

**MANLAB®**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

# Enfermedad autoimmune del oído interno

 12 min.

La enfermedad autoimmune del oído interno es una entidad clínica bien establecida, cuya etiopatogenia y fisiopatología no están aún aclaradas. Puede presentarse con los síntomas de las enfermedades del oído interno como son hipoacusia, acúfeno y síntomas vestibulares. En el siguiente trabajo la sección de Virología y Autoinmunidad del labo-

ratorio MANLAB nos cuenta sobre la patogenia, el tratamiento y la importancia de un diagnóstico más eficiente y rápido de esta enfermedad.



Cárdenas Víctor.- Dr. en Bioquímica  
Área Inmunología – Manlab Diagnóstico  
Bioquímico y Genómico  
e-mail: victor.cardenas@manlab.com.ar



## Introducción

La enfermedad autoimmune del oído interno (EAOI) es una forma de hipoacusia neurosensorial cuya patogénesis no es aún suficientemente comprendida. Causa con frecuencia pérdida auditiva progresiva, bilateral y asimétrica (12). Al comprobarse que es la única forma de hipoacusia neurosensorial conocida potencialmente reversible por tratamiento con

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:  
Su interés y nuestro compromiso

Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)  
o escribanos a: [vacutainer@bd.com](mailto:vacutainer@bd.com)



inmunosupresores, se generó mucho interés en torno a esclarecer el mecanismo básico por el que causa daño irreversible al oído interno.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes experimentan un progresivo deterioro de la función auditiva en el término de semanas a meses, que afecta ambos oídos si bien al principio puede aparentar ser una pérdida unilateral. Los resultados de la audiometría ayudan a confirmar la asimetría y bilateralidad de la hipoacusia.

Los pacientes afectados por EAOI presentan no solo pérdida auditiva sino también una serie de síntomas vestibulares (ataxia, vértigo, intolerancia al movimiento, pérdida del equilibrio) que les exige orientarse en el espacio con una reducción significativa de la percepción del ambiente. La audición puede fluctuar durante las fases agudas de la enfermedad y presentarse acúfeno bilateral de tono e intensidad variables. (24) La cronología de la hipoacusia es otro aspecto característico, presentado un desarrollo rápido que va de semanas a meses. Estos síntomas otológicos de la EAOI pueden tener lugar ya sea en el seno de una enfermedad autoinmune sistémica o no, en cuyo caso se habla de enfermedad autoinmune del oído interno *primaria*.

En 1958 Lenhardt planteó la hipótesis de que las pérdidas auditivas neurosensoriales observadas en algunos pacientes podrían estar causadas por la presencia de anticuerpos con especificidad por estructuras del oído interno, esto es, anticuerpos anti-cocleares. (17) En 1979, Mc Cabe efectuó un reporte en el que describe una cohorte de 18 pacientes con deficiencias vestibulares e hipoacusia neurosensorial con una evolución agresiva de unas semanas a pocos meses, respondedora a tratamiento inmunosupresor. Este último factor lo condujo a plantear la posibilidad de que el nuevo síndrome tuviera una base autoinmune. De esta manera, incluyó en su clasificación a la enfermedad de Meniere, la pérdida auditiva neurosensorial súbita y la sordera súbita. (20) En 1990 Harris & Sharp detectaron un autoanticuerpo con especificidad de unión por un antígeno de 68 kDa, presuntamente la proteína HSP70. (3) Este anticuerpo, detectado en el 35% de los pacientes estudiados, dio lugar años más tarde al desarrollo de test diagnósticos.

En este trabajo de revisión se hace un breve repaso de la presentación clínica, el diagnóstico, patogenia y opciones terapéuticas de la EAOI.

