

Síndrome de Cogan: manifestaciones neurológicas. Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Rivera-Olmos VM,¹ Lozano JA²

RESUMEN

El síndrome de Cogan (SC) es una entidad rara de origen inflamatorio y autoinmune aparentemente inducida a través de mimetismo molecular por antígeno infeccioso. Péptidos inmunodominantes similares a autoantígenos SSA/Ro y proteína lambda 1 de reovirus III, así como secuencias de tirosina fosfatasa-1 (DEP-1/CO 148) que son también capaces de transfección a animales de laboratorio, se expresan en células endoteliales, epitelio sensorial, neuronas y glia. El resultado clínico es un complejo multisistémico manifestado con síntomas constitucionales, uveítis, queratitis intersticial, sordera aguda y manifestaciones vasculíticas en el SNC y periférico. En este caso describimos las primeras observaciones de lesiones cerebrales por RM. El síndrome responde a tratamiento con esteroides e inmunosupresión limitada.

Palabras clave: síndrome de Cogan, vasculitis, autoinmunidad, periarteritis nodosa.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

Cogan's syndrome: Neurological manifestations. Case report and review of literature

ABSTRACT

Cogan's syndrome is a rare entity of inflammatory and autoimmune origin apparently triggered through molecular mimetism by infectious agent. Immunodominant peptides similar to autoantigens SSA/Ro and Lambda protein1 of Reovirus III as well as sequences of tyrosin phosphatase-1 (DEP-1/CO 148) that are capable as well to transfect laboratory animals, are expressed in endothelial cells, sensory epithelium, neurons and glia. The clinical result is a multi-system complex with constitutional symptoms, uveitis, interstitial keratitis, acute deafness and vasculitic manifestation in central and peripheral nervous system. We describe here the first observations of brain lesions by MR. The syndrome responds to therapy with steroids and limited immunosuppression.

Key words: Cogan syndrome, vasculitis, autoimmunity, nodose periarteritis.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cogan es una entidad rara, aparentemente de origen inflamatorio caracterizada por episodios de queratitis intersticial o uveítis y disfunción vestibulo-auditiva.¹ La asociación de manifestaciones sistémicas y neurológicas aparentemente debidas a daño tisular por vasculitis necrotizante apoyaba la consideración etiopatogénica de mediación autoinmune, sin embargo, la falta de documentación de este evento hasta recientemente había limitado posibilidades terapéuticas. Esta entidad fue inicialmente descrita como "Síndrome oculo-

vestibulo-auditivo con queratitis intersticial y daño audiovestibular *no-sifilítico*" y reportado por primera vez por Morgan y Baumgartner² en 1934. Posteriormente, en 1945, Cogan describió cuatro casos adicionales,³ por lo que Haynes y cols.⁴ en 1980 propusieron retener la denominación de "Síndrome de Cogan". El siguiente caso ilustra las manifestaciones clínicas y neurológicas que contribuyen al diagnóstico y describimos por primera vez en este síndrome hallazgos radiológicos por resonancia magnética (RM) y respuesta a terapia antiinflamatoria e inmunosupresora.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 68 años de edad, originario de Guadalajara, Jalisco, en excelente estado de salud hasta cinco años previos al padecimiento actual cuando experimentó "uveítis bilateral" que resolvió en un periodo de tres semanas. El cuadro presente se desarrolló con congestión ocular bilateral diagnosticada inicialmente

1. Profesor Titular de Neurología, Baylor College of Medicine.
2. Neurólogo, Guadalajara, Jal.

Correspondencia:

Dr. Víctor M. Rivera-Olmos
One Baylor Plaza NB 302
Houston, Texas, 77030
E-mail: vrivera@bcm.tmc.edu

como "conjuntivitis", la cual persistió por cerca de un mes a pesar del uso de diversos tratamientos tópicos a base de esteroides y bacitracina oftálmica.

Gradualmente se asoció a debilidad generalizada y ataxia seguida por pérdida súbita de la audición, persistiendo dolor ocular bilateral, fotofobia y visión borrosa. Las evaluaciones oftalmológicas subsecuentes mostraron agudeza visual de 20/50 OD; 20/30 OI. La fundoscopia, la medición de presiones oculares y los campos visuales fueron normales. Se encontraron inyección conjuntival marcada y reacción celular en cámaras anteriores y en vítreo bilateralmente. La falta de audición obligaba al paciente a comunicarse a través de escritura presentada en pizarra portátil. Existía restricción de movimiento ocular vertical, ptosis bilateral moderada y marcha atáxica. Los estudios audiológicos mostraron ausencia absoluta de respuesta a la sensibilidad máxima del equipo audiométrico compatible con sordera neurosensorial profunda. Los potenciales evocados mostraron degradación severa de ondas III-V sugiriendo lesión retrococlear bilateral, central.

La RM mostró aproximadamente 30 lesiones hipertensas en sustancia blanca bilateral, con gran extensión volumétrica y distribución leucoencefalopática, en *centrum semiovale* y ganglios basales, corteza temporal, cápsula externa posterior derecha y en el trígono. Las lesiones fueron irregulares, de tamaño variable y generalmente de volumen mayor a 10 mm. No existieron lesiones reforzadas por gadolinio intravenoso y las imágenes T1 no demostraron "agujeros negros". Se encontró atrofia global considerable y fuera de proporción con la edad del paciente, así como lesiones focales menores en regiones subcorticales frontales (Figuras 1 y 2).

Al aplicar los "voxels" de estudio en zonas de sustancia blanca periventricular con apariencia normal, así como en una lesión localizada en la periferia del tálamo derecho, la RM espectroscópica no mostró alteraciones en la distribución y proporción de las señales bioquímicas espectrales que indicaran este hallazgo, ausencia de daño axonal y neuronal, pero fue, sin embargo, compatible con alteraciones vasculares no desmielinizantes. La angiografía por RM fue normal.

Los estudios serológicos para sífilis fueron negativos. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitos 23,520: neutrófilos 74%, linfocitos 12%, sedimentación globular eritrocítica 43 mm/h (0-5), ANA no detectables, cardiolipinas IgM 23 MPL (0-12), IgG 11 GPL (0-14). El rastreo viral sérico fue negativo, así como la reacción de Sjögren. LCR: glucosa 67, proteína 29. Electroforesis normal incluidos índice y síntesis de IgG con ausencia de bandas oligoclonales.



Figura 1. IRM cortes axiales FLAIR mostrando lesiones bilaterales subcorticales, periventriculares y en *centrum semiovale*, así como atrofia generalizada.

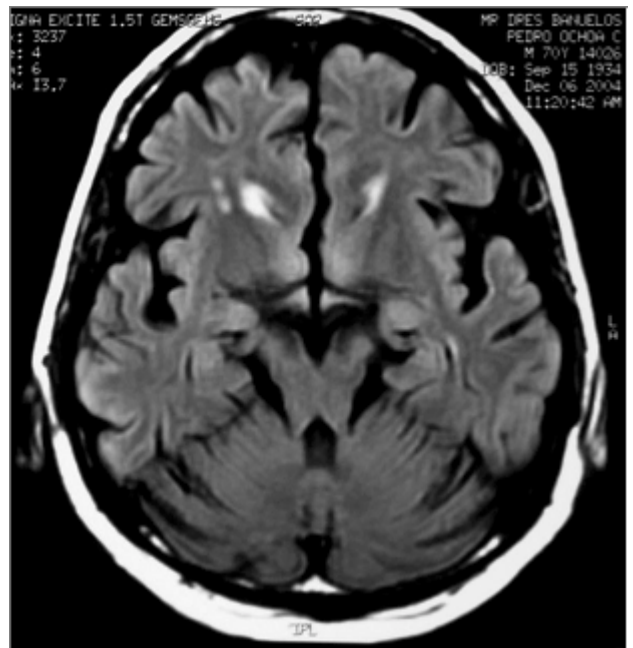


Figura 2. RM cortes axiales FLAIR que muestran atrofia global y señales anormales hiperintensas subfrontales. Se aprecian lesiones corticales que siguen el contorno superficial de lóbulos temporales, más notorias en el lado derecho.

Se le administraron al paciente un total de siete pulsos intravenosos de 1 g diario de metilprednisolona seguido por un ciclo corto de decremento esteroideo oral y se inició inmunosupresión con aza-

Tabla 1. Características clínicas del síndrome de Cogan. Modificado de Haynes y cols. Medicine 1980; 59: 426-41

Manifestación clínica	Porcentaje
Queratitis intersticial	100
Sordera de desarrollo súbito	73
Síntomas de SNC y periférico	50
Epiescleritis	36
Cefalea	27
Lesiones vasculares retinianas	24
Manifestaciones neurológicas atípicas	19
Uveítis	18
Iritis	12
Conjuntivitis	9

tioprina 150 mg/día reduciéndose ésta a 50 mg/día quince meses más tarde. El paciente resolvió al cabo de este periodo las manifestaciones oftálmicas y mostró mejoría en general aunque persistió la inseguridad a la marcha, ptosis moderada y la pérdida total auditiva.

DISCUSIÓN

Literatura derivada del SC es comprensiblemente limitada en parte debido a su incidencia rara en comparación con otras entidades autoinmunes definidas y en parte a que debido al componente vasculítico se le ha tradicionalmente clasificado sobrepuesto dentro del espectro de *periarteritis nodosa*.⁵

Aspectos clínicos. Los primeros reportes sobre el síndrome se concentraron en la descripción de los síntomas oftalmológicos y auditivos de presentación inicial. Las manifestaciones más comunes y frecuentemente de instalación abrupta y dramática incluyen queratitis, conjuntivitis o uveítis aguda bilateral, concomitante o rápidamente seguidas por pérdida súbita de audición también bilateral y ataque al estado general con postración y fiebre. Reportes sobre la asociación de manifestaciones neurológicas señalan a una proporción de 50% y las "formas atípicas"⁶ constituyen 19%. Aunque la referencia las denomina de esa manera, de hecho son manifestaciones *inespecíficas* tales como astenia, debilidad muscular generalizada, desorientación moderada. La tabla 1 clasifica las diferentes manifestaciones clínicas.

El caso presente debutó con síntomas prominentes oftalmológicos (conjuntivitis, uveítis bilateral) seguidos de pérdida aguda de audición y posterior a un periodo transitorio de ataque al estado general y postración, desarrolló ataxia franca y oftalmoparesia.

Aspectos inmunológicos. El mecanismo que produce las lesiones estructurales en el sistema vestibuloauditivo y endotelial ocular está aparente-

mente asociado con un proceso autoinmune. En casi la mitad de los casos, infecciones del tracto respiratorio alto preceden el desarrollo del síndrome, por lo que la infección con *Chlamidia* se ha involucrado en la etiopatogenia.⁷ A través de estudios inmunológicos practicados en los tejidos vestibulares y oculares de pacientes afectados, se han identificado además péptidos inmunodominantes que muestran similitud con autoantígenos tales como SSA/Ro y con la proteína lambda 1 de Rheovirus III.⁸ Secuencias de los aminoácidos que constituyen estos péptidos muestran similitud molecular con la *Tirosina fosfatasa-1* (DEP-1/CD148), compuesto que tiene afinidad con y que se expresa en el epitelio sensorial del oído interno y en células endoteliales.^{9,10} Péptidos extraídos a través de purificación del suero de pacientes con SC producen anticuerpos IgG. Éstos reconocen autoantígenos tales como DEP-1/CD 148 y se adhieren a la cóclea humana. Los mismos anticuerpos cuando se unen a *Conexina 26*^{11,12} favorecen mutaciones genéticas que conducen a sordera congénita. Estos anticuerpos son capaces también de inducir características del SC en roedores. La distribución del autoantígeno DEP-1/CD 148 explica el gran espectro clínico del síndrome, ya que este antígeno se manifiesta asimismo en células gliales y neuronas.¹³

Diagnóstico diferencial y radiológico. Ocasionalmente, la asociación de ataques semejantes al síndrome de Ménière se describen en la literatura,¹⁴ sin embargo, con el advenimiento de técnicas diversas de RM puede llevarse a cabo una diferenciación más objetiva con otras entidades que pudieran confundirse con el SC. Nuestro caso es aparentemente el primero estudiado con RM, ya que en la revisión de la literatura no afloró ningún caso previo. Las imágenes de RM muestran un cúmulo de lesiones en sustancia blanca, así como en la sustancia gris de los ganglios basales y corteza temporal, esto siendo compatible con proceso vasculítico

(más que desmielinizante). Se excluye un "estado multiinfarto" debido a la ausencia de factores de riesgo comunes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía. Los síntomas no sugieren enfermedad de MELAS (del inglés *Myoclonic Epilepsy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*)¹⁵ precisamente debido a la ausencia de epilepsia mioclónica, acidosis láctica y episodios semejantes a ataques cerebrovasculares. Asimismo, el cuadro clínico y de imagen no es compatible con otros desórdenes poco comunes incluidas entidades capaces de producir lesiones audiovestibulares y oculares como son la *Enfermedad de Behçet*, el *síndrome de Sjögren* y la *Arteritis de Células Gigantes*, todas éstas positivas a diagnóstico serológico o por biopsia de lesiones estratégicas. Indiscutiblemente el diagnóstico de exclusión primordial debe ser con *sífilis congénita* como lo estipuló el mismo Cogan en 1945.³ Deben excluirse además los *síndromes de Vogt-Koyanagi-Harada* (que no afectan a la audición), así como las enfermedades desmielinizantes del adulto.^{16,17} La tabla 2 enumera el diagnóstico diferencial a considerarse incluido el espectro de *periarteritis nodosa* dentro del cual muchas veces erróneamente se incluye al SC.

La presencia de vasculitis necrotizante activa puede afectar a la aorta, a vasos de calibre medio y pequeño y puede producir síntomas constitucionales tales como fiebre, anorexia y pérdida de peso. La sordera es generalmente permanente. Complicaciones debidas a enfermedad cardiovascular vasculítica son las causas de mortalidad más comunes.

