

Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu u niemowląt z wrodzonymi zakażeniami TORCH

Auditory brainstem responses in infants with congenital TORCH infections

OLAF ZAGÓLSKI, ANNA SMARZYŃSKA

Poradnia Diagnostyki i Rehabilitacji Dzieci Młodzieży z Wadą Słuchu, ul. Lenartowicza 14, 31-138 Kraków

Wprowadzenie. Niemowlęta z wrodzonymi zakażeniami TORCH (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*) stanowią grupę ryzyka wystąpienia odbiorczego uszkodzenia słuchu.

Cel. Ocena słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu u niemowląt z wrodzonymi infekcjami TORCH.

Materiał i metody. Badaniami objęto 93 pacjentów w wieku do 6 miesięcy zakażonych pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* (11), wirusem *Herpes varicella-zoster* (1), różyczki (9) i cytomegalii (69), ze współistniejącymi zakażeniami wirusem cytomegalii i pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* (2) i wirusem różyczki i *Toxoplasma gondii* (1). U wszystkich niemowląt rejestrowano potencjały słuchowe, a następnie wykonywano audiometrię behawioralną. Badania powtarzano po upływie 4 miesięcy.

Wyniki. Zapis słuchowych potencjałów wywołanych był patologiczny u 9 osób (14%), w tym pięcioro dzieci zakażonych cytomegalii, 3 – różyczką i 1 – toksoplazmozą. U czworga z nich nie udało się zarejestrować zapisu potencjałów obustronnie, u 1 z nad jednego ucha. Większość (64) dzieci zakażonych wirusem cytomegalii miało prawidłowe odpowiedzi, u pozostałych 5 próg słuchu był podwyższony.

Wnioski. Badania potwierdzają, że niemowlęta z wrodzonymi infekcjami TORCH wymagają diagnostyki audiologicznej w związku z ryzykiem wystąpienia ubytku słuchu.

Otolaryngologia, 2003, 2(4), 185-188

Słowa kluczowe: słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu, niemowlęta, głuchota

Introduction. Thorough diagnosis of hearing is essential in infants with congenital TORCH (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*) infections due to a high risk of sensorineural hearing loss.

Aim. The purpose of the study was to analyse the auditory brainstem responses (ABR) in infants with congenital TORCH infections.

Material and methods. The ABR and behavioural testing were performed in 93 subjects aged up to 6 months, with toxoplasmosis (11), varicella-zoster (1), rubella (9) and cytomegalovirus – CMV (69). In 2 infants toxoplasmosis coexisted with CMV infection and in 1 patient toxoplasmosis coexisted with rubella. The patients were re-examined after 4 months.

Results. Nine (14%) individuals had pathological results of the initial ABR. This group consisted of 5 infants with CMV infection, 3 with rubella and 1 with toxoplasmosis. Four of them failed the ABR on both ears, one on 1 ear only. A majority of patients (64) infected with CMV had normal hearing. The remaining 5 infants had elevated threshold values.

Conclusions. The high proportion of infants with pathological ABR confirm earlier study results on the high risk of hearing loss in children with TORCH. *Otolaryngologia, 2003, 2(4), 185-188*

Key words: auditory brainstem responses, infants, hearing loss

Częstość zakażeń TORCH (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*) u kobiet zależy od populacji [1, 2]. Przekazywanie czynników infekcyjnych TORCH przez matkę płodowi *in utero* może prowadzić do ciężkich uszkodzeń płodu lub poronienia [3]. Większość z tych zakażeń powoduje mało nasilone objawy u matki, jednakże niesie ze sobą bardzo poważne skutki dla płodu, na które leczenie matki ma zazwyczaj znikomy wpływ [4]. Jeśli do zakażenia dochodzi w czasie pierwszych 16 tygodni ciąży, wymienione infekcje mogą stać się przyczyną wrodzonego niedosłuchu odbiorczego.

Noworodki z zakażeniami TORCH manifestują różnorodne objawy. Oprócz zmian w strukturze ślimaka, będących przyczyną uszkodzeń słuchu, do najczęstszych należą zmiany na skórze: wybroczyny, rumień oraz żółtaczka. Zmiany te mogą być obserwowane w toksoplazmozie, różyczce i cytomegalii, jednak większość noworodków zakażonych wirusem cytomegalii (CMV) nie ma przy urodzeniu żadnych objawów [5]. W zakażeniu wirusem *Herpes simplex* 80% noworodków, u których występują objawy, ma wyłącznie pojedyncze lub zgrupowane pęcherzyki skórne, owrzodzenia z jamie ustnej lub

zapalenie spojówek. Inne objawy cechuje duża zmienność. Częste zmiany patologiczne we wrodzonej toksoplazmozie to rozlane zwapnienia w mózgu, mikrocefalia oraz zapalenie błony naczyniowej oka. Wrodzona różyczka powoduje wady serca, zaburzenia budowy naczyń i tkanki oraz zwapnienia mózgu. Cytomegalia objawia się powiększeniem wątroby oraz śledziony, jest przyczyną zwapnień okołokomorowych w mózgu oraz opóźnionego rozwoju wewnątrzmacicznego. Zlokalizowana lub rozsiana wrodzona infekcja wirusem *Herpes* często obejmuje ośrodkowy układ nerwowy oraz oko.

Konieczność szczegółowej obiektywnej diagnostyki słuchu u wszystkich dzieci z wrodzonymi zakażeniami TORCH jest szeroko podkreślana, stąd badania te stają się powszechne. Wcześniej postawione rozpoznanie zaburzenia słuchu pozwala na zaopatrzenie niemowlęcia w aparat słuchowy oraz rozpoczęcie rehabilitacji w celu umożliwienia prawidłowego rozwoju mowy [7, 8].

Celem pracy było potwierdzenie związku między występowaniem zakażeń TORCH u niemowląt a wystąpieniem uszkodzenia słuchu w populacji małopolskiej oraz analiza zapisów słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu u niemowląt z wrodzonymi zakażeniami TORCH w poszukiwaniu cech charakterystycznych dla uszkodzeń słuchu w tej grupie.

PACJENCI I METODY

Do grupy badanej włączono 93 niemowlęta z rozpoznanymi wrodzonymi zakażeniami TORCH, w tym 41 dziewczynek oraz 52 chłopców, w wieku od 2 do 6 miesięcy. Było w niej 11 dzieci z potwierdzoną w badaniach serologicznych toksoplazmozą, 9 – z różyczką oraz 69 – zakażonych wirusem cytomegalii. Do grupy włączono niemowlę urodzone przez matkę, która w czasie ciąży przeżyła infekcję wirusem *varicella-zoster*. Dwoje dzieci miało rozpoznane współistniejące zakażenie cytomegalii i toksoplazmozą, a jedno różyczką i toksoplazmozą.

Pacjenci kierowani byli z oddziałów noworodkowych szpitali położniczych, w których ustalane było rozpoznanie na podstawie rutynowych testów serologicznych. U żadnego z niemowląt nie stwierdzono innych chorób ani patologii, poza wrodzonym zakażeniem TORCH.

Przed przystąpieniem do rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (*auditory brainstem responses* – ABR) wykonywano otoskopię oraz tympanometrię w celu wykluczenia patologii ucha zewnętrznego i środkowego. ABR rejestrowano w celu ustalenia wartości progu słuchu. Badanie przeprowadzano w czasie fizjologicznego snu w dźwiękoszczelnej kabinie, używając aparatu Racia-Alvar Centor-C (Francja) [9]. Jako bodziec stosowano trzask szerokopasmowy o obwodni prostokątnej i częstotliwości 2000-4000 Hz, częstości powtarzania 5 na sekundę oraz czasie akwizycji i analizy

12,5 ms. Oceniano morfologię fal I-III-V. Wartość progu słuchu oceniano w oparciu o obecność fali V. Analizowano także bezwzględne wartości latencji fal I, III i V oraz wartości interlatencji III-V i I-V. Audiometrię behawioralną przeprowadzono stosując bodźce specyficzne dla częstotliwości 1000, 2000 i 4000 Hz wytwarzane przez instrumenty muzyczne [10]. Badanie wykonywano w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w ABR. U wszystkich dzieci pomiar ABR powtarzano po upływie 4 miesięcy.

WYNIKI

U 84 dzieci podstawowy zapis ABR był prawidłowy. U 9 niemowląt stwierdzono patologiczne zapisy ABR w pierwszym badaniu, polegające na nieprawidłowej wartości progu słuchu lub całkowitym braku odpowiedzi. W grupie tej było 5 pacjentów z wrodzonym zakażeniem CMV, 3 z różyczką i 1 z toksoplazmozą. U 5 dzieci, u których stwierdzono głęboki niedosłuch odbiorczy zarówno w pierwszym, jak i drugim badaniu, nie udało się uzyskać odpowiedzi do poziomu bodźca 100 dB HL. U jednego z nich nie udało się zarejestrować ABR z żadnego ucha. Morfologia większości zapisów ABR była prawidłowa, z wyjątkiem wyników uzyskanych u 2 niemowląt z zakażeniem CMV, u których stwierdzono obustronne wydłużenie latencji fal I, III i V oraz interlatencji III-V i I-V o 1 ms powyżej normy. Dziecko urodzone przez matkę, która w czasie ciąży przeżyła infekcję wirusem *varicella-zoster* miało prawidłowy zapis ABR. Noworodki z dwiema współistniejącymi infekcjami TORCH miały również prawidłowe zapisy. 64 niemowlęta zakażone CMV miały prawidłowe zapisy ABR.

Żaden z pacjentów z prawidłowym wynikiem pierwszego badania nie miał zaburzeń zapisu ABR po upływie 4 miesięcy. U żadnego z dzieci, u których zarejestrowano patologiczny zapis w pierwszym badaniu nie udało się również uzyskać prawidłowego wyniku w badaniu kontrolnym.

Niemowlęta z odbiorczym uszkodzeniem słuchu zostały zaopatrzone w aparaty słuchowe, których parametry wzmocnienia sygnału akustycznego ustawiono w oparciu o progi słuchu wyznaczone w badaniu ABR (z zastosowaniem stymulacji szerokopasmowym trzaskiem o częstotliwości 2000-4000 Hz oraz krótkim tonem o częstotliwości 500 i 1000 Hz) i są one poddawane rehabilitacji słuchowej.

DYSKUSJA

Cytomegalovirus należy do grupy *Herpesviridae*, znanej z tendencji do długotrwałego utajenia oraz zdolności do reaktywacji. Wrodzone zakażenia CMV mogą prowadzić do nieprawidłowej mielinizacji włókien ner-

wowych, bez zmian w substancji szarej, co prowadzi do opóźnienia rozwoju umysłowego i odbiorczego niedosłuchu [5, 11]. Wrodzone zakażenie CMV rozpoznaje się, gdy poziomy specyficznych IgG i/lub IgM są podwyższone lub, gdy stwierdza się obecność wirusów w moczu (hodowla na zakażonych zarodkach kurzych), albo też na podstawie dodatniego wyniku reakcji polimerazy łańcuchowej (PCR) (próbą moczu, krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego) [12]. Rivera i wsp. [13] zauważyli, że wiele niemowląt zakażonych wirusem CMV, również tych z objawami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, ma prawidłowe ABR. Jednakże dzieci, które w pierwszym badaniu ABR nie miały objawów uszkodzenia słuchu muszą być konsekwentnie kontrolowane w pierwszych latach życia ze względu na wysokie prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia i stopniowego pogarszania się słuchu [7]. Wyniki uzyskane w naszych badaniach są podobne do tych uzyskanych przez Fowlera i wsp. – 7,25% w stosunku do 5,2% niemowląt z odbiorczym uszkodzeniem słuchu w grupie niemowląt z wrodzonym zakażeniem wirusem CMV odpowiednio w badaniach własnych i Fowlera i wsp. [14]. Wspomniani autorzy wykazali możliwość wystąpienia u dzieci z cytomegalią niedosłuchu ujawniającego się w pierwszych 6 latach życia. W wieku 72 miesięcy częstość takich przypadków wynosiła 15,4%. Zgodnie z danymi dla populacji europejskiej, odkąd znacząco zmalała liczba zachorowań na różyczkę, odrę i świnkę w związku z powszechnością szczepień ochronnych [7], zakażenia wirusem CMV są obecnie jedynym istotnym czynnikiem sprawczym wrodzonego uszkodzenia słuchu o etiologii wirusowej. Również w Polsce liczba przypadków powikłań po różyczce znacząco zmalała po wprowadzeniu powszechnych szczepień dziewczynek w wieku 13 lat [15]. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia różyczką w okresie płodowym jest szczególnie wysokie. Maleje w drugim semestrze ciąży i znów zwiększa się w trzecim. Wirus należący do *Togaviridae* rozprzestrzenia się przez układ naczyniowy i wywołuje ogniskowe uszkodzenie komórek tworzących ściany naczyń krwionośnych z następowym niedokrwieniem ślimaka i ośrodkowego układu nerwowego. Zakażenie rozpoznaje się na podstawie wyników badań immunologicznych: podwyższonego poziomu specyficznych IgG i IgM w osoczu noworodka [3]. W prezentowanej grupie chorych u 3 z 9 dzieci stwierdzono wadę słuchu.

Wrodzona toksoplazmoza, wywołana przez pierwotniaka *Toxoplasma gondii*, jest często letalna. Wrodzony niedosłuch odbiorczy występuje znacząco częściej u no-

worodków i niemowląt, u których doszło do innych zaburzeń w przebiegu zakażenia, podobnie jak w innych wrodzonych infekcjach. Rozpoznanie ustala się na podstawie poziomów specyficznych IgM i IgG w osoczu noworodka, wyniku testu Sabina-Feldmanna oraz na podstawie wzrostu poziomu specyficznego IgA [4]. W prezentowanej grupie pacjentów częstość występowania wrodzonej wady słuchu u niemowląt zakażonych *Toxoplasma gondii* była niska – 1 niemowlę z niedosłuchem na 11 zakażonych.

Zgodnie z polskimi przepisami prawnymi, każda kobieta po rozpoznaniu ciąży oraz przed porodem ma wykonywane testy laboratoryjne wykluczające kiłę. W przypadku dodatniego wyniku poddawana jest przyczynowemu leczeniu, które cechuje wysoka skuteczność. Stąd liczba przypadków wrodzonej kiły w naszej populacji jest niewielka. Zakażenia ciężarnych wirusem *Herpes* typ 1, często wiążące się z uszkodzeniem ucha wewnętrznego, są w Polsce bardzo rzadkie [15].

Autorzy analizowali powszechnie przyjęte parametry opisujące zapis ABR jako wskaźnika klinicznej oceny słuchu u niemowląt [16]. Wartości progowe na poziomie 20 dB HL uznawano za prawidłowe. Wyniki audiometrii behawioralnej nie są dokładne i wartość diagnostyczna testów jest krytykowana, stąd stan słuchu u noworodków wymaga potwierdzenia za pomocą innej metody [10].

Dzieci z rozpoznanym wrodzonym zakażeniem TORCH wymagają kontroli audiologicznej co 12 miesięcy, do osiągnięcia wieku szkolnego. Celem takiego postępowania jest wykluczenie postępującego niedosłuchu. W przypadku dzieci starszych (4 lata i więcej) wykonywana jest audiometria tonalna. Leczenie toksoplazmozy polega na podawaniu pyrimetaminy z sulfadiazyną lub trisulfapyrimidyny; wrodzone zakażenie wirusem *Herpes simplex* leczy się acyclovirem [6]. W infekcjach CMV wykazano dobrą skuteczność, ale też poważne skutki uboczne podawanego dożylnie gancycloviru [7]. Nie ma specyficznego leczenia wrodzonej różyczki, podaje się wyłącznie leki wspomagające [6].

Reasumując, w prezentowanym materiale badawczym u 9,7% niemowląt z wrodzonymi zakażeniami TORCH występowało odbiorcze uszkodzenie słuchu. Niemowlęta, u których doszło do uszkodzenia słuchu w przebiegu zakażenia TORCH cechował znacząco podwyższony próg słuchowy lub całkowity brak odpowiedzi na bodziec akustyczny. Autorzy sugerują regularną kontrolę audiologiczną dzieci z wrodzonymi zakażeniami TORCH.

Piśmiennictwo

1. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998; 58(1): 13-23.
2. Newton ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(1): 59-70.
3. Kaur R, Gupta N, Nair D i wsp. Screening for TORCH infections in pregnant women: a report from Delhi. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(2): 284-6.
4. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2(4): 253-8.
5. Griffiths PD. Strategies to prevent CMV infection in the neonate. *Semin Neonatol* 2002; 7(4): 293-9.
6. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. *Semin Dermatol* 1995; 14(2): 179-86.
7. Lagasse N, Dhooge I, Govaert P. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54(4): 431-436.
8. Mjoen S, Langslet A, Tangsrud SE i wsp. Auditory brainstem responses (ABR) in high-risk neonates. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71(5): 711-5.
9. Kochanek K, Skarżyński H, Cwynar B i wsp. Badania słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu u małych dzieci w porze wieczorno-nocej. *Otolaryngol Pol* 1997; 51: 223-226.
10. Karikoski JO, Marttila TI, Jauhiainen T. Behavioural observation audiometry in testing young hearing-impaired children. *Scand Audiol* 1998; 27(3): 183-187.
11. Haginoya K, Ohura T, Kon K i wsp. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 2002; 24(7): 710-714.
12. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y. i wsp.: Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 428-433.
13. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB i wsp. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; 110(4): 762-767.
14. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB i wsp. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135(1): 60-64.
15. Ratyńska J, Grzanka A, Mueller-Malesińska M i wsp. Correlations between risk factors for hearing impairment and TEOAE screening test outcome in neonates at risk for hearing loss. *Scand Audiol Suppl* 2001; 52: 15-7.
16. Tudehope D, Smyth V, Scott J i wsp. Audiological evaluation of very low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 1992; 28(2): 172-5.