

# Vasculite sistêmica da síndrome de Cogan associada ao PR3-ANCA. Relato de caso

## *Systemic vasculitis of Cogan's syndrome associated with PR3-ANCA. Case report*

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte<sup>1</sup>, Aline Damé Vogg<sup>1</sup>, Bruna Chesini<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Católica de Pelotas.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome de Cogan (SC) caracteriza-se pela presença de ceratite intersticial não luética associada a manifestações de disfunção vestibulococlear. Este artigo tem como finalidade dar continuidade ao relato de caso da SC publicado nesse periódico em 2009, que mostra, agora em 2014, o acompanhamento ambulatorial durante 60 meses, os resultados laboratoriais, o tratamento realizado e faz uma breve revisão bibliográfica dos marcadores imunológicos. Também, como objetivo principal, apresentar essa rara entidade nosológica que, quando não tratada no início dos sintomas com imunossuppressores, pode causar anacusia em 50% e amaurose em 10% dos pacientes e, em sua forma atípica, cursar com vasculite sistêmica. Como não encontramos citações na literatura mundial dessa associação – vasculite da SC com positividade de anticorpos dirigidos contra citoplasma de neutrófilos (c-ANCA) direcionados especificamente contra o antígeno serinaproteinase 3(PR3) – consideramos prudente novos artigos serem publicados no sentido de confirmar ou não esses achados clínico-laboratoriais. Ressaltamos que o paciente evoluiu satisfatoriamente para a cura, visto que permanece assintomático e com os exames de atividade inflamatória normais. **RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciário, foi internado por 15 dias por apresentar hiperemia conjuntival, mialgias e febre com 30 dias de evolução. O diagnóstico foi realizado a partir do 11º dia, quando surgiram as seguintes manifestações: nistagmo, ataxia de marcha, tontura, náuseas e vômitos aos movimentos, dores articulares no punho, joelho e tornozelo esquerdos, acompanhadas de rubor e calor, acrescidas de sufusões hemorrágicas subungueais dolorosas em três dedos da mão esquerda, sugestivas de vasculite sistêmica. **CONCLUSÃO:** Este relato de caso apresenta aos profissionais médicos essa entidade

rara, de difícil diagnóstico e de repercussões graves quando não bem tratada. Além disso, mostra associação dessa síndrome com vasculite sistêmica c-ANCA reagente especificamente contra o antígeno citoplasmático serina proteinase 3 (PR3).

**Descritores:** Síndrome de Cogan; Vasculite sistêmica; Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; Ensaio de imunoabsorção enzimática; Serina proteases; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Cogan's syndrome (CS) is characterized by the occurrence of non-luetic interstitial keratitis associated with vestibulocochlear dysfunction signs. This article aims to give continuity to a report on the CS published in this journal in 2009, and proposes to show a 60-month outpatient follow-up, laboratory results and treatment prescribed, as well as to give a brief literature review on immunological markers, as far as 2014. It also has the primary aim of presenting this rare nosological entity which, if not treated with immunosuppressive drugs at the onset of symptoms, can lead to deafness in 50% of the patients and amaurosis in 10% of them, and occur concomitantly with systemic vasculitis in its atypical form. As international literature citations on the CS vasculitis association with positivity of antibodies against neutrophil cytoplasm (c-ANCA) specifically directed against cytoplasmic antigen serine proteinase 3 (PR3) have not been found, it is suggested that new articles should be published in order to either confirm or deny these clinical and laboratory findings. It is noteworthy that the patient progressed satisfactorily towards healing, and remains asymptomatic with negative inflammatory activity exam results. **CASE REPORT:** a 43 year-old married male Caucasian salesclerk from Piratini (RS) was hospitalized for a 15-day period showing conjunctival hyperemia, myalgia and fever following a thirty-day evolution period. Diagnosis was only reached on the 11<sup>th</sup> day when the following signs appeared: nystagmus, motor ataxia, dizziness, nausea and vomiting upon moving, joint pain in the left wrist, knee and ankle, accompanied by redness and heat, in addition to painful subungual hemorrhagic suffusions in three left-hand fingers compatible with systemic vasculitis. **CONCLUSION:** This case describes a rare syndrome of difficult diagnosis and serious implications when not properly treated. Also, the association between this syndrome and systemic vasculitis with c-ANCA reagent is emphasized.

