

## Perda auditiva sensorioneural no lúpus eritematoso sistêmico: relato de três casos

## Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: report of three cases

*Suzana B. Cecatto<sup>1</sup>, Roberta I. D. Garcia,  
Kátia S. Costa, Sônia M. A. Ant<sup>2</sup>,  
Erika Longone<sup>3</sup>, Priscila B. Rapoport<sup>4</sup>*

Palavras-chave: perda auditiva sensorioneural auto-imune,  
ototoxicidade, lúpus eritematoso sistêmico.  
Key words: autoimmune sensorineural hearing loss,  
ototoxicity, systemic lupus erythematosus.

### Resumo / Summary

**I**ntrodução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica do tecido conectivo, de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial. Acomete principalmente o sexo feminino podendo afetar múltiplos órgãos, dentre eles o sistema auditivo. A orelha interna pode ser lesada por diversos mecanismos auto-ímmunes, sendo a manifestação mais freqüente a disacusia sensorioneural flutuante, geralmente bilateral, rapidamente progressiva e com boa responsividade a imunossuppressores. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é relatar três casos de disacusia de etiologia auto-ímmune, enfocando formas de acometimento e manifestações clínicas, bem como correlacionando o efeito ototóxico da cloroquina – droga empregada no controle do LES – com a perda auditiva. **Conclusão:** As perdas auditivas sensorineurais súbitas, rapidamente progressivas ou flutuantes, podem ocorrer em pacientes com doença auto-ímmune e devem ser sempre lembradas nos casos de disacusia sem causa aparente.

**I**ntroduction: The Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic disease of the connective tissue, with unknown etiology, probably associated to multiple events. It is a multiple organs disease that affects mainly women. The inner ear can be damaged by several immunopathogenic mechanisms, and the most common symptom is a progressive sensorineural hearing loss, generally bilateral, with good response to immunosuppression. **Aim:** The purpose of this article is to report three cases of women suffering from SLE and hearing loss and to establish a link between the autoimmune and the vascular mechanisms of the disease, also focusing attention on the ototoxicity due to chloroquine applied during the treatment of SLE. **Conclusion:** Sudden or fluctuant sensorineural hearing loss may affect patients with autoimmune disease, so it must always be taken into account when dealing with patients suffering from hearing loss without any apparent cause.

<sup>1</sup> Residentes do Serviço de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC.

<sup>2</sup> Auxiliar de Ensino do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina do ABC.

<sup>3</sup> Professora do curso de Fonoaudiologia da Universidade Metodista de São Paulo.

<sup>4</sup> Professora Titular do Serviço de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Instituição: Faculdade de Medicina do ABC e Hospital Estadual Santo André – Disciplinas de Otorrinolaringologia e de Reumatologia.  
Endereço para Correspondência: Suzana Boltes Cecatto – Rua São Paulo, 2484 Bairro Barcelona 09541-100 São Caetano do Sul São Paulo  
E-mail: suzanacecatto@yahoo.com.br

Trabalho apresentado no 36º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia.

Artigo recebido em 18 de dezembro de 2002. Artigo aceito em 13 de fevereiro de 2004.

---

## INTRODUÇÃO

---

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica sistêmica, de etiologia desconhecida, multifatorial, que evolui com surtos de atividade e períodos de remissão. É caracterizada imunologicamente pela presença de múltiplos auto-anticorpos, sendo as manifestações clínicas bastante polimórficas. A lesão tecidual ocorre devido a auto-anticorpos específicos ou depósito de complexos antígeno-anticorpo. Pode haver comprometimento dos sistemas ósteo-articular, muscular, muco-cutâneo, vascular, renal, sistema nervoso, cardíaco, pulmonar, gastrointestinal, hematológico, ocular e auditivo.<sup>1</sup>

A orelha interna pode ser acometida por diversos mecanismos, sendo a manifestação mais freqüente a disacusia sensorineural (DSN) flutuante, bilateral, rapidamente progressiva e com boa responsividade a imunossuppressores.<sup>2</sup>

A disacusia sensorineural de etiologia auto-imune apresenta incidência mal estimada; em 65% dos casos atinge o sexo feminino, na faixa etária de 17 a 42 anos.<sup>3-5</sup> O diagnóstico precoce é essencial, por ser uma das poucas causas reversíveis de DSN, onde o tratamento precoce pode evitar a degeneração auditiva ou em alguns casos até recuperá-la.

