudización o cronicidad se manifestarán con pérdida de la visión o metamorfopsia.^{15,30}

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada asociada con el embarazo se manifiesta en el 80% de los casos con un cuadro agudo, sin inflamación del segmento anterior.²⁹ Es uno de los padecimientos que pueden disminuir la agudeza visual en el embarazo: representa el 4.1%.³²

Desde la perspectiva obstétrica, la cefalea, el acúfeno y las alteraciones visuales, juntos o separados, son datos de alarma que obligan a descartar el estado hipertensivo del embarazo; en México, junto con la hemorragia obstétrica, son la primera causa de muerte materna. La cefalea es el síntoma más frecuente después de las alteraciones visuales. Puede ser persistente y ser el primer dato clínico hasta el agravamiento de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada; sin embargo, su curso puede verse modificado en la paciente embarazada.^{15,22,30}

La náusea y el acúfeno son los dos siguientes síntomas en frecuencia de las embarazadas con enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, de ahí la importancia de su seguimiento debido a que pueden considerarse simuladores de cualquiera de los estados hipertensivos asociados con el embarazo.^{22,30}

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Vogt Koyanagi Harada con reactivación o exacerbación de los signos y síntomas no existe una relación con las semanas de gestación o trimestre en curso,^{29,30} aunque suele ser más frecuente en los primeros cuatro meses;³¹ sin embargo, se reporta que durante el puerperio y hasta los seis meses posteriores a su finalización hay una recaída hasta del 64%.^{9,17,31} Si bien se carece de un consenso referente al tratamiento, sí hay experiencias con la indicación de primera línea de esteroides tópicos, orales y sistémicos; la dosis dependerá de los síntomas.^{15,18,23,24,28,29} También se han prescrito, en forma concomitante, ciclofosfamida,²⁹ azatioprina,²¹ certalizumab,²⁵ triaminocinolina^{20,30} todos, al parecer, seguros en el embarazo.

La recomendación de la revisión más grande de casos es para iritis o iridociclitis en donde se propone la indicación de esteroide tópico, gotas de prednisolona a la dosis de 150 mg al día y betametasona tópica al 0.1%. Para el edema del disco óptico se indica: esteroide sistémico y tópico. Ante el desprendimiento seroso macular está indicada la prednisolona en dosis de 100 a 200 mg al día y prednisolona, por vía oral, 25 a 50 mg diarios.³⁰ Este esquema de tratamiento es competencia del obstetra o del especialista en Medicina materno fetal; debe iniciarse al momento del diagnóstico. El ajuste de la dosis, duración y modificaciones ulteriores deben acordarse junto con el oftalmólogo. La aplicación intraocular inyectada solo debe hacerla el oftalmólogo.

En casos graves, con desprendimiento seroso de retina, la conducta recomendada es la administración de pulsos de 500 a 1,000 mg al día de metilprednisolona durante tres días consecutivos. Y continuar con la dosis de 1 mg/kg/día de prednisona oral, reduciendo la dosis de forma gradual, aproximadamente en 25% cada dos semanas hasta alcanzar una dosis de 20 a 30 mg al día; posteriormente se va disminuyendo la dosis a intervalos de cuatro semanas hasta completar de 6 a 12 meses de tratamiento.³⁶ Si se

requieren otros inmunosupresores, la opción viable en el embarazo es la azatioprina,²¹ sobre todo en casos de uveítis resistente a los glucocorticoides (dosis de 1.5 mg/kg/día). La prescripción de metotrexato y micofenolato mofetilo debe evitarse, por el efecto teratogénico.³⁷⁻⁴¹

Las complicaciones reportadas en las 228 pacientes embarazadas con enfermedad de Vogt Koyanagi Harada extraídas de la revisión bibliográfica se asociaron con la enfermedad o el tratamiento: en tres casos de aborto, dos roturas prematuras de membranas, un prematuro, una hipertensión gestacional y un óbito.^{19,26,29} En esos ocho casos no se estableció ninguna relación causal directa porque su frecuencia fue baja y podrían manifestarse en cualquier embarazo, con o sin enfermedad autoinmunitaria. En ningún recién nacido de la revisión ni el del caso se reportó alguna malformación congénita.

