

Syndrome de Cogan

Luc Mouthon

luc.mouthon@aphp.fr

Pôle de Médecine Interne, Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France, hôpital Cochin,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



A 24-year-old woman with interstitial keratitis (I)

- A 24-year-old woman who had a 10-year history of intermittent episodes of redness and photophobia in both eyes presented to the ophthalmology clinic with visual changes.
- On examination, the visual acuity was 20/30 in the right eye and 20/25 in the left eye.
- Slit-lamp examination revealed conjunctival hyperemia and peripheral corneal opacification, with inflammation and crystalline deposits on the corneal stroma, findings that are consistent with interstitial keratitis.

Interstitial keratitis

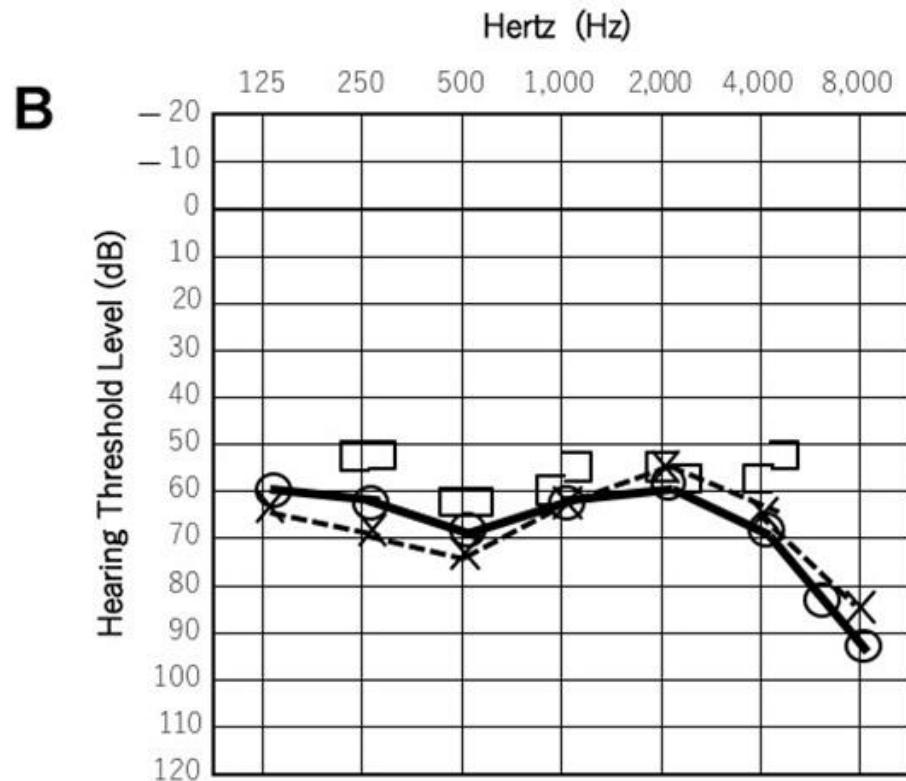
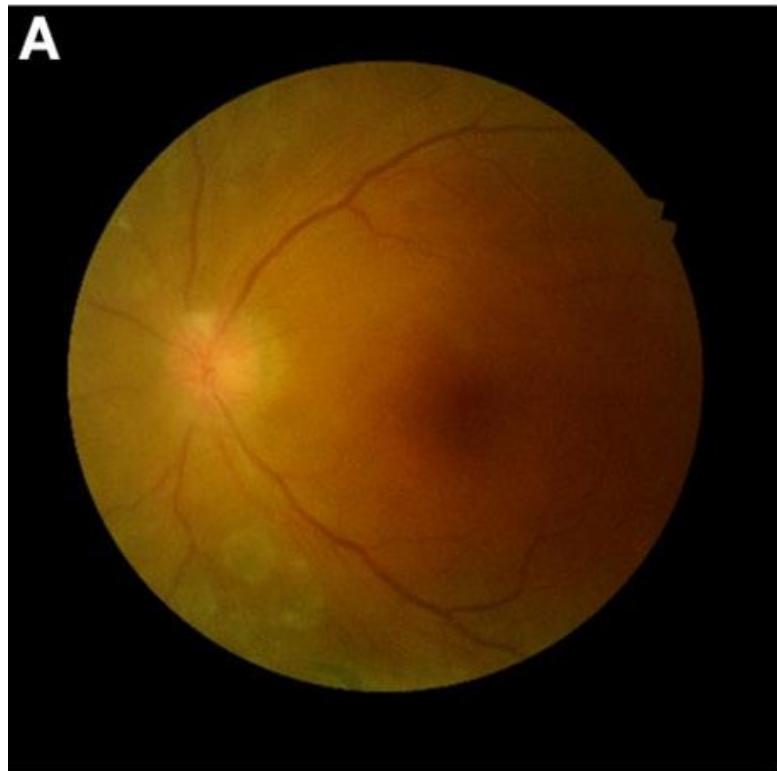


N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):852.