### Diagnóstico

Es fundamental en el diagnóstico de AIED establecer en primera instancia si la pérdida auditiva del paciente es neurosensorial o de conducción, a partir de los hallazgos de la otoscopia y de las pruebas con diapason. Para definir de manera más precisa la magnitud de la pérdida auditiva en el momento del diagnóstico inicial y durante el seguimiento tras la corticoterapia es imperativa la evaluación por audiometría, técnica en la que se estudian aspectos más específicos tales como la severidad, las frecuencias involucradas y la simetría. El interrogatorio revela la cronología de la pérdida auditiva, otro factor que es fundamental para el diagnóstico. (27)

Se hicieron numerosos intentos de desarrollar ensayos de detección de marcadores séricos que ayuden a confirmar el diagnóstico, los que incluyen la velocidad de sedimentación globular, electroforesis de inmunoglobulinas, dosaje de componentes del complemento (C3, C4, CH50, C1q), anticuerpos anti-colágeno, factor reumatoideo, inmunofenotipificación de linfocitos (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+), Western Blot para HSP70, anticuerpos antivirales y PCR, tests para bacterias y tests para hongos.

Hasta el momento no existe una prueba estandarizada y específica que determine la existencia de respuesta autoinmunitaria en el oído, ni se posee evidencia sólida acerca de cuáles de los pacientes afectados se beneficiarían de los tratamientos con glucocorticoides. Así mismo, no hay aún un concepto claro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados que permitan generar nuevos enfoques terapéuticos. (5) En general el diagnóstico de EAOI se ha basado en la sospecha del médico tratante y en el uso de pruebas inespecíficas de laboratorio para la detección de autoinmunidad, tales como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANAS), anticuerpos antimitocondriales, antitiroideos, anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-fosfolípidos, inmunoglobulinas séricas o crioglobulinas y pruebas de

proliferación linfocitaria. (16)

Con el objetivo de diagnosticar en forma más eficiente y rápida a los pacientes con AIED se ha estimulado la búsqueda de marcadores específicos de inflamación del oído interno. El reconocimiento de autoanticuerpos específicos de antígenos cocleares si bien es de suma utilidad no alcanza para establecer un diagnóstico definitivo por su baja especificidad ya que son comunes en pacientes sin enfermedad autoinmune. Por otro lado, se ha planteado el posible valor pronóstico de estos anticuerpos cuyo título parece reflejar el grado de recuperación auditiva tras la terapia con corticoides. (11)

Entre los autoanticuerpos anti-cocleares hallados el más estudiado es un anticuerpo que se une a un antígeno de 68 kDa derivado de un extracto de hueso temporal bovino y a la forma inducible de la proteína HSP-70. Se piensa que la proteína HSP-70 es un marcador temprano de daño celular de incierto valor por su baja especificidad. (4) Como se comentó anteriormente, aunque los anticuerpos anti-HSP-70 no contribuyan de manera decisiva al diagnóstico de AIED, sus niveles podrían correlacionar con marcadores de actividad de la enfermedad y posible respuesta al tratamiento.

Desde la perspectiva fisiopatológica, no es claro el mecanismo por el cual se inicia el daño en el oído interno. Se ha recomendado entonces considerar los hallazgos serológicos positivos como indicadores del estado degenerativo de este órgano y no como marcadores de los mecanismos que inician el proceso. En este contexto, los anticuerpos elevados pueden ser un epifenómeno como sucede, por ejemplo, con la eritrosedimentación elevada y no ser la causa de un daño órganoespecífico, lo cual explicaría el bajo porcentaje de positividad en el análisis de la respuesta autoinmune obtenido en otros estudios. (10)

En resumen, los pilares del diagnóstico de AIED serían fundamentalmente la evaluación clínica, la demostración de hipoacusia sensorioneural progresiva en test audiométricos periódicos y respuesta a drogas inmunomoduladoras como los corticoesteroides. Una vez descartadas otras causas de pérdida auditiva, se recomienda aplicar a los pacientes una batería de tests no

específicos: hemogramas, química clínica, velocidad de sedimentación globular, etc. (18) De esta manera, se hace necesario continuar la búsqueda de pruebas diagnósticas complementarias que ayuden no solamente a la detección de autoinmunidad en oído interno, sino que además contribuyan a dilucidar la eficacia del tratamiento con corticoesteroides y al posible desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras. Otro beneficio de la confirmación diagnóstica estaría en evitar la progresión a la pérdida auditiva irreversible y/o la aplicación inapropiada de tratamiento inmunosupresor. (15)

