

Etiopatogeneza otosklerozy

Etiopathogenesis of otosclerosis

STRESZCZENIE

Otosklerozę jest chorobą wywołującą niedosłuch. Schorzenie polega na nieprawidłowej, postępującej przebudowie tkanki kostnej błędnika. Objawami choroby są: niedosłuch przewodzeniowy, rzadko czuciowo-nerwowy, szumy uszne i zawroty głowy. Za przyczynę uważa się przetrwałą infekcję wirusem odry na podłożu pierwotnych zmian genetycznych oraz zaburzenia biochemiczne, autoimmunologiczne i hormonalne.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 4, 281–286

słowa kluczowe: otosklerozę, teorie powstawania

ABSTRACT

Otosclerosis is the disease which causes hearing loss. It is a progressive bone remodeling disorder of the otic capsule. Symptoms of otosclerosis are: conductive hearing loss, rarely sensorineural hearing loss, tinnitus and vertigo. Contributing role in the pathogenesis of otosclerosis play such factors like persistent measles virus infection on the surface of primary genetic changes and biochemical, autoimmunological and hormonal disorders.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 4, 281–286

key words: otosclerosis, theory of etiopathogenesis

WSTĘP

Jedną z przyczyn niedosłuchu jest otosklerozę (*otosclerosis, otospongiosis*), którą początkowo nazywano ankylozą strzemiączka. Jest to choroba błędnika kostnego, charakteryzująca się nieprawidłową homeostazą kostną, prowadzącą do unieruchomienia podstawy strzemiączka w okienku owalnym i manifestującą się niedosłuchem przewodzeniowym [1–3]. Jest przyczyną od 5 do 9% wszystkich niedosłuchów oraz od 18 do 22%

niedosłuchów przewodzeniowych. U chorych z otosklerozą w 30% rozwija się niedosłuch czuciowo-nerwowy. Choroba najczęściej występuje obustronnie (70–80% przypadków), aczkolwiek objawy nie pojawiają się jednocześnie w obu uszach [4–6]. Objawami klinicznej postaci otosklerozę są: postępująca utrata słuchu, szumy uszne, rzadziej zawroty głowy [4, 5]. Postać histologiczna otosklerozę jest opisywana jako nieprawidłowy obraz mikroskopowy torebki błędnika

Małgorzata Potocka, Tomasz Mionskowski, Jerzy Kuczkowski

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Adres do korespondencji:
lek. Małgorzata Potocka
Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani GUM
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349–23–80, faks: (58) 346–11–97
e-mail: mpotocka@gumed.edu.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1897–3590

**”
Otoskleroza jest chorobą błędnika kostnego o nieustalonej etiologii. W etiopatogenezie tego schorzenia, na podłożu genetycznym bierze udział przetrwała infekcja wirusem odry, a także zaburzenia biochemiczne, autoimmunologiczne i hormonalne**

Tabela 1

Teorie etiologiczne otosklerozy

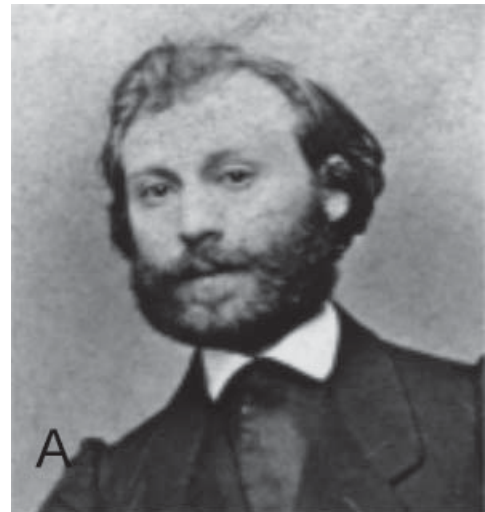
Czynniki genetyczne
Infekcja wirusem odry
Zaburzenia immunologiczne
Zaburzenia biochemiczne
Zaburzenia hormonalne

nika kostnego bez objawów klinicznych, występuje 10 razy częściej niż postać kliniczna [3, 4, 7]. W populacji europejskiej częstość występowania choroby wynosi 0,3–0,4% [2, 5, 8]. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni [2, 4, 5, 7–10]. Pierwsze objawy choroby ujawniają się najczęściej w trzeciej dekadzie życia [3, 8].

