



Σύνδρομο Cogan: Ένα σύνδρομο που απασχολεί πολλές ιατρικές ειδικότητες

Ν.Γ. Γαλανόπουλος

Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου (Αλεξανδρούπολη)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Cogan αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που εκδηλώνεται με προσβολή των ματιών (το συνηθέστερο διάμεση κερατίτιδα) και του έσω αυτιού (προοδευτική βαριά προσβολή της ακοής και της αιθουσαίας λειτουργίας) σε συνδυασμό πιθανόν με προσβολή και άλλων συστημάτων (το συνηθέστερο του καρδιαγγειακού). Προσβάλλει αμφότερα τα φύλα, άτομα συνήθως νεαρής ηλικίας με προτίμηση τα άτομα που βρίσκονται στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Συστηματικές εκδηλώσεις όπως χαμηλού ύψους πυρετός, κακουχία, αίσθημα εύκολης κόπωσης και απώλεια βάρους σε ποσοστό < 5% των ασθενών. Την πρώτιστη οφθαλμική εκδήλωση αποτελεί η διάμεση κερατίτιδα, ενώ αναφέρθηκε επίσης επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, προσθία ή οπισθία σκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και το σοβαρότερο αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς. Εκδηλώσεις της προσβολής του έσω αυτιού μπορεί να αποτελέσουν ο ίλιγγος, η αταξία, η ναυτία, τάση για έμετο ή έμετοι σε συνδυασμό πιθανόν με μείωση της ακοής. Στις ακοομετρικές δοκιμασίες θα αποκαλυφθεί νευροαισθητήρια προσβολή της ακοής που αφορά σε συνδυασμό με προσβολή της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας (poor speech discrimination). Από την καρδιά προσβολή των καρδιακών βαλβίδων (πρώτιστα της αορτικής) και των στεφανιαίων αρτηριών και από τα αγγεία προσβολή συχνότερα των μεγάλου μεγέθους (θυμίζει προσβολή της νόσου Takayasu με περιοχές αποφράξεων που προκαλούν διαλείπουσα χωλότητα άνω και κάτω άκρων ή/και προσβολή των νεφρικών αρτηριών) και λιγότερο συχνά των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων. Η θεραπεία εξαρτάται από το όργανο (όργανα) ή το σύστημα (συστήματα) που προσβάλλονται και τη βαρύτητα της προσβολής. Χρήση κορτικοστεροειδών τοπικά ή συστηματικά και σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή εξάρσεις στην προσπάθεια μείωσης της δόσολογίας τους χορήγηση ανοσοκατασταλτικών όπως μεθοτρεξάτης, κυκλοσπορίνης, μεθοτρεξάτης, λεφλουνομίδης ή mycophenolate mofetil. Σε ασθενείς με σοβαρή προσβολή της ακοής και μη ανταπόκριση στη συντηρητική θεραπεία θα δοκιμαστεί η τοποθέτηση κοχλιακών εμφυτευμάτων. Σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cogan που η προσβολή του συνδρόμου δεν υποχωρούν με

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Νικόλαος Γαλανόπουλος, MD, PhD
Δραγάνα, 681 00 Αλεξανδρούπολη Έβρου
Τηλ.: 2551352520
E-mail: galanopoulos@axd.forthnet.gr

Keywords: Σύνδρομο Cogan, Κώφωση, Προοδευτική μείωση της ακοής, Διάμεση κερατίτιδα, Αιθουσαία δυσλειτουργία, Προσβολή αορτής, Μεθοτρεξάτη, Κυκλοσπορίνης, Κυκλοφωσφαμίδη, Λεφλουνομίδης, Mycophenolate Mofetil, Αντι-TNFα θεραπεία, Infliximab, Rituximab.

την παραπάνω ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει δοκιμαστεί η χορήγηση βιολογικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (όπως infliximab) ή Rituximab (μονοκλωνικού αντισώματος κατά του CD20 μορίου της επιφάνειας των Β λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε παροδική τους εξάλειψη) με ιδιαίτερα ικανοποιητικά, ταχείας εμφάνισης θεραπευτικά αποτελέσματα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Cogan αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που εκδηλώνεται με προσβολή των ματιών (το συνηθέστερο διάμεση κερατίτιδα) και του έσω αυτιού (προοδευτική βαριά προσβολή της ακοής και της αιθουσαίας λειτουργίας) σε συνδυασμό πιθανόν με προσβολή και άλλων συστημάτων (το συνηθέστερο του καρδιαγγειακού).¹⁻⁵ Προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας με προτίμηση τα άτομα που βρίσκονται στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Η μέση ηλικία προσβολής κατά την έναρξη του συνδρόμου εκτιμήθηκε σε αυτή των 22 ετών (από 5 ως 63 ετών).⁶⁻⁸ Προσβάλλει το ίδιο συχνά αμφότερα τα φύλα.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πιθανολογήθηκε λοιμώδες αίτιο πυροδότησης της εμφάνισής του. Στο 1/4-1/3 των ασθενών της έναρξης του συνδρόμου προηγείται χρονική περίοδος εκδηλώσεων που θυμίζουν ιογενή λοίμωξη.^{2,9-11} Το σύνδρομο Cogan είναι μάλλον ένα σύνδρομο στην παθογένεια του οποίου σημαντικό ρόλο έχουν ανοσολογικοί μηχανισμοί καθότι βρέθηκαν αυτοαντισώματα που προκαλούν βλάβη στον επιθηλιακό ιστό του έσω αυτιού και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι Lunardi και συν-2002 χρησιμοποίησαν ανοσοσφαιρίνη IgG από 8 ασθενείς με σύνδρομο Cogan προκειμένου να ελέγξουν πεπτιδία αυτοαντιγόνων που σχετίζονται με αυτό. Από τα πεπτιδία που διαπιστώθηκαν ένα αναγνωρίζονταν από τους ορούς όλων των ασθενών. Το πεπτιδίο αυτό είχε ομοιότητα με το με το αυτοαντιγόνο Ro/SSA και την πυρηνική πρωτεΐνη λ1 του ρεοϊού τύπου III καθώς και με την πρωτεΐνη DEP-1/CD148 (cell-density enhanced protein tyrosine phosphatase-1) που εκφράζεται στον επιθηλιακό ιστό του έσω αυτιού και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα IgG αυτοαντισώματα κατά του πεπτιδίου από τον ορό των ασθενών αναγνώρισαν την πρωτεΐνη DEP-1/CD148, συνδέθηκαν με ιστό από ανθρώπινο κοχλία και ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που εξέφραζαν την πρωτεΐνη DEP-1/CD148. Τα αυτοαντισώματα αυτά συνδέονταν επίσης με την κωνεξίνη 26, μεταλλάξεις του γονιδίου της

οποίας οδηγεί σε συγγενή κώφωση από βλάβη του έσω αυτιού. Επίσης είχαν την ικανότητα να προκαλούν την εμφάνιση εκδηλώσεων του συνδρόμου Cogan σε ποντίκια.⁹ Πυροδοτικό αίτιο πιθανόν να αποτελέσει και το κάπνισμα.¹¹