O objetivo deste trabalho é discutir os possíveis mecanismos envolvidos no acometimento da orelha interna em doenças imuno-mediadas, bem como correlacionar o papel da cloroquina (droga empregada no tratamento do LES) como potencializadora da perda auditiva.

---

## REVISÃO DA LITERATURA

---

Na literatura<sup>6,7</sup> há poucos casos descritos atribuindo perda sensorineural ao LES, descartando qualquer outra causa.<sup>8</sup> A orelha interna pode ser sede de doença órgão-específica ou mais comumente apresentar-se dentro de uma doença que adquire forma sistêmica. Este mecanismo auto-imune é capaz de desencadear a DSN por auto-agressão à orelha interna.<sup>5</sup>

Estudos experimentais demonstram que a orelha interna é um órgão imunologicamente competente, capaz de apresentar resposta imunológica humoral frente a um estímulo antigênico local ou sistêmico, sendo o saco endolinfático a região com maior potencial ao processamento imunológico.<sup>2-4</sup>

Em estudo realizado por Andronopoulos<sup>8</sup> envolvendo 40 pacientes portadoras de LES, a perda auditiva não teve relação com a duração ou atividade da doença, nem com envolvimento renal ou do sistema nervoso central, tratamento utilizado, níveis de anticorpos ou complemento.

Os principais mecanismos fisiopatológicos de caráter auto-imune envolvidos na disfunção da orelha interna incluem: hipersensibilidade imediata, com produção de Imuno-

globulinas IgE contra antígenos cocleares, depósitos de imunocomplexos na estria vascular e ligamento espiral, ação direta das células T citotóxicas na cóclea e hipersensibilização tardia havendo reatividade imunológica mediada pelo colágeno tipo II. Esses mecanismos podem atuar de forma complementar e muitas vezes, simultaneamente.<sup>3,5</sup> Sabe-se que os principais achados histopatológicos são a degeneração do gânglio espiral, atrofia do órgão de Corti, degeneração da estria vascular, precipitação e atrofia do ducto endolinfático, presença de macrófagos e precipitados na endolinfa, além de infiltrado perivascular e deposição de imunocomplexos circulantes na estria vascular.<sup>4,9</sup>

Em estudo realizado em 1999, por Michihiko<sup>10</sup>, as principais alterações histopatológicas encontradas em 14 ossos temporais de pacientes portadores de LES foram lesão de células do gânglio espiral, com vários graus de perda de células ciliadas e atrofia da estria vascular. Encontrou-se também fibrose tecidual e óssea na cóclea com completa perda do labirinto membranoso. A hidropsia coclear foi encontrada em uma orelha.

Inicialmente, a vasculite secundária ao LES foi postulada como sendo o mecanismo básico na patogênese da disacusia sensorineural. Caldarelli et al.<sup>4</sup> sugeriram um mecanismo de microinfartos dos capilares ou arteríolas nos ossos temporais. Hisashi et al.<sup>11</sup> foram os primeiros a indicar uma associação entre disacusia sensorineural em pacientes com Lúpus e a presença do anticorpo antifosfolípide, sugerindo que estes anticorpos induziam trombozes na região da orelha interna.

