

Leczenie niedosłuchu za pomocą implantu ślimakowego u pacjenta z zespołem MELAS

Cochlear implantation as a treatment of hearing loss in MELAS syndrome

Henryk Skarżyński^{1AD}, Kamila Osińska^{1BCEF}, Piotr H. Skarżyński^{1,2,3ABE}

Wkład autorów:
A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

¹ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Warszawa/Kajetany

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

³ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Streszczenie

Zespół MELAS to genetycznie uwarunkowany defekt w obrębie mitochondrialnego DNA. Objawy chorobowe dotyczą narządów o znacznym zapotrzebowaniu tlenowym – m.in. mózgowia, narządów wydzielania wewnętrznego, mięśni oraz narządów zmysłów, w tym narządu słuchu. Niniejszy opis przypadku dotyczy 29-letniej pacjentki z postępującym, obustronnym niedosłuchem i miopatią w wywiadzie. U pacjentki stwierdzono obustronny głęboki niedosłuch odbiorczy i zakwalifikowano do wszczepienia implantu ślimakowego. Pacjentce wszczepiono implant do ucha prawego, a po kilku latach również do ucha lewego. W ramach ewaluacji zastosowanej metody przeanalizowano wyniki audiometrii słownej w wolnym polu. Znaczna poprawa rozumienia mowy zarówno w ciszy, jak i w szumie wskazuje na skuteczność zastosowanej metody kompensowania niedosłuchu u pacjenta z zespołem MELAS i obustronnym głębokim niedosłuchem odbiorczym.

Słowa kluczowe: zespół MELAS • niedosłuch czuciowo-nerwowy • implantacja ślimakowa

Abstract

MELAS syndrome is a genetic defect within the mitochondrial DNA. Symptoms relate to organs with significant oxygen demand -the brain, the internal secretion organs, the muscles, and the senses, including the hearing organ. This case report concerns a 29-year-old patient with a history of progressive, bilateral hearing loss and myopathy. The patient was diagnosed with a profound sensorineural hearing loss and was qualified for cochlear implantation. The patient underwent implantation of the cochlear implant sequentially, first to the right ear, and then to the left ear. As an evaluation of the used method, the results of speech audiometry in the free field were analyzed. Significant improvement of speech comprehension in silence and noise indicates the effectiveness of the applied method of restoring the hearing.

Key words: MELAS syndrome • sensorineural hearing loss • cochlear implantation

Wprowadzenie

Nazwa MELAS jest akronimem powstałym z określeń najczęściej występujących objawów tego zespołu – *myopathy* (miopatia), *encephalopathy* (encefalopatia), *lactic acidosis* (kwasicca mleczanowa), *stroke-like episodes* (epizody udaropodobne). U podłoża tego zespołu leży genetycznie uwarunkowany defekt w obrębie mitochondrialnego DNA [1]. Zespół MELAS został po raz pierwszy opisany w 1984 r. przez Pavlakisa i wsp. [2]. Kryteria diagnostyczne obejmują: epizody udaropodobne przed 40 rokiem życia, encefalopatię (drgawki, demencja albo obydwa

kryteria), miopatię mitochondrialną (kwasicca mleczanowa, włókna szmatowate w biopsji mięśnia albo obydwa kryteria) oraz 2 spośród następujących 3 objawów: prawidłowy rozwój psychomotoryczny we wczesnym wieku, nawracające bóle głowy, nawracające wymioty [3]. Kobayashi i wsp. [4] i Goto i wsp. [5] niezależnie wykryli mutację genetyczną skutkującą rozwojem zespołu MELAS. Jest to mutacja tRNA – A3243G, MTTL1 i szacuje się, że w 80% odpowiada za rozwój tej jednostki chorobowej [5]. Uważa się, że pozostałe wykryte mutacje – T3271C [6] oraz A3252G [7] odpowiadają za kolejne 15% wszystkich przypadków zespołu MELAS.

