

## Zespół Cogana – przyczyna niecodziennych trudności diagnostycznych i terapeutycznych

*Cogan's syndrome – a cause of uncommon diagnostic and therapeutic problems*

Rafał Małecki<sup>1</sup>, Małgorzata Gacka<sup>1</sup>, Rajmund Adamiec<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Rajmund Adamiec

<sup>2</sup>Wydział Przyrodniczy Kolegium Karkonoskiego w Jeleniej Górze

**Słowa kluczowe:** zespół Cogana, zapalenie rogówki, zapalenie stawów, niedosłuch.

**Key words:** Cogan's syndrome, keratitis, arthritis, hearing loss.

### Streszczenie

Zespół Cogana jest rzadkim schorzeniem autoimmunologicznym, przebiegającym z zajęciem struktur oka i układu słuchu. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, występują niespecyficzne objawy ogólnoustrojowe, takie jak gorączka, bóle stawów, bóle głowy, kaszel czy duszność, krwiopłucie, co może stwarzać istotne problemy w diagnostyce różnicowej. W pracy przedstawiono przypadek atypowej postaci zespołu Cogana u mężczyzny leczonego przez 3 lata z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Summary

Cogan's syndrome is a rare autoimmunological disease involving structures of the eye and the ear. In some cases, particularly at the beginning of the disease occurring nonspecific systemic symptoms, such as fever, arthralgia, headache, cough, dyspnea and hemoptysis, may lead to misdiagnosis. We present a case of atypical Cogan's syndrome in a man who had been treated for rheumatoid arthritis for three years.

### Wstęp

Zespół Cogana to rzadko występująca choroba autoimmunologiczna, typowo przebiegająca z zapaleniem mięszzowym rogówki i objawami ze strony układu słuchu przypominającymi zespół Ménière'a. Rozwój pełnoobjawowej choroby poprzedzają zazwyczaj objawy niespecyficzne, takie jak: gorączka, ból stawów, głowy, kaszel, duszność, krwiopłucie i krwiomocz. W artykule opisano trudności w rozpoznaniu atypowej postaci zespołu Cogana u mężczyzny leczonego przez 3 lata z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

### Opis przypadku

Mężczyzna, lat 57, został przyjęty do Kliniki Angiologii w 2006 r. w celu diagnostyki autoimmunologicznego zapalenia naczyń.

W wywiadzie – w 55. roku życia zapalenie twardówki i naczyńiówki, leczone prednizolonem, w 56. roku życia wystąpiło zapalenie płuc i opłucnej z limfadenopatią i zapaleniem drobnych stawów rąk (badaniami serologicznymi wykluczono obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał ANA, ANCA, przeciw *Chlamydia*, *Borrelia* i *Yersinia*). U chorego rozpoznano seronegatywne reumatoidalne zapalenie stawów (brak doku-

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Rafał Małecki, Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 733 22 00, faks +48 71 733 22 09, e-mail: r.malecki@op.pl

**Praca wpłynęła:** 26.05.2009 r.

mentacji radiologicznej) i rozpoczęto leczenie sulfasalazyną (1–2 g/dobę) i prednizonem (Encorton) w małych dawkach (5–10 mg/dobę). Kilka miesięcy później z powodu zapalenia rogówki u chorego przeprowadzono nasycenie błony owodniowej na rogówkę lewego oka oraz zszyto szparę powiekową, a następnie przeszczepiono w tym oku rogówkę i twardówkę. Dodatkowo rozpoznano makulopatię. Kilka miesięcy przed przyjęciem do Kliniki rozpoznano u chorego zapalenie ucha środkowego lewego.

W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia do Kliniki nie wykazano odchyłań od stanu prawidłowego w zakresie układu mięśniowo-szkieletowego. W badaniach laboratoryjnych – prawidłowa morfologia krwi obwodowej, OB 65 mm/godz., stężenie białek ostrej fazy CRP 42 mg/l, w surowicy nieobecny czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, nieobecne przeciwciała cANCA, pANCA, ANA, nie stwierdzono obecności antygenu HLA-B27. Nie wykazano istotnych nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym, ultrasonografii układu naczyniowego i badaniach dopplerowskich.

