

Bölüm 25

OTOİMMUN İÇ KULAK HASTALIKLARI

Remzi TINAZLI¹

GİRİŞ

Otoimmün iç kulak hastalıkları, bağışıklık sisteminin kontrolsüz reaksiyonu sonucu ortaya çıkan, bilateral sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ile karakterize hastalıkları tanımlar(1). Sadece iç kulağın tutulduğu durumda primer, sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte görülürse sekonder terimi kullanılır.

İdiyopatik, hızlı ilerleme gösteren otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH), immün aracılı iç kulak hastalığı veya immün aracılı vestibülokoklear hastalık olarak da adlandırılabilir(2,3).

Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) tipik olarak steroid ve immünsüpresif tedaviden fayda gören, 3 ile 90 gün arasında gelişen, simetrik olmayan, bilateral, ilerleyici SNİK olarak tanımlanabilir (1). Sıklıkla vertigo, tinnitus ve kulakta dolgunluk kliniğe eşlik eder (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Primer OİKH nadir görülen bir hastalıktır. Kesin insidansı bilinmez çünkü spesifik bir tanı testi yoktur. Görülme sıklığı yılda 5000-10000' de bir olan ani sensörinöral işitme kaybından (ASNİK) daha azdır (2,3). İşitme kaybı veya baş dönmesi olan tüm hastaların %1'inden daha azını oluşturur. Çoğunlukla orta yaşlı kadınları etkiler (4). Bir başka deyişle kadınları erkeklerden daha sık etkiler ve semptomların başlangıç yaşı 20-50 arasındadır (2). OİKH'nın %15-30'u (5) multi sistemik

otoimmün hastalıkların bir bulgusu olarak görülür (6). Kogan Sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu, Susak Sendromu gibi birkaç istisna dışında, multisistemik otoimmün hastalıklarda iç kulak tutulumu nadir görülür (3).

PATOGENEZ

OİKH'nın patogenezinde hem T hücreleri hem de otoantikörler aracılığı ile iç kulak antijenlerine karşı gelişen kontrolsüz reaksiyonlar rol oynar(7). Bu immünolojik süreç koklear ve vestibüler hasara yol açar (1). Endokoklear hasar; en sık koklear vaskülit, korti organında atrofi, otik kapsülde otospongioz, endolenfatik hidrops ve spiral ganglionda dejenerasyon şeklinde gelişir (7). İmmünite ilişkili SNİK patogenezinin tam olarak anlamak güçtür. İç kulağın anatomik yapısına tanısal amaçlı ulaşımın zor olması, kandan yapılan tetkiklerin güvenilir sonuçlar vermemesi, canlı insandan histopatolojik inceleme yapılamaması (8) ve ideal bir hayvan modelinin olmayışı OİKH patogenezinin aydınlatmamızı zorlaştırmaktadır (7).

Literatürden elde ettiğimiz bilgilere göre OİKH'nın patogenezinde öncelikle endolenfatik kese tutulur. İç kulakta, özellikle endolenfatik kesede bulunan antijenler hedef olur. Bu antijenler arasında iç kulağa spesifik ekstrasellüler matriks proteini olan koklin, OİKH patogenezinde spesifik bir koklear antijen olarak rol oynar. Yapılan bir çalışmada OİKH olan bir grup hastada, kokleaya spesifik bir antikör cevabı olan anti-koklin

¹ Dr. Öğretim Üyesi. Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, remtinazli@hotmail.com

baskıladığı bilinmekle birlikte, bir çalışmada steroide dirençli hastalarda IL-1 β yolunun anormal şekilde düzenlendiği gösterildi (36). Aynı çalışmada IL-1 β antagonisti anakinra'nın steroide cevapsız monositlerde de IL-1 β seviyesini düşürdüğü görüldü. Bu, steroide yanıt vermeyen hastalar için anakinra'nın potansiyel kullanımı açısından umut vericidir. Faz I/II çalışmalarda, steroide dirençli OİKH'larının anakinra enjeksiyonuna %58 oranında cevap verdiği gösterilmiştir (37). İlaç, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon yapması (%70) dışında iyi tolere edilmiştir.

B- Hücre Antagonistleri

Ritüksimab; CD20'yi hedef alan bir B hücre inhibitörüdür. Küçük bir çalışmada ritüksimab, önemli bir yan etki yapmaksızın 7 hastanın 5'inde steroid tedavisi ile düzelmiş işitme kaybının nüksünü önlemiştir (38). Prednizolon, metotreksat, siklofosfamid, siklosporin ve adalimumaba yanıt-sız bir Kogan sendromu vakasında ise ritüksimab tedavisi ile işitmede iyileşme olmuştur (39). Şekil 2' de biyolojik ajanların çalışma mekanizmaları özetlenmiştir.

