

# Enfermedad inmunomediada propia del oído interno

*Own immune-mediated disease of the inner ear*

*Doença própria do ouvido interno imunomediada*

Paula D. Gabaldón Massé (1); M. Belén Loyola (2); Ana Carolina Binetti (3)

## Resumen

### INTRODUCCION

Las patologías autoinmunes son muy comunes en la población general. La fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes es el desarrollo y la persistencia de procesos inflamatorios, en ausencia de un patógeno, produciendo la destrucción de los tejidos. Hay evidencia de que el oído interno y el cerebro están involucrados en la vigilancia y la acción del sistema inmune.

### METODOS

Se realiza una revisión de bases de datos (PUBMED; MEDLINE; SCIELO; OVID) y una revisión retrospectiva de historias clínicas de personas que consultaron a una división oto-neurológica.

### RESULTADOS

La media de edad de presentación de los síntomas es de 45 años, siendo la mayoría de los pacientes, mujeres. De 37 pacientes afectados, 16 presentaron patología vestibular bilateral, y 21 unilateral. Como motivo de consulta, 8 pacientes presentaron inestabilidad, 23 pacientes vértigo, 2 caídas, y 4 pacientes consultaron por síntomas vestibulares periféricos asociados a vértigo visual.

### CONCLUSION:

En la actualidad no existen criterios uniformes para diagnosticar la enfermedad inmunomediada en pacientes que presentan síntomas vestibulares.

**Palabras clave:** autoinmunidad, vestibulopatía bilateral

## ABSTRACT

### INTRODUCTION:

Autoimmune pathology is quite common in general population. The physiopathology consists in the development and maintenance of inflammatory processes underlying tissue destruction, without any special etiology. There is enough evidence, that the inner ear and the brain, are involved in the vigilance and action of the immune system.

### METHODS:

Data revision in Pubmed, Medline, Ovid, Scielo, and retrospective revision of clinical histories of

clinical histories of patients who consulted an Otoneurology ENT Division.

### RESULTS:

Media age of presentation was 45 years, being most patients, women. Of 37 affected patients, 16 showed bilateral vestibular pathology and 21 unilateral. As cause of consultation, 8 had instability, 23 vertigo, 2 falls, and 4 came to consultation because of dizziness plus visual vertigo.

### CONCLUSION:

Today, there are no specific criteria to diagnose these illnesses, when they present vestibular symptoms.

**Key words:** bilateral vestibulopathy, autoimmunity.

## Resumo:

### Introdução:

As patologias autoimunes são muito comuns na população como um todo. A fisiopatogenia das doenças autoimunes é o desenvolvimento e a persistência de processos inflamatórios em ausência de um patógeno, produzindo a destruição dos tecidos. Há evidência de que o ouvido interno e o cérebro estão envolvidos na vigilância e na ação do sistema imune.

### Métodos:

São realizadas uma revisão de base de dados (PUBMED; MEDLINE; SCIELO; OVID) e uma revisão retrospectiva de histórias clínicas de pessoas que consultaram uma divisão otoneurológica.

### Resultados:

A média de idade de apresentação de sintomas é de 45 anos, sendo a maioria dos pacientes, mulheres. De 37 pacientes afetados, 16 apresentaram patologia vestibular bilateral e 21 unilateral. Como motivo de consulta, 8 pacientes apresentaram instabilidade, 23 pacientes, vertigem, 2 pacientes, quedas e 4 pacientes consultaram por sintomas vestibulares periféricos associados a vertigem visual.

### Conclusão:

Atualmente, não existem critérios uniformes para diagnosticar a doença imunomediada em pacientes que apresentam sintomas vestibulares.

**Palavras-chaves:** autoimunidade, vestibulopatía bilateral

(1) Jefe de Residentes ORL Hospital Británico de Buenos Aires

(2) Concurrente Hospital Prof. Dr. Bernardo Houssay, Vicente López.

(3) Médica Staff ORL Hospital Británico de Buenos Aires, Directora Medica Vestibular Argentina, Prof. Adjunta ORL U.C.A.

## Introducción

El concepto del rol del sistema inmune en algunas hipoacusia idiopáticas fue introducido en el último siglo por Joannovic y Masugi [1,2]. En 1958, Lehnard sospechó que algunos casos de hipoacusia súbita bilateral podrían estar relacionados con la producción de anticuerpos anticocleares. En 1979 McCabe [3] fue el primero en escribir un estudio de corte con 18 pacientes que presentaron hipoacusia bilateral asimétricamente progresiva de semanas a meses de evolución que respondieron a la terapia con esteroides [4].

