

# Un caso pediátrico de trastorno autoinmune del oído interno (síndrome de Cogan)

F.J. García Callejo<sup>a</sup>, I. Costa Alcácer<sup>b</sup>, L. Blay Galaud<sup>a</sup>, E. Sebastián Gil<sup>a</sup> y A. Platero Zamarreño<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Otorrinolaringología y <sup>b</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 87-91)

Se presenta un caso de síndrome de Cogan (queratitis intersticial no sífilítica, hipoacusia neurosensorial de rápida evolución y vértigo) en una niña de 12 años. La sospecha diagnóstica se fundamentó en la exploración clínica y audiológica y en los hallazgos inespecíficos de laboratorio (velocidad de sedimentación globular [VSG] elevada, y títulos positivos de inmunoglobulinas A y M [IgA e IgM] de factor reumatoide, así como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo [ANCA]). La detección de autoanticuerpos específicos frente a la fracción antigénica coclear de 68 kDa mediante Western-blot permitió confirmar la autoinmunidad organospecífica del trastorno laberíntico. El tratamiento con deflazacort en dosis de 1 mg/kg/día durante 3 semanas y la reducción progresiva revirtió la sintomatología y normalizó la exploración. Hasta la fecha el cuadro no ha presentado reagudizaciones.

## Palabras clave:

*Síndrome de Cogan. Hipoacusia neurosensorial. Queratitis. Western-blot.*

## INNER EAR AUTOIMMUNE DISORDER (COGAN'S SYNDROME) IN A PEDIATRIC PATIENT

We present a case of Cogan's syndrome (interstitial keratitis, rapidly evolving sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction) in a 12-year-old girl. Diagnosis was made by clinical and audiologic examination as well as by nonspecific laboratory findings (increased erythrocytation rate and positive IgA and IgM rheumatoid factor titers and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies). Detection of specific autoantibodies against cochlear antigenic epitopes with a molecular weight of 68 kDa by Western-blot assay confirmed an organ-specific autoimmune mechanism. Therapy with deflazacort 1 mg/kg per day 3 three weeks decreasing progressively thereafter was successful and the patient remains symptom-free.

## Key words:

*Cogan's syndrome. Sensorineural hearing loss. Keratitis. Western blot.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cogan fue descrito en 1945 por el oftalmólogo que lleva su nombre para identificar una afectación ocular y vestibular que afectaba a varios pacientes jóvenes. El cortejo clínico incluía queratitis intersticial no sífilítica unilateral o bilateral, junto a hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva unilateral y sintomatología vertiginosa periférica<sup>1</sup>. Independientemente del desconocimiento de la causa durante décadas, hasta 1979 McCabe<sup>2</sup> no confirma la existencia de una enfermedad autoinmune en el oído interno. En ella presenta un modelo clínico de paciente en el que la afectación auditiva sigue unos patrones muy similares a los descritos tres décadas antes por Cogan.

Lenhardt había mantenido ya en 1958 la hipótesis de la presencia de anticuerpos en el suero de pacientes con hipoacusia neurosensorial frente a determinantes antigénicos cocleares<sup>3</sup>, pero su confirmación debió esperar a la estandarización de las técnicas de laboratorio de fijación antigénica, primero mediante inmunofluorescencia sobre especímenes de hueso temporal, y después con *immunoblotting*.

Gracias al Western-blot, técnica que separa electroforéticamente las proteínas de un extracto antigénico del oído interno, Harris y Sharp sistematizaron en 1990 la determinación de anticuerpos anticocleares en pacientes en los que se sospeche una hipoacusia neurosensorial autoinmune<sup>4</sup>. La identificación de estos autoanticuerpos en el suero de individuos afectados de síndrome de Cogan ha llevado a considerarlo un modelo de autoinmunidad organoselectivo del oído interno, justificando así el trata-

**Correspondencia:** Dr. F.J. García Callejo.  
Avda. Archiduque Carlos, 111-114. 46014 Valencia.  
Correo electrónico: j.velert.000@recol.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.



