

Ocena słuchu u chorych w zespole Sjögrena i toczeniu rumieniowatym układowym

Hearing evaluation in patients with Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus

WOJCIECH SKRZYPCZAK^{1/}, ZENOBIA CZUSZYŃSKA^{2/}, WALDEMAR NAROŻNY^{1/}, JANUSZ SIEBERT^{2/}, CZESŁAW STANKIEWICZ^{1/}, JERZY KUCZKOWSKI^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AM w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

^{2/} Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM w Gdańsku

Wprowadzenie. Kolagenozy, w tym zespół Sjögrena i toczeń rumieniowaty układowy, są zaliczane do chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. W zaburzeniach tego typu objawom choroby towarzyszyć może uszkodzenie słuchu.

Cel. Celem pracy była ocena słuchu u pacjentów z zespołem Sjögrena i toczeniem rumieniowatym układowym na podstawie oceny subiektywnej i obiektywnej badań słuchu.

Materiał i metoda. Badania stanu słuchu przeprowadzono u 31 chorych, wśród których przeważały kobiety (28/31 - 93,5%). Wiek chorych wahał się od 27 do 70 lat, średnio 52,3 lata. U wszystkich chorych, na przestrzeni jednego roku, wykonywano badanie kwestionariuszowe, badanie otolaryngologiczne, audiometrię tonalną, otoemisję akustyczną wywołaną trzaskiem (TEOAE) i otoemisję produktów zniekształceń nieliniowych (DPOAE) oraz słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu (ABR).

Wyniki. Subiektywne zaburzenia słuchu zgłaszało 25 chorych. Audiometria tonalna potwierdziła niedosłuch odbiorczy u 18 chorych (58,1% badanych). Badania TEOAE i DPOAE wykazały u tych chorych uszkodzenie ślimaka. W badaniu ABR u żadnego z chorych nie stwierdzono patologii pozaślimakowej.

Wnioski. U ponad połowy chorych z zespołem Sjögrena oraz toczeniem rumieniowatym układowym występuje niedosłuch odbiorczy pochodzenia ślimakowego. Lekarze, stykający się z tą grupą chorych, powinni zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia uszkodzenia słuchu.

Słowa kluczowe: audiometria tonalna, słuchowe potencjały wywołane, otoemisja akustyczna, niedosłuch ślimakowy

Introduction. Collagenous diseases, including systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome, are classified as immune-mediated disorders. The symptoms of these diseases may include impaired hearing.

Aim. Hearing evaluation in patients with Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus using subjective evaluation and objective audiological examinations.

Material and methods. The study group was 31 patients, most of them (n=28, 93.5%) women. Patients' age ranged from 27 to 70 years, 52.3 years mean. In all patients within the period of one year an interview using a questionnaire developed specifically for the purpose of this study and otolaryngological examination were performed. It was followed by pure tone audiometry, transient-evoked otoacoustic emission (TEOAE), distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and auditory brainstem response (ABR) testing.

Results. Subjectively 25 patients reported the problems with hearing. Pure tone audiometry confirmed sensorineural hearing loss in 18 cases (58.1% of total patients). DPOAE and TEOAE revealed cochlear damage in those patients. ABR recordings did not show any retrocochlear pathology.

Conclusions. Sensorineural hearing loss was observed in over half of patients with Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus. The physicians dealing with this group of patients should consider possibility cochlear damage.

Key words: pure tone audiometry, auditory brainstem response, otoacoustic emissions, sensorineural hearing loss

Nadesłano: 28.03.2006

Oddano do druku: 15.12.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Wojciech Skrzypczak

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AM w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; tel.: (058) 349 23 80, fax: (085) 346 11 97

WSTĘP

W 1979 roku McCabe opublikował pracę na temat autoimmunologicznego niedosłuchu czuciowo-nerwowego, podkreślając fakt istnienia immunozależnych mechanizmów prowadzących do utraty słuchu. Od tego czasu zaczęto podkreślać fakt, iż w chorobach z autoagresji mogą wystąpić zaburzenia słuchu, najczęściej o charakterze odbiorczym. Wiele doniesień klinicznych potwierdza występowanie zaburzeń słuchu u pacjentów chorujących na kolagenozy [1-5]. Najczęściej jest to niedosłuch czuciowo-nerwowy pochodzenia ślimakowego [4,5]. Wykazano także pośmiertnie obecność zmian histopatologicznych w uchu wewnętrznym w tej grupie

chorych [6,7].

