

## OTOİMMUN İÇ KULAK HASTALIĞI

Eda TUNA YALÇINOZAN<sup>1</sup>

## Vaka Sunumu

Kırk beş yaşındaki erkek hasta sol kulakta dolgunluk, işitme kaybı, baş ağrısı, daha çok dengersizlik tarzında olan bulantı ve kusmanın eşlik etmediği baş dönmesi şikayeti ile acil servise başvurmuştur. Hastaya burada akut otitis media ön tanısı ile yaklaşık 2 haftalık antibiyoterapi ve dekonjestan tedavisi başlanmıştır. Hasta kulakta dolgunluk hissi, dengersizlik şikayetleri azalmasına rağmen işitme azlığının düzelmemesi üzerine kliniğimize başvurmuş ve yaklaşık 3 haftadır işitme azlığı şikayeti olduğu öğrenilmiştir.

## Hasta anamnezinde neler sorgulanmalıdır?

- Yakın zamanda geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu,
  - Hastada bilinen ek bir sistemik hastalık,
  - Sigara kullanımı,
  - Bilinen bir alerji öyküsü,
  - Aile öyküsü, (bilinen bir işitme kaybı özellikle)
  - Düzenli bir ilaç kullanımı,
  - Herhangi bir cerrahi işlem geçirme öyküsü,
- Hastanın semptomlarının detaylı olarak sorgusunda;
- İşitme kaybının süresi,
  - İşitme kaybının dalgalı olup olmadığı,
  - İşitme kaybının unilateral veya bilateral mi olduğu,
  - İki tarafta da mevcutsa baskın bir taraf olup olmadığı,

- Beraberinde dengersizlik, ataksi, hareket intoleransı gibi semptomların eşlik edip etmediği,
- Daha önce buna benzer bir rahatsızlık geçirdi mi? Geçirdiyse bir tedavi alıp almadığı,
- Kulak çınlaması veya dolgunluk hissi,
- Fasiyal paralizi geçirip geçirmediği,
- Eşlik eden diğer sistemik bulguların olup olmadığını öğrenmek gereklidir.

Bu vakada hastanın ilk semptom sorgusunda işitme kaybının 3 haftadır sadece sol kulağında hiç değişiklik göstermeden devam ettiği, beraberinde dengersizliğinin ve kulakta dolgunluk hissini olduğu öğrenilmiştir.

## Fizik muayene bulguları

Hastanın yapılan fizik muayenesinde,

- Vital bulguları stabildi.
- Nazofaringoskopik endoskopik incelemesi sağlam olarak gözlemlendi.

<sup>1</sup> Yrd. Doç. Dr. Eda TUNA YALÇINOZAN, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Lefkoşa / KKTC Kulak Burun Boğaz Bölümü dr.etuna@gmail.com

Metotreksat, siklofosamid, azatiyoprin gibi immunsupresif ve sitotoksik olan ajanlar alternatif ilaçlar olarak kullanılmaktadır (1,2-4). Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarla beraber etkinlikleri tartışılır hale gelmiştir. Uzun süreli kullanımlarında görülen, özellikle malignite ve miyelosupresyon gibi yan etkileri nedeniyle morbidite ve mortalite oranları yüksek oldukları için kullanımları sorgulanmaktadır (9,64).

Bir B hücre antagonisti olan Rituksimab, TNF-a antagonisti olan Etanersept ve İnfliksımab'ın sistemik ve intratimpanik tedavileri özellikle steroide cevap veren ÖİKH hasta grubunda koklear inflamasyonda inhibisyon, işitme kaybında ve nüksünde azalma sağlamaktadır (1,2-4,64,68,69).

Klinik kullanımda glukokortikoidlerin ve diğer terapötik ajanların iç kulağa lokal uygulanması yöntemi artmıştır. Lokal uygulamanın altında yatan öncül, glukokortikoidlerin ve diğer immüno-modülatör ajanların sistemik uygulamasıyla ilişkili istenmeyen yan etkilerin önlenmesidir. Klinik uygulamada, terapötik ajanlar orta kulağa intratimpanik enjeksiyonlarla iç kulağa verilmektedir. Teorik olarak, orta kulağa lokal uygulama, bu maddelerin yuvarlak pencereden iç kulağa yayılmasına izin vermektedir (64).