Las patologías autoinmunes son muy comunes en la población general, más del 4% de la población europea sufre de estas enfermedades [5]. En Estados Unidos se estima que 1 de cada 31 americanos las padece [6]. Se realizó la búsqueda de la epidemiología en América Latina en diversas bases de datos (Pubmed, Scielo, PMC) donde no se encontraron datos. Una proporción sustancialmente mayor de la población tiene una presentación subclínica de autoinmunidad sin desarrollar clínica de enfermedad. Hay evidencias que muestran un fuerte componente genético para el desarrollo de la enfermedad autoinmune.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes tendría una naturaleza multifactorial, con una susceptibilidad controlada por causas genéticas y factores ambientales. Entre las más comunes encontramos la esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria intestinal [5]. Estudios de asociación del genoma han revelado importantes conclusiones sobre la arquitectura genética de enfermedades autoinmunes. La arquitectura genética se refiere al número de variantes de riesgo, su frecuencia en la población (frecuencia de los alelos de riesgo) y los riesgos de enfermedad que ellos confieren [7]. Existiría entonces un factor genético predisponente que se asocia a un defecto en la regulación del sistema inmunológico en respuesta a un patógeno ambiental desconocido

La fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes se basa en el desarrollo y la persistencia de procesos inflamatorios, en ausencia de un patógeno, produciendo la destrucción de los tejidos. Hay evidencia de que el oído interno y el cerebro están involucrados en la vigilancia y la acción del sistema inmune. El oído interno tiene un sistema inmune propio con células inmunocompetentes y presencia de anticuerpos [8]. Se cree que el oído interno es un sitio inmunoprivilegiado protegido por la barrera sangre-laberinto. La Ig G, es la inmunoglobulina predominante en la perilinfa y está presente en una titulación de alrededor de 1/1000 respecto a la

presente en el suero [9]. La biopsia diagnóstica del oído interno humano no es posible, lo que representa un obstáculo mayor para estudiar el origen de los desórdenes de dicho receptor.

En base a sus características clínicas los vértigos de causa autoinmune pueden ser agrupados en tres grupos: aquellos generados por enfermedades autoinmunes propias del oído interno, patología audio-vestibular en enfermedades autoinmunes sistémicas y desordenes inmunomediados del sistema nervioso central. Cada grupo tiene diferentes patologías, como se puede ver en el Cuadro I.

Desarrollaremos este artículo en base a dicha clasificación y analizaremos en detalle las enfermedades inmunomediadas propias del oído interno.

## Enfermedades inmunomediadas propias del oído interno

### Enfermedad Autoinmune del oído interno

#### Concepto y fisiopatogenia

Son patologías infrecuentes que afectan a menos del 1% de los pacientes que padecen hipoacusia y mareos asociados. Es más común en mujeres de entre 20 y 50 años de edad, que presentan síntomas rápidamente progresivos, tales como hipoacusia neurosensorial bilateral asimétrica que evoluciona en un periodo de semanas a meses [4] junto a síntomas vestibulares asociados en hasta el 60% de los casos [10].

La patogénesis de los desordenes inmunomediados del oído interno permanece desconocida, a pesar de que autoanticuerpos, células T autoreactivas, depósitos de complejos inmunológicos y vasculitis, han sido todos sugeridos como posibles bases fisiopatogenicas [11]. Los estudios realizados incluyen gran diversidad de metodologías, presentaciones y uso de antígenos marcadores para diagnóstico, lo que dificulta aun más su interpretación.

La mayoría de los leucocitos entraría a la cóclea vía la vena espiral modiolar [12]. La inmunidad coclear innata ha sido propuesta como el gran contribuidor a la iniciación de una respuesta adaptativa inmune en la cóclea, ya que promueve la respuesta a los antígenos provocadores [13]. Una vía sugerida es a través de la regulación en más de la interleukina 1B (Beta) en los fibrocitos del ligamento espiral, que permiten el ingreso de algunos leucocitos al oído interno [11]. La infiltración y tráfico de leucocitos dentro del oído interno generaría un proceso inflamatorio, que en el más desfavorable de los casos podría finalizar en fibrosis coclear u osteogenesis. Los vasos sanguíneos del modiollo, adyacente a la rampa timpánica, son el principal sitio donde los linfocitos ingresan al oído interno en respuesta a diferentes estímulos (infección viral, trauma acústico, daño vascular). El mecanismo patogénico se produciría a través de la exposición de

las proteínas del oído interno, que actúan como antígeno e inducirían una respuesta inmune en ambos oídos [14].

La teoría de reacción cruzada, actualmente es la favorita. Las células T y los anticuerpos, en forma accidental, generarían daño del oído interno, debido a que el oído tiene antígenos que pueden confundirse con sustancias, virus o bacterias que el cuerpo quiere eliminar [15]. Otro mecanismo sería el llamado cocleolabirintitis simpática, que pudo ser reproducida en modelos animales [15]. Generalmente en infecciones virales, trauma acústico o físico, daño vascular e intervenciones quirúrgicas se produce una sensibilización de los linfocitos por exposición de proteínas del oído interno al sistema inmune por el daño ocurrido en la cóclea [16].

En la respuesta inmune secundaria se desarrolla un alto nivel de anticuerpos que puede generar un importante daño del oído interno con hipoacusia moderada o severa [17;18]. Una gran variedad de anticuerpos se han estudiado en las últimas 2 décadas [19;20;21], pero aun no se ha encontrado el anticuerpo específico que se manifieste en estas circunstancias [4].