Pomimo intensywnych badań etiologia otosklerozy nie jest w pełni poznana. Uważa się, że otoskleroza jest wywołana interakcją czynników środowiskowych i genetycznych [2, 11]. Wśród przyczyn tego schorzenia do najważniejszych zalicza się: czynniki genetyczne, zaburzenia hormonalne, immunologiczne, enzymatyczne oraz infekcje wirusowe [1, 3, 6, 12, 13] (tab. 1).

RYŚ HISTORYCZNY BADAŃ NAD OTOSKLEROZĄ

Mario Valsalva, włoski chirurg i anatom, odkrył w 1741 roku podczas sekcji chorego z głuchotą unieruchomienie (ankylozę) podstawy strzemiączka, spowodowaną kostnieniem więzadła pierścieniowatego. Termin otoskleroza zaproponował w 1869 roku von Trötsch, opisując ostateczną nieaktywną fazę przebudowy kostnej błędnika [4]. Pionierem badań nad otosklerozą był Adam Politzer (ryc. 1). Stwierdził on w 1893 roku, że otoskleroza nie jest niezłym błony śluzowej ucha środkowego, lecz pierwotnym procesem otoczki kostnej błędnika. Politzer pierwszy przedstawił opis histopatologiczny otosklerozy. Był też pierwszym badaczem, który poświęcił tej chorobie oddzielny rozdział w książce, wskazując na znaczenie

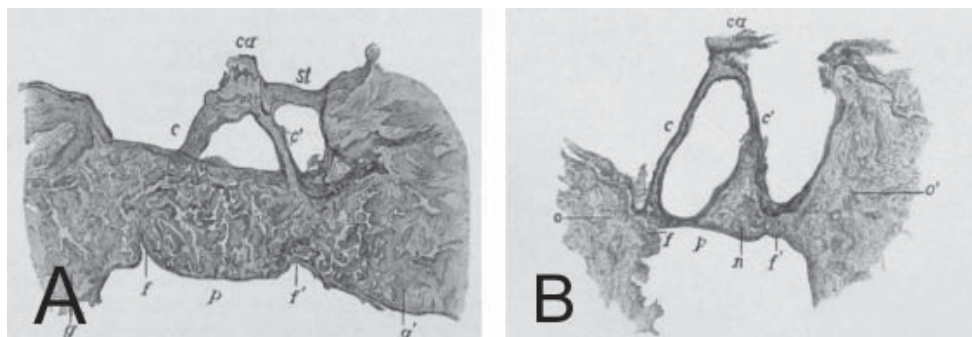


Rycina 1A. Adam Politzer (1861 r.); **B.** Strona tytułowa podręcznika Adama Politzera poświęcona chorobom ucha (wyd. 2, 1908 r.)

otosklerozy w powstawaniu niedosłuchu (ryc. 2) [14]. Siebenmann w 1912 roku wprowadził termin otospongioza, określając tak fazę aktywną tej choroby [4].

CZYNNIKI GENETYCZNE OTOSKLEROZY

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że w 50 do 70% przypadków otoskleroza występuje rodzinnie. W chorobie tej najczęściej występuje dziedziczenie autosomalne dominujące z niepełną penetracją i różną ekspresją genu [4]. Niepełna penetracja



Rycina 2A. Przebudowa kości w niszy owalnej z całkowitym unieruchomieniem strzemiączka;
B. Unieruchomienie podstawy strzemiączka w okienku owalnym z przebudową kostną ściany niszy owalnej (ryciny z podręcznika A. Politzera z 1893 r.)

oznacza, że nie u wszystkich chorych z patologicznym genem wystąpią objawy choroby. Zmienna ekspresja wskazuje, że u członków rodziny posiadających patologiczny gen objawy choroby będą występowały w różnym stopniu nasilenia [2]. Podobieństwo objawów klinicznych (niedosłuch przewodzeniowy) i histologicznych otosklerozy do łagodnej postaci *osteogenesis imperfecta* skłoniło do poszukiwania genów łączących obie choroby (*COL1A1* i *COL1A2*). Wykazano znaczącą korelację między postacią kliniczną otosklerozy a trzema różnymi markerami polimorficznymi genu *COL1A1* [7]. Mutacja genu *COL1A1* prowadzi do redukcji kolagenu typu I. Podobnie dzieje się w łagodnej postaci *osteogenesis imperfecta* [3, 7].