Plazmaferez tedavisi yan etkisi olmayan alternatif bir tedavi seçeneğidir. Amaç dolaşımdaki immunoglobulin ve immun kompleks miktarını azaltarak otoimmun reaksiyonları bir miktar kontrol altına almaya çalışmaktır. Yapılan bazı çalışmalar uzun dönemde hastaların %50'sinde stabilizasyon veya iyileşme göstermiştir (9,70).

IL-1 $\beta$  antagonisti olan Anakinra ile yapılan çalışmalarda ise plazmada IL-1 $\beta$  azalmasıyla ilişkili işitmede iyileşme gözlemlenmiştir. Yine kortikosteroid dirençli hastalar veya aktif progresyon gösteren hastalarda işitme eşiklerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (71).

İşitme kaybını tedavi etme ve tıbbi tedavinin yetersiz olduğu durumlarda SSO eşiklerinde iyileşme elde etmek için işitme cihazları önerilmiştir. Koklear implantasyon, derin ve geri dönüşümsüz SNİK'i olan ÖİKH hastaları için en etkili rehabilitasyon stratejisi olmaya devam etmektedir (9,64).

Bu vakada bahsedilen hastanın oral kortikosteroid tedavisi yaklaşık 6 ay boyunca, günlük 60 mg olarak idame ettirildi. Hastanın aylık odyolojik kontrollerinde ve 6. ayın sonunda yapılan odyogramında iki kulak saf ses ortalamaları normal eşik

düzeylerindeydi ve negatif yönde bir değişiklik göstermedi. Bunun üzerine hastanın sistemik kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi. Hastanın yaklaşık 18 aydır işitme eşikleri normal seviyede ve aktif semptomu mevcut değil.

## SONUÇ

Büyük kohort klinik çalışmaları ve koklear hastalarda yer alan hücre içi yolların moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması ÖİKH'nın etyopatogenezinin kesinleştirilebilmesinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmaların sonucunda elde edilecek olan veriler ÖİKH için mevcut olan tedavileri geliştirmeyi veya yeni farmakolojik tedavi yöntemlerini sağlamamızı mümkün kılar.

## KAYNAKLAR

1. Bovo R, Aimoni C, A. Martini. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126:(10):1012-1021
2. Vambutas A, Pathak S. AAO: Autoimmune and autoinflammatory (disease) in otology: What is new in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2016;1(5):110-115.
3. Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface. *Rheumatology* 2013;52(5):780-789.
4. Bovo R, Ciorba A, Martini A. The diagnosis of autoimmune inner ear disease: Evidence and critical pitfalls. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(1):37-40.
5. Chen YS, Emmerling O, Ilgner J, Westhofen M. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:817-821
6. Roman S, Aladio P, Paris J. Prognostic factors of sudden hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61:17-21
7. Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, et al (2018) Autoimmune inner ear disease(AIED): a diagnostic challenge. *Int J Immunopathol Pharmacol* 32:1-5
8. Berrocal JRG, Ramirez-Camacho R, Millan I, et al. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J Laryngol Otol* 2003;117:775-779
9. Andrea C, Virginia C, Chiara B, et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2018;32:1-5
10. Matsuoka AJ, Harris JP. Autoimmune inner ear disease: A retrospective review of forty-seven patients. *Audiol Neurotol*. 2013;18: 228-239.
11. Li G, You D, Ma J, et al. The role of autoimmunity in the pathogenesis of sudden sensorineural hearing loss. *Neural Plast*. 2018:June
12. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010;375:1203-1211
13. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, et al. Increased frequ-