Por lo que se refiere a los estados hipertensivos del embarazo y la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada solo existe un reporte de desprendimiento bilateral seroso de retina asociado con material similar a la fibrina subretiniana sin correlación directa, solo coexistencia de los padecimientos con la recomendación de un estudio exhaustivo.²⁷

El obstetra, cuando tenga conocimiento de que la paciente padece enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, como parte del control previo a la concepción, debe sugerir evitar el embarazo hasta que la enfermedad esté inactiva o haya concluido el tratamiento.¹⁷ Si la paciente ya tiene el diagnóstico establecido y está embarazada, la atención, forzosamente, debe ser multidisciplinaria, con inicio inmediato del tratamiento tópico, oral o sistémico para evitar la reactivación, agudización o avance de la enfermedad⁴² y llevar a cabo la valoración integral de la madre y el feto.¹⁸

Las pacientes podrán llevar su control prenatal en forma regular y, si se llega al término del embarazo, la vía de finalización más adecuada es el parto, tomando en cuenta que el segundo periodo del trabajo de parto deberá de abreviarse mediante el uso de fórceps o vacuum extractor. La cesárea solo se contemplará en caso de existir alguna indicación materna o fetal, tal como sucedió en el caso aquí reportado. Las enfermedades inmunológicas, sistémicas, se han asociado con efectos adversos en la fertilidad y el embarazo: pérdida gestacional recurrente, abortos, estados hipertensivos y otras enfermedades de origen inmunológico: diabetes o enfermedad tiroidea autoinmunitaria, como sucedió en la paciente del caso.

La valoración del oftalmólogo debe permanecer a lo largo de todo el embarazo y después de concluido. Es este especialista quien determinará el tiempo de tratamiento y evaluará la afectación de la visión. Luego de confirmado el diagnóstico de la enfermedad de Vogt Koyanagi Harada la atención multidisciplinaria es imprescindible y, de surgir síntomas agregados, lo conducente es solicitar la valoración del especialista correspondiente.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Vogt Koyanagi Harada concomitante con el embarazo es poco frecuente. Se caracteriza por disminu-

ción rápida de la visión y por la posibilidad de comportarse como un simulador de enfermedad hipertensiva del embarazo. Implica que la atención sea multidisciplinaria, a cargo del obstetra para iniciar el tratamiento; esto sin dejar de lado que no se dispone de suficiente evidencia de su repercusión en el embarazo o la fertilidad. La publicación de nuevos casos permitirá generar evidencia cada vez más robusta.

REFERENCIAS

1. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Med Clin (Barc)* 2016; 147 (7): 306-12. <https://doi.org/1016/j.medcli.2016.03.019>
2. Ramírez-Rosales A, Gongora-Rivera F, Garcia-Pompemayer M, et al. Enfermedad de Vogt- Koyanagi-Harada. *Rev Mex Neuroci* 2012; 13: 275-280. <https://previous.revmedneurociencia.com/wp-content/uploads/2012/10/Nm125-06.pdf>.
3. Sabat P, Velásquez V. Úvea y enfermedades sistémicas. *Rev Med Clin* 2010; 21: 921-29. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70616-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70616-7)
4. Hernandez-Bell L, Castro-Navarro V, Palomares-Fort P, et al. Síndrome de Vogt- Koyanagi-Harada: a propósito de un caso. *Rev Sociedad Val Reuma* 2015; 1: 12-14. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5120556>
5. Tapia G, Benavides R, Tapia A. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica* 2005; 62: 71-78.
6. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;83(5):735-740. [https://doi.org/1016/0002-9394\(77\)90142-8](https://doi.org/1016/0002-9394(77)90142-8)
7. Beniz J, Forster DJ, Lean JS, et al. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 1991; 11 (3): 275-80. <https://doi.org/1097/00006982-199111030-00001>
8. Concha del Rio, LE, Arellanes-García L. Vogt-Koyanagi-Harada disease in the developing world. *Int Ophthalmol Clin* 2010; 50 (2): 189-99. <https://doi.org/1097/II0.0b013e3181d26a6f>
9. Wang Y, Chan CC. Gender differences in Vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 157803. <https://doi.org/1155/2014/157803>
10. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90 (1): 69-75. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - PubMed (nih.gov)
11. McClellan KA, Coster DJ. Uveitis: a strategy for diagnosis. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987; 15 (3): 227-41. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1987.tb00076.x>
12. Aláez C, Flores-A H, Concha del Río LE, et al. Major histocompatibility complex and strong human leukocyte antigen-DRB1 and gender association with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Mexican Mestizos. *Hum Immunol* 2011; 72 (12): 1198-203. <https://doi.org/1016/j.humimm.2011.09.002>
13. Castillo AM, Coraspe JA, Sánchez EP. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada Incompleto: A propósito de un caso. *CIMEL* 2010; 15 (2): 89-92. <https://doi.org/10.23961/CIMEL.2010.152.129>
14. Triana-Casado I, Molina-Cisneros C. Probable síndrome de Vogt- Koyanagi-Harada: informe de un caso. *Rev Mex Oftalmol* 2011; 85 (3): 56-60. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-pdf-X0187451911346347>
15. Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, De Las Morenas-Iglesias J, et al. Clinical Manifestations and Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada Disease during Pregnancy and after Birth: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm* 2023; 31 (4): 830-37. <https://doi.org/1080/09273948.2022.2049314>
16. Nohara M, Norose K, Segawa K. Vogt-Koyanagi-Harada disease during pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1995; 79 (1): 94-95. <https://doi.org/1136/bjo.79.1.94>
17. Steahly LP. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and pregnancy. *Ann Ophthalmol* 1990;22(2):59-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2316953/>
18. Miyata N, Sugita M, Nakamura S, et al. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada's disease during pregnancy. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45 (2): 177-80. [https://doi.org/1016/s0021-5155\(00\)00357-9](https://doi.org/1016/s0021-5155(00)00357-9)

