

Waldemar Narożny¹,
Miroslaw Gromnicki²,
Janusz Siebert³,
Jerzy Kuczkowski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,
Gardła i Krtani Akademii Medycznej
w Gdańsku

²Oddział Otolaryngologiczny
Szpitala Wojewódzkiego w Słupsku

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Gdańsku

Autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego — wyzwanie nie tylko dla lekarza rodzinnego

STRESZCZENIE

Autorzy dokonali przeglądu najnowszego piśmiennictwa dotyczącego autoimmunizacyjnej choroby ucha wewnętrznego (AIED). Dane dotyczące epidemiologii, obrazu klinicznego, współczesnej diagnostyki laboratoryjnej, sposobów rozpoznawania i leczenia tej choroby poprzedzono danymi dotyczącymi immunopatologii ucha wewnętrznego oraz informacjami na temat możliwości oddziaływania układu immunologicznego na narząd słuchu i równowagi.

W podsumowaniu pracy autorzy przekazali dla lekarza rodzinnego kilka praktycznych rad dotyczących możliwości i ograniczeń lekarza pierwszego kontaktu w rozpoznaniu AIED.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 3, 212–222

słowa kluczowe: immunologia ucha wewnętrznego, choroba autoimmunizacyjna ucha wewnętrznego, AIED, rozpoznanie AIED, leczenie AIED

IMMUNOPATOLOGIA UCHA WEWNĘTRZNEGO

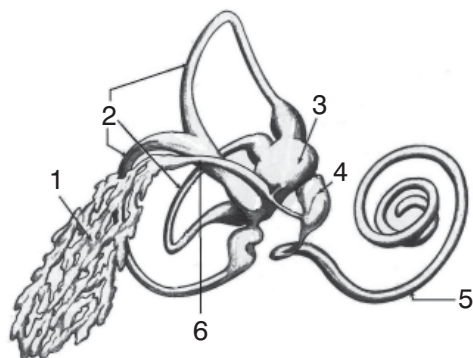
Ucho wewnętrzne było uważane przez wiele lat, aż do lat 70. XX wieku, za narząd uprzywilejowany, niepodlegający wpływom układu immunologicznego. Nieobecność procesów immunologicznych na terenie ucha wewnętrznego miała wiązać się z istnieniem bariery krew–przychłonka.

Okazało się, że bariera ta nie jest szczelna ani dla białek antygenowych czy komórek immunokompetentnych, ani dla przeciwciał. Dowodów dostarczyły liczne badania doświadczalne na zwierzętach oraz próby kliniczne [1–6]. Immunizacja ogólnoustro-

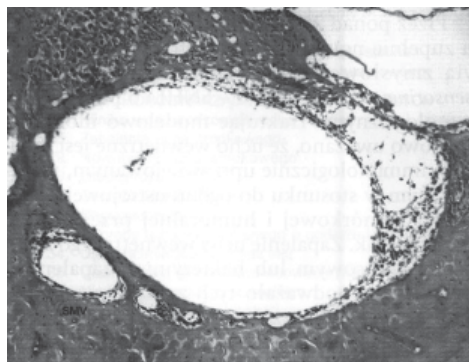
jowa białkiem obcogatunkowym powoduje wzrost poziomu swoistych przeciwciał, zarówno w surowicy krwi, jak i przychłonce [7]. Antygen wprowadzony miejscowo do ślimaka przedostaje się do krążenia ogólnego, wywołując w surowicy krwi wzrost swoistych przeciwciał na poziomie zbliżonym do immunizacji na drodze ogólnej. Powtórne wprowadzenie tego samego antygeny do ucha wewnętrznego zwierząt uprzednio ogólnie immunizowanych wywołuje pogorszenie słuchu, zmiany morfologiczne w ślimaku oraz wzrost poziomu swoistych przeciwciał w przychłonce.

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Waldemar Narożny, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,
Gardła i Krtani AM w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: naroznyw@wp.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590



Rycina 1. Błędnik błoniasty. 1 — worek śródchłonki; 2 — przewody półkoliste (przedni, tylny, boczny); 3 — łagiewka; 4 — woreczek; 5 — przewód ślimakowy; 6 — przewód śródchłonki (wg Schuknechta [19], w modyfikacji własnej)



Rycina 2. Mikrofotografia zmienionego zapalnie zakrętu środkowego ślimaka świnki morskiej. Komórki immunokompetentne poza naczyniami widoczne są w obrębie kanału otaczającego żyłę spiralną wrzecionka (SMV) oraz na drodze przepływu krwi do schodów bębienka. Reprodukowane za zgodą [3].

Narzędem limfatycznym ucha wewnętrznego odpowiedzialnym za miejscową odpowiedź immunologiczną jest worek i przewód śródchłonki (*sacculus et ductus endolymphaticus*) będący częścią błędnika błoniastego. Taką hipotezę jako pierwsi postawili w 1974 roku Lim i wsp. [8]. Budowę błędnika błoniastego z umiejscowieniem worka i przewodu śródchłonki przedstawiono na rycinie 1.

Wokół worka śródchłonki występuje bogata sieć naczyń limfatycznych i krwionośnych. W worku śródchłonki i przestrzeni okołoworkowej wykazano obecność makrofagów, limfocytów T (głównie CD4, rzadziej CD8), limfocytów B (opłaszczonych IgM, rzadziej IgA lub IgG), komórek Langerhansa i komórek tucznych [7, 9–12].