Adres autora: Henryk Skarżyński, Światowe Centrum Słuchu, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: h.skarzynski@ifps.org.pl

Mitochondrialne mutacje DNA możemy podzielić na takie, które są bezobjawowe, oraz takie, które skutkują złożonymi zespołami chorobowymi. W przypadku bezobjawowych mutacji najczęściej stwierdzana jest mutacja w obrębie A1555G [3] i do czasu zastosowania aminoglikozydów jest ona niema klinicznie. Po zastosowaniu tych antybiotyków pojawia się niedosłuch. Znane są również złożone zespoły chorobowe, w których niedosłuch jest jednym z wielu objawów, m.in. zespoły: MELAS, MIDD (ang. *Materanally inherited diabetes and deafness syndrome*), Kearns-Sayre, CPEO (ang. *Chronic progressive external ophthalmoplegia*) [1,3].

Choroby związane z mutacjami mitochondrialnego DNA przekazywane są przez matkę wszystkim potomkom, zarówno żeńskim, jak i męskim. Związane jest to z obecnością mitochondrium w cytoplazmie, a tylko komórka jajowa tworzy cytoplazmę zapłodnionego zarodka. Z tej też przyczyny zarówno kobiety, jak i mężczyźni mogą mieć objawy choroby, aczkolwiek dziedziczenie jest wyłącznie od matki. Z uwagi na zjawisko heteroplazmii i przekazywanie komórkom potomnym albo zmutowanego, albo prawidłowego mitochondrialnego DNA w różnej proporcji, zauważalna jest zróżnicowana penetracja genu choroby, a więc zróżnicowane nasilenie objawów, tak w narządach, jak i pośród członków rodziny.

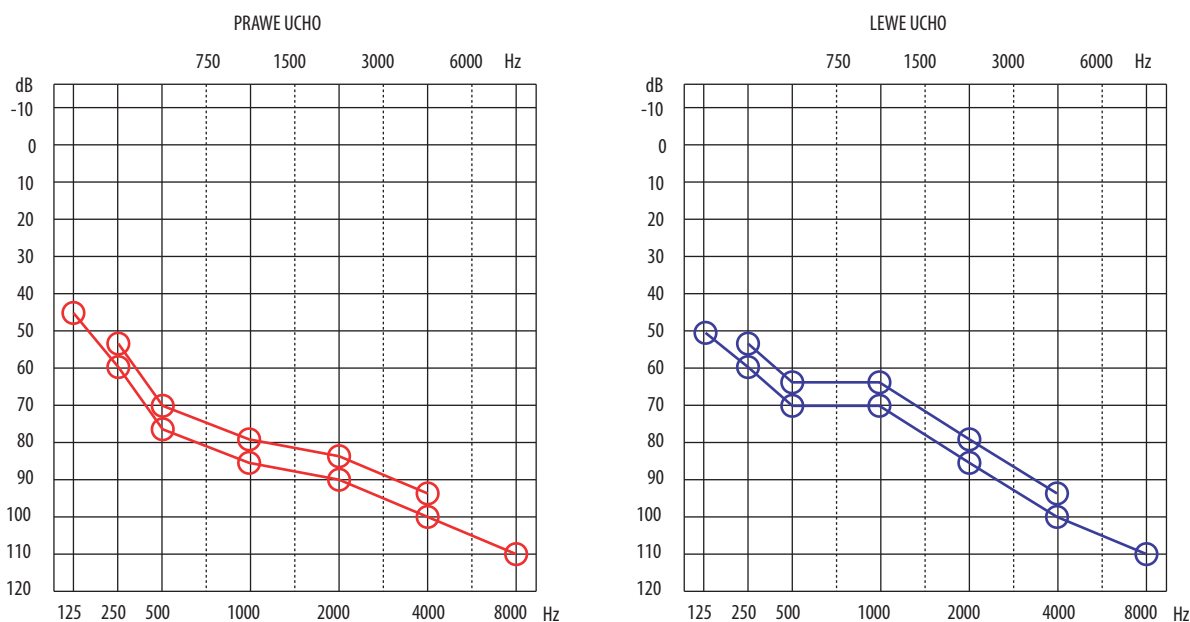
Objawy chorobowe dotyczą narządów o znacznym zapotrzebowaniu tlenowym. Wynika to z upośledzenia reakcji biochemicznych w komórkach – funkcji łańcucha oddechowego, a więc następczo niedostatecznej ilości wytwarzanego ATP. Spektrum objawów dotyczy tkanek o wysokim metabolizmie – układu nerwowego, mięśni, gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz narządów zmysłów. Objawy, które mogą występować, to: miopatia, brak tolerancji wysiłku, mioklonie, drgawki, demencja, nawracające bóle głowy, udary mózgu, opóźnienie rozwoju intelektualnego, niedosłuch,

kardiomiopatia, zaburzenia pola widzenia, atrofia nerwów wzrokowych, cukrzyca, zaburzenia rytmu serca, niski wzrost [2–4]. W badaniach obrazowych głowy stwierdzane są zwężenia albo pola niedokrwienia w obrębie zwojów podstawnych mózgowia bądź zmiany w obrębie kory potylicznej [3].

