



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Síndrome de Cogan: análisis descriptivo y experiencia clínica de 7 casos diagnosticados y tratados en 2 hospitales de tercer nivel

Tomás Almorza Hidalgo^{a,*}, Alfredo Javier García González^a, Santos Castañeda^{b,c},
Eva G. Tomero^{b,c} y Jose Luis Pablos Álvarez^{a,d}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de agosto de 2019

Aceptado el 22 de noviembre de 2019

On-line el 19 de junio de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Cogan

Serie de casos

Biológicos

Glucocorticoides

Inmunosupresores

R E S U M E N

Objetivo: El síndrome de Cogan (SC) es una enfermedad inflamatoria clasificada como vasculitis de vaso variable. Se trata de una enfermedad rara con escasas series publicadas, por lo que revisamos nuestra experiencia en 2 centros en los últimos 10 años.

Material y métodos: Descripción de 7 casos diagnosticados de SC, atendiendo a los criterios de clasificación (típico o atípico), sus manifestaciones clínicas, tratamientos utilizados y sus complicaciones. Se realizó un análisis comparativo con las series y casos descritos en la literatura.

Resultados: Se incluyeron 7 casos, 3 varones y 4 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 43 años, y un tiempo de evolución medio de 47 meses. Cinco pacientes cumplían las características típicas según los criterios clásicos de 1980, siendo el resto casos atípicos, uno por ausencia de queratitis intersticial y otro por un periodo entre la aparición de clínica ocular y auditivo-vestibular mayor de 2 años. Todos recibieron inmunosupresores, siendo el más utilizado el metotrexato, seguido de la azatioprina. En 5 casos se utilizaron fármacos biológicos: infliximab en 4 ocasiones y en 2 tocilizumab. Un paciente falleció por endocarditis bacteriana y shock séptico.

Conclusión: Las características de la serie presentada son similares a las publicadas hasta ahora, con diferencias clínicas fundamentalmente en la afectación de grandes vasos. Ante la escasa casuística, parece necesario la creación de registros multicéntricos para mejorar la evidencia en cuanto al manejo de pacientes con SC.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Cogan syndrome: Descriptive analysis and clinical experience of 7 cases diagnosed and treated in two third level hospitals

A B S T R A C T

Objective: Cogan's syndrome (CS) is an inflammatory disease classified as variable vessel vasculitis. It is a rare disease with few published series, and therefore we reviewed our experience in the last ten years in two centres.

Materials and methods: Description of 7 diagnosed cases of CS, according to the classification criteria (typical or atypical), their clinical manifestations, treatments used and their complications. A comparative analysis was performed with the series and cases described in the literature.

Results: Seven cases were included, three men and four women, with a mean age at diagnosis of 43 years, and an average disease duration of 47 months. Five patients met the typical characteristics according to the 1980 classical criteria, the rest being atypical cases, one due to the absence of interstitial keratitis and another due to a period between the onset of ocular and auditory-vestibular clinical symptoms

Keywords:

Cogan's syndrome

Case series

Biologics

Glucocorticoids

Immunosuppressants

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tomas.almorza@hotmail.com (T. Almorza Hidalgo).

greater than two years. All received immunosuppressants, methotrexate being the most commonly used, followed by azathioprine. In 5 cases, biological drugs were used, infliximab in 4 times and 2 tocilizumab. One patient died from bacterial endocarditis and septic shock.

Conclusion: The characteristics of the series presented are like those published to date, with clinical differences mainly in the involvement of large vessels. Given the low frequency, it seems necessary to create multicentre records to improve the evidence regarding the management of patients with CS.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Cogan (SC) es una enfermedad inflamatoria descrita por primera vez en 1934 por Morgan y Baymgamer¹ y, posteriormente, por David G. Cogan en 1945². Englobada dentro de las vasculitis de vaso variable en la clasificación de Chapel-Hill en 2012³, se caracteriza por afectación ocular, vestíbulo-auditiva y vasculitis, generalmente de grandes vasos⁴. Se trata de una enfermedad rara que se presenta de manera predominante en varones jóvenes caucásicos², pudiendo también afectar a la población infantil⁴.