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε στο 1/4-1/3 των ασθενών της έναρξης του συνδρόμου προηγείται χρονική περίοδος εκδηλώσεων που θυμίζουν ιογενή λοίμωξη.^{2,10,11} Συστηματικές εκδηλώσεις όπως χαμηλού ύψους πυρετός, κακουχία, αίσθημα εύκολης κόπωσης και απώλεια βάρους καθώς και εκδηλώσεις όπως λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, μυαλγίες και κνιδωτικό εξάνθημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό χαμηλότερο του 5% των ασθενών.^{4,11-13} Στις εκδηλώσεις ωστόσο του συνδρόμου Cogan που θα οδηγήσουν στη διάγνωση και θα καθορίσουν τη θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνονται πρώτιστα οι εκδηλώσεις από τα μάτια, το έσω αυτί και από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Ι. Εκδηλώσεις από τα μάτια

Την πρώτιστη οφθαλμική εκδήλωση αποτελεί η διάμεση κερατίτιδα και ακολουθεί η περιφερική, προσθία στρωματική (stromal) υποεπιθηλιακή κερατίτιδα.¹⁴ Εκδηλώνεται κλινικά με πόνο, φωτοευαισθησίας και ερυθρότητα στα μάτια καθώς και θάμπος οράσεως. Στην εξέταση με σχισμοειδή λυχνία θα φανεί διήθηση του κερατοειδούς κοκκώδης, κατά τόπους και στα βαθύτερα του στρώματα. Στην ιστολογική εξέταση του κερατοειδούς ασθενών με διάμεση κερατίτιδα διαπιστώθηκαν διηθήσεις με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που εντοπίζονταν στα βαθύτερα του στρώματα.¹⁵ Σε ασθενείς χωρίς αποτελεσματική αντιμετώπιση της οφθαλμικής προσβολής του συνδρόμου πιθανόν να αναπτυχθεί νεοαγγείωση και θόλωση του κερατοειδούς με προσβολή της όρασης.^{11,16} Στα μάτια των ασθενών με σύνδρομο Cogan αναφέρθηκε επίσης επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, προσθία ή οπισθία σκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και το σοβαρότερο αγγεί-

τιδα του αμφιβληστροειδούς.^{3,6,11,12,17} Σε περιπτώσεις σοβαρής οπισθίας σκληρίτιδας και/ή αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς υπάρχει κίνδυνος προσβολής της όρασης.

II. Εκδηλώσεις από την προσβολή του έσω αυτιού

Κλινικά η προσβολή αυτή εκδηλώνεται με ίλιγγο, αταξία, ναυτία, τάση για έμετο ή εμέτους σε συνδυασμό πιθανόν με μείωση της ακοής.¹³ Σε προσβολή της αιθουσαίας λειτουργίας μπορεί να παρατηρηθεί *oscillopsia* (μια αίσθηση ότι τα αντικείμενα του χώρου μετακινούνται μπροστά ή πίσω κατά την απότομη στροφή του κεφαλιού στο πλάγιο). Σε δοκιμασία στο θερμό (*caloric testing*) συχνά παρατηρείται απουσία της αιθουσαίας λειτουργίας. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια της προσβολής αυτής μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική μείωση της ακοής. Η μείωση αυτή την οποία εμφανίζουν τα δύο-τρίτα περίπου των ασθενών πιθανόν να καταλήξει σε κώφωση.^{2,3} Οι Gluth και συν-2006 σε 60 ασθενείς με τέτοια επεισόδια αναφέρουν ότι σε 73 από τα 120 αυτιά παρατηρήθηκε πλήρης κώφωση.¹¹ Πιθανόν επίσης να οδηγήσουν σε ύδρωπα του κοχλία με αύξηση της ενδοκοχλιακής πίεσης με προσβολή και πάλι της ακοής.¹⁸

Σε βιοψίες από το κροταφικό οστό αποκαλύφθηκε διήθηση με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα του σπιροειδούς (*spiral*) συνδέσμου, εκφυλιστικές αλλοιώσεις του οργάνου του Corti, ενδολεμφικός ύδρωπας, έντονη δημιουργία οστού στην περιοχή του έσω αυτιού και απομυελίνωση του κοχλιακού και αιθουσαίου νεύρου, κλάδων του ακουστικού νεύρου.¹⁹⁻²¹

Στις ακοομετρικές δοκιμασίες θα αποκαλυφθεί νευροαισθητήρια προσβολή της ακοής που αφορά πρώτιστα τις χαμηλές και υψηλές συχνότητες σε συνδυασμό με προσβολή της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας (*poor speech discrimination*). Στο 30% τουλάχιστον των ασθενών παρατηρήθηκε ένας ουδός ακοής ≥ 60 dB που αντιστοιχεί σε μετρίως σοβαρή προσβολή της ακοής.⁴

Στο σημείο αυτό ανάγκη να αναφέρουμε ότι σχετικά με την προοδευτική νευροαισθητήρια μείωση της ακοής και την αιθουσαία δυσλειτουργία, το σύνδρομο Cogan από κάποιους ερευνητές θεωρείται αυτοάνοση νόσος στα πλαίσια της ομάδας των αυτοάνοσων νόσων του έσω αυτιού [*Autoimmune Inner Ear Diseases (AIEDs)*].²²⁻²⁶ Στην ομάδα αυτή ανήκουν παθήσεις που προκαλούν και συστηματικές εκδηλώσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, κ.ά., παθήσεις με προσβολή και των ματιών όπως διάμεσης κερατίτιδας όπως το σύνδρομο Cogan και παθήσεις με μόνη εκδήλωση την προοδευτική νευροαισθητήρια μείωση της ακοής. Σε ποσοστό 25%-50% των ασθενών παρατηρήθηκε ίλιγος και αίσθημα πληρότητας των αυτιών ενώ στο 50% συμπτώματα από την αιθουσαία δυσλειτουργία.²³ Επί-

σης στο 15%-30% των ασθενών αναφέρθηκε συνυπαρξη των εκδηλώσεων με ауτοάνοση νόσο.^{23,24}