**Figura 1.** Opacificación leucomatosa corneal como secuela cicatrizal de queratitis en el caso descrito.

miento esteroideo que durante años se había aplicado como única alternativa y de forma empírica.

La disponibilidad de esta metodología nos ha permitido diagnosticar un caso de síndrome de Cogan en una paciente de 12 años, algo especialmente inusual por la edad de aparición, por lo que resulta de interés en el establecimiento rápido de la sospecha diagnóstica clínica y del tratamiento adecuado.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de una niña de 12 años sin alergias medicamentosas ni enfermedad de base reconocida, que fue atendida en dos ocasiones en el servicio de oftalmología por conjuntivitis flictenular bilateral, con respuesta al tratamiento tópico antibiótico y corticoideo. A los 8 meses del último episodio, y coincidiendo con una amigdalitis pultácea, la niña refería visión borrosa, primero en el ojo derecho y luego bilateral, que evolucionó en 5-6 días.

El cuadro fue clasificado como queratitis intersticial bilateral, practicándose estudio serológico que descartó mediante FTA-Abs un cuadro luético. El hemograma reveló leucocitosis de  $13.550/\mu\text{l}$  con 8% cayados y 79% segmentados, sin trastornos de la serie roja. Se detectó asimismo una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 41 mm la primera hora, proteína C reactiva (PCR) de 37 mg/dl y fibrinogenemia de 550 mg/dl. Los títulos de antiestreptolisina O (ASLO) y factor reumatoide resultaron normales. El estudio microbiológico del exudado amigdalal objetivó el crecimiento de *Streptococcus pyogenes* sensible a todos los betalactámicos, excepto ampicilina y amoxicilina. Se instauró tratamiento con colirio antibiótico-corticoideo, penicilina intramuscular y prednisona oral en dosis de 0,5 mg/kg/día 5 días y reducción progresiva hasta cumplimentar 2 semanas. El cuadro ocular y la infección faríngea remitieron.