### MANIFESTACIONES CLINICAS

La clínica característica de esta enfermedad es la presencia de hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva, fluctuante, bilateral, asimétrica que evoluciona en un periodo de semanas o meses [4]. La función vestibular puede o no verse afectada. Frecuentemente, un oído se afecta inicialmente, pero la hipoacusia bilateral se presenta en la mayoría de los pacientes (79%) con síntomas audiológicos que pueden ser simétricos o asimétricos [4]. Las hipoacusias de frecuencias agudas son más comunes cuando la vasculitis es la causa sospechada [22; 23;24].

Síntomas audiológicos y vestibulares pueden ser ipsilaterales o contralaterales simulando una enfermedad de Meniere. La enfermedad simil Meniere afecta ambos oídos simultáneamente produciendo disfunción audiovestibular asimétrica. En la enfermedad de Meniere, contrariamente, la enfermedad puede ser bilateral pero tiende a afectar un oído inicialmente [10;25;26;27].

Como síntomas vestibulares, ocurren desbalance, ataxia, intolerancia al movimiento, vértigo posicional y vértigo episódico. Entre el 25 al 50% de los pacientes también presentan acúfenos y fullness fluctuante previo al episodio.

La segunda causa más común de vértigo periférico dentro de la otorrinolaringología es la

neuronitis Vestibular [28]. Según el grupo de Martini y colaboradores, no pertenece al grupo de patologías inmunomediadas [29], pero según el grupo de Vicentis y colaboradores, dentro de la teoría de patogénesis se incluye la probable inmunomediación que se desarrollaría en el caso de ser una reacción cruzada contra la vacuna anti-influenzae [30]

### Síndrome de Meniere inmunomediado

El mecanismo de autoinmunidad es responsable de 6% de los síndromes de Meniere unilaterales y 16% de las formas de presentación bilateral. Esta hipótesis se apoya en que:

1. La hidropesía puede ser inducida experimentalmente por la inyección antígenos o anticuerpos monoclonales [30].
2. Antígenos del oído interno pueden inducir Síndrome de Meniere autoinmune en línea de cerdos [31].
3. El depósito de complejos autoinmunes circulantes produce inflamación e interfiere con la capacidad de drenaje del saco endolinfático, esto lo padecen 21 a 96% de los pacientes con síndrome de Meniere [32].
4. Anticuerpos antivirales y blastogénesis de linfocitos puede ser demostrada en personas con síndrome de Meniere [33].
5. En el sistema HLA el Loci D puede asociarse a síndrome de Meniere [34]
6. El saco endolinfático puede ser el blanco de mediadores relacionados a reacción sistémica a comida o sustancias inhaladas [35], de ahí la explicación del síndrome de Meniere como generado por posibles alergias a lácteos o gluten.
7. El tratamiento esteroideo es efectivo [36].

En estos casos los síntomas imitan a una enfermedad de Meniere (hipoacusia neurosensorial fluctuante, crisis vertiginosas incapacitantes a repetición, y fullness – acúfenos que fluctúan en relación a las crisis) y suelen afectar a ambos oídos en un mismo periodo de tiempo, pero con una evolución asimétrica. La enfermedad de Meniere, en cambio, puede volverse bilateral pero como ya se mencionó, inicialmente tiende a afectar a un oído por vez.

Las células afectadas en la cóclea de animales con hidropesía son las células ciliadas, las neuronas cocleares y el ligamento espiral. Los fibrocitos tipo I del ligamento espiral son los más severamente afectados en la cóclea. Estos fibrocitos contienen una variedad de uniones gap, enzimas y proteínas que juegan un rol crucial en el mantenimiento de la homeostasis de los fluidos cocleares. Estos fibroci-

tos podrían padecer una lesión primaria o una afección secundaria a lesiones inmunológicas, entre otras.

La hidropesía endolinfática se puede presentar en personas que presenten algún síntoma de enfermedad de Meniere, sin la manifestación completa de la misma o en personas sin síntoma alguno y ser solamente un hallazgo. A su vez puede afectar solo a la cóclea, al vestíbulo o a ambas estructuras. La hidropesía está presente en todos los pacientes en Enfermedad o síndrome de Meniere, pero su presencia puede ocurrir sin que la persona padezca dichas patologías. Entonces la hidropesía es un marcador de la enfermedad o síndrome de Meniere, pero se discute si es la responsable de generar sus síntomas [37].

Se realizó un trabajo de F. Monzani y colaboradores donde se evaluó la asociación entre autoinmunidad tiroidea y síndrome de Meniere. Todos los participantes fueron sometidos a estudios cocleovestibulares y análisis de TSH, T3 libre, T4, receptor anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa en sangre. El 38% de los pacientes con síndrome de Meniere presentó niveles significativos de estos anticuerpos en sangre. Esto ha demostrado una significativa asociación entre el síndrome y las tiroiditis autoinmunes [38]. Por lo que se recomienda descartar tiroiditis inmunomediada en personas con Meniere bilateral.

### **Hidropesía endolinfática tardía**

La hidropesía endolinfática tardía se caracteriza por el desarrollo de síntomas de hidropesía ipsi o contralaterales a una hipoacusia neurosensorial profunda de larga evolución en un oído [29], tiempo después de que ocurra la hipoacusia inicial. En general la hipoacusia unilateral profunda previa, ocurrió en la infancia, y el tiempo ocurre el inicio de los síntomas tardíos de hidropesía. Los niños que padecieron una hipoacusia profunda unilateral tienen un riesgo de 30% de desarrollar una hidropesía tardía en su vida y este riesgo es de un 15% en los primeros 15 años siguientes a la lesión [39]. La hidropesía endolinfática tardía también puede ocurrir en hipoacusias congénitas [40].

