

Obustronna nagła głuchota u chorej z układowym toczeniem rumieniowatym

Bilateral sudden deafness in patient with systemic lupus erythematosus

Anna Pajor¹, Elżbieta Waszczykowska², Anna Erkiert-Polguj², Katarzyna Maciaszczyk¹

¹Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, I Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tomasz Durko

²Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 1: 98–103

Streszczenie

Nagła głuchota stanowi szczególnie złożony problem w praktyce otolaryngologa. W niniejszej pracy przedstawiono wystąpienie nagłego, głębokiego, obustronnego niedosłuchu odbiorczego u 55-letniej kobiety, przewlekłe chorującej na układowy toczeń rumieniowaty, u której stwierdzono obecność antykoagulantu toczeniowego i infekcję wirusową. Mimo wielokierunkowego leczenia nie uzyskano poprawy słuchu. Omówiony przypadek przedstawia trudności w ustaleniu jednoznacznej etiopatogenezy, złożoność obrazu chorobowego, a przez to trudności w uzyskaniu pozytywnego wyniku leczenia niedosłuchu w przebiegu układowego toczenia rumieniowatego.

Słowa kluczowe: układowy toczeń rumieniowaty, obustronna nagła głuchota.

Abstract

Sudden deafness is a particularly complex problem in an otolaryngologist's practice. In this paper we analysed a case of sudden, profound, bilateral sensorineural hearing loss in a 55-year-old woman chronically suffering from lupus erythematosus in whom the presence of lupus anticoagulant and viral infection coexisted. Despite intensive treatment, improvement was not achieved. The discussed case presents difficulties in determining explicit aetiopathology, the complexity of the clinical state and resultant difficulties in gaining a positive outcome for hearing loss in SLE treatment.

Key words: systemic lupus erythematosus, bilateral sudden deafness.

Wstęp

Nagła głuchota, mimo licznych badań dotyczących jej powstawania, nadal przysparza wielu trudności w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym. Mianem tym określa się wystąpienie niedosłuchu o wielkości przynajmniej 30 dB w trzech kolejnych badanych częstotliwościach w krótkim czasie, zwykle w ciągu 12 godz.–3 dni. Przyjmuje się, że zapadalność na tę chorobę wynosi 5–20 przypadków rocznie na 100 tys. mieszkańców [1]. Zwykle występuje jednostronnie, tylko w ok. 0,4–4,9% przypadków obustronnie, w tym w połowie jednocześnie obuusznie [1, 2]. Wśród wielu przyczyn mogących wywołać nagły niedosłuch odbiorczy najczęściej wymienia się: zaburzenia w unaczynieniu ucha wewnętrznego, zmiany zapalne,

zwłaszcza infekcje wirusowe, rzadziej procesy immunologiczne, i uszkodzenia spowodowane hałasem lub przez leki ototoksyczne.

Przypadki obustronnej nagłej głuchoty przedstawiane w dostępnym piśmiennictwie często wiązały się ze zmianami naczyniowymi, wirusowymi lub procesem nowotworowym [3–5]. Pacjenci z obustronną nagłą głuchotą to osoby starsze, u których współistnieją choroby ogólnoustrojowe, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca i zaburzenia gospodarki lipidowej, a także choroby o podłożu autoimmunologicznym [1, 2, 6]. Częściej stwierdza się u nich również przeciwciała przeciwjądrowe [2, 6]. Prognozy dotyczące poprawy słuchu w nagłych obustronnych głuchotach odbiorczych są często niepo-

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Pajor, I Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks +48 42 678 57 85, e-mail: grappa@csk.umed.lodz.pl

myślne. Fetterman i wsp. [2] wskazują na lepsze rokowanie w obustronnych głuchotach w porównaniu ze zmianami jednostronnymi, natomiast w badaniach innych autorów, którzy oceniali liczne grupy chorych, odnotowuje się większy ubytek słuchu i gorszą jego poprawę w przypadkach obustronnego ubytku [1, 6]. Uważa się, że zaledwie w 10–15% przypadków nagłej głuchoty można ustalić jej przyczynę, a wystąpienie niedosłuchu w przebiegu określonej jednostki chorobowej również nie zawsze jednoznacznie pozwala na określenie jego etiopatogenezy.

