

Uszkodzenie ucha w układowym toczeniu rumieniowatym

Ear involvement in systemic lupus erythematosus

Elżbieta Waszczykowska¹, Anna Pajor², Anna Erkiert-Polguj¹, Katarzyna Maciaszyk²

¹Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

²Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tomasz Durko

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 16–19

Streszczenie

Układowy toczeń rumieniowaty jest modelową chorobą z autoagresji. Ze względu na szerokie spektrum objawów dotyczących różnych narządów, badane jest również uszkodzenie ucha w tej jednostce chorobowej. Najczęściej występującymi objawami ze strony narządu słuchu są niedosłuch odbiorczy oraz szumy uszne. W niniejszej pracy przedstawiono istniejący stan wiedzy na ten temat.

Słowa kluczowe: układowy toczeń rumieniowaty, ucho, niedosłuch, szumy uszne.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease. There are many symptoms from different organs, and also ear involvement is examined. Sensorineural hearing loss and tinnitus are the most common symptoms of ear involvement in SLE. Literature data are presented.

Key words: systemic lupus erythematosus, ear, hypoacusis, tinnitus.

Układowy toczeń rumieniowaty (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest modelową chorobą z autoagresji, w której dochodzi do powstawania w układzie krążenia, a następnie odkładania się w różnych narządach wewnętrznych i skórze kompleksów immunologicznych [1–3]. W patogenezie SLE bierze się pod uwagę różnorodne czynniki, takie jak genetyczne, hormonalne, środowiskowe (toczeń wywołany przez leki, zaostrzenia po czynnikach infekcyjnych, stresach). Ostatnio szczególnie badana jest także rola procesu apoptozy w powstawaniu tej choroby [4, 5]. W postaci dyskooidalnej miejscem docelowym odkładania się kompleksów jest wyjątkowo skóra. U ok. 75% pacjentów dochodzi do zajęcia – poza skórą – również błon śluzowych. Zmiany na skórze występują w postaci rumienia na twarzy w kształcie motyla, rumienia krążkowego, osutek grudkowych, grudkowo-rumieniowych, pęcherzykowych, nasilających się pod wpływem światła słonecznego. Charakterystycznymi objawami są również pokrzywka naczyńniowa (łac. *urticaria vasculitis*), objaw Raynauda,

nadżerki oraz owrzodzenia na opuszkach palców i błonach śluzowych jamy ustnej. U ok. 90% chorych dochodzi do zajęcia stawów i mięśni, głównie w postaci zapalenia stawów, mięśni, rzadziej martwicy aseptycznej kości bądź podwichnięć w stawach. Często stwierdza się również objawy kłębkowego zapalenia nerek. W 75% przypadków zmiany chorobowe dotyczą ośrodkowego układu nerwowego z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi. Ponadto zajęte mogą być układ sercowo-naczyniowy (60%), oddechowy (60%), przewód pokarmowy (22%), układ siateczkowo-śródbłonkowy (50%) [5]. Ostatnio dowodzi się obecności patologicznych reakcji immunologicznych, także w obrębie ucha wewnętrznego [6].

Większość objawów klinicznych SLE jest wynikiem uszkodzenia naczyń wywołanego przez kompleksy immunologiczne [7] w mechanizmie polegającym na tworzeniu autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym antygenom tkankowym. Dla SLE charakterystyczne są przeciwciała:

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska, Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź

- 1) ANA – skierowane przeciw składnikom jądra komórkowego:
 - a) dsDNA – przeciwko natywnemu DNA o podwójnej spirali łańcucha polinukleotydowego,
 - b) ssDNA – przeciwko zdenaturowanemu DNA o pojedynczym łańcuchu,
 - c) Sm, RNP, Ro, La – przeciwciała przeciwko rozpuszczalnym składnikom jądra komórkowego;
- 2) cytoplazmatyczne – skierowane przeciwko rybosomom, prerybosomom, fibrylarynie, polimerazie RNA.

Przeciwciała anty-dsDNA i anty-Sm uznaje się za swoiste dla SLE, pozostałe mogą występować również w innych chorobach tkanki łącznej [8]. Chociaż wpływ na ostateczny kształt kliniczny toczenia ma prawdopodobnie właśnie odpowiednia mozaika wytworzonych przeciwciał, to jednak nie stwierdza się związku między mianem wielkości przeciwciał a stopniem zajęcia narządów wewnętrznych [1–3]. Aby umożliwić i ułatwić rozpoznanie tej – bardzo różnorodnej w obrazie klinicznym – choroby, Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) stworzyło międzynarodowe kryteria diagnostyczne tej choroby [9]. Zalicza się do nich:

- zmiany rumieniowe na twarzy w kształcie motyla i rumieniowo-krwotoczne na opuszkach palców,
- zmiany skórne rumieniowo-bliznowaciejące z hiperkeratozą przymieszkową,
- nadwrażliwość na promienie UV,
- nadżerki lub owrzodzenia w obrębie błony śluzowej jamy ustnej,
- bóle stawowe lub zapalenie stawów bez zniekształceń,
- zapalenie błon surowiczych (opłucnej, osierdzia, otrzewnej),
- zaburzenia czynności nerek (białkomocz $>0,5$ g/dobę lub obecność wateczków),
- objawy psychoneurologiczne (drgawki, psychozy),
- zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna, leukopenia $<4000/\text{mm}^3$, limfopenia $<100/\text{mm}^3$, trombocytopenia <100 tys./ mm^3),
- zaburzenia immunologiczne (przeciwciała anty-dsDNA lub anty-Sm) bądź obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, faszycie dodatnie odczyny kiłowe utrzymujące się przez 6 mies.,
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych o podwyższonym mianie.

Do ustalenia rozpoznania SLE konieczne jest spełnienie co najmniej 4 z powyższych kryteriów. Ze względu na występowanie przypadków niepełnoobjawowych wprowadzono kryteria uzupełniające, ustalone przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii (EADV). Należą do nich m.in. zmiany zapalne mięśni, przerzedzenie włosów, obniżenie poziomu dopełniacza, obecność kompleksów immunologicznych w skórze niezmięnionej (*Lupus Band Test*), charakterystyczne zmiany histopatologiczne, odkładanie się kompleksów immunologicznych w nerkach, podwyższony poziom γ -globulin, przyspieszone OB, zmiany naczyniowe typu *urticaria vasculitis* lub *purpura*.

Układowy toczeń rumieniowaty występuje na całym świecie. W Europie jego częstość kształtuje się w granicach od 12,5/100 tys. w Wielkiej Brytanii do 39/100 tys. w Szwecji [4]. Przebieg SLE – choroby, która w zdecydowanej większości (8:1) dotyczy kobiet – jest przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji.

Ostatnio w związku z wczesnym wykrywaniem oraz stosowanym leczeniem znacznie wydłużył się czas przeżycia chorych, osiągając w ponad 90% 10-letnie przeżycie [7].

Objawy mogące wynikać z uszkodzenia ucha wewnętrznego nie są powszechnie uznane za element obrazu toczenia rumieniowatego. Jednak istnieje wiele doniesień dotyczących ich współistnienia z innymi objawami choroby [10–16]. Objawy otologiczne, takie jak jednostronny lub obustronny niedosłuch i szumy uszne, są znacznie rozpowszechnione u chorych na SLE. Uszkodzenie słuchu, najczęściej asymetryczny niedosłuch odbiorczy, obserwowano u 20–52% pacjentów chorych na toczeń rumieniowaty [10–12]. Wykazano ponadto, że niedosłuch i szumy uszne występowały statystycznie częściej u tych osób z SLE, u których poziomy kreatyniny i składowej C3 dopełniacza były wyższe [11]. Interesujące wyniki uzyskano w grupie kobiet leczonych na SLE, u których oceniano stan narządu słuchu w zależności od wieku. Stwierdzono, iż jedynie u młodych pacjentek (16–25 lat) obserwowano ubytek słuchu obejmujący wysokie częstotliwości. W pozostałych grupach, z wyjątkiem najstarszej, odnotowano niedosłuch dla niskich (125–500 Hz) częstotliwości [15]. Taki rozkład wiekowy zaburzeń słuchu może sugerować przedwczesne starzenie się narządu słuchu u osób młodych lub obecność subklinicznego wodniaka przedsionka [15]. W literaturze medycznej można znaleźć także doniesienia o nagłym występowaniu niedosłuchu odbiorczego jako pierwszego objawu SLE lub niedosłuchu powstającym wraz z zaostrzeniem choroby [16, 17].

Niedosłuch odbiorczy jest jednym z wielu różnorodnych objawów chorobowych składających się na obraz autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej, takich jak twardzina uogólniona, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Cogana, Sjögrena, ziarniniakowatość Wegenera czy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [18, 19]. W reumatoidalnym zapaleniu stawów u 44% chorych stwierdzono odbiorczy ubytek słuchu, najczęściej był on obustronny i dla tonów średnich [19]. U osób z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa niedosłuch odbiorczy obserwowano u 28,6% pacjentów, dotyczył on wysokich częstotliwości i nie towarzyszyły mu inne objawy otologiczne [20]. Badania audiologiczne wykonane u osób z twardziną uogólnioną wskazały jako najczęstszą patologię narządu słuchu również niedosłuch odbiorczy (14 z 37 badanych osób). Bardzo często (60%) w tej grupie chorych obecne były takie objawy, jak szum uszny i zawroty głowy [21]. W grupie osób badanych przez Skrzypczaka i wsp. złożonej z 16 pacjentów z SLE i 15 z zespołem Sjögrena stwierdzono, że aż 88,9% chorych zgłaszało szu-

my uszne, a u 58,1% niedostuch odbiorczy pochodzenia ślimakowego [12].