Z uwagi na nasilone objawy pozastawowe, sugerujące aktywny proces zapalny (zapalenie błony naczyniowej oka, silne bóle głowy, osłabienie, zmniejszoną tolerancję wysiłku, bóle mięśniowe), wdrożono leczenie immunosupresyjne – w ciągu roku podano 6 pulsów cyklofosfamidu (po 1000 mg *i.v.*) w połączeniu z metyloprednizonem doustnie (4–6–12 mg/dobę). Mimo zastosowanego leczenia, stan kliniczny chorego ulegał pogorszeniu – nasiliły się bóle głowy, zlokalizowane głównie w lewej okolicy skroniowej i potylicznej, wystąpił niedostuch lewostronny, silne zawroty głowy z nudnościami i wymiotami, które wiązano z niepożądanym działaniem cyklofosfamidu. Zaobserwowano również objawy ośrodkowe – zaburzenia koncentracji uwagi, depresję i osłabienie. Z tego powodu wykonano badanie MRI głowy, w którym uwidoczniono zmiany przemawiające za występowaniem przewlekłych zmian zapalnych ucha środkowego po stronie lewej, rozszianych zmian degeneracyjno-demielinizacyjnych („prawdopodobnie naczyniopochodnych”) w istocie białej obu półkul oraz rozwinętych zaników korowo-podkorowych mózgowia.

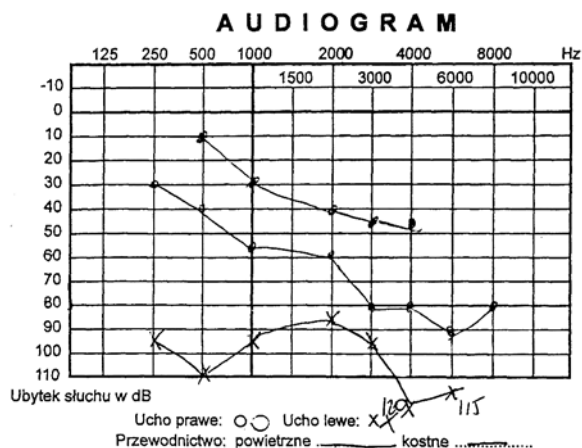
W maju i czerwcu 2007 r. pacjent był hospitalizowany na oddziale otolaryngologicznym, gdzie na podstawie audiogramu tonalnego (ryc. 1) wykazano obustronny niedostuch typu mieszanego (głębokiego stopnia w uchu lewym). W maju 2007 r. w tomografii komputerowej ucha lewego uwidoczniono rozległe zmiany zapalne wypełniające całą jamę sutkową i prawie całą bębenkową (ryc. 2), co skłoniło do przeprowadzenia zabiegu tympanotomii eksploratywnej. Podczas opera-

cji przeprowadzonej 2 mies. później w obrębie jamy bębenkowej lewej stwierdzono jedynie niewielkie ilości płynu surowiczego oraz pogrubiałą wyściółkę. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej w grudniu 2007 r. poza nieznacznym pogrubieniem błony śluzowej jamy bębenkowej nie zaobserwowano zmian.

W maju 2008 r. przeprowadzono próbę weryfikacji dotychczasowego rozpoznania. Wobec braku utrzymywania się jakichkolwiek objawów klinicznych, laboratoryjnych oraz radiologicznych w kontrolnym badaniu RTG rąk w wątpliwość podano rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów. Z kolei brak antygenu HLA-B27 i przebieg kliniczny wykluczał grupę seronegatywnych zapaleń stawów. Podsumowując dotychczasową obserwację objawów chorobowych, w których dominowały objawy związane ze zmianami zapalnymi w obrębie oczu oraz ucha środkowego, rozpoznano atypowy zespół Cogana. Utrzymano leczenie glikokortykosteroidami (metyloprednizonon w dawce 4 mg/dobę), przeciwbólowe i przeciwdepresyjne (plastry z fentanylem, gabapentyna i escitalopram).