Existen dos variantes de hidropesía tardía: la ipsilateral, en la cual los pacientes experimentan el inicio de vértigo episódico del oído sordo y la contralateral, que tiene hipoacusia fluctuante del oído opuesto y/o vértigo episódico generado en el oído opuesto, que antes tenía audición normal. Es más frecuente la incidencia del tipo homolateral y el tipo contralateral es más común en personas de mayor edad [29]. Hay evidencias de que la variante contra-

lateral es más común en personas de mayor edad [29]. Hay evidencias de que la variante contralateral tendría un origen autoinmune.

El diagnóstico es más complejo porque no tienen hipoacusia neurosensorial fluctuante, solamente síntomas vestibulares fluctuantes asociados y a veces fullness. La presencia de anacusia original en el oído afectado tampoco permite la realización de estudios complementarios como la electrococleografía, por lo que el diagnóstico, cuando la afección es homolateral al oído anacusico, se basa en la evaluación clínica y de estudios funcionales laberínticos.

### **Vestibulopatía autoinmune bilateral**

En los pacientes con falla vestibular bilateral idiopática preponderan la oscilopsia e inestabilidad, con o sin síntomas audiológicos asociados. [41;42]. La queja más frecuente es oscilopsia durante los movimientos cefálicos e inestabilidad, fundamentalmente al marchar a oscuras. Los diagnósticos diferenciales se realizan con vestibulopatía bilateral por ototoxicidad, por meningitis o por enfermedad de Meniere. Así como también por atrofia multisistémica, neurofibromatosis tipo 1 y ataxias hereditarias. El síndrome de CANVAS es una combinación de arreflexia Vestibular bilateral, con neuropatías periféricas asociadas [43], que produce un cuadro similar, pero de peor evolución.

El diagnóstico clínico se hace con el resultado de tres tests clínicos al lado de la cama del enfermo: Test de impulso cefálico positivo bilateral (HIT, head impulse test) [44].

Disminución en la agudeza visual dinámica durante la agitación cefálica (DVA, dynamic visual acuity) [45].

Test de Romberg positivo sobre un foam [46].

Con esos tres tests la lesión bilateral Vestibular severa puede quedar establecida al lado de la cama del enfermo. Diferentes son las lesiones bilaterales moderadas, que siguen siendo un desafío diagnóstico y requerirán de estudios complementarios para reconocerlas. En casos de lesiones bilaterales moderadas, el paciente puede presentar oscilopsia con movimientos de la cabeza en algunos planos, lateropulsión y mareos. En estudios en el suero de estos pacientes, la mayoría presentó anticuerpos contra el tejido ampular y los canales semicirculares [47].

### **ESTUDIOS DE LABORATORIO COMPLEMENTARIOS**

Generalmente el diagnóstico de enfermedad autoinmune propia del oído interno se basa en criterios clínicos y en la respuesta al tratamiento con esteroides, aunque algunos pacientes presentan una recuperación espontánea. Se debe excluir ototoxicidad y enfermedad sistémica. No existe un test diagnóstico en sangre específico para estas patologías, pero para la práctica clínica es indispensable solici-

tar eritrosedimentación, PCR, y valores de complemento.

La actividad autoinmune en pacientes con hipoacusia idiopática puede ser evaluada mediante test de inhibición de migración [25], ELISA [48;49], test de transformación linfocítica [50;51], inmunofluorescencia por microscopia [49;51] y test inmunoblotting [19;52]. Con esos estudios una amplia variedad de anticuerpos del oído interno pueden ser detectados, pero como no son específicos del oído, puede resultar dificultosa su asociación [53].

Como estudios para búsqueda de otras enfermedades que podrían tener manifestaciones inmuno-mediadas en el oído, se deberían solicitar a estos pacientes: FTA abs y VDRL, marcación de HIV (asociada a neuropatía audiológica), y estudios para descartar enfermedades autoinmunes prevalentes tales como Ac antitiroglobulina, antiperoxidasa, anticuerpos anti endomisio, antigliadina, Factor reumatoideo, ANCA C y P, F.A.N. y estudios de diabetes. Esto además de realizar un examen físico completo y evaluación de antecedentes clínicos relacionables.

