



Het syndroom van Cogan, een experimenteel en klinisch onderzoek

M.H.J.M.Majoor

Het Syndroom van Cogan (CS) is vernoemd naar de oogarts die in 1945 vier patiënten met dit ziektebeeld beschreef. Het syndroom bestaat uit interstitiële keratitis, perceptief gehoorverlies, oorsuizen en evenwichtsstoornissen met vage systemische klachten en een blanke voorgeschiedenis. Eerder werd een onderscheid gemaakt tussen een typische (TCS) en een atypische (ACS) vorm. Op grond van het oogbeeld, de karakteristieke interstitiële keratitis, werden deze definities door ons bijgesteld.

TCS wordt gekenmerkt door een tweezijdige focale, perifeer gelokaliseerde interstitiële keratitis, met of zonder conjunctivale hyperaemie en ciliaire roodheid vaak gepaard gaande met exacerbaties en remissies, een meestal tweezijdig perceptief gehoorverlies, tinnitus en evenwichtsstoornissen, alsmede onbegrepen systemische klachten bij een blanco voorgeschiedenis wat betreft oog- en ooraandoeningen.

Bij ACS treden de symptomen van TCS op in combinatie met een belangrijke andere oogontsteking dan keratitis.

Tot nu toe zijn ongeveer 187 gevallen in de literatuur beschreven, waarbij de grootste serie 18 patiënten bespreekt. Vooral nog is de aetiologie onbekend. In de literatuur wordt gediscussieerd over een mogelijke auto-immuun genese, een vasculitis of een combinatie van beide.

Gezien het zeldzame voorkomen van het syndroom hebben wij een Westeuropese studie opgezet. Dankzij binnen- en buitenlandse collega's konden 140 patiënten met CS uit 10 verschillende landen worden getraceerd, die behandeld zijn in de periode tussen 1968 en 1993. Doordat van 42 patiënten essentiële gegevens ontbraken konden 98 gevallen ingesloten worden (37 TCS en 22 ACS) Met 59 patiënten is dit de grootste groep, die ooit is onderzocht.

CS wordt met name gezien in de leeftijdsgroep van 18 tot 35 jaar. De man-vrouw verdeling is gelijk. Op 3

patiënten na hadden allen een tweezijdige interstitiële keratitis, meestal focaal en perifeer. Conjunctivale hyperaemie en exacerbaties en remissies van de oogklachten waren veel voorkomende bevindingen. In een kwart van de gevallen werd perilibale vaatingroei gezien.

Behalve 1 ACS patiënt hadden alle anderen een tweezijdig perceptief gehoorverlies van cochleaire aard. De testen voor recruitment waren positief en retrocochleaire pathologie kon worden uitgesloten. Tekenen van middenoorpathologie waren afwezig.

Klachten van tinnitus werden gevonden bij 84% en een drukgevoel op beide oren werd gerapporteerd bij 35% van de populatie.

Bij de meeste patiënten met een licht tot matig gehoorverlies werd een oplopend vaak fluctuerend lage-tonen- en een aflopend hoge-tonenverlies gezien. Hierdoor ontstond een scherpe knik (afsnijfrequentie) in het audiogram, meestal tussen 1000 en 2000 Hz. Wellicht dat deze knik in verband moet worden gebracht met de hypothese, waarin twee systemen worden onderscheiden in de cochlea: één voor hoge en één voor lage frequenties.

De meeste fluctuaties van het gehoor werden in het lage-tonengebied gezien in relatie tot de glucocorticoïd therapie. De fluctuaties in de lage tonen en het beschreven drukgevoel op beide oren passen bij het bij obducties gevonden beeld van een endolymfatische hydrops.

Op 1 ACS patiënt na hadden alle patiënten evenwichtsstoornissen. Bij een derde werd een volledige uitval gezien bij calorisch onderzoek.

Alle patiënten hadden vage systemische klachten.

Hoofdpijn, chronische vermoeidheid, koorts, gewrichts- en spierpijn en bovenbuikklachten kwamen in 25% van de gevallen voor. 43% TCS en 27% ACS patiënten maakten een bovenste luchtweginfectie door. Pogingen om een micro-organisme te vinden leverden zelden resultaat op.