A síndrome anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma desordem onde podem ocorrer trombozes venosas e/ou arteriais recorrentes em diferentes territórios, como sistema nervoso central, retina, coração, pulmão, fígado, rins e orelhas. Abortos de repetição são freqüentes, associados a trombocitopenia. O anticoagulante e/ou anticorpo anticardiolipina positivos em níveis moderados ou altos são encontrados<sup>10,12,13</sup>.

O acometimento audiovestibular talvez ocorra por lesões vasculares na artéria auditiva interna, podendo levar a sintomas cocleares e vestibulares isolados ou associados.

O quadro clínico da disacusia imuno-mediada é a hipoacusia sensorineural súbita ou rapidamente progressiva, flutuante, que ocorre em meses ou semanas, assimétrica, bilateral na maioria dos casos (79%). Em aproximadamente um terço dos casos não está associada a sintomas vestibulares, pois o acometimento gradual do sistema promove a compensação labiríntica.<sup>3-5,8</sup>

Estudos demonstram que 25 a 50% dos casos simulam hidropsia, porém a não caracterização da tríade clássica (zumbido, vertigem e hipoacusia) bem como a evolução rápida da perda auditiva bilateral alertam para o diagnóstico de doença auto-imune da orelha interna.

Sabe-se que em 10% dos casos a hidropsia pode apresentar somente sintomas cocleares. Estudos sugerem

que a deposição de imunocomplexos na estria vascular ou no saco endolinfático interferem na produção e absorção de endolinfa, resultando em hidropsia endolinfática.<sup>8</sup>

Em 29% dos casos a disacusia coexiste com manifestações sistêmicas de doença auto-imune. Normalmente o exame otorrinolaringológico não apresenta alterações e ao exame otoneurológico pode haver resposta reduzida.<sup>5,8,11,14</sup>

Ao exame audiométrico, as curvas podem se apresentar de forma ascendente ou descendente, simétricas ou assimétricas. O índice percentual de reconhecimento de fala apresenta comportamento imprevisível, desproporcionalmente bom ou ruim em relação ao limiar tonal puro. A imitanciométrica pode apresentar curva timpanométrica normal e reflexo acústico presente.<sup>5</sup>

Objetivando o diagnóstico, são dados sugestivos a perda auditiva bilateral rapidamente progressiva e inexplicável, com início do quadro na meia idade, incidência maior no sexo feminino, otoscopia normal e doença sistêmica de etiologia imunológica associada. Laboratorialmente, testes não específicos podem ser feitos, como provas de atividade inflamatória, fator reumatóide, fator anti-núcleo, imunocomplexos circulantes, os quais demonstram atividade da doença, dosagem de imunoglobulinas séricas e a produção de auto-anticorpos como anticorpo anti-colágeno tipo II.<sup>15,16</sup> A frequência de anticorpos antifosfolípides em pacientes com LES não é bem determinada, havendo grande variação na literatura (18 a 86%), devido ao uso de diferentes métodos de medida e a flutuações nos níveis de anticorpos encontrados. Toubi et al.<sup>12</sup> encontraram 20% de positividade em 100 pacientes com LES sem manifestações no sistema nervoso central ou tromboembólicas. A frequência sobe para 50% quando há manifestações no sistema nervoso central. Testes específicos podem ser realizados, incluindo: transformação linfocitária, inibição da migração linfocitária, ELISA e imunofluorescência contra antígenos da orelha interna.<sup>5,3,11,17</sup> Outro teste que pode ser realizado é anticorpo anti antígeno 68 KD. A positividade é indicativa de boa responsividade a corticoterapia com sensibilidade de 42% e especificidade chegando a 90%.<sup>4,5</sup>

A ressonância magnética com contraste (gadolínio) em T1 pode demonstrar a atividade inflamatória no labirinto membranoso.