A 24-year-old woman with interstitial keratitis (II)

- Syphilis is a leading cause of interstitial keratitis, but other infections (e.g., HSV infection and tuberculosis) and autoimmune disorders can cause it as well.
- ESR=39 mm/h, evaluation for infectious causes was unremarkable.
- Six months after the diagnosis of interstitial keratitis was made, the patient reported having **vertigo, tinnitus, and hearing loss**.
- Audiometry=moderate sensorineural hearing loss in both ears.
- This constellation of clinical findings was consistent with Cogan's syndrome, an inflammatory disorder characterized by **interstitial keratitis and vestibuloauditory dysfunction**.
- Treatment with systemic glucocorticoids was initiated.
- One month later: patient's visual acuity 20/25 right and 20/20 left.
- Audiographic results showed mild sensorineural hearing loss in both ears.

Fever of unknown origin, bilateral sensorineural hearing loss with canal paresis and uveitis with iridocyclitis and episcleritis: a case of Cogan's syndrome



(A and B) Fundoscopic examination and audiogram revealing bilateral severe uveitis with iridocyclitis, episcleritis and bilateral sensorineural hearing loss with canal paresis.

Cogan's syndrome

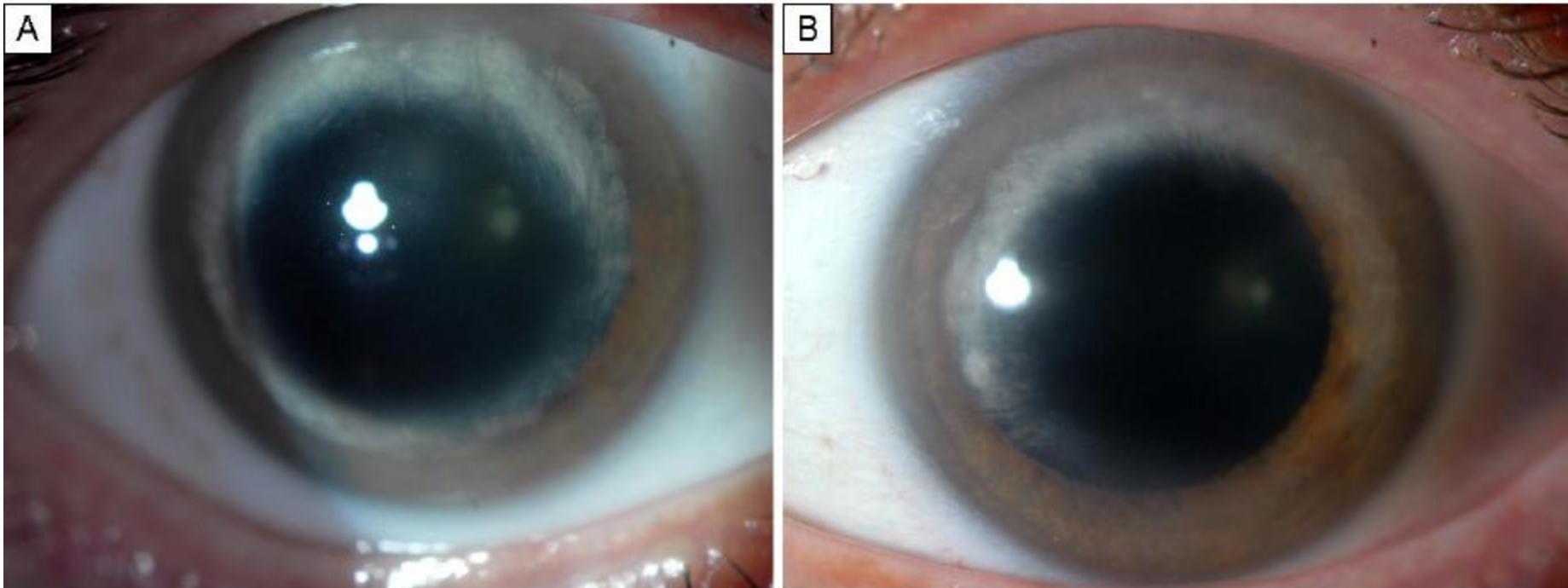
Learning points

- ▶ Cogan's syndrome is an autoimmune inflammatory disease of unknown origin that presents with Ménière's disease-like vestibular symptoms, bilateral sensorineural hearing loss and inflammatory ocular manifestations.
- ▶ Due to the variable onset of symptoms and the lack of specific laboratory tests, diagnosing Cogan's syndrome is challenging.
- ▶ Clinicians should suspect Cogan's syndrome when patients with fever of unknown origin have inflammatory ocular symptoms and bilateral audiovestibular symptoms.