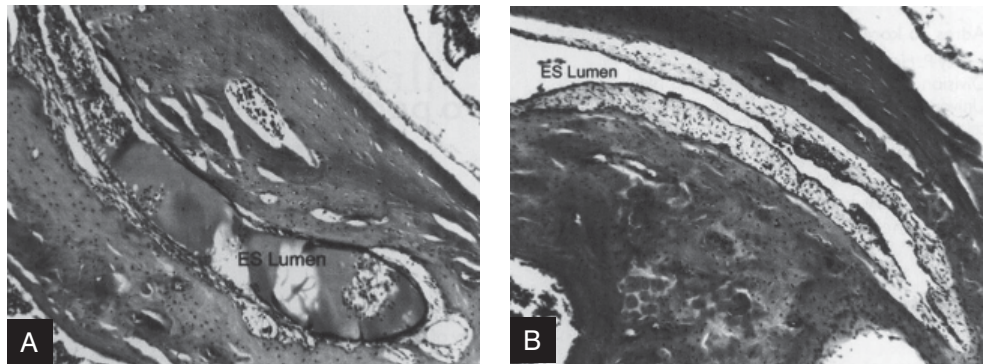
Do chwili obecnej nie poznano dobrze mechanizmów kontroli nad napływem komórek immunokompetentnych do ucha wewnętrznego. Źródłem sygnałów jest prawdopodobnie worek śródchłonki. Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być wyniki doświadczenia Tomiyamy i wsp. [13] z 1987 roku, którzy po zamknięciu worka śródchłonki stwierdzili w ślimaku obniżenie poziomu reakcji immunologicznych. Ponadto w worku śródchłonki znaleziono immunoglobuliny, głównie IgG, choć ich poziom był bardzo niski. Mogi i wsp. [14] uważają, że pochodzą one

głównie z przychłonkowych naczyń żylnych, negując ich pochodzenie z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Układ immunologiczny ucha wewnętrznego połączony jest z ogólnoustrojowym układem immunologicznym, tak zwanym układem limfatycznym błony śluzowej (MALT, *mucosal associated lymphatic system*), dwiema drogami: drogą żyły spiralnej wrzecionka (SMV, *spiral modiolar vein*) oraz przez okienko okrągłe z uchem środkowym. Drogą dominującą jest droga żylna.

Wprowadzenie antygeny do ucha wewnętrznego wywołuje ekspresję międzykomórkowej molekuly adhezyjnej-1 (ICAM-1, *Intercellular Cell Adhesion Molecule 1*) na powierzchni komórek śródchłonki żyły spiralnej wrzecionka, co ułatwia przepływ komórek immunokompetentnych do schodów bębienka [15–17]. Komórki immunokompetentne w worku śródchłonki dzielą się, uwalniają mediatory zapalne, doprowadzając do zmian czynnościowych (uszkodzenie słuchu) i morfologicznych (wodniak śródchłonki, osteoneogeneza) ślimaka. Umiejscowienie komórek immunokompetentnych w ślimaku świnki morskiej w odpowiedzi na wprowadzenie do jego wnętrza antygeny przedstawiono na rycinie 2.

W reakcji immunologicznej uwalniane są w ślimaku dwa rodzaje cytokin: cytokiny



Rycina 3. A. Mikrofotografia prawidłowego worka śródchłonki (ES) ucha wewnętrznego świnki morskiej. Preparat zatopiony w formalinie. HE. x 20
B. Mikrofotografia worka śródchłonki (ES) świnki morskiej z cechami zapalenia ucha wewnętrznego w następstwie wtórnej immunizacji ślimaka obcymi białkami, na które zwierzę zostało wcześniej uczulone. HE x 20. Reprodukowane za zgodą [3]

typu Th1 — odpowiedzialne za podtrzymanie reakcji zapalnej na proces autoimmunologiczny (interferon- γ , IL-2), oraz cytokiny typu Th2 — kontrolujące przebieg reakcji zapalnej (IL-4, IL-10 i inne).

W 1983 roku Yoo i wsp. opisali uszkodzenia słuchu i zmiany histopatologiczne w ślimaku szczura (zanik narządu Cortiego, wodniak błędnika, nacieki okołonaczyniowe, ogniska otospongiozy) po jego immunizacji kolagenem II, które to białko występuje w dużej ilości w uchu wewnętrznym [18]. W latach późniejszych podobne zmiany u zwierząt drogą immunizacji wywołali Harris i wsp. [7]. Obraz zmian w uchu wewnętrznym świnki morskiej powstałych w następstwie wtórnej immunizacji ślimaka obcymi białkami, na które zwierzę wcześniej uczulono przedstawiono na rycinie 3.

Zależność między układowymi chorobami autoimmunizacyjnymi a uchem wewnętrznym na modelu zwierzęcym przedstawili w 1999 roku Ruckenstein i wsp. [cyt. wg 3]. Badane przez nich myszy MLR-Fas^{lpr}, będące modelem tocznia trzewnego układowego, wykazywały postępujące uszkodzenie słuchu, a największe zmiany chorobowe ucha wewnętrznego stwierdzono w prążku naczyniowym.

Pośmiertne badania histopatologiczne kości skroniowych chorych z ogólnoustrojowymi

chorobami autoimmunologicznymi wykazały w uchu wewnętrznym zniszczenia komórek rzęsatych i podporowych, wodniak śródchłonki, proliferację tkanki włóknistej i kostnej oraz degenerację włókien nerwowych [19, 20].