Dentro del espectro patológico se describen 2 fenotipos bien diferenciados, SC típico y atípico³. El primero corresponde a aquellos pacientes que presentan queratitis intersticial no sifilítica, asociada o no a conjuntivitis o hemorragia subconjuntival; afectación vestibular similar al síndrome de Ménière con pérdida auditiva progresiva hasta la sordera total en meses, con un intervalo entre la afectación ocular y auditivo-vestibular menor de 2 años. El SC atípico se caracteriza por afectación ocular sin queratitis intersticial o por un intervalo entre el dominio auditivo-vestibular y ocular mayor de 2 años⁵.

Las causas de la enfermedad no son bien conocidas, y existen escasas referencias patológicas o experimentales que permitan elaborar una hipótesis patogénica³. El SC está considerado como una enfermedad inmunomediada⁶, pero no existen autoanticuerpos o marcadores de utilidad clínica. Debido a la baja frecuencia del SC, el manejo clínico y terapéutico de esta enfermedad se basa en las observaciones de escasas series de casos publicadas⁷.

Material y métodos

Realizamos una revisión de los códigos diagnósticos en las bases de datos hospitalarias en 2 centros de tercer nivel, en los que se atiende a una población total de unos 800.000 habitantes entre ambos, para identificar los casos diagnosticados de SC en los últimos 5 años (tabla 1), elaborando un análisis descriptivo de carácter retrospectivo.

Se registraron además de la edad al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad, los principales aspectos clínicos, terapéuticos y evolutivos de acuerdo con los criterios de clasificación.

Se describen los perfiles de autoanticuerpos encontrados en los pacientes recogidos y los datos de afectación de grandes vasos estudiada mediante tomografía por emisión de positrones asociada a una tomografía computarizada (PET/TC) en todos los pacientes. La asociación, descrita en la literatura, con la enfermedad inflamatoria intestinal⁸, así como la afectación articular, están menos recogidas en las series publicadas⁹.

A continuación, se realiza una descripción de los tratamientos utilizados incluyendo esteroides, inmunosupresores y tratamientos biológicos, recogiendo la frecuencia de cada uno y las complicaciones asociadas a los mismos, así como la evolución y los desenlaces más relevantes.

Resultados y discusión

Se describen 7 casos diagnosticados de SC (tabla 1), 5 de ellos dentro del fenotipo típico y los 2 restantes atípicos, debido en un caso a la ausencia de queratitis intersticial y en el segundo a un período de más de 2 años entre la aparición de la afectación ocular y la afectación auditivo-vestibular.

La edad media al diagnóstico fue de 42 años (32-63) con un tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de 47 meses (7-132). La manifestación ocular predominante fue la queratitis intersticial, presente en 5 de los 7 casos, destacando adicionalmente la presencia de uveítis anterior en 5 casos (3 de ellos de forma bilateral), así como escleritis/epiescleritis en 2 pacientes, sin conjuntivitis en ninguno de ellos. En series previamente publicadas se describe afectación en los dominios oculares mencionados, si bien con menor proporción de uveítis, con el resto de porcentajes de afectación similar a nuestra serie^{7,8}.

Todos los pacientes presentaron afectación auditiva (sordera o hipoacusia), algo común en las series publicadas². A este respecto, se observó una nula respuesta al tratamiento, sin ninguna mejoría en los controles audiométricos tras la terapia. La presencia de clínica vestibular (característica típica de esta enfermedad)^{2,7,10,11} fue constante excepto en un caso, el de menor tiempo de evolución de la enfermedad (7 meses del diagnóstico), clasificado como SC atípico.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante PET/TC, observándose afectación de grandes vasos en 3 casos, una proporción mayor que la descrita en la literatura^{3,6,10} probablemente relacionada con la búsqueda sistemática de afectación vascular en nuestra serie. La realización de pruebas de imagen al diagnóstico o seguimiento no está claramente establecida. En nuestros pacientes no se han registrado complicaciones posteriores como fenómenos oclusivos o desarrollo de aneurismas.

Tres pacientes presentaron manifestaciones articulares, 2 artritis de tobillo, uno de articulaciones sacroilíacas, y otro de pequeñas articulaciones de las manos. Dicha afectación presenta una proporción similar a lo publicado hasta ahora, donde se describen artromialgias en aproximadamente el 15-35% según las series^{7,8}.