Recientemente una proteína 30kDa se ha reportado como el objetivo de los anticuerpos en personas con enfermedad autoinmune del oído interno. Esta proteína ha sido identificada como el principal componente estructural de la mielina del sistema nervioso periférico, llamada mielina P0 o Pzero [54]. La mielina P0 es una glicoproteína que pertenece a la familia de moléculas de adhesión celular, compuesta por un dominio intracelular, uno transmembrana y uno extracelular. En el oído interno se la ha reconocido en el órgano de Corti, en el ganglio espiral y en la parte del nervio auditivo que corre en el modiollo. La marcación de anticuerpos contra la proteína mielínica 0 (P0) podría ser un valido distintivo de falla vestibular bilateral inmuno-mediada. También P0 puede estar asociado enfermedad de Meniere bilateral e hipoacusia súbita bilateral y se los ha encontrado positivos en personas con sme. De Guillain-Barré y neuropatías periféricas [11]. El gen de la proteína P0 se encuentra en el cromosoma 1 q21-23, a la fecha, más de 90 mutaciones en este gen son conocidas y causan neuropatías periféricas, siendo la enfermedad de Charcot. Marie- Tooth el desorden hereditario más común del sistema nervioso periférico. Existe considerable controversia sobre su posible uso y sus limitaciones actualmente, la presencia de anticuerpos para P0 solamente, no sería determinante de una posible lesión Vestibular o auditiva asociada secundaria, sin embargo debe ser tenida en cuenta, ya que podría determinar diagnósticos asociados a

situaciones clínicas específicas, en el futuro.

Autoanticuerpos contra una proteína del específica del oído interno, cochlin, son identificados en pacientes con enfermedad autoinmune del oído interno. La estructura antigénica sugiere corresponder a proteína 2 transportadora de colina (68-72 kDa). En un estudio de investigación en suero de 2 pacientes con hipofunción vestibular idiopática bilateral, ambos pacientes mostraron anticuerpos específicos del oído contra proteínas migrantes de 188, 49 y 17 kDa. El suero ELISA para autoanticuerpos de Hsp 70 tiene sensibilidad de 84% y una especificidad de 93% y es el más utilizado en nuestro medio [11].

### TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS PROPIAS DEL OIDO INTERNO

El tratamiento es de urgencia. Si la inflamación del oído interno no es tratada inmediatamente esto produce un daño severo e irreversible en 3 meses. Los tratamientos se basan en la búsqueda de la inmunomodulación. La mayor aplicación terapéutica de los glucocorticoides es por sus efectos inmunosupresivos y antiinflamatorios. Si bien no existe un tratamiento esteroideo estandarizado, muchos recomiendan el uso prednisona 1 mg/kg/día por 4 semanas en tapering y posteriormente manteniendo dosis de 10-20 mg /día por varios días [4]. Los autores de este artículo utilizan como primera opción y cuando no hay contraindicaciones, el tratamiento descripto. Lamentablemente, la aplicación terapéutica de glucocorticoides para los desordenes del oído interno es pobremente comprendida y no se puede tener un valor predictivo de la posible respuesta o no a los tratamientos indicados. Son, sin embargo, el principal tratamiento para una gran variedad de desordenes de audición y vestibulares originados en el oído interno. Cortos periodos de tratamiento o periodos largos de tratamiento a bajas dosis pueden ser ineficaces o incrementar el riesgo de recaída [4]. Los esteroides se encuentran contraindicados en personas con úlcera péptica, diabetes, glaucoma, hipertensión e historia de tuberculosis. En estos casos se pueden utilizar corticoides transimpánicos, los que pueden ser muy útiles en el tratamiento. Recientes estudios han mostrado que los glucocorticoides tienen multiimpacto en los procesos celulares y moleculares de oídos normales, impresionando que su mecanismo de acción es mucho más amplio que lo que se sospechaba previamente.

No todos los pacientes responden a la terapia

corticoidea, pero de la misma manera, el paciente puede mostrar aumento de los umbrales auditivos, de la discriminación, o de ambos [4]. Interesantemente, sin embargo, posterior al tratamiento con esteroides se puede ver que estos pacientes recobran completamente la función vestibular, y que ello se correlaciona con la desaparición de los anticuerpos en suero contra el tejido vestibular [11]. En los casos en que los pacientes no responden a esteroides, una terapia citotóxica, con metotrexate o ciclofosfamida, puede ser usada por largo tiempo [4]. Estos agentes se asocian con alta toxicidad y efectos adversos: mielosupresión, cistitis hemorrágica, infertilidad y alto riesgo de malignización. Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente ha demostrado que el metotrexate no es más efectivo que el placebo en la hipoacusia que progresa comparado con el tratamiento con prednisona [4]. Cuando se realiza tratamiento con drogas citotóxicas se recomienda realizar un seguimiento con reumatólogo, inmunólogo y hematólogo. Y es necesaria, una interconsulta con oftalmología y neurología las cuales son útiles también para descartar enfermedad sistémica.

### **Enfermedades inmunomediadas propias de oído interno: resultados en nuestra población**

Se consultaron un total de 1743 historias clínicas que presentaban trastornos vestibulares, auditivos o mixtos y que habían sido evaluados en el periodo comprendido entre el 1 de junio del 2013 hasta 23 de diciembre del 2014, en el Hospital Británico de Buenos Aires y Centro Vestibular Argentina. De ellos, se excluyeron los pacientes que solo tenían síntomas auditivos (n:537). De los 1190 pacientes restantes, 37 presentaban enfermedad inmunomediada asociada.

Este grupo de 37 personas tiene una edad entre 7 y 83 años. La media de edad de presentación de los síntomas es de 45 años, siendo 24 de ellos mujeres. Nueve pacientes refirieron antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, 27 casos sin antecedentes familiares de enfermedad autoinmune conocidos y en 1 caso se desconoce esta información. De estos pacientes 16 presentaron patología bilateral, y 21 unilateral.