### Patogenia

La pérdida neurosensorial de la audición es el resultado de la disfunción o daño del oído interno (hipoacusia neurosensorial coclear) o el daño a nivel del octavo par craneal o vía auditiva (hipoacusia neurosensorial retrococlear). Esta lesión puede ser causada por un gran número de condiciones: factores adquiridos, factores genéticos, infecciones y/ o factores inmunológicos se encuentran entre los más importantes. (21) A pesar de que se ha dilucidado en gran parte la fisiopatología de la mayoría de estos procesos hay varias formas de pérdida auditiva neurosensorial coclear cuya causa y patogénesis aún no son claras y en las cuales se sospecha una etiología autoinmune. (1)

El canal coclear se ubica en el laberinto membranoso del oído interno. El órgano de Corti, localizado en el canal

coclear, está formado por células neuroepiteliales ciliadas y una variedad de células de sostén que asisten a las células receptoras en su función de transducción modulando la amplificación de la señal auditiva. El sonido penetra en el conducto coclear a través de la endolinfa y alcanza a las células ciliadas del órgano de Corti, donde tiene lugar la transducción de la señal mecánica en señal electroquímica. El estímulo se transmite luego por medio de fibras nerviosas situadas en la base de las células ciliadas a las neuronas de segundo orden organizadas tonotópicamente que residen en el ganglio espiral. (25)

Tradicionalmente se consideró al oído interno un sitio de privilegio inmunológico debido a la existencia de una barrera entre la sangre y el laberinto cuya función sería el mantenimiento de la composición iónica de los fluidos cocleares, factor vital para la transducción de la señal auditiva. Tal como ocurre en el líquido cefalorraquídeo, la perilinfa contiene inmunoglobulinas a una concentración que es aproximadamente 1/1000 de la registrada en suero, siendo la IgG la clase predominante de anticuerpo mientras que IgM e IgA están mucho menos representadas (Harris & Ryan, 1984). Los antígenos que consiguen acceder al oído interno ya sea por vía meníngea, hematológica o través de la ventana oval y redonda pueden desencadenar una respuesta inmune sistémica, siendo este hecho evidencia suficiente de que el oído interno no es un sitio inmunológicamente aislado, como se había planteado originalmente. (22)

Un mecanismo patogénico propuesto para la EAOI plantea que la inflamación y la reacción autoinmune dirigida contra estructuras específicas del oído interno conducen a una respuesta Th1 excesiva con cambios vasculares y daño tisular en la cóclea. (12) Existen estudios que han identificado células T e inmunoglobulinas autorreactivas en el oído interno, y se han implicado en la patogénesis de la EAOI a la deposición de inmunocomplejos, microtrombosis y desórdenes electroquímicos que deterioran la transmisión de la señal nerviosa, así como anomalías en el perfil de citoquinas de sujetos que padecen esta enfermedad.

Los hallazgos histopatológicos más relevantes en la cóclea de pacientes con la enfermedad autoinmune del oído interno son la desaparición de células ciliadas, degeneración neuronal, edema endolinfático, proliferación de tejido fibroso, compresión de los espacios perilinfáticos y atrofia del órgano de Corti y la estría vascular. Estos hallazgos sugieren la presencia de un proceso inflamatorio y vascular isquémico simultáneos en el oído interno. (28)

Se ha sugerido además, para explicar la patogenia de la EAOI, la existencia de un desorden en los mecanismos regulatorios del timo encargado de eliminar células T CD4+ autorreactivas. Así, las células autorreactivas que consiguen evadir el mecanismo de eliminación presentan especificidad de unión por antígenos poco frecuentes del organismo, tales como los