III. Εκδηλώσεις από την προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος

Από την καρδιά αναφέρθηκε προσβολή των καρδιακών βαλβίδων και των στεφανιαίων αρτηριών ενώ από τα αγγεία προσβολή συχνότερα των μεγάλου μεγέθους και λιγότερο συχνά των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων.²⁷⁻³⁹ Από τις καρδιακές βαλβίδες πρώτιστα προσβάλλεται η αορτική βαλβίδα ενώ έχει αναφερθεί βαριά ανεπάρκεια της αορτικής και της μιτροειδικής βαλβίδας με την ανάπτυξη προοδευτικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.⁴⁰ Στην ιστολογική εξέταση των προσβληθέντων αορτικών βαλβίδων διαπιστώθηκε διήθηση από λεμφοκύτταρα, μυξωματώδης εκφύλιση και ινδοειδής νέκρωση με πάχυνση ή λέπτυνση, συρρίκνωση ή διάτρηση των γλωγχίνων τους.²⁷⁻³¹ Στο 10% των ασθενών αναφέρθηκε προσβολή της αορτής, εβδομάδες ή και χρόνια μετά την έναρξη των εκδηλώσεων του συνδρόμου.^{2,3,13} Η διάταση του εγγύς τμήματός της, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και η προσβολή των στομιών των στεφανιαίων αρτηριών πιθανόν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη σταθερής στηθάγχης.⁴¹ Αναφέρθηκε επίσης η δημιουργία ανευρυσμάτων της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής.^{27,28,33-35} Σε δείγματα από το τοίχωμα ανευρύσματος της ανιούσας αορτής αποκαλύφθηκε έντονη αποδιοργάνωση με λύση των κολλαγόνων και ελαστικών ινών καθώς και έντονη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών-1, 2 και 9 σε συνδυασμό με έντονη έκκριση του παράγοντα που ερεθίζει την αποικία των μακροφάγων κοκκιοκυττάρων [*granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)*].⁴² Η προσβολή των μεγάλου μεγέθους αγγείων θυμίζει προσβολή της νόσου Takayasu με περιοχές αποφράξεων που προκαλούν διαλείπουσα χλωρότητα άνω και κάτω άκρων ή/και προσβολή των νεφρικών αρτηριών.^{2,19,27-31} Στο τοίχωμα των προσβληθέντων αγγείων διαπιστώθηκαν ιστολογικά ευρήματα χρόνιας και οξείας φλεγμονής.^{2,19,27-31} Η προσβολή των περιφερικών αγγείων στους ασθενείς με σύνδρομο Cogan πιθανόν να είναι ασυμπτωματική και απαιτείται να την υποψιαστούμε και να την αποκαλύψουμε.⁴³ Η προσβολή των περιφερικών αγγείων πιθανόν να συνδυάζεται με προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών. Οι Weyn και συν-2009 αναφέρουν την περίπτωση γυναίκας ηλικίας 30 ετών με σύνδρομο Cogan με απόφραξη του αριστερού πρωτεύοντος κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας σε συνδυασμό με σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδικής βαλβίδας και μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς που οδήγησαν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Στην ασθενή διαπιστώθηκε επίσης προσβολή της δεξιάς σπονδυλικής, της αριστερής υποκλείδιας και αμφοτέρων των καρωτίδων αρτηριών.⁴⁴ Επίσης οι

Branislava και συν-2011 περιέγραψαν γυναίκα 32 ετών με σοβαρή στένωση (75%) του στελέχους και του στομίου του περισπώμενου κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας σε συνδυασμό με σημαντική στένωση (90%) της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας.³⁹

Σε μελέτη όλων των ασθενών με τη διάγνωση του συνδρόμου Cogan στη Mayo Clinic in Rochester, Minn τη χρονική περίοδο 1940-2002 (60 ασθενών) των Gluth και συν-2006 αναφέρθηκε ότι τη συνηθέστερη αρχική εκδήλωση αποτέλεσε η αιφνίδια απώλεια της ακοής και η αιθουσαία δυσλειτουργία, ενώ τη συνηθέστερη οφθαλμική εκδήλωση η διάμεση κερατίτιδα. Αρθραλγίες αναφέρθηκαν σε ποσοστό 35%, πυρετός στο 27%, πονοκέφαλος στο 40% και προσβολή της αορτής στο 12%. Το ποσοστό της πλήρους απώλειας της ακοής εκτιμήθηκε στο 52%.⁴⁵

IV. Σπανιότερες κλινικές εκδηλώσεις

Αναφέρθηκαν σπανίως και άλλες εκδηλώσεις όπως από το νευρικό σύστημα.^{46,47} Οι Riku και συν-2011 αναφέρουν την περίπτωση ανδρός με πονοκέφαλο, αμφοτερόπλευρη πάρεση προσωπικού νεύρου, επισκληρίτιδα του δεξιού ματιού και αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής. Στη μαγνητική τομογραφία κεφαλιού αποκαλύφθηκε κολπίτιδα των ιγμορείων κόλπων. Ο έλεγχος για σύφιλη ή αγγειίτιδα σχετιζόμενη με τα ANCA αντισώματα ήταν αρνητικός (με ορολογικές δοκιμασίες και αναζήτηση των ANCA αντισωμάτων, αντίστοιχα). Η υπολογιστική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού υλικού αποκάλυψε την παρουσία πάχυνση του πάχους και στένωση του αυλού της αορτής σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (fluorodeoxyglucose positron emission tomography). Βιοψία βλεννογόνου από τους ιγμόρειους κόλπους του κεφαλιού έδειξε αγγειίτιδα των τριχοειδών, των αρτηριολίων και των φλεβιδίων. Η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 500 mg την ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες και στη συνέχεια πρεδνιζολόνης από του στόματος οδήγησε σε υποχώρηση των εκδηλώσεων εκτός από την προσβολή της ακοής, που όμως υποτροπίασαν κατά τη την προσπάθεια μείωση της δόσολογίας της πρεδνιζολόνης. Η χορήγηση στη συνέχεια μεθοτρεξάτης και πρεδνιζολόνης οδήγησε σε ύφεση των εκδηλώσεων.⁴⁷

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ COGAN ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις συνύπαρξης με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες.⁴⁸⁻⁵⁰ Οι Scharl και συν-2011 αναφέρουν 4 ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (οι 3 με ελκώδη κολίτιδα και ο ένας με νόσο Crohn) σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία που ανέπτυξαν εκδηλώσεις συνδρόμου Cogan όπως αιφνίδια απώλεια ακοής, ίλιγγο και φλεγμονή από τα μάτια (οι 3 ασθενείς παρά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία

απώλεσαν πλήρως την ακοή τους σε διάστημα λίγων ετών)⁵⁰. Αναφέρθηκε επίσης η περίπτωση ασθενούς με σύνδρομο Cogan που αναπτύχθηκε ANCA-σχετιζόμενη αγγειίτιδα των νεφρών.⁵¹

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Δεν παρατηρούνται χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα που να προσφέρουν στη διάγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης του συνδρόμου Cogan. Από τη μελέτη του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος πιθανόν να παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση, από τη μέτρηση των δεικτών φλεγμονής αύξηση της ΤΚΕ και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Ο έλεγχος για την ανίχνευση ρευματοειδών παραγόντων, αντιπυρηνικών αντισωμάτων, αντισωμάτων C ή P ANCA (αντισωμάτων κατά των κοκκίων των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων) ή άλλων αυτοαντισωμάτων αποβαίνει αρνητικός.⁵²⁻⁵⁴ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αρνητικός αποβαίνει και ο έλεγχος για ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις όπως φυματίωσης, συγγενούς σύφιλης, χλαμυδίων, έρπητα, ιού Epstein-Barr, κ.ά. Σε αναδρομική μελέτη των Bonaguri και συν-2007 την περίοδο της τετραετίας 2001-2004 στους 88 ασθενείς με αυτοάνοση νευροαισθητήρια απώλεια ακοής στο ΩΡΛ Τμήμα του πανεπιστημίου της Πάρμας στην Ιταλία που συνέκριναν με 21 υγιείς μάρτυρες αναφέρθηκε η ανίχνευση αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης του θερμικού σοκ-70 (anti-hsp70) σε ποσοστό 52% στην ομάδα των ασθενών έναντι του 4% στην ομάδα των μαρτύρων ($P < 0,001$). Στην υποομάδα των ασθενών με σύνδρομο Cogan διαπιστώθηκε στο 50%.⁵⁴ Πιθανόν στο μέλλον η αναζήτηση των αντισωμάτων αυτών να προσφέρει στη διάγνωση του συνδρόμου Cogan. Η χρήση απεικονιστικών τεχνικών όπως της υπολογιστικής και της μαγνητικής τομογραφίας προσφέρει πρώτιστα για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων με παρόμοιες του συνδρόμου εκδηλώσεις πρώτιστα από το κεφάλι όπως ΑΕΕ ή όγκων ή πολλαπλής σκλήρυνσης.⁴⁵ Η υψηλής διακριτικής ικανότητας μαγνητική τομογραφία μπορεί να διαφοροποιήσει την ενεργό από τη μη ενεργό προσβολή στο έσω αυτί.⁵⁵ Η αγγειογραφία προσφέρει στην αποκάλυψη της προσβολής των αγγείων και την εκτίμηση της έκτασης και σοβαρότητας της.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το σύνδρομο Cogan εμφανίζοντας εκδηλώσεις από τα μάτια, το έσω αυτί, το καρδιαγγειακό καθώς και συστηματικές εκδηλώσεις πρέπει να διαφοροποιηθεί από μεγάλο αριθμό καταστάσεων με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις.