Como motivo de consulta, 8 pacientes presentaron inestabilidad, 23 pacientes vértigo, 2 caídas, y 4 pacientes consultaron por síntomas vestibulares periféricos asociados a vértigo visual. De ellos, 4 presentaban acúfenos asociados a mareos, 16 presentaban hipoacusia asociada a inestabilidad/mareo. De ellos, 26 pacientes consultaron con diagnóstico previo de patología autoinmune, y 11 fueron diagnosticados con algún tipo de presentación autoinmune en el

servicio de Otorrinolaringología. Para ello, en los pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad autoinmune, se solicitaron marcadores serológicos de enfermedad autoinmune con resultados positivos en estos 11 casos.

De los pacientes con trastornos vestibulares que se encuentran asociados a enfermedad inmunomediada, el 46% presentó hidropesía sin síndrome de Meniere, y el 8% síndrome de Meniere. De los 37 pacientes, 17 pacientes tenían alteraciones electrocoelográficas, 3 bilaterales y el resto unilateral.

Los pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad autoinmune tenían asociadas en Tiroiditis de Hashimoto, Esclerodermia, Artritis Reumatoide, Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, Síndrome Antifosfolípido, Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo I, Enfermedad Celíaca, Policondritis Recidivante, Psoriasis, Espondilitis anquilosada y Esclerosis Múltiple. De estas asociaciones, algunos pacientes presentaron más de una enfermedad autoinmune asociada (n:5).

En cuanto al tratamiento recibido encontramos que la mayoría de pacientes recibió betahistina (n: 19) para controlar sus síntomas vestibulares, solo o combinado con otros medicamentos (inmunomoduladores, antidepresivos, estabilizadores de membrana), y tratamiento adyuvante con Rehabilitación Vestibular (n:15). También observamos el uso de inmunomoduladores (n:12) solos o combinados.

### **DISCUSION**

Del estudio realizado en nuestra población pudimos observar que del total de las consultas oto-nerológicas, un 68% eran por trastornos del equilibrio con o sin síntomas audiológicos asociados, y de estos el 3% estaban en relación a alguna enfermedad inmunomediada.

La mayoría de los pacientes con disfunción vestibular asociada a patología autoinmune son de sexo femenino correspondiendo a un 65%, con una edad media de presentación de 45 años. Presentando el 24% de ellos antecedente familiar de enfermedad autoinmune. La función vestibular de estos pacientes, se encontró afectada en forma bilateral en un 43% de los casos. En el 2008 se realiza un estudio poblacional en EEUU donde se observó que 28 de cada 100 000 Norteamericanos Adultos presentan hipofunción vestibular bilateral. Por lo que en esta muestra, se observa un aumento de la prevalencia de hipofunción vestibular bilateral en pacientes con respecto al observado en la población general.

Las enfermedades autoinmunes que más frecuentemente se encuentran asociadas a trastornos vestibulares son la Enfermedad de Hashimoto, la esclerodermia, la artritis reumatoidea y el Sme de Vogt-Koyanagi-Harada.

Dentro de los tratamientos recibidos por nuestra población, la betahistina sola o combinada con otros fármacos se indicó en un 51% de los pacientes, seguido por rehabilitación vestibular en un 41%, y por último, los inmunomoduladores que se utilizaron en un 32% de los pacientes.

De esta población surge que, ante la presencia de hipoacusia neurosensorial autoinmune fluctuante, debe sospecharse enfermedad inmunomediada del oído interno. Si el fallo es Vestibular bilateral fluctuante, el diagnóstico suele ser más dificultoso. En caso de lesiones vestibulares bilaterales moderadas, se requiere aparatología especial para el estudio apropiado de los pacientes. Por ejemplo, una paciente que se presentó con mareo crónico y fluctuante, tenía fallo sacular bilateral, el cual solo puede ser diagnosticado por medio del estudio VEMP cervical, sabemos que es un estudio al que solo se puede acceder en algunos centros en la ciudad de Buenos Aires. La clínica del paciente podría implicar un fallo como este, padecía mareos crónicos fluctuantes, sensación de inseguridad al estar de pie, o de balanceo subjetivo, pero no tenía signos clínicos claros que demuestren la presencia del fallo bilateral del nervio Vestibular inferior, por lo que sin los estudios, no se hubiese podido completar el diagnóstico. Cabe remarcar entonces, que para hacer estos diagnósticos, se debe poder evaluar correctamente al paciente, pero además se debe poder acceder a realizar los estudios diagnósticos que demuestran la presencia de estos fallos vestibulares parciales. Inclusive asociaciones de fallos en un canal semicircular (demostrado por VHIT) y del sáculo contralateral, o del utrículo unilateral (demostrado por medio de VEMPo o de estudio de verticalidad y horizontalidad subjetivas) y de un canal semicircular contralateral pueden ocurrir, entonces el diagnóstico es cada vez más complejo, o al menos requiere de más aparatología.

