

Associação da forma atípica da síndrome de Cogan com PR3-ANCA. Relato de caso*

An association with features of atypical Cogan's syndrome and PR3-ANCA. Case report

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte¹, Umberto Lopes de Oliveira Filho², Ricardo Valentim Ferreira³, Clarissa Roig Pureza Duarte⁴, Danielle Mechereffe Amaral⁵, Vanessa Batista Rasia⁵

*Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, RS.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Cogan caracteriza-se pela presença de ceratite não luética associada à disfunção cócleo-vestibular. Pode ter várias outras manifestações clínicas, como: mialgia, febre e vasculite. Menos de 300 casos foram relatados até fevereiro do corrente ano e nenhum publicado na literatura mundial, apresentando positividade do marcador c-ANCA associado à antiproteínase PR3. O objetivo do presente estudo foi alertar os colegas médicos sobre essa entidade nosológica pouco conhecida, que exige um tratamento precoce imunossupressor, com a finalidade de melhorar o prognóstico.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciário, natural de Piratini (RS) e procedente de sua residência, após ter ficado hospitalizado por 10 dias e recebido alta sem diagnóstico. Destaca-se descrição de síndrome clínica rara iniciada por comprome-

timento ocular (olho vermelho), mialgias, febre e, 30 dias após, quadro sugestivo de comprometimento do oitavo par craniano, de aparecimento súbito, caracterizado por nistagmo, náuseas, vômitos e ataxia para a marcha. Durante a internação, associou-se o aparecimento de sufusões subungueais dolorosas compatíveis com vasculite sistêmica.

CONCLUSÃO: O estudo do diagnóstico diferencial sobre vasculites auxiliou decisivamente a conclusão diagnóstica final; inclusive a resposta terapêutica com pulsoterapia (metilprednisolona 1g, por via venosa durante quatro dias) foi eficaz. Os sinais e os sintomas desapareceram em 24h.

Descritores: neuronite vestibular, Síndrome de Cogan, surdez, vasculite, vertigem.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJETIVES: Cogan's syndrome is characterized by the presence of non-luetic keratitis associated with auditory-vestibular dysfunction. There may be several other clinical manifestations such as myalgia, fever and vasculitis. Fewer than 300 cases have been reported until February of this year, none of which published in the medical literature that showed a positive c-ANCA marker associated with anti-PR3 proteinase. This case study aims to warn the medical staff on this little known nosological condition that requires an early immunosuppressive treatment so that the prognosis can be improved.

CASE REPORT: A 43-year old married male Caucasian patient, a commercial employee born in Piratini (RS) and coming from his home, was discharged without a specific diagnosis after being hospitalized for a ten-day period. The description of a rare clinical syndrome which started with ocular affection (red eyes), myalgia and fever and which within 30 days evolved to a clinical picture that suggested the sudden involvement of the eighth cranial nerve characterized by nystagmus, nausea, vomiting and motor ataxia is emphasized. During the hospitalization period, sub-ungual painful suffusions compatible with systemic vasculitis appeared.

CONCLUSION: The study of vasculitis differential diagnosis was a decisive factor in attaining the final diagnosis, and therapeutic response with pulse therapy (methylpred-

1. Professor Adjunto de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas (UCPel); Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas; Mestre em Saúde e Comportamento pela UCPel-MEC.

2. Professor Adjunto de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel); Coordenador do Ambulatório de Reumatologia da UFPel; Médico Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

3. Médico Especialista em Otorrinolaringologia.

4. Farmacêutica Bioquímica; Especialista em Análises Clínicas pela UCPel; Chefe do Setor de Imuno-Hematologia do Hemocentro Regional de Pelotas.

5. Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.

Apresentado em 16 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 10 de novembro de 2009

Endereço para correspondência:

Dr. Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte

Av. Dom Joaquim 910 - Três Vendas

96020-260 Pelotas, RS

Fone : (53) 3223-2065

E-mail: alduarte@terra.com.br

nisolone 1g/intravenous for four days) was effective. The signs and symptoms disappeared in 24h.