W wielu chorobach z autoagresji można obserwować objawy neurootologiczne takie jak: niedosłuch, zawroty głowy czy szумы uszne. Mogą one występować w różnym nasileniu i być jedno- bądź obustronne. Niektóre z chorób ucha wewnętrznego są wywołane przez immunologiczne mechanizmy z autoagresji. Doprowadziło to do wyodrębnienia niejednorodnej grupy schorzeń określanymi jako: „autoimmunologiczne schorzenia ucha wewnętrznego” (*autoimmune inner ear diseases* – AEID) [5]. Z drugiej strony istnieje grupa schorzeń z autoagresji, w których zajęte jest też ucho wewnętrzne. W grupie tej znajduje się między innymi: wrzodzące zapalenie jelita grubego, zespół Cogana, choroba Behçeta, reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniak Wegenera, choroba posurowicza a także kolagenozy.

Kolagenozy to grupa ogólnoustrojowych, układowych chorób tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym (*connective tissue diseases* – CTD) o dużej różnorodności obrazów klinicznych, których wspólną cechą w obrazie histopatologicznym jest martwica włóknikowa tkanki łącznej [8]. Choroby autoimmunologiczne dotyczyć mogą różnych organów czy układów. Najbardziej znane to: toczeń rumieniowaty układowy (*Systemic Lupus Erythematosus* - SLE), zespół Sjögrena (*Sjögren Syndrome* - SS), twardzina układowa, guzkowe zapalenie tętnic czy zapalenie skórno-mięśniowe.

Celem pracy była ocena słuchu u chorych z zespołem Sjögrena i w toczeniu rumieniowatym układowym przeprowadzona na podstawie ankiety (ocena subiektywna) oraz wyników badań audiometrycznych (ocena obiektywna).

MATERIAŁ I METODA

W okresie od stycznia do września 2005 r. w Praktycznej Poradni Audiologicznej Kliniki Otolaryngologii AM w Gdańsku, przy współpracy z Katedrą i Zakładem Medycyny Rodzinnej AM w Gdańsku (kierownik: dr hab. med. Janusz Siebert), zbadano 31 chorych z klinicznie potwierdzoną kolagenozą spełniających kryteria opracowane przez Vitali'ego i wsp. [9] – dla chorych z SS, oraz kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*American Rheumatism Association* - ARA) – dla chorych z SLE [10].

Wszyscy chorzy poddani byli badaniu otolaryngologicznemu. Na potrzeby tej pracy stworzono ankietę zawierającą dane dotyczące objawów zgłaszanych przez tych chorych. Ankieta miała na celu m. in. wykluczenie chorych przyjmujących leki ototoksyczne, poddanych uprzednio zabiegom otocirurgicznym, po urazach czaszkowo-mózgowych, narażonych na hałas, chorych z dodatnim wywiadem w kierunku miażdżycy, chorób neurologicznych oraz układu sercowo-naczyniowego.

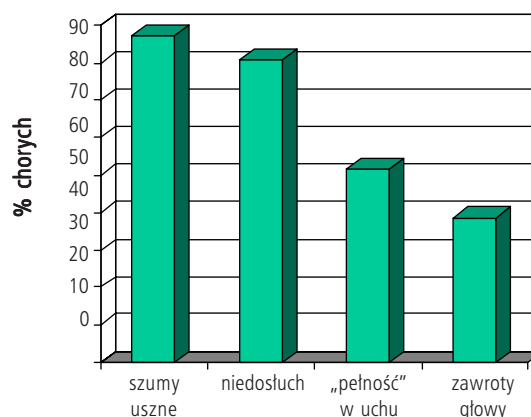
Wykluczono także chorych leczonych w ciągu ostatnich 2 miesięcy z powodu infekcji górnych dróg oddechowych.