□ Syndrome de Cogan

- Kératite interstitielle et syndrome audio-vestibulaire**
 - vertiges, type Ménière**
 - surdité progressive (3 mois)**
 - signes OPH, outre la choroidite
(épisclérite, conjonctivite, choroidite,
exophtalmie etc...)**

Corneal scarring secondary to interstitial keratitis



Slit-lamp photographs showing corneal scarring secondary to interstitial keratitis in the patient's right (A) and left (B) eyes.

Syndrome de Cogan typique: association de trois conditions

- Manifestation oculaire à type de kératite interstitielle non syphilitique éventuellement associée à conjonctivite, iritis, hémorragie conjonctivale ou sous-conjonctivale ;
- Manifestation audio-vestibulaire de type syndrome de Ménière (début brutal avec nausées, vomissements, vertiges, acouphènes) avec surdité progressive en 1 à 3 mois ;
- Intervalle entre les deux inférieur à 2 ans.

Haynes BF et al. Medicine 1980;59:426-41.
Grasland A et al. Rheumatology 2004;43:1007-15.

**Ne jamais oublier l'examen
ophtalmologique.**

**Il peut permettre d'orienter le
diagnostic étiologique.**

Syndrome de Cogan atypique: trois situations possibles

- Manifestations ophtalmologiques atypiques (épisclérite, sclérite, choroïdite, occlusion artérielle rétinienne, hémorragie rétinienne, oedème papillaire, exophthalmie) associées à des manifestations audio-vestibulaires ménieriformes typiques avec un intervalle entre les deux inférieur à 2 ans ;
- Manifestations ophtalmologiques typiques associées à des manifestations audio-vestibulaires différentes du syndrome ménieriforme avec un intervalle entre les deux inférieur à 2 ans ;
- Manifestations ophtalmologiques et audio-vestibulaires typiques avec un intervalle entre les deux supérieur à 2 ans.

Haynes BF et al. Medicine 1980;59:426-41.
Grasland A et al. Rheumatology 2004;43:1007-15.

□ Syndrome de Cogan

- L'IRM de l'oreille interne fournit des images différentes en phase aiguë et en phase chronique.**
En phase aiguë, il peut exister un aspect de labyrinthite, ou un hypersignal en T1 renforcé par le gadolinium, évocateur d'une hémorragie subaiguë.
- Ces anomalies régressent en phase chronique,**
ou l'on observe parfois une disparition du signal liquidien en T2, évocatrice d'une obstruction partielle des canaux semi-circulaires.

Manifestations cliniques observées lors de la présentation initiale (analyse des 60 cas de la Mayo Clinic)

Manifestations cliniques	Nombre (%)
Audio-vestibulaires isolées	28 (47)
Ophtalmologiques isolées	20 (33)
Systémiques isolées ¹	4 (7)
Ophtalmologiques et systémiques	4 (7)
Audio-vestibulaires et ophtalmologiques	3 (5)
Audio-vestibulaires et systémiques	3 (5)