Według Chinnery i in. połowa pacjentów z rozpoznaniem mutacji w obrębie mitochondrialnego DNA rozwinięciu niedosłuch w pewnym okresie życia [8]. W przypadku narządu słuchu dochodzi do zaburzeń transportu przezkomórkowego jonów na skutek defektu pompy Na/K zależnej od ATP, z powodu niedomogi energetycznej w obrębie szklaku wytwarzania energii – ATP. Deficyt metaboliczny wpływa na funkcję komórek rzęsatych – receptorów, co czyni je niebudliwymi, a w dalszej kolejności prowadzi do ich obumarcia. Nieprawidłowości mogą dotyczyć również układu nerwowego, wpływając na przewodnictwo nerwowe w obrębie nerwu słuchowego bądź wyższych ośrodków przetwarzania słuchowego. Najczęściej niedosłuch jest postępujący, obustronny i początkowo dotyczy wysokich częstotliwości, co związane jest z dużą aktywnością metaboliczną zakrętu podstawnego ślimaka. Z biegiem lat pojawia się również ubytek na średnich, a w dalszej kolejności na niskich częstotliwościach. Ten charakter progresji niedosłuchu wiąże się z zajęciem kolejnych odcinków ślimaka – od zakrętu podstawnego ku szczytowi.

Badania histopatologiczne kości skroniowych u pacjentów z mutacją w obrębie mitochondrialnego DNA ze zmysłowo-nerwowym ubytkiem słuchu po zastosowaniu aminoglikozydów wskazują, że w pierwszej kolejności dochodzi do degeneracji komórek słuchowych zewnętrznych, prążka naczyniowego i zajęcia zakrętu podstawnego, a w dalszej kolejności – do progresji w kierunku szczytu ślimaka.

Wskazuje się, że zasadnicza dysfunkcja dotyczy komórek słuchowych – receptorowych [3], jako najbardziej



Rycina 1. Wyniki audiometrii tonalnej przed wszczępieniem implantu ślimakowego do ucha prawego

Figure 1. The results of pure tone audiometry before the implantation of the cochlear implant to the right ear

wrażliwych na niedomogę energetyczną. Wraz z postępem choroby pojawia się również dysfunkcja w obrębie nerwu słuchowego, towarzysząca uszkodzeniu komórek słuchowych [3].

U pacjentów z mutacją w obrębie mitochondrialnego DNA wskazuje się na pogłębianie się ubytku słuchu od 1,5 do nawet 7,9 dB na rok [9]. Przy znacznej progresji niedosłuchu prowadzi to do rozwoju głębokiego ubytku słuchu i skutkuje brakiem możliwości kompensacji niedosłuchu za pomocą konwencjonalnych aparatów słuchowych. Jedyną metodą skutecznej kompensacji niedosłuchu pozostaje wówczas implant ślimakowy.

Ponadto raportuje się, że w tej jednostce chorobowej układ przedsińkowy – z uwagi na dużo mniejsze zapotrzebowanie energetyczne – ulega uszkodzeniu w mniejszym stopniu [3,10,11].

Materiał

Opis przypadku dotyczy 29-letniej pacjentki z postępującym niedosłuchem odbiorczym od około 20 roku życia. W wywiadzie u pacjentki odnotowano ponadto bóle głowy, miopatię oraz zaburzenia rytmu serca. W rodzinie pacjentki występowały podobne objawy w linii żeńskiej – u matki i siostry matki. Siostra matki miała niedosłuch i zmarła wskutek jednego z wielu udarów, matka pacjentki również zmarła wskutek udaru. Pacjentka została skierowana do Poradni Genetycznej Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu, w której specjaliści zaczęli podejrzewać zespół MELAS. Wykonano biopsję mięśnia dwugłowego ramienia, stwierdzając w preparacie włókna szmatowate, przerost tkanki w *perimysium* (omięsnej), liczne włókna o ziarnistej strukturze. Włókna cechowały się znaczną aktywnością enzymów utleniających na obwodzie. Uzyskany wynik potwierdził rozpoznanie miopatii. Ponadto wykonano

badania genetyczne, które wykazały mutacje w obrębie mitochondrialnego DNA- 3243 A>G.