19. Tien MC, Teoh SC. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in pregnancy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44 (2): 211-2. <https://doi.org/3129/i09-011>
20. Nakamura T, Keino H, Okada AA. Sub-tenon triamcinolone acetonide injection in a pregnant patient with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Retin Cases Brief Rep* 2018; 12 (4): 375-78. <https://doi.org/1097/ICB.0000000000000510>
21. Ingolotti M, Schlaen BA, Roig Melo-Granados EA, et al. Azathioprine during the first trimester of pregnancy in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Multimodal Imaging Follow-Up Study. *Am J Case Rep* 2019; 20: 300-305. <https://doi.org/12659/AJCR.914281>
22. Matsubara S, Kuwata T, Ohkawara Y, et al. Headache in late pregnancy: a symptom for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (6): 1423-25. <https://doi.org/1007/s00404-010-1748-y>
23. Doi M, Matsubara H, Uji Y. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a pregnant patient treated with high-dose systemic corticosteroids. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78 (1): 93-96. <https://doi.org/1034/j.1600-0420.2000.078001093.x>
24. Sugita K, Mizumoto K, Kato N, et al. Early resolution of subretinal fluid without high-dose corticosteroids in a pregnant patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015; 27; 5:20. <https://doi.org/1186/s12348-015-0050-3>
25. Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Adán A, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in pregnant women with uveitis. Recommendations on the management with immunosuppressive and biologic therapies in uveitis during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (1): 105-114. <https://doi.org/55563/clinexprheumatol/j9ysbm>
26. Ohta K, Gotoh N, Yonezawa H, et al. Fetal death following high-dose systemic steroid therapy in a pregnant patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2007; 111 (12): 959-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18186218/>
27. Komoto S, Maruyama K, Hashida N, et al. Bilateral serous retinal detachment associated with subretinal fibrin-like material in a case of pregnancy-induced hypertension. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 16: 100572. <https://doi.org/1016/j.ajoc.2019.100572>
28. Taguchi C, Ikeda E, Hikita N, et al. A report of two cases suggesting positive influence of pregnancy on uveitis activity. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1999; 103 (1): 66-71. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(99\)00053-2](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(99)00053-2)
29. Alromaih AZ, Almatier AI, Albloushi AF, et al. Outcomes of initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease occurred during pregnancy. *Int Ophthalmol* 2023; 43 (1): 185-95. <https://doi.org/1007/s10792-022-02415-1>
30. Matsuo T, Takahashi K, Kondo T. Vogt-Koyanagi-Harada disease in pregnancy: Case report and review of 32 patients in the literature. *Clin Case Rep* 2024; 11; 12 (3): e8643. <https://doi.org/1002/ccr3.8643>
31. Rabiah PK, Vitale AT. Noninfectious uveitis and pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136 (1): 91-98. [https://doi.org/1016/s0002-9394\(03\)00110-7](https://doi.org/1016/s0002-9394(03)00110-7)
32. Park YJ, Park KH, Woo SJ. Clinical features of pregnancy-associated retinal and choroidal diseases causing acute visual disturbance. *Korean J Ophthalmol* 2017; 31 (4): 320-27. <https://doi.org/3341/kjo.2016.0080>
33. Stiratt GM. Pregnancy and immunity. *Br Med J* 1994; 308: 385-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6941.1385>
34. Machean MA. Changes in immunologic parameters in normal pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Gynecol* 1991; 165: 890-95. [https://doi.org/1016/0002-9378\(91\)90434-s](https://doi.org/1016/0002-9378(91)90434-s)
35. Forby B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 187-205. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30059-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30059-8)
36. De-Domingo B, Blanco MJ, Rodríguez-Cid MJ, et al. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Archivo de la Sociedad Española de Oftalmología* 2008; 83: 385-90. <https://doi.org/4321/s0365-66912008000600010>
37. Tian N, Yu J, Zhang S et al. Effects of methotrexate on the quality of oocyte maturation in vitro. *Eur Biophys J* 2018; 47 (3): 249-60. <https://doi.org/10.1007/s00249-017-1254-2>
38. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, et al. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet* 2017; 60 (1): 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.014>
39. Saavedra MÁ, Sánchez A, Morales S, et al. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (7): 1211-16. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2987-x>
40. Dees C, Arnold JJ, Forrester J, et al. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1456-61. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.11.1456>
41. Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2007; 15: 381-87. <https://doi.org/10.1080/09273940701624312>
42. Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142 (1): 119-24. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.049>