Zwiększona częstość występowania uszkodzeń słuchu w SLE sugerować może jego autoimmunologiczną etiologię, jednak nadal brakuje pewnych i wystarczających kryteriów diagnostycznych. Autoimmunologiczne podłoże odbiorczego ubytku słuchu po raz pierwszy opisał McCabe w 1979 r. [22]. Przyjęto uznawać, że uszkodzenie słuchu o podłożu immunologicznym to obustronny odbiorczy niedostuch pojawiający się w ciągu tygodni bądź miesięcy i odpowiadający na leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Niedostuch ma często fluktuacyjny charakter, mogą towarzyszyć mu szумы uszne i zaburzenia przedsionkowe. Tego typu zaburzenia najczęściej występują u kobiet w średnim wieku, a u ok. 30% chorych współistnieją z chorobami układowymi. Sugeruje się, że za powstanie niedostuchu odpowiedzialna jest reakcja przeciwciał z antygenami ucha wewnętrznego, cytotoksyczność limfocytów T lub reakcja zapalna naczyń włosowatych ucha wewnętrznego jako odpowiedź na odkładanie się kompleksów immunologicznych [23–25]. Trudno jest także w grupie pacjentów poddawanych długotrwałej terapii farmakologicznej wykluczyć współdziałanie leków w powstawaniu niedostuchu. Uważa się, że jeżeli niedostuch odbiorczy pojawia się u osoby z chorobą o podłożu autoimmunologicznym, to zakładać można – po wykluczeniu innych przyczyn – jego etiologię immunologiczną. Przy występowaniu nagłego niedostuchu bez innych objawów składających się na całość obrazu jednostki chorobowej, trudno jest w sposób pewny udokumentować jego tło autoimmunologiczne. W badaniach audiologicznych niedostuch o tym pochodzeniu jest mało charakterystyczny. Uważa się, że najbardziej typowa dla niego krzywa progowa w audiometrii tonalnej ma kształt litery u, a więc odbiorczy ubytek słyszenia dotyczy tonów o średniej częstotliwości. Tak samo jednak ukształtowana krzywa jest charakterystyczna dla niedostuchów dziedzicznych oraz w pewnym odsetku dla wczesnych etapów rozrostu nerwiaka nerwu VIII [26]. W celu potwierdzenia autoimmunologicznego tła niedostuchu odbiorczego poszukuje się odpowiednich testów immunologicznych. Jednym z białek wykorzystywanych przy podejrzaniu chorób autoimmunologicznych ucha wewnętrznego jest wołowe białko szoku termicznego. Obecność przeciwciał dla tego białka stwierdza się w teście *Otoblot*, jednak jest to test o małej czułości [18, 27].

W nagłych niedostuchach odbiorczych udokumentowano również występowanie wysokich poziomów przeciwciał antyfosfolipidowych, antykardiolipinowych i obecności antykoagulantu tocznia [14, 17, 28]. Naarendorp i wsp. [17] przedstawili przypadki nagłego niedostuchu odbiorczego w SLE, którym towarzyszył wzrost poziomu tych przeciwciał. Autorzy tego doniesienia sugerują, że nagły niedostuch odbiorczy może być objawem zespołu antyfosfolipidowego u osób z SLE oraz podkreślają zasadność leczenia przeciwzakrzepowego tych pacjentów. U chorych z wysokim poziomem przeciwciał antykardiolipinowych niedo-

stuch może współistnieć z zaburzeniami układu równowagi [29]. Obecność przeciwciał antykardiolipinowych i antykoagulantu tocznia wywołuje objawy charakterystyczne dla zespołów zakrzepowych, takie jak trombocytopenia, poronienia nawrotowe, choroby neuropsychiatryczne [14, 30]. Opisano także przypadki nagłego niedostuchu odbiorczego u osób z SLE i współwystępującą niewydolnością zastawek aorty, w których nie stwierdza się obecności przeciwciał antykardiolipinowych [31]. Zaobserwowano, że współwystępowanie tych patologii jest efektem mutacji genu zmapowanego na ramieniu długim q 6 chromosomu. Gen ten odpowiedzialny jest za produkcję białka, którego ekspresja dokonuje się w uchu wewnętrznym i naczyniach serca [32]. Występowanie wielu objawów chorobowych, w tym niedostuchu, może być uwarunkowane zaburzeniami autoimmunologicznymi, dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie jednoznacznej i pewnej metody potwierdzającej właśnie taką ich etiologię.