**Keywords:** Cogan syndrome; Systemic vasculitis; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Enzyme-linked immunosorbent assay; Serine proteases; Humans; Case reports

1. Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS.

Trabalho elaborado no curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.

Data de submissão: 08/09/2014 – Data de aceite: 25/05/2015

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência

Antônio Luiz Wiener Pureza Duarte

Av. Dom Joaquim, 910

CEP 96020-260 – Pelotas, RS, Brasil

Tel.: (53) 3223-2065 – E-mail: alduarte@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Em 1934, Morgan e Baumgartner descreveram o primeiro caso de ceratite intersticial não luética, associada à disfunção vestibulococlear complicada pela recorrência da manifestação ocular. Em 1945, David G. Cogan (1908-1993), oftalmologista americano, foi o primeiro a classificá-la como entidade clínica, relatando cinco casos à época<sup>(1)</sup>. A síndrome de Cogan (SC) é doença inflamatória crônica que afeta mais comumente adultos jovens na terceira década de vida, não havendo preferência por raça e/ou sexo<sup>(2)</sup>. As características clínicas mais prevalentes da forma típica da doença são: ceratite intersticial não luética (achados oculares mais comuns no início da síndrome são opacidades corneanas numulares periféricas bilaterais) e disfunção vestibulococlear (ataxia, náuseas, vômitos, vertigem, zumbido e hipoacusia neurossensorial, na maioria das vezes, bilateral) como na doença de Menière<sup>(3,4)</sup>.

A forma atípica, além de apresentar manifestações sistêmicas, como vasculite, geralmente envolve toda a estrutura ocular, levando a episódios recorrentes de conjuntivites, episclerites, uveítes, edema de disco óptico e vasculite retiniana<sup>(3,5,6)</sup>. Os mecanismos responsáveis pelas manifestações clínicas dos olhos e da orelha interna na SC ainda não foram esclarecidos. Algumas evidências sugerem que essa doença se deva a um mecanismo autoimune da orelha interna<sup>(2)</sup>. Menos de 5% dos pacientes apresentam-se, inicialmente, com manifestações sistêmicas ou queixas inespecíficas, como: febre, astenia, perda de peso, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatite, nódulos pulmonares, pericardite, dor abdominal, artralgia, artrite, mialgia e urticária<sup>(2,4,5)</sup>. Quando presente, a vasculite sistêmica, associada à SC, pode acometer pequenos, médios e grandes vasos, ou então, manifestar-se como aortite<sup>(2,7-8)</sup>. Tais manifestações podem surgir semanas ou anos após os sintomas iniciais e são descritas em apenas 10% dos pacientes que podem apresentar ainda, dilatação aórtica, regurgitação valvular, doença do óstio coronariano, aneurismas tóracoabdominais e arterite de coronárias<sup>(2,5,7,9)</sup>. As vasculites são processos clínico patológicos caracterizados pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização ou tipo; podem estar envolvidas artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Os achados clínicos das vasculites dependem do calibre dos vasos comprometidos, por exemplo: púrpura palpável, livedo reticular, hematúria, disfunção renal, hemoptise e dispneia quando são comprometidos vasos de pequeno calibre. No envolvimento dos vasos de médio calibre ocorrem: necrose, úlceras, infartos digitais, mononeurite multiplex, dor abdominal, hemorragia digestiva baixa, úlceras intestinais, infarto visceral, disfunção e infarto renal, angina e infarto do miocárdio e nas vasculites de grandes vasos: cefaléia temporal, cegueira, diferença de pulso e de pressão, sopros e claudicação<sup>(10,11)</sup>.

Em 1982, a presença de ANCA (sigla do inglês: *Anti-neutrophilcytoplasmic antibody*) foi descrita pela primeira vez em pacientes com glomerulonefrite pauci-imune<sup>(12)</sup>. Há dois tipos diferentes de ANCA: anticorpos antiserina proteinase 3 (PR3) determinam coloração citoplasmática difusa na imunofluorescência indireta (IFI) e são chamados de citoplasmáticos ou c-ANCA; o p-ANCA reage contra a mieloperoxidase (MPO), elastase ou lactoferrina e determina um padrão perinuclear na IFI. Nas doen-

ças imunomediadas, não associadas à vasculite sistêmica, como hepatite autoimune, colagenoses e doença inflamatória intestinal, na IFI podem ser ANCA positivos e são denominados de Atípicos<sup>(13)</sup>. Existem dois ensaios laboratoriais para ANCA atualmente em uso: a reação de IFI e do ELISA (sigla em inglês: *Enzyme-linked immunosorbent assay*). Destas, a IFI é mais sensível, enquanto o teste ELISA é mais específico. A melhor abordagem para a pesquisa de ANCA consiste em realizar a IFI como triagem e, caso positivo, confirmar com ELISA contra alvos específicos<sup>(14,15)</sup>. É citado que pacientes com positividade do c-ANCA (imunofluorescência) e de PR3-ANCA (ELISA) podem ser identificados, durante o início do acompanhamento, com maior risco de recidiva<sup>(16)</sup>, além de apresentarem uma menor taxa de sobrevida e uma doença mais extensa, quando comparados com pacientes que apresentam ANCA-MPO<sup>(17)</sup>. Os títulos ANCA, além das suas aplicabilidades no diagnóstico das vasculites, acompanham a atividade da doença e tendem, pela IFI, a negativar na doença em remissão. O aumento de suas titulações geralmente precede à recidiva da doença, principalmente no teste ELISA anti-PR3 e anti-MPO<sup>(18)</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 43 anos, branco, casado, comerciante, natural de Piratini (RS) e procedente de Pelotas, Rio Grande do Sul – Brasil. Procurou atendimento médico referindo hiperemia ocular à esquerda, dores musculares em coluna cervical que o limitavam nos movimentos de lateralização da cabeça e febre diária de 38,3°C, com 30 dias de evolução. Relatava hospitalização anterior, por dez dias, em que foi submetido a vários exames e recebeu alta, sem diagnóstico definitivo. Devido à presença de leucograma infeccioso e cloretos no líquido, com um resultado menor do que o normal, foi novamente internado com a finalidade de excluir Meningite tuberculosa. Durante os primeiros 10 dias de observação, o quadro clínico permaneceu inalterado quando, subitamente, o paciente apresentou marcha atáxica, nistagmo horizontal com componente rápido para a direita, náuseas, vômitos não alimentares e zumbidos. Além de dor no joelho e tornozelo esquerdos, associada a rubor e calor, surgiram sufusões hemorrágicas dolorosas subungueais nos dedos indicador, médio e anular à E, sugestivas de vasculite sistêmica.

Revedo a bibliografia, com a finalidade de estabelecer uma relação entre a SC e o teste ANCA positivo, há um relato dessa associação, analisada por IFI<sup>(6)</sup>. De vinte pacientes somente um apresentava c-ANCA reagente em baixa titulação (1/40), mas sem correlação com antígeno específico. Como não é citada na literatura médica a associação de c-ANCA reagente especificamente contra o antígeno citoplasmático PR3 na SC, pensamos em doença reumática complicada por vasculite sistêmica e descartamos outras patologias com sorologia para doenças infectocontagiosas, hemoculturas, tomografia computadorizada para afastar doenças vasculares e/ou tumorais. Foram realizadas audiometrias e solicitada avaliação oftalmológica. Instituímos um esquema terapêutico com metilprednisolona em pulsoterapia (com 01 grama EV/dia, durante 4 dias). O paciente recebeu alta hospitalar sem queixas, com prescrição de prednisona 60mg/dia via oral, associada ao metotrexate 25mg/semana subcutâneo

e com a orientação de não interromper o tratamento por dois anos. Durante 24 meses, foi mensalmente examinado ambulatorialmente, mantendo-se assintomático, mas com elevação do PR3-ANCA, em todos os exames realizados (Tabelas 1, 2 e 3).

Nos exames audiométricos, houve a persistência de hipoaúscia neurossensorial moderada e discriminação vocal de 80% na orelha esquerda. Não houve mais queixa, nem evidência clínica de ceratite após pulsoterapia com metilprednisolona. Provas inflamatórias como VHS e Proteína C reativa, apresentaram-se anormais no início dos sintomas e depois quando ocorreu a recidiva da doença (Tabelas 1 e 3). O paciente realizou o tratamento proposto durante dois anos. A prednisona foi reduzida em 10mg/mês, porém sem modificações no esquema do metotrexate até o final do segundo ano de tratamento, quando foi suspenso devido a quadro infeccioso de varicela, sem comprometimento visceral. O paciente permaneceu sem remédios e assintomático por 19 meses, embora os exames mostrassem a positividade do PR3-ANCA. A recidiva ocorreu em 07/2012 por queixa de mal estar e febre acompanhada de c-ANCA=1:160 e PR3-ANCA=7,4 ud. Voltamos ao mesmo esquema terapêutico e solicitamos novos exames (Tabela 3). O paciente não apresentou mais queixas. Nos últimos exames, o c-ANCA não era reagente, embora o PR3-ANCA permanecesse sempre com titulação elevada. Em 11/2013, com 60 meses de acompanhamento ambulatorial, retorna assintomático e com todos os exames normais. Alta ambulatorial com prescrição de metotrexate 25mg/semana VO associado a prednisona 10mg VO em dias alternados.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas doenças sistêmicas podem comprometer o globo ocular e o oitavo par craniano. Das doenças do tecido conjuntivo, apenas síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e lupus eritematoso podem comprometer de forma consistente a córnea, no entanto a lesão é ceratoconjuntivite seca, ao invés de ceratite intersticial, enquanto sarcoidose e tuberculose podem apresentar uma ceratite ulcerativa raramente associam-se à lesão vestibulococlear. Uma série de doenças sistêmicas, como poliarterite nodosa, granulomatose com poliangiite, arterite de Takayasu e doença de Behçet podem cursar com vasculite, afetando os olhos e o aparelho vestibulococlear, todavia, em nenhuma delas ocorre a ceratite intersticial da SC. A associação de ceratite viral com otite média ou labirintopatia pode causar confusão com a SC, contudo a ausência de manifestações sistêmicas, aliada ao curso clínico da doença pode esclarecer o diagnóstico. A presença de ceratite intersticial não ulcerosa, na ausência de sífilis congênita, em particular, associada a manifestações do oitavo par craniano, torna o diagnóstico mais seguro para SC<sup>(19)</sup>.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico da SC é clínico e de exclusão, tendo em vista que não existe nenhum exame com alta especificidade para confirmar essa síndrome e são várias as patologias que podem mimetizá-la.

**Tabela 1.** Resultado dos exames laboratoriais (de dez/2008 a out/2009)

Dia/mês/ano	09/12/08	30/04/09	23/07/09	28/10/09
c-ANCA	Reagente 1:80	Não reagente	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA		8,4ud	12,2ud	10,9ud
VHS	105mm/1 <sup>a</sup> h	2mm/1 <sup>a</sup> h	3mm/1 <sup>a</sup> h	
Prot. C-reativa	96mg/dL			10,9mg/dL

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

**Tabela 2.** Resultado dos exames laboratoriais (nov/2009 a abril/2011)

Dia/mês/ano	05/11/09	22/03/10	26/07/10	07/04/11
c-ANCA	Não reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA	8,8ud	14,9ud	3,1ud	6,9ud
VHS	2 mm/1 <sup>a</sup> h	2mm/1 <sup>a</sup> h	2mm/1 <sup>a</sup> h	
Prot. C reativa	<5mg/dL	<5mg/dL	<5mg/dL	

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

**Tabela 3.** Resultado dos exames laboratoriais (nov/2011 a nov//2013)

Dia/mês/ano	10/10/11	25/11/2011	02/07/12	4/12/2012	12/11/2013
c-ANCA	Não reagente	Não reagente	Reagente 1:160	Não reagente	Não reagente
PR3-ANCA	7,2ud	7,4ud	7,4ud	5.1ud	1,0ud
VHS			63mm/1 <sup>a</sup> h		5mm/1 <sup>a</sup> h
Prot. C reativa					

c-ANCA: anticorpo contra citoplasma de neutrófilo; PR3: proteinase 3; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Valores de referência: c-ANCA: não reagente; PR3<2: negativo; 2,1 a 3: positivo moderado; >3: positivo forte; VHS: até 10mm/1<sup>a</sup>h no homem e até 20mm/1<sup>a</sup>h na mulher; Prot. C reativa <0,8mg/dl.