Uno de los pacientes presentó afectación intestinal compatible con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diagnosticada mediante biopsia. La relación entre el SC y la presencia de EII ya ha sido reportada en anteriores publicaciones pudiendo constituir parte del espectro clínico de la afectación del SC^{8,9} si bien con escasa frecuencia.

Existen datos experimentales que describen la presencia de autoanticuerpos de clase IgG e IgA dirigidos contra tejidos del oído interno y tejido corneal en pacientes con SC^{6,11}, que presentan similitudes con los autoantígenos SSA/Ro y CD148^{6,12}. Estos autoanticuerpos no son de utilización en la práctica clínica habitual. Se han descrito también, en algunos pacientes con SC, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)¹². En nuestra serie uno de los pacientes presentó anticuerpos antinucleares a título de 1/40, otro paciente presentó anticuerpos anti-Ro positivo y un paciente presentó anticuerpos anti-PR3 positivos, sin otras manifestaciones clínicas ni enfermedades asociadas.

Tabla 1
Descripción de casos diagnosticados de síndrome de Cogan en 2 hospitales de tercer nivel

Paciente	Sexo	Edad	Edad diagnóstica (años)	Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)	Fenotipo (razones atipicidad)	AC	Afectación auditiva	Afectación vestibular	Afectación ocular	Afectación articular	Afectación aorta/grandes vasos	Asociación con EII (tipo)	Bolos de corticoides al diagnóstico	Tratamientos sistémicos recibidos	Complicaciones	Exitus (causa)
1	Varón	54	49	62	Típico	No	Sordera neurosensorial con afectación coclear	Vértigo periférico	Queratitis intersticial	No	Aortitis. Carótida izquierda	No	Sí	1.ª línea: CFM+PDN 2.ª línea: MTX+PDN 3.ª línea: AZA+PDN 4.ª línea: IFX+AZA+PDN	Potador crónico VHB. Cardiopatía isquémica. Valvulopatía aórtica y mitral. Polineuropatía sensitivo-motora	No
2	Mujer	63	63	7	Atípico (> 5 años entre dominios)	Anti-Ro+	Sordera súbita	No	Uveítis anterior OI. Queratitis intersticial	No	No	No	Sí	1.ª línea: AZA+PDN 2.ª línea: MTX+PDN	HTA no controlada	No
3	Varón	48	46	25	Atípico (no queratitis intersticial)	No	Cofosis bilateral. Sordera neurosensorial oído izquierdo	Vértigo periférico	Uveítis anterior bilateral. Escleritis bilateral	Sacroileítis Artritis tobillo derecho	Aortitis (aorta abdominal). Arterias ilíacas. Carótidas comunes, bifurcación y carótidas externas	No	No	1.ª línea: CFM+PDN 2.ª línea: MTX+PDN 3.ª línea: TCZ+MTX+PDN	Parálisis facial izquierda. Leucopenia leve. Diabetes esteroidea	Sí (endocarditis bacteriana)
4	Mujer	48	42	73	Típico	ANA+ 1/40	Hipoacusia neurosensorial	Vértigo periférico	Epiescleritis nodular bilateral. Queratitis intersticial. Uveítis anterior OI	Artritis de tobillo bilateral	Aortitis	No	No	1.ª línea: AZA+DZC	Síndrome del túnel carpiano. Hipertransaminasemia leve. Linfopenia episódica	No
5	Varón	35	34	15	Típico	No	Hipoacusia neurosensorial izquierda	Vértigo periférico	Queratitis intersticial. Uveítis anterior bilateral	No	No	Ileítis terminal aftosa tipo Crohn	Sí	1.ª línea: MTX+PDN 2.ª línea: IFX+MTX+PDN	Hipertransaminasemia leve	No
6	Mujer	33	32	18	Típico	No	Acúfeno bilateral. Hipoacusia grave OD	Vértigo periférico	Queratitis intersticial OD Uveítis anterior OI	No	No	No	Sí	1.ª línea: MTX+PDN 2.ª línea: IFX+PDN	No	No
7	Mujer	44	33	132	Típico	p-ANCA+ /anti-PR3	Hipoacusia bilateral	Paresia vestibular derecha	Queratitis intersticial bilateral	Artritis de pequeñas articulaciones	No	No	Sí	1.ª línea: PDN+ MTX, 2.ª línea: MMF 3.ª línea: IFX, TCZ	Dermatitis neutrofílica recurrente. Sordera neurosensorial	No

AC: autoanticuerpos; ANA: anticuerpos anti-nucleares; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; DZC: deflazacort; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IFX: infliximab; MMF: micofenolato mofetilo; MTX: metotrexato; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; PDN: prednisona; TCZ: tocilizumab.