W celu wyjaśnienia patomechanizmu powstawania odbiorczego uszkodzenia słuchu w chorobach autoimmunologicznych oceniano histopatologicznie i immunohistochemicznie kości skroniowe pobrane pośmiertnie od cierpiących na schorzenia, takie jak guzkowe zapalenie tętnic, nawrotowe zapalenie wielochrzęstkowe, zespół Cogana i toczeń układowy [13, 33]. W schorzeniach autoimmunologicznych ucha wewnętrznego stwierdzono cechy zapalenia z następowym zanikiem tkanek ucha wewnętrznego dotyczącym komórek słuchowych zewnętrznych. W preparatach widoczna była także proliferacja tkanki włóknistej i kostnej oraz degeneracja włókien nerwowych. W obrębie ślimaka u chorych na SLE obserwowano zaniki komórek rzęsatych i zwoju spiralnego oraz powszechną obecność barwiących się na niebiesko złogów, kompleksów antygen-przeciwciała w naczyniach prążka. Tylko w pojedynczych przypadkach stwierdzano przebudowę kości, rozplem tkanki włóknistej czy też wodniak błędnika [33]. Prawdopodobnie różne zmiany histopatologiczne zależą od stopnia zaawansowania i czasu trwania choroby. Uważa się, że uszkodzenie słuchu jest spowodowane reakcją immunologiczną w strukturach ucha wewnętrznego, stanem zapalnym naczyń błędnika, a w rezultacie całkowitym zniszczeniem jego struktur i wyparciem ich przez tkankę włóknistą i kostną [13].

Ze względu na częste występowanie u pacjentów z SLE objawów, takich jak niedostuch, szумы uszne, zawroty głowy i zaburzenia równowagi, należy w procesie diagnostyczno-terapeutycznym pamiętać o otoczeniu ich także opieką laryngologiczną.

Praca finansowana z funduszu pracy statutowej nr 503-8019-1.

Piśmiennictwo

1. Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 259-310.

2. Martin AL, Reichlin M. Fluctuations of antibody to ribosomal "P" proteins correlate with appearance and remission of nephritis in SLE. *Lupus* 1996; 5: 22-9.
3. Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
4. Schroeder JO, Euler HH. Recognition and management of systemic lupus erythematosus. *Drugs* 1997; 54: 422-34.
5. Samborski W, Żaba R. Nowe poglądy na temat patogenezы tocznia rumieniowatego układowego – objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 5-10.
6. 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.
7. Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, et al. NIH conference. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 548-59.
8. Suzuki N, Mihara S, Sakane T. Development of pathogenic anti-DNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *FASEB J* 1997; 11: 1033-8.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
10. 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.
11. Sperling N, Tehrani K, Liebling A, et al. Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 762-5.
12. Skrzypczak W, Czuszyńska Z, Narożny W i wsp. Ocena słuchu u chorych w zespole Sjögrena i toczniu rumieniowatym układowym. *Otorynolaryngologia* 2006; 5: 179-83.
13. Fukushima N, Fukushima H, Cureoglu S, et al. Hearing loss associated with systemic lupus erythematosus: temporal bone histopathology. *Otol Neurotol* 2005; 27: 127-8.
14. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 220-2.
15. Andonopoulos A, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 137-41.
16. Bowman CA, Linthicum FH Jr, Nelson RA, et al. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1986; 94: 197-204.
17. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1998; 25: 589-92.
18. Mathews J, Rao S, Kumar BN, et al. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *J Laryngol Otol* 2003; 117: 212-4.
19. 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.
20. Alatas N, Yazgan P, Oztürk A, et al. Audiological findings in patients with ankylosing spondylitis. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 534-9.
21. Berrettini S, Ferri C, Pitaro N, et al. Audiovestibular involvement in systemic sclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56: 195-8.
22. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-9.
23. Kumar BN, Smith MS, Walsh RM, Green JR. Sensorineural hearing loss in ulcerative colitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25: 143-5.
24. Kanzaki J, O-Uchi T. Circulating immune complexes in steroid-responsive sensorineural hearing loss and the long-term observation. *Acta Otolaryngol* 1983; 393 (Suppl.): 77-84.
25. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 516-24.
26. Shah RK, Blevins NH, Karmody CS, et al. Mid-frequency sensorineural hearing loss: aetiology and prognosis. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 529-33.
27. Bloch DB, Gutierrez JA, Guerriero V Jr, et al. Recognition of a dominant epitope in bovine heat-shock protein 70 in inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 621-5.
28. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, et al. Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 540-2.
29. Vyse T, Luxon L, Walport MJ. Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 57-9.
30. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005; 115: 879-83.
31. Peeva E, Barland P. Sensorineural hearing loss in conjunction with aortic insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 45-7.
32. Schonberger J, Levy H, Grünig E, et al. Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. *Circulation* 2000; 101: 181-8.
33. Sone M, Schachern PA, Paparella MM, Morizono N. Study of systemic lupus erythematosus in temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 338-44.