- Σχετικά με την προσβολή των ματιών από τη λοίμωξη από χλαμύδια ή έρπητα (απλό ή ζωστήρα), από τη φυματίωση, τη σαρκοείδωση και τη νόσο Lyme.

- Σχετικά με την προσβολή του έσω αυτιού από ιογενείς λοιμώξεις, την τοξική επίδραση φαρμάκων, την πολλαπλή σκλήρυνση, το ΑΕΕ, όγκους και πρώτιστα από τη νόσο Meniere.
- Σχετικά με την προσβολή των ματιών και του έσω αυτιού σε συνδυασμό ή μη με προσβολή του καρδιαγγειακού από μεγάλο αριθμό παθήσεων όπως τη σαρκοείδωση, τη νόσο Crohn, τη νόσο Takayasu, νόσο Whipple, το σύνδρομο Sjogren, τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, τις ANCA-σχετιζόμενες αγγειίτιδες, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, την υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, κ.ά.

Ανάγκη να διαφοροποιηθεί και από το σύνδρομο της υποξείας εγκεφαλοπάθειας από αποφρακτική μη-αγγειϊτιδική αγγειοπάθεια που προσβάλλει νεαρής ηλικίας άτομα και εκδηλώνεται με νευροαισθητήρια προσβολή της ακοής, αποφρακτική αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Σχετικά με τη διαφοροποίησή του από τη νόσο Meniere πρέπει να αναφερθεί ότι η αιθουσαία προσβολή στο σύνδρομο Cogan είναι μάλλον σοβαρότερη και μακρύτερης διάρκειας με πορεία που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις και πιθανόν χωρίς πλήρη ύφεση. Επίσης η αμφοτερόπλευρη αιθουσαία προσβολή στο σύνδρομο Cogan μπορεί να οδηγήσει σε αταξία ή/και oscillopsia.⁴⁵

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αυτή εξαρτάται από το όργανο (όργανα) ή το σύστημα (συστήματα) που προσβάλλονται και τη βαρύτητα της προσβολής.

ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Στη διάμεση κερατίτιδα και στην προσθία ραγοειδίτιδα εφαρμογή τοπικά οφθαλμικών σταγόνων κορτικοστεροειδών (όπως ακετυλικής πρεδνιζολόνης 1%) και μυδριατικών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (πόνου, ερυθρότητας, φωτοευαισθησίας) και την αποφυγή της ανάπτυξης συνεχειών.^{18,56} Βελτίωση αναμένεται σε 3-7 ημέρες.³ Σε μη βελτίωση πρέπει να ερευνηθεί το ενδεχόμενο λοίμωξης, το συνηθέστερο από χλαμύδια, και θα απαιτηθεί χορήγηση δοξυκυκλίνης 200 mg την ημέρα από του στόματος για 2-3 εβδομάδες. Να σημειωθεί ότι δεν αντενδείκνυται η εφαρμογή τοπικά οφθαλμικών σταγόνων κορτικοστεροειδών (ΚΣ) καθότι δεν οδηγεί σε έξαρση της οφθαλμικής προσβολής.^{18,56,57} Σε μη ανταπόκριση της τοπικής θεραπείας και αφού αποκλειστεί η λοίμωξη θα απαιτηθεί η συστηματική χορήγηση ΚΣ στη δοσολογία περίπου των 0,5 mg/Kg βάρους σώματος πρεδνιζολόνης από του στόματος.⁵⁸ Η επιπεφυκίτιδα, σκληρίτιδα και επισκληρίτιδα αντιμετωπίζονται με εφαρμογή τοπικά οφθαλμικών σταγόνων ΚΣ και μυδριατικών. Στην επισκλη-

ρίτιδα και σκληρίτιδα προσφέρει επίσης η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.⁵⁶ Η μη ανταποκρινόμενη σκληρίτιδα θα απαιτήσει τη χορήγηση ΚΣ συστηματικά.⁵⁶ Στην οπισθία ραγοειδίτιδα θα απαιτηθεί η συστηματική χορήγηση ΚΣ στη δοσολογία περίπου των 1 mg/Kg βάρους σώματος πρεδνιζολόνης από του στόματος με προοδευτική μείωση της δοσολογίας μετά την ευνοϊκή θεραπευτική ανταπόκριση. Σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή σε υποτροπή της οφθαλμικής προσβολής κατά την προσπάθεια μείωσης της δοσολογίας των ΚΣ θα απαιτηθεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών όπως μεθοτρεξάτης (15-25 mg/την εβδομάδα από του στόματος), κυκλοφωσφαμιδής από του στόματος (2-3 mg/kg την ημέρα) ή κυκλοσπορίνης (5 mg/kg την ημέρα από του στόματος).^{24,56,59} Σε ύφεση της οφθαλμικής προσβολής για 6-9 μήνες μπορούμε να διακόψουμε σταδιακά σε 3-4 μήνες τη χορήγηση των ΚΣ και των υπολοίπων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.⁵⁹ Περιγράφηκε από τους Semeraro και συν-2011 η περίπτωση ασθενούς με σύνδρομο Cogan με προοδευτική μείωση της οπτικής οξύτητας, επιπεφυκίτιδα, πόνο και φωτοευαισθησία στον οποίο η εξέταση με σχισμοειδή λυχνία αποκάλυψε διάμεση κερατίτιδα. Η μελέτη του βυθού με φλουορεσκεΐνη και οι αγγειογραφίες με ινδοκυανίνη την παρουσία κυστοειδούς οιδήματος της θηλής, οίδημα του οπτικού δίσκου και περιφερική αγγειωματώδη βλάβη του αμφιβληστροειδούς. Η έγχυση bevacizumab στο υαλοειδές σώμα δεν βελτίωσε την οπτική οξύτητα ή το οίδημα αυτό της θηλής. Η χορήγηση όμως από του στόματος ΚΣ οδήγησε σε βελτίωση της αμφοτέρων. Εφαρμόστηκε επιτυχώς κρουθεραπεία για την αντιμετώπιση της αγγειωματώδους βλάβης του αμφιβληστροειδούς και αποφυγή εξιδρωματικής αποκόλλησής του.⁶⁰ Περιγράφηκε επίσης φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου με πρόπτωση, εκχύμωση και ένεση του ματιού δεξιά, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τη χορήγηση αζαθειοπρίνης και ΚΣ (αρχικά ώσεων ΕΦ μεθυλπρεδνιζολόνης και στη συνέχεια 60 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης από του στόματος με προοδευτική μείωση).⁶¹ Η θόλωση του κερατοειδούς πιθανόν να απαιτήσει μεταμόσχευση κερατοειδούς. Σε ανάπτυξη καταρράκτη θα απαιτηθεί χειρουργική του αντιμετώπιση.^{16,56}