## CONCLUSION

En la actualidad no existen criterios uniformes para diagnosticar la enfermedad inmunomediada en pacientes que presentan síntomas vestibulares. Los criterios diagnósticos individuales no son específicos, pero cuando son utilizados en combinación y asociados a la evaluación clínica, permiten llegar al diagnóstico.

Es importante recordar, que en personas con hipofunción vestibular bilateral con o sin otros síntomas asociados, mujeres en edad fértil, con antecedentes familiares de autoinmunidad y mala respuesta a los tratamientos convencionales de hipofunción vestibular, se debe sospechar esta

patología, al igual que en personas jóvenes con síntomas vestibulares de origen desconocido que responden al tratamiento esteroideo.

El uso de medicación inmunomoduladora tal como corticoides continua siendo el gold standard para el tratamiento inicial, el cual debe ser instaurado rápidamente.

El trabajo interdisciplinario es la base de un resultado diagnóstico y terapéutico apropiado.

## Bibliografía

1. Joannovic D. Zur Wirkung fermentativ gewonnener Spaltungsprodukte aus Geweben und Bakterien. *Wein Klin Wochenschr* 1920; 70: 1410 -1.
2. Masugi M, Tomizuka Y. ber die spezifisch zytotoxischen Veränderungen der Niere und sehr Leber durch das spezifische Aniserum (Nephrotoxin und Hepatoxin). *Trans Jap Pathol* 1931; 21: 329- 41.
3. McCabe B. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1979;88:1585\_9.
4. *Acta Oto-Laryngologica, Immune-mediated inner ear disease* R. BOVO, C. AIMONI, & A. MARTINI, Ferrara, Italy, 2006; 126: 1012\_1021.
5. Vyse and Todd 1996; Cooper et al. 2009; Eaton et al. 2010.
6. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Sep;84(3):223-43. *Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States.* Jacobson DL1, Gange SJ, Rose NR, Graham NM)
7. *The Immunogenetic Architecture of Autoimmune Disease* An Goris land Adrian Liston. 2012
8. Harris J, Ryan A. *Immunobiology of the inner ear.* *Am J Otolaryngol* 1984;5:418\_25.
9. Mogi G, Lim D, Watanabe N. *Immunologic study on the inner ear. Immunoglobulins in perilymph.* *Arch Otol* 1982; 108:270-275.
10. Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, et al. *Clinical diagnosis of immune inner ear disease.* *Laryngoscope* 1988; 98:251-253.
11. *Immune-mediated inner-ear disorders in neuro-otology* Charlotte A°grup and Linda M. Luxon\_ 2006 Lippincott Williams & Wilkins 1350-7540
12. Stearns GS, Keithley EM, Harris JP. *Development of high endothelial venulelike characteristics in the spiral modiolar vein induced by viral labyrinthitis.* *Laryngoscope* 1993; 103:890-898.
13. Hashimoto S, Billings P, Harris JP, et al. *Innate immunity contributes to cochlear adaptive immune responses.* *Audiol Neurootol* 2005; 10:35-43. *This article suggests involvement of the innate immune system in the establishment of an inner ear immune response. An interesting experimental study.*
14. Ten Cate WJ, Bachor E. *Autoimmune-mediated sympathetic hearing loss: a case report.* *Otol Neurotol* 2005; 26:161-165.
15. Gloddek B, Arnold W. *Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease.* *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(548):10\_14.
16. Riente L, Bongiorni F, Nacci A, et al. *Antibodies to inner ear antigens in Meniere's disease.* *Clin Exp Immunol* 2004; 135:159-163.