Keywords: Cogan's syndrome, vasculitis, deafness, vertigo, vestibular neuronitis.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cogan (SC) é uma entidade rara, caracterizada por ceratite intersticial não luética associada à disfunção cócleo-vestibular súbita e bilateral, na maioria dos casos^{1,2}. Descrita em 1945, por David Glendenning Cogan, tem, como provável etiologia, processo autoimune³. Ocorre em adultos jovens (20-40 anos), não há predominância por sexo, raça, e ainda não há dados de incidência e prevalência pelo número limitado de casos documentados^{1,4}. A etiologia e a fisiopatologia dessa entidade permanecem desconhecidas^{1,5}, embora um estudo experimental em ratos tenha demonstrado a presença de autoanticorpos aptos a causar lesão tecidual ao se ligarem às moléculas que se encontram presentes no epitélio sensorial da orelha interna e nas células endoteliais⁶.

Há duas formas clínicas de apresentação da doença: a forma típica ocorre em 90% dos casos, originalmente descrita com achados clássicos (infiltrados corneanos granulares no estroma profundo¹ e predominantemente próximos ao limbo, geralmente resultando em neovascularização estromal) associados à disfunção cócleo-vestibular^{1,7}; já a forma atípica cursa com inflamação ocular ou orbitária, associada à disfunção cócleo-vestibular¹ apresentando maior incidência de sintomas sistêmicos, principalmente relacionados à vasculite⁷. Enfatiza-se haver discordância na literatura quanto à presença de acometimento corneano na forma atípica^{1,7,8} e também relato de não ser necessária a distinção em duas formas clínicas, uma vez que não altera em nada o prognóstico do paciente⁹.

O objetivo deste estudo foi alertar os colegas médicos sobre essa entidade nosológica pouco conhecida, que exige um tratamento precoce imunossupressor, com a finalidade de melhorar o prognóstico.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciante, natural de Piratini (RS) e procedente de sua residência, após ter ficado internado por 10 dias e recebido alta sem diagnóstico. Tinha como queixas principais: cefaleia, olho esquerdo vermelho, dores musculares, sudorese e cansaço, desde o dia 06/11/2008. Apresentava bom estado geral, mas queixava-se de dor na musculatura do pescoço (o que dificultava os movimentos de lateralização da cabeça), febre diária que não passava de 38,3° C, olho vermelho dolorido acompanhado de lacrimejamento, fotofobia com diminuição da acuidade visual, astenia e inapetência havia 30 dias. Dentre os vários exames laboratoriais que portava, o

de líquido, realizado em 20/11/2008, mostrava diminuição acentuada dos cloretos. Como este achado pode indicar, como hipótese diagnóstica, meningite tuberculosa, o paciente foi internado para observação clínica mais apurada, em dezembro de 2008. Clinicamente, apresentava-se deprimido (chorava muito), sempre queixando-se de dores musculares e febre. O exame físico, inclusive o neurológico, era normal. Durante os primeiros 10 dias de internação, o quadro clínico permanecia inalterado, mas subitamente surgiu um quadro típico de labirintite (tontura, náuseas e vômitos aos movimentos, nistagmo horizontal com componente rápido para a direita) e dores articulares no punho, joelho e tornozelo esquerdos, acompanhadas de calor e rubor. Somando-se a esses sinais, paulatinamente, apareceram sufusões hemorrágicas subungueais dolorosas nos dedos indicador, médio e anular da mão esquerda, sugestivas de vasculite sistêmica (Figura 1). Na revisão dos sistemas, relatava ainda diminuição da audição à esquerda e zumbidos nos últimos dois meses. Em história pregressa relatava cachumba, rubéola e sarampo na infância, foi operado de apendicite e negava doenças oculares, das orelhas e das vias respiratórias. Não costumava usar medicamentos sem orientação médica e lembrava (como antecedentes familiares) a presença de glaucoma. Não fumava, não tomava bebidas alcoólicas, negava cardiopatia, diabetes e hipertensão, tanto nele, como em seus familiares.



Figura 1 – Vasculite (sufusões hemorrágicas dolorosas subungueais).