De acordo com os achados clínicos e exames complementares realizados, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças, como tumores, infecções, ototoxicidade ou perdas auditivas hereditárias.<sup>3</sup>

A ototoxicidade dos antimaláricos empregados com frequência no tratamento do LES é conhecida a algum tempo, porém pouco divulgada. A disacusia provocada por essas drogas pode ser reversível ou irreversível, em função do tempo de administração.<sup>18-21</sup> No estudo realizado por Andronopoulos<sup>8</sup>, a perda auditiva não foi atribuída ao efeito ototóxico da hidroxiquina, porém é relatado na literatura que os antimaláricos provocam destruição de células ciliadas internas e externas.<sup>18</sup>

Geralmente a corticoterapia com prednisona (1 mg/Kg/ dia) é a primeira opção no tratamento da disacusia auto-imune, e em alguns casos a melhora clínica durante o tratamento é um critério diagnóstico. Em casos não responsivos, a imunossupressão (drogas citotóxicas como methotrexate e ciclofosfamida) pode ser utilizada e, se ainda houver falha, plasmaferese pode ser empregada como medida complementar.<sup>2,3,5</sup> Em pacientes com a síndrome de anticorpo antifosfolípide, o uso da anticoagulação deve ser considerado<sup>12</sup>. De modo geral, nas disacusias rapidamente progressivas de causa não esclarecida em pacientes jovens, deve ser aventada a hipótese de etiologia auto-imune.

Entretanto, raramente os níveis séricos indicados para positivar os exames imunológicos são atingidos, tornando difícil o diagnóstico da doença sistêmica.

---

## CASOS CLÍNICOS

---

### *Caso 1*

L.S., sexo feminino, 24 anos, negra, natural e procedente de Santo André (SP), procurou o ambulatório de Otorrinolaringologia da FMABC com história de hipoacusia bilateral, flutuante, rapidamente progressiva há 2 anos, principalmente do lado esquerdo, acompanhada de zumbido endótico eventualmente. Negava tontura e antecedentes familiares de perda auditiva. Há 2 anos e 8 meses foi feito diagnóstico de LES segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia e Síndrome de Sjögren secundária. Iniciou-se o tratamento com antimalárico (difosfato de cloroquina) e prednisona em baixa dose.

A paciente estava sob controle da doença sistêmica, mantendo apenas queixa de hipoacusia, sendo encaminhada para a Disciplina de Otorrinolaringologia.

Ao exame físico otorrinolaringológico não apresentava qualquer alteração.

Foram solicitados exames audiométricos seriados (Figuras 1 a 3), provas de atividade inflamatória, complemento total e frações, fator reumatóide, FAN, hemograma, potenciais auditivos evocados, emissões otoacústicas e exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética). A paciente apresentou FAN positivo, hemograma com leucopenia e audiometrias seriadas com disacusia sensorineural flutuante, assimétrica, progressiva, com índice percentual de reconhecimento de fala desproporcionalmente ruim em relação aos limiares obtidos.

As emissões otoacústicas por produtos de distorção estavam ausentes em orelha direita e presentes na esquerda. Os exames de imagem mostraram-se normais.

Pela possibilidade do comprometimento auto-imune da orelha interna, inicialmente optou-se pelo aumento da dose do corticóide sendo observada leve melhora dos limiares audiométricos na orelha esquerda. Optou-se então pela suspensão do antimalárico após discussão com a Reumatologia, pois seus possíveis efeitos ototóxicos po-

deriam potencializar o comprometimento auditivo da paciente, sendo fator contribuinte para deterioração auditiva. Foi introduzido o metotrexate com monitorização clínica e audiológica mensal, porém sem melhora satisfatória do quadro.

### **Caso 2**

A. O. C., sexo feminino, 41 anos, parda, natural e procedente de São Paulo, com história de hipoacusia flutuante e bilateral há 1 ano, principalmente à direita, acompanhada de zumbido intermitente do mesmo lado e tontura não rotatória eventualmente. Negava otorrêia e otalgia. Exame otorrinolaringológico normal.