Koklear İmplant

İşitmesi düzelmeyen hastalar için koklear implantasyon mükemmel bir rehabilitasyon seçeneğidir (40). Vakaların % 50' sinde kireçlenme ve intraluminal fibrozis gelişse de sonuçlar yüz güldürücüdür. Bu seçenek özellikle immünomodüla-

tör ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen ve iki taraflı sağırılık gelişimi devam eden hastalar için önemlidir.

SONUÇ

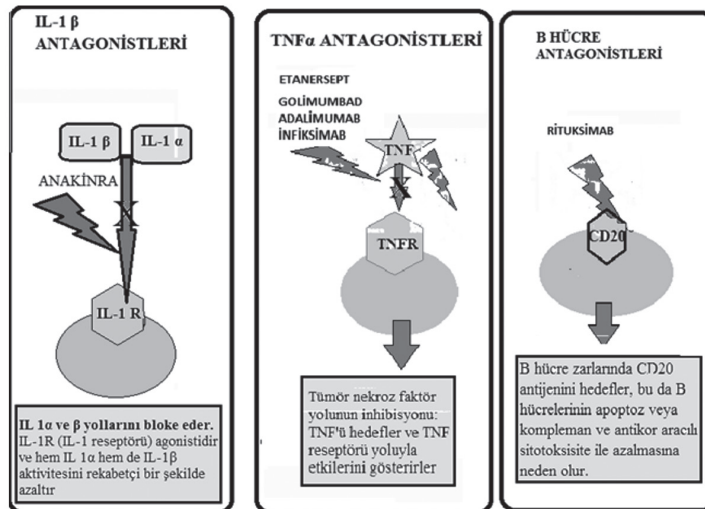
OİKH patofizyolojisi iyi anlaşılamamakla birlikte insan ve hayvan çalışmalarında otoimmün bir sürecin iç kulakta hasar yapabileceği gösterilmiştir. Etiyolojide belirsizlikler, tanıdaki zorluklar olsa da OİKH olan hastaların büyük bölümü immünsupresif tedaviye iyi cevap verirler. Çalışmaların yetersiz olmasından dolayı başlangıç tedavisi için, henüz kortikosteroid yerine başka bir tedavi önerilmemektedir. Yani halen başlangıçta ilk seçenek tedavi sistemik kortikosteroidlerdir.

Anatar kelimeler

Otoimmün, İç kulak, Sensörinöral işitme kaybı, Steroid, Otoantikor

KAYNAKÇA

1. Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2018 Mar-Dec; Volume 32: 1-5. DOI: 10.1177/2058738418808680.
2. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, et al. Autoimmun Inner Ear Disease: A Review. KBB ve BBC Dergisi 18 (1):36-42, 2010.
3. Cummings W.C. (2004). Otolarengoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. (Can Koç, Çev Ed.) (Dördüncü Basım). Ankara: Güneş Kitabevi.
4. Samy R, Shoman N. Autoimmune inner ear disease. Semin. Hear 2011;32, 299-307. Doi: 10.1055/s-0031-1291934.