Aos exames laboratoriais em 9/12/2008 apresentava eritrograma, eritrócitos: 4,01 milhões/mm³; hematócrito: 34,9%*; hemoglobina: 11,6 g/dL*; VCM: 87fL; HCM: 28,9 pg; CHCM: 33,2%; RDW: 12,9; leucograma: leucócitos: 14.330/mm³*; bastonetes: 9%*; segmentados: 72%*; eosinófilos: 2%; monócitos: 8%*; linfócitos: 9%; blastos: 0%; plaquetas: 314.000/mm³. VSG: 105 mm na 1^ah*; proteína-C reativa: 96 mg/dL*; eletroforese de proteínas plasmáticas: proteínas totais: 6,8 g/dL; albumina: 2,61 g/dL, 38,4%**; alfa 1: 0,63 g/dL, 9,2%*; alfa 2: 1,46 g/

dL, 21,5%*; beta 1: 0,36 g/dL, 5,3%**; beta 2: 0,56 g/dL, 8,2%*; gama: 1,18 g/dL, 17,4%*. VDRL: não reagente; pesquisa de anticorpos antivírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2: não reagentes; monoteste: não reagente; exame de líquido: normal e com pesquisa de BAAR ausente. Testes imunológicos para hepatites A, B e C: não reagentes. Hemoculturas: negativas; FAN (núcleo, nucléolo, citoplasma, aparelho mitótico e placa metafásica cromossômica) negativos; IgM e IgG para toxoplasmose e *Chlamydia*: negativos; citomegalovírus IGM: negativo; IgG: 216,5*; EQU: normal; TSH, T3 e T4 livres: normais; fibrinogênio: 1.230 mg/dL*; ureia: 24 mg/dL; creatinina: 0,8 mg/dL; bilirrubina total: 0,66 mg/dL; BD: 0,40 mg/dL; BI: 0,26 mg/dL; TGO: 27U/l; TGP: 58U/l*; fosfatase alcalina: 285U/l *; TP: 14 seg, 66,7%**; INR: 1,26*. Tomografia computadorizada das mastoides: normal; radiografia de tórax: normal. Ecocardiograma uni e bidimensional com Döppler: normal; c-ANCA: reagente 1:80* e p-ANCA: não reagente. Exames datados de 20/11/2008 em outro hospital: líquido com diminuição acentuada dos cloretos. Tomografia e ressonância magnética cerebral: normais.

OBS: valor alterado para mais * e valor alterado para menos **. Parecer oftalmológico em dezembro de 2008: havia congestão conjuntival e discreta secreção muco-purulenta, apresentava, ainda, pequena lesão corneana, sequelar à úlcera marginal, já totalmente cicatrizada.

Parecer otorrinolaringológico em 17/12/2008: exames otoneurológicos; Romberg (olhos fechados) com tendência à queda para a esquerda. Desvio dos braços (olhos fechados) para a esquerda. Nistagmo horizontal espontâneo para o lado direito com os olhos fechados. Prova calórica: orelha

esquerda 0°C (1'); nistagmo horizontal p/direita VACL: 17°/s; orelha direita 0°C (1'); nistagmo horizontal p/esquerda VACL: 31°/s

Avaliação final: não relatou tonturas durante o exame calórico. Presença de alterações espontâneas. Provas térmicas com eletronistagmografia computadorizada evidenciam manifesta hiporreflexia vestibular esquerda. Audiometrias (Figuras 2, 3 e 4).

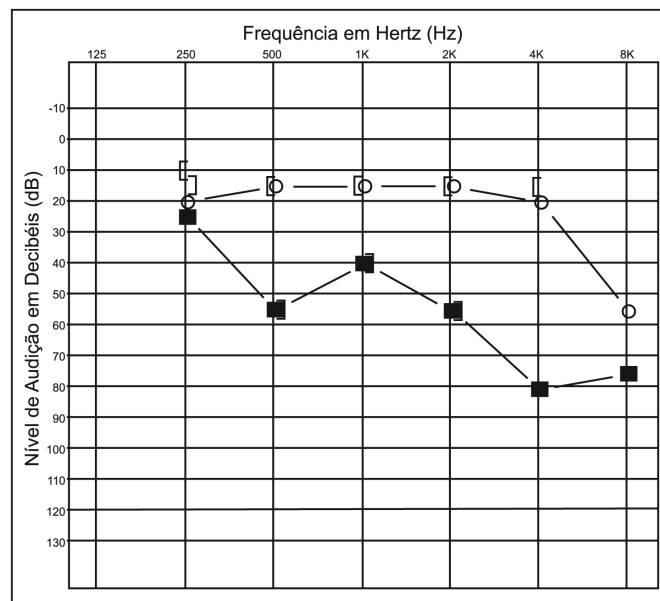


Figura 3 – Audiometria em 24/12/2008
orelha direita (OD): audição dentro dos limites normais; orelha esquerda (OE): hipoacusia neurosensorial acentuada; discriminação vocal (25 palavras) em OD: 100% e em OE: 56%.