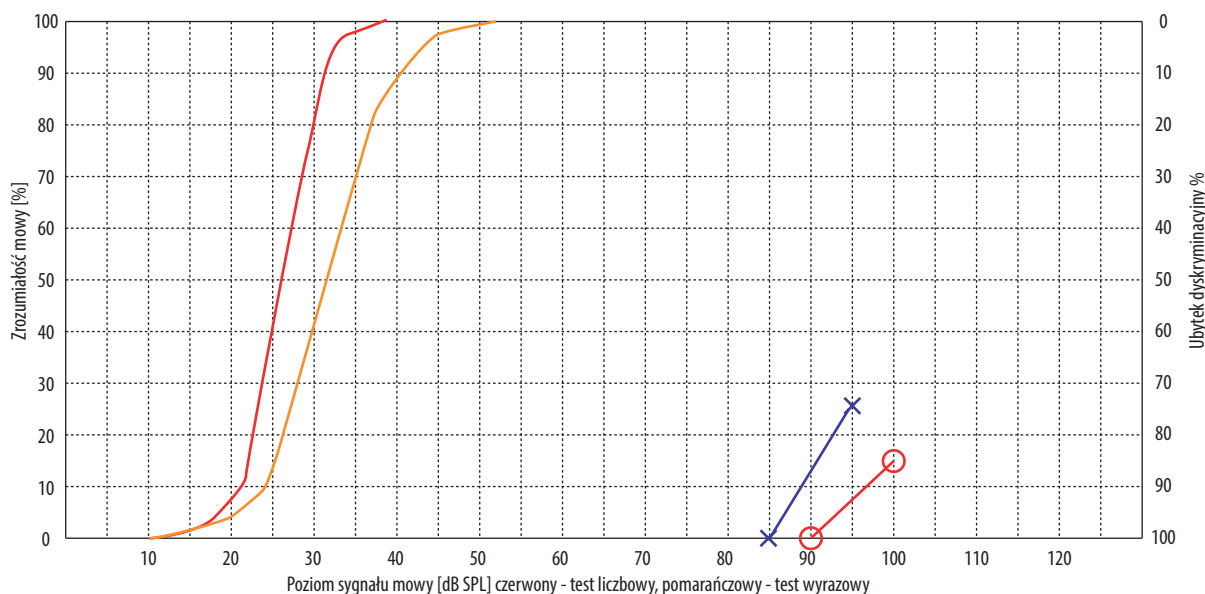
W badaniu przedmiotowym otoskopowo stwierdzono błony bębenkowe zachowane, przeziernie. Wykonano badania audiometryczne – audiometrię tonalną, tympanometrię, badanie odruchów z mięśnia strzemiączkowego oraz badanie otoemisji akustycznych (TEOAE). Stwierdzono obustronny niedosłuch odbiorczy stopnia znacznego/głębokiego, z opadającą krzywą w audiometrii tonalnej. Obustronnie stwierdzono również tympanogram typu A, brak odruchów z mięśnia strzemiączkowego oraz brak odpowiedzi w badaniu otoemisji akustycznych.

Po wykonaniu u pacjentki audiometrii słownej w wolnym polu, w ciszy, z aparatami słuchowymi z ustawieniami docelowymi stwierdzono, że odsetek zidentyfikowanych prawidłowo słów jednosylabowych (poziom natężenia dźwięku 70 dB) w uchu prawym wyniósł 30%, a w uchu lewym – 40%.

Na podstawie przeprowadzonych badań pacjentka została zakwalifikowana do wszczepienia implantu ślimakowego do ucha prawego. Po 3 latach przeszła zabieg wszczepienia implantu ślimakowego również do ucha lewego.