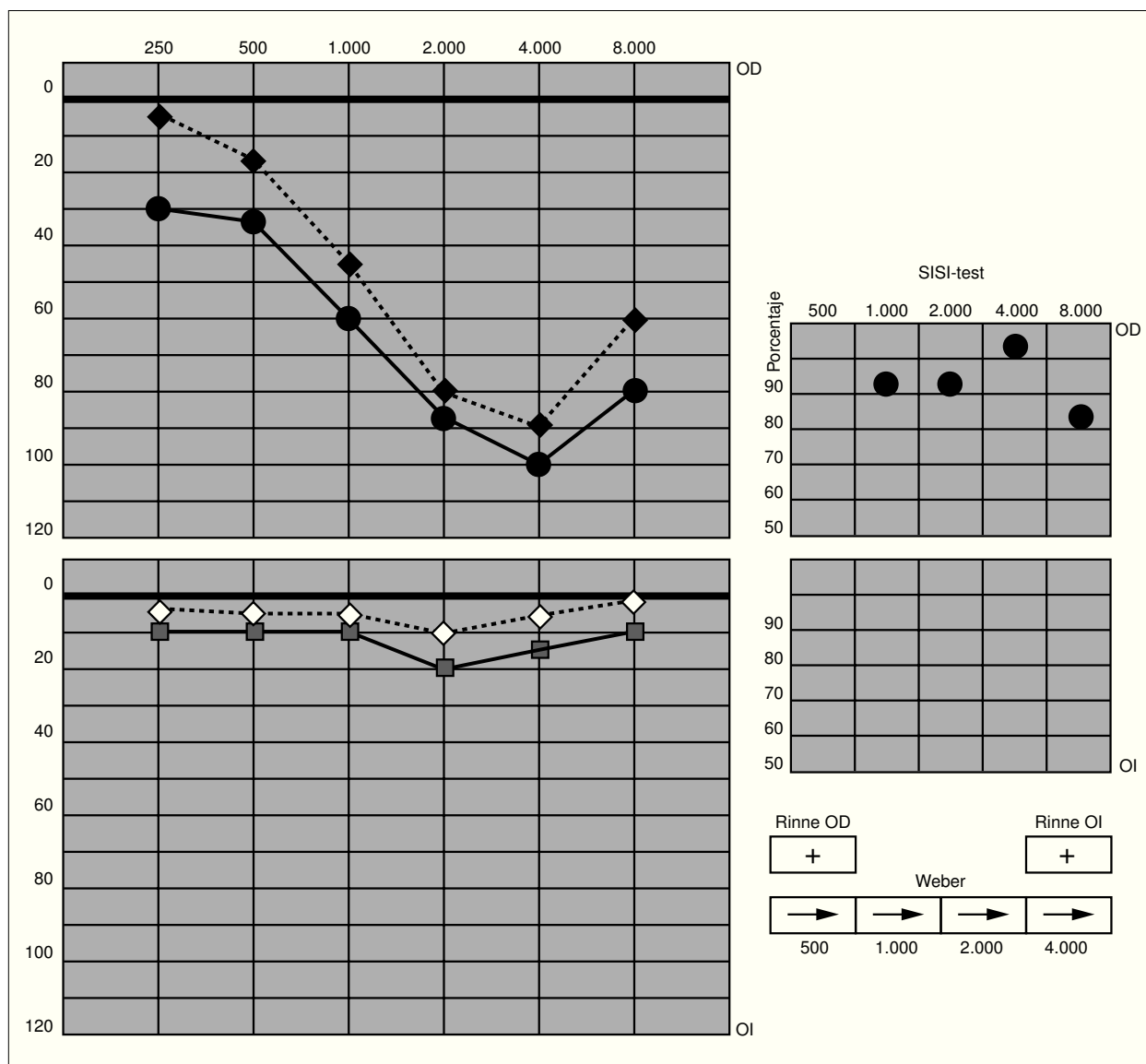
A los 40 días, los padres detectan en la niña pérdida de audición por el oído derecho de una semana de evolución, y a los 9 días de iniciado este episodio una crisis de vértigo de características periféricas con intenso corte-

jo vegetativo: maniobras de Romberg, Untemberger y Barany-test positivas al lado derecho, marcha a ciegas con caída al lado derecho, nistagmo horizontal rotatorio espontáneo con componente rápido al lado izquierdo. El resto de exploración neurológica fue normal, aunque persistía un pequeño leucoma en fase de cicatrización en ambas córneas (fig. 1). No se detecta foco infeccioso, pero se palpan adenopatías laterocervicales bilaterales blandas, dolorosas a la presión, no adheridas ni fluctuantes. No existen otras megalias identificables. La niña presenta artralgias en rodillas y tobillos, pero no se encuentran estigmas de artritis. Las determinaciones analíticas en sangre periférica revelan leucocitosis de  $18.200/\mu\text{l}$  con 71% segmentados y serie roja normal, VSG de 62 mm, PCR de 51 mg/dl, fibrinogenemia de 445 mg/dl, títulos de ASLO normales, y de IgM de factor reumatoide positivos a 1/640. Estudio serológico para *Toxoplasma*, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr negativos.

La niña recuperó su trastorno del equilibrio en 24 h con sulpiride 200 mg/12 h. El estudio de imagen con tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) es considerado normal. La exploración audiométrica demostró una hipoacusia neurosensorial en oído derecho en las frecuencias de 1, 2, 4 y 8 kHz con umbrales de vía ósea entre 45 y 90 dB y presencia de reclutamiento (fig. 2), con acumetría congruente, detectando una maniobra de Weber desplazada al oído sano. No se registraron otoemisiones acústicas provocadas por estímulos transitorios en el oído afectado, y el análisis con productos de distorsión del registro 2f1-f2 en valores  $> 3$  dB por encima del nivel de ruido en cada frecuencia confirmó la ausencia casi total de señal en las frecuencias 2, 3 y 4 kHz.