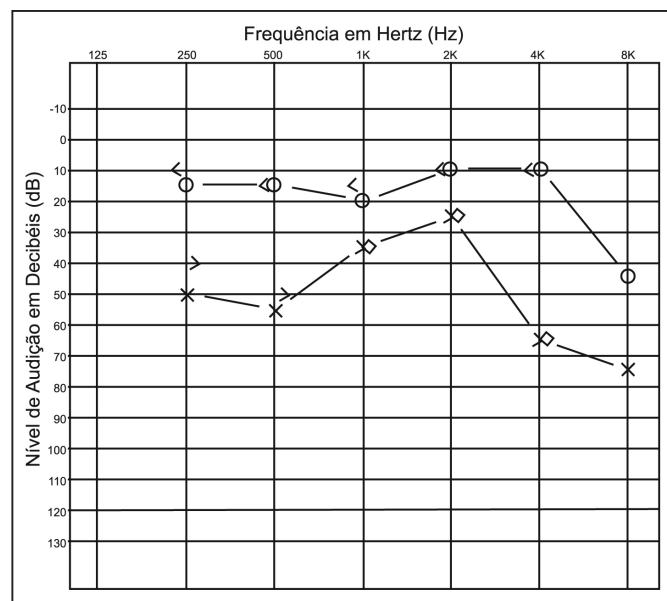


Figura 2 – Audiometria em 17/12/2008
orelha direita (OD): audição dentro dos limites normais; orelha esquerda (OE): hipoacusia neurosensorial acentuada; discriminação vocal em OD (25 palavras): 100% e em OE (frases): boa

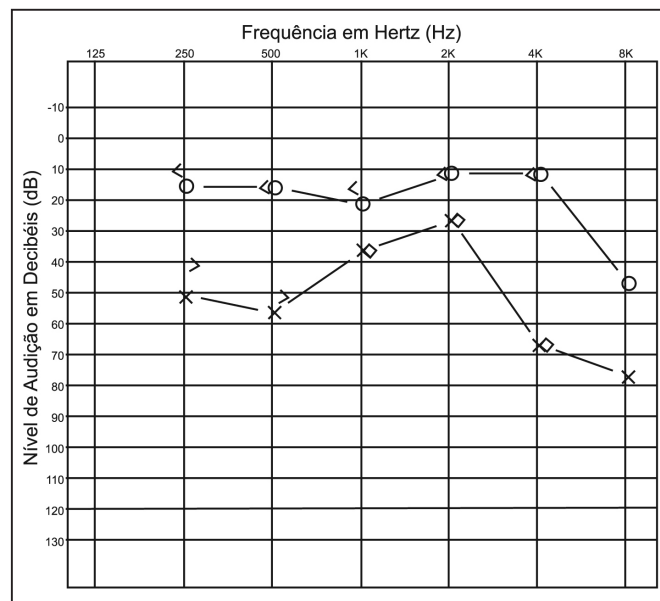


Figura 4 – Audiometria em 07/01/2009
orelha direita (OD): audição dentro dos limites normais; orelha esquerda (OE): hipoacusia neurosensorial moderada; discriminação vocal (25 palavras) em OD: 100% e em OE: 88%.

Evolução do paciente

O paciente, durante os 15 dias em que esteve internado, evoluiu com quadro de ataxia para a marcha, febre (38,5° C), com náuseas e vômitos, tontura aos mínimos movimentos, nistagmo, artralguas e artrite. De início, suspeitou-se que as manifestações subungueais, já relatadas, eram êmbolos sépticos (endocardite bacteriana) e, após, de vasculite sistêmica. O diagnóstico diferencial das vasculites ajudou muito para a conclusão diagnóstica de SC, e a pulsoterapia, com metilprednisolona (1 g/dia), durante quatro dias, reverteu completamente os sintomas ocular e vestibular e melhora da audição, comprovada na avaliação audiométrica.

O paciente recebeu alta hospitalar com prescrição de prednisona (60 mg/dia), associada ao metotrexato (15 mg/semana).