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΣΩ ΑΥΤΙΟΥ

Λόγω της απειλής σοβαρής προσβολής της ακοής θα απαιτηθεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ΚΣ (πρεδνιζολόνης 1-2 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα από του στόματος).^{3,4,56,62,63} Μετά τη βελτίωση της ακοής που αναμένεται σε 2-3 εβδομάδες προχωράμε σε προοδευτική μείωση της δοσολογίας και ενώ ο/η ασθενής βρίσκεται σε τακτικό ακοομετρικό έλεγχο. Σε επιδείνωση της ακοής κατά τη μείωση της δοσολογίας των ΚΣ επανερχόμαστε στην τελευταία δοσολογία τους που παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της

βελτίωσης της ακοής. Σε επιδείνωση μετά τη διακοπή της χορήγησης των ΚΣ απαιτείται η εκ νέου χορήγησή τους στη δοσολογία των 0,5-2 mg/kg βάρους σώματος πρεδνιζολόνης την ημέρα, ανάλογα με τη βαρύτητά της. Πιθανόν να απαιτηθεί μακροχρόνια για μήνες χορήγησή τους προκειμένου να διατηρηθεί η ύφεση της προσβολής της ακοής.¹⁸ Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης η ενδοτυμπανική έγχυση ΚΣ, με όχι σίγουρα ευνοϊκά αποτελέσματα.⁶⁴ Σε υποψία ότι η προσβολή της ακοής δεν οφείλεται σε φλεγμονή δοκιμάζουμε τη χορήγηση διουρητικών (όπως φουροσεμίδης 10-20 mg/την ημέρα ή υδροχλωροδιαζιδης 25 mg/την ημέρα από του στόματος) με στόχο την αντιμετώπιση του ύδρωπα του κοχλίου.¹⁸ Σε μη θεραπευτική ανταπόκριση μετά 4-7 ημέρες απαιτείται η συστηματική χορήγηση ΚΣ.¹⁸ Σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη συστηματική χορήγηση ΚΣ ή υποτροπών κατά τη μείωση της δοσολογίας τους ή σε έντονες παρενέργειές τους προσφέρει η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών όπως μεθοτρεξάτης (15-25 mg την εβδομάδα), κυκλοφωσφαμίδης από του στόματος (2-3 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα) ή κυκλοσπορίνης (5 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα) ή λεφλουνομίδης (20 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα) ή αζαθειοπρίνης (1,5-2,5 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα).^{10,18,56,65-69} Πιθανόν επίσης να προσφέρει η πλασμαφαίρεση.⁷⁰ Σε ασθενείς τέλος με σοβαρή προσβολή της ακοής και μη ανταπόκριση στη συντηρητική θεραπεία θα δοκιμασθεί η τοποθέτηση κοχλιακών εμφυτευμάτων.^{11,71,72}

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΙΘΟΥΣΑΣ

Στην οξεία προσβολή της αιθουσαίας λειτουργίας ενδείκνυται η χορήγηση αντιισταμινικών όπως υδροχλωρικής μεκλιζίνης (20-25 mg κάθε τετράωρο από του στόματος) ή βενζοδιαζεπινών όπως διαζεπάμης (2-10 mg 4 φορές την ημέρα από του στόματος). Σε υποτροπιάζουσα προσβολή θα απαιτηθεί η συστηματική χορήγηση ΚΣ όπως περιγράφηκε παραπάνω. Σε ένα παιδί με σύνδρομο Cogan που η ύφεση της προσβολής από τα μάτια και την αίθουσα/κοχλίου απαιτούσε υψηλή δοσολογία ΚΣ (1 mg/kg βάρους σώματος πρεδνιζολόνης από του στόματος) η χορήγηση mycophenolate mofetil (MMF) οδήγησε σε διατήρηση της ύφεσης ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης των ΚΣ.⁷³ Σε χρόνια προσβολή της αιθουσαίας λειτουργίας αντιμετωπίζονται όπως και στην οξεία προσβολή, σε συνδυασμό πιθανόν με αιθουσαία θεραπεία (vestibular therapy) στην οποία συμπεριλαμβάνονται δραστηριότητες που βοηθούν στη μεγιστοποίηση της αντιρρόπησης του ΚΝΣ για την αιθουσαία δυσλειτουργία (exercise activities aimed at maximizing central nervous system compensation for vestibular dysfunction).^{2,10,11,74}

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η θεραπεία της προσβολής των αγγείων εξαρτάται από τη σοβαρότητα της προσβολής. Προκειμένου για αγγείδια των μικρού και μέσου μεγέθους αγγείων απαιτείται η χορήγηση ΚΣ συστηματικά (πρεδνιζολόνης 1-2 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα από του στόματος) και σε μη ικανοποιητικά ανταπόκριση ή εξάρσεων κατά τη μείωση της δοσολογίας τους η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (2-3 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα από του στόματος).^{18,22,56} Στην αγγείδια του μεγάλου μεγέθους αγγείων δοκιμάστηκε η χορήγηση συστηματικά ΚΣ και σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση η χορήγηση κυκλοσπορίνης (4 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα από του στόματος), μεθοτρεξάτης (15-25 mg την εβδομάδα από του στόματος) ή κυκλοφωσφαμίδης (2-3 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα από του στόματος). Η σοβαρή προσβολή της αορτικής βαλβίδας και της προσβολής του τοιχώματος της αορτής όπως η ανάπτυξη ανευρυσμάτων της θα απαιτήσουν μάλλον τη χειρουργική παρέμβαση η οποία αποδίδει περισσότερο όταν έχει ελεγχθεί η ενεργότητα της αγγειακής προσβολής με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας.^{18,56} Οι Branislava και συν-2011 αναφέρουν την περίπτωση γυναίκας 32 ετών με σοβαρή (75%) στένωση του στελέχους και του στομίου του περιστενωμένου κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας που η χορήγηση έντονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με ΚΣ και κυκλοφωσφαμίδη οδήγησε σε βελτίωση, στην οποία ένα έτος αργότερα απαιτήθηκε η τοποθέτηση αορτο-στεφανιαίου μοσχεύματος.³⁹

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cogan που δεν μπορούν να χορηγηθούν τα παραπάνω ανοσοκατασταλτικά ή η προσβολή του συνδρόμου δεν υποχωρεί με την παραπάνω ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει δοκιμασθεί η χορήγηση βιολογικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α: TNF α) με βελτίωση της ακοής (σε συνδυασμό με βελτίωση του ακοομετρικού ελέγχου) και της αιθουσαίας λειτουργίας, υποχώρηση του ιλίγγου και των εμβοών στα αυτιά καθώς και των οφθαλμικών εκδηλώσεων όπως της διάμεσης κερατίτιδας. Η χορήγηση της θεραπείας αυτής επέτρεψε τη διακοπή της χορήγησης των ΚΣ, με διατήρηση της μακροχρόνιας ύφεσης των εκδηλώσεων.⁷⁴⁻⁷⁷

- Οι Fricker και συν-2007 αναφέρουν δύο ασθενείς με σύνδρομο Cogan με προσβολή της ακοής και των ματιών ανθεκτικής στη χορήγηση υψηλής δοσολογίας πρεδνιζολόνης (1 mg/kg σωματικού βάρους από του στόματος) και κυκλοφωσφαμί-