Dowodów doświadczalnych na istnienie połączenia, drogą okienka okrągłego, układu immunologicznego ucha wewnętrznego z immunologicznym układem ogólnoustrojowym dostarczyły obserwacje między innymi Cao i wsp. [21], Gloddeka i wsp. [22] oraz Veldmana i wsp. [23] z lat 90. XX wieku. Immunizacja struktur ucha środkowego doprowadzała bądź do pojawienia się w uchu wewnętrznym substancji identycznych do wyzwalanych w uchu środkowym (np. IL-2), bądź do uszkodzeń komórek rzęsatych ucha wewnętrznego.

WPŁYW UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO NA NARZĄD SŁUCHU I RÓWNOWAGI

Pogląd o możliwym wpływie układu immunologicznego na stan słuchu wyrazili już w latach 20. XX wieku Joannovic, Masugi i wsp. [24, 25]. W 1958 roku Lehnahrd [26] podejrzewał zależność nagłego, obustronnego ubytku słuchu z wytwarzaniem przez organizm przeciwciał skierowanych przeciwko ślimakowi. Kikuchi [27] w 1959 roku opisał tak zwany *sympathetic otitis*, sugerując wpływ

operacji chirurgicznej jednego ucha na stan słuchu ucha drugiego i proponując przyjęcie za przyczynę tej choroby czynnik autoimmunologiczny. W 1961 roku Beickert [28], a w 1964 roku Terayama i wsp. [29] przedstawili wyniki swoich doświadczalnych badań na ślimaku świnki morskiej mogących potwierdzać obecność w tym narządzie procesów autoimmunologicznych. W 1979 roku McCabe [30] jako pierwszy opisał grupę 18 chorych z obustronnym asymetrycznym niedosłuchem odbiorczym rozwijającym się w okresie tygodni bądź miesięcy, u których uzyskano poprawę słuchu po leczeniu kortykosteroidami. Zaproponował on nazwę tego schorzenia: **autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego** (AIED, *autoimmune inner ear disease, immune-mediated inner ear disease, progressive sensorineural hearing loss, rapidly progressive sensorineural hearing loss*), podał jej definicję oraz zasugerował możliwość uzyskania poprawy słuchu po jej wczesnym rozpoznaniu i rozpoczęciu właściwego leczenia. W środowisku naukowym powszechnie zaakceptowano uwagi zawarte w pracy McCabe'a, a sama praca stała się impulsem do szerszych badań nad procesami autoimmunologicznymi ucha wewnętrznego. Ze względów etycznych niemożliwe było prowadzenie tych badań na organizmie ludzkim. Stworzono jednak wiele doświadczalnych modeli zwierzęcych autoimmunologicznego uszkodzenia ślimaka [31–33], co pozwoliło na wiarygodną, w opinii Solimana [34], korelację rezultatów badań doświadczalnych z wynikami badań serologicznych uzyskanych u chorych z AIED. Oceny aktywności autoimmunologicznej chorego z niedosłuchem odbiorczym można dokonać różnymi metodami, między innymi za pomocą: testu hamowania migracji limfocytów, testu transformacji blastycznej limfocytów, testów immunoenzymatycznego ELISA bądź immunoblottingu (test Western-blot) [21, 30, 35–38].

Dotychczas w surowicy chorych z postępującym niedosłuchem odbiorczym wykryto wiele autoprzeciwciał skierowanych przeciwko różnym tkankom ucha wewnętrznego [33]. Były to zarówno białka narządowo nieswoiste o ciężarze cząsteczkowym 47, 50, 55, 62 kDa, jak i białka narządowo swoiste o ciężarze cząsteczkowym 32, 35, 58, 60 kDa [12]. Jako potencjalne autoprzeciwciała w chorobie autoimmunizacyjnej ucha wewnętrznego rozpatrywano również inne białka, takie jak: białka rodziny kolagenu (kolagen I, IV, IX), laminina, beta-tubulina, beta-tektonina, białko Po, białko Raf-1 [12, 39–42]. Jednocześnie wśród tej mnogości przeciwciał nie znaleziono ani jednego będącego specyficznym dla AIED, o niezbitym związku przyczynowo-skutkowym między pojawieniem się a rozwojem AIED [33, 43]. Za najważniejsze z nich uważano przeciwciała przeciw antygenom ucha wewnętrznego o masie 68–72 kDa [38, 44–46]. Badania Gottschlicha i wsp. [44] oraz Moscickiego i wsp. [45] wykazały kilkakrotnie wyższą, w porównaniu z grupą kontrolną, skuteczność immunosupresyjnej terapii u chorych, u których w surowicy stwierdzono obecność autoprzeciwciał przeciw antygenowi 68 kDa. W 1995 roku Billings i wsp. [47] oraz Bloch i wsp. [48] zidentyfikowali antygen 68 kDa jako białko szoku termicznego 70 (HSP-70, *heat shock protein*). Jest to białko nieswoiste narządowo występujące powszechnie w tkankach poddanych stresowi. Do niedawna uważano je za antygen docelowy reakcji autoimmunologicznej w AIED. Nair i wsp. [49] w 2004 roku poddali w wątpliwość tę opinię. Badacze ci wyizolowali z komórek podstawnych ucha wewnętrznego świnki morskiej antygen IESCA (*inner ear supporting cell antigen*), przeciw któremu wcześniej udało się im wytworzyć przeciwciała monoklonalne. Podanie tego przeciwciała wywoływało u świnki morskiej niedosłuch [49, 50]. U większości chorych z podejrzeniem AIED stwierdza się przeciwciała wiążące się z ko-