Há 8 anos foi diagnosticado LES, sendo inicialmente tratada em outro serviço com antimaláricos e altas doses de corticóide. Abandonou o tratamento por ter observado aumento de peso. Há um ano iniciou tratamento no Ambulatório de Reumatologia da Faculdade de Medicina do ABC, onde foi orientada a reintroduzir o antimalárico.

Foi solicitada audiometria, que apresentou disacusia sensorineural bilateral, assimétrica, com índice percentual de reconhecimento de fala normal. Em novo exame após 3 meses de tratamento com corticoterapia, não houve melhora dos limiares auditivos. (Figura 4)

### **Caso 3**

N. F. G., sexo feminino, 45 anos, natural de Santo André, com história de surdez súbita em orelha esquerda há 3 meses, acompanhada de zumbido e sem outros fatores associados. Ao exame otorrinolaringológico não apresentava alterações.

A paciente era portadora de LES e estava em tratamento com antimalárico há 3 anos. Foram realizadas audiometrias (Figuras 5 e 6) que mostravam disacusia sensorineural severa com configuração audiométrica ascendente do lado esquerdo e índice de fala muito baixo do mesmo lado (40%). O fenômeno de Túlio estava ausente bilateralmente. A ressonância magnética mostrou-se normal e o potencial auditivo evocado não apresentou sinais de afecção retrococlear. Foi iniciada terapia com prednisona na dose de 60 mg ao dia, com posterior regressão por 15 dias com melhora do quadro audiológico.

---

## **DISCUSSÃO**

---

Os casos apresentados foram recebidos em nosso serviço já com diagnóstico de LES e a doença sistêmica controlada com o tratamento proposto, exceto pela presença de hipoacusia progressiva e flutuante.

Nos dois primeiros casos descritos, houve rápida evolução na perda auditiva e, no terceiro caso, a paciente apresentou uma disacusia súbita. Esse caráter súbito poderia ser condizente com lesões vasculares na artéria

auditiva interna, como na síndrome do anticorpo antifosfolípide. Nesse caso, a dosagem de anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina poderia ajudar na identificação desses fenômenos tromboembólicos. Porém a positividade nesses casos chega somente a 20%.<sup>11</sup> O risco da anticoagulação como tratamento de escolha não justificaria o benefício para a paciente. Outro fato que aumenta a possibilidade de fenômenos tromboembólicos na orelha interna é a ausência de atividade inflamatória na ressonância magnética, realizada precocemente nesse caso.

Em relação aos exames diagnósticos, todas as pacientes mostraram alterações nos exames inespecíficos para doença auto-imune. Infelizmente, o Sistema Público de Saúde não dispõe da dosagem do anti 68 Kd, exame mais específico nos casos de disacusia auto-imune, portanto não foi realizado nas pacientes.

O tratamento inicial utilizado nos três casos foi a corticoterapia com prednisona em alta dose (1 mg/Kg/dia) por 20 a 30 dias. Somente obtivemos melhora na terceira paciente, de acordo com os critérios audiométricos. (melhora na média tritonal de 15 dB NA, 20% na discriminação vocal ou estabilização da audição).

Em todos os casos descritos, a ototoxicidade da cloroquina foi objeto de discussão. A disacusia provocada pela droga em questão pode ser reversível caso a mesma seja suspensa numa fase inicial de comprometimento da orelha interna<sup>18</sup>. Entretanto, a cloroquina depositada nos tecidos leva em média dois meses para ser totalmente eliminada pelo organismo, portanto a sua ação ainda persiste após sua suspensão.