Obecnie podkreśla się często autoimmunologiczne tło niedosłuchów odbiorczych, przy czym mogą one występować jako osobna jednostka chorobowa lub towarzyszyć innym chorobom ogólnym, takim jak: układowy toczeń rumieniowaty, twardzina, ziarniniakowatość Wegenera, wrzodzące zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów, guzkowe zapalenie tętnic, zespół Cogana, Sjögrena i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [7–11]. Uszkodzenie ucha wewnętrznego na tle autoimmunologicznym charakteryzuje się szybko postępującym niedosłuchem odbiorczym, zwykle obustronnym, początkowo asymetrycznym, często fluktuacyjnym, któremu mogą towarzyszyć zawroty głowy i szumy uszne. Najczęściej choroba występuje u kobiet w średnim wieku, ale może dotyczyć osoby w każdym wieku i obu płci. Diagnostyczne badania immunologiczne nie dają często jednoznacznego wyniku, dlatego w rozpoznaniu bierze się pod uwagę głównie przebieg kliniczny choroby i poprawę słuchu po leczeniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym [12]. Klasyfikacja choroby autoimmunologicznej ucha wewnętrznego wg Harris'a [12] wyróżnia sześć jej typów: chorobę narządowo-swoistą dla ucha, niedosłuch w przebiegu choroby autoimmunologicznej, chorobę Ménière'a, niedosłuch w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej, zespół Cogana i chorobę imitującą autoimmunologiczną chorobę ucha wewnętrznego.

Układowy toczeń rumieniowaty (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą o niezwykle różnorodnej symptomatologii i złożonym obrazie klinicznym, który prowadzi do uszkodzenia różnych narządów, szczególnie skóry, stawów, nerek i układu sercowo-naczyniowego. W patogenezie toczenia bierze się pod uwagę zaburzenia immunologiczne, czynniki genetyczne, hormonalne i infekcyjne. W SLE dochodzi do powstawania w układzie krążenia, a następnie odkładania się w narządach wewnętrznych i skórze kompleksów immunologicznych (*immune complex disease*) powodujących uszkodzenia m.in. naczyń (*vasculitis*). W toczeniu układowym występują liczne przeciwciała, takie jak ANA (dsDNA, ssDNA, Sm, RnP), przeciw rozpuszczalnym antygenom cytoplazmy (Ro, La) i inne [13, 14]. W SLE może także występować antykoagulant toczeniowy (*lupus anticoagulant* – LA), który należy do grupy przeciwciał antyfosfolipidowych, charakterystycznych dla zespołu antyfosfolipidowego (APS), dawniej określanego mianem zespołu antykardiolipinowego. Antykoagulant toczeniowy powoduje zaburzenia układu krzepnięcia

i wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych [15–17].