U wszystkich chorych wykonywano audiometrię tonalną – analizowano stronność ubytków słuchu i rozkład niedosłuchu w wybranych częstotliwościach. Morfologię krzywej audiometrycznej analizowano na podstawie kryteriów podanych przez Mattoxa i wsp., którzy wyróżnili 6 typów krzywych audiometrycznych: typ 1 – krzywa opadająca w zakresie niskich częstotliwości, typ 2 – krzywa płaska, typ 3 – krzywa gwałtownie opadająca w zakresie wysokich częstotliwości, typ 4 – krzywa łagodnie opadająca w zakresie wysokich częstotliwości, typ 5 – „resztki słuchowe”, typ 6 – krzywa niesklasyfikowana [11]. U chorych z niedosłuchem odbiorczym wykonywano badania otoemisji akustycznej wywołanej trzaskiem (*transient-evoked otoacoustic emission* - TEOAE) i otoemisję produktów zniekształceń nieliniowych (*distortion product otoacoustic emission* – DPOAE) oraz potencjałów słuchowych wywołanych z pnia mózgu (*Auditory Brainstem Response* – ABR). Oceniano także szybkość powstawania niedosłuchu oraz jego zależność od długości trwania choroby oraz związek niedosłuchu z szumami usznymi. Stopień niedosłuchu oceniano na podstawie kryteriów podanych przez Pruszcwicza [12].

WYNIKI

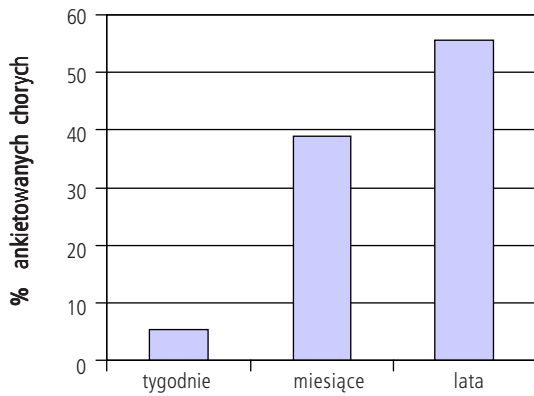
Materiał obejmował 31 chorych, w tym 16 pacjentów z SLE (51,6%) oraz 15 pacjentów z SS (48,4%). Wśród nich było 29 kobiet (93,5%) oraz 2 mężczyzn (6,5%). Wiek chorych wahał się od 27 do 70 lat, średnia wynosiła 52,3 lata. W badaniu otolaryngologicznym u żadnego chorego nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego.

Na podstawie ankiety stwierdzono obecność niedosłuchu u 25 chorych (80,6%). Z innych objawów najczęściej zgłaszano szумы uszne – u 27 chorych (87,1%), uczucie pełności w uchu – u 16 chorych (51,6%) oraz zawroty głowy – 12 chorych (38,8%) (ryc. 1).



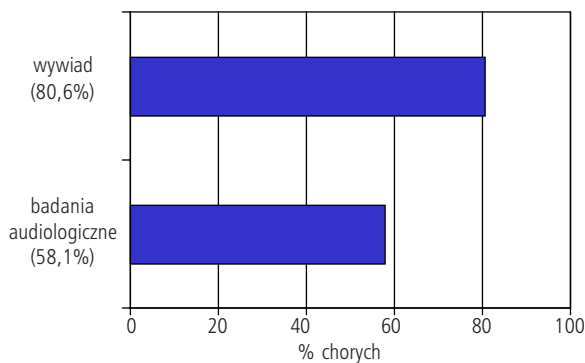
Ryc. 1. Dolegliwości subiektywne zgłaszane przez chorych

Na podstawie badania audiometrycznego u 18 spośród 31 chorych (58,1%) stwierdzono niedosłuch odbiorczy. Czas rozwoju niedosłuchu zgłaszany przez tych chorych wynosił: powyżej roku – u 10 chorych (40%), kilka miesięcy – u 7 chorych (28%), a u 1 chorej – 5 tygodni (4%) (ryc. 2).