- encies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol* 2006;177:4203–10.
14. Sutton C, Brereton C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2006;203:1685–91
  15. Brant JA, Eliades SJ, Ruckstein MJ. Systematic review of treatments for autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol*. 2015;36(10):1585–92.
  16. Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Ann NY Acad Sci*. 1997;830:203–210
  17. Natalie C. Huang, Robert T. Sataloff Autoimmune Inner Ear Disease in Children *Otology & Neurotology*. 2011;32:213-216.
  18. 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.
  19. Bloch DB, San Martin JE, Rauch SD, et al. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1167–117.
  20. Gottschlich S, Billings PB, Keithley EM, et al. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1995;105:1347-52.
  21. Shin SO, Billings PB, Keithley EM, et al. Comparison of anti-heat shock protein 70 (anti-hsp70) and anti-68-kDa inner ear protein in the sera of patients with Meniere disease. *Laryngoscope* 1997;107:222–227.
  22. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, et al. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA* 1994;272:611–661.
  23. Pham BN, Rudic M, Bouccara D, et al. Antibodies to myelin protein zero (P0) protein as markers of autoimmune inner ear diseases. *Autoimmunity*. 2007;40(3):202–207.
  24. Cadoni G, Agostino S, Manna R, et al. (2003) Clinical Associations of Serum Antiendothelial Cell Antibodies in Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope* 2003;113:797–801
  25. Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, et al. Identification of b-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol*. 2000;25:535–541.
  26. Yoo TJ, Tanaka H, Kwon SS, et al.  $\beta$ -Tubulin as an autoantigen for autoimmune inner ear disease. *Int Congr Ser*. 2003;1240:1207–1210.
  27. Gupta R, Sataloff RT. Noise induced autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:569–573.
  28. Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, et al. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J*. 2001;808–11.
  29. Berger P, Hillman M, Tabak M, et al. The Lymphocyte transformation test with type II collagen as a diagnostic tool of autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1991;101:895–899.
  30. Zavod MB, Sataloff RT, Rao VM. Frequency of Cochlear Enhancement on Magnetic Resonance Imaging in Patients With Autoimmune Sensorineural Hearing Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:969–971.
  31. Lobo D, Tuñón M, Villarreal I, Brea B, García-Berrocal JR (2018) Intratympanic gadolinium magnetic resonance imaging supports the role of endolymphatic hydrops in the pathogenesis of immunemediated inner-ear disease. *J Laryngol Otol* 132:554–559
  32. Mazlumzadeh M, Lowe VJ, Mullan BP, et al. The utility of positron emission tomography in the evaluation of autoimmune hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003;24:201–204.
  33. Das S, Bakshi SS, Seepana R. Demystifying autoimmune inner ear disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276:3267–3274
  34. Baruah P. Cochlin in autoimmune inner ear disease: Is the search for an inner ear autoantigen over?. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41:499–501
  35. McCabe B. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol*. 1979;88:585-9.
  36. Chen J, Liang J, Ou J, Cai W. Mental health in adults with sudden sensorineural hearing loss: An assessment of depressive symptoms and its correlates. *J Psychosom Res*. 2013;75:72-74.
  37. Carlsson PI, Hall M, Lind KJ, Danermark B. Quality of life, psychosocial consequences, and audiological rehabilitation after sudden sensorineural hearing loss. *Int J Audiol*. 2011;50:139-144.
  38. Zhang J, Wang N, XU A. miR-10b-3p, miR-8112 and let-7j as potential biomarkers for autoimmune inner ear diseases. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20:171-181.
  39. Wu CS, Lin HC, Chao PZ. Sudden sensorineural hearing loss: evidence from Taiwan. *Audiol Neurotol*. 2006;11:151–156
  40. Hughes G, Kinney S, Barna B, Calabrese L, Hamid M. Autoimmune reactivity in Meniere's disease: preliminary report. *Laryngoscope* 1983;43:410-7.
  41. Berrettini S, Ravecca F, Sellari-Francescini S, et al. Progressive sensorineural hearing loss in childhood. *Pediatr Neurol*. 1999;20: 130-6.
  42. Samy R, Shoman N. Autoimmune inner ear disease. *Semin. Hear*. 2011;32:299–307
  43. Ruckenstein M. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12:426–430.
  44. Chang-qiang Tan a, Wei-da Dong a, Lang Guo a, et al. Auditory function in women with autoimmune inner ear diseases and their offspring. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009;73:1702–1711
  45. Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: A review. *Clin Otolaryngol* 2015;40:412-419.
  46. Mogi G, Lim DJ, Watanabe N. Immunologic study on the inner ear. *Immunoglobulins in perilymph*. *Archives of Otolaryngology* 1982;108(5);270–275
  47. Nordström CK, Danckwardt-Lillieström N, Laurell G, et al. The human endolymphatic sac and inner ear immunity: macrophage interaction and molecular expression. *Front Immunol*. 2018;9:3181.
  48. Gopen Q, Keithley EM, Harris JP. Mechanisms underlying autoimmune inner ear disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2006;3:137-142.
  49. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, et al. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003;4:139-147.
  50. Svrakic 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.
  51. Pathak S, Hatam LJ, Bonagura V, et al. Innate immune recognition of molds and homology to the inner ear