En estas circunstancias evolutivas del cuadro de hipoacusia neurosensorial unilateral y con componente vestibular se practicó una batería analítica en sangre periférica de autoanticuerpos (factor reumatoide, antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo [ANCA], antimicrosomales, antimitocondriales, anti-ADN nativo, antifosfolípidos, anticardioplipina, antitiroglobulina, anticélulas parietales e inmunocomplejos circulantes). En ellos se detectan títulos elevados de inmunoglobulinas M y A (IgM e IgA) de factor reumatoide a 1/640 (nuevamente) y 1/128, respectivamente, así como de ANCA a 1/320. El resto de titulaciones fueron negativas.

La realización de una prueba de Western-blot para testar anticuerpos séricos específicos frente a antígenos cocleares identificó dos bandas reactivas frente a extractos proteicos de oído interno de buey (antígeno heterólogo) con pesos moleculares en 68 y 55 kDa (fig. 3). La especificidad de esta prueba permitió etiquetar el trastorno como enfermedad del oído interno de probable mecanismo autoinmune, congruente en el entorno ocular que se asocia con un caso de síndrome de Cogan característico. A los 5 días del inicio clínico de su hipoacusia neurosensorial se instauró tratamiento corticoideo con deflaza-



**Figura 2.** Gráfica audiométrica del caso descrito, objetivándose incrementos de los umbrales en vía respiratoria (● con línea continua) y ósea (♦ con línea discontinua) del oído derecho entre 60 y 100 dB en las frecuencias de 1.000 a 8.000 Hz. La detección del SISI-test positivo (> 60%) indica una lesión de carácter coclear.

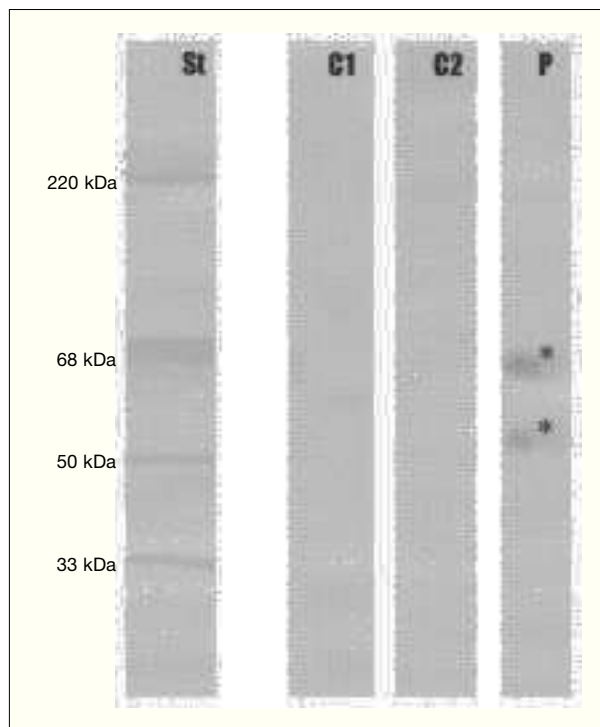
cort oral a 1 mg/kg/día durante 21 días con reducción progresiva hasta completar 6 semanas. En este período de tiempo desapareció la sensación subjetiva de hipoacusia, así como las artralgiás y las adenopatías. Tres meses después de este episodio, el estudio audiométrico y mediante otoemisiones acústicas se observó total normalidad, y en sangre periférica todos los parámetros inespecíficos se han negativizado, aunque una nueva titulación de anticuerpos específicos anticocleares ha detectado la banda frente a proteína de 55 kDa, con señal menos intensa.

Hasta la fecha, 2 años después, no han existido recidivas oculares ni audiovestibulares, los controles audiométricos reflejan una discreta hipoacusia neurosensorial del oído afectado en 2 y 4 kHz con umbral óseo en 25 dB, y

otoemisiones acústicas presentes. No se ha hecho necesario reinstaurar ninguna pauta corticoide.

## DISCUSIÓN

La asociación clásica en el síndrome de Cogan de queratitis intersticial no sífilítica con síntomas audiovestibulares define sólo la forma característica de este cuadro<sup>1,5</sup>. En ella, el trastorno laberíntico comienza entre 2 y 6 meses después del oftalmológico. Considerada un modelo de enfermedad de patogenia autoinmune organospecífica del oído, su selectividad en la lesión tisular parece íntimamente relacionada con el depósito de complejos antígeno-anticuerpo, así como en la generación de un cuadro de vasculitis en vasos de todo calibre en cualquier parte de la economía.



**Figura 3.** Western-blot del suero del paciente enfrentado a antígeno coclear heterólogo. Las bandas descritas se identifican en las fracciones con pesos moleculares de 55 y 68 kDa.

Las pruebas de laboratorio demuestran la activación tanto de la inmunidad celular mediante las pruebas de transformación linfoblástica y de inhibición de la migración linfocitaria<sup>6</sup>, como de la humoral mediante la inmunofluorescencia indirecta e *immunoblotting*<sup>7,8</sup>. Documentada esta inmunomodulación, aún hoy se desconoce su etiología, aunque en la mitad de casos se identifican episodios previos de infección de vías respiratorias altas. Las escasas referencias histológicas sobre huesos temporales afectan a *hydrops* endolinfático con atrofia del órgano de Corti e infiltración del ligamento espiral por células plasmáticas y linfocitos, así como estigmas indicativas de vasculitis de la arteria auditiva interna<sup>9</sup>.

Por su escasísima incidencia (desde su diagnóstico en 1945 hasta hoy no existen más de 300 casos descritos) la bibliografía documentada recoge en contados casos grupos de más de 10 pacientes<sup>10</sup>. Epidemiológicamente no predomina en un sexo, aunque sí es más frecuente en la raza caucásica, en edades entre los 20 y 40 años<sup>11</sup>. La afectación en edades superiores es infrecuente, pero en edad pediátrica resulta especialmente inusual. Schwegmann tiene recogido un niño de 12 años de raza negra<sup>12</sup>.

Se conocen como formas atípicas del síndrome aquellas en las que la afectación ocular es diferente de la queratitis intersticial (conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, uveítis, trastornos de la arteria central de la retina, etc.) o bien ésta no precede al trastorno audiovestibular, sino que se

retrasa en el tiempo incluso durante años. La confirmación de vasculitis sistémica en casi el 50% de pacientes afectados posibilita la aparición de síntomas generalizados. En el síndrome de Cogan están descritos, además de la tríada característica, artritis y artralgias (50% de casos), trastornos neurológicos (cefaleas, enfermedad vascular cerebral, focos irritativos, meningitis, neuropatía periférica mixta [50%]), abdominalgias con hemorragia gastrointestinal (30%), linfadenopatía (18%), exantema y nódulos cutáneos (15%), hepatosplenomegalia (15%), nefritis y poliserositis. El pronóstico vital viene determinado por el grado de afectación vasculítica de la pared de la aorta, su válvula y el origen de las coronarias (14%), lo cual favorece la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica, lo cual condiciona una mortalidad del 10%<sup>9</sup>.

La asociación a otras enfermedades autoinmunes no es la norma, aunque existen casos documentados en el contexto de una espondilitis anquilosante, fibromialgia y granulomatosis de Wegener<sup>13-15</sup>. La identificación de un patrón antigénico característico del complejo mayor de histocompatibilidad es discutible, aunque Kaiser encuentra como expresión más frecuente el HLA de clase I A9 Bw17 Cw<sup>16</sup>, muy parecido al de otros trastornos vasculíticos, como la tromboangitis obliterante<sup>9</sup>.

El diagnóstico es eminentemente clínico. La confirmación del deterioro auditivo coclear y su monitorización como respuesta al tratamiento debe plantearse mediante audiometría tonal liminar y alguna prueba supraliminar. La determinación sucesiva de otoemisiones acústicas puede monitorizar la entidad a largo plazo, aunque no existe experiencia documentada al respecto. Es razonable pensar que su anulación advertiría de la especial susceptibilidad del paciente a una nueva agudización laberíntica. Las pruebas de imagen (TC y RM) se indican tanto para descartar signos de isquemia o hemorragia cerebral secundarios a vasculitis, como para valorar incrementos de señal laberíntica que caracterizan al síndrome en las fases agudas.

Los hallazgos de laboratorio complementan la sospecha clínica, pero sólo la aparición de pruebas inmunospecíficas han permitido etiquetar el cuadro autoinmune. En efecto, ni la VSG ni las variaciones en la serie roja o blanca, ni siquiera la determinación de autoanticuerpos elevan la especificidad del diagnóstico del cuadro, habida cuenta del alto índice de resultados negativos<sup>17</sup>. Para la mayoría de autores, en casos de hipoacusia neurosensorial de rápida evolución la positivación de dos o más pruebas de esta batería analítica justifican la realización de un test selectivo de órgano<sup>18,19</sup>. Las titulaciones serológicas no aceleran el diagnóstico. Están descritos casos de pacientes con hipoacusia neurosensorial autoinmune y falsos positivos en las determinaciones de lúes, enfermedad de Lyme o infección por *Chlamydia*<sup>6,12</sup>.

Con el Western-blot, una doble electroforesis bidimensional de un antígeno coclear heterólogo, frecuentemen-

te oído interno de buey, se consigue detectar la presencia de anticuerpos en el suero de los pacientes que reaccionan específicamente ante determinadas proteínas del laberinto, identificadas por sus pesos moleculares. Así, están descritos autoanticuerpos frente a fracciones proteicas cocleares de 14, 20, 32, 33-35, 43-47, 50, 55, 62, 68, 76, 94, 116, 170 y 212-220 kDa<sup>4,6,7</sup>. Sin embargo, sólo la fracción detectada en 68 kDa parece tener una especificidad diagnóstica elevada, ya que su presencia en individuos sanos sólo se verifica en el 2-5%, mientras que se detecta, según series, en el 33-95% de los pacientes con hipoacusia neurosensorial de potencial clasificación autoinmune<sup>20</sup>. Asimismo, estos autoanticuerpos son observados en el 25-50% de casos de enfermedad de Ménière y en el 2-8% de otras entidades autoinmunes clásicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)<sup>20</sup>, pero hasta en el 85% de los casos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn<sup>4</sup>. Estos resultados le confieren a la prueba del Western-blot una especificidad del 80-92% y una sensibilidad del 88-98% en cuanto a eficacia de discriminación de un trastorno laberíntico autoinmune, con valores predictivos positivo y negativo del 90 y 25%, respectivamente.

Esta fracción antigénica coclear de 68 kDa parece identificarse con proteínas de la familia de las HSP70 o proteínas de choque térmico (*heat shock protein*)<sup>20</sup>. Se trata de proteínas moduladoras de la reacción de defensa del individuo ante un estrés inespecífico (calor, hipoxia, saturación acústica, infección, etc.) y que estructuralmente apenas han modificado su constitución molecular con el devenir filontogénico. Por ello, aún hoy se discute si la presencia de anticuerpos anti-HSP70 es el resultado de un mecanismo de inmunoreactividad frente a un agente invasivo (respuesta a las HSP70 bacterianas) o sólo la impronta de memoria que deja el organismo ante la aparición de antígenos inducidos en condiciones de estrés (respuesta a las HSP70 propias).