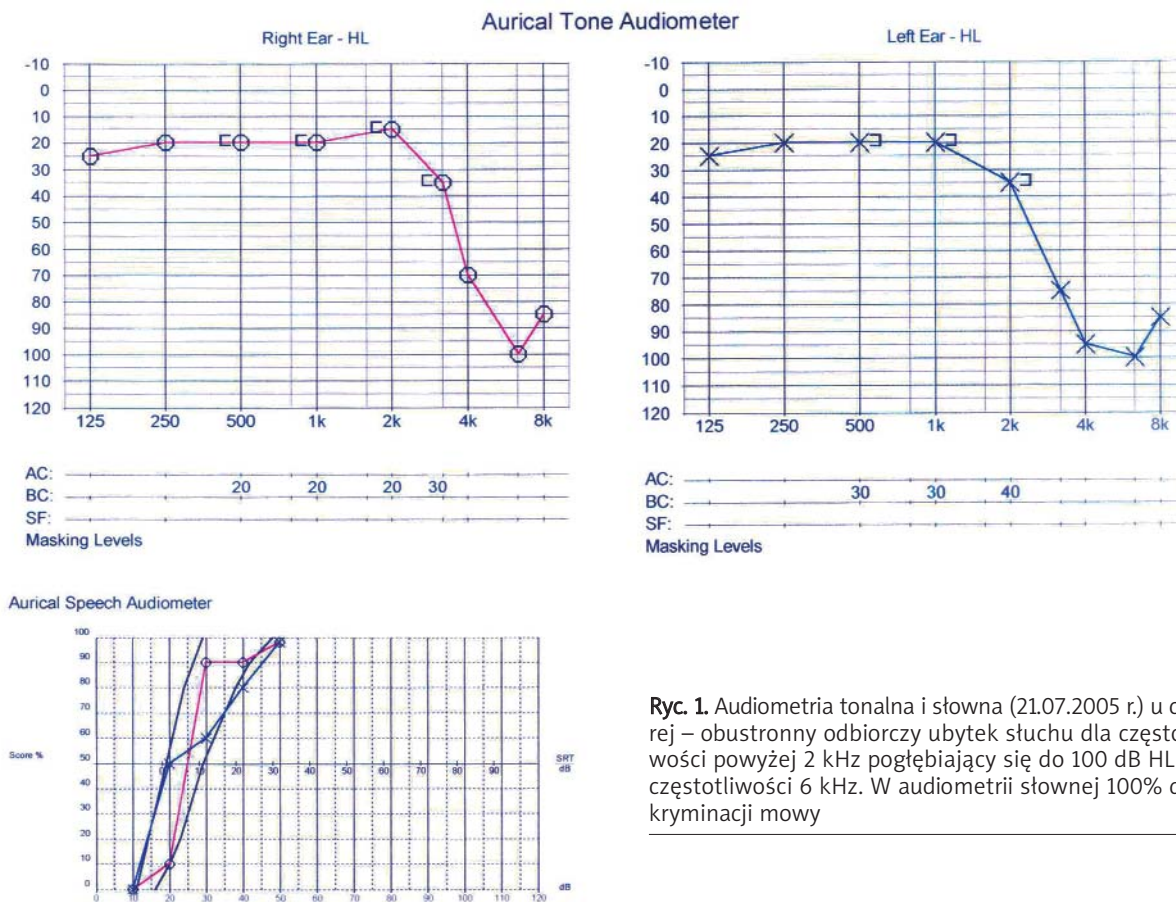
Uważa się, że w przebiegu toczenia rumieniowatego patologiczne reakcje immunologiczne mogą występować również w obrębie ucha wewnętrznego [18]. Tło autoimmunologiczne, zmiany o charakterze *vasculitis*, przedwczesne starzenie się słuchu, działanie leków ototoksycznych stanowią potencjalne przyczyny zaburzeń słuchu i układu równowagi występujących u pacjentów z toczeniem rumieniowatym [19–21].

Celem pracy jest przedstawienie rzadkiego przypadku nagłej obustronnej głuchoty u chorej ze SLE.

Opis przypadku

Chora, lat 55, została przyjęta do Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 16 września 2005 r. z powodu nagłego pogorszenia słuchu z szumami usznymi od 2 tyg. Negowała występowanie zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. W 1994 r. przebyła udar niedokrwienny z afazją motoryczną. Uzyskano bardzo dobry wynik rehabilitacji w zakresie mowy. Pacjentka od ponad 20 lat pozostawała pod stałą opieką dermatologiczną z powodu SLE z obecnością przeciwciał *lupus anticoagulant*. Od roku nasiliły się dolegliwości bólowe kostne, stawowe i mięśniowe, dlatego włączono leczenie immunosupresyjne (azatioprynę 1 × 50 mg *p.o.*, cyklosporynę 2 × 100 mg *p.o.*, prednizon), które było źle tolerowane przez pacjentkę i nie przynosiło poprawy. W maju 2005 r. podczas hospitalizacji wdrożono leczenie pulsami z metyloprednizolonu (1 g jednorazowo na dobę we wlewie dożylnym, 3-krotnie co 2. dzień). Po ok. 2 mies. utrzymywania się poprawy wystąpiło zaostrzenie objawów SLE. W dniach 12–23 sierpnia 2005 r. chorą hospitalizowano w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego i zastosowano ponownie metyloprednizolon. W czasie pobytu w szpitalu rozwinęła się infekcja dróg oddechowych, którą rozpoznano (po przekazaniu pacjentki na oddział pneumologii) jako zapalenie oskrzeli w przebiegu infekcji wirusowej. Po ok. tygodniu po wypisaniu pacjentki z oddziału wystąpiły powyższe objawy uszne.