# virus dengue

tecnolab

## Serología



- **ELISA** Detecta y utiliza los 4 Serotipos (Dengue Tipo 1, 2, 3 y 4)
- Incluyen todos los reactivos y controles necesarios para el ensayo
- Placa por 96 pocillos para cortar
- Sensibilidad y Especificidad > al 95 % (frente a paneles comerciales)

EL1500M  
EL1500G

Dengue Virus IgM Capture DxSelect™  
Dengue Virus IgG DxSelect™

## Kits y Reactivos



- Kits de Extracción y Purificación de RNA Viral
- Reactivos de Amplificación para PCR Standard o Tiempo Real: Primers, Sondas y Kits de PCR / RT-PCR

expresados en el oído interno.

Otras hipótesis plantean diversos mecanismos que conducen a la pérdida de la tolerancia inmunológica en el oído interno. Agentes infecciosos tales como virus o bacterias pueden acceder al oído interno invadiendo a través del oído medio, el torrente sanguíneo o el líquido cefalorraquídeo. Una vez alojados en el oído interno, alteran estructuralmente moléculas del huésped de manera que se tornan autoantígenos (26). Por otro lado, algunos fármacos, cirugías o traumatismos pueden exponer antígenos del oído interno previamente escondidos del sistema inmune e iniciar una respuesta adaptativa (Fukuda *et al.*, 1988).

Estudios inmunohistoquímicos han mostrado la presencia de células inmunocompetentes y una interacción entre linfocitos y macrófagos en el saco endolinfático. (8)

### Tratamiento

La agresividad del esquema antiinflamatorio e inmunosupresor es habitualmente evaluada en cada caso en particular, aplicándose o no a los pacientes según de la severidad de la hipoacusia y de la presencia de otros elementos. Existe consenso en que es fundamental el inicio precoz de la terapia farmacológica, ya que de ello depende en gran parte la reversibilidad de la sintomatología.

El pilar del tratamiento para EAOI es la terapia inmunosupresora con corticosteroides (prednisona, 6-metilprednisolona). La pauta de administración varía según el grado de pérdida auditiva, aunque una vez estabilizados los resultados de la audiometría puede comenzar a efectuarse una retirada gradual de la droga. Se han reportado efectos adversos asociados a los corticoides en el 15% de los pacientes con EAOI, de los cuales el 6 % tuvo que discontinuar la corticoterapia. Esto condujo a plantear alternativas tales como la reducción de la dosis, acortar el régimen de administración, asociarlo a otro inmunosupresor no esteroideo o prescindir del uso de corticoides en favor de otro inmunosupresor.

Una opción atractiva para minimizar los efectos adversos sistémicos de los corticosteroides es hacer uso de la vía de

administración intratimpánica, en la que se aplica directamente el fármaco al oído interno. (6) Sin embargo, resta hacer estudios que determinen su verdadera eficacia a largo plazo y establezcan la dosis correcta considerando que parte de ella es absorbida en el oído medio y otra parte es eliminada por el tubo de Eustaquio. (13)

Se han usado como alternativa para la remisión de algunos síntomas la combinación de un corticoide con metotrexato o ciclofosfamida, inmunosupresores no esteroideos que han sido eficaces sobre todo para reducir la dosis del primero y prevenir así el potencial síndrome de Cushing iatrogénico al que se exponen los pacientes tratados a largo plazo con esta familia de drogas.

Sin embargo, el perfil de efectos adversos de la ciclofosfamida atenta contra su indicación por sobre los corticosteroides, pese a ser el inmunosupresor originalmente recomendado por McCabe. (20) En la actualidad, se reserva su uso para pacientes que no responden satisfactoriamente a los corticoides o para mantener libre de sintomatología a aquellos que se encuentran en la fase de reducción de dosis de la corticoterapia.