1. Dont arthralgies, myalgies, fièvre, céphalées

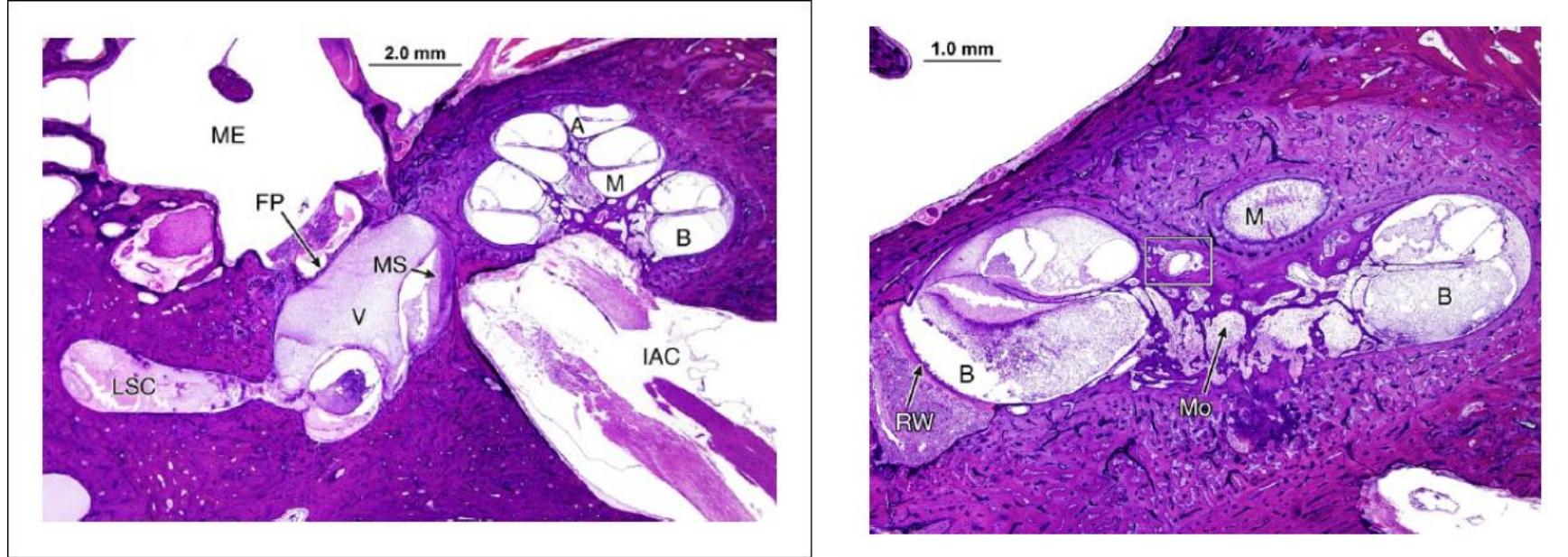
Syndrome de Cogan

Symptôme	Nbre de cas où le symptôme est présent/Nbre de cas où le symptôme a été recherché	(p. 100)
Baisse de l'acuité auditive	145/148	98
Surdité bilatérale d'emblée	116/148	78
Vertiges	113/137	83
Acouphènes	89/134	66
Nausées, vomissements	67/131	51
Ataxie	58/126	46
Nystagmus	33/59	56

Principales maladies systémiques pouvant comporter une atteinte auditive et/ou ophtalmologique

- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Lupus érythémateux systémique
- Syndrome des antiphospholipides
- Polychondrite atrophiante
- Maladie de Still
- Artérite à cellules géantes (Maladie de Horton)
- Maladie de Behcet
- Maladie de Takayasu
- Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Syndrome de Churg et Strauss)
- Périartérite noueuse
- Vascularite cryoglobulinémique
- Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
- Syndrome de Susac
- Sarcoïdose
- Syndrome de Cogan

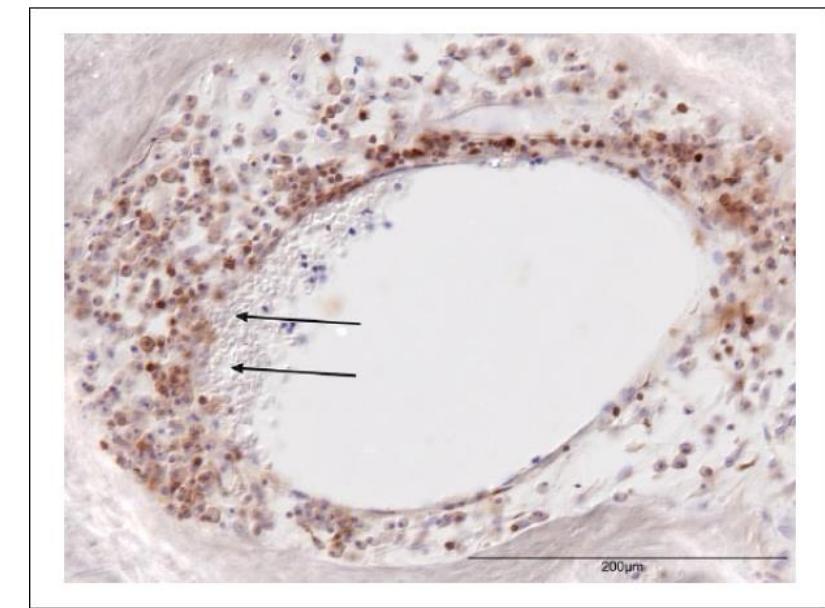
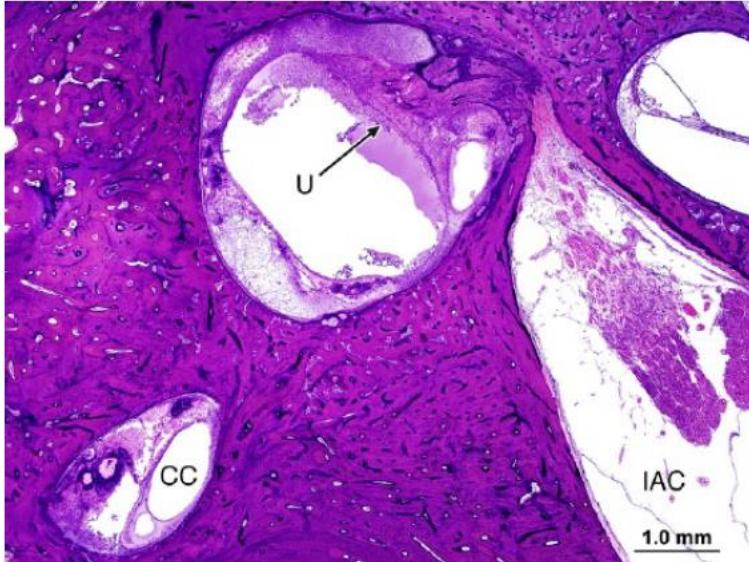
Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan's Syndrome: Evidence for Vasculitis (I)



Left ear. A mid-modiolar section through the cochlea, vestibule (V), middle ear (ME), and internal auditory canal (IAC). There was evidence of necrosis of the macula sacculi (MS) and fibrous exudate filling the lateral semicircular canal (LSC). The footplate of the stapes (FP) was normal. In the basal (B), middle (M), and apical (A) turns of the cochlea, fibrosis and necrosis was seen, particularly in the basal turn, and also shown in Figure 3.

Basal turn (B) of the cochlea of the left ear. Fibrosis and necrosis was present. In the modiolar area (Mo), a blood vessel is boxed and is also shown in Figure 6.

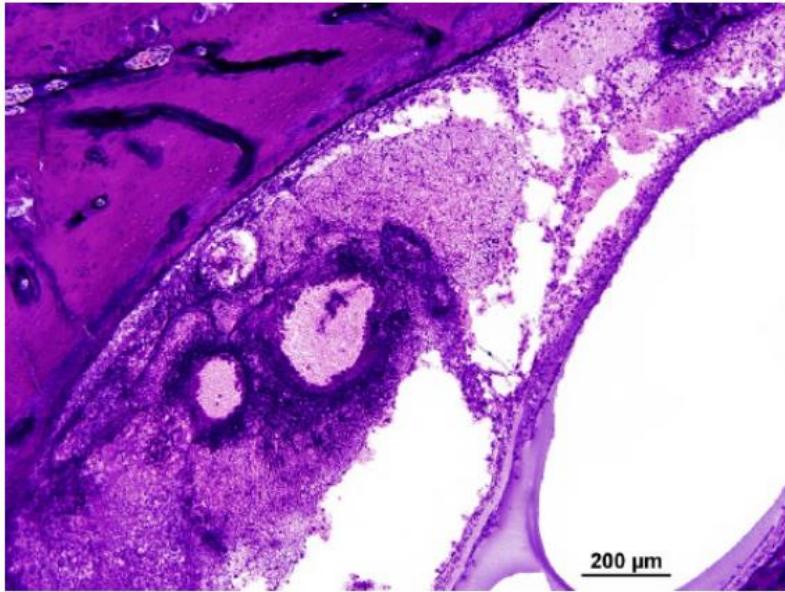
Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan's Syndrome: Evidence for Vasculitis (II)



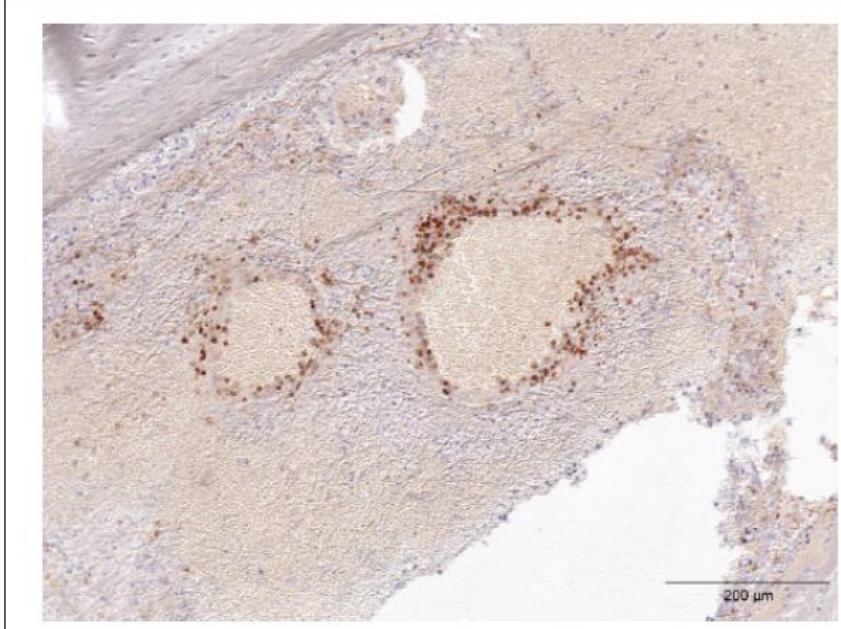
Horizontal section through the crus commune (CC) and utricle (U). There was acute fibrosis and necrosis of the vestibular labyrinth. The internal auditory canal (IAC) appeared normal. A higher power image of 2 prominent blood vessels near the CC is shown in Figure 5.

CD45 immunostaining of a vessel within the modiolar area of the cochlea (Figure 2). There was an inflammatory infiltrate within and outside of the walls of the blood vessel. Inflammatory cells consisted of lymphocytes, neutrophils, and histiocytes. In one area heavily infiltrated by inflammatory cells, the integrity of the vessel wall had been breached (arrows).

Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan's Syndrome: Evidence for Vasculitis (III)

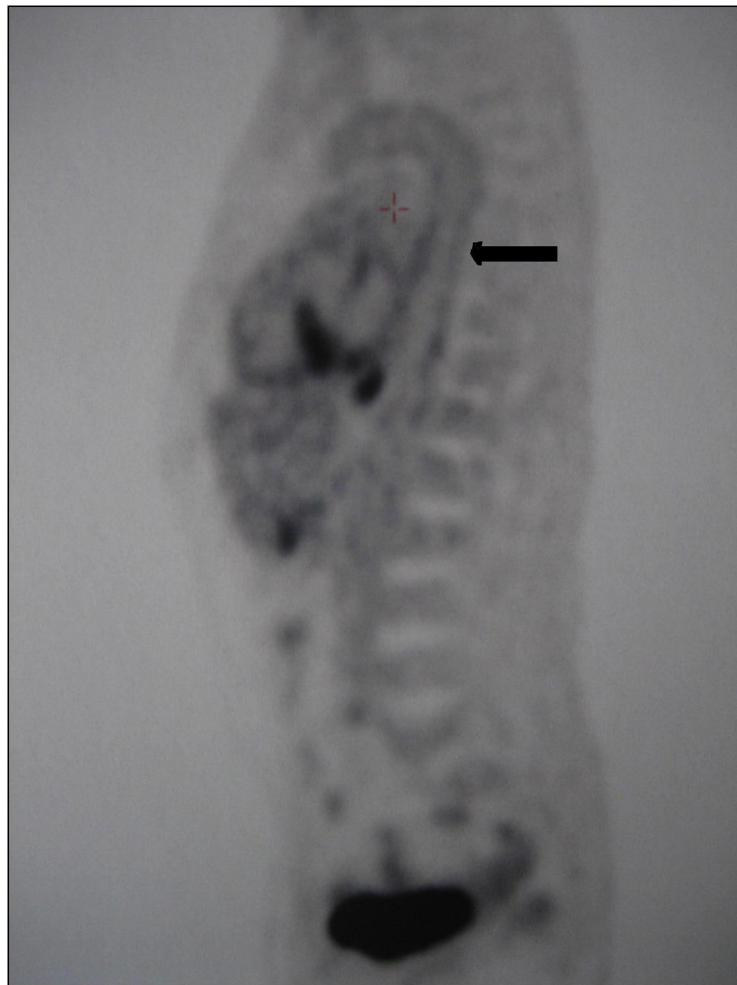


Higher power image of vessels near the crus commune, also seen in Figure 4. The basophilic cuff seen around these vessels in the H&E stained sections was due to an infiltration of inflammatory cells (see also Figure 7).