Atendiendo a los tratamientos utilizados con mayor frecuencia en las series publicadas, la terapia corticoidea es la base del tratamiento inicial, con utilización frecuente de pulsos de corticoides^{13,14}. En nuestra serie se utilizaron pulsos de corticoides en todos los casos. Además de corticoterapia, el metotrexato fue el inmunosupresor más utilizado (6 casos), seguido de la azatioprina (3 casos), en una proporción similar a los casos descritos previamente.

Las terapias biológicas se han utilizado a partir de 2.000 para tratar tanto la afectación ocular como la auditiva, especialmente en pacientes refractarios, siendo los agentes más utilizados los anti-TNF, principalmente infliximab (IFX)^{14,15}, utilizado en 4 de 7 pacientes; así como tocilizumab, que se utilizó en 2 pacientes.

Finalmente, la evolución de los pacientes de nuestra serie en el tiempo estudiado fue heterogénea. El dominio con mejor pronóstico lo constituyó el oftalmológico, con recuperación o mejoría en todos los casos, no así la evolución auditivo-vestibular que presentó una evolución tórpida a pesar de los tratamientos administrados (corticoides, inmunosupresores clásicos o terapias biológicas).

En nuestros pacientes únicamente se registró una complicación grave, un éxitis debido a *shock* séptico por endocarditis bacteriana, en el paciente que recibió tocilizumab, tras haber estado previamente en tratamiento con ciclofosfamida en primera línea y metotrexato como segunda línea de tratamiento, así como con una importante dosis corticoidea.

Conclusiones

Hasta donde sabemos, esta es la serie de pacientes con SC más numerosa descrita a nivel nacional, y muestra unas características generales similares a las series publicadas. La afectación articular, y particularmente de grandes vasos podría ser más frecuente en esta enfermedad que lo descrito, y en base a nuestra observación, su búsqueda sistemática podría desenmascarar casos silentes.

En ausencia de evidencia de calidad, las pautas terapéuticas resultan heterogéneas, poniendo de manifiesto la necesidad de

registros multicéntricos en este tipo de enfermedades de baja incidencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Singer O. Cogan and Behçet syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:75–91.
2. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Magliulo G, Turchetta R, Marinelli C, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev*. 2013;12:396–400.
3. Pagnini I, Zannin ME, Vittadello F, Sari M, Simonini G, Cimaz R, et al. Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J Pediatr*. 2012;160:303–7.
4. Mora P, Calzetti G, Ghirardini S, Rubino P, Gandolfi S, Orsoni J. Cogan's syndrome: State of the art of systemic immunosuppressive treatment in adult and pediatric patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16:385–90.
5. Adriana ID, Mihaela TC, Mehdi B, Algerino DS, Cornel S. Cogan's syndrome. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59:6–13.
6. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet*. 2002;360:915–21.
7. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CLW. Cogan syndrome: A retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:483–8.
8. Grasland A. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1007–15.
9. Scharl M, Frei P, Fried M, Rogler G, Vavricka SR. Association between Cogan's syndrome and inflammatory bowel disease: A case series. *J Crohn's Colitis*. 2011;5:64–8.
10. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome - Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2014;13:351–4.
11. Espinoza GM, Prost A. Cogan's Syndrome and Other Ocular Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:50–3.
12. Stephan R, Ariella B, Christoph K, Anne V, Vavricka SR, Greuter T, et al. Cogan's Syndrome in Patients With Inflammatory Bowel Disease - A Case Series. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:886–90.
13. Tayer-shifman OE, Ilan O, Tovi H. Cogan's Syndrome - Clinical Guidelines and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2014;47:65–72.
14. Wermelinger MFABF, Helbling PMVA. Case Report. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-blockers. *Rheumatol Int*. 2007;27:493–5.
15. Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, Papo T, Zénone T, Lioger B, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1219–23.