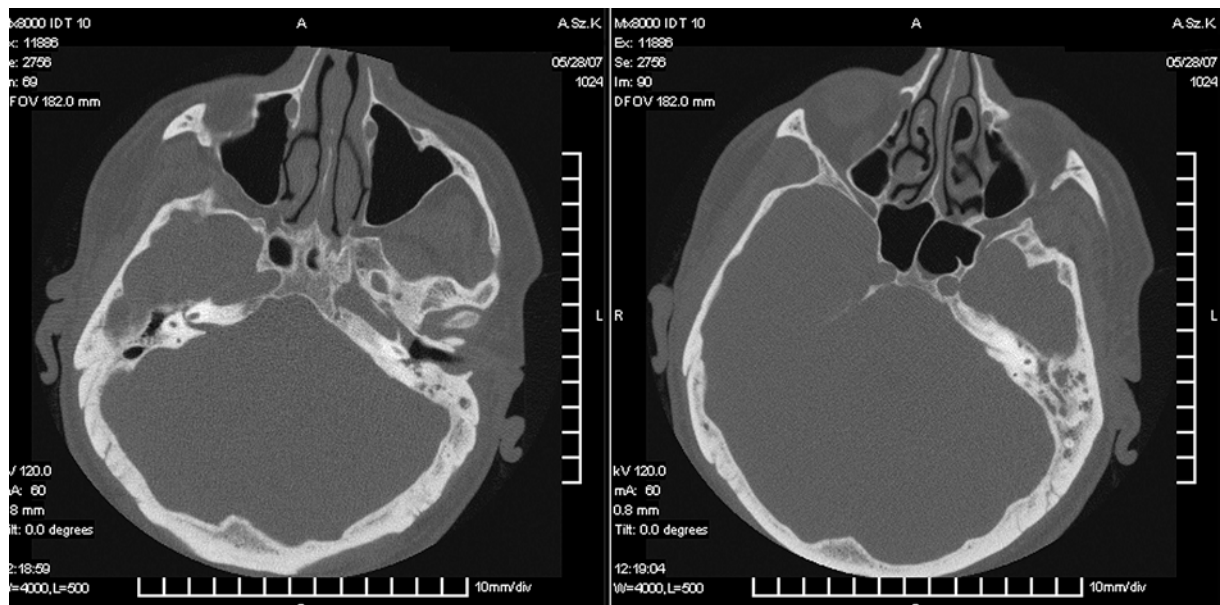
## Dyskusja

Zespół Cogana jest rzadką chorobą autoimmunologiczną występującą u młodych osób dorosłych i u dzieci [1]. W etiologii rozważana jest modulacja aktywności układu immunologicznego przez czynnik infekcyjny [2, 3]. Lunardi i wsp. [4] na podstawie analizy surowicy chorych określili immunodominujący peptyd, który wykazuje podobieństwo sekwencji do SSA/Ro, głównego białka rdzenia lambda I reowirusa typu III oraz fosfatazy tyrozynowej 1 (CD148), obecnej w obrębie nabłonka ucha wewnętrznego i komórek śródbłonka naczyń. Przeciwciała przeciw temu peptydowi wiążą również



Ryc. 1. Audiogram chorego z lipca 2007 r.

Fig. 1. Audiogram of the patient, July 2007.



**Ryc. 2.** Tomografia komputerowa głowy (maj 2007 r.). Zagęszczenia o charakterze zmian zapalnych wypełniających w całości jamę sutkową i wejście do jamy oraz niemal w całości jamę bębennową wraz z zachytkiem nadbębennowym.

**Fig. 2.** Computed tomography of the head (May 2007). Inflammatory lesions present as consolidations occupying the whole of the mastoid antrum and the aditus ad antrum as well as nearly the whole of the tympanic cavity together with the epitympanic recess.

koneksynę 26, której mutacja wiąże się z wrodzoną głuchotą, oraz wywołują zespół Cogana u myszy.

Do klasycznych objawów zespołu Cogana należą:

- niekiłowe zapalenie mięszkowe rogówki, które może współistnieć z zapaleniem spojówek, tęczówki,
- zaburzenia narządu słuchu i równowagi, podobne do choroby Ménière'a (wymioty, nudności, szumy w uszach, zawroty głowy, stopniowa utrata słuchu, doprowadzająca do głuchoty w ciągu 1–3 mies.), przy czym czas pomiędzy wystąpieniem objawów ocznych i słuchowych jest krótszy niż 2 lata.

Ponadto wyróżniono atypowy zespół Cogana wg kryteriów Haynesa:

- objawy zapalenia oka z lokalizacją obejmującą zapalenie nadtwardówki, twardówkę, niedrożność tętnic siatkówki, zapalenie naczyńki, krwotoki siatkówki, obrzęki plamki, zapalenie spojówek lub tęczówki przy współistniejących objawach choroby Ménière'a,
- pojawienie się w ciągu 2 lat typowych objawów uszkodzenia narządu słuchu i równowagi,
- w przypadku typowych objawów czas pomiędzy ujawnieniem się zajęcia oka a zajęciem ucha wydłuża się ponad 2 lata [5].

W 20–50% przypadków w początkowym okresie choroby występują niespecyficzne objawy ogólnoustrojowe, a u ok. 10% osób – objawy zapalenia aorty, nie-

kiedy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [5–7]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się cechy aktywacji odpowiedzi zapalnej [5], niekiedy dodatnie miano przeciwciał przeciw różnym patogenom, np. *Chlamydia pneumoniae* [8].