Ryc. 2. Okres rozwoju niedosłuchu określony na podstawie ankiety

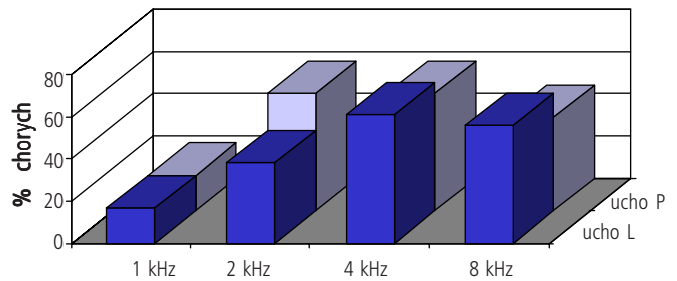
Wykazano, że niedosłuch u 15 pacjentów występował w stopniu lekkim, u 3 zaś stwierdzono niedosłuch średniego stopnia. Zanotowano różnicę pomiędzy liczbą pacjentów z niedosłuchem zgłaszanym w ankiecie – 25 chorych (80,6%) a niedosłuchem stwierdzanym podczas badań audiometrycznych – 18 chorych (58,1%) (ryc. 3).



Ryc. 3. Porównanie częstości niedosłuchów zgłaszanych w badaniu podmiotowym i stwierdzonych w badaniu audiometrycznym

U 18 z 31 badanych chorych w badaniu TEOAE nie zanotowano odpowiedzi a badanie DPOAE wykazało obniżenie amplitudy odpowiedzi do 25 dB. Badaniem ABR u wszystkich 31 chorych wykazano obustronne symetryczne odpowiedzi z pnia mózgu stwierdzając u 18 niedosłuch, potwierdzający zmiany wykazane uprzednio w badaniach TEOAE i DPOAE. Dalszej analizie poddano 18 z 31 chorych z niedosłuchem o charakterze czuciowo-nerwowym. Analiza niedosłuchu pod względem stronności wykazała niedosłuch tylko w uchu lewym u 6 chorych (33,3%), tylko w uchu prawym u 6 chorych (33,3%) oraz niedosłuch obustronny u 6 chorych (33,3%). Stronność niedosłuchu oraz częstość jego

występowania w czterech wybranych częstotliwościach przedstawia rycina 4.



Ryc. 4. Stronność niedosłuchu oraz częstość występowania niedosłuchu w częstotliwościach 1, 2, 4, 8 kHz

Analiza poszczególnych typów krzywych audiometrycznych wykazała, iż w uchu lewym najczęściej występował typ 4 i 6 krzywej (po 4 chorych) oraz typ 3 (u 2 chorych) oraz po 1 osobie typ 1 i 2. W uchu prawym przeważała krzywa o typie 6 - u 5 pacjentów, następnie typ 4 - u 3 pacjentów, oraz typ 1 - u 2 pacjentów, u 2 chorych uzyskano krzywe odpowiednio typu 2 i 3. U żadnego chorego, zarówno w uchu prawym jak i lewym nie występowała krzywa typu 5.

Szumy uszne zgłaszali zarówno chorzy z niedosłuchem jak i bez ubytku słuchu. Z 18 pacjentów z niedosłuchem aż 16 zgłaszało szumy uszne - 88,9%. Były to szumy uszne o wysokiej częstotliwości - 11 pacjentów, szumy o niskiej częstotliwości - 5 chorych. Spośród 13 chorych bez ubytku słuchu skargi na szumy uszne zgłosiło aż 11 - 84,6%.

Zawroty głowy towarzyszyły 7 chorym z niedosłuchem (38,8%). Występowały również u 5 chorych bez ubytku słuchu (38,4% tej grupy badanych).

DYSKUSJA

Zaburzenia immunologiczne w uchu wewnętrznym mogą występować jako jednostka izolowana, bez zaburzeń ze strony innych narządów lub współistnieć z szeregiem chorób ogólnoustrojowych o podłożu autoimmunologicznym [14]. Ze względu na trudność dostępu do struktur błędnika, jego odizolowanie poprzez barierę krew - błędnik i brak drenażu limfatycznego, diagnostyka i rozpoznanie chorób autoimmunologicznych ucha wewnętrznego są utrudnione.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż zaburzenia słuchu u pacjentów w toczniu rumieniowatym układowym oraz w zespole Sjögrena występują z różną częstością. Jak podaje Mathews i wsp. występowanie niedosłuchu czuciowo-nerwowego w zespole Sjögrena wynosi około 25% [1,15]. Tumiaty i wsp. donoszą o 14 przypadkach niedosłuchu czuciowo-nerwowego wśród 30 chorych z SS [3]. W toczniu rumieniowatym układowym Kastanioudakis i wsp. niedosłuch czuciowo-nerwowy obserwowali u 21,5% [16]. W naszym materiale

niedosłuch metodami obiektywnymi wykazaliśmy u 58%. Jest to odsetek nieznacznie wyższy od wykazanych powyżej. Być może wynika to z małej liczby analizowanych chorych. Nakładać się na to może stosunkowo zaawansowany wiek naszych chorych.

Stronność ubytków słuchu w naszej pracy ujawnia częstsze jego jednostronne występowanie (66,6%). Według Śliwińskiej-Kowalskiej [14] spotykamy doniesienia o jednostronnym występowaniu niedosłuchu – zwłaszcza na początku choroby, który po pewnym czasie (miesiące/lata) obejmuje także drugie ucho. Przypadki pozaślیمakowego charakteru niedosłuchu mogące świadczyć o patologii pozaślیمakowej zostały wykluczone na podstawie badania ABR.

W chorobach z autoagresji najczęściej mamy do czynienia z postępującym niedosłuchem odbiorczym, któremu towarzyszą szумы uszne. Bardzo mało jest prac, w których u takich chorych analizie poddaje się obecność takich objawów otoneurologicznych jak szумы uszne czy zawroty głowy. W naszym materiale u chorych pacjentów z niedosłuchem szумы uszne stwierdzono aż u 88,9% chorych.

Zaskakująca jest stwierdzona przez nas dysproporcja pomiędzy niedosłuchem podawanym przez chorych w ankiecie, a tym, który następnie stwierdzano w badaniach audiometrycznych. Aż u 7 chorych (22,5%) zgłaszających w ankiecie niedosłuch w badaniu audiometrycznym ubytku słuchu nie wykazano.

Niedosłuch czuciowo-nerwowy może być pierwszym objawem choroby tkanki łącznej. Rzadko może przybierać postać nagłego niedosłuchu czuciowo-nerwowego [2]. W naszej pracy nie obserwowaliśmy takiego przebiegu. Patogeneza immunozależnych schorzeń ucha wewnętrznego jest ciągle niejasna. Pośmiertne badania histopatologiczne kości skroniowych u chorych na kolagenozy ujawniają: ostre zapalenie błędnika z zanikiem tkanek ucha wewnętrznego, ogniskową i rozlaną proliferację tkanki włóknistej i kostnej w ślimaku/błędniku, wodniak śródchłonki, degenerację nerwu ślimakowego i zwoju spiralnego [5,17]. W tkance włóknistej obserwuje się gęstą okołonaczyniową akumulację komórek zapalnych oraz zapalenie naczyń [7].

Reakcja immunologiczna zachodząca w błędniku, włóknienie, zapalenie naczyń i mikrozakrzepy mogą upośledzać krążenie i w konsekwencji powodować niedokrwienie ślimaka sprzyjające niedosłuchowi. Odpowiedź immunologiczna powoduje degenerację narządu Cortiego, zarówno komórek słuchowych zewnętrznych jak i wewnętrznych, a także komórek prążka naczyniowego oraz zwoju spiralnego [6]. Dowodem na to są cytokocheleogramy wykonywane metodą zaproponowaną przez Schuknechta [18]. W badaniach Sone i wsp. [5] analizowano cytokocheleogramy oceniając ubytek

komórek słuchowych zewnętrznych i wewnętrznych, komórek prążka naczyniowego i zwoju spiralnego ślimaka; stwierdzono ubytki tych komórek. Mechanizmy immunologiczne odgrywają znaczącą rolę w patofizjologii chorób ucha wewnętrznego, mimo iż błędnik odseparowany jest od krążenia obwodowego poprzez barierę krwi-błędnik. Ścisłe połączenia w prążku naczyniowym uniemożliwiają dostęp komórek immunokompetentnych. Bariera ta zapewnia stałe i specyficzne środowisko endolimfy [6]. Z drugiej strony istnieją hipotezy sugerujące, iż istnieje wydzielanie immunomodulatorów (np. IL-2) przez woreczek endolimfatyczny, będący w dużym stopniu zaangażowany w odpowiedź immunologiczną. Ułatwiać to może mobilizację i akumulację leukocytów w uchu wewnętrznym i w konsekwencji produkcję swoistych immunoglobulin [6]. Odgrywają one dużą rolę w immunopatogenezie schorzeń ucha wewnętrznego. Ich produkcja może nastąpić na skutek reakcji immunologicznej przeciwko antygenom ucha wewnętrznego.

Dotychczasowe badania wykonywane na doświadczalnych modelach zwierzęcych wykazały, że antygenami ucha wewnętrznego mogą być: kolagen typu II i IX czy beta-tubulina [19]. Niektóre badania wskazują na związek nagłej głuchoty w toczniu ze wzrostem miana przeciwciał antykardiolipinowych [2]. Procesy autoimmunizacyjne odbijają się na funkcjonowaniu błędnika, powodując zaburzenia słuchu, szумы uszne czy zawroty głowy. Duży związek chorób z autoagresji z patologią ucha wewnętrznego sugeruje możliwość wpływu nasilenia objawów klinicznych choroby autoimmunologicznej na zaostrzenie objawów otologicznych i pogłębienie niedosłuchu. Ponadto występowanie wodniaka błędnika i niedosłuchu czuciowo-nerwowego może być wytłumaczone reakcją immunologiczną zachodzącą w prążku naczyniowym i zaburzeniami w procesie produkcji czy wchłaniania endolimfy. W kolagenozach mogą występować jeszcze inne objawy uszkodzenia ucha w tym przewlekłe zapalenie ucha środkowego, obecność płynu w uchu środkowym w toczniu czy też neuropatia nerwu słuchowego [1,3]. Wielu autorów podkreśla potrzebę kontynuacji badań poświęconych immunopatologii ucha wewnętrznego, celem głębszego poznania tego zjawiska.

WNIOSKI

1. U ponad połowy naszych chorych z zespołem Sjögrena oraz toczniem rumieniowatym układowym występował niedosłuch odbiorczy pochodzenia ślimakowego.
2. Lekarz stykający się z tą grupą chorych powinien zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia uszkodzenia słuchu.

Piśmiennictwo

1. Mathews J, Kumar BN. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Clin Otolaryngol* 2003; 28(6): 479-488.
2. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of SLE: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2001; 20(3): 220-222.
3. Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med* 1997; 126(6): 450-453.
4. Doig JA, Whaley K, Dick WC, Nuki G, Williamson J, Buchanan WW. Otolaryngological aspect of Sjögren's syndrome. *Br Med J* 1971; 4: 460-463.
5. Sone M, Schachern PA, Paparella MM i wsp. Study of systemic lupus erythematosus in temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(4): 338-344.
6. Garcia Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol* 2000; 114(2): 101-107.
7. Fukushima N, Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM. Hearing loss associated with systemic lupus erythematosus: temporal bone histopathology. *Otol Neurotol* 2006; 27(1): 127-128.
8. Kokot F. Choroby wewnętrzne. PZWL, Warszawa 1996.
9. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM i wsp. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3): 340-347.
10. Jabłońska S, Chorzeński T. Choroby skóry dla studentów i lekarzy. IV wydanie. PZWL, Warszawa 1997.
11. Mattox D, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86(4 Pt 1): 463-480.
12. Pruszevicz A (red). *Audiologia kliniczna – zarys*. Wyd. Akademii Medycznej w Poznaniu, Poznań 2003.
13. Narożny W, Nyka W. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie szumów usznych. *Standardy Medyczne* 2003; 12(38): 1365-1371.
14. Śliwińska-Kowalska M. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. (w) *Audiologia kliniczna*. Śliwińska-Kowalska M (red.). Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź 2005: 271-280.
15. Bernstein JM, Schatz M, Zeiger R. Immunologic ear disease in adults. *Clin Rev Allergy* 1984; 2(4): 349-376.
16. Kastanioudakis I, Ziavra N, Voulgari PV, Exarchakos G, Skevas A, Drosos AA. Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol* 2002; 116 (2): 103-107.
17. Schuknecht HF. Ear pathology in autoimmune disease. *Adv Otorhinolaryngol* 1991; 46: 50-70.
18. Schuknecht HF. *Pathology of the inner ear*. II wydanie. Lea & Febiger, Philadelphia 1993.
19. Yoo T J, Du X, Kwon SS. Molecular mechanism of autoimmune hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2002; 548: 3-9.