- protein, cochlin, in patients with autoimmune inner ear disease. *J Clin Immunol* 2013;33:1204-1215.
52. Lee JM, Kim JY, Bok J, et al. Identification of evidence for autoimmune pathology of bilateral sudden sensorineural hearing loss using proteomic analysis. *Clin Immunol* 2017;183: 24-35.
  53. Lorenz RR, Solares CA, Williams P, et al. Interferon- $\gamma$  production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Neuroimmunol* 2002;130:173-178.
  54. Pathak S, Goldofsky E, Vivas EX, et al. IL-1 $\beta$  is overexpressed and aberrantly regulated in corticosteroid non-responders with autoimmune inner ear disease. *J Immunol* 2011;186(3):1870-1879.
  55. Eisner L, Vambutas A, Pathak S. The Balance of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Autoimmune Inner Ear Disease Patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2017;37:(8).
  56. Chen JQ, Papp G, Szodoray P et al. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2016;15: 1171-1180.
  57. Rudnicki A, Shivatzki S, Beyer LA, et al. MicroRNA-224 regulates Pentraxin 3, a component of the humoral arm of innate immunity, in inner ear inflammation. *Hum Mol Genet* 2014;23: 3138-3146.
  58. Garcia Berrocal J, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:989-97.
  59. Schuler O, Strupp M, Arbusow V, et al. A case of possible autoimmune bilateral vestibulopathy treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:825.
  60. Broughton S, Meyerhoff W, Cohen S. Immune-mediated inner ear disease:10-year experience. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:544-8.
  61. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1990;100:516-24.
  62. Yeom K, Gray J, Nair TS, et al. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope* 2003;113:1770-6.
  63. Trune DR, Kempton JB, Mitchell CR, et al. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear Res*.1998;116:65-70.
  64. Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, et al. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy*. 2009 ;1(3): 425-434.
  65. Cummings W.C. (2004) *Otolarengoloji Baş ve Boyun Cerrahisi* (Can Koç Çev. Ed.) (Dördüncü Basım) Ankara Güneş Kitabevi
  66. Bovo R, Ciorba A, Martini A. Vertigo and autoimmunity. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2010;267(1):13-19.
  67. Harris DA, Mikulec AA, Carls SL Autoimmune Inner Ear Disease Preliminary Case Report: Audiometric Findings Following Steroid Treatments. *American Journal of Audiology*. 2013;22:June:120-124.
  68. Cohen S, Roland P, Shooup A, et al. A pilot study of rituximab in immune mediated inner ear disease. *Audiol Neurootol*. 2011;16:214-221.
  69. Strum D, Kim S, Shim T, et al. An update on autoimmune inner ear disease: A systematic review of pharmacotherapy *Am J Otolaryngol*. 2020;41:102310
  70. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997;18(5):572-576.
  71. 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(9):4115-4122.