ŞEKİL 2: Biyolojik ajanların etki mekanizmaları

5. Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface. *Rheumatology* 2013; 52(5): 780–789. Doi: 10.1093/rheumatology/ket009.
6. Penêda JF, Lima NB, Monteiro F, et al. Immune-Mediated Inner Ear Disease: Diagnostic and therapeutic approaches. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019 Mar - Apr;70(2):97-104. Doi: 10.1016/j.otorri.2017.08.008.
7. Vambutas A, Pathak S. AAO: Autoimmune and auto-inflammatory (disease) in otology: What is new in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2016; 1(5): 110–115. Doi: 10.1002/lio2.28
8. Goodall A.F, Siddiq M.A. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: a review. *Clin. Otolaryngol.* 2015; 40, 412–419. Doi: 10.1111/coa.12432
9. Fayyaz B, Upreti S. Autoimmune inner ear disease secondary to Hashimoto's thyroiditis: a case report. *J. Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018 Aug 23;8(4):227-229. Doi: 10.1080/20009666.2018.1503917
10. Ralli M, D'Aguzzo V, Di Stadio A. et al. Audiovestibular Symptoms in Systemic Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2018 Aug 19;2018:5798103. Doi: 10.1155/2018/5798103.
11. Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, et al. Cogan's Syndrome. Review. *Rom J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar;59(1):6-13. PMC5729811.
12. D'Aguzzo V, Ralli M, de Vincentiis M, et al. Optimal management of Cogan's syndrome: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2017 Dec 22;11:1-11. Doi: 10.2147/JMDH.S150940.
13. Street D, Sivaguru A, Sreekantam S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Pract Neurol.* 2019 Mar 19. Doi: 10.1136/practneurol-2018-002152.
14. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Mar 24;11:29. Doi: 10.1186/s13023-016-0412-4.
15. Greco A, De Virgilio A, Gallo A, et al. Susac's syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. de Vincentiis M. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):814-21. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.004.
16. Di Stadio A, Ralli M. Systemic Lupus Erythematosus and hearing disorders: Literature review and meta-analysis of clinical and temporal bone findings. *J Int Med Res.* 2017 Oct;45(5):1470-1480. Doi: 10.1177/0300060516688600.
17. Nada DW, El Khouly RM, Gadow SE, et al. The role of auditory evoked potentials and otoacoustic emissions in early detection of hearing abnormalities in Behçet's disease patients. A case control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36. PMID: 29745880
18. Tınazlı M, Granit D, Özkayalar H, et al. Kuzey Kıbrıs'tan çok genç iki Wegener olgusu. *RAED Journal*, 2015, Vol. 7 Issue 2, p53-58. 6p. Doi: 10.2399/raed.15.46320.
19. Fousekis FS, Saridi M, Albani E, et al. Ear Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *J Clin Med Res.* 2018 Aug;10(8):609-614. Doi: 10.14740/jocmr3465w.
20. Rodríguez-Valiente A, Álvarez-Montero Ó, Górriz-Gil C, et al. L-Thyroxine does not prevent immunemediated sensorineural hearing loss in autoimmune thyroid diseases. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Aug 11. Doi: 10.1016/j.otorri.2018.06.001.
21. Lobo D, Tuñón M, Villarreal I, et al. Intratympanic gadolinium magnetic resonance imaging supports the role of endolymphatic hydrops in the pathogenesis of immune-mediated inner-ear disease. *J Laryngol Otol.* 2018 Jun;132(6):554-559. Doi: 10.1017/S0022215118000749.
22. Mucientes RJ, Ortiz EL, Villarreal I, et al. Can positron emission tomography support the characterization of immune-mediated inner ear disease? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018 Sep - Oct;37(5):290-295. Doi: 10.1016/j.remnm.2018.03.003.
23. Carlomagno A, Silveira G, Rebella M, et al. The Clinician Faced With Anticochlear Antibodies: What to Do With Them?. *J Clin Rheumatol.* 2018 Apr;24(3):113-115. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000609.
24. Zhang J, Wang N, Xu A. miR 10b 3p, miR 8112 and let 7j as potential biomarkers for autoimmune inner diseases. *Mol Med Rep.* 2019 Jul;20(1):171-181. Doi: 10.3892/mmr.2019.10248.
25. Hitomi S, Jeffrey PH. Emerging options in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019 Feb; 4(1): 102–108. Doi: 10.1002/lio2.205.
26. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome—pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2014;13:351–354. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.002.
27. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, et al. Relapsing polychondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:316–333. Doi: 10.1016/j.berh.2016.08.001.
28. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2017;16:1185–1195. Doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.002.
29. Mata-Castro N, García-Chillerón R, Gavilanes-Plasencia J, et al. Analysis of audiometric relapse-free survival in patients with immune-mediated hearing loss exclusively treated with corticosteroids. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Jul - Aug;69(4):214-218. Doi: 10.1016/j.otorri.2017.08.004.
30. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30. Doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
31. Garcia-Berrolcal JR, Ibanez A, Rodriguez A, et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: A physiopathologic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:977–982. Doi: 10.1007/s00405-006-0096-9.
32. Mata-Castro N, Gavilanes-Plasencia J, Ramírez-Camacho R, et al. Azathioprine reduces the risk of audiometric relapse in immune-mediated hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Sep-Oct;69(5):260-267. Doi: 10.1016/j.otorri.2017.08.006.
33. Tank ND, Karelia BN, Vegada BN. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of safety. *J Pharmacol Pharmacother*

- 2017;8:92–105. Doi: 10.4103/jpp.JPP_155_16.
34. Svračić M, Pathak S, Goldofsky E, et al. Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:1052–1058. Doi: 10.1001/2013.jamaoto.76.
 35. Derebery MJ, Fisher LM, Voelker CC, et al. An open label study to evaluate the safety and efficacy of intratympanic golimumab therapy in patients with autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2014;35:1515–1521. Doi: 10.1097/MAO.0000000000000566.
 36. Pathak S, Goldofsky E, Vivas EX, et al. IL-1beta is overexpressed and aberrantly regulated in corticosteroid nonresponders with autoimmune inner ear disease. *J Immunol* 2011;186:1870–1879. Doi: 10.4049/jimmunol.1002275.
 37. Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest* 2014;124:4115–4122. Doi: 10.1172/JCI76503.
 38. Cohen S, Roland P, Shoup A, et al. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurotol* 2011;16:214–221. Doi: 10.1159/000320606.
 39. Orsoni JG, Lagana B, Rubino P, et al. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:18. Doi: 10.1186/1750-1172-5-18.
 40. Malik MU, Pandian V, Masood H, et al. Spectrum of immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results. *Laryngoscope* 2012;122:2557–2562. Doi: 10.1002/lary.23604.