DISCUSSÃO

Em 1934, Morgan e Baumgartner descreveram o primeiro caso de ceratite (inflamação da córnea) intersticial não luética associada à disfunção áudio-vestibular complicada pela recorrência da manifestação ocular. David G. Cogan (1908-1993), oftalmologista americano, em 1945, foi o primeiro a classificá-la como entidade clínica, relatando cinco casos à época¹⁰. Somente em 1965, a forma atípica da síndrome foi propagada no meio médico e dos anos 1945 a 2004 foram poucos os casos (250) documentados dessa entidade nosológica^{11,12}. Acredita-se que menos de 300 casos da síndrome de Cogan foram relatados na literatura mundial até fevereiro de 2009.

Após revisão, com base de dados (BIREME) conclui-se que o presente caso é o primeiro publicado no Rio Grande do Sul - Brasil. Trata-se da forma atípica da síndrome de Cogan, pois, além da ceratite, o paciente apresenta manifestação de doença sistêmica (vasculite).

Os sintomas e os sinais otorrinolaringológicos nas doenças reumáticas representam um desafio diagnóstico para os especialistas (reumatologista, otorrinolaringologista e clínico geral), uma vez que podem ser a manifestação de uma desordem autoimune não diagnosticada, que frequentemente exige um imediato e agressivo tratamento imunossupressor para que haja um melhor prognóstico.

A doença inflamatória ocular pode ser causada por: doença de Lyme, hanseníase, infecções por Chlamydia, herpes simples, varicela zoster e micobactéria tuberculosa⁹.

A disfunção da orelha interna pode ocorrer em: infecção viral, doença de Mènière, perda auditiva autoimune, tumor do ângulo pontocerebelar, insuficiência vascular, fístulas perilinfáticas, ototoxicidade por drogas e doença desmielinizante (ex: esclerose múltipla)⁹.

Distúrbios auditivos e oculares juntos podem ser vistos em pacientes com: sarcoidose, sífilis congênita, doença de Whipple, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome KID (ceratite, ictiose e surdez), síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose

de Wegener, policondrite recidivante, poliarterite nodosa, retocolite ulcerativa, doença de Crohn, linfoma e/ou leucemia do sistema nervoso central, síndrome do anticorpo antifosfolípide, neuronite vestibular, vasculopatia retinocócleocerebelar e menos frequentemente na síndrome de Churg-Strauss e síndrome de Behçet⁹.

Ao exame clínico o paciente pode apresentar as manifestações oculares (conjuntivite, esclerite, uveíte, episclerite e irite), da forma atípica da SC, associadas à crises súbitas de vertigem, zumbido, náuseas, vômitos, ataxia e perda auditiva neurossensorial, na maioria das vezes bilateral.

As manifestações sistêmicas e/ou doenças associadas que ocorrem em 50%-78%^{2,12} dos casos, são várias, tais como: febre, fadiga, perda de peso, mialgias, artralguas, artrites, dor abdominal, esplenomegalia, esofagite, hepatite, esteatose hepática, aortite complicada por insuficiência aórtica, estenose das artérias renal, íliaca e coronária, alterações cardiovasculares (cardiomegalia, insuficiência cardíaca global e pericardite), fenômeno de Raynaud, cefaleia, meningite linfocítica, encefalite, neuropatia periférica, mononeuropatia múltipla, paralisia facial, fotossensibilidade, vitiligo, úlceras orais, eritema cutâneo, orquite, doença de Peyronie, glomerulonefrite membranoproliferativa, hipertensão arterial, linfadenopatia e vasculite sistêmica^{12,13}.

Como a surdez pode ocorrer em mais de 50% dos casos e a cegueira em 10%, o acompanhamento do paciente deve incluir exames com oftalmologista e otorrinolaringologista^{1,2,13}. Audiometrias e eletroneistagmografia são usualmente anormais e podem auxiliar no seguimento da doença.

O diagnóstico da SC é de exclusão, tendo em vista que não existe nenhum exame com boa especificidade para confirmar essa síndrome. Como ela pode vir associada com inflamação das artérias de grande, médio e pequeno calibres, a velocidade de hemossedimentação, a dosagem da proteína-C-reativa e a eletroforese das proteínas plasmáticas são importantes para a elaboração diagnóstica.

O tratamento com citotóxicos pode ser necessário nos pacientes que tenham, mesmo em uso de glicocorticoides, evidência persistente de sinais inflamatórios. A substituição da valva aórtica e cirurgia de *shunt* vascular são realizadas somente após ter sido controlado o processo flogístico¹³.

