

Náhla strata sluchu ako netradičný prejav závažnej hypercholesterolémie

MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

MUDr. Zuzana Kozelová, PhD.

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je najčastejším genetickým metabolickým ochorením asociovaným so závažnou hypercholesterolémiou a vysokými hladinami LDL-cholesterolu (LDL-C), ktoré vedie k predčasným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochoreniam (AS KVO). Podľa najnovších dát sa FH v bežnej populácii vyskytuje oveľa častejšie, ako sme donedávna predpokladali (prevalencia heterozygotnej formy 1:200 – 250). FH je celosvetovo významne poddiagnostikovaná a najmä nedostatočne liečená.^{1,2} Veľká časť pacientov s FH (prevažne heterozygotov) je totiž asymptomatická a prvým prejavom FH môže byť až fatálna kardiovaskulárna príhoda. Diagnostiku FH delíme na klinickú, fenotypovú a genetickú. Pod klinickou diagnostikou rozumieme kvalitne odobratú rodinnú a osobnú anamnézu, biochemický a fyzikálny nález. Špecifickými klinickými príznakmi FH sú šľachové xantómy, xantelazma palpebrarum a arcus lipoides corneae. V statínovej ére sú však tieto patognomické príznaky čoraz menej diagnostikované.



Novým, doposiaľ menej známym prejavom závažnej hypercholesterolémie sú poruchy sluchu. Existuje viacero vedeckých prác, ktoré preukázali, že porucha metabolizmu lipidov môže ovplyvňovať sluch. Izolovaná hypercholesterolémia sa považuje za nezávislý rizikový faktor pri vzniku náhlej sensorineurálnej poruchy sluchu.³ Náhla sensorineurálna porucha sluchu (*Sudden Sensorineural Hearing Loss, SSNHL*) je definovaná ako strata sluchu s prahom vyššie 30 dB na troch susedných audiometrických frekvenciách, ktorá sa rozvinie v priebehu troch dní. V dospeljej populácii ide o relatívne časté ochorenie v praxi ORL špecialistu postihujúce obvykle jedno ucho. Toto ochorenie však môže viesť až k ireverzibilnej hluchote. Etiológiu SSNHL vzniku sa podarí objasniť len v 10 – 15 %, vo väčšine prípadov tak ostáva nejasná.^{4,5} Hoci doposiaľ nebol preukázaný kauzálny vzťah hypercholesterolémie k poruchám sluchu, predkladáme kazuistiku pacientky s FH a náhlou sensorineurálnou poruchou sluchu.

Kazuistika

50-ročná žena, nefajčiarka bez závažného predchorobia s BMI: 30,3 kg/m² bola do našej lipidologickej ambulancie odoslaná z dispenzára endokrinológa pre závažnú hypercholesterolémiu a statínovú intoleranciu. Napriek optimálnej tyreoidálnej substitučnej liečbe pre primárnu hypotyreózu (m. Hashimoto) u nej pretrvávali vysoké hladiny celkového cholesterolu (TC: 7,20 mmol/l), (LDL-C: 5,17 mmol/l) aj triacylglycerolov (TG: 2,20 mmol/l). Na základe holandských kritérií sme pacientku klasifikovali ako klinicky pravdepodobnú FH (DLCN 6 bodov), výsledok genetického vyšetrenia nebol k dispozícii. Doterajšia hypolipidemická liečba bola limitovaná statínovou intoleranciou. U pacientky boli už v minulosti použité rôzne potentné statíny i viaceré liečebné režimy vrátane alternatívnych. Opakovane však prerušovala liečbu pre závažné myalgie korelujúce aj so vzostupom kreatínkinázy (CK) v sére. Tolerovala len monoterapiu ezetimibom, inú liečbu odmietala, a to napriek poučeniu o závažnosti dyslipidémie a podozrení na FH.

Koncom januára 2020 pacientka vyhľadala ORL špecialistu pre náhle zhoršenie sluchu. Na základe audiogramu jej bola diagnostikovaná náhla senzorineurálna porucha sluchu vľavo. Počas hospitalizácie na Klinike ORL a chirurgie hlavy v Košiciach jej bolo doplnené MR vyšetrenie mozgu, ktoré bolo bez detekcie expanzívnej lézie v oblasti pontocerebellárnych uhlov či vnútorných zvukovodov. Po krátkej liečbe systémovými kortikoidmi v kombinácii s periférnymi vazodilatanciami pacientka síce subjektívne udávala mierne zlepšenie, avšak kontrolný audiogram potvrdzoval pretrvávajúcu perцепčnú poruchu sluchu (SSNHL)

Vo februári 2020 sme v našej ambulancii uskutočnili kontrolný laboratórny odber a opakovane sme potvrdili, že pacientka spĺňa preskripčné obmedzenie pre liečbu anti-PCSK9 protilátkami. Do zdôvodnenia terapie sme okrem diagnózy FH a statínovej intolerancie zapracovali aj SSNHL a jej možnú súvislosť s FH.