Thys i wsp. zidentyfikowali gen *TGFβ₁* związany z otosklerozą. Jest on prototypem superrodziny *TGFβ* i regulatorem wielu procesów biologicznych w komórkach. Potwierdzono, że *TGFβ₁* spełnia ważną rolę w tworzeniu i resorpcji kości. Do tej pory nie ustalono, jakie zadanie spełnia ten czynnik w stadiach przebudowy kości w otosklerozie [2].

Białko morfogenetyczne kości (BMP, *bone morphogenetic protein*) spełnia ważną rolę w tworzeniu kości. Izoforny BMP (BMP2 i BMP4) mogą być zaangażowane w patologiczną przebudowę kości, jaka ma miejsce w otosklerozie [15, 16]. W innych badaniach rodzin chorych z otosklerozą wykazano obecność 8 *loci* na chromosomach:

3., 6., 7., 9., 15. i 16. Stwierdzono, że *loci* te zawierają geny zaangażowane w biosyntezę i metabolizm układu immunologicznego oraz homeostazę układu kostnego i chrzęstnego [2–5, 8, 11, 12, 15, 16] (tab. 2).

ZAKAŻENIA WIRUSEM ODRY

Podobieństwo obrazu histopatologicznego otosklerozy i choroby Pageta, w której występuje infekcja wirusem odry, stało się podstawą do postawienia hipotezy o etiologii wirusowej otosklerozy. McKenna i wsp. w 1986 roku opisali po raz pierwszy struktury przypominające nukleokapsydy wirusa odry w osteoblastach i preosteoblastach tkanki otosklerotycznej [1, 17]. Stwierdzono obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi odry w przychłonce u chorych na otosklerozę [15]. Badania przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) potwierdziły obecność wirusa odry w strzemiączkach chorych na otosklerozę [3, 6, 15]. W badaniach epidemiologicznych stwierdzono obniżenie liczby zachorowań na otosklerozę po wprowadzeniu szczepionki na odrę [10, 12]. Na podstawie badań z kilku ośrodków zajmujących się tym schorzeniem wysunięto hipotezę, że lokalna infekcja wirusem odry może stanowić środowiskowy bodziec do rozwoju ognisk otosklerozy. Na podłożu genetycznym wirus odry może być czynnikiem wyzwalającym tę



Głównymi objawami otosklerozy są: niedosłuch, szumy uszne i zawroty głowy. Otosklerozę występuje najczęściej obustronnie, częściej u kobiet

Tabela 2

Geny otosklerozy

Gen/locus	Lokalizacja na chromosomie	Produkt/funkcja	Publikacja
COL1A1	17q21.33	Kolagen typu I	McKenna i wsp. 1998
OTSC1	15q25–26	Agrekan	Tomek i wsp. 1998
OTSC2	7q34–36	Nieznany	van den Bogaert i wsp. 2001
OTSC3	6p21.3–22.3	Związany z HLA	Chen i wsp. 2007
OTSC4	16q22.1–23.1	Wiele funkcji	Brownstein i wsp. 2006
OTSC5	3q22–24	Nieznany	van den Bogaert i wsp. 2001
OTSC6	Nieznany	Nieznany	*
OTSC7	6q13–16.1	Nieznany	Thys i wsp. 2007
OTSC8	9p13.1–9q21.11	Nieznany	Bel Hadj Ali i wsp. 2008
TGFβ ₁	19q13.2	TGFβ ₁	Thys i wsp. 2007
BMP2	20p12.3	BMP 2	Schrauwen i wsp. 2008
BMP4	14q22.2	BMP 4	Schrauwen i wsp. 2008

*Lokalizacja nieopublikowana — Human Genome Nomenclature Committee

**”
Leczenie niedostłuchu
w przebiegu otosklerozy
jest chirurgiczne.
Poznanie przyczyn
powstania choroby może
być wskazówką do
leczenia
farmakologicznego**

chorobę. Wynika z tego, że otosklerozą jest chorobą zapalną, wywołaną przetrwałą infekcją wirusem odry, która skutkuje przebudową kostnej torebki błędnika [3, 5, 6, 10, 11, 15]. Genetyczna predyspozycja do przetrwałej infekcji wirusem odry w błędniku kostnym wydaje się niezbędna do ujawnienia się postaci klinicznej otosklerozy. Wirus odry może być zatem czynnikiem wyzwalającym przebudowę kostną błędnika [15].

CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE

Reakcja autoimmunologiczna przeciwko torebce błędnika sugeruje, że może to być również jeden z czynników etiologicznych otosklerozy. Niektórzy autorzy wykazali podwyższenie poziomu przeciwciał przeciwko kolagenowi typu II w surowicy chorych z długim wywiadem otosklerotycznym. Inne badania nie potwierdzają różnicy między poziomem tych przeciwciał w surowicy osób zdrowych i chorych na otosklerozę [4, 12, 15]. Kontrowersyjny jest również związek otosklerozy z układem zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) [4]. Doniesienia na ten temat są jednak zróżnicowane i rola HLA w etiopatogenezie otosklerozy nie jest do końca wyjaśniona [4, 8, 13].

CZYNNIKI BIOCHEMICZNE

Usiarczanowane glikozaminoglikany mogą być zaangażowane w proces rozwoju otosklerozy. Pełnią one istotną rolę w regulacji przebudowy kostnej poprzez modulowanie odpowiedzi komórkowej przez czynnik wzrostu fibroblastów FGF-2. Badania komórkowe dowiodły nienaturalnego wzrostu siarczanowania glikozaminoglikanów w macierzy kostnej u chorych z otosklerozą. Transbłonowy enzym transportujący reszty siarczanowe (DDST, *diastrophic dysplasia sulfate transporter*) jest zaangażowany w syntezę usiarczanowanych glikozaminoglikanów, umożliwiając transport jonów siarki przez fibroblasty, chondroblasty i osteoblasty. Wzrost aktywności DDST, a co za tym idzie wzmożone usiarczanowanie glikozaminoglikanów, wykazano również w otosklerozie. Jak do tej pory nie ma jednoznacznych dowodów, czy wzrost aktywności tego enzymu jest przyczyną czy rezultatem otosklerozy [18]. Według Uppal i wsp. u 75% pacjentów z otosklerozą dochodzi do niedostłuchu czuciowo-nerwowego. Enzymy cytotoksyczne, takie jak tripsyna, α -1-antytrypsyna, kolagenaza, α -2-makroglobulina, α -chymotrypsyna, rybonukleaza i dehydrogenaza

mleczanowa, występujące w przychłonce, są zaangażowane w proces przebudowy kostnej w otosklerozie. Uważa się, że trypsyna jest odpowiedzialna za niszczenie komórek rzęsatych, co skutkuje niedosłuchem czuciowo-nerwowym. Zaobserwowano, że α -2-makroglobulina odgrywa główną rolę w neutralizacji tego enzymu [5, 15].

CZYNNIKI HORMONALNE

Badania komórkowe i molekularne w otosklerozie sugerują nieprawidłową odpowiedź na parathormon (PTH). Wykazano, że w otosklerozie występuje obniżony poziom PTH i ekspresji receptora PTH oraz zmniejszona odpowiedź komórkowa na stymulację hormonalną [3, 15]. Hormony płciowe uważa się za regulatory homeostazy kostnej. Estrogeny indukują apoptozę osteoklastów oraz chronią kości przed niszczeniem. Z drugiej strony estrogen, w szczególności w połączeniu z progesteronem, powoduje wzrost wydzielania prolaktyny. Hipertrofię prolaktynemii zarówno w procesach fizjologicznych (ciąża, laktacja), jak i patologicznych obniża gęstość kości, a także obniża ekspresję osteoprotegeryny (OPG) i zwiększa produkcję RANKL. Osteoprotegeryna jest glikoproteiną blokującą różnicowanie się osteoklastów i resorpcję kości. Poprzez wiązanie się z białkiem RANKL (ligand receptora aktywującego jądrocy czynnik kappa b), czyli z czynnikiem aktywującym cały proces tworzenia dojrzałych osteoklastów, OPG uniemożliwia wiązanie się z receptorem RANK (receptor aktywujący jądrocy czynnik kappa b) i tym samym zatrzymuje proces dojrzewania osteoklastów [15]. Pro-

gresja choroby występuje u 30–60% kobiet, które były przynajmniej raz w ciąży. Są też jednak doniesienia o badaniach porównujących kobiety mające dzieci z kobietami nieposiadającymi potomstwa, które nie dowodzą wpływu ciąży na powstanie niedosłuchu [12].