δης (ΕΦ ώσεων στον πρώτο και 2 mg/kg σωματικού βάρους από του στόματος στο δεύτερο) που ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη χορήγηση ΕΦ εγχύσεων infliximab (300 mg μηνιαίως στον πρώτο ασθενή και 300 mg την πρώτη έγχυση και 400 mg κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια στο δεύτερο). Η θεραπεία αυτή οδήγησε σε διατήρηση της ύφεσης ενώ επέτρεψε τη μείωση της δοσολογίας και στη συνέχεια τη διακοπή της πρεδνιζολόνης.⁷⁵

- Οι Ghadban και συν-2008 αναφέρουν την περίπτωση γυναίκας με σύνδρομο Cogan με αμφοτερόπλευρη μείωση της ακοής σε συνδυασμό με ίλιγγο και εμβοές αυτιών. Χορηγήθηκε ΕΦ ώση 750 mg κυκλοφωσφαμίδης για 6 μήνες σε συνδυασμό με τη χορήγηση ΕΦ ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης 250 mg/ημέρα τις πρώτες 5 ημέρες. Μετά τη δεύτερη ώση της κυκλοφωσφαμίδης η ακοή βελτιώθηκε. Μετά την έκτη ώση της κυκλοφωσφαμίδης άρχισε η χορήγηση αζαθειοπρίνης 150 mg/ημέρα από του στόματος. Παρά τη θεραπεία όμως αυτή και ενώ η ασθενής βρισκόταν στη δοσολογία των 20 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης από του στόματος επανεμφανίστηκε προοδευτική μείωση της ακοής. Χορηγήθηκε infliximab 3 mg/kg σωματικού βάρους (200 mg) κάθε 3 εβδομάδες με σημαντική βελτίωση της ακοής μετά τη δεύτερη έγχυση που συνοδεύτηκε από βελτίωση του ακοομετρικού ελέγχου. Συνεχίστηκε η έγχυση του infliximab κάθε 8 εβδομάδες. Η δοσολογία της πρεδνιζολόνης μειώθηκε στα 5 mg την ημέρα. Η απώλεια της ακοής υποχώρησε πλήρως ενώ το ακοογράφημα παρέμεινε σταθερό.⁷⁶
- Οι Beccastrini και συν-2010 παρουσιάζουν 3 ασθενείς με σύνδρομο Cogan και εκδηλώσεις (από την ακοή, την αιθουσαία λειτουργία και τα μάτια) ανθεκτικές στη χορήγηση υψηλής δοσολογίας ΚΣ και ανσοκατασταλτικών φαρμάκων (όπως κυκλοφωσφαμίδης και μεθοτρεξάτης) στους οποίους η χορήγηση εγχύσεων infliximab οδήγησε σε πλήρη ύφεση.⁷⁷

Αναφέρθηκε επίσης η χορήγηση Rituximab (μονοκλωνικού αντισώματος που συνδέεται με το μόριο στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων οδηγώντας σε παροδική επάλειψή τους). Οι Orsoni και συν-2010 αναφέρουν την περίπτωση γυναίκας με σοβαρή αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής σε συνδυασμό με ίλιγγο και ναυτία, ένα έτος μετά το πρώτο οξύ επεισόδιο επιπεφυκίτιδας, διάμεσης κερατίτιδας και ίλιγγου που μετά τον αποκλεισμό καταστάσεων που ενοχοποιούνται για διάμεση κερατίτιδα μπήκε η διάγνωση του συνδρόμου Cogan (τη διάγνωση ενίσχυσε και η αντίχνευση αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης θερμικού σοκ-70: anti-hsp 70). Χορηγήθηκε θεραπευτικό σχήμα με ΕΦ ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (400 mg το μήνα για 6 διαδοχικούς μήνες), μεθοτρεξάτη ΕΜ (10 mg/m² την

εβδομάδα), κυκλοσπορίνη από του στόματος (2,5 mg/kg άλιπου βάρους σώματος την ημέρα) και πρεδνιζόνης (40 mg την εβδομάδα), με υποχώρηση της διάμεσης κερατίτιδας, βελτίωση του ίλιγγου και της ναυτίας αλλά μη βελτίωση της προσβολής της ακοής. Χορηγήθηκε adalimumab (anti-TNFα θεραπείας), 40 mg την εβδομάδα υποδορίως με μεθοτρεξάτη και πρεδνιζόνη για ένα εξάμηνο. Η ακοή επιδεινώθηκε οπότε χορηγήθηκε Rituximab 500 mg Εφ την εβδομάδα για 4 διαδοχικές εβδομάδες με επανάληψη του σχήματος αυτού μετά ένα εξάμηνο, ενώ συνεχίστηκε η χορήγηση πρεδνιζόνης 10 mg κάθε δεύτερη ημέρα από του στόματος. Παρατηρήθηκε βελτίωση του ακοομετρικού ελέγχου την 28^η ημέρα μετά την πρώτη έγχυση του φαρμάκου. Στη δωδεκάμηνη παρακολούθηση διαπιστώθηκε διατήρηση της ύφεσης της ακοής και των άλλων εκδηλώσεων καθώς και σταθεροποίηση του αποτελέσματος από τον ακοομετρικό έλεγχο.⁷⁸

Επιγραμματικά:

- Το σύνδρομο Cogan αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που εκδηλώνεται με προσβολή των ματιών (το συνηθέστερο διάμεση κερατίτιδα) και του έσω αυτιού (προοδευτική βαριά προσβολή της ακοής και της αιθουσαίας λειτουργίας) σε συνδυασμό πιθανόν με προσβολή και άλλων συστημάτων (το συνηθέστερο του καρδιαγγειακού).
- Προσβάλλει αμφότερα τα φύλα, άτομα συνήθως νεαρής ηλικίας με προτίμηση τα άτομα που βρίσκονται στην τρίτη δεκαετία της ζωής.
- **Αιτιοπαθογενετικά** πιθανολογήθηκε λοιμώδης αίτιο πυροδότησης της εμφάνισής του. Σε πειραματόζωα ιοί όπως ο ρεοϊός τύπου ΙΙΙ, μέσα από μηχανισμό μοριακής μίμησης πυροδοτεί την έναρξη ανοσολογικής αντίδρασης κατά ιστών του έσω αυτιού. Σε ασθενείς αναφέρθηκε αντίδραση κατά αντιγονικών επιτόπων που εκφράζονται στους ιστούς του έσω αυτιού και μοιράζονται ομόλογες ακολουθίες αμινοξέων με τα αυτοαντιγόνα Ro/SSA και την πυρηνική πρωτεΐνη λ1 του ρεοϊού τύπου ΙΙΙ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Συστηματικές εκδηλώσεις** όπως χαμηλού ύψους πυρετός, κακουχία, αίσθημα εύκολης κόπωσης και απώλεια βάρους σε ποσοστό < 5% των ασθενών.
- **Εκδηλώσεις από τα μάτια** Την πρώτιστη οφθαλμική εκδήλωση αποτελεί η διάμεση κερατίτιδα. Αναφέρθηκε επίσης επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, προσθία ή οπισθία σκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και το σοβαρότερο αγγείτιδα του αμφιβληστροειδούς.
- **Εκδηλώσεις από την προσβολή του έσω αυτιού** Ίλιγγος, αταξία, ναυτία, τάση για έμετο ή έμετοι, σε συνδυασμό πιθανόν με μείωση της ακοής. Σε προσβολή της αιθουσαίας λειτουργίας μπορεί

να παρατηρηθεί oscillopsia (μια αίσθηση ότι τα αντικείμενα του χώρου μετακινούνται μπροστά ή πίσω κατά την απότομη στροφή του κεφαλιού στο πλάγιο). Στις ακοομετρικές δοκιμασίες θα αποκαλυφθεί νευροαισθητήρια προσβολή της ακοής που αφορά πρώτιστα τις χαμηλές και υψηλές συχνότητες σε συνδυασμό με προσβολή της ικανότητας διάκρισης της ομιλίας (root speech discrimination).