Behalve een verhoogde bezinking met soms een verhoogde spiegel voor acute fase eiwitten en leucocytose, waren de laboratorium uitslagen normaal. Immunologisch bloedonderzoek was negatief. Dit laatste maakt de hypothese, dat een eventuele auto-im-

muunreactie lokaal (in oog en oor) plaats zou vinden meer aannemelijk.

Bij twee patiënten (1 TCS en 1 ACS) vonden wij met een indirecte immunofluorescentie techniek corneaantilichamen bij het begin van CS of tijdens een exacerbatie van de ziekte en niet tijdens of na behandeling met glucocorticoiden. Bij twee andere patiënten die participeerden in het onderzoek (onderzocht met een immunofluorescentie-techniek van Prof. Arnold te Luzern), werden eveneens antistoffen gevonden tegen cornea en binnenoorslijmvlies. Deze antistoffen worden ook bij andere ziektebeelden beschreven, zodat deze niet specifiek genoemd mogen worden voor CS.

Bacteriologisch, virologisch, allergologisch en pathologisch-anatomisch onderzoek van diverse biopten (huid, spier, fascia en vaten) was negatief.

Met behulp van driedimensionaal MRI- en CT-onderzoek (met 1 mm dunne plakken) bleek het mogelijk bij 4 patiënten een vernauwing of volledige obstructie met weke delen van de halfcirkelvormige kanalen aan te tonen, hetgeen in overeenstemming is met de uitval bij calorische stimulatie. Bij 3 patiënten werden weke delen gevonden in de basale en de tweede winding van de cochlea, wat overeenkomt met het prominente hoge-tonenverlies. Naast weke delen werd bij een patiënt osteoneogenese gezien bij een tweede aankleuring van de cochlea en het vestibulum (MRI-T1 gewogen opname met Gadolineum contrast); dit zou kunnen passen bij een actief proces (vasculitis/ ontsteking). Een patiënt herstelde volledig en bij hem werden noch met MRI, noch met CT opnamen binnenoors afwijkingen gezien.

Zowel met locale als systemische glucocorticoidtherapie herstelden de oogafwijkingen in de regel binnen twee weken.

Bij geen van de patiënten met een gehoorsverlies van 60 dB of meer voor therapie herstelde het gehoor na therapie met glucocorticoiden. Het gehoor herstelde alleen bij een matig gehoorsverlies, indien spoedig met een hoge dosis glucocorticoiden (1mg/kg/ dag) werd gestart. Zo herstelde het gehoor van alle 7 patiënten die binnen 1 week, en van 2 van de 6 patiënten die binnen 2 weken na het begin van de ziekte behandeld werden. Bij een langer interval was het effect nihil. In bijna alle gevallen resteerde een hoge-tonenverlies.

De rol van cytostatica is moeilijk te beoordelen, omdat deze altijd naast glucocorticoiden gegeven zijn. Gezien het complementaire effect van cytostatica op glucocorticoiden en hun betekenis bij immunologisch geïnduceerde ziekten, moeten cytostatica over-

wogen worden bij de behandeling van CS bij een matige reactie op behandeling met glucocorticoiden of een recidief.

Concluderend lijkt het gerechtvaardigd te veronderstellen dat CS een zelfstandig ziektebeeld is, waarbij de typische oogafwijkingen en de audiometrische bevindingen van grote waarde zijn bij het stellen van de diagnose. Een oorzakelijk immunologisch lijden is zeer waarschijnlijk en snelle adequate therapie is van groot belang voor het voorkomen van ernstig gehoorverlies.

Samenvatting van het proefschrift: "Cogan's syndrome, a clinical and experimental study".

M.H.J.M. Majoor.

Verdedigd op 10 mei 1994 te Utrecht.

Promotores: Prof. Dr. E. H. Huizing en

Prof. Dr. F. W. J. Albers.

Co-promotor: Dr. F. G. Melig Meyling.

Voor dit proefschrift werd aan Dr. Majoor op 4 november 1994 de Duphar Aanmoedigingsprijs toegekend.