



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΚΟΧΛΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.
ΚΛΙΝΙΚΟ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΤΣΙΡΒΕΣ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΚΟΧΛΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.
ΚΛΙΝΙΚΟ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΤΣΙΡΒΕΣ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Τσιρβέ Γεωργίου: 28-1-2010

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 677^α/9-2-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ασημακόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Μέλη

Βούλγαρη Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Βούλγαρης Σπυρίδωνας, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 29-3-2010

«Κοχλιακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Κλινικοεργαστηριακή μελέτη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 796^α/29-3-2017

1. Ασημακόπουλος Δημήτριος, Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Βούλγαρης Σπυρίδωνας, Καθηγητής Νευροχειρουργικής, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Πέσχος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ράγκος Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Γναθοπροσωπικής, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 19-5-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΚΑΠΤΣΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου Δημήτριο Α. Ασημακόπουλο, για την καθοριστική και ουσιαστική του συμβολή στην εκπόνηση της Διδακτορικής αυτής Διατριβής, καθώς και τους Καθηγητές Παρασκευή Β. Βούλγαρη και Σπυρίδωνα Γ. Βούλγαρη για την βοήθειά τους και τις πολύτιμες συμβουλές τους. Ευχαριστώ ακόμα την οικογένειά μου, τον αδερφό μου, τον πατέρα μου και τη μητέρα μου για τη στήριξη που μου πρόσφεραν. Τέλος ευχαριστώ τον κ. Γεώργιο Δημακόπουλο για τη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	3
Ανατομία του ωτός.....	3
Μετασχηματισμός ήχου σε νευρικό ερέθισμα.....	20
Εξέταση ακουστικής ικανότητας αυτιών.....	23
Το ακουστικό αντανακλαστικό.....	30
Βασικές αρχές ανοσολογίας.....	32
Αυτοανοσία.....	36
Ανοσολογία του έσω ωτός.....	38
Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	42
Σύνδρομο Sjogren.....	52
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.....	60
Ο δείκτης SLEDAI.....	74
Συστηματική σκλήρυνση – Σκληρόδερμα.....	75
Ποσοτικός προσδιορισμός αντισωμάτων - ELISA.....	85
Αυτοάνοση νόσος του έσω ωτός ή ανοσολογικά μεσολαβούμενη νόσος του έσω ωτός.....	87

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης.....	97
Υλικό και μέθοδος.....	97

Αποτελέσματα και στατιστική ανάλυση.....	100
Συζήτηση.....	177
Συμπεράσματα.....	199
Περίληψη.....	207
Summary.....	211
Βιβλιογραφία.....	213

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συστηματικά ρευματολογικά νοσήματα συχνά επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, ενώ ακόμα και σε αρχικό στάδιο μπορεί να εκδηλωθούν με συμπτώματα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Σε αυτά περιλαμβάνονται νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το Σύνδρομο Sjogren, η συστηματική σκλήρυνση αλλά και αγγειίτιδες όπως η κοκκιωμάτωση Wegener και το σύνδρομο Cogan. Η παρουσία και ανίχνευση αυτοαντισωμάτων στο αίμα αυτών των ασθενών αποτελεί συχνά διαγνωστικό κριτήριο ή προγνωστικό παράγοντα. Η βαρηκοΐα είναι κυρίως νευροαισθητηριακού τύπου και έχει περιγραφεί μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων των νοσημάτων αυτών(1).

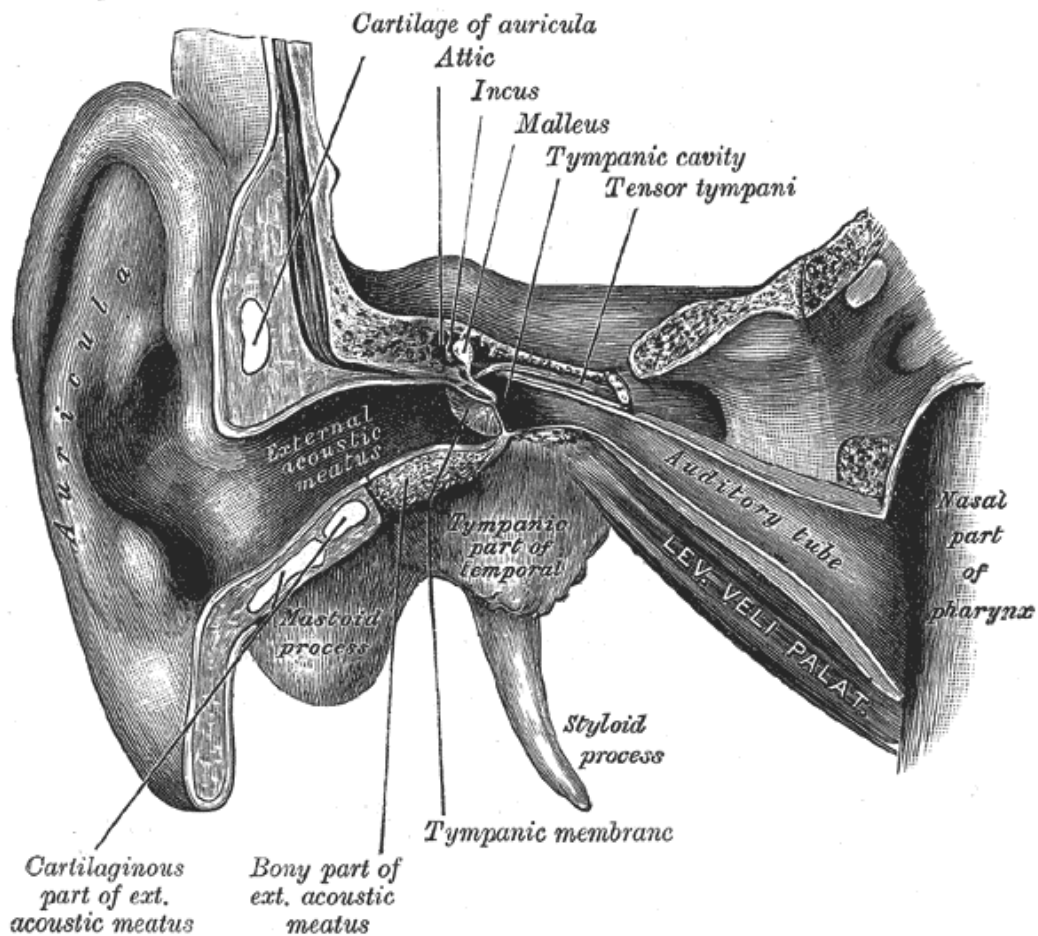
Το 1958 πρώτος ο Lehnhardt διατύπωσε ότι περιπτώσεις αιφνίδιας αμφοτερόπλευρης βαρηκοΐας οφείλονταν σε αντισώματα κατά του κοχλίου. Το 1974 οι Schiff και Brown διατύπωσαν την άποψη ότι η βελτίωση της αιφνίδιας βαρηκοΐας μετά από τη χορήγηση φλοιοεπινεφριδοτρόπου ορμόνης (ACTH) και ηπαρίνης ήταν ένδειξη αυτοάνοσης αιτιολογίας (2).

Το 1979 ο McCabe ήταν ο πρώτος που δημοσίευσε μια σειρά 18 ασθενών με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα που ανταποκρίθηκαν θετικά στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης. Σε έναν μάλιστα από τους ασθενείς αυτούς που υπήρχε διαθέσιμο ιστοτεμάχιο βιοψίας, υπήρχαν σαφείς ενδείξεις αγγειίτιδας και έτσι η νέα αυτή κλινική οντότητα ονομάστηκε αυτοάνοση νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (3).

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΟΥ

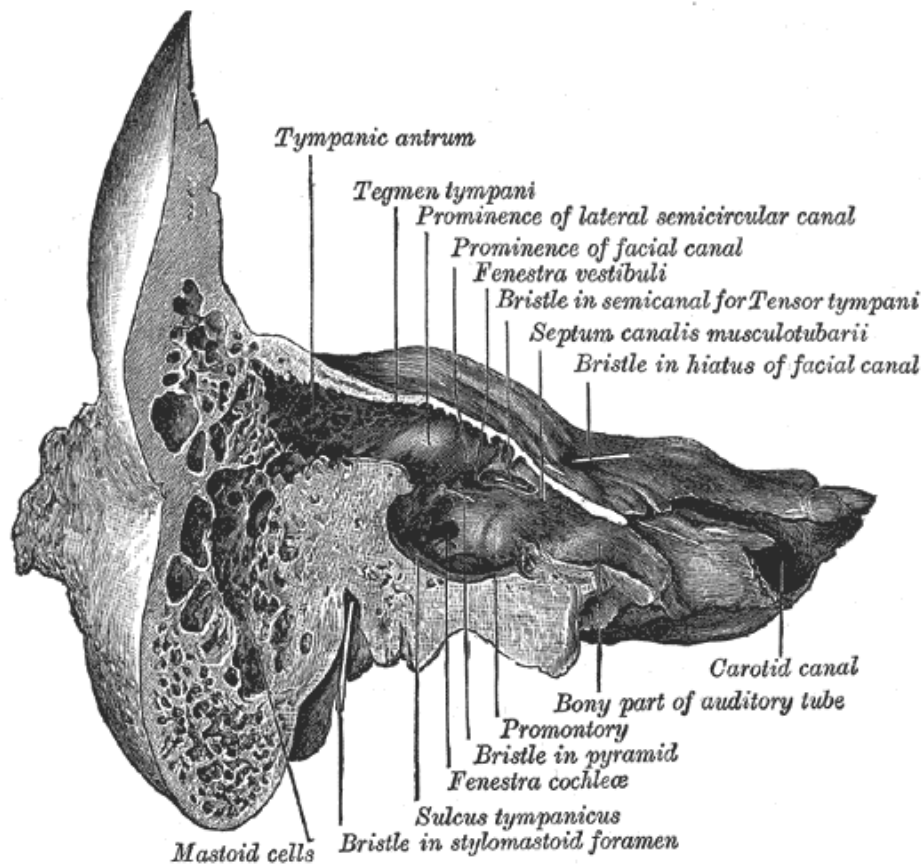
Στο αυτί βρίσκεται το αισθητήριο όργανο της ακοής και της ισορροπίας του σώματος και χωρίζονται σε ένα περιφερικό και ένα κεντρικό τμήμα. Το περιφερικό τμήμα περιλαμβάνει το έξω, το μέσο και το έσω ούς καθώς και το στατικοακουστικό νεύρο με τι δύο μοίρες του, την αιθουσαία και την κοχλιακή. Το κεντρικό τμήμα περιλαμβάνει την κεντρική ακουστική οδό, τα υποφλοιώδη και φλοιώδη ακουστικά κέντρα καθώς και την κεντρική αιθουσαία οδό. Τα

ανατομικά όρια μεταξύ των δύο τμημάτων βρίσκονται στη θέση εισόδου της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας στο εγκεφαλικό στέλεχος (4,5). (Σχήμα 1)



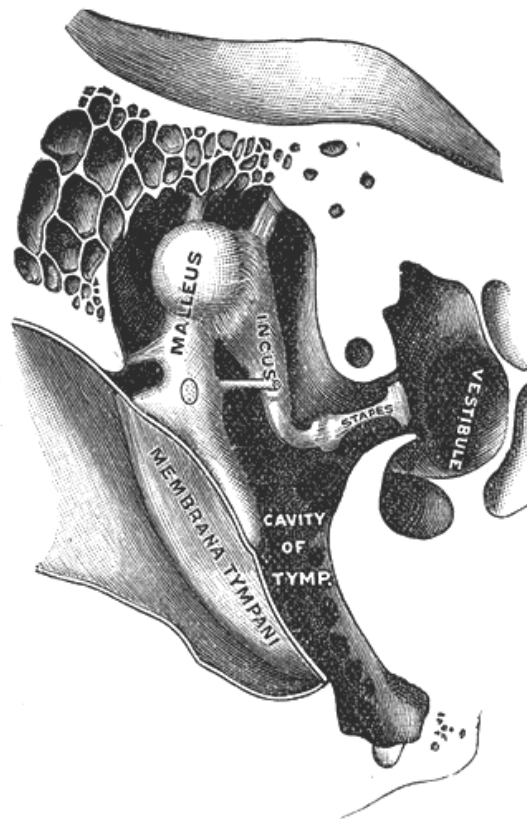
Σχήμα 1. Δεξί έξω και μέσω αυτί σε στεφανιαία τομή (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Το περιφερικό τμήμα της ακοής και της ισορροπίας βρίσκεται μέσα στο κροταφικό οστό, το οποίο προέρχεται από τη συνένωση της λεπιδοειδούς, της λιθοειδούς, της τυμπανικής και της μαστοειδούς μοίρας. Το έξω αυτί περιλαμβάνει το πτερύγιο του ωτός και τον έξω ακουστικό πόρο, το μέσο αυτί την τυμπανική μεμβράνη, το κοίλον του τυμπάνου, την ευσταχιανή σάλπιγγα, το μαστοειδές άντρο και τη μαστοειδή απόφυση με τις αεροφόρες κυψέλες (Σχήμα 2). Το έσω ούς, το οποίο βρίσκεται μέσα στη λιθοειδή μοίρα του κροταφικού οστού, αποτελείται από τον οστέινο και υμενώδη λαβύρινθο, καθώς και τη μοίρα της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας που πορεύεται μέσα στον έσω ακουστικό πόρο (5).



Σχήμα 2. Στεφανιαία τομή δεξιού κροταφικού οστού (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

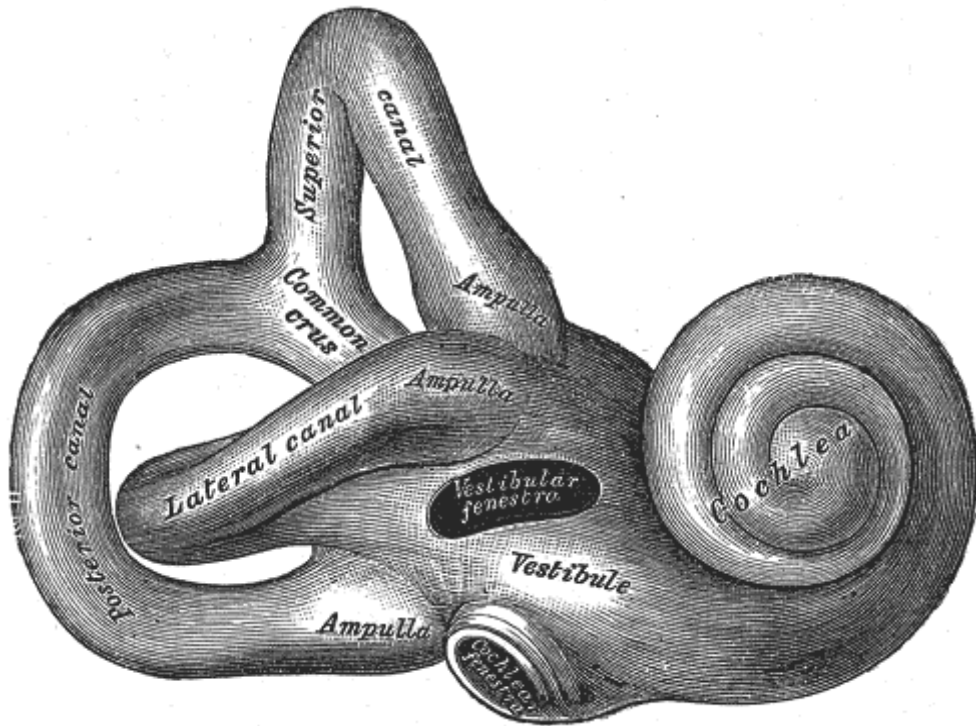
Μέσα στο κοίλο του τυμπάνου βρίσκονται τα τρία ακουστικά οστά, τα οποία εκ των έξω προς τα έσω είναι η σφύρα, ο άκμονας και ο αναβολέας. Τα ακουστικά οστά συνενώνονται μεταξύ τους με αρθρώσεις και σχηματίζουν την ακουστική αλυσίδα που συνδέει την τυμπανική μεμβράνη με τον λαβύρινθο-ωοειδή θυρίδα. Έτσι οι παλμικές δονήσεις της τυμπανικής μεμβράνης μεταβιβάζονται στο έσω ούς για να μετατραπούν στον κοχλία σε βιοηλεκτρικά ερεθίσματα, τα οποία δια του ακουστικού νεύρου μεταβιβάζονται στην ακουστική οδό και το κέντρο της ακοής (5)(Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Ακουστικά οστάρια με τους συνδέσμους τους στο μέσο αυτί (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Το έσω αυτί βρίσκεται μέσα στην λιθοειδή μοίρα του κροταφικού οστού και αποτελεί το κυρίως αισθητήριο όργανο της ακοής και της ισορροπίας, λόγω δε της πολύπλοκης κατασκευής του ονομάζεται και λαβύρινθος του ωτός. Αποτελείται από τον οστέινο λαβύρινθο, μέσα στον οποίο περικλείεται ο υμενώδης λαβύρινθος ο οποίος είναι κοίλος και από τα τοιχώματά του αρχίζει το ακουστικό και αισθουσαίο νεύρο. Μεταξύ των δύο λαβυρίνθων βρίσκεται ο περιλεμφικός χώρος και πληρούται από την εξωλέμφο (5,6).

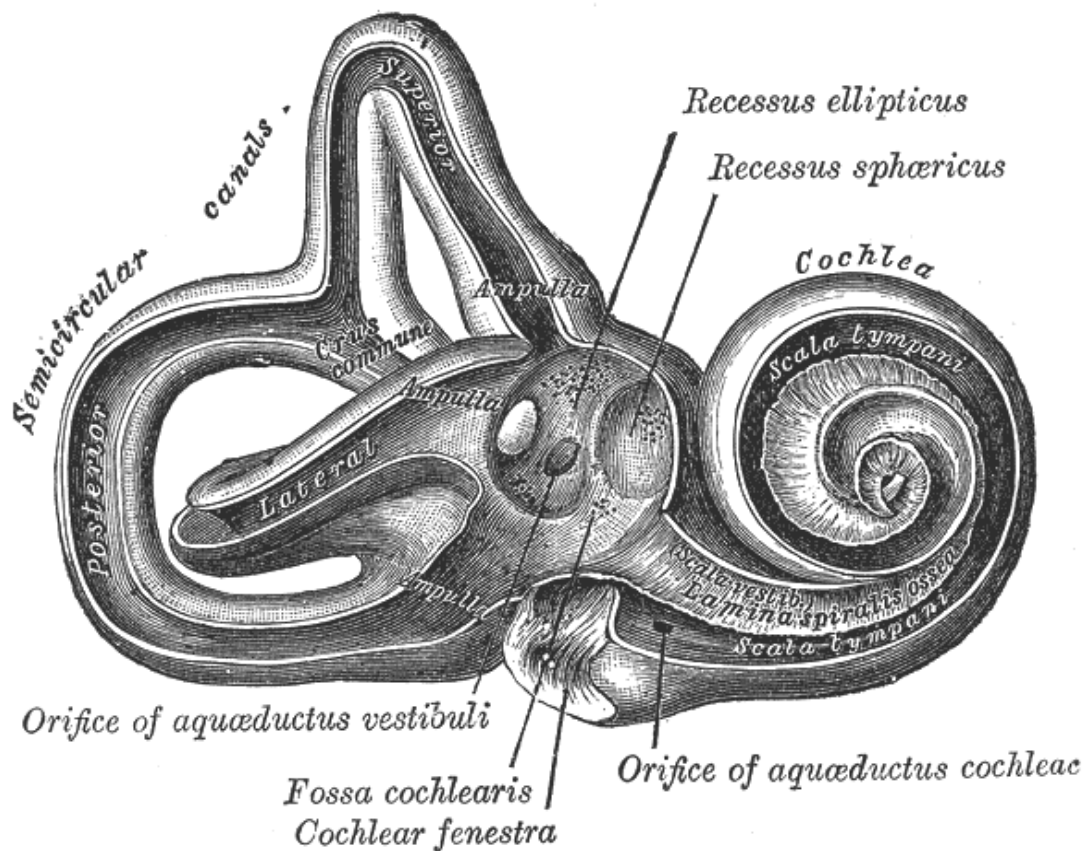
Ο οστέινος λαβύρινθος έχει μήκος περίπου 2 εκ., πάχος 0,5 χιλ και αποτελείται από τρία κοίλα μέρη από συμπαγές οστίτη ιστό, τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους και καλύπτονται από λεπτό περίοστεο. Ο κοχλίας προς τα πρόσω και έσω, οι τρεις ημικύκλιοι σωλήνες προς τα πίσω και έξω και η αίθουσα στο μέσον. Ο υδραγωγός της αιθούσης και ο υδραγωγός του κοχλίου φέρουν σε επικοινωνία τον περιλεμφικό χώρο με τους λεμφώδεις χώρους των μηνίγγων (5,6) (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Δεξιός οστέινος λαβύρινθος (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Ο οστέινος κοχλίας έχει σχήμα κωνικό και παριστά κυλινδρικό δίαυλο σωλήνα μήκους 5 χιλ. και εύρους 2-2,5 χιλ στην κορυφή. Εξορμάται από το πρόσθιο τοίχωμα της αίθουσας, βρίσκεται σε οριζόντιο επίπεδο στρέφοντας τη μεν βάση του προς τον πυθμένα του έσω ακουστικού πόρου, τη δε κορυφή του προς το κοίλο του τυμπάνου. Ελίσσεται σαν κέλυφος κοχλία 2,5 φορές γύρω από τον κεντρικό άξονά του (σχηματίζοντας έτσι ένα κωνοειδή χώρο), την άτρακτο, μέσα στην οποία πορεύονται οι δεσμίδες του κοχλιακού νεύρου (σχήμα 5). Η άτρακτος είναι ένα κωνοειδές μόρφωμα από σπογγώδη οστέινη ουσία γύρω από την οποία ελίσσονται οι έλικες του κοχλίας και οι οποίες συνάπτονται στενά με αυτή. Η βάση της ατράκτου είναι υπόκοιλη και στρέφεται προς τον πυθμένα του έσω ακουστικού πόρου, η δε κορυφή της εκτείνεται ως τη δεύτερη έλικα του κοχλίας. Την συνέχεια της ατράκτου μέχρι την κορυφή του κοχλίας αποτελεί ένα λεπτό συμπαγές πέταλο, το πέταλο της ατράκτου. Στην έσω επιφάνεια της υπόκοιλης βάσης της ατράκτου βρίσκεται διπλός στοίχος από τρήματα τα οποία φέρονται ελικοειδώς και σχηματίζουν την ελικοειδή τρηματώδη ταινία. Τα τρήματα

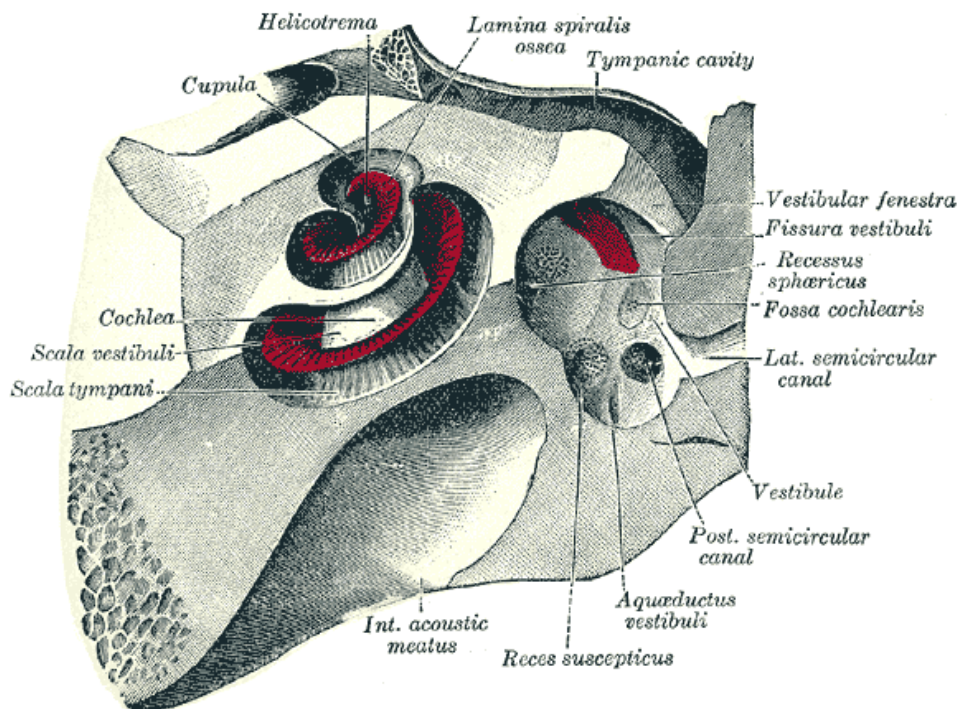
αυτά οδηγούν στα επιμήκη σωληνάρια, που περιέχουν τις περιφερικές αποφυάδες των κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου και τα οποία περνούν την άτρακτο καταλήγοντας στον ελικοειδή πόρο του κοχλίου. Από το έξω τοίχωμα του πόρου αυτού αρχίζουν νέα σωληνάρια τα οποία περιέχουν τις περιφερικές αποφυάδες των κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου και τα οποία φθάνουν μέχρι το ελεύθερο χείλος του οστέινου ελικοειδούς πετάλου εκβάλλοντας στην άνω επιφάνεια αυτού η οποία είναι διάτρητη και ονομάζεται διάτρητη ζώνη (6). (Σχήμα 5)



Σχήμα 5. Εσωτερική όψη δεξιού οστέινου λαβύρινθου The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*

Οι τρεις έλικες του κοχλίου είναι η βασική, η μέση και η κορυφαία, η οποία αντιστοιχεί σε $\frac{3}{4}$ μίας πλήρους έλικας και γι' αυτό λέγεται και ημιέλικα. Το οστέινο ελικοειδές πέταλο αρχίζει από το τοίχωμα της άτρακτου, είναι λεπτό και εκτείνεται μέχρι το μέσο περίπτο του αυλού των ελίκων διαιρώντας τον αυλό σε δύο κλίμακες, την άνω ή αισουσαία και την κάτω ή τυμπανική. Το

οστέινο ελικοειδές πέταλο δεν εκτείνεται μέχρι την κορυφή του κοχλίου, αλλά τελειώνει λίγο πριν με το άγκιστρο του ελικοειδούς πετάλου, σχηματίζοντας μια οπή ανάμεσα στο άγκιστρο και το πέταλο της ατράκτου, το ελικότρημα. Στο σημείο αυτό η κλίμακα της αιθούσης επικοινωνεί με την κλίμακα του τυμπάνου. Ο αυλός των ελίκων συμπληρώνεται στη συνέχεια του ελικοειδούς οστέινου πετάλου με το μεμβρανώδες ελικοειδές πέταλο και έτσι η ατελής διαίρεση των δύο κλιμάκων συμπληρώνεται. Η κλίμακα της αιθούσης αρχίζει από την αίθουσα, ανέρχεται προς το ελικότρημα και μεταπίπτει στην κλίμακα του τυμπάνου, καταλήγοντας στο κατώτερο μέρος της αίθουσας αντίστοιχα προς την στρογγύλη θυρίδα, χωριζόμενη εδώ τελείως από την κλίμακα της αιθούσης με την αρχική μοίρα του οστέινου ελικοειδούς πετάλου (5,6,7). (Σχήμα 6)



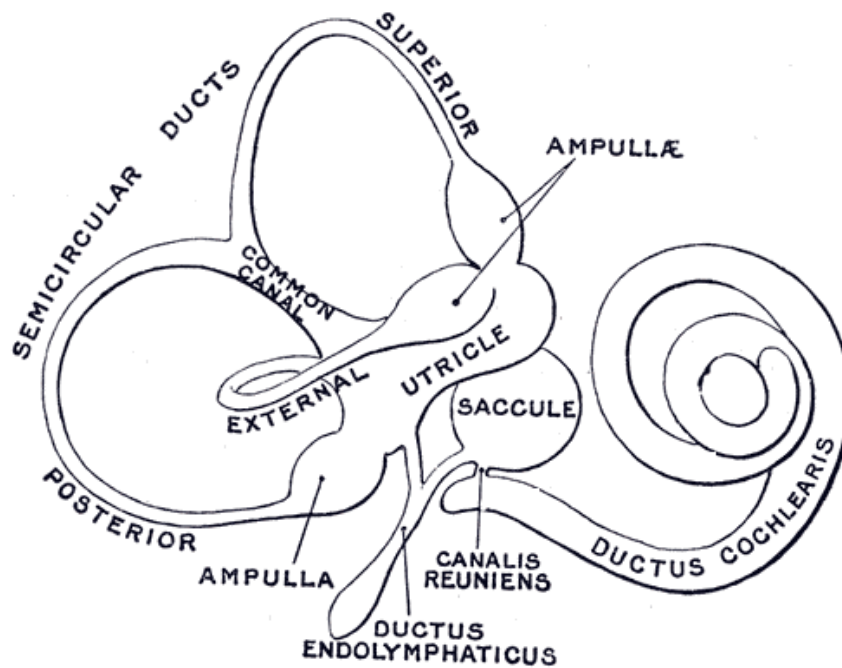
Σχήμα 6. Εγκάρσια τομή του κοχλίου και της αίθουσας (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Οι τρεις οστέινοι ημικύκλιου σωλήνες βρίσκονται πίσω και πάνω από την αίθουσα και διακρίνονται στον έξω ή οριζόντιο στον άνω ή πρόσθιο και στον κάτω ή οπίσθιο. Σχηματίζουν ορθή γωνία μεταξύ τους και ο κάθε ένας αντιστοιχεί σε μια από τις τρεις διαστάσεις του χώρου, ενώ είναι

αποπεπλατυσμένοι από τα πλάγια, περιγράφοντας περίπου τα $2/3$ ενός κύκλου και εμφανίζουν δύο σκέλη με τα οποία εκβάλλουν στην αίθουσα. Από τα σκέλη αυτά το ένα λέγεται ληκυθαίο γιατί πριν από την εκβολή του στην αίθουσα παρουσιάζει ληκυθοειδή διεύρυνση ενώ το άλλο απλό. Τα απλά σκέλη του άνω και του οπισθίου ημικυκλίου σωλήνα ενώνονται πριν την εκβολή τους με ένα κοινό σκέλος, γι' αυτό στην αίθουσα υπάρχουν 5 αντί 6 στόμια (5,6,7).

Η αίθουσα έχει σχήμα ωοειδές και είναι η κεντρική μοίρα του οστέινου λαβυρίνθου. Στο έξω τοίχωμα αντιστοιχεί στο κοίλο του τυμπάνου και εμφανίζει προς τα άνω μεν την ωοειδή θυρίδα η οποία αποφράσσεται από την βάση του αναβολέα, προς τα κάτω δε τη στρογγύλη θυρίδα η οποία αποφράσσεται από τη δευτερεύουσα τυμπανική μεμβράνη. Στο έσω τοίχωμα, το οποίο αντιστοιχεί στον έσω ακουστικό πόρο, εμφανίζει το ελλειπτικό και σφαιρικό εντύπωμα για τα αντίστοιχα ελλειπτικό και σφαιρικό κυστίδιο του υμενώδη λαβυρίνθου (5,6,7). (Σχήμα 6)

Ο υμενώδης λαβύρινθος βρίσκεται έκκεντρα μέσα στο οστέινο λαβύρινθο και χωρίζεται από αυτό δια του περιλημφικού χώρου ο οποίος είναι γεμάτος με την εξωλέμφο. Αποτελείται όπως και ο οστέινος από τρεις μοίρες, την αιθουσαία, την ημικύκλιο και την κοχλιακή, οι οποίες επικοινωνούν μεταξύ τους και είναι γεμάτες με υγρό, την ενδολέμφο (5,6). (Σχήμα 7)

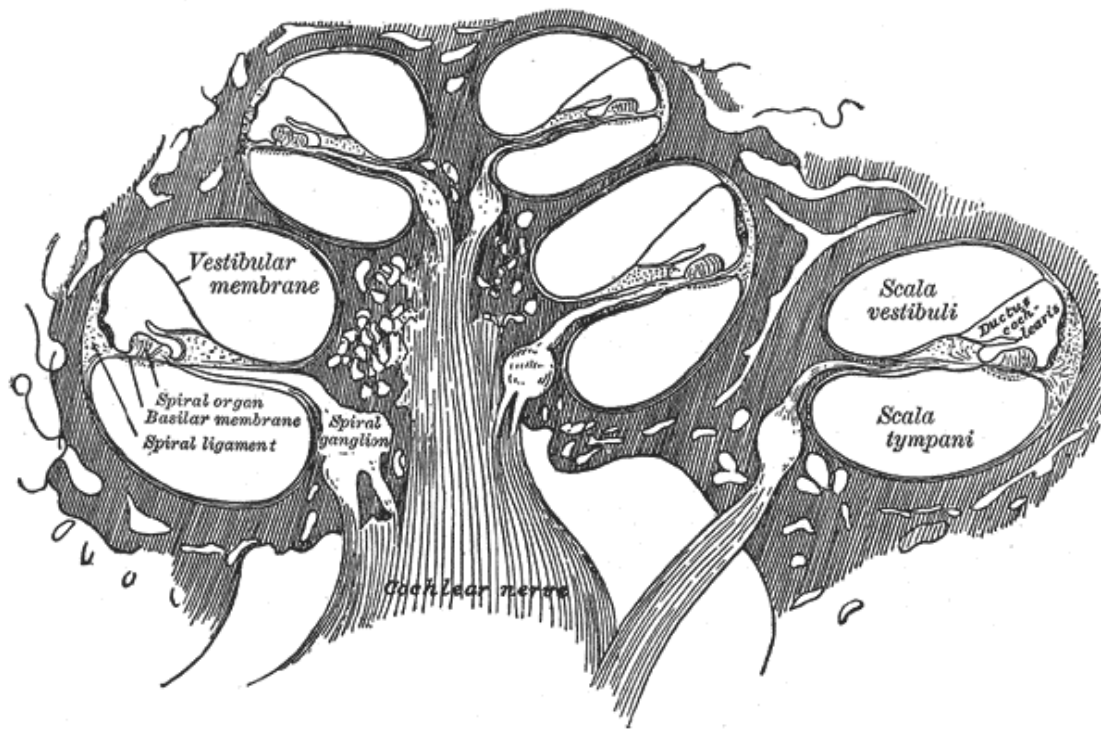


Σχήμα 7. Ο υμενώδης λαβύρινθος (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Η αιθουσαία μοίρα αποτελείται από δύο υμενώδη κυστίδια, το σφαιρικό και το ελλειπτικό, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με ένα δισκελή πόρο, τον σφαιρικοελλειπτικό. Ο σφαιρικοελλειπτικός πόρος μεταπίπτει προς τα πίσω στον ενδολεμφικό πόρο, ο οποίος πορευόμενος μέσα στον υδραγωγό της αιθούσης απολήγει με τυφλό και ανευρυσμένο άκρο, στον ενδολεμφικό σάκκο, μεταξύ των δύο πετάλων της σκληράς μήνιγγας στην οπίσθια άνω επιφάνεια του λιθοειδούς οστού (5,6). (Σχήμα 7)

Η ημικύκλιος μοίρα αποτελείται από τους τρεις υμενώδεις ημικύκλιους σωλήνες, τον οριζόντιο, τον άνω και τον οπίσθιο οι οποίοι πορεύονται μέσα στους αντίστοιχους οστέινους και μάλιστα κατά μήκος του κυρτού χείλους τους, εμφανίζοντας την ίδια διάταξη όπως και οι οστέινοι είναι όμως πολύ στενότεροι (περίπου 1/3 της διαμέτρου) από αυτούς. Εμφανίζουν τις αντίστοιχες υμενώδεις λυκήθους οι οποίες στην έσω επιφάνεια τους αντίστοιχα προς το κυρτό χείλος του σωλήνα, εμφανίζουν μηνοειδή πάχυνση η οποία φέρεται εγκάρσια προς τον επιμήκη άξονα του σωλήνα, την ακουστική ακρολοφία. Από τις ακουστικές ακρολοφίες των λυκήθων, που

αποτελούν αισθητήρια όργανα της ισορροπίας, αρχίζει ο σύστοιχος ληκυθαίος κλάδος του αιθουσαίου νεύρου (5,6,7). (Σχήμα 8)

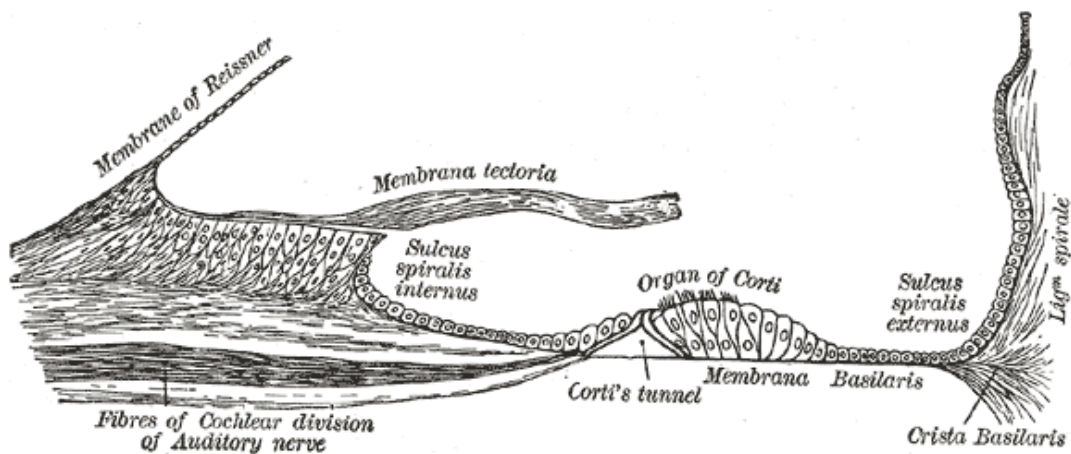


Σχήμα 8. Σχηματική απεικόνιση του κοχλίου (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Η κοχλιακή μοίρα του υμενώδους λαβυρίνθου αποτελείται από τον υμενώδη κοχλία ή κοχλιακό πόρο, ο οποίος πορεύεται ελικοειδώς από τη βάση μέχρι την κορυφή μέσα στον οστέινο κοχλία, απολήγοντας τυφλά και κατά τα δύο άκρα του. Το μήκος του είναι περίπου 35 χιλιοστόμετρα, εμφανίζει τις ίδιες έλικες όπως και ο οστέινος κοχλίας, είναι γεμάτος από την ενδολέμφο και συνδέεται με το σφαιρικό κυστίδιο διαμέσου του συνδετικού πόρου. Ο κοχλιακός πόρος πορεύεται μέσα στην κλίμακα της αίθουσας κοντά στο έξω τοίχωμά της με το οποίο συμφύεται στενά. Σε εγκάρσια τομή έχει σχήμα τριγώνου και εμφανίζει τρία τοιχώματα, το άνω ή αιθουσαίο (υμένας του Reissner) που χωρίζει τον κοχλιακό πόρο από την κλίμακα της αίθουσας, το έξω το οποίο συμφύεται με τον οστέινο κοχλία και περιλαμβάνει την αγγειώδη ταινία η οποία περιέχει άφθονα αγγεία και παράγει την ενδολέμφο και το κάτω ή τυμπανικό το οποίο σχηματίζεται από έναν λεπτό υμένα, τη βασική

μεμβράνη, η οποία αποτελείται από 20.000 περίπου ίνες. Το τοίχωμα αυτό χωρίζει τον κοχλιακό πόρο από την τυμπανική κλίμακα και πάνω σε αυτό επικάθεται το όργανο του Corti (5,6,7). (Σχήμα 9)

Περίοστεο καλύπτει όλα τα τοιχώματα του οστέινου λαβυρίνθου και στην ελεύθερη επιφάνειά του έχει μια λεπτή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων. Αντίστοιχα προς τον κοχλία το περίοστεο σχηματίζει δύο παχύνσεις, την ελικοειδή στεφάνη και τον ελικοειδή σύνδεσμο. Η ελικοειδής στεφάνη είναι πάχυνση της άνω επιφάνειας του οστέινου πετάλου. Σε εγκάρσια διατομή έχει σχήμα τριγώνου, του οποίου η μεν κορυφή στρέφεται προς την άτρακτο, η δε βάση προς τα έξω. Η βάση είναι αυλακοειδής και εμφανίζει δύο χείλη, το άνω ή αιθουσαίο επί του οποίου προσφύεται ο καλυπτήριος υμένας του οργάνου του Corti και το κάτω ή τυμπανικό το οποίο διατιτραίνεται από πολλά μικρά τρήματα (διάτρητος ζώνη). Από τη ζώνη αυτή αναδύονται, δια των σωληναρίων του οστέινου ελικοειδούς πετάλου οι περιφερικές αποφυάδες των κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου, οι οποίες προορίζονται για το όργανο του Corti (5,6,7).



Σχήμα 9. Απεικόνιση του εδάφους του κοχλιακού πόρου (The Bartleby.com edition of Gray's Anatomy of the Human Body)

Ο ελικοειδής σύνδεσμος, είναι επίσης πάχυνση του περιοστέου, μηνοειδούς σχήματος, η οποία αντιστοιχεί στο έξω τοίχωμα του κοχλιακού πόρου. Η κάτω μοίρα της έσω επιφάνειας του ελικοειδούς συνδέσμου είναι παχύτερη και

καλείται ελικοειδές έπαρμα, χωρίζεται δε από το υμενώδες ελικοειδές πέταλο με την ελικοειδή αύλακα.

Οι κοιλότητες των διαφόρων μοιρών του υμενώδη λαβυρίνθου αποτελούν τον έσω λεμφικό χώρο. Πληρούνται από την εσωλέμφο και επικοινωνούν με τον υποσκληρίδιο χώρο διαμέσου του ενδολεμφικού θυλάκου. Η εσωλέμφος παράγεται κυρίως από την αγγειώδη ταινία και την διήθηση της περιλέμφου. Η λέμφος που βρίσκεται μέσα στο οργάνου του Corti ή κορτιλέμφος, είναι περιλέμφος και προέρχεται πιθανότατα από την περιλέμφο της κλίμακας του τυμπάνου διαμέσου μικροσκοπικών τρημάτων του οστέινου ελικοειδούς πετάλου και περιβρέχει το τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti. Η περιλέμφος είναι πλούσια σε Na^+ και πτωχή σε K^+ , ενώ η ενδολέμφος αντίθετα είναι πλούσια σε K^+ και πτωχή σε Na^+ (5,6,7).

Ο κοχλιακός πόρος εκτείνεται από τη βάση μέχρι την κορυφή του οστέινου κοχλία, και εμφανίζει τρία τοιχώματα, το άνω ή αιθουσαίο (υμένας του Reissner), το έξω και το κάτω ή τυμπανικό το οποίο είναι το σημαντικότερο. Το κάτω ή τυμπανικό τοίχωμα του κοχλιακού πόρου, εκτείνεται από το σημείο πρόσφυσης του υμένα του Reissner στην ελικοειδή στεφάνη, μέχρι το κάτω χείλος της έξω ελικοειδούς αύλακας. Εμφανίζει δύο μοίρες, την έσω η οποία σαν υπόθεμα έχει το οστέινο ελικοειδές πέταλο και την ελικοειδή στεφάνη και την έξω ή υμενώδες ελικοειδές πέταλο. Η έσω μοίρα εμφανίζει στην άνω επιφάνειά της, εγκάρσιες και επιμήκεις αύλακες κάθετες μεταξύ τους, οι οποίες σχηματίζουν έτσι μικρά επάρματα με οδοντωτή όψη, τους ακουστικούς οδόντες. Η έξω μοίρα εκτείνεται από το τυμπανικό χείλος της ελικοειδούς στεφάνης μέχρι το κάτω χείλος της έξω ελικοειδούς αύλακας και υποβαστάζει το οργάνου του Corti. Αποτελείται από τρία στρώματα, τα οποία από πάνω προς τα κάτω είναι

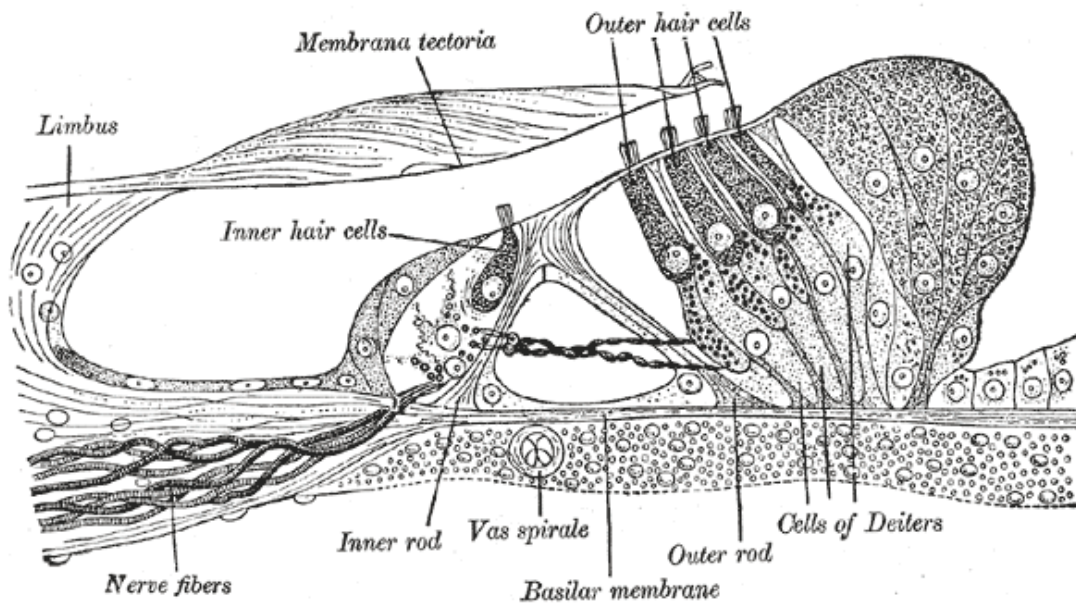
-το τυμπανικό επάλειμμα το οποίο αποτελείται από κυτταροβριθή συνδετικό ιστό

-ο βασικός υμένας ο οποίος χωρίζει τον κοχλιακό πόρο από την τυμπανική κλίμακα και έχει μεγάλη σημασία για τη λειτουργία του ακουστικού οργάνου

αφού ουσιαστικά είναι το κύριο συστατικό του υμενώδους πετάλου. Αποτελείται από λεπτές ίνες κολλαγόνου πάχους 1-2 μ. και μήκους 104-504 μ. γιατί το μήκος τους αυξάνει βαθμιαία από τη βάση προς την κορυφή του κοχλίου. Ο αριθμός των ινών αυτών που λέγονται και ακουστικές χορδές ανέρχεται σε 24.000, φέρονται μεταξύ τους παράλληλα και συνάπτονται με θεμέλια ουσία. Εκτείνονται από το τυμπανικό χείλος της ελικοειδούς στεφάνης μέχρι το τον ελικοειδή σύνδεσμο. Οι χορδές του βασικού υμένα δονούνται από τα ακουστικά ερεθίσματα και συνδονούνε τα υπερκείμενα τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti. Οι αποφυάδες των τριχωτών κυττάρων προστρίβονται έτσι από τον καλυπτήριο υμένα εν είδη δοξαριού βιολιού και προκαλούν τη διέγερση αφενός μεν των τριχωτών κυττάρων αφετέρου δε των ινών του κοχλιακού νεύρου, οι οποίες απολήγουν σε αυτά. Το εύρος του βασικού υμένα αυξάνει από τη βάση του κοχλίου προς την κορυφή, ενώ αντίθετα του οστέινου ελικοειδούς πετάλου μειώνεται από τη βάση προς την κορυφή του κοχλίου.

- το αιθουσαίο επάλειμμα βρίσκεται πάνω από τον βασικό υμένα, είναι πολύ λεπτό και αποτελείται από μια ομοιογενή θεμέλια ουσία με λίγα διάσπαρατα συνδετικά κύτταρα. Πάνω σε αυτό επικάθεται κυρίως το όργανο του Corti.

- το όργανο του Corti που είναι το κύριο όργανο της ακοής και αποτελείται από πολυειδή επιθηλιακά ερειστικά κύτταρα, από τον δικτυωτό και καλυπτήριο υμένα και από τα ακουστικά ή τριχωτά κύτταρα, γύρω από τα οποία απολήγουν οι ίνες του κοχλιακού νεύρου (5,6,7). (Σχήμα 10)



Σχήμα 10. Τομή του οργάνου του Corti (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Τα ερειστικά ή στηρικτικά κύτταρα διακρίνονται ανάλογα με το μορφολογικό τους σχήμα στα στηλοειδή, τα φαλαγγικά, τα αφοριστικά, τα κύτταρα του Hensen και τα κύτταρα του Claudius. Τα ερειστικά κύτταρα τοπογραφικά ανατομικά είναι διατεταγμένα από τα έσω προς τα έξω ως εξής: α. αφοριστικά β. έσω φαλαγγικά, γ. έσω στηλοειδή, δ. έξω στηλοειδή, ε. έξω φαλαγγοειδή του Deiters, στ. κύτταρα του Hensen, ζ. κύτταρα του Claudius.

Τα στηλοειδή κύτταρα είναι επιμήκη και στέρα, αποτελώντας τα σπουδαιότερα από τα ερειστικά κύτταρα. Είναι διατεταγμένα σε όλο το μήκος του κοχλιακού πόρου σε δύο συστοιχίες, την έσω και την έξω συστοιχία, σχηματίζοντας μεταξύ τους ένα τρίγωνο σε διατομή χώρο, τη σήραγγα του Corti, η οποία είναι γεμάτη από την έσω λέμφο. Κάθε στηλοειδές κύτταρο έχει τρίγωνη και ευρεία βάση, επίμηκες σώμα, κεφαλή και ένα επικυττάριο δερμάτιο στην ελεύθερη επιφάνεια της κεφαλής, το κεφαλικό πέταλο. Τα έξω στηλοειδή κύτταρα είναι μακρύτερα και πλατύτερα των έσω, λιγότερα όμως των έσω στηλοειδών με μια σχέση 2:3 (3800 έναντι 5600) (Σχήμα 11).

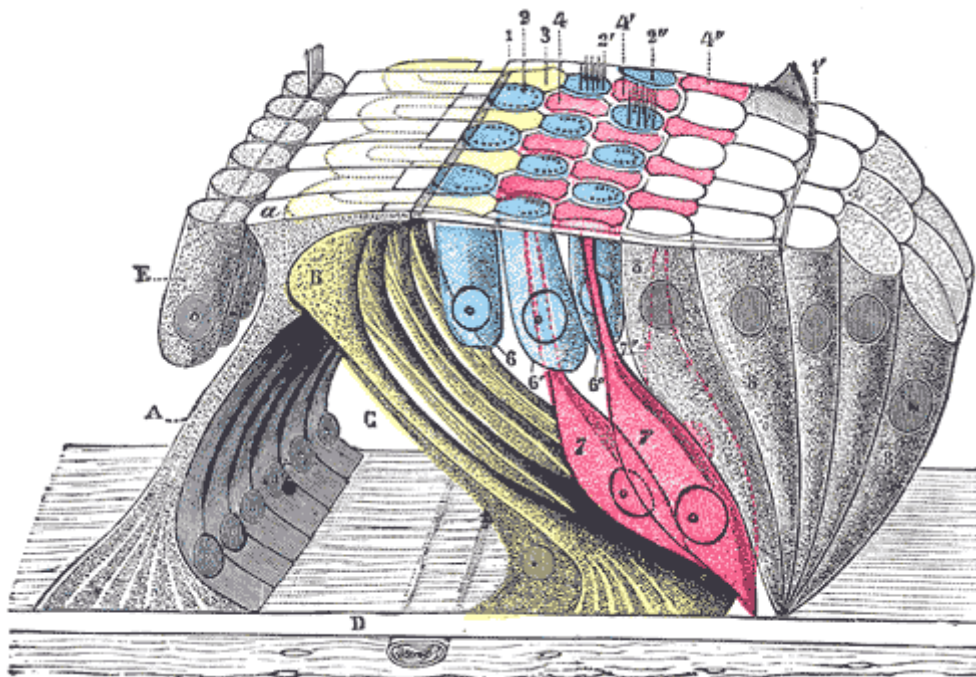
Τα φαλαγγοειδή κύτταρα ή κύτταρα του Deiters, διακρίνονται στα έσω φαλαγγοειδή κύτταρα σε ένα στοίχο επί τα εντός των έσω στηλοειδών

κυττάρων και τα έξω φαλαγγοειδή κύτταρα σε 3-5 στοίχους επί τα εκτός των στηλοειδών κυττάρων.

Τα αφοριστικά κύτταρα, είναι λεπποφυή, βρίσκονται επί τα εντός των έσω τριχωτών κυττάρων σε ένα στοίχο.

Τα κύτταρα του Hensen, βρίσκονται επί τα εκτός των κυττάρων του Deiters, είναι ψηλά, κυλινδρικά, διατεταγμένα σε 5-6 στοίχους. Το ύψος τους προς τα έξω ελαττώνεται βαθμιαία και μεταπίπτουν στα κύτταρα του Claudius. Μεταξύ των κυττάρων του Deiters και του Hensen υπάρχει μικρός χώρος, η έξω σήραγγα.

Τα κύτταρα του Claudius είναι κυβοειδή, βρίσκονται επί τα εκτός των κυττάρων του Deiters, επαλείφουν το έδαφος της έξω ελικοειδούς αύλακας και μεταπίπτουν βαθμιαία στο επιθήλιο του έξω τοιχώματος του κοχλιακού πόρου (5,6,7).

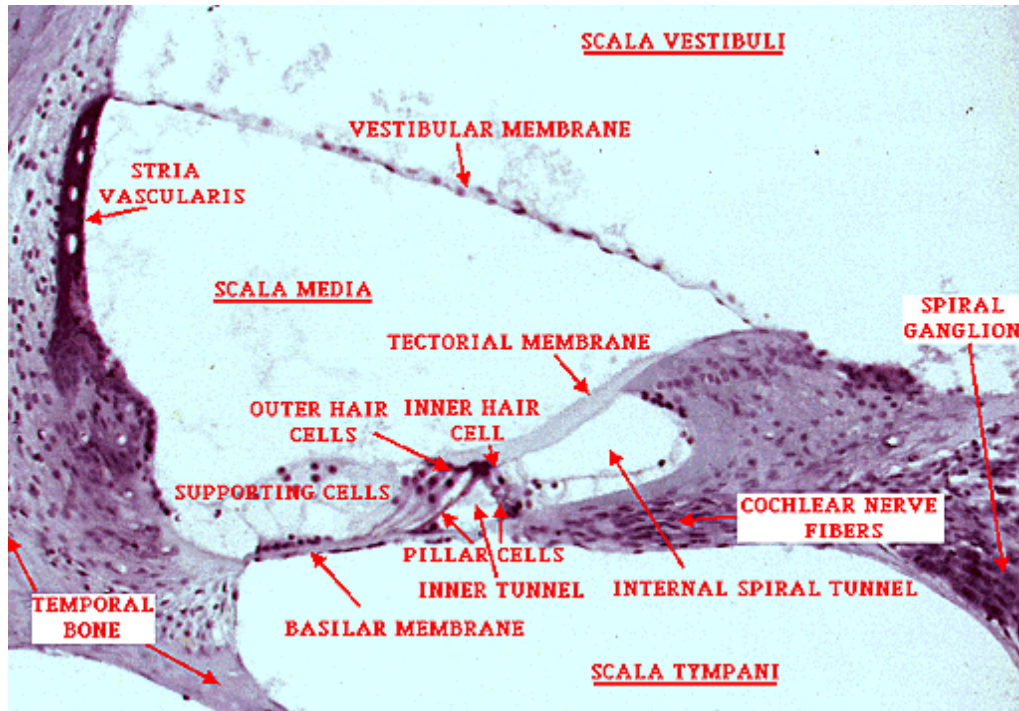


Σχήμα 11. Δικτυωτός υμένας και παρακείμενες μικροσκοπικές δομές. (Σχηματικά) Α. έσω στηλοειδή κύτταρα. Β. έξω στηλοειδή κύτταρα (με κίτρινο χρώμα). C. σήραγγα του Corti. D. Βασική μεμβράνη. E. Έσω τριχωτά κύτταρα. 1, 1'. Έσω και έξω όρια δικτυωτής μεμβράνης. 3. Πρώτος στοίχος φαλαγγοειδών κυττάρων (κίτρινο). 4, 4', 4''. Δεύτερο, τρίτος και τέταρτος στοίχος απο φαλαγγοειδή κύτταρα (κόκκινο). 6, 6', 6''. Τρεις στοίχοι έξω τριχωτών κυττάρων (μπλέ). 7, 7', 7''. Κύτταρα του Deiters. 8. Κύτταρα του Hensen και Claudius. (The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*)

Τα ακουστικά ή τριχωτά κύτταρα είναι νευροεπιθηλιακά, βρίσκονται μεταξύ των ερειστικών κυττάρων και διακρίνονται στα έσω και έξω τριχωτά κύτταρα.

Τα έσω τριχωτά κύτταρα είναι διατεταγμένα σε μια μονή σειρά επί τα εντός των έσω στηλοειδών κυττάρων και μάλιστα μεταξύ των έσω φαλαγγοειδών και των αφοριστικών κυττάρων. Έχουν σχήμα απιοειδές ή βραχύλαιμου φιάλης, μοιάζουν με τα τριχωτά κύτταρα τύπου I του αιθουσαίου οργάνου και ανέρχονται σε 3500 περίπου.

Τα έξω τριχωτά κύτταρα έχουν κυλινδρικό σχήμα, είναι διατεταγμένα σε 3-5 σειρές επί τα εκτός των έξω στηλοειδών κυττάρων ανάμεσα στις αποφυάδες των κυττάρων του Deiters και ανέρχονται σε 13000-20000. Μορφολογικά τα έξω τριχωτά κύτταρα μοιάζουν με τα κύτταρα τύπου II αιθουσαίου οργάνου γιατί στη βάση τους απολήγουν περισσότερες νευρικές ίνες με πολυκοκκιώδεις και σπάνια με ολιγοκοκκιώδεις νευρικές απολήξεις. Γύρω από την ελεύθερη επιφάνεια των τριχωτών κυττάρων αναδύονται περί τις 40 με 150 λεπτές και ακίνητες αποφυάδες, τα στερεοσίλια ή ακουστικές τρίχες, των οποίων ο αριθμός και η διάταξη διαφέρουν στα έσω και τα έξω τριχωτά κύτταρα. Τα στερεοσίλια στα έξω τριχωτά είναι λεπτότερα, 50 έως 60 τον αριθμό, επιμηκέστερα και σχηματίζουν δύο έως τέσσερις σειρές ευθείες ή ελαφρά κεκαμμένες. Αντίθετα τα έσω τριχωτά κύτταρα είναι περισσότερα (100-150), βραχύτερα και σχηματίζουν πολλές παράλληλες σειρές σε σχήμα V με το κυρτό μέρος προς τα έξω. Οι ακουστικές τρίχες των περιφερικών σειρών τόσο των έσω όσο και έξω τριχωτών κυττάρων είναι μακρύτερες, ενώ των κεντρικών είναι βραχύτερες (5,6,7) (Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Μικροσκοπική εικόνα του κοχλιακού πόρου (www.medsci.indiana.edu-histo-docs)

Ο δικτυωτός υμένας αποτελεί την άνω επιφάνεια του οργάνου του Corti και σχηματίζεται από την ελεύθερη επιφάνεια των ερειστικών και τριχωτών κυττάρων του. Παρουσιάζει μικρές ωοειδείς ή τρίγωνες οπές οι οποίες επιτρέπουν την έξοδο των ακουστικών τριχών. Ο καλυπτήριος υμένας του οργάνου του Corti αποτελείται από θεμέλιο πηκτωματώδη ουσία και ινίδια, είναι εύκαμπτος και αρχίζει από το αιθουσαίο χείλος της ελικοειδούς στεφάνης. Φέρεται εγκάρσια προς τα έξω και απολήγει ελεύθερος καλύπτοντας εκ των άνω την έσω ελικοειδή αύλακα και το όργανο του Corti. Έρχεται σε απλή επαφή με τα στερεοσίλια τα οποία βρίσκονται κάτω από αυτόν. Η έσω μοίρα του καλυπτήριου υμένα είναι λεπτότερη, ενώ η έξω είναι παχιά και εμφανίζει στην κάτω επιφάνειά της, απέναντι από τα έσω τριχωτά κύτταρα, σπλιπνή ελικοειδή ταινία, την ταινία του Hensen (5,6,7).

Η κύρια αρτηρία του λαβυρίνθου είναι η έσω ακουστική αρτηρία, κλάδος της πρόσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας, η οποία πριν από την είσοδο της στον έσω ακουστικό πόρο, χορηγεί μικρούς κλάδους για τις ρίζες της 5^{ης}, 7^{ης} και 10^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας. Μέσα στον έσω ακουστικό πόρο αφού χορηγήσει μικρούς κλάδους για τον οστέινο λαβύρινθο, μεταπίπτει στην

λαβυρινθική αρτηρία. Η λαβυρινθική αρτηρία στον πυθμένα του έσω ακουστικού πόρου διαιρείται στην αιθουσαία αρτηρία που αιματώνει τα υμενώδη κυστίδια και τους υμενώδεις ημικύκλιους σωλήνες και την κοινή κοχλιακή. Αυτή διαιρείται αμέσως στην αιθουσοκοχλιακή και την ιδίως κοχλιακή οι οποίες αιματώνουν εν μέρει μεν τα κυστίδια κυρίως όμως τον υμενώδη κοχλία, εκτός από την μεμβράνη του Reissner και του βασικού υμένα του οργάνου του Corti τα οποία στερούνται αγγείων (5,6,7). Οι φλέβες του λαβυρίνθου είναι οι εξής:

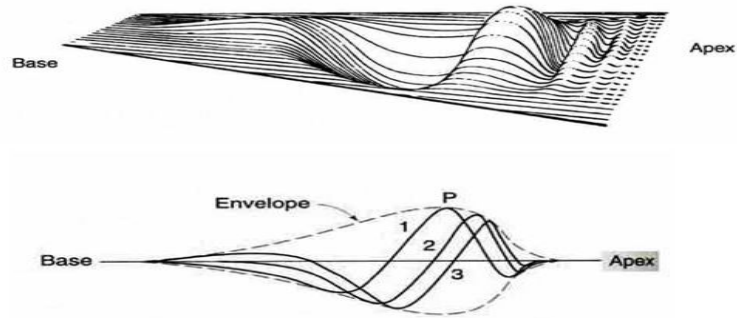
1. η φλέβα του υδραγωγού της αιθούσης η οποία εκβάλλει στον άνω λιθοειδή κόλπο, μαζεύει αίμα από ελλειπτικό κυστίδια και τους ημικύκλιους σωλήνες και περνάει από τον ομώνυμο οστέινο υδραγωγό.
2. Η φλέβα του υδραγωγού του κοχλία, η οποία εκβάλλει στον άνω βολβό της σφαγίτιδας φλέβας, μαζεύει αίμα από το σφαιρικό κυστίδια και τον κοχλία, περνώντας από τον ομώνυμο οστέινο υδραγωγό
3. Οι έσω ακουστικές φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στον κάτω λιθοειδή ή τον σιγμοειδή κόλπο, σχηματίζονται από την συμβολή των φλεβών του ελικοειδούς πετάλου, μαζεύουν αίμα από το οστέινο ελικοειδές πέταλο, το ακουστικό νεύρο και τα τοιχώματα του έσω ακουστικού πόρου (5,6,7)

ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΗΧΟΥ ΣΕ ΝΕΥΡΙΚΟ ΕΡΕΘΙΣΜΑ

Οι ηχητικές δονήσεις του τυμπανοοσταριώδους συστήματος με κινήσεις του αναβολέα στην ωοειδή θυρίδα εν είδει σφραγίδας, προκαλούν κυματοειδείς κινήσεις της περιλήμφου στην κλίμακα της αιθούσης και παράλληλα μια απώθησης της βασικής μεμβράνης η οποία μεταδίδεται επίσης εν είδει κύματος από τον αναβολέα μέχρι το ελικότρημα. Κατά την υδροδυναμική θεωρία των Bekesy και Ranke ανάλογα με την συχνότητα του ήχου, το πλάτος του κύματος αυξάνει συνεχώς κατά την επέκταση του έως μια ορισμένη μέγιστη θέση και κατόπιν γρήγορα υποχωρεί κατά τρόπο όμοιο με τα κύματα της θάλασσας που φθάνουν σε μια ομαλή ακτή (Σχήμα 13). Έτσι

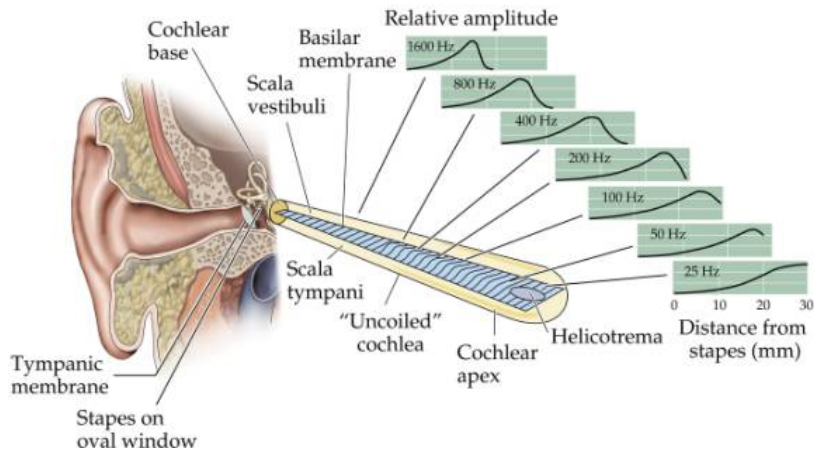
ανάλογα με τη θέση της μέγιστης δόνησης της βασικής μεμβράνης γίνεται η ανάλυση και ο διαχωρισμός των τόνων στις διάφορες συχνότητες. Δονήσεις υψηλών συχνοτήτων έχουν το μέγιστο του πλάτους τους κοντά στον αναβολέα ενώ δονήσεις με χαμηλή συχνότητα κοντά στο ελικότρημα (5,6,8).

Traveling wave



Σχήμα 13. Θεωρία του ταξιδεύοντος κύματος Von Bekesy
(<http://hearinghealthmatters.org/hearinginternational/2014/von-bekesy-thomas-gold-controversy/>)

Κάθε συχνότητα αντικατοπτρίζεται σε μια θέση της βασικής μεμβράνης ανάλογα με το μέγιστο πλάτος του κύματος το οποίο προκαλεί. Η βασική μεμβράνη περιέχει περίπου 20.000 βασικές ίνες οι οποίες επεκτείνονται από το οστέινο ελικοειδές πέταλο ως το εξωτερικό τοίχωμα. Οι δύσκαμπτες κοντές ίνες κοντά στη βάση του κοχλίου, δονούνται με μεγάλη συχνότητα ενώ οι μακριές ευλύγιστες ίνες κοντά στο ελικοειδές τρήμα δονούνται με μικρή συχνότητα. (5,6,8) (Σχήμα 14).

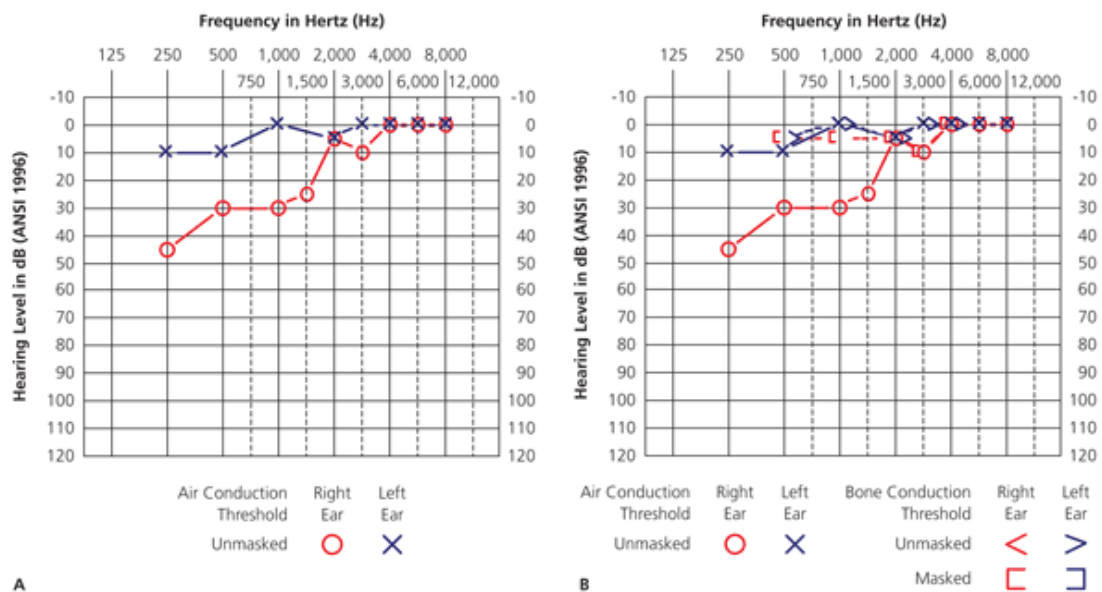


Σχήμα 14. Κατανομή συχνοτήτων του ταξιδεύοντος κύματος στον κοχλία. (<http://www.cochlea.eu/en/cochlea/function>)

Σε κάθε απώθηση της βασικής μεμβράνης μετακινείται αναγκαστικά και το όργανο του Corti, που είναι το δεκτικό όργανο το οποίο μετατρέπει τις κινήσεις του βασικού υμένα σε βιοηλεκτρικά δυναμικά και νευρικές ώσεις. Η λειτουργία αυτή γίνεται στα έσω και έξω τριχωτά κύτταρα, τα οποία περιβάλλονται από ένα πλέγμα νευρικών απολήξεων που ξεκινούν από το ελικοειδές γάγγλιο της ατράκτου του κοχλία. Οι ακουστικές τρίχες προεξέχουν πάνω από τα τριχωτά κύτταρα και είτε εφάπτονται είτε βυθίζονται στην πηκτοειδή ουσία, η οποία επαλείφει τον καλυπτήριο υμένα και βρίσκεται πάνω από αυτές. Η κάμψη και τριβή των τριχών αυτών πάνω στον καλυπτήριο υμένα σε κάθε απώθηση της βασικής μεμβράνης, προκαλεί την γέννηση ενός εναλλασσόμενου βιοηλεκτρικού δυναμικού, το οποίο διεγείρει τις ίνες του κοχλιακού νεύρου και εν συνεχεία την κεντρική ακουστική οδό. Η ένταση του ήχου προσδιορίζεται από το πλάτος της δόνησης της βασικής μεμβράνης και των τριχωτών κυττάρων. Η αύξηση του πλάτους της δόνησης διεγείρει τις νευρικές απολήξεις με πιο γρήγορο ρυθμό και προκαλεί διέγερση όλο και περισσότερων τριχωτών κυττάρων στις αντίστοιχες περιοχές της δόνησης της βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την άθροιση και μεταβίβαση των ώσεων δια μέσου πολλών ή λίγων νευρικών ινών (5,6,8,9).

ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΚΟΥΣΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΑΥΤΙΟΥ

Σκοπός της εξέτασης της ακουστικής ικανότητας του αυτιού είναι η διαπίστωση ύπαρξης βαρηκοΐας, ο προσδιορισμός του βαθμού και είδους σε σχέση με τις συχνότητες καθώς και η εντόπιση της βλάβης στο σύστημα αγωγής ή αντίληψης της βλάβης. Η **ακοομετρία καθαρών τόνων** αποτελεί τη βασικότερη μέθοδο υποκειμενικού προσδιορισμού της ακουστικής ικανότητας του αυτιού. Με τη χρήση τονικών ακοομετρητών ελέγχουμε ακριβώς τη συχνότητα και την ένταση των παραγόμενων ήχων σε dB και συγκρίνουμε τους ουδούς αέρινης και οστέινης αγωγιμότητας (5,6). Έχουν τη δυνατότητα παροχής των ήχων δια μέσου ακουστικών για τον έλεγχο της αέρινης αγωγιμότητας και δια μέσου οστεόφωνου για τον έλεγχο της οστέινης αγωγής. Για την αέρινη οδό παράγουν ήχους συχνοτήτων από 125 έως 8000Hz, για την οστέινη οδό παράγουν ήχους συχνοτήτων από 250 έως 4000Hz. Η ένταση του ήχου μεταβάλλεται από -10 dB HL έως 110 dB HL με δυνατότητα βήματος 5 dB HL ή λιγότερο. Διαθέτουν δύο κανάλια και τη δυνατότητα ηχοκάλυψης με λευκό θόρυβο, θόρυβο στενής δέσμης κλπ. Η επικρατέστερη μέθοδος καταγραφής των αποτελεσμάτων, είναι εκείνη της καταγραφής όλων των ουδών στο ακουόγραμμα. Στον οριζόντιο άξονα είναι καταγεγραμμένες οι συχνότητες, ενώ στον κάθετο η ένταση του ήχου σε dB HL (5,8,9,10) (Σχήμα 15α).



Σχήμα 15α. Ακουόγραμμα καθαρών τόνων (<http://www.aafp.org/afp/2013/0101/p41.html>)

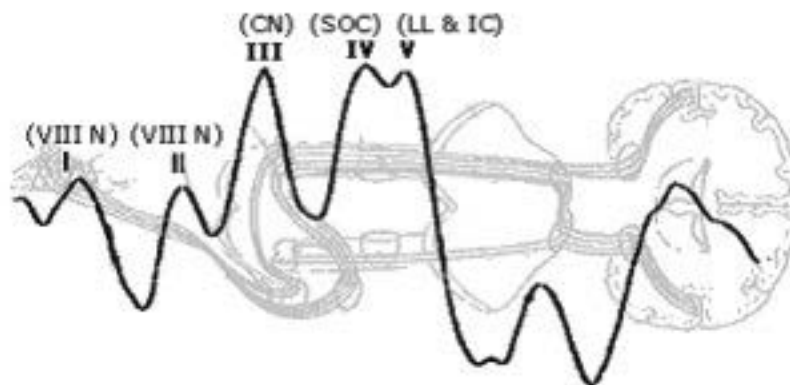
Η **ομιλητική ακοομετρία** συνίσταται κυρίως από τον ουδό διάκρισης της ομιλίας (speech reception), και τη δοκιμασία διάκρισης της ομιλίας (Speech discrimination test) και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του ακοολογικού ελέγχου στις Αγγλοσαξονικές και άλλες χώρες. Ο κύριος λόγος είναι ότι τα ακουστικά ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται στην μέθοδο αυτή προσομοιάζουν με αυτά που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή μας ζωή και μπορεί να αποκαλύψει την επίπτωση κάποιας βλάβης του ακουστικού μας συστήματος στην επικοινωνιακή ικανότητα ενός ατόμου. Ουδός διάκρισης της ομιλίας ορίζεται ως η ελάχιστη ένταση σε dB HL που πρέπει να έχουν, οι χορηγούμενες δια μέσου ενός ακουστικού στον εξεταζόμενο δισύλλαβες, φωνητικά ισορροπημένες λέξεις, ώστε να αναγνωριστεί σωστά το 50% από αυτές. Η δοκιμασία διάκρισης ομιλίας ανήκει στις εξετάσεις της υπερουδικής ακοομετρίας. Στη δοκιμασία αυτή χρησιμοποιούνται μονοσύλλαβες λέξεις και κατά την εξέταση προσδιορίζουμε την εκατοστιαία αναλογία των λέξεων που αντιλαμβάνεται ο εξεταζόμενος σε ένταση 40 dB HL πάνω από τον ουδό αντίληψης της ομιλίας.

Οι μετρήσεις των διαφόρων παραμέτρων της ομιλητικής ακοομετρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να προσδιορισθεί η ικανότητα επεξεργασίας του λεκτικού σήματος όπως και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζεται η ακοή από βλάβες του μέσου και έσω ωτός, του κοχλιακού νεύρου, και της κεντρικής ακουστικής οδού. Είναι χαρακτηριστική, παραδείγματος χάρη, η δυσανάλογη ελάττωση της διάκρισης της ομιλίας σχετικά με το τονικό ακούγραμμα ασθενών με ακουστικά νευρινώματα. Σημαντικό ρόλο επίσης έχει η ομιλητική ακοομετρία στην λήψη αποφάσεων όπως: 1. Σχετικά με το είδος της χειρουργικής προσπέλασης στην αντιμετώπιση ασθενών με ακουστικά νευρινώματα, νόσο του Meniere και τραυματικές παραλύσεις του προσωπικού νεύρου 2. εάν ο βαρήκοος ασθενής είναι υποψήφιος για ακουστικό βαρηκοΐας ή κοχλιακή εμφύτευση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ομιλητική διάκριση μικρότερη του 40%, συνήθως τα ακουστικά βαρηκοΐας δεν είναι αποτελεσματικά και η κοχλιακή εμφύτευση είναι μια εναλλακτική αντιμετώπιση. Τέλος, οι μετρήσεις του ουδού διάκρισης της ομιλίας έχουν σταθερά προβλέψιμη συνάφεια με τις αντίστοιχες

της τονικής ακοομετρίας και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθούν για διασταύρωση της εγκυρότητας των ακοολογικών ευρημάτων ενός απλού ακοογράμματος. Στην χώρα μας, αν και έχουν γίνει πολλές προσπάθειες στο παρελθόν από ένα σημαντικό αριθμό συναδέλφων, η ομιλητική ακοομετρία δεν έχει μεγάλη διάδοση. Ένας από τους λόγους γι' αυτό είναι ο μικρός αριθμός μονοσυλλάβων λέξεων της Ελληνικής γλώσσας, ο οποίος είναι απαραίτητος για την δοκιμασία διάκρισης της ομιλίας.

Τα **προκλητά ακουστικά δυναμικά** είναι μια σύγχρονη μέθοδος εξέτασης της ακουστικής ικανότητας του αυτιού, που δεν προϋποθέτει την υποκειμενική συνεργασία του εξεταζόμενου, γι' αυτό μπορεί να γίνει σε νεογνά, βρέφη, μικρά παιδιά, πνευματικά καθυστερημένα άτομα και τέλος στους υποκρινόμενους. Τα προκλητά ακουστικά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (ΠΑΔΕΣ), είναι η πλέον διαδεδομένη μέθοδος προκλητών ακουστικών δυναμικών, αναπαράστώντας την εξ αποστάσεως καταγραφή της νευροηλεκτρικής δραστηριότητας της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας και των ακουστικών οδών του εγκεφαλικού στελέχους, κατά τη διάρκεια των πρώτων 10-15ms μετά τη χορήγηση ειδικών ακουστικών ερεθισμάτων στο αυτί. Χρησιμοποιούνται στη διερεύνηση των ωτονευρολογικών παθήσεων και στον προσδιορισμό της ακουστικής ικανότητας σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν στις κλασικές εξεταστικές μεθόδους της ακοομετρίας. Προϋπόθεση για την εκτίμηση της λειτουργίας του κοχλία, είναι η καλή λειτουργία του οπισθοκοχλιακού μέρους της ακουστικής οδού, ενώ προϋπόθεση για τον έλεγχο της κεντρικής ακουστικής οδού, είναι η καλή λειτουργία του κοχλία. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ηχητικά ερεθίσματα, είναι το ηχητικό click και τα tone burst. Το ηχητικό click είναι ακουστικό ερέθισμα ευρείας δέσμης συχνοτήτων, από 0-8000 Hz, χρονικής διάρκειας 100ms και με την πιο γρήγορη δυνατή έναρξη που μπορεί να επιτευχθεί. Η ηχητική ενέργεια του click, κατά κύριο λόγο περιέχεται μεταξύ των συχνοτήτων 2000-4000 Hz και ως εκ τούτου ελέγχει καλύτερα κατά την εξέταση, την ακουστική ικανότητα μεταξύ των συχνοτήτων αυτών. Τα tone burst είναι καθαροί τόνοι που έχουν όμως βραδύτερους χρόνους εμφάνισης και διαρκούν 1-10 msec.

Οι απαντήσεις των ΠΑΔΕΣ σε φυσιολογικά άτομα, καταγράφονται με επτά θετικά επάρματα που χαρακτηρίζονται με λατινικούς αριθμούς. Από τα επάρματα αυτά επικρατέστερα είναι το I,III,V ενώ το IV είναι ασταθές και μπορεί να λείπει στο 85%. Όταν μειώνουμε την ένταση των clicks τα διάφορα επάρματα των προκλητών ακουστικών δυναμικών αρχίζουν να μοιάζουν μεταξύ τους και δεν καταγράφονται ευκρινώς, εκτός από το κύμα V, το οποίο ξεχωρίζει πάντα. Το έπαρμα I προέρχεται από το εγγύς προς τον κοχλία τμήμα του κοχλιακού νεύρου, το έπαρμα II από το εγγύς προς το εγκεφαλικό στέλεχος τμήμα του κοχλιακού νεύρου, το έπαρμα III από τους κοχλιακούς πυρήνες, τα έπαρμα IV και V από τη συνδυασμένη δραστηριότητα του συμπλέγματος της άνω ελαίας, και του έξω λημνίσκο και τέλος το έπαρμα VI από τα οπίσθια διδύμια. Στην κλινική πράξη, για την εκτίμηση της κατάστασης της ακουστικής οδού, μεγαλύτερη αξία παρουσιάζουν οι λανθάνοντες και διακυματικοί χρόνοι των κυμάτων και κυρίως του κύματος V (σχήμα 15β).



Σχήμα 15β. Φυσιολογική καταγραφή προκλητών ακουστικών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους (<https://www.biosemi.com/abr.htm>)

Η ένταση των clicks που χορηγούμε, όταν ελέγχουμε την ακουστική ικανότητα, αυξάνει βαθμιαία μέχρι να πετύχουμε την καταγραφή του κύματος V. Μπορούμε επίσης να αρχίσουμε με υπερουδικό ερέθισμα και εφόσον έχουμε καταγραφή του κύματος V, να ελαττώσουμε την ένταση βαθμηδόν κατά 10 dB μέχρις ότου να εξαφανιστεί. Ο ουδός που προσδιορίζουμε με τη βοήθεια των ΠΑΔΕΣ, είναι συνήθως 10-20 dB HL πάνω από τον ουδό που προσδιορίζουμε με την κλασική τονική ακουομετρία για τις συχνότητες 2000-

4000 Hz. Τα αποτελέσματα πρέπει να συνεκτιμώνται με τα αποτελέσματα της τυμπανομετρίας και της τονικής ακουομετρίας.

Το 1978 ο Kemp και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν την παρουσία ενέργειας στον έξω ακουστικό πόρο υπό τη μορφή εκπομπών ηχητικών κυμάτων σε άτομα με φυσιολογική ακοή. Υπέθεσε την παρουσία ηλεκτρομηχανικής ενέργειας στον κοχλία, αρνούμενος την παθητική λειτουργία του που υποστήριζε ο Bekesy. Το όργανο του Corti λειτουργεί σαν ενισχυτής με οξύ συντονισμό, ο οποίος ενισχύει τη δόνηση στενής μοίρας της βασικής μεμβράνης. Η μετακίνηση της βασικής μεμβράνης, κατόπιν ηχητικής διέγερσης, υπερβαίνει την ηχητική ενέργεια μετά την αναπτόφευκτη απόσβεση, το δε ενεργειακό κέρδος είναι μέγιστο στην περιοχή που αντιστοιχεί η συχνότητα του ήχου. Συνάγεται επομένως η παρουσία ενός κοχλιακού ενισχυτή, πηγή του οποίου είναι το έξω τριχωτά κύτταρα. Οι εκπομπές αυτές μεταβιβάζονται δια μέσου της ακουστικής αλυσίδας και της τυμπανικής μεμβράνης, στον έξω ακουστικό πόρο. Υπάρχουν δύο τύποι, οι αυτόματες ωτοακουστικές εκπομπές (spontaneous otoacoustic emissions) οι οποίες δεν χρειάζονται εξωτερικό ερέθισμα και παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 50-60% των φυσιολογικών αυτιών και οι **προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (ΩΑΕ) (evoked otoacoustic emissions)** οι οποίες απαιτούν εξωτερικό ερέθισμα και παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 96-100% των φυσιολογικών αυτιών. Οι τελευταίες υποδιαιρούνται, αναλόγως της μεθόδου προκλήσεως, σε παροδικά προκλητές ΩΑΕ, ΩΑΕ προϊόντα παραμόρφωσης και ΩΑΕ συχνότητας ερεθίσματος ή σύγχρονες. Η τεχνική της καταγραφής, συνίσταται στην τοποθέτηση ρύγχους στον έξω ακουστικό πόρο και στη χορήγηση μέσω αυτού, ηχητικού ερεθίσματος έντασης 20-30dB HL. Στις *παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (Transient-evoked otoacoustic emissions TEOAEs)*, το ερέθισμα είναι ηχητικά clicks και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος, με εκπομπές μεταξύ 500-4000 Hz. Η απουσία τους υποδηλώνει βαρηκοΐα αντίληψης 20-40 dB HL στις παραπάνω συχνότητες. Οι *ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντα παραμόρφωσης (Distortion product otoacoustic emissions DPOAEs)*, αποτελούν προϊόντα μη αρμονικής παραμόρφωσης του κοχλία, σε απόκριση σε δύο τονικά ερεθίσματα που χορηγούνται ταυτόχρονα, με

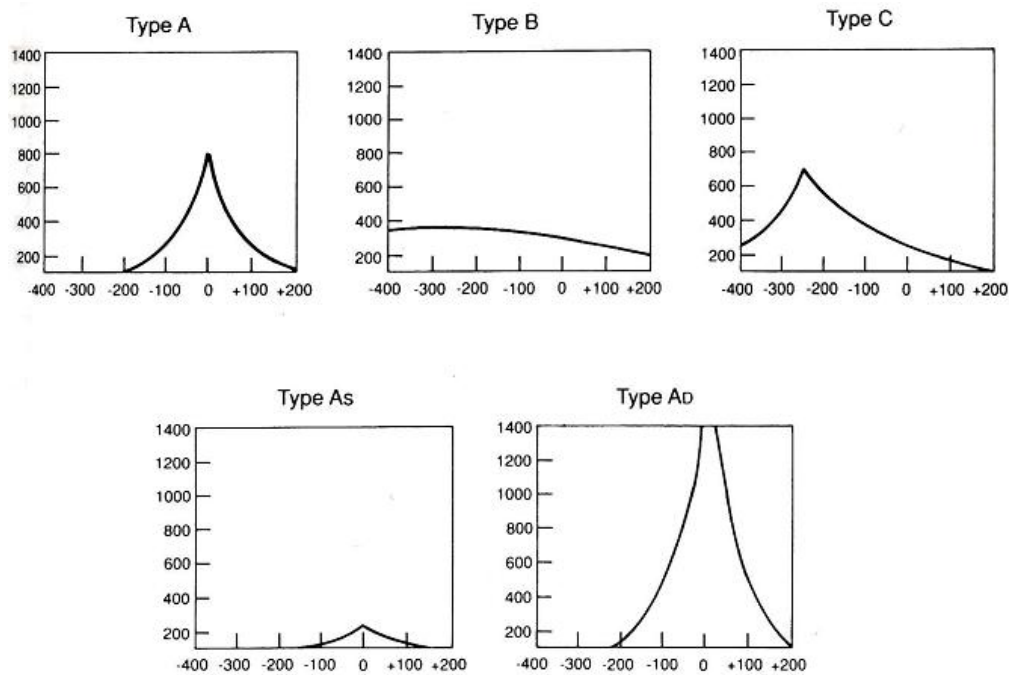
συχνότητες f_1 και f_2 , οι οποίες είναι τυποποιημένες διεθνώς. Για την παραγωγή ισχυρών DP ο ιδανικός λόγος f_2/f_1 είναι 1.22-1.23 και η ισχυρότερη DP παράγεται στην περιοχή του κοχλίου που αντιστοιχεί στη συχνότητα $2f_1-f_2$. Η παραγωγή των προϊόντων παραμόρφωσης, αντανακλά την κατάσταση του κοχλίου στην περιοχή, η οποία αντιστοιχεί στις συχνότητες των αρχικών τόνων f_1 και f_2 και όχι στην περιοχή που παράγεται η παραμόρφωση, οποία αποτελεί αποτέλεσμα μηχανικής παραμόρφωσης του κοχλίου. Έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις υψηλές συχνότητες και για αυτό το λόγο είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην κλινική παρακολούθηση ωτοτοξικότητας αλλά και της βαρηκοΐας από έκθεση σε θόρυβο. Παρουσία βαρηκοΐας αγωγιμότητας μεγαλύτερης των 30 dB HL αποκλείει τη μέτρηση των κοχλιακών εκπομπών.

Η **υπερουδική ακουομετρία** είναι η μέθοδος εξέτασης των νευροαισθητηρίων βαρηκοϊών κατά την οποία χρησιμοποιούνται τόνοι πάνω από τον ουδό ακουστότητας. Βασικό φαινόμενο που αναζητείται είναι η ακουστική εξίσωση ή loudness recruitment. Κατά το φαινόμενο αυτό η ακουστότητα ενός ήχου πάνω από τον ουδό ακοής αυξάνεται κατά την προοδευτική αύξηση της έντασής του, ταχύτερα στο βαρήκοο αυτί από ότι στο φυσιολογικό έτσι ώστε στη ίδια τιμή της έντασης ο ήχος να ακούγεται και στα δύο αυτιά με την ίδια ένταση. Τότε επέρχεται ακουστική εξίσωση και το φαινόμενο παρατηρείται στις περιπτώσεις βαρηκοΐας τύπου αντίληψης με βλάβες που εντοπίζονται στο όργανο του Corti (5,6,9,10).

Συμπληρωματική στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση είναι η ακουομετρία ακουστικής αντίστασης. Είναι η ηλεκτροακουστική μέθοδος προσδιορισμού της πίεσης του αέρα στο μέσο αυτί και κατ'επέκταση της λειτουργίας της ακουστικής σάλπιγγας, της ακεραιότητας και κινητικότητας του τυμπανοοσταριώδους συστήματος, της μελέτης των νευρομυικών αντανακλαστικών και κυρίως του μυός του αναβολέα. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της μεταβολής της ενδοτικότητας της τυμπανικής μεμβράνης κατά τη χρονική περίοδο που μεταβάλλεται η πίεση του αέρα μέσα στον έξω ακουστικό πόρο οποίος είναι ερμητικά κλειστός με ένα βύσμα της συσκευής. Το τυμπανόγραμμα αποτελεί τη γραφική παράσταση της ενδοτικότητας της

τυμπανικής μεμβράνης σε συνάρτηση με τη μεταβολή της πίεσης στον έξω ακουστικό πόρο. Η πιο διαδεδομένη συχνότητα που χρησιμοποιείται στο ρύγχος του τυμπανογράφου είναι αυτή των 226Hz. Στον οριζόντιο άξονα μετράται η πίεση του αέρα του έξω ακουστικού πόρου σε mm H₂O με τιμές από -600 έως +400 mm H₂O. Στον κάθετο άξονα μετράται η ακουστική ενδοτικότητα σε κυβικά εκατοστά με τιμές που αυξάνουν από κάτω προς τα επάνω. Στο φυσιολογικό αυτί, όταν εφαρμόζουμε τιμές πίεσης πολύ υψηλές ή πολύ αρνητικές, η ενδοτικότητα λαμβάνει μικρότερη τιμή καθώς λόγω του ότι η τυμπανική μεμβράνη γίνεται πολύ δύσκαμπτη, μόνο μικρό μέρος της ακουστικής ενέργειας ρέει προς το μέσο αυτί. Η κορυφή του τυμπανογράμματος αντιστοιχεί στη μέγιστη ενδοτικότητα του τυμπανοοσταριώδους συστήματος, στο φυσιολογικό αυτί με τιμές πίεσης από -100 mm H₂O έως 50 mmH₂O (5,6,8,9,10,11,12). Τα διάφορα είδη σε 5 τύπους (13):

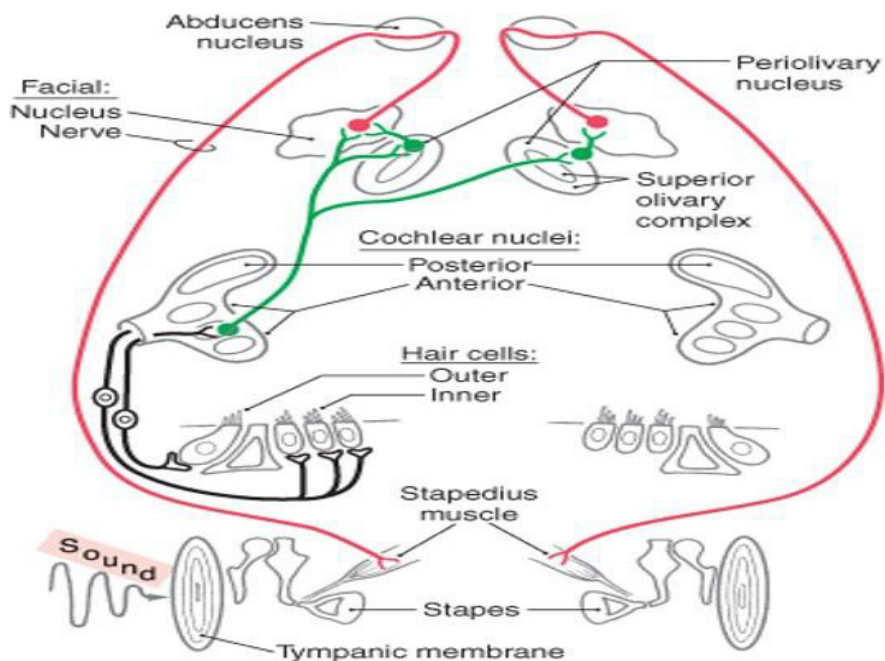
- Τύπου A, με ευκρινή κορυφή που αντιστοιχεί σε πιέσεις αέρα 0 mmH₂O ή γύρω από αυτή και ενδοτικότητα 0.3 έως 1.3
- Τύπου A_s με φυσιολογική πίεση στο μέσο αυτί αλλά με χαμηλότερη κορυφή που σημαίνει μειωμένη ενδοτικότητα σε σχέση με το φυσιολογικό
- Τύπου A_d με φυσιολογική πίεση στο μέσο αυτί αλλά με υψηλότερη κορυφή που σημαίνει αυξημένη ενδοτικότητα σε σχέση με το φυσιολογικό
- Τύπου B χωρίς να εμφανίζει κορυφή, έτσι η ενδοτικότητα παραμένει σχεδόν αμετάβλητη καθ' όλη τη διάρκεια της μεταβολής της πίεσης
- Τύπου C με την ίδια μορφή όπως και το φυσιολογικό τύπου A αλλά με την κορυφή που αντιστοιχεί στη μέγιστη ενδοτικότητα να εμφανίζεται σε αρνητικές πιέσεις (<-100mmHg) στον έξω ακουστικό πόρο, άρα και στο μέσο αυτί (Σχήμα 16).



Σχήμα 16. Τυμπανογράμματα κατά Jerger και Liden (από www.cybersight.org)

ΤΟ ΑΚΟΥΣΤΙΚΟ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟ

Χορήγηση ηχητικού ερεθίσματος ισχυρότερου κατά 70-80dB HL πάνω από τον ουδό ακοής σε μια συγκεκριμένη συχνότητα (συνήθως 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz και 4.000 Hz), προκαλείται αντανακλαστική σύσπασση του μυός του αναβολέα και στα δύο αυτιά. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχει σύνδεση των πυρήνων της ακουστικής οδού με τον πυρήνα του προσωπικού νεύρου τόσο ομόπλευρα όσο και ετερόπλευρα. Η προσαγωγός μοίρα του αντανακλαστικού τόξου αποτελείται από το κοχλιακό νεύρο, το οποίο καταλήγει στον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα. Αυτός συνδέεται με τον ομόπλευρο κινητικό πυρήνα του προσωπικού νεύρου, αλλά και με τον ετερόπλευρο κινητικό πυρήνα διαμέσου των πυρήνων της άνω ελαίας. Η απαγωγός μοίρα του αντανακλαστικού είναι το προσωπικό νεύρο που νευρώνει κινητικά τον μυ του αναβολέα. Η ακεραιότητα όλων των ανατομικών δομών που σχηματίζουν το αντανακλαστικό τόξο αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έκλυση του αντανακλαστικού του μυός του αναβολέα (5,6,12) (Σχήμα 17).



Σχήμα 17. Οδός ακουστικού αντανakλαστικού (από <https://www.studyblue.com/>)

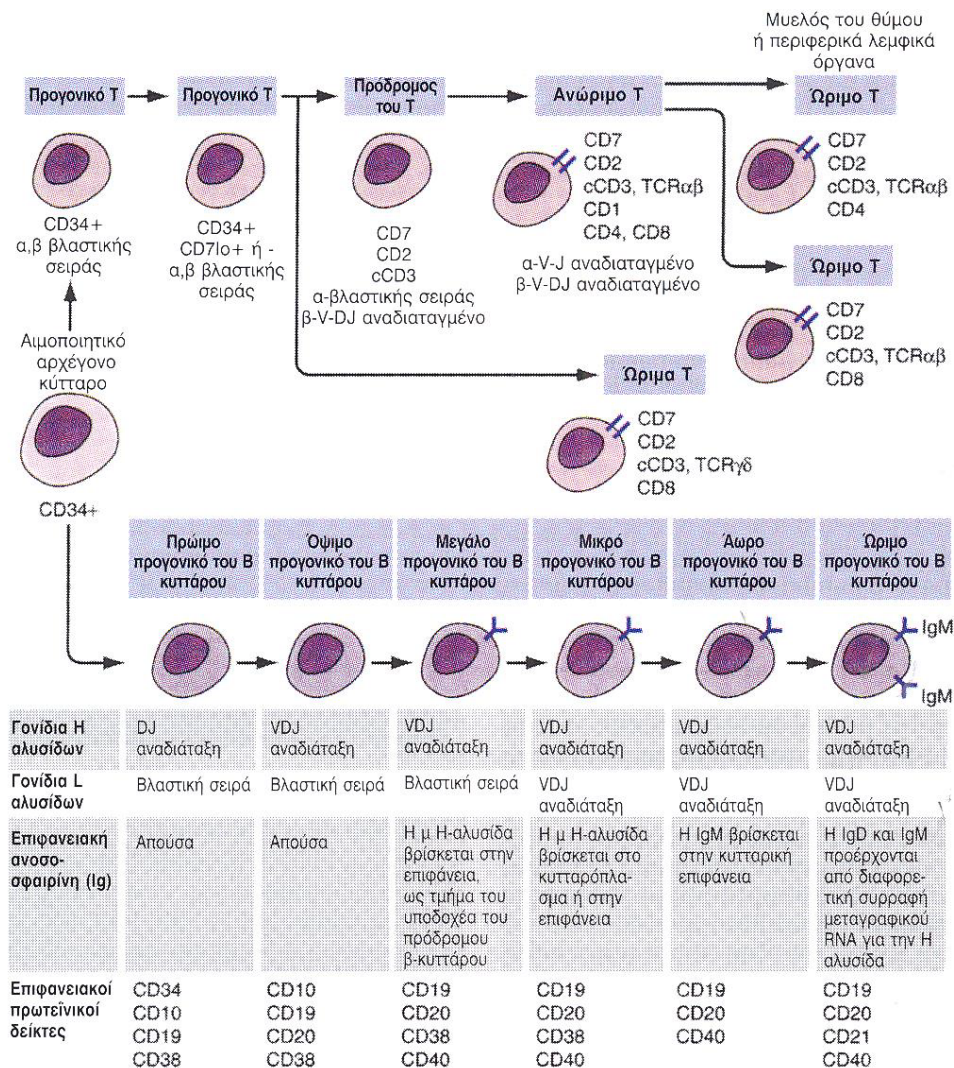
Με την έκλυση του αντανakλαστικού, ο μύς του αναβολέα συσπάται και προκαλεί δυσκαμψία στο τυμπανοσταριώδες σύστημα αυξάνοντας την ακουστική αντίσταση, η οποία και καταγράφεται με τον τυμπανομετρητή. Επειδή το αντανakλαστικό εκλύεται αμφοτερόπλευρα, είναι δυνατή η καταγραφή του τόσο ομόπλευρα όσο και ετερόπλευρα. Με το αντανakλαστικό του μύς του αναβολέα μπορεί να προσδιοριστεί αν υπάρχει βλάβη στην ακουστική οδό, στους πυρήνες μέχρι το επίπεδο της άνω ελαίας και στο προσωπικό νεύρο. Επίσης προσδιορίζεται αν υπάρχει το φαινόμενο της ακουστικής εξίσωσης (Recruitment) ή της κόπωσης του ακουστικού νεύρου (Reflex decay) (5,6,9,12,13).

Με τη δοκιμασία Metz, προσδιορίζεται η απόσταση μεταξύ των ουδών ακουστότητας της οστέινης οδού του τονικού ακουογράμματος και των ουδών του ετερόπλευρου αντανakλαστικού του μύς του αναβολέα. Η απόσταση αυτή ονομάζεται επίπεδο αίσθησης του ακουστικού αντανakλαστικού (Reflex Sensation Level SRL) και φυσιολογικά κυμαίνεται από 75dB HL έως 85dB HL. Επίπεδα μικρότερα των 55dB HL (δοκιμασία Metz θετική) θεωρούνται ένδειξη κοχλιακής βλάβης, ενώ επίπεδα μεγαλύτερα των 100dB HL θεωρούνται ανώμαλα αυξημένα και αποτελούν ένδειξη οπισθοκοχλιακής βλάβης (5,6,9).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Υπάρχουν δύο τύποι ανοσίας, η φυσική και η ειδική-επίκτητη. Η φυσική ανοσία, που ονομάζεται και μη ειδική, παραπέμπει στους μηχανισμούς άμυνας που υπάρχουν πριν από την έκθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στο αντιγόνο. Αυτή περιλαμβάνει τους φυσικο-χημικούς φραγμούς (βλεννογόνο), τα κυκλοφορούντα μόρια (σύστημα συμπληρώματος), και τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα και ουδετερόφιλα). Η ειδική ανοσία, με την μεσολάβηση των λεμφοκυττάρων (T και B-λεμφοκύτταρα) θα περιγραφεί εκτενέστερα, λόγω και της συνάφειας της με την αυτοανοσία (14,15).

Η επίκτητη ανοσία χαρακτηρίζεται από αντιγονοειδικές απαντήσεις σε ξένα αντιγόνα ή σε παθογόνα. Ένα κύριο χαρακτηριστικό της επίκτητης ανοσίας είναι ότι μετά την αρχική επαφή με το αντιγόνο (ανοσιακή διέγερση), η επακόλουθη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο οδηγεί σε ταχύτερη και εντονότερη ανοσιακή απάντηση (ανοσιακή μνήμη). Το σύστημα της επίκτητης ανοσίας, αποτελείται από δύο σκέλη, την χυμική και την κυτταρική ανοσία. Οι χυμικές απαντήσεις γίνονται με τη μεσολάβηση αντισωμάτων που παράγονται από τα B-λεμφοκύτταρα, ενώ οι κυτταρικές απαντήσεις με τη μεσολάβηση των T-λεμφοκυττάρων. Τόσο τα B όσο και τα T λεμφοκύτταρα προέρχονται από κοινό βλαστικό κύτταρο (Εικόνα 1). Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στο αίμα, στους λεμφικούς ιστούς και στους βλεννογόνους όπου αναγνωρίζουν και εξαλείφουν συγκεκριμένα αντιγόνα. Τα αντιγόνα είναι ειδικά πεπτιδία ή πολυσακχαρίτες που αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς αντιγόνων των ανοσοκυττάρων ως ξένα-βλαπτικά μόρια. Τα αντιγόνα είναι συνήθως εξωγενή μόρια αν και αυτό δεν ισχύει πάντα, όπως θα δούμε στην αυτοανοσία. (14,16)



Εικόνα 1. Τα στάδια της ανάπτυξης των T και B κυττάρων. Τα στοιχεία των αναπτυσσόμενων υποδοχέων των T και B κυττάρων για τα αντιγόνα φαίνονται σχηματικά. Η κατηγοριοποίηση στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης των B κυττάρων καθορίζεται κυρίως από την αναδιάταξη των γονιδίων της ανοσοσφαιρίνης (Ig), των βαρέων (H) και των ελαφρών (L) αλυσίδων από την απουσία ή την παρουσία ειδικών επιφανειακών δεικτών. Η κατηγοριοποίηση των σταδίων της ανάπτυξης των T κυττάρων καθορίζεται κυρίως από την έκφραση επιφανειακών πρωτεϊνικών δεικτών (από Ρευματολογία, 2^η έκδοση Anthony S. Fauci, Carol A. Langford)

Στον μυελό των οστών βρίσκονται τα πολυδύναμα αρχέγονα λεμφικά κύτταρα (stem cells). Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες των λευκών αιμοσφαιρίων-λευκοκυττάρων είναι τα λεμφοκύτταρα, τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα κοκκιοκύτταρα.

Κατάταξη Λευκοκυττάρων

1. ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (T-λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα, κύτταρα NK)

2. ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ (μονοκύτταρα και μακροφάγα)

3. ΔΕΝΤΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (κύτταρα Langerhans)

4.ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΑ - ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ (ουδετερόφιλα ή πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα ή mast cells)

Τα λεμφοκύτταρα χωρίζονται σε B-λεμφοκυττάρια, T-λεμφοκύτταρα και κύτταρα φυσικούς φονείς NK (natural killers). Τα B-λεμφοκύτταρα συνεχίζουν να διαφοροποιούνται στο μυελό των οστών και ολοκληρώνουν την ωρίμανση τους στην περιφέρεια στον λεμφικό ιστό. Είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των αντισωμάτων. Τα T-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στον θύμο αδένια όπου και διαφοροποιούνται σε βοηθητικά, κυτταροτοξικά και κατασταλτικά. Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα CD4+ (T-helper) ενεργοποιούν-διεγείρουν τα B-λεμφοκύτταρα και είναι απαραίτητα για την παραγωγή αντισωμάτων. Ενεργοποιούν ακόμα τα μακροφάγα και εκκρίνουν κυτταροκίνες. Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα CD8+(T-cytotoxic cells) είναι κύτταρα ικανά να προκαλέσουν τη λύση κυττάρων προσβεβλημένων από ιούς καθώς και καρκινικών κυττάρων. Τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα CD8+CD25+(T-suppressor cells) ρυθμίζουν και καταστέλλουν την ανοσολογική απάντηση. Τα κύτταρα-NK (Natural killer) έχουν ιδιότητα κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από τα αντίσωμα (ADCC) (14,15,16).

Τα μονοπύρηννα φαγοκύτταρα περιλαμβάνουν τα κυκλοφορούντα στο αίμα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα των ιστών Εκτός από την φαγοκυττάρωση, έχουν την ιδιότητα να «παρουσιάζουν» τα αντιγόνα στα T και B-λεμφοκύτταρα καθώς και να παράγουν κυτταροκίνες.

Τα δενδριτικά κύτταρα περιλαμβάνουν τα κύτταρα Langerhans και είναι πολύ σημαντικά για την επαγωγή της ανοσολογικής αντίδρασης. Τέλος, τα κοκκιοκύτταρα είναι βασικοί παράγοντες της οξεία φλεγμονώδους απάντησης. Περιλαμβάνουν τα ουδετερόφιλα ή πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα (mast cells), τα ιστικά ανάλογα των βασεόφιλων, που περιέχουν κοκκία ισταμίνης. Ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες, ενώ ο ρόλος τους είναι η φαγοκυττάρωση εξωγενών μορίων πάνω στα οποία έχουν προσκολληθεί αντισώματα και η καταστροφή τους από πρωτεολυτικά ένζυμα (π.χ. υπεροξειδία ανιόντων). Αυτή η «οξειδωτική έκρηξη» μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή τόσο των εξωγενών μορίων, όσο και των ίδιων των κυττάρων (14,16).

Υπάρχουν τρεις φάσεις στην ανοσολογική απάντηση: η γνωστική, της ενεργοποίησης και της μορφοποίησης. Η γνωστική φάση περιγράφει την ειδική αναγνώριση του αντιγόνου από ελεύθερα κυκλοφορούντα αντισώματα, από αντισώματα επιφανείας των Β-λεμφοκυττάρων ή από Τ-λεμφοκυτταρικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς των Τ-κυττάρων είναι μόρια επιφάνειας σε Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία δεσμεύουν ειδικές πεπτιδικές ακολουθίες μεταποιημένων αντιγόνων όταν εκφράζονται σε συνδυασμό με μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex) (16,17).

Τα μόρια της τάξης I (class I MHC) βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και αναγνωρίζονται από κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρων που εκφράζουν στην επιφάνεια τους το μόριο CD8. Τα μόρια της τάξης II (class II MHC) εκφράζονται μόνο από «κύτταρα παρουσίασης αντιγόνων» (Antigen Presenting Cells, APC) και αναγνωρίζονται από βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (T-helper, Th) που εκφράζουν στην επιφάνεια τους το μόριο CD4. Στα APCs περιλαμβάνονται μακροφάγα, Β-κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και κύτταρα ενδοθηλίου.

Η φάση της ενεργοποίησης της ανοσολογικής αντίδρασης περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων μετά την αναγνώριση του αντιγόνου. Αυτή η φάση απαιτεί την παρουσία των βοηθητικών Τ-λεμφοκύτταρα και των

«κυττάρων παρουσίασης αντιγόνων» APCs. Στη φάση μορφοποίησης τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα συμβάλουν στην καταστροφή και εξάλειψη του αντιγόνου. Μόρια που συλλογικά ονομάζονται κυτταροκίνες (πχ. IL, ιντερφερόνη και TNF) και παράγονται από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (Th) έχουν αποφασιστική σημασία στις φάσεις ενεργοποίησης και μορφοποίησης. Τα Th αρχικά εκκρίνουν IL-2 η οποία χρησιμεύει ως παράγοντας ανάπτυξης για ενεργοποιημένα B και T κύτταρα. Παρουσία IL-12 που παράγεται από B κύτταρα, ένα τμήμα των βοηθητικών T-κυττάρων διαφοροποιούνται στα αποκαλούμενα κύτταρα Th1 που συνεχίζουν να παράγουν IL-2 καθώς επίσης ιντερφερόνη γ και TNF. Η Th1 ενεργοποίησή τους είναι σε μεγάλο βαθμό κυτταρική, συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, των κυττάρων-NK και κυτταροτοξικών T-κυττάρων. Αν αντίθετα τα T helper αρχικά εκτεθούν στην IL-4, παραγόμενη από μαστοκύτταρα, τότε αυτά διαφοροποιούνται στα Th2 κύτταρα που με τη σειρά τους παράγουν IL-4, IL-5, IL-9 και IL-10, προάγοντας μια χυμική απάντηση (14,15,16).

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Το κύριο γνώρισμα του ανοσιακού συστήματος είναι η ικανότητα διάκρισης που έχει το ανοσοποιητικό σύστημα μεταξύ του «ιδίου» και του «ξένου». Έτσι αναγνωρίζει τα δικά του συστατικά και δεν δημιουργεί αντισώματα ή ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα, ικανότητα που ονομάζεται ανοσιακή ανοχή. Υπολογίζεται πως το ανοσοποιητικό μας σύστημα έχει την ικανότητα να αναγνωρίσει περισσότερα από ένα δισεκατομμύριο διαφορετικά αντιγονικά μόρια. Ενώ η αναγνώριση του «ιδίου» διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του φάσματος των υποδοχέων του ανοσιακού συστήματος τόσο στα T όσο και στα B κύτταρα, ταυτόχρονα αποκλείεται η εκδήλωση δυνητικά βλαπτικών ανοσιακών αντιδράσεων σε αυτοαντιγόνα. Όταν αυτή η ικανότητα διαταράσσεται, δημιουργούνται αντισώματα ή διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα που στρέφονται εναντίον στοιχείων του εαυτού του, μη αναγνωρίζοντας τα στοιχεία αυτά ως δικά του και το αποτέλεσμα ονομάζεται αυτοανοσία. Η αυτοανοσία από την άλλη, αναφέρεται απλώς στην παρουσία αντισωμάτων ή T-λεμφοκυττάρων που αντιδρούν σε αυτοαντιγόνα και δεν σημαίνει

απαραίτητα ότι η ανάπτυξη της αυτοαντιδραστικότητας έχει παθολογικές συνέπειες. Μπορεί να παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και με αυξημένη συχνότητα σε ηλικιωμένα άτομα (14,17,18,19). Επιπλέον αυτοαντιδραστικότητα μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια διαφόρων λοιμωδών καταστάσεων. Από τότε που ο Ehrlich πρώτος ανέφερε το 1900 την ύπαρξη μηχανισμών που εμποδίζουν την ανάπτυξη αυτοαντιδραστικότητας, διάφορες υποθέσεις σχετικά με τη φύση αυτής της αναστολής αναπτύχθηκαν παράλληλα με την προοδευτική κατανόηση της λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος. Σήμερα, τρεις διεργασίες θεωρείται ότι εμπλέκονται στη διατήρηση της επιλεκτικής απουσίας αντιδραστικότητας έναντι αυτοαντιγόνων: (1) η απομόνωση των αυτοαντιγόνων που καθιστά αδύνατη την επαφή τους με το ανοσιακό σύστημα (2) η ειδική έλλειψη αντιδραστικότητας (ανοχή ή ανεργία) των σχετικών T ή B κυττάρων και (3) ο περιορισμός της ενδεχόμενης αντιδραστικότητας από ρυθμιστικούς μηχανισμούς (14,16,17,18,19).

Η απορρύθμιση αυτών των φυσιολογικών διεργασιών μπορεί να προδιαθέσει στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας (Πίνακας 1). Οι ανώμαλες αντιδράσεις σχετίζονται με διέγερση από εξωγενείς παράγοντες, συνήθως βακτηριδιακούς ή ιογενείς ή ενδογενείς ανωμαλίες στα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Τα μικροβιακά υπεραντιγόνα, όπως η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A και οι σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες, είναι ουσίες που μπορούν να διεγείρουν ευρύ φάσμα T και B λεμφοκυττάρων μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων με συγκεκριμένες οικογένειες ανοσιακών υποδοχέων ανεξαρτήτως της εξειδίκευσής τους για αντιγόνα. Εναλλακτικά η μοριακή μίμηση ή η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ μικροβιακού προϊόντος και αυτοαντιγόνου μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων. Τα αυτοαντιγόνα γίνονται πολύ περισσότερο ανοσογόνα όταν χορηγούνται μαζί με ανοσοενισχυτικό. Υποτίθεται ότι οι λοιμώδεις παράγοντες μπορεί να έχουν την ικανότητα να υπερνικήσουν την αυτοανοχή διαθέτοντας μόρια, όπως η βακτηριακή ενδοτοξίνη, που ενεργεί ανοσοενισχυτικά στο ανοσιακό σύστημα, διεγείροντας τα κύτταρα μέσω υποδοχέων τύπου Toll. Η ενδογενής απορρύθμιση του ανοσιακού συστήματος μπορεί επίσης να συμβάλει στη απώλεια της ανοσιακής ανοχής.

Αυτοανοσία μπορεί να προέλθει και από ανωμαλία των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών. Από παρατηρήσεις που έγιναν σε αυτοάνοσα νοσήματα τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζωικά μοντέλα προκύπτει ότι οι διαταραχές στη δημιουργία και στην έκφραση της ρυθμιστικής δραστηριότητας των Τ κυττάρων μπορεί να ευνοήσουν την παραγωγή αυτοάνοσων φαινομένων. Πρόσφατα καταδείχτηκε ότι το σύνδρομο IPEX (διαταραχή ανοσορρύθμισης, πολυενδοκρινοπάθεια, Χ-σχετιζόμενη εντεροπάθεια) οφείλεται στην ανεπάρκεια έκφρασης του γονιδίου FOXP3, που κωδικοποιεί ένα μόριο κριτικό στη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ κυττάρων. Η χορήγηση φυσιολογικών ρυθμιστικών Τ κυττάρων ή παραγόντων που προέρχονται από αυτά μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών (14,17,18,22,23) (Πίνακας 1).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ	
I. Εξωγενείς	
A.	Μοριακός μιμητισμός
B.	Υπεραντιγονική διέγερση
Γ.	Μικροβιακή ανοσοενισχυτική δράση
II. Ενδογενείς	
A.	Μεταβολές της παρουσίας αντιγόνων
1.	Απώλεια του ανοσιακού προνομίου
2.	Παρουσίαση νέων ή «κρυφών» επιτόπων (διασπορά επιτόπων)
3.	Αλλαγή των αυτοαντιγόνων
4.	Ενισχυμένη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων
α.	Έκφραση συνδιεγερτικών μορίων
β.	Παραγωγή κυτταροκινών
B.	Αυξημένη Τ κυτταρική βοήθεια
1.	Παραγωγή κυτταροκινών
2.	Συνδιεγερτικά μόρια
Γ.	Αυξημένη Β κυτταρική λειτουργία
Δ.	Διαταραχές της απόπτωσης
E.	Διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ των διαφόρων κυτταροκινών
ΣΤ.	Αλλαγή της ανοσορρύθμισης

Πίνακας 1. Μηχανισμοί αυτοανοσίας από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΣΩ ΩΤΟΣ

Το έσω αυτί είναι ένα όργανο ικανό για ταχεία ανάπτυξη ενεργής ανοσιακής απάντησης (24) παρότι όπως ο εγκέφαλος, έχει αιματο-λαβυρινθικό φραγμό (25) και πολύ μικρό πληθυσμό μακροφάγων (26, 27) και μόνιμο πληθυσμό

λεμφοκυττάρων. Εξαιτίας αυτών των χαρακτηριστικών θεωρούνταν ανοσολογικά ένα «προνομιούχο» όργανο, παρότι υπάρχουν συνδέσεις με το λεμφικό σύστημα διαμέσου τραχηλικών λεμφαδένων (28). Η απώλεια της ακοής σε ορισμένους ασθενείς είναι αποτέλεσμα της ανοσιακής απάντησης του έσω ωτός (3) και για αυτό η χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων για τη θεραπεία της, μπορεί να αποκαταστήσει την κοχλιακή λειτουργία σε κάποιους από αυτούς. Προκειμένου να μελετηθούν οι κυτταρικοί αλλά και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την έναρξη και την ενίσχυση των ανοσιακών απαντήσεων του έσω αυτιού, αναπτύχθηκε ένα πειραματικό μοντέλο λαβυρινθίτιδας, με ανοσοποιημένα ζώα και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού τους συστήματος με τη χρήση/έγχυση μιας μεταλλοπρωτεΐνης, της αιμοκυανίνης της πεταλίδας *Megathura crenulata*, (KLH) (24,29,30,31,32). Έδρα της αντιγονικής επεξεργασίας και της παρουσίας τους στο έσω αυτί, πιστεύεται πως είναι ο ενδολεμφικός σάκος (33,34,35). Έχει αποδειχτεί πως εάν καταστραφεί χειρουργικά ο ενδολεμφικός σάκος ή απομονωθεί από τον κοχλία με απόφραξη του πόρου του, μειώνεται η κοχλιακή φλεγμονή που φυσιολογικά προκαλείται από κοχλιακή έγχυση KLH (31,36) καταδεικνύοντας χωρίς αμφιβολία πως ο ενδολεμφικός σάκος έχει άμεση σχέση με την κοχλιακή ανοσιακή απάντηση.

Έχει επίσης αποδειχτεί πως η κυτταροκίνη TNF α έχει κομβικό ρόλο στην αυτοάνοση κοχλιακή βλάβη, αφού το etanercept, ένας αναστολέας της δράσης του TNF α , μειώνει σημαντικά την τοπική φλεγμονή μετά από ενεργοποίηση, τόσο σε ιστολογικές μελέτες (37) όσο και σε λειτουργικές (38). Επιπλέον σε μελέτη με το παραπάνω ζωικό μοντέλο οι Satoh et al (37) παρατήρησαν πως μετά από κοχλιακή έγχυση KLH, ο πληθυσμός φλεγμονωδών κυττάρων του ενδολεμφικού σάκου, αν και μικρός, παρήγαγε προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1 β , TNF α και IL-6, ενώ αντίθετα ο συνδετικός ιστός γύρω από τον σάκο, διηθούνταν πολύ γρήγορα από φλεγμονώδη κύτταρα, χωρίς όμως να εκφράζουν τις παραπάνω προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επιπλέον η χρήση etanercept, αν και μείωνε τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων στον ενδολεμφικό σάκο, δεν επηρέαζε τον αριθμό τους στον συνδετικό ιστό πέριξ αυτού (37). Ενώ λοιπόν ο

ενδολεμφικός σάκος συμμετέχει στην έναρξη της ανοσιακή απάντησης του έσω αυτιού, ο κοχλίας έχει σίγουρα και ενδογενή ανοσιακή ικανότητα. Τα ινοκύτταρα τύπου 1 του σπειροειδούς συνδέσμου εμφανίζουν ενεργοποίηση NF-κβ σε συγκεκριμένες συνθήκες (39) καθώς και έκφραση της IL-1β μετά από κοχλιακή ανοσοποίηση (37). Τα φλεγμονώδη κύτταρα στον κοχλία εκφράζουν τον TNFα πριν η παραγωγή αυτών των κυτταροκινών αυξηθεί σημαντικά στον ενδολεμφικό σάκο, καταδεικνύοντας πως η αυτοάνοση αντίδραση μπορεί να ξεκινήσει στον κοχλία, χωρίς τη μεσολάβηση διαβιβαστών του ενδολεμφικού σάκου, αλλά η παρουσία λειτουργικού ενδολεμφικού σάκου είναι απαραίτητη για την πλήρη κοχλιακή ανοσιακή απάντηση. Επομένως συνεχής ανοσιακή επιτήρηση δια μέσου ανακυκλοφορίας T-λεμφοκυττάρων και έμφυτης/φυσικής ανοσίας, επηρεάζει τον κοχλία και φαίνεται πως πραγματοποιείται στον ιστό του ενδολεμφικού σάκου (44,45). Αυτό εξαρτάται από την παρουσία ανοσοϊκανών κυττάρων στον φυσιολογικό σάκο (26,39). Μόνο λίγα φλεγμονώδη κύτταρα ανευρίσκονται στον φυσιολογικό κοχλία και επομένως επανακυκλοφορία δεν πραγματοποιείται τακτικά σε αυτή την περιοχή. Τα λεμφοκύτταρα που εμφανίζονται στο έσω ούς κατά την διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, δεν προέρχονται από τον ενδολεμφικό σάκο και ο κοχλίας δεν έχει μόνιμο πληθυσμό λεμφοκυττάρων (44,45,39,46). Φαίνεται επομένως πως αυτά τα κύτταρα, προέρχονται από την γενική κυκλοφορία και εισέρχονται στο έσω ούς δια μέσου της ελικοειδούς φλέβας της ατράκτου. Στα αρχικά πειραματικά μοντέλα του Harris (40) απομονώθηκε από τον ορό των ζώων μια ανοσοσφαιρίνη εναντίον πρωτεΐνης του έσω ωτός με ειδικό βάρος 68 kDa. Σε μεταγενέστερες μελέτες η ίδια ανοσοσφαιρίνη ανευρίσκεται στο 33% των ασθενών με προοδευτική νευροαισθητηριακή βαρηκοία και στο 30% των ασθενών με Νόσο του Meniere αλλά μόνο στο 5% της ομάδας ελέγχου (41). Αρκετές μελέτες συνδέουν την παρουσία αυτοαντισωμάτων εναντίον αιθουσοκοχλιακών πρωτεϊνών με νευροαισθητηριακή βαρηκοϊα (47,48) και προσδιορίζουν τον παθογενετικό τους ρόλο, καθώς η θεραπεία με κορτικοστεροειδή βελτιώνει την ακοή και μειώνει τα αυτοαντισώματα (47).

Αναγνωρισμένα αιθουσοκοχλιακά αντιγόνα και αυτοαντισώματα στην αυτοανοσολογία του έσω ωτός είναι:

- Μυελίνη-P0 που εκφράζεται από κύτταρα του Schwann στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Αυτοαντισώματα έναντι μυελίνης-P0 έχουν χαρακτηριστεί ως δείκτες αιθουσαίας ανεπάρκειας σε αυτοάνοση αιθουσοκοχλιακή νόσο (49,50).
- Αντισώματα έναντι β-ακτίνης, έχουν συσχετιστεί με δυσλειτουργία του αιθουσοκοχλιακού συστήματος σε ζωικά μοντέλα (51,52), λόγω πιθανής διακοπής της ακεραιότητας των τριχωτών κυττάρων (52).
- Η κοχλίνη είναι ειδική για το έσω αυτί και αυτοαντισώματα ανευρίσκονται σε ασθενείς με AIED, ενώ σε μελέτες ζωικών μοντέλων επιβεβαιώνεται η παρουσία CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα έναντι της κοχλίνης (52).
- Kresge hearing research institute-3 (KHRI-3) είναι μια πρωτεΐνη ειδική του έσω ωτός. Μελέτες σε ινδικά χοιρίδια απέδειξαν πως αυτοαντισώματα αντι-KHPI-3 προκαλούν απώλεια της ακοής (53).
- β-τεκτορίνη, που είναι η κύρια μη-κολλαγονούχος πρωτεΐνη του καλυπτήριου υμένα του οργάνου του Corti και μελέτες αναδεικνύουν παρουσία CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων (54).
- η κονεξίνη 26 είναι μια ειδική gap-junction πρωτεΐνη του έσω ωτός, υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιόντων καλίου στα κύτταρα του κοχλίου και την ενδολέμφο (55), ενώ αυτοανοσία εναντίον αυτής της πρωτεΐνης, προκαλεί απώλεια της ακοής (56,57).
- HSP-70: αυτοαντισώματα εναντίον αντιγονικής πρωτεΐνης 68 kDa παρατηρήθηκε σε ασθενείς με AIED, ενώ η Western blot ανάλυση ανέδειξε παρουσία της στο 35% των ασθενών (58). Αυτό το αντιγόνο αναγνωρίστηκε ως η HSP70, μια πρωτεΐνη που μπορεί να επιδιορθώσει πρωτεΐνες που έχουν καταστραφεί από κυτταρικό στρες. Δεν είναι ειδική για το έσω αυτί καθώς ανευρίσκεται στον εγκέφαλο και

τους μύες (59,60). Η παρουσία της μπορεί να αποτελέσει δείκτη καλής ανταπόκρισης στη χορήγηση στεροειδών, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς όπου η χορήγησή τους θα βελτιώσει τα συμπτώματα (61).

- Τύπου II κολλαγόνο (57,58,62), που είναι μη ειδικό και κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας, καθώς και η choline transporter-like protein 2 (CTL2), που είναι επίσης μη ειδική (63,64).

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια, συστηματική φλεγμονώδης νόσος που πρωτίστως εκδηλώνεται στον αρθρικό υμένα που στην τυπική της εικόνα χαρακτηρίζεται από προοδευτική, κυμαινόμενη πολυαρθροπάθεια η οποία καταλήγει σε πάχυνση των υμενωδών μεμβρανών και ενδεχόμενη καταστροφή του υποχόνδρινου οστού ή/και του χόνδρου των προσβεβλημένων αρθρώσεων, λόγω της αρθροϋμενίτιδας. Επιδημιολογικά η ΡΑ έχει παγκόσμια κατανομή και προσβάλλει όλες τις εθνικές ομάδες. Μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες αλλά ο επιπολασμός της αυξάνει με την ηλικία. Το μέγιστο της συχνότητας εμφάνισης είναι μεταξύ της τέταρτης και έκτης δεκαετίας της ζωής. Ο επιπολασμός της στη Βόρειο Αμερική υπολογίζεται σε περίπου 1% ενώ σε έρευνα του Τμήματος Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογικών Ερευνών στην Ελλάδα βρέθηκε στο επίπεδο του 0,67% των ενηλίκων (14,15). Για τις γυναίκες είναι περίπου 2,5 φορές υψηλότερος από των ανδρών. Επίσημες γενετικές μελέτες επιβεβαιώνουν την πιθανότητα γενετικής προδιάθεσης στα μέλη της ίδιας οικογένειας.

Η αιτιοπαθογένεια της ΡΑ παραμένει άγνωστη (15). Επικρατεί η άποψη πως η ΡΑ αποτελεί μάλλον εκδήλωση αντίδρασης σε λοιμώδη παράγοντα από γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αν στην παθογένεια της νόσου εμπλέκεται κάποιος λοιμογόνος παράγων, αυτός θα πρέπει να είναι πανταχού παρών. Ανάμεσα στα πιθανολογούμενα παθογόνα που έχουν προταθεί είναι το μυκόπλασμα, ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο

μεγαλοκυτταροΐδες, παρβοΐοί και ο ιός της ερυθράς, χωρίς ωστόσο να έχουν προκύψει πειστικές ενδείξεις (14).

Η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία προκαλεί αλλαγές στην κυτταρική σύνθεση και στην έκφραση της γονιδιακής εικόνας του αρθρικού υμένα, καταλήγοντας σε υπερπλασία των ινοβλαστών της και πρόκληση δομικών βλαβών του χόνδρου, του οστού και των συνδέσμων (15). Η μικροαγγειακή βλάβη και η αύξηση του αριθμού των κυττάρων που επενδύουν τον αρθρικό υμένα φαίνεται ότι αποτελούν τις πρώιμες βλάβες στη ρευματοειδή υμενίτιδα. Στη συνέχεια, ο αυξημένος αριθμός των κυττάρων που επενδύουν τον αρθρικό υμένα συνοδεύεται από περιαγγειακή διήθηση με μυελοειδή κύτταρα. Πριν από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων, η περιαγγειακή διήθηση αποτελείται κυρίως από μονοπύρηννα κύτταρα, ενώ στη συμπτωματική αρθρίτιδα είναι δυνατόν να βρεθούν και Τ λεμφοκύτταρα, μολονότι ο αριθμός τους δεν φαίνεται να σχετίζεται με τα συμπτώματα. Καθώς η διεργασία συνεχίζεται, ο αρθρικός υμένας καθίσταται οιδηματώδης και προβάλλει μέσα στην κοιλότητα της άρθρωσης υπό μορφή λαχνοειδών προεξοχών. Η εξέταση με το μικροσκόπιο αποκαλύπτει ένα μοναδικό συνδυασμό χαρακτηριστικών, τα οποία περιλαμβάνουν υπερπλασία και υπερτροφία των κυττάρων που επενδύουν τον αρθρικό υμένα, εστιακές ή τμηματικές αγγειακές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων μικροαγγειακών βλαβών, θρόμβωσης και νεοαγγείωσης με οίδημα και διήθηση από μονοκύτταρα λευκοκύτταρα, τα οποία συναθροίζονται γύρω από μικρά αιμοφόρα αγγεία (14).

Η παθολογοανατομική εικόνα της ΡΑ εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της χρόνιας αυτής νόσου. Το αρχικό στάδιο φαίνεται να είναι μια, μη ειδική φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία επάγεται από την επίδραση κάποιου άγνωστου ερεθίσματος και χαρακτηρίζεται από συνάθροιση μακροφάγων και άλλων μονοπύρηννων κυττάρων στην περιοχή γύρω από τον φλεγμαίνοντα υμένα. Η ενεργότητα των κυττάρων αυτών καταδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση των κυτταροκινών που τα χαρακτηρίζουν, όπως είναι ο TNF, η IL-1β και IL-6. Στη συνέχεια προκαλείται ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των μνημονικών CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, πιθανόν από αντιγονικά πεπτίδια που παρουσιάζονται από διάφορα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του

αρθρικού υμένα. Τα ενεργοποιημένα μνημονικά T κύτταρα είναι ικανά να παραγάγουν κυτταροκίνες, ιδίως INF- γ , η οποία ενισχύει και συντηρεί τη φλεγμονή. Η παρουσία ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων που εκφράζουν CD154 («συνδέτης του CD40») μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση B πολυκλωνικών και τη διαφοροποίηση B μνημονικών κυττάρων και πλασματοκυττάρων που παράγουν τοπικά αντισώματα. Ο καταρράκτης των κυτταροκινών που παράγονται στον υμένα ενεργοποιεί διάφορα κύτταρα στον ίδιο τον υμένα, στο οστό και στον χόνδρο να παράγουν εκτελεστικά μόρια που μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη χαρακτηριστική της χρόνιας φλεγμονής. Έχει ιδιαίτερη σημασία να τονιστεί πως δεν υπάρχει προς το παρόν τρόπος πρόβλεψης της εξέλιξης της φλεγμονής από το ένα στάδιο στο επόμενο, ενώ άπαξ και αυτή εγκατασταθεί, τα στάδια αλληλοεπηρεάζονται (14). Η νόσος προσβάλλει από τις περιφερικές προς τις εγγύς αρθρώσεις, και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία. Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συμμετρική και συνήθως προσβάλλονται περισσότερες από τρεις ομάδες αρθρώσεων. Ο πόνος, το οίδημα και η ευαισθησία μπορεί αρχικά να μην είναι σαφώς εντοπισμένα στις αρθρώσεις. Ο πόνος στις προσβεβλημένες αρθρώσεις που επιδεινώνεται με την κίνηση αποτελεί τη συνηθέστερη εκδήλωση της εγκατεστημένης ΡΑ. Ποικίλει ανάλογα με τις προσβεβλημένες αρθρώσεις αλλά δεν αναλογεί πάντα στο βαθμό τα φαινομενικής φλεγμονής. Η γενικευμένη δυσκαμψία είναι συχνή και συνήθως είναι εντονότερη μετά από περιόδους ακινησίας. Η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί περισσότερο από μια ώρα αποτελεί σχεδόν πάντα χαρακτηριστικό γνώρισμα της φλεγμονώδους αρθρίτιδας και μπορεί να χρησιμεύσει διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο από διάφορες, μη φλεγμονώδεις παθήσεις των αρθρώσεων. Η πλειονότητα των ασθενών έχει συστηματικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους. Μολονότι μερικές φορές ο πυρετός ανέρχεται έως και 40°C, η άνοδος της θερμοκρασίας πάνω από 38°C είναι ασυνήθης και υποδηλώνει τη συνύπαρξη άλλου προβλήματος, όπως λοίμωξης (14,15).

Από κλινική άποψη, η φλεγμονή του αρθρικού υμένα προκαλεί οίδημα, ευαισθησία και περιορισμό της κινητικότητας. Ο πόνος προέρχεται κυρίως

από την κάψα της άρθρωσης, η οποία έχει εκσεσημασμένη νεύρωση από νευρικές ίνες πόνου και είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην έκταση και στη διάσταση. Η διόγκωση της άρθρωσης οφείλεται στη συλλογή αρθρικού υγρού, στην υπερτροφία του αρθρικού υμένα και στην πάχυνση της αρθρικής κάψας. Η φλεγμαίνουσα άρθρωση συνήθως διατηρείται σε κάμψη για να μεγιστοποιείται ο όγκος της άρθρωσης και να ελαχιστοποιείται η διάταση της κάψας. Αργότερα η ινώδης ή οστική αγκύλωση, καθώς και οι ρικνώσεις των μαλακών μορίων, οδηγούν σε μόνιμη παραμόρφωση. Συμμετοχή των τενόντων με τενοντοελυτρίτιδα είναι συχνή στην πλειονότητα των ασθενών με μη ειδική φλεγμονώδη διήθηση. Σε όψιμα στάδια νόσου, η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας σχετίζεται περισσότερο με τις δομικές καταστροφές που επέρχονται στα στοιχεία της άρθρωσης (14,15).

Η ΡΑ είναι συστηματική νόσος με ποικιλία εξωαρθρικών εκδηλώσεων στο 40% των ασθενών ενώ στο 15% αυτών είναι σοβαρές (65). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές μπορεί να αποτελούν την κυριότερη ένδειξη δραστηριότητας της νόσου και την πηγή της νοσηρότητας και να χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης. Κατά κανόνα, οι εκδηλώσεις αυτές εμφανίζονται σε άτομα με υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων έναντι του τμήματος Fc της ανοσοσφαιρίνης G (ρευματοειδείς παράγοντες) ή με αντισώματα έναντι των Cyclic Citrullinated Peptide ή CCP (14,66). Αν και η συχνότητα των ασθενών με βαριές εξωαρθρικές εκδηλώσεις βαίνει μειούμενη, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα συγκριτικά με άλλους ασθενείς με ΡΑ ή ίδιας ηλικίας υγείς (14,69,67,70,71). Ρευματικά οζίδια αναπτύσσονται στο 20-30% των ασθενών με ΡΑ. Συνήθως ανευρίσκονται σε περιαρθρικούς ιστούς, εκτατικές επιφάνειες ή άλλες περιοχές που υφίστανται μηχανική πίεση καθώς μικροτραυματισμοί ευνοούν την εμφάνιση νέκρωσης, αλλά είναι δυνατόν να αναπτυχθούν και σε άλλα σημεία όπως στον υπεζωκότα και στις μήνιγγες. Η ρευματοειδής αγγειίτιδα, η οποία μπορεί να προσβάλλει σχεδόν όλα τα συστήματα, παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά ΡΑ και υψηλούς τίτλους ρευματοειδούς παράγοντα στο αίμα. Η νευραγγειακή νόσος, που εκδηλώνεται είτε ως ελαφρά περιφερική αισθητική νευροπάθεια, είτε ως πολλαπλή μονονευρίτιδα, μπορεί να είναι το μοναδικό σημείο της αγγειίτιδας. Οι

πλευροπνευμονικές εκδηλώσεις, οι οποίες συνηθέστερα παρατηρούνται σε άντρες, περιλαμβάνουν πλευρίτιδα, διάμεση ίνωση, υπεζωκοτικά και πνευμονικά οζίδια, πνευμονίτιδα και αρτηρίτιδα. Ενδείξεις ασυμπτωματικής περικαρδίτιδας ανευρίσκονται στο 50% των ασθενών κατά τη νεκροψία. Η ΡΑ συνήθως δεν προσβάλλει απευθείας το κεντρικό σύστημα, παρ'όλο που η αγγειίτιδα μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια. Το 15-20% των ατόμων με ΡΑ μπορεί να αναπτύξει σύνδρομο Sjogren με συνοδό ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα. Το σύνδρομο Felty χαρακτηρίζεται από χρόνια ΡΑ, σπληνομεγαλία, ουδετεροπενία, και ενίοτε αναιμία με θρομβοπενία. Στο 10% των ασθενών συνυπάρχει σπληνομεγαλία (14,15,66,67). Η οστεοπόρωση είναι συνήθης και μπορεί να επιδεινωθεί από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν σημαντική απώλεια οστικής μάζας (14).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο συνυπάρχει αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), υψηλός τίτλος ρευματοειδούς παράγοντα, αλλά ανιχνεύονται και τα αντί-CCP αντισώματα. Ο ρευματοειδής παράγων είναι θετικός σε ποσοστό 65-75% των ασθενών, ενώ τα αντί-CCP ανευρίσκονται στο 90-95% των ασθενών (14). Η διάγνωση στηρίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και τα αναθεωρημένα το 2010 κριτήρια του American College of Rheumatology ή ACR (73) (Πίνακας 2). Σύμφωνα με αυτά σε κάθε ασθενή με αρθρίτιδα (οίδημα) σε τουλάχιστον μία αρθρική περιοχή χωρίς διαγνωσμένο άλλο νόσημα υπεύθυνο για τα συμπτώματα⁽⁺⁾, θα πρέπει να υπολογίζεται η βαθμολογία σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια. Ασθενής με βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση του 6/10 θα κατατάσσεται ως οριστικά πάσχων από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα^(*).

Πίνακας 2. Τα ACP κριτήρια του 2010 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

A. Αρθρική προσβολή[§]	
1 μεγάλη άρθρωση ^{§§}	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις ^{§§§} (με ή χωρίς προσβολή μεγάλης άρθρωσης)	2
4-10 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς προσβολή μεγάλης άρθρωσης)	3
>10 αρθρώσεις (με τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση) [†]	5
B. Ανοσολογικός Έλεγχος (απαιτείται τουλάχιστον ένας έλεγχος για την κατάταξη)^{††}	
Αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας (RF) και αρνητικά αντισώματα κατά κιτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων (ACPA)	0
Ασθενώς-θετικός ρευματοειδής παράγοντας (RF) και ασθενώς-θετικά αντισώματα κατά κιτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων (ACPA)	2
Ισχυρώς-θετικός ρευματοειδής παράγοντας (RF) και ισχυρώς-θετικά αντισώματα κατά κιτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων (ACPA)	3
Γ. Πρωτείνες οξείας φάσεως (απαιτείται τουλάχιστον ένας έλεγχος για την κατάταξη)	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ	0
Παθολογική CRP ή παθολογική ΤΚΕ	1
Δ. Διάρκεια νόσου^{§§}	
<6 εβδομάδες	0
>= 6 εβδομάδες	1

[†] Η διαφορική διάγνωση ποικίλει στον κάθε ασθενή ανάλογα με τις εκδηλώσεις, αλλά θα πρέπει να περιλαμβάνει το συστηματικό ερυθματώδη λύκο, την ψωριασική αρθρίτιδα και την τοφώδη ουρική αρθρίτιδα.

*Αν και ασθενείς με βαθμολογία <6/12 δεν κατατάσσονται ως πάσχοντες από Ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κατάστασή τους μπορεί να επανεξεταστεί καθώς τα κριτήρια μπορεί να πληρούνται με την πάροδο του χρόνου.

[§] Αρθρική προσβολή θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από οίδηματώδη, επώδυνη άρθρωση στην κλινική εξέταση και να επιβεβαιώνεται από ακτινολογικά ευρήματα. Άπω φαλαγγικές, πρώτες καρποματακαρπικές και πρώτες μεταταρσο-φαλαγγικές θα πρέπει να εξαιρούνται από την διερεύνηση. Η κατανομή της αρθρικής προσβολής θα γίνεται σύμφωνα με την τοποθεσία και τον αριθμό των προσβαλλόμενων αρθρώσεων

^{§§} «μεγάλη άρθρωση» ορίζεται ώμοι, αγκώνες, λεκάνη, γόνατα ή αστράγαλοι

^{§§§} «μικρή άρθρωση» ορίζεται μετακαρπιοφαλαγγικές, εγγύς φαλαγγικές, 2^η έως 5^η μεταταρσιοφαλαγγικές και καρποί.

[†] Σε αυτή την κατηγορία, τουλάχιστον μία από τις προσβαλλόμενες αρθρώσεις θα πρέπει να είναι «μικρή», οι υπόλοιπες αρθρώσεις μπορούν να περιλαμβάνουν οποιονδήποτε συνδυασμό «μεγάλης», επιπλέον «μικρής» ή και άλλης αρθρωσης όπως κροταφογοναθικής, ακρωμιοκλειδικής, στερνοκλειδικής κλπ.)

^{††} Αρνητικό ορίζεται όταν η τιμή σε IU είναι μικρότερη ή ίση στο ανώτερο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ). Ασθενώς-θετικό ορίζεται όταν η τιμή σε IU είναι μεγαλύτερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο αλλά μικρότερη ή ίση του τριπλασίου ΑΦΟ του εργαστηρίου. Ισχυρώς-θετικό ορίζεται όταν η τιμή σε IU είναι μεγαλύτερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο αλλά και μεγαλύτερη του τριπλασίου ΑΦΟ του εργαστηρίου. Απλή αναφορά στον ρευματοειδή παράγοντα ως θετικός ή αρνητικός, θετικός θα βαθμολογείται ως ασθενώς-θετικός.

^{§§} Η διάρκεια νόσου σύμφωνα με το διάστημα που ο ασθενής περιγράφει συμπτώματα (πχ πόνο, οίδημα) στις αρθρώσεις που κλινικά εμπλέκονται τη στιγμή της εξέτασης, ανεξάρτητα από την θεραπευτική κατάσταση.

{Aletaha D et al (73)}

Αναφορικά με το λάρυγγα, η κρυκοαρυταινοειδής άρθρωση είναι μία διάρθρωση που αποτελείται από χόνδρινες αρθρικές επιφάνειες καλυμμένες από αρθρικό υμένα παρόμοιο με αυτό των υπολοίπων διαρθρώσεων. Η φλεγμονώδης προσβολή του αρθρικού αυτού υμένα της κρυκοαρυταινοειδούς άρθρωσης είναι συχνή στη ΡΑ από 26 έως 80% των ασθενών με συγκέντρωση εξιδρώματος και εναπόθεση ινικής έως διάβρωση του χόνδρου με απόφραξη και καθήλωση της διάρθρωσης. Εκδηλώνεται με βράγχος φωνής, δυσφωνία, δυσφαγία ή οδυνοφαγία, αίσθημα φαρυγγικού κόμβου (globus) ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις με δύσπνοια και συριγμό εάν περιορίζεται το εύρος της γλωττίδας. Σε αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ περιγράφονται οζίδια στις γνήσιες φωνητικές χορδές και εκφυλιστικές αλλοιώσεις των λαρυγγικών μυών και νεύρων που εκδηλώνονται με βράγχος φωνής και δυσφωνία (1,14). Τα λαρυγγικά νεύρα μπορεί να υποστούν βλάβη λόγω αγγειίτιδας του vasa nervorum από αποφρακτική ενδοαρτηρίτιδα ή εναπόθεση και διήθηση αμυλοειδούς. Προσβολή της κροταφογναθικής άρθρωσης μπορεί να φτάσει και το 78% των ασθενών προκαλώντας τοπικό άλγος κατά την μάσηση και ομιλία, αντανακλαστική ωταλγία και κακή σύγκλειση οδόντων με περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου (<45mm). Η παθοφυσιολογία της βλάβης είναι παρόμοια με των υπολοίπων διαρθρώσεων. Η προσβολή της ρινός στη ΡΑ μπορεί να εκδηλωθεί με έλκος του βλεννογόνου που λόγω αγγειίτιδας μπορεί προοδευτικά να μετατραπεί σε διάτρηση του ρινικού διαφράγματος. Τέλος η προσβολή των διαρθρώσεων της ακουστικής αλυσίδας αν και σπάνια, έχει περιγραφεί. Οι ωτολογικές εκδηλώσεις της ΡΑ περιλαμβάνουν κυρίως την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα με ποσοστό στις διάφορες μελέτες που κυμαίνεται από 29% έως 48% λόγω αυτοάνοσης προσβολής ή αγγειίτιδας του έσω αυτιού - κοχλίου. Η μείωση της οσταριακής σύζευξης λόγω υμενίτιδας της σφυρο-ακμονικής και ακμονο-αναβολικής άρθρωσης που έχει υιοθετηθεί για να δικαιολογήσει τη βαρηκοΐα αγωγής έχει περιγραφεί σε διάφορες σειρές σε ποσοστό από 13% έως 38% (1,14,15).

Η εκτίμηση της ενεργότητας της ΡΑ γίνεται με το συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών μετρήσεων (73). Στην κλινική πρακτική

χρησιμοποιείται ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (Disease Activity Score-DAS) (74). Ο DAS είναι μια κλίμακα που αναπτύχθηκε στην Ευρώπη για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιείται η μέτρηση του αριθμού των επώδυνων και οίδηματων αρθρώσεων (53 και 44 αντίστοιχα), μια εκτίμηση της γενικής κατάστασης των ασθενών (GH) αξιολογούμενη σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ). Ο DAS28 είναι απλοποιημένος δείκτης DAS, όπου η εκτίμηση γίνεται στις ακόλουθες 28 αντί 44 αρθρώσεις:

- Ώμοι
- Αγκώνες
- Καρποί
- Μετακαρπιοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Εγγύς μεσοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Γόνατα

Ο DAS28 υπολογίζεται από:

- Αριθμό ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από 28 (t28)
- Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων από 28 (sw28)
- ΤΚΕ (ESR)
- Γενική κατάσταση της υγείας σε οπτική κλίμακα 0-100 (GH)

Ο DAS28 υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{(t28)} + 0,28 \sqrt{(sw28)} + 0,70 \text{Ln} (\text{ESR}) + 0,014 \text{GH}. (73,74)$$

Η δραστηριότητα της ΡΑ, σύμφωνα με το δείκτη DAS28 είναι υψηλή εάν ο DAS28 >5,1, μέτρια εάν 3,2 < DAS28 ≤ 5,1 και χαμηλή εάν DAS28 ≤ 3,2, ενώ ύφεση αν ο DAS28 <2,6. Για να έχει κάποιος ασθενής ανταπόκριση, σύμφωνα με το δείκτη DAS28, πρέπει να έχει σημαντική βελτίωση στο δείκτη DAS28 (>1,2) και χαμηλή δραστηριότητα DAS στην τελευταία εκτίμηση (75)

Οι στόχοι της θεραπείας της ΡΑ είναι: (1) ανακούφιση από τον πόνο, (2) περιορισμός της φλεγμονής, (3) προστασία των στοιχείων της άρθρωσης, (4) συντήρηση της λειτουργικότητας και (5) αναχαίτιση της συστηματικής

προσβολής (14,76,77,78). Η θεραπεία της PA παραμένει κυρίως εμπειρική, καθώς η αιτιολογία της είναι άγνωστη, η παθογένειά της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και οι μηχανισμοί δράσης πολλών από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται παραμένουν ασαφείς. Καμία από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν επιφέρει ίαση και γι'αυτό πρέπει όλες να θεωρούνται παρηγορικές, που αποσκοπούν στην ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου. Οι διάφορες θεραπείες που χρησιμοποιούνται αποβλέπουν στη μη ειδική καταστολή της φλεγμονώδους ή ανοσολογικής διεργασίας, με την ελπίδα βελτίωσης των συμπτωμάτων και πρόληψης της προοδευτικής καταστροφής των στοιχείων της άρθρωσης. Τα φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία της PA ανήκουν σε δυο μεγάλες ομάδες. Σε φάρμακα (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα NSAIDs και αναλγητικά) που σκοπό έχουν τη βελτίωση των συμπτωμάτων, ανακουφίζοντας από τη δυσκαμψία και τον πόνο και σε τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (Disease modifying antirheumatic Drugs ή DMARDs), οδηγώντας σε ύφεση των συμπτωμάτων αναστέλλοντας την προοδευτική εξέλιξη και μόνιμη καταστροφή των αρθρώσεων προκειμένου να βελτιωθεί η μακροχρόνια έκβαση της νόσου (77,78,79). Νέα στοιχεία υποστηρίζουν πως η χρήση DMARDs σε πρώιμο στάδιο της νόσου, μπορεί να προλαμβάνει τις μακροπρόθεσμα μη-αναστρέψιμες καταστροφικές συνέπειες της φλεγμονής στις αρθρώσεις, ενώ η αναστολή του TNFα και IL-1 καθώς και η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως rituximab τροποποίησαν ριζοσπαστικά την φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (14,77,78,79,80,81).

Τα αντιρευματοειδή DMARDs φάρμακα τροποποιητικά νόσου χωρίζονται σε βιολογικούς και μη βιολογικούς παράγοντες. Τα μη-βιολογικά αντιρευματοειδή φάρμακα τροποποιητικά νόσου περιλαμβάνουν την υδροξυχλωροκίνη (HCQ), αζαθιοπρίνη (AZA), σουλφασαλαζίνη (SSZ), μεθοτρεξάτη (MTX), λεφλουνομίνη, κυκλοσπορίνη και τα παλαιότερα άλατα χρυσού και πενικιλλαμίνη. Ο προσδιορισμός του TNFα και της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) ως κεντρικών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οδήγησε στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση αυτών των κυτταροκινών. Επιπρόσθετα με την κλινική βελτίωση των ασθενών και της

ποιότητας ζωής τους, όλοι οι βιολογικοί παράγοντες καθυστερούν την ακτινολογική πρόοδο της αρθρικής διάβρωσης. Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι αντι-TNFα παράγοντες: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, fliximab, tocilizumab, abatecept και το rituximab (79,80,81,82,83).

Επιτυχής θεραπεία με DMARDs μπορεί να περιορίσει την ανάγκη για χρήση αντιφλεγμονωδών ή αναλγητικών σκευασμάτων (81,82). Παρόλα αυτά, μέχρις ότου επιτευχθεί το μέγιστο αποτέλεσμα, μπορεί να απαιτηθεί η χρήση ΑΦΜΣ ή αναλγητικών στο ενδιάμεσο διάστημα προκειμένου να μειωθεί το άλγος και το οίδημα. Πολλές μελέτες κατέδειξαν πως πρώιμη θεραπεία της ΡΑ (εντός 6 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων) με DMARDs σε σχέση με την όψιμη θεραπεία, μπορεί όχι μόνο να ελέγξει πιο αποτελεσματικά την πρόοδο της νόσου, αλλά και να προάγει περιόδους ύφεσης των συμπτωμάτων (77,78,79,80,81). Για τους λόγους αυτούς, η πρώιμη θεραπεία με DMARDs αποτελεί την θεραπεία πρώτης εκλογής.

Αποτελέσματα αναδρομικής cohort μελέτης, υπογραμμίζουν πως η χρήση HCQ μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη σε ασθενείς με ΡΑ, ενώ άλλη cohort μελέτη που περιελάμβανε 121.280 ασθενείς ανέδειξε μικρότερο προσαρμοσμένο κίνδυνο (adjusted risk) σακχαρώδους διαβήτη μεταξύ ασθενών με ΡΑ που λαμβάνανε αντι-TNF ή HCQ έναντι εκείνων που ελάμβαναν άλλους μη-βιολογικούς παράγοντες (80).

Σε ό,τι αφορά στη συχνότητα των υφέσεων αλλά και το χρόνο έναρξης της δράσης της αγωγής, η MTX και η SSZ είναι τα πιο ενεργά σκευάσματα που παρέχουν την καλύτερη σχέση παρενέργειες-όφελος (85). Για το λόγο αυτό η μεθοτρεξάτη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κάποιο άλλο παράγοντα, αποτελεί θεραπεία εκλογής για ΡΑ με μέτρια-σοβαρή ενεργότητα. Ενέσιμα άλατα χρυσού και πενικιλλαμίνη δεν χρησιμοποιούνται πια και έχουν αντικατασταθεί από πιο δραστικούς παράγοντες. Συχνά απαιτείται συνδυαστική, επιθετική, θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης (85,81,77,78).

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αυξημένο οικονομικό κόστος. Η χρήση τους συνίσταται όταν τουλάχιστον ένας μη-βιολογικός παράγοντας, συνήθως μεθοτρεξάτη, έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς επιτυχία (77,78,83). Σε κλινικές μελέτες, μέχρι και 70% των ασθενών έχει βελτίωση, όμως συνήθως δεν παρατηρείται ύφεση. Οι αντι-TNF παράγοντες, όπως adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab και infliximab, συνδέονται με τον TNF και έτσι αναστέλλουν την δράση του αφού παρεμποδίζουν τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς του. Μονοκλωνικά αντισώματα όπως το rituximab, χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Είναι αποτελεσματικό στη μείωση των συμπτωμάτων ενηλίκων με ΡΑ μετρίως-σοβαρής ενεργότητας νόσου και στους οποίους η χρήση ενός ή περισσότερων αντι-TNF ήταν αναποτελεσματική (77,78,79,80,81,84,85).

Τα κλασικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι αναστολείς κυκλοοξυγενάσης (coxibs) παρεμβαίνουν στη σύνθεση των προσταγλανδινών αναστέλλοντάς τους. Έτσι μειώνουν τον πόνο και το οίδημα αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στην αρθρική βλάβη και γι' αυτό δεν είναι επαρκή ως μονοθεραπεία στην ΡΑ. Πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη, η κετοπροφαίνη, η πιροξικάμη και η δικλοφενάκη. Όπως και τα κορτικοστεροειδή, όταν συνδυάζονται με DMARDs, η δόση τους μπορεί να μειωθεί ή και να σταματήσει η χορήγησή τους όταν επέλθει ύφεση των συμπτωμάτων (77,78,79,82,84,85).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN

Το σύνδρομο Sjogren είναι χρόνια, φλεγμονώδης, αυτοάνοση διαταραχή που έχει περιγραφεί ως μια μορφή επιθηλίτιδας. Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων, κυρίως των σιελογόνων και των δακρυϊκών, με μειωμένη παραγωγή σιέλου και δακρύων. Άλλα συστήματα που συχνά προσβάλλονται είναι το δέρμα, το ουρογεννητικό, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό (15). Ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών είναι δυνατόν να αναπτύξει κακόηθες λέμφωμα, ειδικά μη-Hodgkin λέμφωμα. Η νόσος μπορεί να εμφανίζεται ανεξάρτητα από άλλα νοσήματα

(πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren) ή σε σχέση με άλλα αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα (δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren) (14). Η πρωτοπαθής μορφή του αναφέρεται και ως σύνδρομο ξηρότητας με χαρακτηριστικά την ξηροφθαλμία και την ξηροστομία, ενώ η δευτεροπαθής μορφή του συχνά συνδυάζεται με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σπανιότερα με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (14,15). Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς SS ποικίλει από 0.05% έως 4.8% του πληθυσμού. Σε έρευνα του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογικών Ερευνών (86), ο επιπολασμός υπολογίσθηκε στο 0.15% των ενηλίκων. Η συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία. Η έναρξη είναι ύπουλη και η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά χρόνια. Η νόσος προσβάλλει κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες συμπεριλαμβανομένης και της παιδικής, ενώ η αναλογία γυναικών:ανδρών είναι περίπου 9:1 (14).

Χαρακτηρίζεται από T λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων και υπεραντιδραστικότητα των B λεμφοκυττάρων, όπως αποδεικνύεται από τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα. Στο 25% των ασθενών συνοδεύεται από ολιγομονοκλωνική B κυτταρική διέγερση, η οποία χαρακτηρίζεται από μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες (κρυσσφαιρίνες) με δραστηριότητα ρευματοειδούς παράγοντα (14,87). Ο ορός των ασθενών με σύνδρομο Sjogren συχνά περιέχει αριθμό αυτοαντισωμάτων που στοχεύουν σε μη οργανοειδικά αντιγόνα, όπως οι ανοσοσφαιρίνες (ρευματοειδείς παράγοντες) και εκχυλίσιμα πυρηνικά και κυτταροπλασματικά αντιγόνα (Ro/SS-A, La/SS-B). Το αυτοαντιγόνο Ro/SS-A αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες (52 και 60 kDa) συνδεδεμένες σε κυτταροπλασματικά RNA, ενώ η 48 kDa αλυσίδα του La/SS-B συνδέεται με την πολυμεράση III του RNA. Τα παραπάνω αυτοαντισώματα ανιχνεύονται συνήθως με τη διάγνωση και σχετίζονται με πρωιμότερη εμφάνιση της νόσου, διόγκωση των σιελογόνων αδένων, περισσότερο βαριά λεμφοκυτταρική διήθηση των ελασσόνων σιελογόνων αδένων, καθώς και με συγκεκριμένη εξωαδενικές εκδηλώσεις. Τα κύτταρα που κυρίως ανευρίσκονται στους διηθημένους αδένες είναι ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα. Μακροφάγα και κύτταρα φυσικοι-φονείς σπανίως ανιχνεύονται. Στις χρόνιες βλάβες, ένας μικρός αλλά

σταθερός αριθμός δενδριτικών κυττάρων ανιχνεύονται σε σχηματισμούς που ομοιάζουν προς λεμφοζίδια, που προσομοιάζουν με βλαστικά κέντρα (14,87). Σε αντίθεση με τα λεμφοκύτταρα τα επιθηλιακά κύτταρα των αδένων υφίστανται αποπτωτικό θάνατο, που πυροδοτείται τόσο από εξωκυττάριους (Fas/Fas συνδέτης και περφορίνη/ένζυμα κοκκίων) όσο και από ενδοκυττάριους (αυξημένα αποπτωτικά έναντι αντι-αποπτωτικών μορίων πχ Bax έναντι Bcl-2) μηχανισμούς (92). Τα διηθώντα λεμφοκύτταρα όχι μόνο προσδίδουν τα αποπτωτικά μηνύματα στα επιθηλιακά κύτταρα αλλά τείνουν, επίσης, να είναι ανθεκτικά στην απόπτωση. Τα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων και των κυψελίδων παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την ενίσχυση της αυτοάνοσης διαδικασίας. Αυτά εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια ιστοσυμβατότητας τάξη II και συνδιεγερτικά μόρια ικανά να παράγουν το δεύτερο μήνυμα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Αυτοαντιγόνα που φυσιολογικά είναι ενδοκυττάρια παρουσιάζονται στην επιφάνεια των κυττάρων, πιθανότατα μέσω των αναφερόμενων αποπτωτικών μηχανισμών. Τελικά τα κύτταρα αυτά απρόσφορα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και λεμφοτακτικές χυμοκίνες, απαραίτητες για τη διατήρηση της αυτοάνοσης βλάβης και εξελίσσονται σε πιο πολύπλοκες μορφές βλαστικών κέντρων. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι, όπως τα T κύτταρα, έτσι και τα CD40+ B κύτταρα είναι ανθεκτικά στην απόπτωση. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των B κυττάρων (BAFF) βρέθηκε σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με νόσο Sjogren, ιδιαίτερα σε αυτούς με υπεργαμμασφαιριναιμία που πιθανότατα ευθύνεται για την αντι-αποπτωτική δράση (14,88).

Η εστιακή διήθηση των εξωκρινών αδένων από μονοπύρηννα κύτταρα και η παρουσία αυτοαντισωμάτων, ειδικά αντι-SSA/Ro, αντι-SSB/La και RF είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Τα διηθήματα στους εξωκρινείς ιστούς, όπως οι σιελογόνοι και οι δακρυϊκοί αδένες, αποτελούνται κυρίως από T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και σιτευτικά κύτταρα. Τα περισσότερα T-λεμφοκύτταρα είναι CD4+ βοηθητικά κύτταρα με φαινότυπο CD45RO+ συμβάλλοντας στη διέγερση των B-λεμφοκυττάρων, κάτι σύνηθες στο SS (89). Για αυτό το λόγο μπορεί και να οδηγήσει σε νεοπλασία του λεμφικού ιστού από B-λεμφοκύτταρα. Η επίπτωση non-Hodgkin λεμφώματος είναι 4.3%

με κίνδυνο 18.9 φορές μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό. Η μέση ηλικία εκδήλωσης λεμφώματος είναι τα 58 έτη (90,14). Η διόγκωση των παρωτίδων, η πορφύρα, η λευκοπενία, η κρουσφαιριναιμία και τα χαμηλά επίπεδα C4 είναι εκδηλώσεις που συνηγορούν για την ανάπτυξη λεμφώματος. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου ενοχοποιούνται στη σπειραματονεφρίτιδα και είναι αυτοί που επιφέρουν αυξημένη θνησιμότητα. Τα περισσότερα λεμφώματα είναι εξωλεμφαδενικά, από Β κύτταρα της οριακής ζώνης και χαμηλής διαφοροποίησης. Οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες είναι συνήθως περιφερικοί. Η επιβίωση μειώνεται στους συμπτωματικούς ασθενείς με λεμφαδενική μάζα διαμέτρου >7εκ. και υψηλή ή μέση ιστολογική διαφοροποίηση (14,90,91)

Όπως αναφέρθηκε, τυπικά συμπτώματα της νόσου αποτελεί η ξηροστομία με προοδευτικά επιδεινούμενη δυσκαταποσία και δυσκολία στη ροή του λόγου, αίσθημα στοματικού καύσου και υποτροπιάζον τερηδονισμό δοντιών με χρόνια περιοδοντίτιδα. Λόγω της μειωμένης παραγωγής σιέλου συχνά παρατηρείται παράταση του χρόνου διάβασης του βλωμού κατά τη φαρυγγική φάση της κατάποσης. Παρατηρείται ατροφία των θηλών στην επιφάνεια της γλώσσας, ενώ το έκκριμα των σιελογόνων αδένων είναι είτε λιγότερο, είτε πιο παχύρρευστο. Ανώδυνη διόγκωση παρωτίδας ανευρίσκεται έως και στο 50% των ασθενών λόγω προοδευτικής διήθησης λεμφοκυττάρων με επακόλουθη φλεγμονή των εκφορητικών πόρων αλλά και καταστροφή των αδένων. Η διόγκωση παρατηρείται σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο, αλλά είναι σπάνια στους ασθενείς με δευτεροπαθή νόσο. (1,87,89) Η βιοψία των ελασσόνων σιελογόνων αδένων των χειλέων επιβεβαιώνει την τοπική λεμφοκυτταρική διήθηση (93). Η προσβολή των οφθαλμών είναι το δεύτερο κύριο χαρακτηριστικό της νόσου. Αίσθημα άμμου ή μικρών χαλικιών κάτω από τα βλέφαρα είναι πολύ συχνό. Αλλά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου, συγκέντρωση παχύρρευστων εκκριμάτων στον έσω κανθό, μειωμένη ποσότητα δακρύων, ερυθρότητα, κνησμό, οφθαλμική κόπωση και αυξημένη φωτοευαισθησία. Τα συμπτώματα αποδίδονται στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς και του βλεφαρικού επιπεφυκότα, γνωστά ως ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα. Η διαγνωστική

διερεύνηση περιλαμβάνει μέτρηση της έκκρισης των δακρύων με Schirmer τεστ και ανάλυση της σύνθεσης των δακρύων (τεστ περιεκτικότητας λυσοζίμης). (1,14,87,89)

Σε μελέτες αναφέρεται σε ποσοστό από 21% έως 69,8% νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ως αποτέλεσμα προσβολής του έσω αυτιού από αυτοαντισώματα και νευροπάθειας της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας (94). Περίπου το ένα τέταρτο αφορά σε κοχλιακή βλάβη και απώλεια ακοής στις υψηλές συχνότητες. Πρώιμες μελέτες υποθέτουν πως τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της απώλειας ακοής, αν και ο μοριακός μηχανισμός της καταστροφής των νευρώνων δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός (95). Καθώς αυτοαντισώματα έναντι β2-γλυκοπρωτεϊνών είναι υπεύθυνα για θρομβοεμβολικά επεισόδια, ήπια αγγειίτιδα της μικροαγγειακής αρτηριακής κυκλοφορίας του έσω αυτιού από αυτά τα αυτοαντισώματα, θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την βαρηκοΐα. Άλλες μελέτες εισηγούνται πως αυτοαντισώματα έναντι επιτόπων των τριχωτών κυττάρων, μπορεί να διαδραματίσουν τον κεντρικό ρόλο στο μηχανισμό, ειδικά σε ασθενείς με γενετικό υπόβαθρο προδιάθεσης στην αυτοάνοση και την αιφνίδια απώλεια ακοής. Heat shock protein 68 kDa έχει επανειλημμένα ανιχνευθεί στα πειραματικά μοντέλα, όπου η σύνθεσή της αυξάνει στον κοχλιακό ιστό. Το κολλαγόνο τύπου-2, παρά το ότι ανιχνεύεται σε διάφορα όργανα, έχει προταθεί σαν εν δυνάμει μοριακός «στόχος» αυτοαντισωμάτων, καθώς μπορεί να προκαλέσει ωτοσπογγιωτικές αλλαγές του οστέινου λαβυρίνθου ή ατροφία τόσο του κοχλιακού νεύρου όσο και της αγγειώδους ταινίας. Οι πρώτες ενδείξεις πως αυτενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα T, μπορεί να ευθύνονται για τη βαρηκοΐα, προήλθαν από πρόσφατες μελέτες όπου ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα-T από ασθενείς με αυτοάνοση διαταραχή, αναστέλλουν την μετανάστευση των λευκοκυττάρων σε απάντηση in vitro ερεθισμού από ομογενοποίημα του έσω ωτός (97). Θα πρέπει να σημειωθεί πως αυξημένη παραγωγή INF-γ ή άλλων κυτταροκινών φλεγμονής από τα κύτταρα του έσω ωτός, είναι ένδειξη πως προ-φλεγμονώδη πρόδρομα κύτταρα ειδικά για αντιγόνα του έσω αυτιού, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση βαρηκοΐας στο Σύνδρομο Sjogren. Πολύ συχνά η

βαρηκοΐα συνοδεύεται από εμβοές με καλά αποτελέσματα σε θεραπεία masking (1,97). Έως και 25% των ασθενών πάσχουν από αντανάκλαστική ωταλγία η οποία αποδίδεται στην ξηρότητα του ανώτερου αναπνευστικού ασθενών με Σύνδρομο Sjogren και δυσλειτουργία της Ευσταχιανής σάλπιγγας και επακόλουθο κακό αερισμό του κοίλου του μέσου αυτιού. Τέλος συχνά ευρήματα είναι οι ρινικές εφελκίδες, η υποσμία και περιφερική νευροπάθεια του 2^{ου} και 3^{ου} κλάδου του τριδύμου νεύρου και η λεμφαδενοπάθεια τραχήλου (1,14,94,95).

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjogren τίθεται όταν ο ασθενής παρουσιάζεται με οφθαλμική ή/και στοματική ξηρότητα, τα οφθαλμικά τέστ αποκαλύπτουν ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, η αξιολόγηση του στόματος αποκαλύπτει τις τυπικές εκδηλώσεις την νόσου και στον ορό ανιχνεύονται αυτοαντισώματα Ro/SS-A και La/SS-B. Η βιοψία χειλέων είναι απαραίτητη όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη ή για να αποκλείσει καταστάσεις που μπορεί να εκδηλωθούν με ξηροστομία, ξηροφθαλμία ή διόγκωση των παρωτίδων (Πίνακας 3) (1,14,93).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ SICCA		
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	ΞΗΡΟΦΘΑΛΜΙΑ	ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΠΑΡΩΤΙΔΩΝ
Ιογενείς λοιμώξεις	Φλεγμονή	Ιογενείς λοιμώξεις
Φάρμακα	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Παρωτίτιδα
Ψυχοθεραπευτικά	Πεμφιγοειδές	Γρίπη
Παρασυμπαθητικολυτικά	Χρόνια επιπεφυκίτιδα	Epstein-Barr
	Χρόνια βλεφαρίτιδα	Coxsackie A
Αντιυπερτασικά	Σύνδρομο Sjogren	CMV
Ψυχογενής	Τοξικά αίτια	HIV
Ακτινοβολία	Εγκαύματα	Σαρκοείδωση
Σακχαρώδης διαβήτης	Φάρμακα	Αμυλοείδωση
Τραύμα	Νευρολογικές καταστάσεις	Σύνδρομο Sjogren
Σύνδρομο Sjogren	Διαταραγμένη λειτουργία δακρυϊκών αδένων	Μεταβολικά αίτια
	δακρυϊκών αδένων	Σακχαρώδης διαβήτης
	Διαταραγμένη λειτουργία βλεφάρων	Δυσλιπιδαιμίες
	Διάφορα	Χρόνια παγκρεατίτιδα
	Τραύμα	Ηπατική κίρρωση
	Υποβιταμίνωση A	Ενδοκρινολογικά αίτια
	Διαταραχή βλεφαρισμού	Μεγαλακρία
	Ουλές βλεφάρων	Γοναδική δυσλειτουργία
	Υπαισθησία κερατοειδούς	
	Επιθηλιακή δυσλειτουργία	

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση συμπτωμάτων Συνδρόμου Sicca από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Τα αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια για την ταξινόμηση του Συνδρόμου Sjogren είναι (96):

I. Οφθαλμικά συμπτώματα: μία θετική απάντηση σε μία τουλάχιστον από τις παρακάτω ερωτήσεις:

α. Έχετε καθημερινή, επίμονη και ενοχλητική αίσθηση ξηρότητας στα μάτια σας τουλάχιστον τρεις μήνες;

β. Έχετε υποτροπιάζουσα αίσθηση παρουσίας άμμου ή χαλικιών στα μάτια σας;

γ. Χρησιμοποιείτε υποκατάστατο δακρύων περισσότερες από τρεις φορές την ημέρα;

II. Στοματικά συμπτώματα: μία θετική απάντηση σε μία τουλάχιστον από τις παρακάτω ερωτήσεις:

α. Έχετε καθημερινή αίσθηση ξηρού στόματος για παραπάνω από τρεις μήνες;

β. Έχετε υποτροπιάζουσα ή επίμονη διόγκωση σιελογόνων αδένων ως ενήλικας;

γ. Πίνετε συχνά υγρά για να βοηθήσετε την κατάποση ξηράς τροφής

III. Οφθαλμικά σημεία: αντικειμενικά σημεία οφθαλμικής προσβολής που ορίζεται ως θετικό αποτέλεσμα σε μια από τις παρακάτω δοκιμασίες

α. Δοκιμασία Shirmer χωρίς αναισθητικό (≤ 5 χιλ στα 5 λεπτά)

β. Βαθμολογία Rose-Bengal ή άλλης οφθαλμικής χρωστικής (≥ 4 σύμφωνα με τη βαθμολόγηση του van Bijsterveld)

IV. Ιστοπαθολογία: Σε ελάχιστους σιελογόνους αδένες (που λαμβάνονται διαμέσου φυσιολογικού στην εμφάνιση βλεννογόνου) παρουσία εστιακής λεμφοκυτταρικής σιελαδενίτιδας, που εκτιμάται από ειδικό παθολογοανατόμο και χαρακτηρίζεται από παρουσία ≥ 1 λεμφοκυτταρικών εστιών, που είναι κοντά σε φυσιολογικά σε εμφάνιση αδενικά λοβίδια και καθεμία περιέχει περισσότερα από 50 λεμφοκύτταρα ανά 4mm^2 αδενικού ιστού.

V. Προσβολή σιελογόνων αδένων: αντικειμενικά στοιχεία προσβολής των σιελογόνων αδένων, που ορίζεται ως θετικό αποτέλεσμα σε μία τουλάχιστον από τις παρακάτω διαγνωστικές δοκιμασίες:

α. Ολική ροή σιέλου χωρίς διέγερση ($\leq 1,5$ σε 15 λεπτά)

β.Σιελογραφία παρωτίδας που δείχνει την παρουσία διάχυτων σιελεκτασιών (στικτό, σπηλαιώδες ή καταστροφικό μοντέλο) χωρίς στοιχεία απόφραξης στους μείζονες πόρους

γ.Σπινθηρογράφημα σιελογόνων που δείχνει καθυστερημένη πρόσληψη, μειωμένη συγκέντρωση ή/και καθυστερημένη απέκκριση του ραδιοϊσότοπου

VI. Αυτοαντισώματα: παρουσία στον ορό των αυτοαντισωμάτων έναντι SSA/Ro ή SSB/La ή έναντι και των δύο

Σε ασθενείς χωρίς άλλη δυνητικά σχετιζόμενη νόσο, το **πρωτοπαθές SS** μπορεί να ορισθεί:

- Παρουσία τεσσάρων από τα έξι κριτήρια είναι δηλωτικά πρωτοπαθούς SS αρκεί να είναι θετικό το κριτήριο IV (βιοψία) ή το VI (ορολογικός έλεγχος)
- Παρουσία τριών από τα τέσσερα αντικειμενικά κριτήρια III, IV, V ή VI

Σε ασθενείς με άλλα δυνητικά σχετιζόμενα νοσήματα, για παράδειγμα άλλης γνωστής νόσου συνδετικού ιστού, η παρουσία του κριτηρίου I ή II με οποιαδήποτε δύο από τα κριτήρια III, IV ή V μπορεί να θεωρηθεί ως δηλωτική **δευτεροπαθούς SS**.

Ιστορικό ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου, λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας C, IHV, προϋπάρχον λέμφωμα, σαρκοείδωση, νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή, χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων μέσα σε διάστημα τεσσάρων χρόνων ημίσειας ζωής του φαρμάκου, αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού της νόσου. Τα παραπάνω κριτήρια έχουν ευαισθησία 97.2% και ειδικότητα 48.6% στη διάγνωση πρωτοπαθούς SS. Για τη διάγνωση δευτεροπαθούς SS αντίστοιχα 97.2% και 64.7%. Η παθογένεια του συνδρόμου είναι άγνωστη αλλά εικάζεται πως ένας άγνωστος περιβαλλοντικός παράγοντας, όπως ένας ιός, μπορεί να πυροδοτήσει ένα καταρράκτη γεγονότων, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, οδηγώντας στην εμφάνιση του SS. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, θα πρέπει να αποκλειστεί, αφού εκτός από τις ορολογικές εξετάσεις, η υπόλοιπη κλινικο-παθολογική εικόνα είναι παρόμοια αυτής του συνδρόμου Sjogren (97).

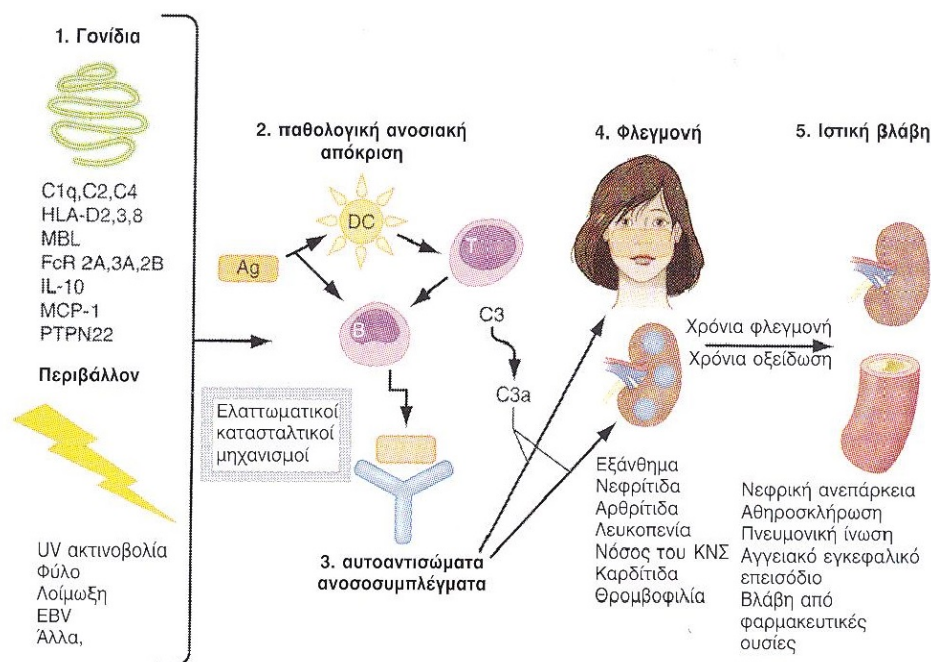
Η θεραπεία αποσκοπεί στην συμπτωματική ανακούφιση και στον περιορισμό των καταστροφικών επιδράσεων της χρόνιας ξηροστομίας και της ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας (14), ενώ τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοφωσφαμίδη, χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της συστηματικής αγγειίτιδας (98). Για την υποκατάσταση των δακρύων υπάρχουν διάφορα οφθαλμικά σκευάσματα τεχνητών δακρύων ενώ εάν υπάρχουν εξελκώσεις του κερατοειδούς, συνιστάται το κλείσιμο του ματιού με γάζα με βορικό οξύ. Τα φάρμακα που επιδεινώνουν την υπολειτουργία των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων, όπως τα διουρητικά, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιυπερτασικά και τα χολινεργικά, πρέπει να αποφεύγονται (14). Μεταξύ των βιολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, μεγαλύτερη εμπειρία στο πρωτοπαθές σύνδρομο υπάρχει με το rituximab, αντι-CD20 που εκφράζονται στα πρόδρομα μονοκλωνικά αντισώματα (99,100,101). Οι Meijer et al σε πρόσφατη μελέτη αναφέρουν πως η χρήση rituximab βελτιώνει σημαντικά τη ροή σιέλου, τη λειτουργία των δακρυϊκών αδένων αλλά και των περισσοτέρων εκδηλώσεων του πρωτοπαθούς συνδρόμου (101), ενώ άλλη μελέτη 120 ασθενών αναδεικνύει βελτίωση κάποιων συμπτωμάτων σε 6 και 16 εβδομάδες αλλά όχι μείωση της δραστηριότητας της νόσου σε 24 εβδομάδες (102). Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της χρήσης του rituximab σε κρουσφαιριναιμία πρωτοπαθούς Sjogren (AIR registry Γαλλία) όσο και σε εξωαδενικές εκδηλώσεις της νόσου (European League Against Rheumatism) (103). Σε ό,τι αφορά στους αντι-TNF παράγοντες, τόσο η χρήση του etanercept όσο και του infliximab απέτυχαν να αποδείξουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων (104,105,106).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μία φλεγμονώδης, πολυσυστηματική νόσος που μπορεί να προσβάλει το συνδετικό ιστό, τα αιμοφόρα αγγεία και/ή το βλεννογόνο. Η κλινική πορεία της χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Συχνότερη ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 15 και 40 ετών με αναλογία γυναίκες:άνδρες 6-10:1. Σε μελέτη στον Ελλαδικό

χώρο ο επιπολασμός του ΣΕΛ υπολογίστηκε σε 0,05% των ενηλίκων. Είναι πολυγονιδιακή νόσος και έχει ισχυρό οικογενή χαρακτήρα με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών. Στα περισσότερα γενετικώς επιδεκτικά άτομα, φυσιολογικά αλληλία από πολλά φυσιολογικά γονίδια συμβάλλουν, το καθένα από λίγο, για τις ανώμαλες ανοσιακές απαντήσεις ενώ εάν συσσωρευθούν αρκετές μεταβολές, εμφανίζεται η νόσος (15).

Οι προτεινόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί στο ΣΕΛ καταδεικνύονται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί στο ΣΕΛ από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές της ανοσοαπάντησης. Αυτές οι ανοσιακές απαντήσεις περιλαμβάνουν (1) ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας (δενδριτικά κύτταρα) από CpG DNA, DNA σε ανοσοσυμπλέγματα και RNA σε αυτοαντιγόνα RNA/πρωτεϊνών, (2) χαμηλότερο κατώφλι ενεργοποίησης των κυττάρων της επίκτητης ανοσίας (αντιγόνο-ειδικά B και T λεμφοκύτταρα), (3) αναποτελεσματικά ρυθμιστικά και κατασταλτικά CD4+ και

CD8+ T κύτταρα και (4) ελαττωμένη κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων και ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα αυτοαντιγόνα (νουκλεοσωμικό DNA/πρωτεΐνη, RNA/πρωτεΐνη σε Sm, Ro, La, φωσφολιπίδια) διατίθενται για αναγνώριση από το ανοσιακό σύστημα στις δομές των αποπτωτικών κυττάρων. Έτσι, τα αντιγόνα, τα αυτοαντισώματα και τα ανοσοσυμπλέγματα εμμένουν για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, οδηγώντας στην ανάπτυξη φλεγμονής και νόσου. Η ενεργοποίηση κυκλοφορούντων και ιστικών ανοσοϊκανών κυττάρων συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNFα και οι τύπου 1 και 2 ιντερφερόνες (INFs) και οι κυτταροκίνες που οδηγούν στη διαφοροποίηση των B κυττάρων, όπως ο ενεργοποιητής των B λεμφοκυττάρων (BLyS) και η ιντερλευκίνη 10 (IL-10). Η υπερέκφραση των γονιδίων που επάγονται από τις ιντερφερόνες αποτελεί την γενετική υπογραφή του ΣΕΛ. Ωστόσο, στο ΣΕΛ, τα T και NK κύτταρα αδυνατούν να παράγουν επαρκείς ποσότητες IL-2 και TGF-β, ώστε να επάγουν ρυθμιστικά CD4+ και κατασταλτικά CD8+ T κύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι η συνεχής παραγωγή παθογόνων αυτοαντισωμάτων (Πίνακας 4) και ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία συνδέονται στους ιστούς-στόχους με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των φαγοκυττάρων που αναγνωρίζουν κυκλοφορούντα κύτταρα επικαλυμμένα με Ig. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των ανοσοϊκανών κυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση χημειοτακτικών ουσιών, κυτταροκινών, χυμοκινών, αγγειοδραστικών πεπτιδίων και καταστροφικών ενζύμων στους ιστούς. Στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής, η συσσώρευση αυξητικών παραγόντων και προϊόντων της χρόνιας οξειδωσης, οδηγεί σε μη αναστρέψιμη ιστική βλάβη στα νεφρικά σπειράματα, στις αρτηρίες, στους πνεύμονες και σε άλλους ιστούς (14,107).

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΣΕΛ			
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ %	ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΟΜΕΝΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ
Αντιπυρηνικά αντισώματα	98	Πολλαπλά πυρηνικά	Ιδανική δοκιμασία επιλογής (screening test). Επαναλαμβανόμενες αρνητικές δοκιμασίες καθιστούν τον ΣΕΛ απίθανο
Anti-dsDNA	70	DNA (διπλής έλικας)	Υψηλοί τίτλοι είναι ειδικοί για ΣΕΛ και σε μερικούς ασθενείς σχετίζονται με δραστηριότητα της νόσου (νεφρίτιδα, αγγειίτιδα)
Anti-Sm	25	Σύνθετη πρωτεΐνη, με 6 είδη πυρηνικού U1RNA	Ειδικά για ΣΕΛ, δεν περιγράφονται οριστικές κλινικές συσχετίσεις: οι περισσότεροι ασθενείς έχουν επίσης αντι-RNP, συχνότερα στους Αφροαμερικανούς και Ασιάτες συγκριτικά με τους Καυκάσιους
Anti-RNP	40	Σύνθετη πρωτεΐνη με U1 RNA	Μη ειδικά για ΣΕΛ: υψηλοί τίτλοι σχετίζονται με επικαλυπτόμενα σύνδρομα, χαρακτηριστικά αρκετών ρευματικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου του ΣΕΛ, συχνότερα στους Αφροαμερικανούς και Ασιάτες συγκριτικά με τους Καυκάσιους
Anti-Ro (SS-A)	30	Σύνθετη πρωτεΐνη με hY RNA, πρωτίτως 60 kDa και 52 kDa	Μη ειδικά για ΣΕΛ, σχετιζόμενα με σύνδρομο sicca, υποξύ δερματικό λύκο καθώς και νεογνικό λύκο με συγγενή καρδιοπάθεια. Σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για νεφρίτιδα
Anti-La (SS-B)	10	Σύνθετη πρωτεΐνη 47 kDa, με hY RNA	Συνήθως σχετίζονται με τα αντι-Ro, καθώς και με μειωμένο κίνδυνο για νεφρίτιδα
Αντιιστονικά	70	Ιστόνες σχετιζόμενες με DNA (μέσα σε νουκλεοσωμάτια, χρωματίνη)	Περισσότερο συχνά στον φαρμακευτικό λύκο
Αντιφωσφολιπιδικά	50	Φωσφολιπίδια, β ₂ γλυκοπρωτεΐνη, προθρομβίνη	Εύχρηστες δοκιμασίες για καρδιολιπίνες, β ₂ G1 και το αντιπηκτικό του λύκου (DRVVT). Προδιαθέτει σε θρομβωτικά επεισόδια, αποβολές και θρομβοκυτταροπενία
Αντιερυθροκυτταρικά	60	Μεμβράνη ερυθροκυττάρου	Μετρούμενα με άμεση Coombs. Μικρό ποσοστό αναπτύσσει αιμόλυση
Αντιαιμοπεταλιακά	30	Επιφανειακά και τροποποιημένα κυτταροπλασματικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων	Σχετιζόμενα με θρομβοκυτταροπενία, χωρίς μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Δεν θεωρείται χρήσιμη κλινική δοκιμασία
Αντινευρωνικά	60	Αντιγόνα της επιφάνειας των νευρώνων και των λεμφοκυττάρων	Σε μερικές σειρές η θετική δοκιμασία στο ENY σχετίζεται με ενεργό λύκο του ΚΝΣ
Αντιριβοσωματικά P	20	Πρωτεΐνες στα ριβοσώματα.	Σε μερικές σειρές η θετική δοκιμασία στον ορό σχετίζεται με κατάθλιψη ή ψύχωση εξαιτίας λύκου του ΚΝΣ

Σημείωση: DRVVT: νόσος προημιόμοιο δολιχόμοιο της ένωσης Russell, ΕΝΥ: εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

Πίνακας 4. Αντισώματα στο ΣΕΛ από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να επηρεάσουν το ΣΕΛ. Η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία προκαλεί έξαρση του ΣΕΛ στο 70% των ασθενών, πιθανότατα αυξάνοντας την απόπτωση των κυττάρων του δέρματος ή τροποποιώντας το DNA ή ενδοκυττάρια πρωτεΐνες και καθιστώντας τα αντιγόνα (108). Είναι πιθανό κάποιες λοιμώξεις να επάγουν φυσιολογικά ανοσιακή απόκριση, η οποία περιέχει ορισμένα T και B κύτταρα, που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα (109). Αυτά τα κύτταρα δεν καταστέλλονται επαρκώς με αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν αυτοαντισώματα για 3 χρόνια ή περισσότερο πριν τα πρώτα συμπτώματα της νόσου, υποδηλώνοντας ότι η ανοσιακή ρύθμιση ελέγχει το βαθμό αυτοανοσίας για χρόνια πριν οι ποιοτικές και ποσοτικές

μεταβολές των αυτοαντισωμάτων και παθογόνα T και B κύτταρα προκαλέσουν κλινική νόσο. Ο ιός Epstein-Barr (EBV) μπορεί να αποτελεί έναν λοιμώδη παράγοντα που πυροδοτεί τον ΣΕΛ σε επιδεκτικά άτομα (14,110).

Στον λύκο, οι βιοψίες του προσβεβλημένου δέρματος δείχνουν εναπόθεση Ig στη χοριοεπιδερμική συμβολή, βλάβες στα βασικά κερατοκύτταρα και φλεγμονή στην οποία κυριαρχούν τα T λεμφοκύτταρα στην συμβολή και γύρω από αιμοφόρα αγγεία και εξαρτήματα του δέρματος. Στις βιοψίες νεφρού, ο τύπος της βλάβης είναι σημαντικός για τη διάγνωση και την επιλογή της καλύτερης θεραπείας. Στις περισσότερες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες στη νεφρίτιδα του λύκου χρησιμοποιούν την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Ωστόσο, η Διεθνής Εταιρεία Νεφρολογίας (ISN) και η Εταιρεία Νεφρικής Παθολογοανατομίας (RPS) έχουν δημοσιεύσει μια νέα (111), παρόμοια κατάταξη (Πίνακας 5). Οι ιστολογικές αλλοιώσεις στα αιμοφόρα αγγεία ενδέχεται, επίσης να καθορίσουν θεραπεία. Τα πρότυπα της αγγειίτιδας δεν είναι χαρακτηριστικά για το λύκο αλλά ενδέχεται να καταδεικνύουν ενεργή νόσο: η λευκοκλαστική αγγειίτιδα είναι η πιο συνηθισμένη. Οι βιοψίες λεμφαδένων συνήθως πραγματοποιούνται για να αποκλείσουν κακοήθεια ή λοίμωξη. Στο ΣΕΛ δείχνουν μη ειδική διάχυτη χρόνια φλεγμονή (14).

**ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ
(ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ)**

Τάξης I: Νεφρίτιδα λύκου με ελάχιστες μεσαγγειακές αλλοιώσεις

Φυσιολογικά σπειράματα στο απλό μικροσκόπιο, μεσαγγειακές ανοσοεναποθέσεις στον ανοσοφθορισμό

Τάξης II: Μεσαγγειακή υπερπλαστική νεφρίτιδα λύκου

Μεμονωμένη μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια οποιουδήποτε βαθμού ή έκπτυξη του μεσαγγείου στο απλό μικροσκόπιο, με μεσαγγειακές ανοσοεναποθέσεις. Λίγες μεμονωμένες υποεπιθηλιακές ή υπενοθηλιακές εναποθέσεις μπορεί να καταδεικνύονται με ανοσοφθορισμό ή με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αλλά όχι με κοινό μικροσκόπιο.

Τάξης III: Εστιακή νεφρίτιδα λύκου

Ενεργή ή ανενεργή εστιακή, τμηματική ή ολοσπειραματική ένδο- ή εξωτριχοειδική σπειρατονεφρίτιδα που εμπλέκει <50% των σπειραμάτων, τυπικά με εστιακές υπενοθηλιακές ανοσοεναποθέσεις, με ή χωρίς μεσαγγειακές αλλοιώσεις.

Τάξη III (A): Ενεργές βλάβες-Εστιακή Υπερπλαστική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη III (A/C): Ενεργές και χρόνιες βλάβες-Εστιακή Υπερπλαστική και Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη III (C): Χρόνιες ανενεργές βλάβες με σπειραματικές ουλές-Εστιακή Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξης IV: Διάχυτη νεφρίτιδα λύκου

Ενεργή ή ανενεργή διάχυτη, τμηματική ή ολοσπειραματική ένδο- ή εξωτριχοειδική σπειρατονεφρίτιδα που εμπλέκει το 50% των σπειραμάτων, τυπικά με διάχυτες υπενοθηλιακές ανοσοεναποθέσεις, με ή χωρίς αλλοιώσεις του μεσαγγείου. Η τάξη διαιρείται στη διάχυτη τμηματική νεφρίτιδα λύκου (IV-S) όταν 50% των εμπλεκόμενων σπειραμάτων έχουν τμηματικές βλάβες και σε διάχυτη ολοσπειραματική νεφρίτιδα λύκου (IV-G) όταν 50% των εμπλεκόμενων σπειραμάτων έχουν ολοσπειραματικές βλάβες.

Τμηματική χαρακτηρίζεται μια σπειραματική βλάβη που εμπλέκει λιγότερο από το ήμισυ του σπειράματος. Η τάξη αυτή περιλαμβάνει περιπτώσεις με διάχυτες εναποθέσεις δίχως ακκύλης αλλά με μικρή έως καθόλου σπειραματική υπερπλασία.

Τάξη IV-S (A): Ενεργές βλάβες-Διάχυτη Τμηματική Υπερπλαστική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη IV-S (A/C): Ενεργές και χρόνιες βλάβες-Διάχυτη Ολοσπειραματική Υπερπλαστική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη IV-S (A/C): Ενεργές και χρόνιες βλάβες-Διάχυτη Τμηματική Υπερπλαστική και Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη IV-S (C): Χρόνιες ανενεργές βλάβες με ουλές-Διάχυτη Τμηματική Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη IV-S (C): Χρόνιες ανενεργές βλάβες με ουλές-Διάχυτη Ολοσπειραματική Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη IV-G (C): Χρόνιες ανενεργές βλάβες με ουλές-Διάχυτη Ολοσπειραματική Σκληρυντική Νεφρίτιδα Λύκου

Τάξη V: Μεμβρανώδης νεφρίτιδα λύκου

Ολοσπειραματικές ή τμηματικές υποεπιθηλιακές ανοσοεναποθέσεις ή οι μορφολογικές επιπτώσεις τους με απλό μικροσκόπιο ή με ανοσοφθορισμό ή με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, με ή χωρίς αλλοιώσεις του μεσαγγείου. Η τάξη V μπορεί να εμφανίζεται σε συνδυασμό με την τάξη III ή την τάξη IV και στις περιπτώσεις αυτές διαγιγνώσκονται από κοινού. Η τάξη V μπορεί να εμφανίζει προχωρημένη σκλήρυνση.

Τάξη VI: Προχωρημένη σκληρυντική νεφρίτιδα λύκου

Περισσότερο από το 90% των σπειραμάτων είναι σκληρυντικά χωρίς υπολειπόμενη λειτουργικότητα.

Δείκτης και βαθμός (ήπια, μέτρια, βαριά) σωληναριακής ατροφίας, διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης, βαρύτητας αθηροσκλήρωσης ή άλλων αγγειακών βλαβών.

Πηγή: JJ Weening et al. Kidney Int 65: 521, 2004. Αναδημοσίευση κατόπιν αδειάς των MacMillan Publishers Ltd, Copyright 2004

Πίνακας 5. Ταξινόμηση της νεφρίτιδας του λύκου, από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013 { Weening JJ et al (111) }

Είναι πρότυπο αυτοάνοσο νόσημα με ποικίλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αντισωμάτων έναντι μορίων του ίδιου του ξενιστή, του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος των κυττάρων καθώς και της κυτταρικής επιφάνειας. Ανάμεσα στα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό, εκείνα που στρέφονται εναντίον στοιχείων του κυτταρικού πυρήνα (αντιπυρηνικά αντισώματα ANA) ανιχνεύονται σε ποσοστό άνω το 95% των ασθενών. Μεταξύ αυτών δύο είναι ειδικά για τη νόσο και συμπεριλαμβάνονται στα ορολογικά κριτήρια της ταξινόμησης του ΣΕΛ. Τα αντισώματα έναντι του DNA διπλής έλικας (dsDNA) και ενός πυρηνικού αντιγόνου, ονομαζόμενου Sm (αντι-Sm). Τα επίπεδα του πρώτου συχνά αυξομειώνονται με το χρόνο και πιθανό εξαφανίζονται με την ύφεση της νόσου, αντίθετα τα επίπεδα των αντι-Sm αντισωμάτων παραμένουν σταθερά. Οι επανειλημμένες αρνητικές

εξετάσεις απομακρύνουν την πιθανότητα του ΣΕΛ, εκτός αν άλλα αυτοαντισώματα είναι παρόντα (14,15,107,112). Η παρουσία σε ένα άτομο πολλαπλών αυτοαντισωμάτων χωρίς κλινικά συμπτώματα δεν μπορεί να θεωρηθεί διαγνωστική για τον ΣΕΛ, παρότι τέτοια άτομα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, αφού η κλινική νόσος παρουσιάζεται στους περισσότερους ασθενείς χρόνια μετά από την εμφάνιση των αυτοαντισωμάτων. Αρχικά οι ασθενείς παρουσιάζουν άτυπη συμπτωματολογία αλλά η κλινική εικόνα νεαρής γυναίκας αναπαραγωγικής ηλικίας με πυρετό, κόπωση, αρθραλγίες και εξάνθημα θα πρέπει να θέτει την υπόνοια διάγνωσης ΣΕΛ. Η διάγνωση στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών ευρημάτων και εργαστηριακών ενδείξεων. Η παρουσία 4 από τα 11 κριτήρια Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology ACR) έχει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 95% στη διάγνωση (Πίνακας 6). Το 2012 το Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) στην αναθεώρηση των κριτηρίων ACR για το ΣΕΛ, κατατάσσει τον ασθενή ως πάσχοντα εάν υπάρχει βιοψία που επιβεβαιώνει νεφρίτιδα του ΣΕΛ με θετικά αυτοαντισώματα ANA ή αντι-dsDNA ή πληρούνται 4 διαγνωστικά κριτήρια εκ των οποίων 1 κλινικό και 1 εργαστηριακό-ανοσολογικό (113,114).

Πίνακας 6: Αναθεωρημένα ταξινομικά κριτήρια συστηματικού ερυθματώδους λύκου (American College of Rheumatology ACR)

ΚΡΙΤΗΡΙΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ
1. Εξάνθημα παρειών	Σταθερό ερύθημα, επίπεδο ή επηρμένο, στις περιοχές των παρειών, συνήθως φειδόμενο των ρινοπαραριακών πτυχών
2. Δισκοειδές εξάνθημα	Ερυθματώδεις επηρμένες κηλίδες με συγκολλημένες κερατωτικές φολίδες και λεμφοζιδιακή απόφραξη; σε παλαιότερες αλλοιώσεις μπορεί να υπάρχουν ατροφικές ουλές
3. Φωτοευαισθησία	Δερματικό εξάνθημα, σαν αποτέλεσμα ασυνήθιστης αντίδρασης στο ηλιακό φως (από το ιστορικό του ασθενούς ή την κλινική εξέταση)
4. Έλκη στόματος	Ελκώσεις στόματος ή ρινοφάρυγγα, συνήθως ανώδυνες (διαπιστωμένες με την κλινική εξέταση)
5. Αρθρίτιδα	Μη διαβρωτική αρθρίτιδα 2 ή περισσότερων περιφερικών αρθρώσεων, χαρακτηριζόμενη από ευαισθησία, διόγκωση ή ύδραρθρο
6. Ορογονίτιδα	α) Πλευρίτιδα—ιστορικό πλευρικού πόνου ή τριβής διαπιστωμένης κατά την κλινική εξέταση ή ενδείξεις πλευριτικής συλλογής, ή β) Περικαρδίτιδα—διαπιστωμένη με ΗΚΓ, ήχο τριβής ή ενδείξεις περικαρδιακής συλλογής
7. Νεφρική προσβολή	α) Επίμονη πρωτεϊνουρία (λεύκωμα ούρων 24ώρου >0.5 gr ή > 3 + εάν δεν προσδιορισθεί ποσοτικά), ή β) Κυτταρικοί κύλινδροι (ερυθροκυτταρικοί, αιμοσφαιρινικοί, κοκκιώδεις, σωληνωτοί ή μικτοί)
8. Νευρολογικές διαταραχές	α) Σπασμοί—μη συνδεόμενοι με φάρμακα ή γνωστές μεταβολικές διαταραχές, π.χ. ουραιμία, κετοξέωση ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ή β) Ψύχωση—μη συνδεόμενη με φάρμακα ή μεταβολικές διαταραχές, π.χ. ουραιμία, κετοξέωση ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές
9. Αιματολογικά ευρήματα	α) Αιμολυτική αναιμία με δικτυοερυθροκυττάρωση, ή β) Λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια <4.000/mm ³ σε 2 ή περισσότερες μετρήσεις), ή

	<p>γ) Λεμφοπενία (λεμφοκύτταρα $<1.500/mm^3$ σε 2 ή περισσότερες μετρήσεις), ή</p> <p>δ) Θρομβοπενία (αιμοπετάλια $<100.000/mm^3$) μη συνδεόμενη με φάρμακα</p>
10. Ανοσολογικά νοσήματα	<p>α) Θετικά κύτταρα λύκου, ή</p> <p>β) Αντι-DNA: αντίσωμα έναντι του φυσικού DNA σε παθολογικούς τίτλους, ή</p> <p>γ) Αντι-Sm (αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου Sm), ή</p> <p>δ) Ψευδώς θετικές ορολογικές δοκιμασίες για σύφιλη χρονολογούμενες τουλάχιστον από 6 μήνου και επιβεβαιωμένες με ακινητοποίηση του ωχρού τρεπονήματος ή δοκιμασία απορρόφησης φθορίζοντος τρεπονηματικού αντισώματος</p>
11. Αντιπυρηνικά αντισώματα ANA	Αυξημένος τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ανοσοφθορισμό ή αντίστοιχη μέθοδο σε οποιαδήποτε στιγμή και απουσία φαρμακευτικής αγωγής υπεύθυνης για Σύνδρομο Λύκου φαρμακευτικά επαγόμενο.

Πηγές (1.) American College of Rheumatology. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Available at: <http://tinyurl.com/1997SLEcriteria> Accessed: March 15, 2012 ; (2.) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* Sep 1997;40(9):1725

Αν υπάρχουν ≥ 4 κριτήρια οποιαδήποτε στιγμή η πιθανή διάγνωση είναι ΣΕΛ. Ειδικότητα περίπου 95% και ευαισθησία 75%

Όταν τίθεται η διάγνωση του ΣΕΛ είναι σημαντικό να καθοριστεί η σοβαρότητα και η πιθανή αναστρεψιμότητα της νόσου και να εκτιμηθούν οι πιθανές συνέπειες των φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Στην έναρξή του ο ΣΕΛ, μπορεί να προσβάλει ένα ή περισσότερα οργανικά συστήματα και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εμφανιστούν επιπρόσθετες εκδηλώσεις της νόσου (Πίνακας 7). Η σοβαρότητα του ΣΕΛ ποικίλλει από την ήπια και διαλείπουσα έως τη σοβαρή και κεραυνοβόλο νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν εξάρσεις που ακολουθούνται από περιόδους σχετικής ύφεσης. Η μόνιμη και πλήρης ύφεση, δηλαδή απουσία συμπτωμάτων χωρίς θεραπεία, είναι σπάνια.

Συστηματικά συμπτώματα, ιδίως κόπωση και μυαλγίες/αρθραλγίες, είναι παρόντα τον περισσότερο χρόνο. Η σοβαρή συστηματική νόσος που χρειάζεται θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να εμφανιστεί με πυρετό, καταβολή, απώλεια βάρους και αναιμία, με ή χωρίς εκδηλώσεις προσβολής άλλων προσβληθέντων οργάνων (14,15,107).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΕΛ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΘ' ΟΛΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ^α	
ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ %
Συστηματικές: αδυναμία, εξάντληση, πυρετός, ανορεξία, απώλεια βάρους	95
Μυοσκελετικές	95
Αρθραλγίες/μυαλγίες	95
Μη διαβρωτική πολυαρθρίτιδα	60
Παραμορφώσεις των χεριών	10
Μυοπάθεια/μυοσίτιδα	25/5
Ισχαιμική νέκρωση οστού	15
Δερματικές	80
Φωτοευαισθησία	70
Εξάνθημα ζυγωματικών	50
Στοματικά έλκη	40
Αλωπεκία	40
Δισκοειδές εξάνθημα	20
Αγγειιτιδικό εξάνθημα	20
Άλλα (π.χ. κνίδωση, υποξύς δερματικός λύκος)	15
Αιματολογικές	85
Αναιμία (χρονίας νόσου)	70
Λευκοπενία (<4.000/μL)	65
Λεμφοπενία (<1.500/μL)	50
Θρομβοπενία (<100.000/μL)	15
Λεμφαδενοπάθεια	15
Μεγαλοσπληνία	15
Αιμολυτική αναιμία	15
Νευρολογικές	60
Γνωσιακή διαταραχή	50
Αλλαγή διάθεσης	40
Κεφαλαλγία	25
Επιληπτικές κρίσεις	20
Μονο-, πολυνευροπάθεια	15
Εγκεφαλικό, παροδικό ισχαιμικό	10
Οξεία συγχυτική κατάσταση ή διαταραχή κίνησης	2-5
Άσηπτη μηνιγγίτιδα, μυελοπάθεια	<1
Καρδιοπνευμονικές	60
Πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα, συλλογές	30-50
Μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα	10
Πνευμονίτιδα λύκου	10
Στεφανιαία νόσος	10
Διάμεση ίνωση	5
Πνευμονική υπέρταση, αιμορραγία, ARDS	<5
Νεφρικές	30-50
Πρωτεϊνουρία >500 mg/24h, κύλινδροι	30-50
Νεφρωσικό σύνδρομο	25
Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια	5-10
Γαστρεντερικές	40
Μη ειδικές (ναυτία, πόνος, διάρροια)	30
Παθολογικά ηπατικά ένζυμα	40
Αγγειίτιδα	5
Θρομβώσεις	15
Φλεβικές	10
Αρτηριακές	5
Οφθαλμικές	15
Σύνδρομο sicca	15
Επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα	10
Αγγειίτιδα	5

^α Οι αριθμοί δείχνουν το % των ασθενών που έχει συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νόσου.

Σημείωση: ARDS, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

Πίνακας 7: Κλινικές εκδηλώσεις στο ΣΕΛ από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Εκδηλώσεις της νόσου στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου έχουν αναφερθεί στο 76% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. Βλάβες του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, όπως έλκη στην υπερώα και υπερκερατώσεις, μπορεί να αποτελέσουν το πρώτο σύμπτωμα του λύκου έως και στο 40% των ασθενών. Δυσφωνία λόγω λαρυγγικών αλλοιώσεων έχουν περιγραφεί σε ποσοστό 0,3 έως 12.8%. Τέλος αρθρίτιδα της κροταφογναθικής άρθρωσης, διάτρηση ρινικού διαφράγματος, διόγκωση παρωτίδας αλλά και νευροπάθεια 5^{ης} και 7^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας καθώς και παραρρινοκολπίτιδα μπορεί να συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΣΕΛ σπανιότερα (1,115,116,117,119). Αξιοσημείωτα συχνή είναι η παρουσία νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας σε αυτούς τους ασθενείς. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν υποτεθεί όπως δευτεροπαθής αγγειίτιδα, μικροέμφρακτα των τριχοειδών ή αρτηριολίων του κροταφικού οστού, με θρόμβωση στην περιοχή του ωτός. Αυτοανοσία με τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα να ενοχοποιούνται για την παθογένεση της προοδευτικής νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας, τόσο ετερόπλευρης, όσο και αμφοτερόπλευρης ή ωτοτοξικότητα φαρμακευτικών αγωγών δεν μπορεί να αποκλειστεί (115,116,117,118,119). Οι Gazquez et al ανέδειξαν την αυτοανοσία ως πιθανό φυσιοπαθολογικό αίτιο την Νόσου Meniere, παθήσεις του έσω ωτός που χαρακτηρίζεται από επεισόδια ιλίγγου με εμβοές και απώλεια ακοής. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός υψηλού επιπολασμού αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων, όπως ο λύκος, σε ασθενείς με Νόσο Meniere (120). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός δημοσιεύσεων όπου έως και 66% ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζουν ασυμπτωματική νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων σε σχέση με υγιές δείγμα ελέγχου (118).

Οι εργαστηριακές εξετάσεις σκοπό έχουν (1) να τεκμηριώσουν ή να αποκλείσουν τη διάγνωση (2) να παρακολουθήσουν την πορεία την νόσου, διαπιστώνοντας εξάρσεις ή ανάπτυξη οργανικών βλαβών και (3) να αποκαλύψουν παρενέργειες της θεραπείας. Τα ANA είναι τα πιο σημαντικά αντισώματα για τη διάγνωση του ΣΕΛ, αφού αποδεικνύονται θετικά σε περισσότερους από το 95% των ασθενών, συχνά με την έναρξη των συμπτωμάτων. Μικρό ποσοστό των ασθενών εμφανίζει τα ANA εντός ενός

έτους από την έναρξη των συμπτωμάτων, για αυτό χρειάζεται επανάληψη της εξέτασης. Ειδικό για το λύκο είναι οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων IgG έναντι του dsDNA (όχι όμως έναντι του ssDNA). Υπάρχουν δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι που μετρούν διαφορετικά αντισώματα (αντικαρδιολιπίνη και αντιπηκτικό του λύκου): (1) η ELISA για την καρδιολιπίνη (διεθνώς τυποποιημένη και με καλή επαναληψιμότητα) και (2) ένας ευαίσθητος ενεργοποιημένος χρόνος προθρομβίνης βασισμένος σε φωσφολιπίδια, όπως η δοκιμασία με αραιωμένο δηλητήριο της έχιδνας Russel. Συνιστάται επίσης τη μέτρηση των αντισωμάτων κατά της β2 γλυκοπρωτεΐνης 1, ενός πρωτεϊνικού συμπαραγόντα του ορού που είναι στόχος αυτοαντισωμάτων. Οι υψηλοί τίτλοι αντικαρδιολιπινών IgG (>50IU) υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο κλινικών επεισοδίων θρόμβωσης. Μια ακόμα εξέταση αυτοαντισωμάτων με προγνωστική αξία ανιχνεύει τα αντι-Ro/SSA και δείχνει αυξημένο κίνδυνο νεογνικού λύκου, συνδρόμου Sicca και υποξέος δερματικό ερυθρηματώδη λύκο (14,15,107).

Η πρόληψη των εξάρσεων από φωτοευαισθησία με αποφυγή της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία καθώς και ο συχνός αιματολογικός έλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση νεφρικών και αιματολογικών επιπλοκών της νόσου, είναι πολύ σημαντικές για την παρακολούθηση της νόσου. Σε αυτές περιλαμβάνονται: μέτρηση της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων, ανάλυση των ούρων και επίπεδα κρεατινίνης και λευκωματίνης στον ορό. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην ανεύρεση νέων δεικτών της ενεργότητας της νόσου. Υποψήφιοι είναι τα επίπεδα των αντι-sdDNA, διάφορα συστατικά του συμπληρώματος με κυριότερο το C3, ενεργοποιημένα προϊόντα του συμπληρώματος, η διαλυτή ιντερλευκίνη (IL) 2 και η αδιπονεκτίνη των ούρων και η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των ούρων. Κανένα από αυτά δεν είναι παγκοσμίως αποδεκτό ως αξιόπιστος δείκτης της έξαρσης ή της ανταπόκρισης της νόσου σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (14).

Για τη νόσο του συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου δεν υπάρχει θεραπεία, και η παρατεταμένη ύφεση είναι σπάνια. Χορηγείται αγωγή η οποία αποσκοπεί στη πρόληψη των επιπλοκών αλλά και στη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Κεντρικό ρόλο στην θεραπεία έχει η υδροξυχλωροκίνη. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, όπως φαίνεται και στον Πίνακας 8, είναι (14,121):

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν τον πόνο της αρθρίτιδας. Συνήθως χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα και η δόση μειώνεται σταδιακά καθώς η αρθρίτιδα βελτιώνεται. Τέτοια φάρμακα είναι η ινδομεθακίνη, η ναπροξένη, η τενοξικάμη, η ιβουπροφαίνη κ.α.
- Ανθελονοσιακά φάρμακα που παλαιότερα χρησιμοποιούνταν για την ελονοσία, με κύριο εκπρόσωπο την υδροξυχλωροκίνη, ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία των φωτοευαίσθητων δερματικών εξανθημάτων.
- Γλυκοκορτικοστεροειδή (κορτιζόνη) όπως είναι η πρεδνιζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη που χρησιμοποιούνται στην καταστολή της δραστηριότητας του ανοσιακού συστήματος και τη μείωση της φλεγμονής. Αποτελούν την κύρια θεραπεία για το ΣΕΛ καθώς μπορούν να μειώσουν τον πόνο και τη φλεγμονή σε λίγες μόνο ώρες. Οι παρενέργειές τους περιλαμβάνουν την αύξηση του σωματικού βάρους, τη στρογγυλοποίηση του προσώπου (πανσεληνοειδές προσωπείο), την εμφάνιση των μωλώπων την αλλαγή της διάθεσης με μεγάλη νευρική από αϋπνίες μέχρι κατάθλιψη, τη κατακράτηση υγρών με αποτέλεσμα οίδημα των ποδιών, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την εμφάνιση ή τη χειροτέρευση του σακχαρώδη διαβήτη, την αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων και σε σπάνια περίπτωση την εμφάνιση γαστρορραγίας. Η χρήση τους για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση και καταρράκτη.
- Βιολογικοί παράγοντες αντιρευματοειδή φάρμακα τροποποιητικά νόσου (disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs) όπως belimumab, rituximab, IV immune globulin

- Μη Βιολογικά αντιρευματοειδή φάρμακα τροποποιητικά νόσου (DMARDs) όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΛ			
ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΕΙΣ	ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΣ Η ΣΥΧΝΟΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ
ΜΣΑΦ, σαλικυλικά	Απαιτούνται συνήθως δόσεις στα ανώτερα όρια	αΜΕΑ, γλυκοκορτικοειδή, φλουκοναζόλη, μεθοτρεξάτη, θειαζίδες	ΜΣΑΦ: Υψηλά ποσοστά άσηπτης μηνιγγίτιδας, τρανσαμινασαιμία, επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας, αγγειίτιδα Σαλικυλικά: ωτοτοξικότητα, εμβοές Και τα δύο: Γαστρεντερικά συμπτώματα, αλλεργία, δερματίτιδα, ζάλη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οίδημα, υπέρταση
Τοπικά κορτικοειδή	Με μέτρια ισχύ στο πρόσωπο και υψηλότερα αλλού	Άγνωστες	Ατροφία δέρματος, δερματίτιδα εξ επαφής, θυλακίτιδα, λοίμωξη
Τοπικά αντιηλιακά	Δείκτης ηλιοπροστασίας τουλάχιστον 15, προτίμηση >30	Άγνωστες	Δερματίτιδα εξ επαφής
Υδροευχλωροκίνη	200-400 mg ημέρα	Άγνωστες	Βλάβη του αμφιβληστροειδούς, ακοκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αταξία, μυοκαρδιοπάθεια, ζάλη, μυοπάθεια, ωτοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια, μελάγχρωση του δέρματος, κρίσεις επιληπτικές, θρομβοπενία Η κινακρίνη συνήθως προκαλεί κίτρινη χρώση του δέρματος
Δευδροεπιανδροστερόνη	200 mg ημέρα	Αβέβαιες	Ακμή, διαταραχές κύκλου, υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης
Μεθοτρεξάτη (για δερματίτιδα και αρθρίτιδα)	10-25 mg εβδομαδιαίως με φυλλικό οξύ, ελάττωση δόσης αν CrCl <60 mL/min	Λεφλουονιμίδη, ακιρετίνη, ΜΣΑΦ, σαλικυλικά, πενικιλίνη, προβενεσίδη, σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη	Αναιμία, καταστολή μυελού, λευκοπενία, θρομβοπενία, ηπατοτοξικότητα, νεφρο τοξικότητα, λοιμώξεις, νευροτοξικότητα, πνευμονική ίνωση, πνευμονίτιδα, βαριά δερματίτιδα, επιληπτικές κρίσεις
Γλυκοκορτικοειδή από το στόματος ^α	Πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg/ημέρα για σοβαρή και 0,07-0,3 mg/kg/ημέρα για ήπια νόσο	αΜΕΑ, αντιαρρυθμικά τάξεως III, β ₂ κυκλοσπορίνη, ΜΣΑΦ, σαλικυλικά, φαινοθειαζίδες, φαινυτοΐνη, κινολόνες, ριφαμπικίνη, ρισπεριδόνη, θειαζίδες, σουλφονουριές, βαρφαρίνη	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, ακμή, αλλεργία, άγχος, άσηπτη νέκρωση οστού, αλλαγές τύπου Cushing, γνωστικές διαταραχές, ευαίσθητο δέρμα, αμνησία, διαταραχές κύκλου, διαταραχές της διάθεσης, οστεοπόρωση, ψύχωση
Νατριούχος μεθυλπρεδνιζολόνη, ενδοφλέβια ^α (νεφρίτιδα)	Για σοβαρή νόσο 1g IV qd x 3 ημέρες	Όπως τα από του στόματος	Όπως τα από του στόματος, αναφυλαξία
Κυκλοφωσφαμίδη ^β Ενδοφλέβια Από του στόματος	7-25 mg/kg μήνα x 6, πιθανή χορήγηση mesna 1,5-3mg/kg/ημέρα ελαττώστε τη δόση αν CrCl, 25 mL/min	Αλοπουρινόλη, κατασταλτικά του μυελού, παράγοντες διέγερσης, αποικιών, δοξορουβικίνη, ριτουξιμάμπη, σουκινυλοχολίνη, ζιδοβουδίνη (rituximab)	Λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, καταστολή μυελού, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, αιμορραγική κυστίτιδα, καρκίνος της ουροδόχου κύστης, αλωπεκία, ναυτία, διάρροια, αδυναμία, κακοήθειες, στειρότητα
Μυκοφαινολικό mofetil ^β (για νεφρίτιδα)	2-3 g/ημέρα από του στόματος	Ακυκλοβίρη, αντιόξινα, αζαθειοπρίνη, ρητίνες που δεσμεύουν χολικά οξέα, γανσυκλοβίρη, άλατα σιδήρου, προβενεσίδη, αντισυλληπτικά	Λοίμωξη, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, λέμφωμα, κακοήθειες, αλωπεκία, βήχας, διάρροια, πυρετός, γαστρεντερικά συμπτώματα, κεφαλαλγία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, υποκαλιαιμία, αμνησία, περιφερικό οίδημα, τρανσαμινασαιμία, τρόμος, εξάνθημα
Αζαθειοπρίνη ^β	2-3 mg/kg/ημέρα po ελάττωση της δόσης αν CrCl <50 mL/min	αΜΕΑ, αλοπουρινόλη, κατασταλτικά του μυελού των οστών, βαρφαρίνη, ζιδοβουδίνη, μυκοφαινολικό mofetil, ριτουξιμάμπη (rituximab)	Λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, καταστολή του μυελού των οστών, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, παγκρεατίτιδα, ηπατοτοξικότητα, κακοήθειες, αλωπεκία, πυρετός, γαστρεντερικά συμπτώματα, γριππώδης σύνδρομη

^α Τα φάρμακα έχουν εγκριθεί για τον ΣΕΛ από FDA.

^β Τα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί μαζί με γλυκοκορτικοειδή.

Σημείωση: CrCl, καθαρή κρεατινίνη

Πίνακας 8: Φάρμακα για τη θεραπεία του ΣΕΛ από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

ΔΕΙΚΤΗΣ SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Ο δείκτης αυτός δημοσιεύθηκε το 1992 και αξιολογεί την ενεργότητα νόσου κατά τις προηγούμενες 10 ημέρες (122). Περιλαμβάνει 24 αντικειμενικές, κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους και η συνολική βαθμολογία ενεργότητας νόσου δυνατό να κυμαίνεται από 0 έως 105 βαθμούς. Οι ανοσολογικές παράμετροι που συμπεριλαμβάνονται είναι τα επίπεδα των C3/C4 κλασμάτων του συμπληρώματος και των αντι-dsDNA αντισωμάτων. Οι τροποποιήσεις στον αρχικά σχεδιασμένο δείκτη οδήγησαν σε καλύτερη αξιολόγηση της μεταβολής στη δραστηριότητα νόσου (SLEDAI-2000) με ενσωμάτωση των νέων τεχνικών στην ανίχνευση των αντι-dsDNA αντισωμάτων. Άλλες τροποποιήσεις προσέφεραν καλύτερη αξιολόγηση συγκεκριμένων παραμέτρων, όπως ο SELENA-SLEDAI, που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment trial (123). Στις χώρες της Λατινικής Αμερικής χρησιμοποιείται ευρέως ο MEX-SLEDAI, στον οποίο δεν περιλαμβάνονται οι ανοσολογικές παράμετροι χάριν οικονομίας. Βαθμολογία στο SLEDAI μεγαλύτερη του 5 σχετίζεται με ανάγκη έναρξης/εντατικοποίησης της θεραπείας σε περισσότερο από το 50% των ασθενών (124).

Με βάση τη βαθμολόγηση του SLEDAI, οι ακόλουθες κατηγορίες ενεργότητας νόσου έχουν προταθεί: καμία δραστηριότητα (SLEDAI=0), ήπια δραστηριότητα (SLEDAI=1-5), μέτρια δραστηριότητα (SLEDAI=6-10), υψηλή δραστηριότητα (SLEDAI=11-19) και πολύ υψηλή δραστηριότητα (SLEDAI≥20) (125). Αναφορικά με την πρόγνωση, η έξαρση ορίζεται σαν αύξηση του SLEDAI μεγαλύτερη από 3 βαθμούς, η βελτίωση ορίζεται σαν μείωση του SLEDAI μεγαλύτερη από 3 βαθμούς, εμμένουσα ενεργός νόσος όταν οι μεταβολές του SLEDAI είναι μικρότερες των τριών βαθμών, ενώ πλήρης ύφεση της νόσου θεωρείται όταν ο SLEDAI είναι 0 (126).

Αναφέρεται ότι ο SLEDAI έχει μεγαλύτερη αξιοπιστία, συγκριτικά με τους άλλους δείκτες. Ο δείκτης δεν καταγράφει υποκειμενικά συμπτώματα, όπως η κόπωση και οι αρθραλγίες και αυτό πιθανότατα εξηγεί την ασθενέστερη

συσχέτισή του με την υποκειμενική, εκ μέρους του ασθενούς (patient global assessment, PGA) αξιολόγηση της νόσου. Επίσης, καμιά τροποποίηση του SLEDAI δεν αξιολογεί το βαθμό επιδείνωσης μιας μεταβαλλόμενης κλινικής παραμέτρου.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ)

Η Συστηματική σκλήρυνση (ΣΣκ) είναι σπάνιο μη μεταδιδόμενο επίκτητο εκφυλιστικό νόσημα με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις των μικρών αγγείων, ίνωση του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοανοσία (14,15). Η παρουσία του πεπαχυμένου δέρματος (σκληρόδερμα) διαχωρίζει το ΣΣκ από τα άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού. Σκλήρυνση του δέρματος που ομοιάζει με το σκληρόδερμα μπορεί να ανευρεθεί σε ποικίλες διαταραχές, επιπλέον των περιορισμένων μορφών σκληροδερμίας (Πίνακας 9) και η ακριβής διαφοροδιάγνωση αυτών των καταστάσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική (14). Οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο υποομάδες, που καθορίζονται από το πρότυπο κατανομής και έκτασης της δερματικής εμπλοκής, καθώς και από άλλες κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις (Πίνακας 10). Μια υποομάδα των ασθενών με περιορισμένη δερματική συστηματική σκλήρυνση (πδΣΣκ) εμφανίζει προϊούσα δερματική ασβέστωση, φαινόμενο Raynaud, οισοφαγική δυσλειτουργία, σκληροδακτυλία και τηλαγγειεκτασία, σε ένα συνδυασμό που ονομάζεται σύνδρομο CREST (calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia.) Ωστόσο, οι εκδηλώσεις αυτές ενδέχεται να εμφανίζονται και σε ασθενείς με διάχυτη δερματική Συστηματική σκλήρυνση (δδΣΣκ) (14).

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΜΕ ΤΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

Συστηματική σκλήρυνση
 Περιορισμένη δερματική ΣΣκ
 Διάχυτη δερματική ΣΣκ
 Εντοπισμένο σκληρόδερμα
 Σταγονοειδής μορφέα, Διάχυτη μορφέα
 Γραμμικό σκληρόδερμα, coup de sabre (τύπος χτυπήματος από σπάθη, ημιπροσωπική ατροφία)
 Σύνδρομο επικάλυψης
 Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού
 ΣΣκ/Πολυμυοσίτιδα
 Αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού
 Σκληροίδημα και διαβητικό σκληροίδημα
 Νεφρογενή ινωτικά σύνδρομα (νεφρογενής ινωτική δερματοπάθεια)
 Σκληρομυξοίδημα (φλεγμονώδης βλεννογονίτιδα)
 Χρόνια νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή
 Διάχυτη περιτονίτιδα με ηωσινοφιλία (νόσος Shulman, ηωσινοφιλική περιτονίτιδα)
 Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας
 Σκληροδερματικές καταστάσεις επαγόμενες από χημικές ενώσεις
 Νόσος από βινυλοχλωρίδιο
 Δερματική ίνωση από πενταζοκίνη
 Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Πίνακας 9. Καταστάσεις που σχετίζονται με δερματική σκλήρυνση από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (ΣΣΚ): ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΣΚ		
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΣΚ	ΔΙΑΧΥΤΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΣΚ
Δερματική εμπλοκή	Περιορισμένη στα δάκτυλα, περιφερικά των αγκώνων, πρόσωπο, αργή εξέλιξη	Διάχυτη: δάκτυλα, άκρα, πρόσωπο, κορμός, ταχεία εξέλιξη
Φαινόμενο Raynaud	Προηγείται της δερματικής εμπλοκής, σχετίζεται με κριτική ισχαιμία	Έναρξη ταυτόχρονη με τη δερματική εμπλοκή
Πνευμονική ίνωση	Μπορεί να συμβεί, μέσης βαρύτητας	Συχνή, πρώιμη και βαριά
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	Συχνή, όψιμη, μπορεί να είναι μεμονωμένη	Μπορεί να συμβεί, σχετίζεται με πνευμονική ίνωση
Νεφρική κρίση σκληροδέρματος	Πολύ σπάνια	Συμβαίνει στο 15%, πρώιμη
Δερματική ασβέστωση	Συχνή, εκσεσημασμένη	Μπορεί να συμβεί, ήπια
Χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα	Αντικεντρομεριδιακά	Αντι-τοποϊσομεράσης I (Scl-70)

Πίνακας 10. Υποκατηγορίες συστηματικής σκλήρυνσης από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Είναι αγνώστου αιτιολογίας με σποραδική παγκόσμια κατανομή και έκβαση ανάλογα με το βαθμό προσβολής των σπλάγγχνων που προσβάλλει όλες τις φυλές. Η επιδεκτικότητα προς τη νόσο καθορίζεται από την ηλικία, το φύλο και τη γενετική προδιάθεση. Είναι σπάνια στα παιδιά και προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες κυρίως κατά το μέσο με τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας (35-65 ετών) με αναλογία 7-12:1 (14). Ασθενείς από την Καυκάσια φυλή είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν αντικεντρομεριδιακά αντισώματα, ενώ οι αφροαμερικανοί εμφανίζουν τα αντισώματα έναντι τα τοποϊσομεράσης-1 (scl-70). Η ΣΣκ

χαρακτηρίζεται από μη Μεντελιανό πρότυπο κληρονομικότητας. Οι γενετικές μελέτες μέχρι πρόσφατα έχουν επικεντρωθεί στους πολυμορφισμούς υποψηφίων γονιδίων, ιδιαίτερα αυτών που ενέχονται στην ανοσία και τη φλεγμονή, στην αγγειακή λειτουργία και ομοίωση του συνδετικού ιστού. Οι συσχετισμοί πολυμορφισμών απλών νουκλεοτιδίων με τη ΣΣκ έχουν αναφερθεί για τα γονίδια που κωδικογραφούν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), της ενδοθελίνης¹ και της συνθετάσης του ΝΟ, δεικτών επιφανείας των Β κυττάρων (CD19), χυμοκινών (χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1) και υποδοχέων χυμοκινών, κυτταροκινών (IL-1a,IL-4, TNFα) αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους (αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού, CTGF και TGF-β), καθώς και των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (φιμπρονεκτίνη, φιμπριλλίνη και εκκρινόμενη όξινη πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη). Οι ασθενείς με ΣΣκ έχουν αυξημένους τίτλους αντισωμάτων έναντι του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ενώ τα αυτοαντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης Ι (Scl-70) αναγνωρίζουν αντιγονικούς επιτόπους των πρωτεϊνών του CMV, υποδηλώνοντας τη μοριακή μίμηση ως τον πιθανό μηχανικό σύνδεσμο ανάμεσα στη CMV λοίμωξη και τη ΣΣκ (14,15,127,128).

Μια συνοπτική άποψη της παθογένεσης της ΣΣκ πρέπει να περιλαμβάνει τρία βασικά χαρακτηριστικά της νόσου (1) την αγγειοπάθεια (2) την κυτταρική και χυμική ανοσία και (3) την προοδευτική σπλαγγχνική και αγγειακή ίνωση σε πολλαπλά όργανα. Η αυτοανοσία και η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αγγειακής αντιδραστικότητας θεωρούνται ως τα πρώιμα στοιχεία στην παθογένεση της ΣΣκ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των διαδικασιών πιστεύεται ότι συμβάλλει στην έναρξη, την ενίσχυση και τη διαίωνιση της ινωτικής διαδικασίας (14,128).

Η νόσος είναι εκτεταμένη και αποτελεί γενικευμένη διαταραχή των μικρών αρτηριών και του συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα την απόφραξη των αγγείων και ίνωση του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων. Η εκτεταμένη αγγειοπάθεια των μικρών αγγείων και η ίνωση στα πλαίσια της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος και της αυτοανοσίας, διαχωρίζουν τη συστηματική σκλήρυνση από τα άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού. Η αγγειοπάθεια των μικρών αρτηριών, των αρτηριδίων και των τριχοειδών

αγγείων προκαλεί επανειλημμένα επεισόδια ισχαιμίας-επαναιμάτωσης των ιστών με υπερευαισθησία των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, υπεύθυνη για το φαινόμενο Raynaud (χαρακτηρίζεται από μεταβολή της αιματικής ροής ως απόκριση στο κρύο περιβάλλον). Τα άτομα με περιορισμένη συστηματική σκλήρυνση, που στο παρελθόν ονομαζόταν CREST δεν παρουσιάζουν προσβολή εσωτερικών οργάνων για αρκετά χρόνια συνήθως. Αντίθετα οι ασθενείς με γρήγορα εξελισσόμενη, διάσπαρτη πάχυνση του δέρματος, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρώιμης και σοβαρότερης προσβολής των σπλάχνων (14,128).

Στα πρώιμα στάδια της ΣΣκ, τα ενεργοποιημένα T κύτταρα και μονοκύτταρα/μακροφάγα συσσωρεύονται στις βλάβες του δέρματος, των πνευμόνων και άλλων προσβεβλημένων οργάνων. Τα διηθούντα T κύτταρα εκφράζουν τους δείκτες ενεργοποίησης CD45 και HLA-DR και εμφανίζουν περιορισμένη ποικιλία υποδοχέων, καταδεικνύοντας μια ολιγοκλωνική έκπτυξη ως απάντηση σε άγνωστο αντιγόνο. Τα κυκλοφορούντα CD4+T κύτταρα έχουν υψηλά επίπεδα υποδοχέων χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης α₁ ιντεγκρίνης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αυξημένη ικανότητα δέσμευσης στο ενδοθήλιο και τους ινοβλάστες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν ICAM-1 και άλλα μόρια προσκόλλησης που διευκολύνουν τη διαπίδυση των λευκοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και T κύτταρα εμφανίζουν T_H2 ανοσιακή απόκριση, εκκρίνοντας IL-4 και IL-13. Οι T_H2 κυτταροκίνες επάγουν την παραγωγή TGF-β και τη σύνθεση κολλαγόνου και άλλες προϊνωτικές διαδικασίες, ενώ η T_H1 κυτταροκίνη ιντερφερόνη-γ (INF-γ) αναστέλλει τη σύνθεση κολλαγόνου και τη μέσω κυτταροκινών ενεργοποίηση των ινοβλαστών. Εξαιτίας του ότι ο TGF-β διεγείρει τη σύνθεσή του, όπως και τη σύνθεση του CTGF και άλλων κυτταροκινών, εγκαθιστά ένα αυτοκρινές/παρακρινές κύκλωμα που διαιωνίζει την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και άλλων δραστικών κυττάρων (14,129).

Κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα παρατηρούνται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ΣΣκ. Αυτά τα ιδιαίτερα αυτοαντισώματα είναι ιδιαίτερα ειδικά για τη ΣΣκ και εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με συγκεκριμένους κλινικούς φαινοτύπους και με γενετικά καθορισμένους HLA απλότυπους. Τα επίπεδα

των αυτοαντισωμάτων συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου, ενώ οι τίτλοι τους μεταβάλλονται με την ενεργότητα της νόσου. Μερικά ειδικά αυτοαντισώματα είναι αντιπυρηνικά και κατευθύνονται έναντι συγκεκριμένων πρωτεϊνών που ενέχονται στη μίτωση, όπως η τοποϊσομεράση I, το κεντρομερίδιο και οι RNA πολυμεράσες, ενώ άλλα κατευθύνονται έναντι αντιγόνων επιφανείας ή διαλυτών πρωτεϊνών (14,130,131). Ενώ τα αυτοαντισώματα έχουν μια επαρκώς τεκμηριωμένη κλινική χρησιμότητα ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες, ο παθογενετικός τους ρόλος στις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΣκ παραμένει άγνωστος. Τα αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης, I μπορούν να συνδεθούν απευθείας στους ινοβλάστες, ενώ σε ασθενείς με ΣΣκ έχουν περιγραφεί αντισώματα έναντι ινοβλαστών, ενδοθηλιακών κυττάρων, υποδοχέων PDGF, φιμπριλλίνης-1 και ενζύμων των μεταλλοπρωτεασών. Μερικά από αυτά τα αντισώματα ενδέχεται να έχουν άμεσο ρόλο στην ιστική βλάβη. Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων στην ΣΣκ. Σύμφωνα με μια θεωρία συγκεκριμένες πρωτεΐνες υπόκεινται σε τροποποίηση, όπως η πρωτεολυτική διάσπαση, η αυξημένη έκφραση ή η αλλοιωμένη ενδοκυττάρια συνάθροιση, καταλήγοντας στην αναγνώρισή τους από το ανοσιακό σύστημα. Επιπρόσθετα του ρόλου τους στην παραγωγή αντισωμάτων, τα B κύτταρα μπορούν να δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά, να παράγουν IL-6 και TGF-β και να τροποποιήσουν τη λειτουργία T κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων. Σε ασθενείς με ΣΣκ, τα B κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του CD19 υποδοχέα, ο υποπληθυσμός των παρθένων B κυττάρων αυξάνεται και ο αριθμός των μνημονικών B κυττάρων και των πρώιμων πλασματοκυττάρων ελαττώνεται. Η γονιδιακή ανάλυση των δερματικών βλαβών αναγνώρισε έκφραση mRNA, χαρακτηριστικό των B κυττάρων (14,15,130,131,132).

Η ΣΣκ μπορεί να προσβάλει πρακτικά κάθε όργανο (Πίνακας 11). Η νόσος χαρακτηρίζεται από εξαιρετική ποικιλοότητα στην κλινική της έκφραση από τον ένα ασθενή στον άλλο. Οι ασθενείς μπορεί να ταξινομηθούν σε μια από τις δύο κύριες υποομάδες που καθορίζονται από την έκταση του κλινικά παθολογικού δέρματος (Πίνακας 11) (14). Στη δδΣΣκ, η εμπλοκή των εσωτερικών των εσωτερικών οργάνων συμβαίνει πρώιμα και είναι

προοδευτική. Αντίθετα, η πδΣΣκ παρουσιάζεται με μικρό ιστορικό φαινομένου Raynaud, σχετίζεται με ήπια δερματική βλάβη και περιορισμένη σπλαγγχνική εμπλοκή και χαρακτηρίζεται από καλύτερη πρόγνωση. Ενώ η ταξινόμηση στις δύο μορφές είναι χρήσιμη, η έκφραση της νόσου είναι πολύπλοκη και πολλοί διακριτοί φαινότυποι αναγνωρίζονται μέσα σε κάθε υποομάδα (1,14,133,134).

ΕΜΠΛΟΚΗ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ		
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΣΚ (%)	ΔΙΑΧΥΤΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΣΚ (%)
Δερματική εμπλοκή	90 ^a	100
Φαινόμενο Raynaud	99	98
Εμπλοκή οισοφάγου	90	80
Πνευμονική ίνωση	35	65
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	25	15
Μυοπάθεια	11	23
Καρδιακή εμπλοκή	9	12
Νεφρική κρίση σκληροδέρματος	2	15

^a 10% των ασθενών με πδΣΣκ έχουν ΣΣκ άνευ σκληροδέρματος

Πίνακας 11. Εμπλοκή εσωτερικών οργάνων στις υποομάδες της συστηματικής σκλήρυνσης από Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013

Αναφέρεται προσβολή στο 80% των περιπτώσεων από την σφαίρα της κεφαλής και τραχήλου, ενώ στο 30% αυτών των ασθενών, αποτελεί την αρχική εντόπιση της νόσου. Ίνωση του δέρματος στο πρόσωπο (35%), τηλεγγεκτασίες προσώπου, χειλιών και γλώσσας (18%), ξηροστομία (8%), δυσφωνία (6%) και μείωση γεύσης (1%) αποτελούν εκδηλώσεις της νόσου, ενώ δυσφαγία περιγράφεται στο 40% των ασθενών (1,133,134). Τέλος ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση αναφέρουν απώλεια ακοής, αίσθημα πληρότητας ωτός, εμβοές και ίλιγγο. Η βαρηκοΐα είναι κοχλιακής αιτιολογίας ενώ πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την ευαισθησία των ωτολιθοφόρων οργάνων του σφαιρικού και ελλειπτικού κυστιδίου σε ίνωση, με αποτέλεσμα δυσλειτουργία (cVEMPs) (135,136,137).

Η αναιμία είναι συχνή στη ΣΣκ και μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Πιο συχνά πρόκειται για ήπια νορμοκυτταρική ή μικροκυτταρική εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής. Ο σίδηρος ορού είναι φυσιολογικός ή χαμηλός, ενώ τα επίπεδα φερριτίνης είναι συχνά αυξημένα. Η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να

υποκρύπτει γαστρεντερική αιμορραγία εξαιτίας στομάχου δίκην καρπουζιού ή χρόνιας οισοφαγίτιδας. Η μακροκυτταρική αναιμία, σχετίζεται με διαταραχές ωρίμανσης, μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέως ή βιταμίνης B12 εξαιτίας βακτηριακής υπερανάπτυξης στο λεπτό έντερο και δυσασπορρόφησης ή εξαιτίας φαρμάκων που διαταράσσουν τον μεταβολισμό του DNA, όπως η μεθοτρεξάτη και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, Η οξεία μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, η οποία προκαλείται από μηχανικό τραύμα και κατακερματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη δίοδό τους από αγγεία με θρόμβους ινικής και αιμοπεταλίων, συχνά συνοδεύει τη νεφρική κρίση σκληροδέρματος. Θρομβοπενία και λευκοπενία συμβαίνουν σπάνια και γενικά οφείλονται σε φαρμακευτική τοξικότητα. Σε αντίθεση με τα άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού η ΤΚΕ είναι φυσιολογική, ενώ η άνοδος της μπορεί να υποδηλώνει συνυπάρχουσα μυοσίτιδα ή κακοήθεια (1,14,131).

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα μπορεί να ανιχνεύονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ΣΣκ και είναι παρόντα από την έναρξη της νόσου. Μερικά από τα αντισώματα αυτά, όπως αυτά που κατευθύνονται έναντι της τοποισομεράσης I (Scl-70) και του κεντρομεριδίου, έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα για τη ΣΣκ και είναι πρακτικά παθογνωμονικά. Το προφίλ αυτοαντισωμάτων ενός συγκεκριμένου ασθενούς παραμένει σταθερό με την πάροδο του χρόνου. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως σε κλινικά δεδομένα και είναι γενικά εύκολη σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο. Η παρουσία σκλήρυνσης του δέρματος με το χαρακτηριστικό πρότυπο συμμετρικής κατανομής και οι τυπικές σπλαγγχνικές εκδηλώσεις στηρίζουν τη διάγνωση με υψηλό βαθμό βεβαιότητας. Περιστασιακά, η βιοψία που περιλαμβάνει όλο το πάχος του δέρματος μπορεί να ενδείκνυται για τη διάγνωση του σκληροϊδήματος, του σκληρομυξοϊδήματος ή της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης. Η πραγματοποίηση της διάγνωσης στα πρώιμα στάδια μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε ασθενείς με δδΣΣκ τα αρχικά ευρήματα είναι μη ειδικά και οφείλονται στη φλεγμονή. Το φαινόμενο Raynaud μπορεί να απουσιάζει στο στάδιο αυτό και οι ασθενείς να αιτιώνται κόπωση, οίδημα, πόνο και δυσκαμψία, ενώ η μυϊκή αδυναμία και η απώλεια βάρους μπορεί να κυριαρχούν στην κλινική εικόνα. Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει διάχυτο

οίδημα και διόγκωση των δακτύλων. Οι ασθενείς διαγιγνώσκονται μερικές φορές ως πάσχοντες από ΡΑ, ΣΕΛ, μυοσίτιδα ή πιο συχνά από αδιαφοροποίητη νόσο του συνδετικού ιστού. Μέσα σε εβδομάδες έως μήνες, εμφανίζεται το φαινόμενο Raynaud και η νόσος παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα με προϊούσα σκλήρυνση του δέρματος (14,129,130,131).

Τα κριτήρια ταξινόμησης του ACR από το 1980 για τη συστηματική σκλήρυνση (SSc) είχαν το μειονέκτημα της χαμηλής ευαισθησίας για την πρώιμη νόσο αλλά και για το περιορισμένο σκληρόδερμα. Η νέα προσπάθεια για την ανάπτυξη κριτηρίων ταξινόμησης είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας American College of Rheumatology (ACR) και European League Against Rheumatism (EULAR) (138).

Καθορίστηκε αρχικά ότι πάχυνση δέρματος των δακτύλων, η οποία εκτείνεται μέχρι τις ΜΚΦ αρθρώσεις είναι ικανό ώστε να ταξινομηθεί ο ασθενής με SSc. Αν κάτι τέτοιο δεν είναι παρόν, τότε ελέγχονται 7 δεδομένα, με διαφορετική βαρύτητα το καθένα:

- πάχυνση δέρματος των δακτύλων
- βλάβες ακροδακτύλων
- τηλεγγεκτασίες
- διαταραχές τριχοειδών στη βάση των νυχιών
- διάμεση πνευμονική νόσος ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- φαινόμενο Raynaud
- αντισώματα σχετικά με SSc

Η ευαισθησία και ειδικότητα για τα νέα κριτήρια ήταν 0.91 και 0.92 και μόνο 0.75 και 0.72 για τα 1980 ACR Classification Criteria (138)

Δεν υπάρχει καμία ολοκληρωτική θεραπεία για το σκληρόδερμα, επειδή η ακριβής αιτία εμφάνισής του είναι άγνωστη. Μέχρι σήμερα καμία θεραπεία δεν

αποδείχθηκε ότι μεταβάλλει τη φυσική ιστορία της ΣