

Informe de caso

Síndrome de Cogan: descripción de un caso con respuesta parcial a tocilizumab y revisión de la literatura



Isabel de la Cámara Fernández*, Rina Aicxa Molina Larios y Beatriz Joven Ibáñez

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2017

Aceptado el 25 de septiembre de

2017

On-line el 12 de noviembre de 2017

RESUMEN

El síndrome de Cogan (SC) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por queratitis intersticial y síntomas vestíbulo-auditivos similares al síndrome de Meniere, acompañado o no de vasculitis sistémica. Es una enfermedad poco frecuente y su diagnóstico es difícil y a menudo tardío, lo que aumenta el riesgo de secuelas como pérdida visual o cofosis. Además, su tratamiento no está bien establecido y se basa en reportes de casos donde se ha observado la eficacia de fármacos como la ciclofosfamida, anti-TNF o tocilizumab. Presentamos un caso de SC sin respuesta a metotrexato, ciclofosfamida ni anti-TNF, y respuesta parcial a tocilizumab.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Cogan's syndrome: A case report with partial response to tocilizumab and a literature review

ABSTRACT

Cogan's syndrome is a chronic inflammatory disease typified by interstitial keratitis and Meniere-like auditory involvement, and it can be accompanied by systemic vasculitis. It's a rare disease and its diagnosis is difficult and often late, which increases the risk of sequelae, such as visual loss or deafness. In addition, its treatment is not well-established and is based on case reports that have observed efficacy of drugs such as cyclophosphamide, anti-TNF or tocilizumab. A case of Cogan's syndrome is presented that did not respond to methotrexate, cyclophosphamide, or anti-TNF, but with a partial response to tocilizumab.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:
Cogan syndrome
Vasculitis
Tocilizumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: i.delacamarafdez@gmail.com (I. de la Cámara Fernández).
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.09.001>

Introducción

El síndrome de Cogan (SC) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por inflamación ocular y síntomas audio-vestibulares, en ocasiones acompañada de vasculitis o aortitis. El diagnóstico es a menudo complejo debido a su baja incidencia, lo que lleva al diagnóstico tardío, que puede condicionar un mal pronóstico funcional. Tampoco hay consenso sobre el tratamiento más adecuado, por lo que su manejo se basa en reportes de casos, que han mostrado eficacia de fármacos moduladores de la enfermedad (FAMES) y biológicos en algunos pacientes.

Observación clínica

Varón de 48 años con vasculitis de grandes vasos diagnosticada en marzo de 2015 en otro hospital en base al cuadro de afectación general con fiebre mantenida, parálisis facial, hipoacusia de oído derecho, elevación importante de reactantes de fase aguda (RFA) en ausencia de procesos infeciosos descartados mediante cultivos, y afectación vascular en PET/TAC con captación de carótidas comunes de predominio derecho, aorta abdominal, ilíacas externas e ilíaca interna izquierda. No se realizó biopsia para confirmar el diagnóstico. El paciente recibió tratamiento con bolos de 1 g de metilprednisolona seguido de prednisona 100 mg en dosis descendente y 6 bolos de ciclofosfamida 900 mg (dosis de 500 mg/m² sc), con mejoría de los RFA y desaparición de captación vascular en PET/TAC en octubre de 2015.

En abril de 2016 ingresó en nuestro hospital por fiebre, ojo rojo izquierdo, hipoacusia súbita izquierda, parálisis facial periférica izquierda y elevación de RFA. Fue valorado por oftalmología: ojo izquierdo con escleritis plana en toda la zona temporal con hiperemia ciliar, Tyndall++++ y Flare++, pupila con sinequias y membrana ciclítica adherida a cristaloides, todo ello compatible con uveítis anterior aguda y escleritis de ojo izquierdo, sin evidencia de queratitis intersticial. Valorado también por otorrinolaringología, se realizó otoscopia que fue normal y audiometría tonal: oído derecho con cofo-sis, oído izquierdo con hipoacusia neurosensorial con umbral medio en 72 dB, con mejoría en frecuencias graves de 15 dB, siendo compatible con hipoacusia neurosensorial súbita de oído izquierdo.

Se extrajeron muestras microbiológicas y serologías para descartar infección y ante la sospecha de reactivación de vasculitis se administraron 3 bolos de metilprednisolona (el primero de 500 mg y los 2 siguientes de 1 g cada uno) y posteriormente corticoides intravenosos a 1 mg/kg/día, sin mejoría.

Se realizaron analíticas con factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (anti-ENA), complemento, anticardiolipinas y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos; cultivos, serologías, Mantoux (prueba de la tuberculina), Booster (tuberculina repetida a los 10 días) y punción lumbar negativos; resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con captación de contraste en vestíbulo, conductos semicirculares y espira basal de cóclea del lado derecho, y menor captación

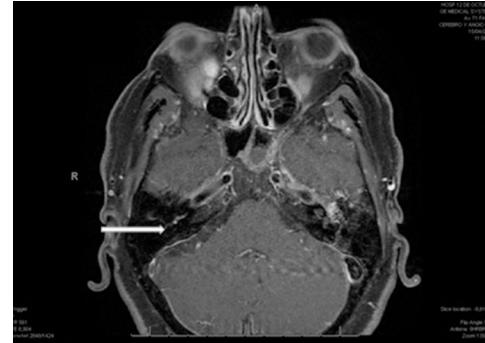


Figura 1 – RM cerebral secuencia T1 fat + c, corte axial, donde se observa captación sutil a nivel de la cóclea derecha (señalada con la flecha). Esta captación de contraste se ha descrito en enfermedad de Cogan en las fases activas de la enfermedad por fuga o «leakage» de contraste en la membrana del laberinto.

de la espira basal de la cóclea del lado izquierdo, compatible con SC en las fases activas de la enfermedad (fig. 1); angio-RMN cervical y cerebral sin afectación vascular, y angio-RMN abdominal y PET/TAC con aortitis de predominio infrarrenal e ilíacas primitivas.

Se asoció al tratamiento metotrexato 20 mg subcutáneos semanales y se administraron 2 dosis de infliximab a 5 mg/kg sin mejoría clínica ni analítica, desarrollando anemización severa que requirió transfusiones, descartándose en ese momento sangrado, hemólisis y síndrome hemofagocítico mediante biopsia de médula ósea. Además, desarrolló uveítis también de ojo derecho y hundimiento de la pirámide nasal, por lo que se cambió a tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg/cada 4 semanas, quedando afebril, normalizándose los parámetros analíticos y fue dado de alta.

Un mes después desarrolló coxalgia bilateral, artritis tibioastragalina y elevación de RFA, por lo que se aumentó la dosis de prednisona a 50 mg/día, también se aumentó el metotrexato subcutáneo a 25 mg/semanales y se intensificó tratamiento con tocilizumab a 8 mg/kg cada 3 semanas. En PET/TAC de control no se objetivó captación vascular, aunque sí aumento de actividad metabólica en articulaciones sacroilíacas. Posteriormente ingresó en la UCI de otro hospital por insuficiencia respiratoria aguda e infiltrados pulmonares perihiliares bilaterales, y falleció por parada cardíaca sin poder completar el estudio. No se realizó necropsia.

Discusión

El SC es una enfermedad inflamatoria crónica poco frecuente, con pico de incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida, sin predominio por género¹. Se caracteriza por afectación ocular y de oído interno, siendo lo más típico queratitis intersticial y disfunción audio-vestibular con síndrome de Meniere y/o hipoacusia neurosensorial. Pueden presentar otras manifestaciones oculares como uveítis, escleritis, episcleritis o vasculitis. Menos del 5% de los pacientes se presentan con

manifestaciones sistémicas y hasta un 15-20% pueden presentar vasculitis de pequeño, mediano o gran vaso o aortitis¹⁻³, que pueden ocasionar estenosis, dilatación o aneurismas³.

Dada la variabilidad de la presentación clínica, el diagnóstico es complejo y generalmente tardío, y requiere la exclusión de otras enfermedades. Se basa en la presencia de enfermedad ocular inflamatoria característica y disfunción vestibulo-auditiva, en presencia o no de vasculitis. En el diagnóstico de vasculitis tiene un papel importante el PET/TAC, ya que varios estudios han mostrado que es eficaz en la detección de vasculitis de grandes vasos, en la evaluación de la actividad y de la extensión de la enfermedad, con una sensibilidad que varía entre el 77-100% y una especificidad del 89-100%^{4,5}.