As lesões iniciais podem ser detectadas pela audiometria tonal e vocal, monitorização dos potenciais auditivos evocados e emissões otoacústicas.<sup>21</sup>

Dessa maneira, não existem dúvidas quanto ao comprometimento da orelha interna no LES e em outras doenças imuno-mediadas, portanto a possibilidade de associação de fatores (imunológicos, vasculares e ototóxicos), contribuintes para a piora auditiva do paciente, deve ser investigada. Entretanto, esse diagnóstico foi bastante difícil de ser estabelecido nos casos relatados. No momento em que foi iniciada a investigação audiológica, as pacientes já haviam sido submetidas ao efeito ototóxico do antimalárico, sendo difícil avaliar o grau de prejuízo na deterioração auditiva que a droga teria provocado.<sup>18,20</sup> Em nossa primeira paciente, tentamos a mudança da cloroquina para terapia imunossupressora com metotrexate. Porém, talvez pelo grau acentuado da perda auditiva já instalada não obtivemos sucesso.

Outro dado importante a ser considerado é o risco-benefício ao paciente, uma vez que houve controle sistêmico da doença com a administração do antimalárico, e o uso de imunossupressores em substituição a este pode acarretar efeitos adversos mais significativos.

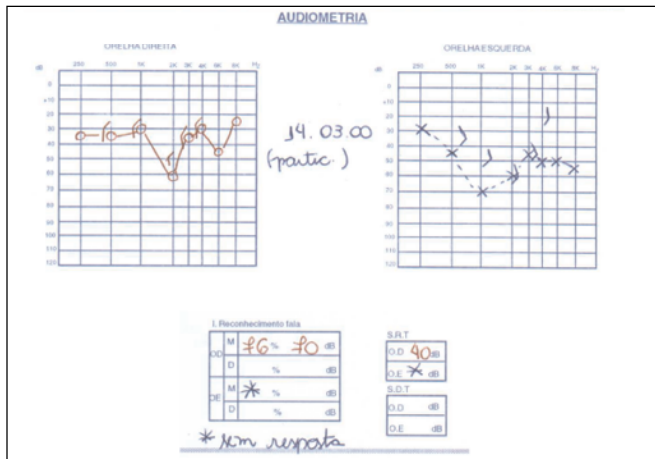


Figura 1. Paciente 1

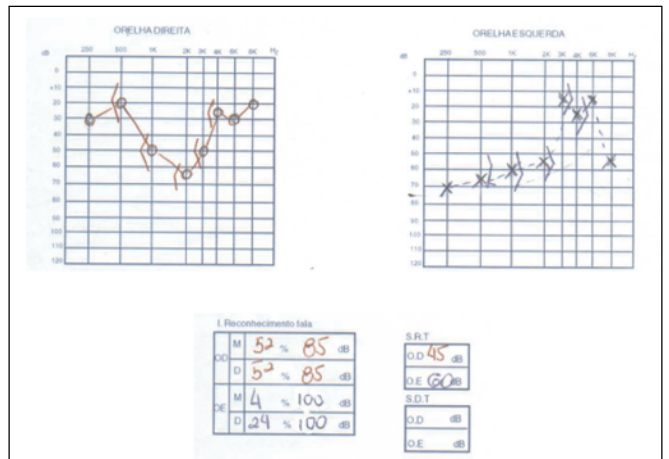


Figura 2. Paciente 1

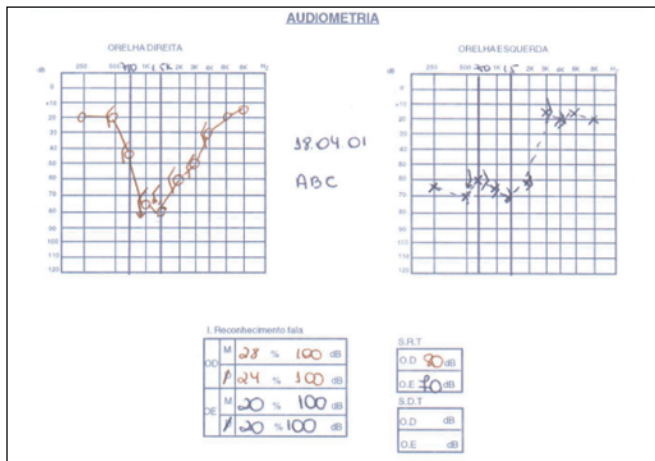


Figura 3. Paciente 1

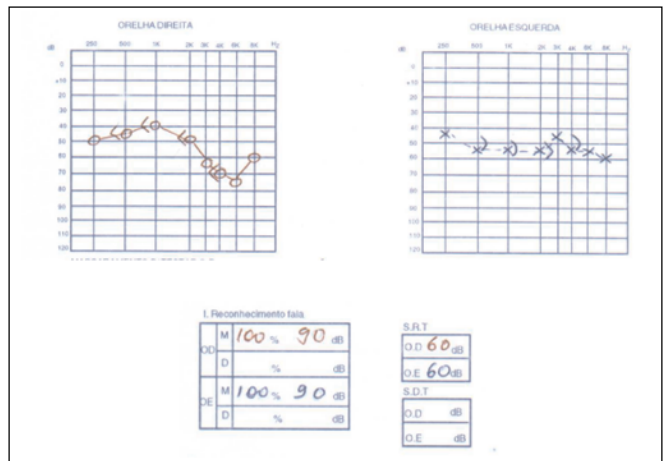


Figura 4. Paciente 2

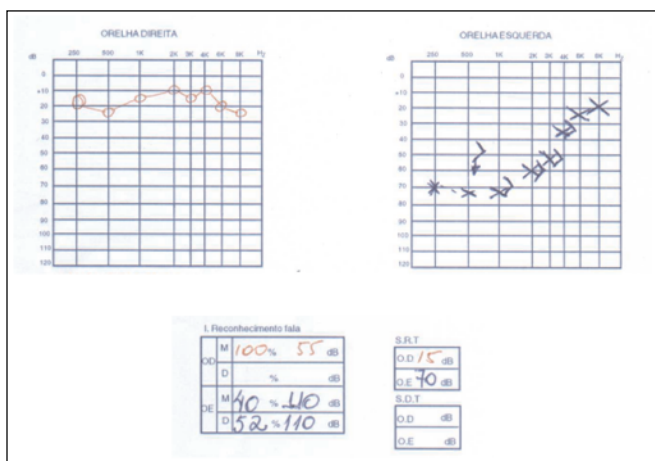


Figura 5. Paciente 3

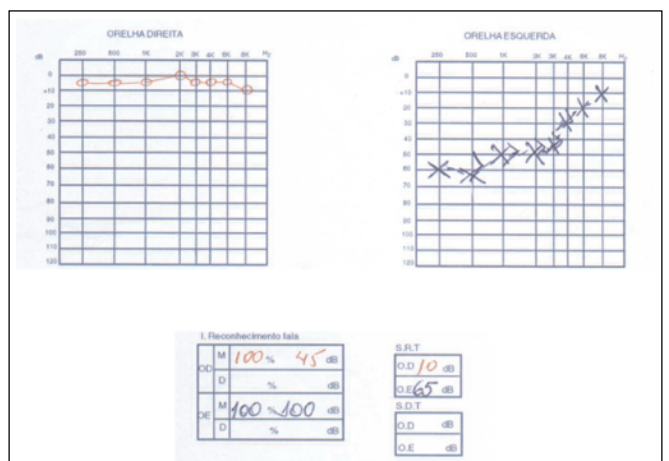


Figura 6. Paciente 3

---

## COMENTÁRIOS FINAIS

---

Neste estudo pudemos observar que a perda auditiva sensorineural pode estar presente em indivíduos com doença sistêmica imuno-mediada, podendo acometer a orelha interna por diversos mecanismos. Sugerimos que tão logo seja diagnosticada a doença sistêmica, o paciente, se sintomático, seja encaminhado para investigação audiológica, prevenindo desta forma prejuízos futuros.