**Reakcja immunologiczna
nie zawsze musi kończyć
się upośledzeniem
sprawności działania
danego narządu**

Tabela 1

Choroby ucha o podłożu immunologicznym

Anatomiczna część ucha	Jednostka chorobowa
Ucho zewnętrzne	Zapalenie chrząstek małżowiny usznej Nawracające wielogniskowe zapalenie chrząstek
Błona bębenkowa	Tympanoskleroza
Ucho środkowe	Otoskleroza Wysiękowe zapalenie ucha środkowego Martwicze zapalenie ucha środkowego Perlak
Ucho wewnętrzne	Autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego (AIED) Choroba Ménière'a Otoskleroza Zapalenie naczyń ślimaka Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy

mórkami podstawnymi ucha wewnętrznego świnki morskiej [46]. Do analizy budowy tego antygeny Nair i wsp. [49] zaangażowali spektroskop masowy. Stwierdzili oni zbieżność budowy IESCA z budową ludzkiego białka 2 przenoszącego cholinę (CTL2, *choline transporter-like protein 2*). W 2008 roku pojawiły się pierwsze komercyjne testy diagnostyczne pozwalające wykryć metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent test*) przeciwciała przeciw IESCA. Powoli zastępują one testy Western-blot anty-HSP-70.

**CHOROBA AUTOIMMUNIZACYJNA UCHA
WEWNĘTRZNEGO — AIED**

■ Uwagi wstępne

W etiopatogenezie uszkodzeń bądź zniszczeń ucha wewnętrznego zaburzenia immunologiczne brane są każdorazowo pod uwagę, obok takich czynników, jak: zaburzenia naczyniowe (skurecz naczyń, zator, zakrzep), infekcje wirusowe czy uraz. Reakcja immunologiczna nie zawsze musi kończyć się upośledzeniem sprawności działania danego narządu, czego dowodem mogą być wyniki prowadzonej przez Woolfa i wsp. [51] ogólnoustrojowej immunizacji świnki morskiej antygenem wirusowym, która ochroniła ucho wewnętrzne przed późniejszymi infekcjami wiruso-

wymi. Odpowiedź immunologiczna ucha wewnętrznego, ze względu na wrażliwość zarówno na uszkodzenia struktur komórkowych tego narządu, jak i trudności w ich regeneracji, winna być przez ustrój precyzyjnie kontrolowana i nadzorowana. Brak tej kontroli lub rozregulowanie jej mechanizmów doprowadza do wielu schorzeń o prawdopodobnej etiologii immunologicznej, w tym zarówno chorób ucha wewnętrznego, jak i innych elementów tego narządu. Listę chorób ucha o podłożu immunologicznym sporządziła przez Yoo i wsp. [12] przedstawiono w tabeli 1.

U części chorych z AIED (15–30%) jej objawom towarzyszą zmiany charakterystyczne dla innych, ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych. Zestawienie autoimmunologicznych chorób ogólnoustrojowych, w przebiegu których może pojawić się odbiorcze uszkodzenie słuchu, zostało sporządzone przez Yoo i wsp. [12] (tab. 2).

■ Epidemiologia AIED

Częstość występowania AIED jest trudna do ustalenia. Trudność potęguje brak specyficznego dla tej choroby testu diagnostycznego. Prawdopodobnie dotyczy ona mniej niż 1% wszystkich chorych z zaburzeniami słuchu i równowagi. Częściej chorują kobiety, a po-

Tabela 2

**Ogólnoustrojowe choroby
autoimmunologiczne z możliwym
uszkodzeniem ucha wewnętrznego**

- Nawracające wielogniskowe zapalenie chrząstek
- Układowy toczeń trzewny
- Guzkowe zapalenie naczyń
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Zespół Sjögrena
- Twardzina uogólniona
- Nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*)
- Choroba Hashimoto
- Zespół Goodpastura
- Zespół Vogt-Koyanagu-Harada
- Zespół Cogana
- Choroba Behçeta
- Sarkoidoza
- Wrzodzące zapalenie jelit
- Ziarniniak Wegenera

czątkowe objawy pojawiają się między 20. a 50. rokiem życia. W materiale Hughesa i wsp. [52] obejmującym przedział wiekowy 17–42 lata kobiety stanowiły 65% wszystkich badanych chorych. U 20% spośród nich w okresie późniejszym do objawów AIED dołączały objawy ogólnoustrojowej choroby autoimmunologicznej.

■ **Obraz kliniczny AIED**

Na obraz kliniczny AIED składa się postępujący, często fluktuacyjny, obustronny niedosłuch odbiorczy rozwijający się w okresie tygodni bądź miesięcy. Szybkość rozwijania się niedosłuchu jest mniejsza niż dla *presbycusis*, a większa niż w nagłym niedosłuchu czuciowo-nerwowym. U ponad połowy chorych pojawiają się również różnie nasilone objawy przedsiolkowe, takie jak: uczucie niestabilności podłoża, ataksja, położeniowe i napadowe zawroty głowy. Zmiany chorobowe obejmują u większości chorych (79%) oboje uszu, a niedosłuch może być zarówno obustronnie symetryczny, jak i asymetryczny. Szumy uszne i uczucie pełności w uszach zgłasza 25–50% chorych. Badanie otoskopowe prawie u wszystkich chorych

wypada prawidłowo. Opisy chorych z AIED, u których stwierdza się uszkodzenie błony bębenkowej, ucha środkowego bądź porażenie nerwu twarzowego należy traktować jako kazuistyczne [3].