Otros aspectos clínico-patológicos. El examen histológico del oído interno ha mostrado degeneración de receptores sensoriales y de las estructuras que forman la cóclea y el aparato vestibular. Estas lesiones se asocian con desmielinización y atrofia de las ramas vestibulares y cocleares del VIII par craneal.¹⁸ Las estructuras de la fosa posterior, cerebelo y tallo son en general las más frecuentemente afectadas. Ocasionalmente

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cogan

Sífilis congénita
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Sjögren
Arteritis de células gigantes
Síndromes de Vogt-Koyanagi-Harada
Enfermedades desmielinizantes del adulto
Periarteritis nodosa
Síndrome de Susac
Sarcoidosis
Granulomatosis de Wegener

pueden asociarse con un síndrome meníngeo o neuropatía periférica sensorial-motora.

El SC afecta primordialmente a adultos jóvenes, aunque como en el caso presente, se puede desarrollar en edades más avanzadas. El problema es definitivamente raro. En un periodo de 30 años sólo quince casos fueron reportados en Francia y se estima que hasta la fecha aproximadamente 200 se han identificado mundialmente. Afecta prevalentemente a caucásicos con HLA A9, BW35 y Cw4. En los pocos casos estudiados genéticamente, no parece haber predominancia hacia ninguno de los dos sexos.¹⁴

El mecanismo inflamatorio y autoinmune del SC explica la respuesta terapéutica a esteroides e inmunosupresión. Aunque en nuestro caso utilizamos azatioprina teóricamente otros citotóxicos como ciclofosfamida pudieran considerarse. En esta experiencia personal, al estabilizarse el paciente fue factible el utilizar ciclos limitados de quimioterapia. Evidentemente casos con gran afección multisistémica son más graves y potencialmente fatales.

Comentarios finales. El síndrome de Cogan, al ser una entidad rara, pero con un gran índice de morbilidad y potencialmente fatal, requiere de identificación y diagnóstico adecuado, ya que la instalación temprana de la terapia puede modificar su expresión en severidad y mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Clair EW, McCallum S. Cogan's syndrome. *Current Opin Rheumatol* 1999; 11: 47-52.
2. Mogan RF, Baumgartner CJ. Meniere's disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg* 1934; 42: 628-31.
3. Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Arch Ophtal* 1945; 33: 149.
4. Hayes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, long term follow up and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 426-41.
5. Vollersten R. Vasculitis and Cogan's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 433-8.
6. Hayes BF, Picus A, Kaiser-Kupfer MI, Fauci AS. Successful treatment of sudden hearing loss in Cogan's syndrome with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 501-3.
7. Vollertsen RS, McDonald B, Younge B, et al. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 344-61.
8. Lunardi C, Bason C, Leandro M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002; 360: 915-21.
9. Takahashi T, Takahashi K, Mernaugh R, et al. Endothelial localization of receptor tyrosine phosphatase, ECRT/DEP1, in developing and mature renal vasculature. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2135-45.
10. Kruger RP, Goodyear RJ, Legan PK, et al. The supporting-cell antigen: A receptor-like protein tyrosine phosphatase expressed in the sensory epithelia of the avian inner ear. *J Neurosci* 1999; 19: 4815-27.

11. Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. *Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensoryneural deafness. Lancet* 1998; 351: 394-8.
12. Lefebvre PP, Van De Water TR. *Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. Brain Res Rev* 2000; 32: 159-62.
13. Autschbach F, Palou E, Mechtersheimer G, et al. *Expression of the membrane protein tyrosine phosphatase CD148 in human tissues. Tissue Antigens* 1999; 54: 485-98.
14. Vinceneux P. *Cogan syndrome. Orphanet Enciclopedia. October 2003: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cogan.pdf>*
15. Clay B, Behnia AS, Brown M, et al. *Mitochondrial disease: A pulmonary and critical-care medicine perspective. Chest* 2001; 120: 634-48.
16. Rivera VM. *Neuroimagen de la esclerosis múltiple. Rev Neurol* 2001; 32: 283-5.
17. Rivera-Olmos VM, Hutton GJG, Breitbart WT. *Discrepancia entre clínica e imagen: esclerosis múltiple en fase intermedia. Rev Neuroci* 2004; 5(2): 158-62.
18. Vinceneux P, Puchot J. *Le syndrome de Cogan. In: Khan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Les Maladies systémiques. Paris: Flammarion; 1991 p. 753-62.*
19. Bicknell JM, Holland JV. *Neurologic manifestations of Cogan síndrome. Neurology* 1978; 28: 278-328.