CONCLUSÃO

A síndrome de Cogan nem sempre se manifesta, inicialmente, com todas as suas características, o que pode dificultar o diagnóstico que é eminentemente clínico. Desta forma, um acompanhamento minucioso do paciente, com audiometrias seriadas e avaliação multidisciplinar (otorrinolaringológica, oftalmológica e clínica) revela-se imprescindível. A introdução precoce do tratamento melhora o prognóstico, principalmente as alterações do oitavo par craniano¹³.

Novos exames realizados em 28/04/2009, em vigência de

tratamento, mostraram: positividade para o anticorpo anti-proteinase PR₃: 8,4 (quando superior a 3 é considerado positivo forte); VSG: 2mm; γ -GT: 23U/l (n: 15 a 85); hemograma: normal; eletroforese: albumina: 4,43 g/dL, 71,8%; α_1 : 18 g/dL, 3%; α_2 : 0,45 g/dL, 7,3%; β : 0,51 g/dL, 8,4% e gama: 0,58 g/dL, 9,5%; apresentando discreta banda na fração gama. EQU: 1 hemácia/campo. Paciente em bom estado geral, sem queixas, usando 30 mg de prednisolona em dias alternados e 15 mg de metotrexato/semana.

Notou-se expressiva melhora, tanto clínica como laboratorial. É claro que neste caso clínico, colocar-se-ia, como segunda hipótese diagnóstica, a granulomatose de Wegener (GW), tendo em vista que a presença de c-ANCA com positividade para anticorpo anti-proteinase PR₃, sugere essa doença. Como o paciente não apresentou os critérios para o diagnóstico de GW, tais como: presença de úlcera oral/nasal, radiografia de tórax com nódulos/cavidades ou infiltrado fixo pulmonar, sedimento urinário anormal e biópsia vascular com granuloma, concluiu-se que a primeira hipótese diagnóstica foi a que mais se enquadrou com as manifestações clínicas e laboratoriais encontradas e relatadas. Revendo a literatura, encontrou-se referência da presença deste marcador (c-ANCA) em um único caso, de 33 estudados, com a síndrome de Cogan mas PR3-ANCA negativo¹². Nesse sentido, recomendam-se novos estudos, para que se confirme ou não, a presença de marcador c-ANCA associado à positividade do anticorpo anti-proteinase PR₃, nessa síndrome rara e pouco conhecida no meio acadêmico médico. Na verdade esse caso clínico é o primeiro descrito na literatura mundial, apresentando essa associação.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Américo Proto por ter diagnosticado as alterações oculares.

O autor principal dedica o relato de caso ao estimado Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes.

REFERÊNCIAS

1. Lima AK, Garcia CA, Faria MA, et al. Cogan's syndrome: ocular finding in an atypical case. *Arq Bras Oftalmol*, 2006;69:937-940.
2. Aumond MD, Leonhardt FD, Abreu CEC, et al. Síndrome de Cogan: apresentação de caso e diagnóstico diferencial. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2002;68:431-434.
3. Medeiros FW, Altieri RA, Souza MB, et al. Cogan's syndrome: case report. *Arq Bras Oftalmol*, 2005;68:850-852.
4. Merle H, Trode M, Smadja D, et al. Interstitial keratitis and Cogan syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 1995;18:50-54.
5. Pereira DB, Amaral JLA, Szajubok JCM, et al. Manifestações otorrinolaringológicas nas doenças reumáticas autoimunes. *Rev Bras Reumatol*, 2006;46:118-1
6. Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet*. 2002;360:915-921.
7. Belfort Jr R, Kara-José N. *Córnea: clínica-cirúrgica*. São Paulo: Roca, 1996.
8. Pleyer U, Baykal HE, Rohrbach JM, 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.
9. St Clair EW, McCallum RM. Cogan's syndrome. Available from: <http://www.uptodate.com>. 2007;16.
10. Cundiff J, Kansal S, Kumar A, et al. Cogan's syndrome: a case of progressive hearing deafness. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:68-70.
11. Gaubitz M, Lübben B, Seidel M, et al. Cogan's syndrome: organ-specific autoimmune disease or systemic vasculitis? A report of two cases and review of the literature. *Cli Exp Rheumatol*, 2001;19:463-469.
12. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology*, 2004;43:1007-1015.
13. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al. *Textbook of Rheumatology*. 4th Ed, WB Saunders Company, 1993;2:1097.