■ **Badania laboratoryjne w AIED**

Dotychczas nie stworzono swoistego, możliwego do klinicznego stosowania, testu dla autoimmunologicznej choroby ucha wewnętrznego. Do niedawna za taki test uważano ocenę w surowicy krwi miana przeciwciał przeciwko białku szoku termicznego HSP-70 metodą Western-blot [53]. Moscicki i wsp. [45] widzieli jego przydatność u tych chorych z AIED, u których nie stwierdza się innych ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych, wrażliwych na steroidoterapię. Badania sprzed kilku lat ujawniły jednak zarówno niską czułość testu (wypadał dodatnio jedynie u 22% chorych z AIED — Gottschlich i wsp. [44]), jak i niską swoistość (wynik dodatni uzyskiwano równie często u chorych z AIED, jak u zdrowych — Yeom i wsp. [54], Garcia i wsp. [55]). Jeszcze w 1999 roku Hirose i wsp. [53] jako najbardziej efektywny i stosunkowo tani zestaw badań przesiewowych u chorych z podejrzeniem AIED określili badanie Western-blot HSP-70 połączone z OB.

W 2008 roku do praktyki klinicznej zaczął wchodzić test oceniający w surowicy krwi, metodą ELISA, poziom przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi IE-SCA zlokalizowanemu na powierzchni komórek podstawnych narządu Cortiego świniki morskiej. Chorzy, u których takie przeciwciała stwierdzano, uzyskują po leczeniu steroidami 3-krotnie wyższą poprawę audiometryczną słuchu. Czułość i swoistość tego testu jest znacznie wyższa niż dotychczas stosowanego testu Western-blot anty-HSP-70 [56].

■ **Rozpoznanie AIED**

Rozpoznanie AIED opiera się na danych klinicznych, wykazaniu, na podstawie wyko-



**Częściej chorują kobiety,
a początkowe objawy
pojawiają się między
20. a 50. rokiem życia**



Do przeprowadzenia próby Webera używamy stroika o częstotliwości 512 Hz. Drgający stroik ustawiamy na szczycie głowy badanego. Chory z jednostronnym ubytkiem słuchu typu przewodzeniowego umiejscawia ton w chorym uchu. Chory z jednostronnym niedosłuchem odbiorczym (taki występuje w AIED) umiejscawia ton w uchu zdrowym



Leczenie AIED opiera się na podawaniu kortykosteroidów. Pozwalają one uzyskać znaczną poprawę słuchu u 60% chorych

nywanego co miesiąc badania audiometrycznego, postępującego charakteru niedosłuchu oraz dobrej wrażliwości chorego na podjęte leczenie immunosupresyjne.

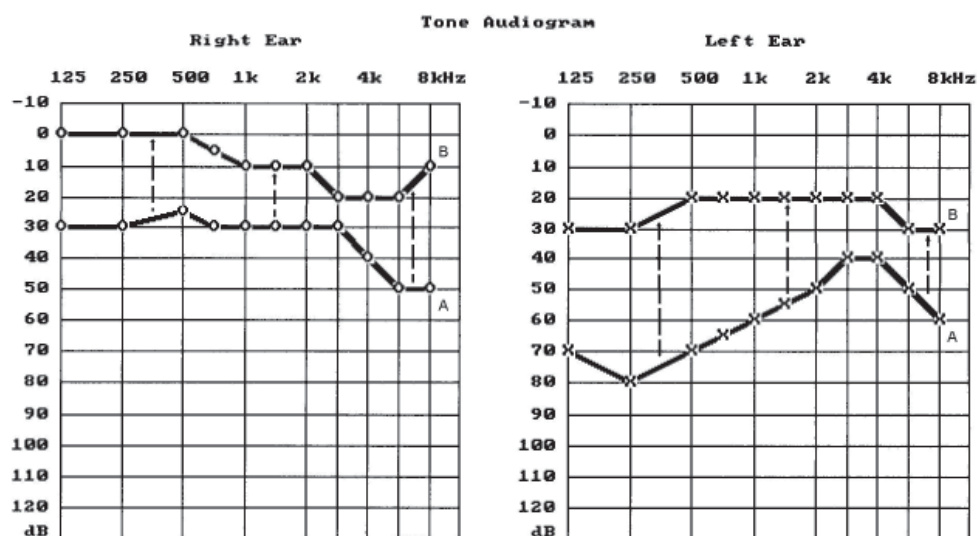
Przy stawianiu rozpoznania rekomendowana jest znajomość wyników niespecyficznych testów autoimmunologicznych, takich jak: testy mogące wskazywać na obecność ogólnoustrojowych chorób immunologicznych (OB, kompleksy immunologiczne, stężenie hormonu tyreotropowego [TSH, *thyroid stimulating hormone*], antygen HLA, czynnik reumatoidalny, autoprzeciwiaca: ANA, SMA, AMA, AGA) i testy pozwalające rozpoznać schorzenia podobne do chorób autoimmunologicznych — kiłę, HIV, chorobę Lyme'a.

■ Leczenie AIED

Leczenie AIED opiera się na podawaniu **kortykosteroidów** (prednisonu lub dexamethasonu). Pozwalają one uzyskać znaczną poprawę słuchu (o więcej niż 15 dB) u 60% chorych. Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz własnych doświadczeń klinicznych w leczeniu AIED Harris i wsp. [57] w 2003 roku zaproponowali schemat leczenia tej choroby.

W schemacie tym dawka początkowa prednisonu wynosi 60 mg i należy utrzymywać ją przez 4 tygodnie. Dawka prednisonu dla dziecka powinna wynosić 1 mg/kg mc./dobę, a terapia powinna być prowadzona tak długo jak u dorosłego. Po upływie 4 tygodni chorym, u których nie uzyskano poprawy słuchu, autorzy proponują stosunkowo szybko, w ciągu 10 dni, odstawić steroidy. Dobry wynik miesięcznej terapii steroidowej pozwala lekarzowi na wolniejsze, trwające miesiąc, zmniejszanie dawki prednisonu. Obraz krzywych audiometrycznych przed i po leczeniu steroidami u chorej z AIED oraz współistniejącą ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną (martwicze zapalenie jelit) leczonej w Katedrze i Klinice Otolaryngologii AM w Gdańsku przedstawiono na rycinie 4.

Nawrót dolegliwości związanych z AIED łączy się z ponowną steroidoterapią. Problemem są chorzy, u których nawrót dolegliwości pojawia się bezpośrednio po lub już w trakcie zmniejszania dawki steroidu. Nadzieją dla tych chorych miał być **metotrexat**, który, według Sismanisa i wsp. [58] przedłuża i utrwała wyniki leczenia AIED predniso-



Rycina 4. Pacjentka WM, lat 31, z wrzodziejącym zapaleniem jelit i autoimmunizacyjną chorobą ucha wewnętrznego. Audiometria tonalna (przewodnictwo powietrzne) obu uszu przed (A) i po leczeniu (B). Przerwane strzałki pokazują zakres poprawy słuchu po leczeniu kortykosteroidami (Encorton® 60 mg po, przez 4 tyg.)

nem. Na podstawie wielośrodkowych, randomizowanych badań Harrisa i wsp. [57] z 2003 roku wykazano jednak bezużyteczność metotrexatu w tej roli.

Brak poprawy słuchu po kortykosteroidoterapii ogólnej może nakłaniać do podjęcia próby miejscowego, doświetleniowego podania tego leku. Parnes i wsp. [59] w badaniach doświadczalnych wykazali wyższe stężenie podanych steroidów w przychłonce niż surowicy krwi. W 2000 roku. Yang i wsp. [60] opublikowali wyniki badań klinicznych nad wpływem doświetleniowego podawania różnych leków immunosupresyjnych na stan słuchu u chorych z AIED. Choć nie wykazano na ich podstawie znaczącego wpływu podawanych tą drogą leków na poziom niedosłuchu, to w wielu ośrodkach klinicznych trwają dalsze prace nad tym zagadnieniem. Być może rozwiązania problemu należy szukać w szczegółach tej terapii (sposób podania leku, jego częstość, wysokość dawki jednorazowej i całkowitej itp.).

Alternatywnym lekiem dla chorych z AIED opornych na leczenie steroidami bądź reagujących na ich odstawienie pogorszeniem słuchu jest **cyklofosfamid**. Terapia tym lekiem wiąże się jednak z możliwością wystąpienia nasilonych objawów toksycznych (zahamowanie szpiku kostnego, krwotoczne zapalenia pęcherza moczowego, zwiększona możliwość rozwoju nowotworu) oraz ryzykiem trwałej bezpłodności. Leku tego nie należy podawać dzieciom. Chorzy poinformowani o możliwości wystąpienia powikłań nie zawsze decydują się na taką terapię, wybierając możliwość poprawy słuchu drogą mniej zagrażającą życiu i zdrowiu, na przykład drogą wszczepu ślimakowego [3].

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o próbach stosowania w leczeniu AIED innych leków immunosupresyjnych, takich jak: **cyklosporyna A** czy **FK 506** [3].

W 1997 roku Luetje i wsp. [60] przedstawili rezultaty swoich kilkuletnich, trwa-

jących od 1989 roku, badań nad zastosowaniem **plazmaferezy** w leczeniu chorych z AIED. Terapia polegała na podawaniu chorym ich własnej krwi pozbawionej uprzednio antygenów, przeciwciał, kompleksów immunologicznych i innych czynników odpowiedzi immunologicznej z częstością: trzy razy w tygodniu przez 2 tygodnie, a następnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Autorzy oceniają, że można tą metodą doprowadzić do 65-procentowego zmniejszenia efektów działania autoprzeciwciał. Hughes zaleca stosowanie plazmaferezy u chorych z AIED, u których 6–8-tygodniowe podawanie właściwej dawki steroidów nie przyniosło poprawy słuchu [cyt. wg 3]. Jest to bardzo drogi sposób leczenia AIED, uważany w chwili obecnej za sposób wspomagający całość leczenia AIED.

W fazie wstępnej znajdują się badania nad zastosowaniem w terapii AIED **blokerów cytokin**, takich jak IL-1 i TNF. Wyniki pilotażowych badań nad wpływem ogólnoustrojowego podawania etanerceptu (Enbrel) — blokera TNF chorym z AIED były początkowo zachęcające [62, 63], jednakże późniejsze rezultaty wskazywały na efekt leku zbliżony do placebo [64, 65]. Pewne nadzieje można wiązać ze zmianą sposobu podawania tego leku z ogólnoustrojowego na doświetleniowy [66]. Niepokojąco zwiększa się zachorowalność na nowotwory tkanki chłonnej wśród chorych leczonych blokerami TNF. Interesująca jest próba Takasu i wsp. [67] ograniczenia stanu zapalnego ucha wewnętrznego u chorych z AIED przez dożylnie podawanie **przeciwciał przeciwko międzykomórkowej molekuule adhezyjnej ICAM-1**.

PODSUMOWANIE

Praktyczne wnioski płynące dla lekarza rodzinnego z przedstawionych powyżej informacji dotyczących AIED można zawrzeć w kilku radach:

1. Od chorego z podejrzeniem AIED należy zebrać ukierunkowany wywiad dotyczący możliwości współistnienia innych ogólnoustrojowych schorzeń autoimmunologicznych (patrz tab. 2).
2. W celu wykazania typu niedosłuchu (odbiorczy, przewodzeniowy) lekarz rodzinny powinien posiadać umiejętności wykonania prostej próby stroikowej, tak zwanej próby Webera.
3. Przesiewowymi, prostymi testami serologicznymi możliwymi do przeprowadzenia u chorego z podejrzeniem AIED są: OB i test Western-blot anty-HSP-70.
4. Podejrzenie rozpoznania AIED jest wskazaniem do możliwie szybkiego przekazania chorego do najbliższej Poradni Audiologicznej bądź Oddziału Otolaryngologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bovo R., Aimoni C., Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Oto-Laryngologica* 2006; 126: 1012–1021.
2. Gopen Q., Keithley E.M., Harris J.P. Mechanisms underlying autoimmune inner ear disease. *Drug discovery today: disease mechanisms* 2006; 3 (1): 137–142.
3. Harris J.P., Surgeon S. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. *Otarynologia* 2007; 6 (4): 163–178.
4. Ruckenstein M.J. Autoimmune inner ear disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 12: 426–430.
5. Śliwińska-Kowalska M. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. W: *Audiologia kliniczna*. Śliwińska-Kowalska M. (red.). Mediton, Łódź 2005: 271–280.
6. Śliwińska-Kowalska M. Immunologia i immunopatologia ucha wewnętrznego. W: *Śliwińska-Kowalska M. (red.). Audiologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2005: 79–84.
7. Harris J.P. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1983; 91: 17–23.
8. Lim D., Silver P. The endolymphatic duct system. A light and electron microscopic investigation. W: *Pulec J. (red.). Barany Society Meeting*. Los Angeles 1974: 390.
9. Arnold W., Alternatt H.J., Gebbers J.O. Demonstration of immunoglobulins (SIgA, IgG) in the human endolymphatic sac. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 1984; 63: 464–467.
10. Rask-Andersen H., Stahle J. Immunodefence of the inner ear? Lymphocyte — macrophage interaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1980; 89: 283–294.
11. Solares C.A. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (8): 1210–1217.
12. Yoo T.J., Yazawa Y. Immunology of cochlear and vestibular disorders. W: *Luxton L., Furman J.M., Martini A., Stephens D. (red.). Textbook of audiology medicine. Clinical aspects of hearing and balance*. Martin Dunitz Taylor & Francis Group 2003: 61–87.
13. Tomiyama S., Harris J. The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1987; 103: 182–188.
14. Mogi G., Lim D., Watanabe N. Immunologic study on the inner ear: immunoglobulin in perilymph. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108: 270–275.
15. Harris J.P., Fukuda S., Keithley E.M. Spiral modiolar vein: its importance in inner ear inflammation. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1990; 110: 357–365.
16. Stearns G.S., Keithley E.M., Harris J.P. Development of high endothelial venule-like characteristics in the spiral modiolar vein induced by viral labyrinthitis. *Laryngoscope* 1993; 103: 890–898.
17. Suzuki M., Harris J.P. Expression of intercellular adhesion molecule-1 during inner ear inflammation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995; 104: 69–75.
18. Yoo T., Tomada K., Stuart J. Type II collagen — induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann. Otorhinolaryngol.* 1983; 92: 267–271.
19. Schuknecht H. *Pathology of the ear*. Lea & Febiger, Philadelphia 1993.
20. Stone J.H., Francis H.W. Immune-mediated inner ear disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 32–47.
21. Cao M.Y., Gersdorff M., Deggouj J., Warny M., Tomasi J.P. Detection of inner ear disease autoantibodies by immunoblotting. *Mol Cell Biochem* 1995; 146 (2): 157–163.
22. Gloddek B., Arnold W. The endolymphatic sac receives antigenic information from the organ of the mucosa — associated lymphatic system. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1998; 118: 333–336.
23. Veldman J.E., Hanada T., Meeuwse P. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. A reappraisal of immune reactivity in in-

- ner ear disorders. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 1993; 113: 303–306.
24. Joannovic D. Zur Wirkung fermentative gewonner spaltungsprodukte aus Geweben und Bakterien. *Wein Klein Wochenschr* 1920; 70: 1410–1411.
25. Masugi M., Tomizuka Y. Über die spezifisch zytotoxischen Veränderungen der Niere und sehr Leber durch das spezifische Antiserum (Nephrotoxin und Hepatoxin). *Trans. Jap. Pathol.* 1931; 21: 329–341.
26. Lehnhardt E. Plotzliche horstorungen auf beiden seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. *Z. Laryngol. Chinol. Otol.* 1958; 37: 1.
27. Kikuchi M. On the „sympathetic otitis“. *Zibi Rinsyo Kyoto* 1959; 52: 600.
28. Beickert V. Zur Frage der empfindungs Schwerhörigkeit under Autoallergie. *Z. Laryngol. Rhinol.* 1961; 40: 837–842.
29. Terayama Y., Sasaki U. Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pig. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 1964; 58: 49–64.
30. McCabe B. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann. Otol.* 1979; 88: 585–589.
31. Gloddek B., Arnold W. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* 2002; 548 (supl.): 10–14.
32. Hefeneider S.H., McCoy S.L., Hausman F.A., Trune D.R. Autoimmune mouse antibodies recognize multiple antigens proposed in human immune-mediated hearing loss. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 250–256.
33. Soliman A. Immune-mediated inner ear disease. *Am. J. Otol.* 1992; 6: 575–579.
34. Soliman A. Experimental autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989; 99: 188–193.
35. Arnold W., Pfatz R., Altermatt H. Evidence of serum antibodies against inner ear tissue in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 1985; 99: 437–444.
36. Harris J., Sharp P. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 516–524.
37. Plester D., Zanetti F., Timpl R., Berg P., Klein R. Diagnostic laboratory tool for immune — mediated sensorineural hearing loss. W: Veldman J.E. (red.). *Immunobiology, histopathology and tumor immunology in otolaryngology.* Kugler Publications; Amsterdam 1988: 33–37.
38. Yoo T., Kang A., Stuart J., Tomoda K., Townes A., Dixit S. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Ménière's disease. *Science* 1982; 217: 1153–1155.
39. Cheng K.C., Lee K.M., Kwon S.S. i wsp. Proto — oncogene Raf-1 as an autoantigen in Ménière's disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2000; 109: 1093–1098.
40. Klein R., Timpl R., Zannetti F.R. i wsp. High antibody levels against mouse laminin with specificity for galactosyl-(alpha 1–3) galactose in patients with inner disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1989; 98: 537–542.
41. Passali D. Po antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 2004; 124 (10): 1145–1148.
42. Thalmann I., Thallinger G., Comegys T.H., Thalmann R. Collagen: the predominant protein of tectorial membrane. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1986; 48: 107–115.
43. Soliman A. Autoantibodies in inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 1997; 117: 501–504.
44. Gottschlich S., Billing P.B., Keithley E.M., Weisman M.H., Harris J.P. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Laryngoscope* 1995; 105: 1347–1352.
45. Moscicki R.A., San Martin J.E., Quintero C.H. i wsp. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA* 1994; 272: 611–616.
46. Disher M.J., Ramakrishnan A., Nair T.S. i wsp. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to phylogenetically conserved inner ear supporting cell antigen. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1997; 830: 253–265.
47. Billings P., Keithley E., Harris J. Evidence linking the 68 kilo Dalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995; 104: 181–188.
48. Bloch D.B., San Martin J.E., Rauch S.D., Moscicki R.A., Bloch K.J. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 121: 1167–1171.
49. Nair T.S., Kozma K.E., Hoefling N.L. i wsp. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody — induced hearing loss. *J. Neurosc.* 2004; 24: 1772–1779.
50. Nair T.S., Raphael Y., Dolan D.F. i wsp. Monoclonal antibody induced hearing loss. *Hear Res.* 1995; 83: 101–113.
51. Woolf N., Harris J., Ryan A. i wsp. Hearing loss in experimental cytomegalovirus infection of the guinea pig inner ear — prevention by systemic immunity. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1985; 94: 350–356.
52. Hughes G., Kinney S., Barna B. i wsp. Autoimmune reactivity in Ménière's disease: preliminary report. *Laryngoscope* 1983; 43: 410–417.
53. Hirose K., Wener M.H., Duckert L.G. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 1749–1754.
54. Yeom K., Gray J., Nair T.S. i wsp. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope* 2003; 113: 1770–1776.
55. Garcia B.J.R., Ramirez-Camacho R., Vargas J.A. i wsp. Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 2002; 122: 243–248.

56. Zeitoun H., Beckman J.G., Arts H.A. i wsp. Corticosteroid response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 131: 665–672.
57. Harris J.P., Weisman M.H., Derebery J.M. i wsp. Treatment of corticosteroid — responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1875–1883.
58. Sismanis A., Thomson T., Willis H.E. Methotrexate therapy for immune hearing loss: a preliminary report. *Laryngoscope* 1994; 104: 932–934.
59. Parnes L., Sun A., Freeman D. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1–17.
60. Yang G., Song H., Keithley E. i wsp. Intratympanic immunosuppressive for prevention of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Am. J. Otol.* 2000; 21: 499–504.
61. Luetje C.M., Berliner K.I. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am. J. Otol.* 1997; 18: 572–576.
62. Rahman M.U., Poe D.S., Choi H.K. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: preliminary results in pilot study. *Otol. Neurotol.* 2001; 22: 619–624.
63. Wang X., Truong T., Billings P.B. i wsp. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol. Neurotol.* 2003; 24: 52–57.
64. Cohen S., Shoup A., Weisman M.H. i wsp. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo — controlled study. *Otol. Neurotol.* 2005; 26: 903–907.
65. Matteson E.L., Choi H.K., Poe D.S. i wsp. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi — center, open — label, pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 337–342.
66. Wijk F.V., Staecker H., Keithley E. i wsp. Local perfusion of the Tumor Necrosis Factor α blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiology Neurotology* 2006; 11: 357–365.
67. Takasu T., Harris J. Reduction of inner ear inflammation by treatment with anti-ICAM-1 antibody. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997; 106: 1070–1074.