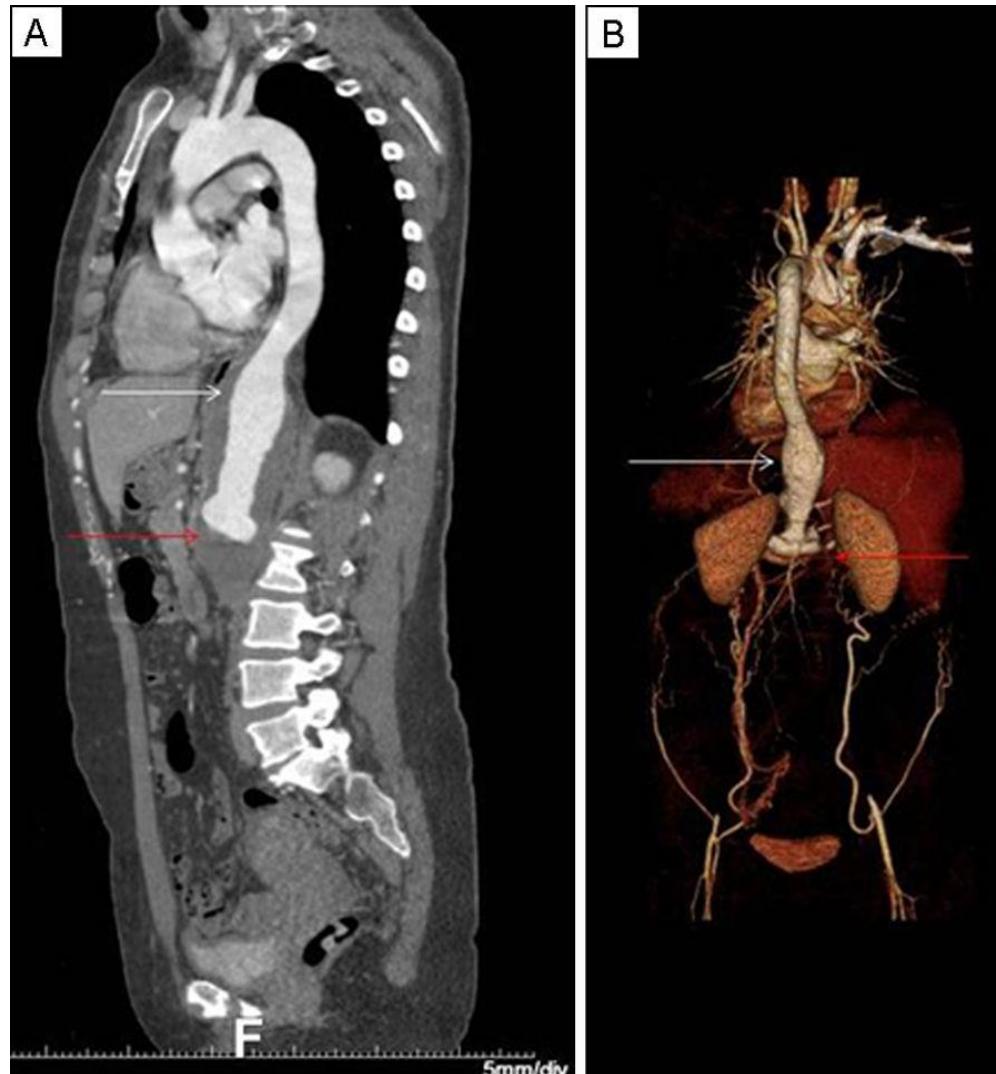


CD45 immunostaining of vessels near the crus commune, also shown in Figure 5. Surrounding the wall of both vessels was an infiltration of inflammatory cells consisting of lymphocytes, neutrophils, and histiocytes.

Tomographie par émission de positons (TEP) : hypermétabolisme de la paroi aortique témoignant d'une aortite chez un homme de 54 ans ayant un syndrome de Cogan



Thoraco-abdominal aortic aneurysm



Computed tomography of the full aorta (A) and its 3D reconstruction (B) show a grade IV thoraco-abdominal aortic aneurysm (white arrows) with infrarenal aortic and total iliac system occlusion (red arrows).

SCHEMA THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE COGAN

OPHTALMOLOGIQUES

- kératite interstitielle → collyres corticoïdes et atropiniques
- épisclérites, kératites ulcérées → corticothérapie générale +/- immunosuppresseurs

AUDIO-VESTIBULAIRES

Corticothérapie générale (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j éventuellement précédée de 3 bolus de méthylprednisolone)

Evaluation de la réponse à 2-4 semaines

Réponse

Décroissance progressive
des corticoïdes
+ methotrexate

Echec

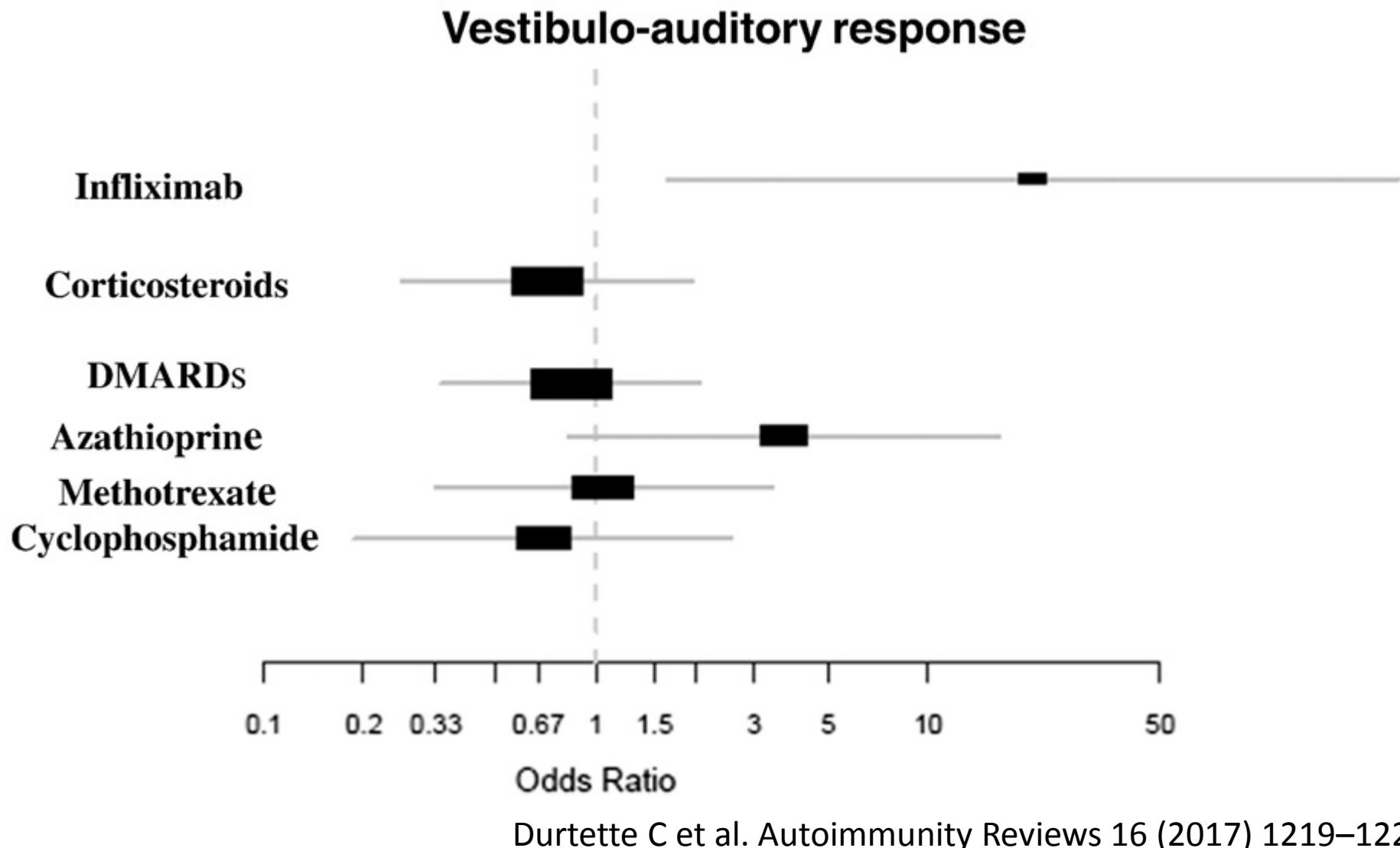
Arrêt rapide des corticoïdes
Alternatives ? Cyclophosphamide ?
Infliximab ?

Implants cochléaires en cas de surdité sévère séquellaire

SYSTEMIQUES

Corticothérapie générale +/- immunosuppresseurs

Multiple regression analysis of predictors of vestibulo-auditory responses with various treatments
(n = 129 lines of therapy for 61 patients).



Conclusions: syndrome de Cogan

- Le syndrome de Cogan est une maladie rare, de cause inconnue, dont l'incidence est probablement sous-estimée.
- L'absence d'outil de détection conduit à un retard diagnostique et de prise en charge qui peut aggraver le pronostic fonctionnel, notamment auditif avec un risque de surdité à long terme.
- Le pronostic vital peut être engagé en cas de vascularite des gros vaisseaux.
- Le TEP-scan pourrait être un examen intéressant lors de l'évaluation initiale.
- La stratégie thérapeutique reste mal codifiée ; la place des biothérapies mérite d'être étudiée plus amplement.
- Cependant, lorsque pronostic vital n'est pas engagé, l'escalade thérapeutique avec des traitements potentiellement iatrogènes doit être bien évaluée en termes de rapport bénéfices/risques, même si le souhait de préserver l'audition est légitime.