Liečbu alirokumabom 150 mg zdravotná poisťovňa schválila a 18. 2. 2020 bola podaná prvá dávka s následným dávkovaním 1 x za 2 týždne. Kontrolný lipidogram 30. 4. 2020: TC: 4,75 mmol/l; LDL-C: 2,94 mmol/l; HDL: 1,70 mmol/l; TG: 1,08 mmol/l. Kontrolný audiogram z 29. 7. 2020: sluch prakticky v norme. Lipidogram z 30. 7. 2020: TC: 4,06 mmol/l; LDL-C: 2,36 mmol/l; HDL: 1,26 mmol/l; TG: 1,63 mmol/l. Liečba alirokumabom znížila hladinu celkového cholesterolu v priebehu šiestich mesiacov o približne 44 % a hladiny LDL o 54 %. Pacientka t. č. nemá ťažkosti v zmysle poruchy sluchu, čo jej umožnilo vrátiť sa aj do pracovného procesu.

Diskusia

Hypercholesterolémia v experimentálnych štúdiách metabolicky stresuje tkanivo vnútorného ucha a indukuje kochleárnu akumuláciu glykogénu, ako aj edém stria vascularis a vonkajších vláskových buniek.⁶ Predpokladaným alternatívnym mechanizmom je lipidóza vnútorného ucha zhoršujúca perfúziu kochley.⁷ Jednou zo všeobecne akceptovaných hypotéz vzniku SSNHL je vaskulárna hypotéza založená na oklúzii artéria labyrinthi vedúcej k akútnej ischemii vnútorného ucha.⁸ Tá sa však týka najmä starších pacientov. Zlepšenie sluchu u pacientky v našej kazuistike po iniciácii liečby PCSK9 inhibítormi je kompatibilnejšie s prvou teóriou, pretože ak by strata sluchu u pacientky bola spôsobená vaskulárnou oklúziou, nemohli by sme očakávať také rýchle zlepšenie sluchu s ohľadom na chronické zmeny ciev podmienené progredujúcou aterosklerózou. V prospektívnej štúdii Changa et al. mali pacienti s hypercholesterolémiou 1,62-násobne vyššie riziko vzniku SSNHL oproti kontrolnej skupine pacientov bez hypercholesterolémie.⁵ Iní autori navrhujú u pacientov so SSNHL za prognostický marker úpravy sluchu pomer LDL/HDL-cholesterol.⁸ Príkladom kauzálneho vzťahu hypercholesterolémie k poruchám sluchu sú mutácie génu *OSBPL2* nedávno identifikované aj u človeka, u ktorých bola v animálnych modeloch dokumentovaná progredujúca porucha sluchu a hypercholesterolémia.⁹

Záver

Poruchy sluchu môžu byť netradičným prejavom závažnej hypercholesterolémie. Je vhodné anamnesticky zisťovať náhle poruchy sluchu u pacientov s hypercholesterolémiou. Rovnako sa u pacientov s náhlou poruchou sluchu odporúča realizovať cielený skríning dyslipidémie, ktorý by mohol pomôcť odhaliť ďalších

pacientov so závažnými poruchami lipidového metabolizmu vrátane FH.

Limitované dáta o asociácii hypercholesterolémie s poruchami sluchu podnecujú ďalší výskum v tejto oblasti. Je potrebné získať viac dát, aby sme vedeli dať odpoveď na otázku, či senzorineurálne poruchy sluchu nie sú obrazom stavu mikrocirkulácie vnútorného ucha, rovnako ako sú odrazom mikroangiopatie zmeny na očnom pozadí alebo prítomnosť mikroalbuminúrie.

Liečba monoklonálnou PCSK9 protilátkou alirokumab u našej pacientky viedla nielen k úprave lipidogramu, ale aj

k dramatickému zlepšeniu sluchu a návratu do pracovného procesu. Pacientka, ktorá predtým poruche metabolizmu lipidov nevenovala dostatočnú pozornosť, je po epizóde náhlejšej senzorineurálnej poruchy sluchu k hypolipidemickej terapii maximálne compliantná.

„Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/29-UPJŠ-1“

Literatúra

1. Vohnout B, Rašlová K. Familiárna hypercholesterolémia a projekt MedPed FH. *Diab Obez* 2019; 19(37): 8-12.
2. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(6): 662-680. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044
3. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(5): 929-934.
4. Capová Z, Varga L. Hypercholesterolémia ako rizikový faktor pre poruchu sluchu: Máme dostatok dôkazov? *AtheroRev* 2020; 5(1): 22-24.
5. Chang SL, Hsieh CC, Tseng KS et al. Hypercholesterolemia is correlated with an increased risk of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A historical prospective cohort study. *Ear Hear* 2014; 35(2): 256-261.
6. Gratton MA, Wright CG. Alterations of inner ear morphology in experimental hypercholesterolemia. *Hear Res* 1992; 61(1-2): 97-105.
7. Nguyen TV, Brownell WE. Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral wall stiffness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119 (1): 14-20.
8. Lin HC, Chao PZ, Lee HC. Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2008; 39(10): 2744-2748.
9. Yao J, Zeng H, Zhang M et al. OSBPL2-disrupted pigs recapitulate dual features of human hearing loss and hypercholesterolaemia. *J Genet Genomics* 2019; 46(8): 379-387.

“Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.”