En cualquier caso, la identificación, como en nuestro caso, de un trastorno inmunomediado como el síndrome de Cogan faculta para el empleo del arsenal terapéutico a nuestro alcance. Existe una variada gama de inmunosupresores documentados para casos de adultos, cuyo elevado índice de efectos secundarios y porcentaje de eficacia similar a la corticoterapia, los hace descartables en edad pediátrica. Entre ellos se citan el metotrexato, la azatioprina, la ciclofosfamida y la ciclosporina. También está documentada la plasmáfesis<sup>6,18</sup>. Los corticoides en dosis de 1 mg/kg/día de efecto equivalente a prednisona durante períodos de 1 a 2 meses y posterior reducción progresiva reflejan con frecuencia recuperación clínica del vértigo y la hipoacusia, sobre todo cuando se instauran en breve tras el inicio audiovestibular<sup>15</sup>. El cuadro ocular responde bien a los corticoides tópicos. Las recidivas clínicas no son inusuales, llegando a condicionar ceguera en el 8% de los casos y cofosis hasta en el 43%<sup>12</sup>, lo que obliga a pautas terapéuticas similares. Están descritos ca-

sos que han desembocado en queratoplastia, implante coclear o colocación de prótesis valvular aórtica<sup>13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibular symptoms. Arch Ophthalmol 1945; 33: 144-149.
2. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88: 585-589.
3. Lenhardt E. Plötzliche Hörstörungen auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. Z Laryngol Rhinol Otol 1958; 37: 1-16.
4. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. Laryngoscope 1990; 100: 516-524.
5. Velut JG, Tonolli I, Demoux AL, Rossi P, Lafay V, Frances Y. Syndrome de Cogan chez un adulte d'âge mur. Presse Med 1998; 27: 616.
6. Harris J, Ryan AF. Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 112: 639-653.
7. Yamanobe S, Harris JP. Inner ear specific autoantibodies. Laryngoscope 1993; 103: 319-325.
8. Hughes GB, Moscicki R, Barna BP, San Martín JE. Laboratory diagnosis of immune ear disease. Am J Otol 1994; 15: 198-202.
9. Calvo Alén J, Corrales A, Rodríguez Valverde V. Otros síndromes vasculíticos. Síndromes pseudovasculíticos. Rev Esp Reumatol 1993; 20: 395-400.
10. Allen NB, Cox CC, Cobo M, Kisslo M, Fauci AS. Successful treatment on sudden hearing loss in Cogan's syndrome with corticosteroids. Arthritis Rheum 1981; 24: 501-503.
11. Hughes G, Kinney S, Barna B, Calabrese L. Practical versus theoretical management of autoimmune inner ear disease. Laryngoscope 1984; 94: 758-767.
12. Schwegmann JP, Enzenauer RJ. Cogan's syndrome mimicking acute Lyme arthritis. Am J Orthoped 1995; 24: 426-428.
13. Zierhut M, Schlote T, Stubiger N, Daikeler T, Kotter I, Bless D et al. Cogan I - syndrom: Klinik, therapie und prognose. Ophthalmologie 2000; 97: 197-202.
14. Abril López de Medrano V, Calvo Catalá J, González Cruz de Cervellera MI, Hortelano Martínez E, Herrera Ballester A, Soler Ros JJ. Síndrome de Cogan asociado a espondilitis anquilosante. Rev Esp Reumatol 1993; 20: 134-137.
15. Gran TJ, Nordvag BY, Storesund B. An overlap syndrome with features of atypical Cogan syndrome and Wegener's granulomatosis. Scand J Rheumatol 1999; 28: 62-64.
16. Kaiser-Kupfer M, Mittal KK, Delvalle LA, Haynes BF. The HLA antigens in Cogan's syndrome. Am J Ophthalmol 1978; 86: 314-316.
17. Kanzaki J. Immune mediated sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 1994; 514 (Suppl): 70-72.
18. Roguet E, Trannoy P, Magnin J, Kossowski M, Faulcon P, Cudennec YF. Surdités auto-immunes: à propos d'un cas de maladie de Cogan. Rev Laryngol 1994; 115: 163-167.
19. Ramos Macías A, Pardal Refoyo JL, Ruiz Martín F, Sánchez del Hoyo A, Gómez González JL. Disfunción del oído interno en enfermedades autoinmunes sistémicas: estudio de las hipoacusias neurosensoriales de probable etiología autoinmune (estudio preliminar). Acta Otorrinolaring Esp 1990; 41: 209-213.
20. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. Laryngoscope 1999; 109: 1749-1754.