Wczesne rozpoznanie zespołu Cogana umożliwia rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego [9]. Terapię rozpoczyna się od glikokortykosteroidów podawanych miejscowo do oka [10] oraz ogólnie (pulsy metyloprednizolonu lub prednizon 2 mg/kg m.c./dobę) [2]. Stosowane bywają inne leki, takie jak cyklofosamid, azatiopryna, metotreksat czy cyklosporyna A [2, 3]. Niestety, rokowanie co do stanu narządu słuchu i równowagi jest niekorzystne – tylko u nielicznych chorych obserwuje się stabilizację uszkodzenia narządu słuchu, natomiast u 40–60% z czasem dochodzi do zupełnego niedosłuchu. Nadzieje wiąże się z lekami biologicznymi – blokerami TNF- $\alpha$  (infliksymab [11]) – których zastosowanie w początkowym stadium może hamować destrukcję narządu słuchu i równowagi. U pacjentów z nieodwracalną utratą słuchu jedyną opcją terapeutyczną jest implantacja ślimaka. U 10% pacjentów występuje uogólnione zapalenie naczyń, które może prowadzić do zgonów w przebiegu zapalenia naczyń wieńcowych serca, mózgu [3] czy krwotoków podpajęczynówkowych [12].

W przedstawionym przypadku zwraca uwagę długi czas od wystąpienia pierwszych objawów zespołu Cogana do ustalenia ostatecznego rozpoznania. Początkowo u pacjenta rozpoznawano reumatoidalne zapalenie stawów, a weryfikacja diagnozy była utrudniona z uwagi na zmianę obrazu chorobowego pod wpływem zastosowanego leczenia immunosupresyjnego. Należy nadmienić, że zmiany zapalne w obrębie ucha środkowego również próbowano wiązać z zakażeniem będącym powikłaniem immunosupresji, a żadne z badań obrazowych (TK, MRI), a nawet tympanotomia (przeprowadzona po ustąpieniu zapalenia prawdopodobnie w wyniku zastosowanego leczenia) nie wyjaśniły etiologii choroby. Nie wydaje się jednak, by pacjent otrzymywał nieodpowiednie leczenie, o czym świadczy ostatecznie ustąpienie zmian zapalnych w obrębie narządu słuchu. Otwarta pozostaje kwestia, czy zastosowanie wysokodawkowej glikokortykosteroidoterapii we wcześniejszym okresie choroby uchroniłoby pacjenta przed częściową utratą słuchu (jak wspomniano powyżej, rokowanie co do słuchu jest w zespole Cogana niekorzystne). Przeciwno wdrożeniu takiego postępowania przemawiały obawy związane z niepożądanym działaniem glikokortykosteroidów na narząd wzroku oraz występowanie zmian zapalnych ucha o niejasnej – niekoniernie autoimmunologicznej – etiologii.

Niniejszy przypadek przedstawiono z uwagi na rzadkość schorzenia oraz niespotykane trudności diagnostyczne, które prowadziły do utrzymywania przez kilkanaście miesięcy niewłaściwego rozpoznania. Autorzy podkreślają również konieczność uwzględnienia zespołu Cogana w diagnostyce różnicowej chorób autoimmunologicznych przebiegających z zajęciem gałki ocznej, a szczególnie w sytuacji jednoczesnego zajęcia narządu słuchu.

#### Piśmiennictwo

1. Orsoni JG, Zavota L, Vincenti V, et al. Cogan syndrome in children: early diagnosis and treatment is critical to prognosis. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 757-758.
2. Maalikjy Akkawi N, Mattioli F, Pezzini A, Vignolo LA. A case of Cogan's syndrome. *Neurol Sci* 2000; 21: 183-184.
3. Baumann A, Helbling S, Oertle R, et al. Cogan's syndrome: clinical evolution of deafness and vertigo in three patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 45-49.
4. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002; 360: 915-921.
5. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al.; Study Group for Cogan's Syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004; 43: 1007-1015.
6. Minet M, Deggouj N, Gersdorff M. Cochlear implantation in patients with Cogan's syndrome: a review of four cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 459-462.
7. Selivanova O, Haxel BR, Mann WJ. Das Cogan-Syndrom: Eine diagnostische Herausforderung. *HNO* 2006; 54: 619-623.
8. Lepur D, Vranjican Z, Himbele J, et al. Chlamydia pneumoniae infection as a trigger for a Cogan's syndrome. *J Infect* 2006; 52: 223-226.
9. Cundiff J, Kansal S, Kumar A, et al. Cogan's syndrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 68-70.
10. Seel J. Cogan-I-syndrome. Interstitial keratitis with sudden deafness. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1972; 185: 281-287.
11. Touma Z, Nawwar R, Hadi U, et al. The use of TNF-alfa blockers in Cogan's syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27: 995-996.
12. Vaiopoulos G, Sfrikakis PP, Skoumas B, et al. Lack of response to corticosteroids and pulse cyclophosphamide therapy in Cogan's syndrome. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 110-112.