En el caso que presentamos se llegó al diagnóstico por la presencia de escleritis y uveítis, que aunque no son la característica típica del SC pueden aparecer, hipoacusia neurossensorial con síndrome similar a Meniere, clínica general con malestar general, fiebre y aortitis. A lo largo de la evolución se planteó el diagnóstico diferencial con granulomatosis con poliangitis por hundimiento de la pirámide nasal y artritis, pero los ANCA fueron negativos, no presentaba afectación pulmonar ni alteraciones en el sedimento urinario. Se realizó también diagnóstico diferencial con otras entidades como sarcoidosis (poco probable en ausencia de afectación pulmonar) o infecciones que puedan cursar con aortitis como tuberculosis o sífilis (poco probables dados los cultivos y serologías para dichas enfermedades negativas).

El tratamiento en el SC no está bien establecido, está vinculado a la gravedad de la afectación orgánica y se basa en informes de casos. El tratamiento esteroideo es el más utilizado, con buena respuesta al mismo de las manifestaciones sistémicas y oftalmológicas, sin embargo frecuentemente requieren asociación de un FAME⁶. La afectación auditiva comúnmente conduce a pérdida auditiva, pero los implantes cocleares contribuyen a mejorar la calidad de vida.

De los FAME, el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato mofetilo son los más utilizados, mostrando eficacia como ahoradores de esteroides en la inflamación ocular^{7,8}, en la pérdida auditiva y en vasculitis⁹. La ciclofosfamida ha sido empleada también para la inducción y el mantenimiento de vasculitis de mediano y gran vaso⁹.

En cuanto a los fármacos biológicos, de los anti-TNF el infliximab parece ser el más eficaz en la inducción y mantenimiento del SC resistentes a glucocorticoides e inmunosupresores¹⁰, siendo más eficaz si se introduce precozmente¹¹, y el etanercept mejora el reconocimiento de palabras en la afectación auditiva¹². El rituximab parece haber sido efectivo en mejorar la audición en un paciente con queratitis intersticial y síntomas vestibulares resistente a metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina y adalimumab, consiguiendo mejoría audiométrica y de todas las manifestaciones clínicas⁶.

Finalmente, se ha observado mejoría de los marcadores inflamatorios y la calidad de vida con tocilizumab en algunos pacientes con SC con vasculitis de grandes vasos o aortitis e ineeficacia a otros inmunosupresores tales como metotrexato o infliximab^{9,13}, como ocurre en nuestro paciente.

En casos resistentes o con efectos secundarios a otras opciones terapéuticas, dado que el SC se considera actualmente una vasculitis, puede estar justificada la plasmaférésis

con el fin de evitar el daño ocular o audio-vestibular irreversible¹⁴.

Conclusión

Presentamos un caso de SC con mala respuesta al tratamiento inmunosupresor con prednisona, metotrexato e infliximab y respuesta parcial a tocilizumab. Destacamos la importancia de realizar estudios retrospectivos y metaanálisis para establecer cuál sería el mejor tratamiento en esta enfermedad poco frecuente y potencialmente grave.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: Studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1980;59:426-41.
2. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: A retrospective review of 60 patients throughout a half century. Mayo Clin Proc. 2006;81:483.
3. Cochrane AD, Tatoulis J. Cogan's syndrome with aortitis, aortic regurgitation, and aortic arch vessel stenoses. Ann Thorac Surg. 1991;52:1166.
4. Bertagna F, Bosio G, Caobelli F, Motta F, Biasiotto G, Giubbini R. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for therapy evaluation of patients with large-vessel vasculitis. Jpn J Radiol. 2010;28:199-204.
5. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [¹⁸F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32: 674-81.
6. Orsoni JG, Laganà B, Rubino P, Zavota L, Bacci S, Mora P. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: A case report. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:18.
7. Espinoza GM, Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:24.
8. Allen NB, Cox CC, Cobo M, Kisslo J, Jacobs MR, McCallum RM, et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogans syndrome. Am J Med. 1990;88:296-301.
9. Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:3-9.
10. Tayer-Shifman OE, Ilan O, Tovi H, Tal Y. Cogan's syndrome-clinical guidelines and novel therapeutic approaches. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47:65-72.
11. Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. J Rheumatol. 2008;35:2456-8.
12. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Magliulo G, Turchetta T, Marinelli C, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease. Autoimmun Rev. 2013;12:396-400.
13. Shibuya M, Fujio K, Morita K, Harada H, Kanda H, Yamamoto K. Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis. Mod Rheumatol. 2013;23:577-81.
14. Clark WF. Plasma exchange for renal disease: Evidence and use 2011. J Clin Apher. 2012;27:112-6.