- **Εκδηλώσεις από την προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος** Από την καρδιά προσβολή των καρδιακών βαλβίδων (πρώτιστα της αορτικής) και των στεφανιαίων αρτηριών και από τα αγγεία προσβολή συχνότερα των μεγάλου μεγέθους (θυμίζει προσβολή της νόσου Takayasu με περιοχές αποφράξεων που προκαλούν διαλείπουσα χλωτήρια άνω και κάτω άκρων ή/και προσβολή των νεφρικών αρτηριών) και λιγότερο συχνά των μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων.
- Αναφέρθηκαν περιπτώσεις συνύπαρξης με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες.

Εργαστηριακός έλεγχος:

- Δεν παρατηρούνται χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα που να προσφέρουν στη διάγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης του συνδρόμου Cogan.
- Συνήθως και αύξηση της ΤΚΕ και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.
- Ο έλεγχος για αυτοαντισώματα και λοιμώξεις το συνηθέστερο αρνητικός.

Διαφορική διάγνωση:

- Σχετικά με την προσβολή των ματιών από τη λοίμωξη από χλαμύδια ή έρπητα (απλό ή ζωστήρα), από τη φυματίωση, τη σαρκοείδωση και τη νόσο Lyme.
- Σχετικά με την προσβολή του έσω αυτιού από ιογενείς λοιμώξεις, την τοξική επίδραση φαρμάκων, την πολλαπλή σκλήρυνση, το ΑΕΕ, όγκους και πρώτιστα από τη νόσο Meniere.
- Σχετικά με την προσβολή των ματιών και του έσω αυτιού σε συνδυασμό ή μη με προσβολή του καρδιαγγειακού από μεγάλο αριθμό παθήσεων όπως τη σαρκοείδωση, τη νόσο Crohn, τη νόσο Takayasu, νόσο Whipple, το σύνδρομο Sjogren, τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, τις ANCA-σχετιζόμενες αγγειίτιδες, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, την υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, κ.ά.

Θεραπεία: Αυτή εξαρτάται από το όργανο (όργανα) ή το σύστημα (συστήματα) που προσβάλλονται και τη βαρύτητα της προσβολής.

- Χρήση κορτικοστεροειδών τοπικά ή συστηματικά και σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή εξάρσεις στην προσπάθεια μείωσης της δοσολογίας τους, χορήγηση ανοσοκατασταλτικών όπως μεθοτρεξάτης, κυκλοσπορίνης, κυκλοφωσφαμίδης, λεφλουνομίδης ή mycophenolate mofetil.
- Σε ασθενείς με σοβαρή προσβολή της ακοής και μη ανταπόκριση στη συντηρητική θεραπεία θα δοκιμαστεί η τοποθέτηση κοχλιακών εμφυτευμάτων.
- Σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cogan που δεν μπορούν να χορηγηθούν τα παραπάνω ανοσοκατασταλτικά ή η προσβολή του συνδρόμου δεν υποχωρεί με την παραπάνω ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει δοκιμαστεί η χορήγηση βιολογικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα) με ιδιαίτερα ικανοποιητικά, ταχεία εμφάνιση αποτελέσματα βελτίωσης της ακοής (σε συνδυασμό με βελτίωση του ακοομετρικού ελέγχου), της αιθουσαίας λειτουργίας, του ιλίγγου και των εμβοών στα αυτιά καθώς και των οφθαλμικών εκδηλώσεων όπως της διάμεσης κερατίτιδας, που επέτρεψαν τη διακοπή της χορήγηση των ΚΣ, με διατήρηση της μακροχρόνιας ύφεσης των εκδηλώσεων.
- Αναφέρθηκε επίσης η χορήγηση Rituximab με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Ο συγγραφέας δεν αναφέρει σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

REFERENCES

1. Cogan D S. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. Arch Ophthalmol 1945;3:144.
2. Haynes B F, Kaiser-Kupfer M I, Mason P, et al. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980;59:426.
3. Vollertsen R S, McDonald T J, Younge B R, et al. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. Mayo Clin Proc 1986;61:344.
4. St Clair E W, McCallum R M. Cogan's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1999;11:47.
5. Migliori G, Battisti E, Pari M, et al. A shifty diagnosis: Cogan's syndrome. A case report and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009;29:108-13.
6. Podder S, Shepherd R C. Cogan's syndrome: a rare systemic vasculitis. Arch Dis Child 1994;71:163.
7. Fidler H, Jones N S. Late onset Cogan's syndrome. J Laryngol Otol 1989;103:512.
8. Kasapçopur O, Ashraf M, Caliskan S, et al. Cogan's syndrome: a rare vasculitis in childhood. J Rheumatol 2000;27:1824.
9. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. Lancet 2002;360:915.
10. McCallum R M, Allen N B, Cobo L M, et al. Cogan's syndrome: Clinical features and outcomes (abstract). Arthritis Rheum 1992;35(Suppl):S51.