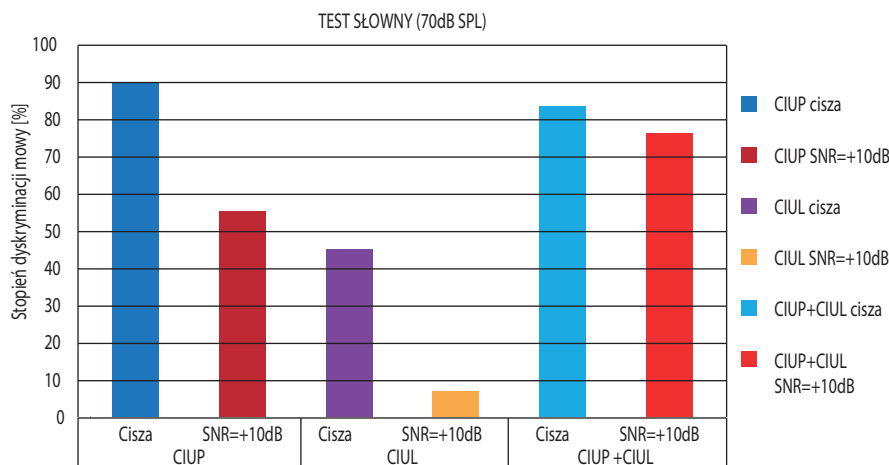
Zabiegi przeprowadzono, stosując procedurę 6 kroków Skarżyńskiego – minimalnie inwazyjną, z dojściem przez okienko okrągłe [12]. Nie odnotowano komplikacji podczas obydwu zabiegów.

W kontrolnych badaniach słuchu po wszczepieniu implantu ślimakowego obustronnie stwierdzono znaczną poprawę dyskryminacji mowy podczas użytkowania procesorów. Przewaga stymulacji prawostronnej wynika z tego, iż przed wszczepieniem implantu ślimakowego pacjenta korzystała z aparatu słuchowego jedynie po stronie prawej.



Rycina 2. Audiometria słowna przed wszczepieniem implantu ślimakowego do ucha prawego

Figure 2. Speech audiometry before cochlear implantation to the right ear



Rycina 3. Wyniki audiometrii słownej w wolnym polu po 2 latach od wszczepienia implantu ślimakowego do ucha lewego (opracowanie własne)
Figure 3. Results of speech audiometry in the free field 2 years after cochlear implantation to the left ear (own elaboration)

Istotna poprawa wyników w zakresie dyskryminacji mowy w szumie potwierdza uzyskanie korzyści z implantacji obustronnej.

Dyskusja

Literatura wskazuje, że u pacjentów z zespołem MELAS niedosłuch występuje często [3,13,14], ale dość rzadko postępuje on aż do stopnia głębokiego. Przedstawiane są pojedyncze przypadki pacjentów z tym zespołem, którym wszczepiono implant ślimakowy w ramach kompensacji niedosłuchu [15–18]. Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, zabiegi tego rodzaju zaczęto wykonywać w 1995 r. [3], jednak pierwszy opis (pochodzący z ośrodka w Sydney) wszczepienia implantu ślimakowego pacjentowi z tym zespołem został opublikowany w 1998 r. [19]. W dostępnej literaturze brakuje opisu przypadku pacjenta z MELAS, któremu wszczepiono implanty ślimakowe obustronnie oraz oceniono korzyści audiologiczne w ramach obserwacji długoterminowej, tak jak przedstawiono to powyżej. W doniesieniach przeważają opisy przypadków kobiet. Większe opracowania dotyczą szerokiej grupy pacjentów z rozpoznaniem mitochondrialnych defektów genetycznych [3]. Podkreślane jest w nich, że efekt słuchowy po wszczepieniu implantu słuchowego zależy od przeżywalności nerwowej w obrębie nerwu słuchowego. Efekty wszczepienia implantu ślimakowego są oceniane w różny sposób, często po zabiegu nie jest wykonywana audiometria słowna w wolnym polu. W przypadku osób z zespołem MELAS podawane są następujące progi detekcji sygnału dźwiękowego w implancie ślimakowym: < 50 dB, < 50 dB, < 45 dB, > 45 dB [dla 0,5 kHz; 1,0 kHz; 2,0 kHz; 4,0 kHz] [15]. W niektórych opracowaniach wskazuje się, że po wszczepieniu implantu ślimakowego pacjenci z zespołem MELAS uzyskują dobre rozumienie mowy [3]. Wyniki pacjentów z zespołem MELAS porównuje się z grupą

pacjentów z mutacją w obrębie mitochondrialnego DNA (m.in. zespół Kearns-Sayre, MIDD, CPEO) – stopień rozumienia mowy 74–100% [3]. Wyniki te korelują z wynikami uzyskanymi przez pacjentkę opisywaną w niniejszej pracy. Co ważne, badania przeprowadzone w wolnym polu wskazują na uzyskanie u niej znacznej poprawy w zakresie stopnia dyskryminacji mowy w szumie podczas bilateralnego użytkowania implantów, co dotychczas nie było przedstawiane w literaturze.