17. Woolf N, Harris J. Cochlear pathophysiology associated with inner ear immune responses. *Acta Otolaryngol (Stockh)*1986;/102:/353\_64.
18. Ma C, Billings P, Harris J, Keithley E. Characterization of an experimental induced inner ear immune response. *Laryngoscope* 2000;/110:/451\_6.
19. Harris J, Sharp P. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*1990;/100:/516\_24.
20. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA* 1994;/272:/611\_61.
21. Disher MJ, Ramakrishnan A, Nair TS, Miller JM, Telian SA, Arts HA, et al. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to a phylogenetically conserved inner-ear-supporting cell antigen. *Ann N Y Acad Sci* 1997;/830:/253\_65.
22. Kastanioudakis I, Ziavra N, Politi EN, et al. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:522–525.
23. Erdinc, AK, Harputluoglu U, Oghan F, Baykal B. Behcet's disease and hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31:29–33
24. Baumann A, Helbling A, Oertle S, et al. Cogan's syndrome: clinical evolution of deafness and vertigo in three patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:45–49.
25. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88:585–590.
26. Schüller O, Strupp M, Arbusow V, Brandt T. A case of possible autoimmune bilateral vestibulopathy treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2003; 74:825.
27. Kanzaki J. Diagnostic criteria for acute profound deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1994; 514:7–8.
28. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Immunology Research* Volume 2014, Article ID 459048, 8 pages. *Is Vestibular Neuritis an Immune Related Vestibular Neuropathy Inducing Vertigo*. A. Greco, G. F. Macri, A. Gallo, M. Fusconi, A. De Virgilio, G. Pagliuca, C. Marinelli, and M. de Vincentiis
29. Vertigo and autoimmunity Roberto Bovo · Andrea Ciorba · Alessandro Martini *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2010) 267:13–19
30. Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R (1983) Type II collagen induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 7:65–67
31. Yoo TJ (1984) Etiopathogenesis of Meniere's disease: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113:6–12
32. Brookes G (1986) Circulating immune complexes in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:536–540
33. Yoo T, Xianxi G, Sener O et al (2001) Presence of autoantibodies in the sera of Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*110:425–429
34. Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D, Festenstein H (1986) HLA antigens in the pathogenesis of Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 100(1):21–24
35. Wackym PA, Friberg U, Linthicum FH Jr, Bagger-Sjöbäck D, Bui HT, Hofman F, Rask-Andersen H (1987) Human endolymphatic sac: morphologic evidence of immunologic function. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:276–281
36. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K (2008) Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Am J Otolaryngol* 29:88–93
37. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Oct;43(5):1059–80. doi: 0.1016/j.otc.2010.06.001. Magnetic resonance imaging of the inner ear in Meniere's disease. Pyykkö I1, Zou J, Poe D, Nakashima T, Naganawa S.
38. B. Fattori, A Nacci, A Dandano, F Morzani. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008; 152:28-32.
39. Kamei T (2004) Delayed endolymphatic hydrops as a clinical entity. *Int Tinnitus J* 10:137–143
40. Fina M, Skinner M, Goebel JA, Piccirillo JE, Neely JG, Black O (2003) Vestibular dysfunction after cochlear implantation. *Otol Neurotol* 24:234–242
41. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, et al. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol* 1998; 245:314–321.
42. Clinical diagnosis of bilateral vestibular loss: three simple bedside tests. P. Weber. *Therapeutic advances in neurological disorders*13:6:1:41-45
43. Aw, S., Haslwanter, T., Halmagyi, G, Curthoys, I., Yavor, R. and Todd, M (1996) Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotation. *Neurophysiol* 76:4009-4020
44. Chamber, B., Mai, M and Barber, H (1985) Bilateral vestibular loss, oscillopsia, and the cervicoocular reflex. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:403-407
45. Crawford, J (1952) Living without a balancing mechanism. *N Engl J Med* 246:458-460.
46. Dandy, W. (1941) The surgical treatment of Meniere's disease. *Surg Gynecol Obstet* 72:421-425
47. Arbusow V, Strupp M, Dieterich M, et al. Serum antibodies against membranous labyrinth in patients with "idiopathic" bilateral vestibulopathy. *Neurology* 1998; 245:132–136.
48. Yoo T, Kang A, Stuart J, Tomoda K, Townes A, Dixit S. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. *Science* 1982;/217:/1153\_5.
49. Plester D, Zanetti F, Timpl R, Berg P, Klein R. Diagnostic laboratory tool for immune-mediated sensorineural hearing loss. In: Veldman JE, editor. *Immunobiology, histophysiology and tumor immunology in otolaryngology*. Amsterdam Kugler Publications; 1988. p. 33\_7.
50. Hughes G, Kinney S, Barna B, Calabrese L, Hamid M. Autoimmune reactivity in Meniere's disease: preliminary report. *Laryngoscope* 1983;/43:/410\_7.
51. Arnold W, Pfatz R, Altermatt H. Evidence of serum antibodies against inner ear tissue in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorder. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 985;/99:/437\_44.
52. Cao M, Gersdorff M, Deggouj N, Warny M, Tomasi J. Detection of inner ear disease autoantibodies by immunoblotting. *Mol Cell Biochem* 1995;/24:/146:/157\_63.
53. Soliman A. Autoantibodies in inner ear disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;/117:/501\_4.
54. Antibodies to myelin protein zero (P0) protein as markers of auto-immune inner ear diseases Bach-Nga Pham, Bach-Nga Pham, Milan Rudic, Bach-Nga Pham, Milan Rudic, Didier Bouccara, Olivier Sterkers, Nadia Belmatoug, Jean-Pierre Bébéar, Vincent Couloigner, Bernard Frayssé, André Gentine, Eugène Ionescu, Alain Robier, Jean-Pierre Sauvage, Eric Truy, Thierry Van Den Abbeele, Evelyn Ferrary; *Autoimmunity*, May 2007; 40 (3): 202- 207.

**Cuadro I.** Clasificación de las enfermedades inmunomediadas que afectan al sistema del equilibrio

**\*Enfermedades inmunomediadas propias del oído interno:**

- Enfermedad autoinmune del oído interno
- Síndrome de Meniere inmunomediado
- Hidrops endolinfático tardío
- Vestibulopatía autoinmune bilateral

**\*Patología audiovestibular asociada a enfermedad autoinmune sistémica:**

- Síndrome de Cogan
- Síndrome de Behçet
- Síndrome de Vogt – Koyanagi- Harada

**-Desórdenes inmunomediados del sistema nervioso central:**

- Esclerosis múltiple
- Encefalitis autoinmune
- Vasculitis (sistémica, primaria del SNC, Sme. De Susac SICRET)
- Encefalomielitis paraneoplásica
- Hipertrofia de paquimeninges crónica autoinmune