PODSUMOWANIE

Otoskleroza jest złożoną chorobą kości skroniowej o niewyjaśnionej do końca etiologii. Schorzenie polega na przebudowie kostnej błędnie, co przyczynia się do powstania niedosłuchu. Najbardziej przemawiającą hipotezą wydaje się predyspozycja genetyczna, na której podłożu główną rolę odgrywa przetrwała infekcja wirusem odry, wywołująca proces zapalny kości skroniowej i w rezultacie kaskadę jej przebudowy. Niemałe znaczenie w rozwoju otosklerozy mają też zaburzenia biochemiczne, autoimmunologiczne i hormonalne. Leczenie chirurgiczne poprawia słuch u chorych na otosklerozę z niedosłuchem przewodzeniowym, jednak proces otosklerotyczny jest aktywny, postępuje i w rezultacie wraz z upływem czasu i trwaniem choroby może prowadzić do niedosłuchu czuciowo-nerwowego. W takim przypadku nie ma skutecznego leczenia farmakologicznego ani chirurgicznego. Doceniając jednak rolę najnowszych teorii etiopatogenezy, w kontrolowaniu procesu zapalnego i przebudowy kostnej w otosklerozie mogą sprawdzić się leki hamujące proces zapalny oraz leki stosowane w leczeniu osteoporozy, a także fluorek sodu, hamujący wiele procesów enzymatycznych, którego rola nie wydaje się przeceniona.

PIŚMIENNICTWO

1. Chodynicki S., Olszewska E. Otoskleroza. W: Śliwińska-Kowalska M. (red.). Audiologia kliniczna. Wyd. 1. Mediton, Łódź 2005; 237-248.
2. Thys M., Schrauwen I., Vanderstraeten K. i wsp. Detection of Rare Nonsynonymous Variants in TGFB1 in Otosclerosis Patients. *Ann. Hum. Genet.* 2009; 73: 171-175.

3. Niedermeyer H.P., Arnold W. Etiopathogenesis of otosclerosis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2002; 64: 114–119.
4. Markou K., Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 25–35.
5. Uppal S., Bajaj Y., Rustom I., Coatesworth A.P. Otosclerosis 1: the aetiopathogenesis of otosclerosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1526–1530.
6. Niedermeyer H.P., Arnold W. Otosclerosis and measles virus — association or causation. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2008, 70: 63–70.
7. McKenna M.J., Kristiansen A.G., Bartley M.L., Rogus J.J., Haines J.L. Association of COL1A1 and otosclerosis. Evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. *Am. J. Otol.* 1998; 19: 604–610.
8. Moumoulidis I., Axon P., Baguley D., Reid E. A review on the genetics of otosclerosis. *Clin. Otolaryngol.* 2007; 32: 239–247.
9. Chole R.A., McKenna M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otol. Neurotol.* 2001; 22: 249–257.
10. Arnold W., Busch R., Arnold A. i wsp. The influence of measles vaccination on the incidence of otosclerosis in Germany. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007; 264: 741–748.
11. Sziklai I., Batta T.J., Karosi T. Otosclerosis: an organ — specific inflammatory disease with sensorineural hearing loss. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 1711–1718.
12. Stankovic K.M., McKenna M.J. Current research in otosclerosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 14: 347–351.
13. Menger D.J., Tange R.A. The aetiology of otosclerosis: a review of the literature. *Clin. Otolaryngol.* 2002; 28: 112–120.
14. Politzer A. Die typische Otosklerose. W: Politzer A. (red.). *Lehrbuch Der Ohrenheilkunde Fuer Praktische Aerzte Und Studierende.* Verlag Von Ferdinand Enke, Stuttgart 1908: 293–304.
15. Karosi T., Szekanez Z., Sziklai I. Otosclerosis: an autoimmune disease? *Autoimmun. Rev.* 2009; 9: 95–101.
16. Ealy M., Smith R.J.H. The genetics of otosclerosis. *Hear. Res.* 2009; w druku.
17. McKenna M.J., Mills B.G., Galey F.R., Linthicum F.H. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsids in otosclerotic lesions in two patients. *Am. J. Otol.* 1986; 7: 25–28.
18. Grayeli A.B., Escoubet B., Bichara M. i wsp. Increased activity of the diastrophic dysplasia sulfate transporter in otosclerosis and its inhibition by sodium fluoride. *Otol. Neurotol.* 2003; 24: 854–862.