Warto podkreślić, że w przypadku pacjentów z zespołem MELAS znieczulenie ogólne stosowane podczas operacji obciążone jest większym ryzykiem. Konieczny jest staranny monitoring parametrów równowagi jonowej, kontrola poziomu glukozy, odpowiedni dobór parametrów mieszanki gazowej, w celu zapobieżenia rozwojowi kwasicy mleczanowej i jej następstw [15]. U tego rodzaju pacjentów opisywane są napady drgawek występujące w okresie pooperacyjnym [15].

Wnioski

Pacjenci obciążeni mutacją mitochondrialną należą do grupy ryzyka rozwoju głębokiego niedosłuchu i konieczny jest w ich przypadku nadzór audiologiczny. W niniejszej pracy przedstawiono możliwość skutecznego kompensowania za pomocą implantu ślimakowego głębokiego niedosłuchu u pacjenta z zespołem MELAS, niezbędne są jednak dalsze obserwacje w tym zakresie, z udziałem większej grupy badanej.

Z uwagi na dodatkowe obciążenia występujące u pacjentów z zespołem MELAS, podczas kwalifikowania ich do implantacji ślimakowej konieczne jest podejście interdyscyplinarne, z uwzględnieniem bardziej szczegółowej oceny i nadzoru anestezjologicznego.

Piśmiennictwo:

- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory chain diseases. *New England Journal of Medicine*, 2003; 348(26): 2656–68.
- Pavakis SG, Phillips PC, DiMauro S i wsp. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*, 1984; 16: 481–88.
- Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, Magee A, Toner JG. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2003; 24(3): 418–26.

4. Kobayashi Y, Momoi MY, Tominaga K i wsp. A point mutation in the mitochondrial tRNA-leu (UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem Biophys Res Commun*, 1990; 173: 816–22.
5. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA-leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, 1990; 348: 651–53.
6. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochim Biophys Acta*, 1991; 1097: 238–40.
7. Morten KJ, Cooper JM, Brown GK i wsp. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet*, 1993; 2: 2081–87.
8. Chinnery PF, Elliott C, Green GR, Rees A, Coulthard A, Turnbull DM, Griffiths TD. The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. *Brain*, 2000; 123(1): 82–92.
9. Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K i wsp. Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) gene. *Laryngoscope*, 1996; 106(1 Pt 1): 49–53.
10. Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H i wsp. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997; 106: 338–42.
11. Elverland HH, Torbergesen T. Audiologic findings in a family with mitochondrial disorder. *Am J Otol*, 1991; 12: 459–65.
12. Skarżyński H, Matusiak M, Piotrowska A, Skarżyński PH. Surgical techniques in Partial Deafness Treatment. *Journal of Hearing Science*, 2012; 2(3): 9–13.
13. Zwirner P, Wilichowski E. Progressive sensorineural hearing loss in children with mitochondrial encephalomyopathies. *Laryngoscope*, 2001; 111: 515–21.
14. Gold M, Rapin I. Non-mendelian mitochondrial inheritance as a cause of progressive genetic sensorineural hearing loss [review]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1994; 30: 91–104.
15. Karkos PD, Anari S, Johnson IJ. Cochlear implantation in patients with MELAS syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2005; 262(4): 322–24.
16. Rosenthal EL, Kileny PR, Boerst A, Telian SA. Successful cochlear implantation in a patient with MELAS syndrome. *Am J Otol.*, 1999; 20(2): 187–90.
17. Yasumura S, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y. Cochlear implantation in a patient with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome. *Acta Otolaryngol.*, 2003; 123(1): 55–58.
18. Hill D, Wintersgill S, Scott L i wsp. Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71: 281.
19. Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol*, 1998; 43: 350–59.