Pacjentka należy do grupy chorych objętych przez ośrodek autorów badaniami mającymi na celu ocenę narządu słuchu i układu równowagi u osób ze schorzeniami autoimmunologicznymi tkanki łącznej, w tym ze SLE. W lipcu 2005 r. przeprowadzono u chorej panel badań audiologicznych. Stwierdzono obustronny odbiorczy ubytek słuchu dla częstotliwości powyżej 2 kHz, pogłębiający się do 100 dB HL dla częstotliwości 6 kHz. W audiometrii słownej pacjentka osiągała 100% dyskryminacji mowy (ryc. 1). W audiometrii impedancyjnej nie wykazano odchyień od wartości prawidłowych. Próba SISI z wynikami 80% dla ucha prawego i 60% dla ucha lewego oraz badanie słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu wskazywały na niedosłuch ślimakowy. W dniu przyjęcia do kliniki (16 września 2005 r.) w audiometrii tonalnej



Ryc. 1. Audiometria tonalna i słowna (21.07.2005 r.) u chorej – obustronny odbiorczy ubytek słuchu dla częstotliwości powyżej 2 kHz pogłębiający się do 100 dB HL dla częstotliwości 6 kHz. W audiometrii słownej 100% dyskryminacji mowy

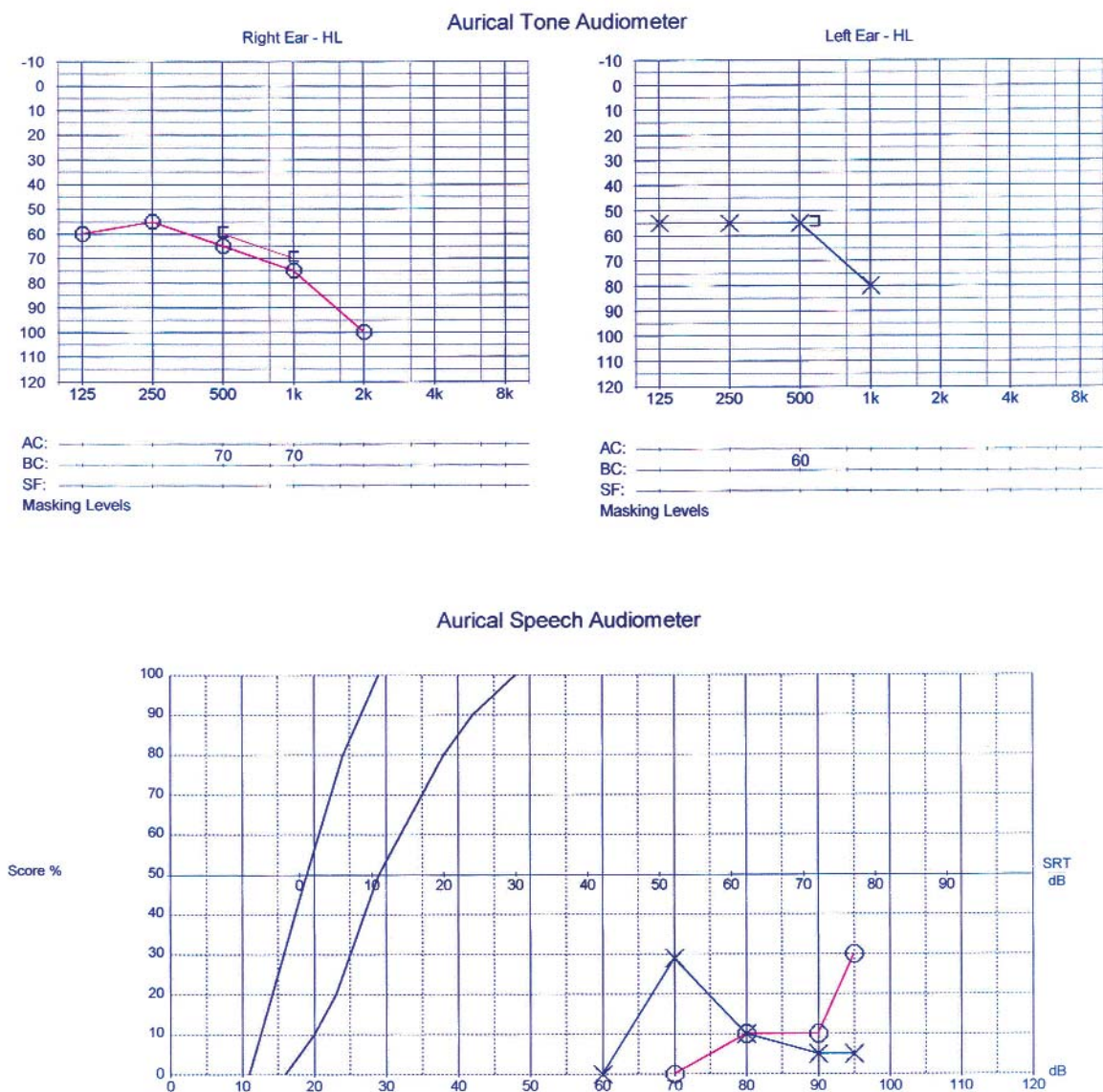
stwierdzono symetryczny niedosłuch odbiorczy dla częstotliwości do 1 kHz średnio na poziomie 60 dB HL, dla wyższych częstotliwości obustronną głuchotę, z pogorszeniem dyskryminacji mowy do 30% dla ucha prawego i 5% dla ucha lewego (ryc. 2.). Audiometria impedancyjna i badanie otoskopowe potwierdziły prawidłowy stan ucha środkowego. W badaniu układu przedsionkowego (elektronystagmografii – ENG) stwierdzono cechy uszkodzenia ośrodkowego. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stężenia glukozy, mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny, bilirubiny całkowitej, transferazy asparaginianowej (*asparagine transferase* – AST), alaninowej (*alanine transferase* – ALT) były prawidłowe z wyjątkiem małych wartości potasu (3,59 mmol/l). W badaniach dodatkowych obserwowano ponadto wzrost wartości znormalizowanego wskaźnika aktywności protrombiny (*international normalized ratio* – INR) (4,45), zmniejszenie wskaźnika protrombinowego (30%) oraz wydłużenie czasu protrombinowego i kaolinowo-kefalinowego (odpowiednio – 40 i 49 s), natomiast wartości D-dimerów, antytrombiny III i fibrynogenu były w granicach normy. W konsultacji hematologicznej powyższe zaburzenia zostały zinterpretowane jako efekt długotrwałej terapii acenokumarolem. Zalecono dalsze stosowanie

pod stałą kontrolą wartości INR. Miano przeciwciał przeciwjądrowych wynosiło 1/160, stwierdzono również antykoagulant toczniowy.

Podczas pobytu w klinice włączono wlewy dożylnie z 8 mg nicergoliny oraz kontynuowano podstawową farmakoterapię pacjentki, na którą składało się przyjmowanie prednizonu (10 mg co 2. dzień), acenokumarolu, chlorochiny (2 x 1/2 tabl.), pentoksyfili, omeprazolu, preparatu złożonego zawierającego potas i magnez oraz kwasu foliowego. Powyższe leczenie, dobrze tolerowane przez pacjentkę, stosowane przez 7 dni nie przyniosło poprawy słuchu, zmniejszyły się jedynie szumy uszne. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia oraz regularnej kontroli dermatologicznej, internistycznej i laryngologicznej. W czasie wizyty w poradni audiologicznej zaproponowano protezowanie aparatem słuchowym, jednak chora nie wyraziła zgody i mimo wezwań więcej nie zgłosiła się do kontroli.