Dentro de las drogas más modernas, el etanercept es un anticuerpo monoclonal que actúa como agente bloqueante de la citoquina proinflamatoria TNF-. Si bien en modelos animales se usó como droga de primera línea con resultados comparables a los de la corticoterapia, en humanos se reserva para los pacientes refractarios a los corticoides ya que los resultados de los estudios no son concluyentes en cuanto a efectividad (23,7) además de tener que vigilar los efectos adversos (tuberculosis, sepsis, linfomas, anemia, pancitopenia, entre otros).

La sección de Virología y Autoinmunidad del laboratorio MANLAB asiste en el diagnóstico de la enfermedad autoinmune del oído interno al tener disponible la determinación de anticuerpos anti-HSP70 en suero por la técnica de inmunoanálisis lineal (LIA). Para requisitos acerca de la muestra, la técnica disponible, días de procesamiento y un asesoramiento más completo el interesado se puede remitir a la página web del laboratorio [www.manlab.com.ar](http://www.manlab.com.ar).



### Referencias

- Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1997; 107: 211-215.
- Arnold W, Pfaltz R, Alternatt HJ. Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorder *Acta otolaryngol (Stockh)* 1985; 99: 437-4.
- Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 1995; 104: 181-188.
- Bloch DB, San Martin JE, Rauch SD, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 1167-1171.
- Bovo R, Ciorba A, Martini A. The diagnosis of autoimmune inner ear disease: evidence and critical pitfalls. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(1): 37-40.
- Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, Tuohy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy*. 2009; 1(3): 425-434.
- Cohen S, Shoup A, Weisman MH et al. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol Neurotol*. 2005; 26: 903-7.
- Fukuda S, Keithley EM, Harris JP. Experimental cytomegalovirus infection: viremic spread to the inner ear. *Am J Otolaryngol* 1988; 9(3): 135-141.
- García-Berrocá JR, Ramírez-Camacho R, Arellano B, Vargas JA. Validity of the Western blot immunoassay for heat shock protein-70 in associated and isolated immunorelated inner ear disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 304-309.
- García Berrocá JR, Trinidad A, Ramírez Camacho R, Lobo D, Verdguer JM, Ibáñez A. Immunologic work-up study for inner ear disorders: looking for a rational strategy. *Acta Otolaryngologica*. 2005; 125: 814-818.
- García Callejo FJ, Velert Vila MM, Laporta P. Titulación de anticuerpos anticocleares mediante Western-blot y grado de recuperación auditiva tras corticoterapia en pacientes con sordera sùbita. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004; 55: 463-9.
- Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: a review. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40(5): 412-9.
- Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 16(5): 434-40.
- Harris JP, Ryan AF. Immunobiology of the inner ear. 1984; *Am. J. Otolaryngol*. 5: 418-425.
- Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1990; 100(5): 516-24.
- Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, Calabrese LH, Nalepa NJ. Clinical diagnosis of immune inner-ear disease. *Laryngoscope*. 1988; 98(3): 251-3.
- Lenhardt. E. Plotliche Horstorungen, auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander auftreten. *Z Laryngol Rhinol Otol*. 1958; 37:1-16.
- Lobo D, López FG, García-Berrocá JR, Ramírez-Camacho R. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2008; 122(06): 564-573.
- Lobo DR, García-Berrocá JR, Ramírez-Camacho R. New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol*. 2014; 4(2): 91-8.
- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979; 88: 585-589.
- 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: 611-616.
- Okano T. Immune system of the inner ear as a novel therapeutic target for sensorineural hearing loss. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 205.
- Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: preliminary results in a pilot study. *Otol Neurotol* 2001; 22: 619.
- Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12(5): 426-30.
- Schuknecht H. Ear pathology in autoimmune disease. *Adv Oto Rhinolaryngol*. 1991; 45: 50-70.
- Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigenpresenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 990-997.
- Welling DB. Clinical evaluation and treatment of immune-mediated inner ear disease. *Ear Nose Throat J*. 1996; 75(5): 301-5.
- Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope*. 1990; 100(7): 707-15.