11. Gluth M B, Baratz K H, Matteson E L, et al. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 2006;81:483.
12. Mazlumzadeh M, Matteson E L. Cogan's syndrome: an audiovestibular, ocular, and systemic autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:855.
13. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1007.
14. Cobo L M, Haynes B F. Early corneal findings in Cogan's syndrome. *Ophthalmology* 1984;91:903.
15. Negroni L, Tiberio G. Cogan's syndrome. *Riv Otoneurooftalmol* 1969;44:199.
16. Cogan D G, Kuwabara T. Late corneal opacities in the syndrome of interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:182.
17. Shah P, Luqmani R A, Murray P I, et al. Posterior scleritis--an unusual manifestation of Cogan's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:774.
18. McCallum R M, Haynes B F. Cogan's syndrome. In: *Ocular Infection & Immunity*, 1st, Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (Eds), Mosby, St. Louis 1996. p.446.
19. Fisher E R, Hellstrom H R. Cogan's syndrome and systemic vascular disease. Analysis of pathologic features with reference to its relationship to thromboangiitis obliterans (Buerger). *Arch Pathol* 1961;72:572.
20. Rarey K E, Bicknell J M, Davis L E. Intralabyrinthine osteogenesis in Cogan's syndrome. *Am J Otolaryngol* 1986;7:387.
21. Schuknecht H F, Nadol J B Jr. Temporal bone pathology in a case of Cogan's syndrome. *Laryngoscope* 1994;104:1135.
22. Vinceneux P, Couloigner V, Pouchot J, et al. Autoimmune deafness. *Presse Med* 1999;28:1904-10.
23. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1012-21.
24. Broughton S S, Meyerhoff W E, Cohen S B. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:544-8.
25. Pleyer U, Baykal H E, Rohrbach J M, et al. Cogan I syndrome: too often detected too late? A contribution to early diagnosis of Cogan I syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207:3-10.
26. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002;360:915-21.
27. Cochrane A D, Tatoulis J. Cogan's syndrome with aortitis, aortic regurgitation, and aortic arch vessel stenoses. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1166.
28. Livingston J Z, Casale A S, Hutchins G M, et al. Coronary involvement in Cogan's syndrome. *Am Heart J* 1992;123:528.
29. Gelfand M L, Kantor T, Gorstein F. Cogan's syndrome with cardiovascular involvement: aortic insufficiency. *Bull N Y Acad Med* 1972; 48:647.
30. Eisenstein B, Taubenhaus M. Nonsyphilitic interstitial keratitis and bilateral deafness (Cogan's syndrome) associated with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1958;258:1074.
31. Allen N B, Cox C C, Cobo M, et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med* 1990;88:296.
32. Pinals R S. Cogan's syndrome with arthritis and aortic insufficiency. *J Rheumatol* 1978;5:294.
33. Hammer M, Witte T, Mügge A, et al. Complicated Cogan's syndrome with aortic insufficiency and coronary stenosis. *J Rheumatol* 1994;21:552.
34. Cremer J, Laas J, Heublein B. A case of coronary stenosis developing after successful aortic valve repair in Cogan's syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:255.
35. Tseng J F, Cambria R P, Aretz H T, et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm in Cogan's syndrome. *J Vasc Surg* 1999;30:565.
36. Raza K, Karokis D, Kitis G D. Cogan's syndrome with Takayasu's arteritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:369.
37. Vella J P, O'Callaghan J, Hickey D, Walshe J J. Renal artery stenosis complicating Cogan's syndrome. *Clin Nephrol* 1997;47:407.
38. Vollertsen R S. Vasculitis and Cogan's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:433.
39. Marijana T, Nemanja D, Bosnic D, et al. Atypical Cogan's syndrome associated with coronary disease. *Branislava I Chin Med J (Engl)* 2011;124:3192-4.
40. Gasparovic H, Djuric Z, Bosnic D, et al. Aortic root vasculitis associated with Cogan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92:340-1.
41. Kim J S, Park J B, Joo J C, et al. A Case of Cogan's Syndrome With Angina. *Korean Circ J* 2010;40:680-3.
42. Weissen-Plenz G, Sezer O, Vahlhaus C, et al. Aortic dissection associated with Cogan's syndrome: deleterious loss of vascular structural integrity is associated with GM-CSF overstimulation in macrophages and smooth muscle cells. *J Cardiothorac Surg* 2010;21:1.
43. Luong Nguyen L B, Warzocha U, et al. Vascular involvement in Cogan's syndrome. A case report. *J Mal Vasc* 2012;37:19-21.
44. Weyn T, Haime S, Conraads V. Cogan's syndrome with left main coronary artery occlusion. *Cardiol J* 2009;16:573-6.
45. Gluth M B, Baratz K H, Matteson E L, et al. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 2006;81:483-8.
46. Bicknell J M, Holland J V. Neurologic manifestations of Cogan syndrome. *Neurology* 1978 Mar;28(3):278-81.
47. Riku Y, Sakurai H, Fujino M, Mano K. A case of atypical Cogan's syndrome with a steroid-responsive headache and multiple cranial neuropathy as the initial symptoms. *Brain Nerve* 2011;63(10):1131-5.
48. Jacob A, Ledingham J G, Kerr A I, et al. Ulcerative colitis and giant cell arteritis associated with sensorineural deafness. *J Laryngol Otol* 1990;104:889.
49. Thomas H G. Case report: clinical and radiological features of Cogan's syndrome-non-syphilitic interstitial keratitis, audiovestibular symptoms and systemic manifestations. *Clin Radiol* 1992;45:418.
50. Scharl M, Frei P, Fried M, et al. Association between Cogan's syndrome and inflammatory bowel disease: a case series. *J Crohns Colitis* 2011;5:64-8.
51. Lydon E J, Barisoni L, Belmont H M. Cogan's syndrome and development of ANCA-associated renal vasculitis after lengthy disease remission. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S144.
52. Berrettini S, Ravecca F, Bruschini L, et al. Progressive sensorineural hearing loss: immunologic etiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998;18:33-41.
53. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1012-21.
54. Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss. *Autoimmunity* 2007;40:73-8.
55. Helmchen C, Jäger L, Böttner U, et al. Cogan's Syndrome. High resolution MRI indicators of activity. *J Vestib Res* 1998;8:155-67.
56. McCallum R M. Cogan's syndrome. In: *Current Ocular Therapy*, 4th, Franunfelder F T, Hampton R (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1993. p.410.
57. Darougar S, John A C, Viswalingam M, et al. Isolation of Chlamydia psittaci from a patient with interstitial keratitis and uveitis associated with otological and cardiovascular lesions. *Br J Ophthalmol* 1978;62:709.
58. Chandler R D. Inclusion conjunctivitis (paratrachoma, chlamydia). In: *Current Ocular Therapy*, 4th, Franunfelder F T, Roy F H, Grove J (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.59.
59. Dev S, McCallum R M, Jaffe G J. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111.
60. Semeraro F, Russo A, Duse S, et al. Retinal angiomas and cystoid macular oedema in Cogan's syndrome. *Optom Vis Sci* 2011;88:E1262-6.

61. Shahid F L, Mukherjee R, Knapp C. Cogan's syndrome associated with orbital inflammation. *Orbit*. 2013;32:206-7.
62. Meikle A W, Tyler F H. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med* 1977;63:200.
63. Tsuno H, Takahashi Y, Yoshida Y, et al. Successful early treatment in a case of Cogan's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2012;35:92-6.
64. Haynes D S, O'Malley M, Cohen S, et al. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2007;117:3.
65. Riente L, Taglione E, Berrettini S. Efficacy of methotrexate in Cogan's syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1830.
66. Pouchot J, Vinceneux P, Bouccara D, et al. Methotrexate as a steroid-sparing agent in Cogan's syndrome: comment on the concise communication by Richardson. *Arthritis Rheum* 1995;38:1348.
67. Roat M I, Thoft R A, Thomson A W, et al. Treatment of Cogan's syndrome with FK 506: a case report. *Transplant Proc* 1991;23:3347.
68. Matteson E L, Tirzaman O, Facer G W, et al. Use of methotrexate for autoimmune hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:710.
69. Xie L, Cai Y, Bao X, Cao L. Leflunomide for the successful management of juvenile Cogan's syndrome. *Clin Rheumatol* 2009;28:1453-5.
70. Best C, Thömke F, Hitzler W, et al. Plasmapheresis as effective treatment in chronic active Cogan-I-syndrome. *Immunol Lett*. 2013;150:87-8.
71. Peters B R, Wyss J, Manrique M. Worldwide trends in bilateral cochlear implantation. *Laryngoscope* 2010;120:S17.
72. Wang J R, Yuen H W, Shipp D B, et al. Cochlear implantation in patients with autoimmune inner ear disease including Cogan syndrome: a comparison with age- and sex-matched controls. *Laryngoscope* 2010;120:2478.
73. Hautefort C, Loundon N, Montchilova M, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment of steroid dependent Cogan's syndrome in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1477-9.
74. Coelho D H, Lalwani A K. Medical management of Ménière's disease. *Laryngoscope* 2008;118:1099.
75. Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, et al. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF- α blockers. *Rheumatol Int*. 2007;27:493-495.
76. Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of Infliximab in Cogan's Syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:2456-2458
77. Beccastrini E, Emmi G, Squatrito D, et al. Infliximab and Cogan's syndrome. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:441-2.
78. Orsoni J G, Laganà B, Rubino P, et al. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:1.