Omówienie

U opisanej pacjentki natożyły się różne przyczyny, które mogły mieć wpływ na nagłe pogorszenie słuchu, zastrzeżenie SLE z obecnością antykoagulantu toczniowego



Notes

Ryc. 2. Audiometria tonalna i słowna (16.09.2005 r.) u chorej – symetryczny niedostuch odbiorczy dla częstotliwości do 1 kHz średnio na poziomie 60 dB HL, dla wyższych częstotliwości obustronna głuchota, znaczne pogorszenie dyskryminacji mowy w audiometrii słownej

mogącego nasilać zmiany zakrzepowe, infekcja wirusowa i długotrwałe przyjmowanie leków o potencjalnym działaniu ototoksycznym.

Istnieje wiele doniesień na temat współistnienia objawów otologicznych ze SLE. Uszkodzenie słuchu, najczęściej asymetryczny niedostuch odbiorczy, obserwowano u 16–58% chorych na toczeń rumieniowaty [11, 16, 18, 20–22]. Wyniki badań pacjentów ze SLE wykazały również zwiększoną częstość występowania zaburzeń błędnika w badaniach ENG [21]. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć doniesienia podobne

do przedstawionego przypadku, dotyczące nagłego wystąpienia niedostuchu odbiorczego jako pierwszego objawu SLE lub niedostuchu powstającego wraz z zaostrzeniem choroby [16, 17, 23].

Objawy otologiczne opisywano także w zespole antyfosfolipidowym, który często współistnieje z toczeniem układowym, ale ich jednoznaczne różnicowanie jest niierzadko niemożliwe [15, 24]. Kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego (APS, zespół Hughesa, zespół antykardiolipinowy) obejmują objawy kliniczne, takie jak zakrzepica naczyń i niepowodzenia położnicze oraz

obecność w badaniach laboratoryjnych przeciwciał antyfosfolipidowych, antykoagulantu toczniowego oraz przeciwciał w klasie IgG i IgM przeciw β_2 -glikoproteinie, protrombinie, fosfatydyloserynie oraz fosfatydyloinozitolowi. Zwiększone miano przeciwciał antykaroliolipinowych jest jednym z czynników ryzyka nagłego niedostuchu odbiorczego [16, 17, 25]. Stwierdzona u pacjentki obecność antykoagulantu toczniowego o działaniu prozakrzepowym mogła na tle zaburzeń w ukrwieniu wywołać upośledzenie czynności ucha wewnętrznego, zwłaszcza że wcześniej chora miała związane z tym powikłania (udar).

Przedstawiany przypadek nie spełnia w pełni kryteriów typu II niedostuchu w klasyfikacji choroby autoimmunologicznej ucha wewnętrznego wg HARRISA [12]. Chociaż stanowi on przykład nagłego, obustronnego niedostuchu czuciowo-nerwowego, pogłębiającego się w czasie rzutu choroby autoimmunizacyjnej z dodatnimi badaniami serologicznymi, to brak jest reakcji na terapię kortykosteroidami oraz leczenie celowane. Mechanizmem zaburzeń słuchu w SLE może być odkładanie się kompleksów immunologicznych w obrębie ucha wewnętrznego. Nie stwierdza się jednak zależności między mianem przeciwciał a stopniem zajęcia narządów wewnętrznych [13, 20, 21]. Przedstawiana pacjentka również miała niskie miano przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że kortykosteroidoterapia, którą zwykle zaleca się w nagłym pogorszeniu słuchu, nie przyniosła poprawy [26]. Może to sugerować, że w tym przypadku u podłoża zmian leżały nie tylko mechanizmy autoimmunologiczne, ale przyczyną mogła być również infekcja lub ototoksyczne działanie leków.

Choroby wirusowe, takie jak: różyczka, świnka, cytomegalia, odra, opryszczka czy półpasiec, są na podstawie dowodów epidemiologicznych, klinicznych, immunologicznych i histopatologicznych powszechnie uznane za jedną z przyczyn niedostuchów. W badaniach Pyykkö i wsp. [27] wykazali występowanie u osób z chorobami ucha wewnętrznego zwiększonego stężenia przeciwciał przeciwko takim wirusom, jak wirus grypy typu B, CBV5 (wirus *Coxsackie B5*) i RSV (*respiratory syncytial virus*). Wirus RSV jest jednym z głównych patogenów odpowiedzialnych za infekcje dróg oddechowych i był najprawdopodobniej przyczyną zapalenia oskrzeli u opisaną pacjentki.