O inverso também é válido; diante de um paciente com quadro de DNS progressiva ou súbita, flutuante, consideramos necessário investigação de doença sistêmica por setor competente, na tentativa de justificar a perda auditiva até então inexplicável e, em certos casos, até revertê-la.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Sato EI. Lupus Eritematoso Sistêmico. Diagnóstico e Tratamento Atual de Doenças Reumáticas 1999; 10:2-16.
2. Harris JP. Immunologic Disorders Affecting the Ear In: Cummings C. Otolaryngology. Head and Neck Surgery. United States 1999: 3172-85.
3. Decoster DMH, Ferreira NGM, Marques MPC. Doenças auto-imunes da orelha interna.uma revisão bibliográfica. Acta Awho 2001; 20(2):113-6.
4. Bitar RSM, Thomé DC, Nascimento EV, Sanchez TG. Doenças auto-imunes da orelha interna: Revisão da literatura. Arquivos da Fundação Otorrinolaringologia 1998; 2: 92-9.
5. Cruz OLM, Costa SS, Alvarenga EL. Disacusia Neurosensorial Imunomediada In: Cruz OLM, Costa SS. Otologia clínica e cirúrgica. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 307-13.
6. Hamblin TJ, Mufti GJ, Bracewell A. Severe deafness in SLE: its immediate relief by plasma exchange. Br Med J 1982; 284:1374-5.
7. Caldarelli DD, Rejowski JE, Corey JP. Sensorineural hearing loss in lupus erythematosus. Am J Otol 1986; 7:210-3.
8. Andronopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus: a controlled study. Clin Exp Rheumatol 1995; 13:137-41.
9. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Systemic Vasculitis: A Temporal Bone Histopathologic Study. Laryngoscope 1989; 99:600-9.
10. Sone M, Paparella MM, Schachern PA, Morizono N. Study of Systemic Lupus Erythematosus in Temporal Bones. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 338-44.
11. Hisashi K, Komune S, Taira T, Uemura T, Sadoshima S, Tsuda H. Anticardiolipin Antibody-Induced Sudden Profound Sensorineural Hearing Loss. Am J Otolaryngol 1993; 14:275-7.
12. Naarendorp M, Spiera H. Sudden Sensorineural Hearing Loss in Patients with Systemic Erythematosus or Lupus-like Syndromes and Antiphospholipid Antibodies. J Rheumatol 1998; 25:589-92.
13. Vyse T, Luxon M, Walport MJ. Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. J Laryngol Otol 1994; 108:57-9.
14. Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, Calabrese LH. Practical versus theoretical management if autoimmune inner ear disease. Laryngoscope 1984; 94:758-67.
15. Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, Calabrese LH. Autoimmune inner ear disease.laboratory tests and audio-vestibular treatment responses. In: Veldman JE, McCabe BF. Oto-immunology. Amsterdam: Kugler Publ; 1987. p.149-155.
16. Yoo TJ, Floyd R, Ishibe T, Shea JJ, Bowman C. Immunologic testing of certain ear diseases. Am J Oto 1985; 6: 96-100.
17. Veldman JE. Immune-mediated inner ear disorders. New syndromes and their etiopathogenesis. In: Veldman JE, McCabe BF. Oto-immunology. Amsterdam: Kugler Publ; 1987. p.125-42.
18. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: Report of two cases. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:472-4.
19. Dwivedi GS, Mehra YN. Ototoxicity of chloroquine phosphate. J Laryngol Otol 1978; 92: 701-3.
20. Matz GJ, Nauton RF. Ototoxicity of chloroquine. Arch Otolaryngol 1968; 88:370-2.
21. Bernard P. Alterations of Auditory Evoked Potentials during the Course of Chloroquine Treatment. Acta Otolaryngol (Stockh) 1985; 99:387-92.
22. Xenelli SJ, Morrison AW, Mcclowskey D, Festenstein H, Path FRC. HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease. J Laryngol Otol 1986; 100:21-24.