A vasculite que mais se assemelha à SC é a Granulomatose com Poliangiite (GPA). Contra essa hipótese, neste caso relatado, inexistiam úlceras nasal/oral; sinusopatia, nódulos/cavidades ou infiltrado fixo pulmonar, hematuria microscópica ou mais de cinco eritrócitos por campo de grande aumento e inflamação com granulomas em biópsia (não realizada por não consentimento do paciente).

O diagnóstico diferencial das patologias que podem cursar com vasculite sistêmica, ANCA associadas são: Granulomatose com Poliangiite (GPA), Poliangiite microscópica e Vasculite de Churg-Strauss (rara).

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, avaliação multidisciplinar (otorrinolaringológica, oftalmológica e clínica) revela-se imprescindível para o diagnóstico. Por sua vez, a introdução precoce do tratamento melhora o prognóstico da SC, principalmente a parte coclear do oitavo par craniano.

Outras pesquisas devem ser publicadas, para confirmar ou não esse nosso achado: vasculite sistêmica da Síndrome de Cogan c-ANCA reagente especificamente anti-PR3. Na verdade, esse caso clínico, apresentando essa associação, com acompanhamento durante 60 meses, evoluindo para a cura, é o primeiro descrito na literatura médica mundial.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Américo Proto pelo diagnóstico oftalmológico.

Ao Dr. Ricardo Valentim Ferreira pelos exames audiométricos.

Ao Dr. Umberto Lopes de Oliveira Filho pela orientação nos exames reumatológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Cundiff J, Kansal S, Kumar A, Goldstein DA, Tessler HH. Cogan's syndrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):68-70.
2. St. Clair EW, McCallum R. Cogan's syndrome. UpToDate. [cited 2014 Jul 21] Available from: [http://www.uptodate.com/contents/cogans-syndrome?source=search\\_result&search=cogan&selectedTitle=1%7E15](http://www.uptodate.com/contents/cogans-syndrome?source=search_result&search=cogan&selectedTitle=1%7E15)
3. Medeiros FW, Altieri RAS, Souza MB, Milani JÁ, Alves MR. Síndrome de Cogan: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68(6):850-2.
4. Aumond MD, Leonhardt FD, Abreu CE, Penido NO. Síndrome de Cogan: apresentação de caso e diagnóstico diferencial. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(3):431-4.
5. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):483-8.
6. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P; Study Group for Cogan's Syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):1007-15.
7. Haynes BE, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59(6):426-41.
8. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 1986; 61(5):344-61.
9. Tseng JF, Cambria RP, Aretz HT, Brewster DC. Thoracoabdominal aortic aneurysm in Cogan's syndrome. *J Vasc Surg*. 1999;30(3):565-8.
10. Hunder GG. Classification of and approach to the vasculitides in adults. UpToDate. [cited 2014 Nov 24]. Available [http://www.uptodate.com/contents/classification-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?source=search\\_result&search=vasculitides&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/classification-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?source=search_result&search=vasculitides&selectedTitle=1%7E150)
11. Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 1998;21(4):126-38.
12. Davies DJ, Moran JF, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: positive arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):606.
13. Luppino R, Assad RL. Reumatologia. Propedêutica Laboratorial e Aplicações Clínicas. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Sistema de Educação Médica Continuada a Distância, Programa de Atualização em Clínica Médica (PROCLIM). São Paulo: Artmed/Panamericana; 2010. p.128-30.
14. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53(3): 743-53.
15. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998;53(3):796-8. Comment on: *Kidney Int*. 1998;53(3):743-53.
16. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):724-9.
17. Drooger JC, Dees A, Swaak AJ. ANCA-Positive patients: the influence of PR3 and MPO antibodies on survival rate and the association with clinical and laboratory characteristics. *Open Rheumatol J*. 2009;3:14-7.
18. Halpern AS. Granulomatose de Wegener. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2<sup>nd</sup> ed. São Paulo: Roca; 1992. p.1585-6.
19. Podder S, Shepherd RC. Cogan's syndrome: a rare systemic vasculitis. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):163-4.