Chora przez długi czas przyjmowała ponadto preparaty chlorochiny. Jest ona lekiem przeciwmalarycznym i jednym z podstawowych stosowanych w leczeniu SLE, jednak wg niektórych źródeł może wykazywać działanie ototoksyczne [28].

Omówiony przypadek przedstawia trudności w ustaleniu jednoznacznej etiopatogenezy, złożoność obrazu chorobowego, a przez to trudności w uzyskaniu pozytywnego wyniku leczenia niedostuchu w SLE. Rzadkość występowania obustronnej nagłej głuchoty u chorej ze SLE oraz koincydencja wielu czynników, które mogły wpłynąć na pogorszenie słuchu, skłoniły autorów do przedstawienia przypadku.

Piśmiennictwo

- Oh JH, Park K, Lee SJ, et al. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 87-91.
- Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE. Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1996; 106: 1347-50.
- Lee H, Whitman GT, Lim JG, et al. Bilateral sudden deafness as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. *Arch Neurol* 2001; 58: 1287-9.
- Beg JA. Bilateral sensorineural hearing loss as a complication of infectious mononucleosis. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 620-2.
- Houck JR, Murphy K. Sudden bilateral profound hearing loss resulting from meningeal carcinomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 92-7.
- Xenellis J, Nikolopoulos TP, Stavroulaki P, et al. Simultaneous and sequential bilateral sudden sensorineural hearing loss: are they different from unilateral sudden sensorineural hearing loss? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69: 306-10.
- Alatas N, Yazgan P, Oztürk A, et al. Audiological findings in patients with ankylosing spondylitis. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 534-9.
- Berrettini S, Ferri C, Pitaro N, et al. Audiovestibular involvement in systemic sclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56: 195-8.
- Kuczowski J, Kozłowski J, Narożny W. Nagły autoimmunologiczny niedostuch czuciowo-nerwowy u ciężarnej z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Otolaryngol Pol* 2006; 60: 583-5.
- Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, et al. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 713-8.
- Skrzypczak W, Czuszyńska Z, Narożny W i wsp. Ocena słuchu u chorych w zespole Sjögrena i toczniu rumieniowatym układowym. *Otolaryngologia* 2006; 5: 179-83.
- Harris JP. Immunologic mechanisms in disorders of the inner ear. In: *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Cummings CW (ed.). Mosby Year Book, St. Louis 1993; 2926-42.
- Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1997.
- Samborski W, Żaba R. Nowe poglądy na temat patogenezy tocznia rumieniowatego układowego – objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 5-10.
- Zimmermann-Górska I. Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe? *Reumatologia* 2006; 44: 87-94.
- Green L, Miller E. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 220-2.
- Compadretti GC, Brandolini C, Tasca I. Sudden sensorineural hearing loss in lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome: case report and review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 214-8.
- Fukushima N, Fukushima H, Cureoglu S, et al. Hearing loss associated with systemic lupus erythematosus: temporal bone histopathology. *Otol Neurotol* 2005; 27: 127-8.
- Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, et al. Inner ear hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* 2006; 116: 826-8.
- Gomides AP, do Rosário EJ, Borges HM, et al. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 987-90.
- Karatas E, Onat AM, Durucu C, et al. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 82-6.

22. Kastanioudakis I, Ziavra N, Voulgari PV, et al. Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 103-7.
23. Cordeschi S, Salvinelli F, D'Ascanio L. Sensorineural hearing impairment in systemic lupus erythematosus: sudden or progressive? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 653.
24. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005; 115: 879-83.
25. Gross M, Eliashar R, Ben-Yaakov A, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein-1, and anti-heat shock protein-70 autoantibodies in sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* 2008; 13: 231-8.
26. Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, et al. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol Neurotol* 2004; 25: 916-23.
27. Pyykkö I, Vesänen M, Asikainen K, et al. Human spuma-retrovirus in the etiology of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 109-12.
28. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1809-10.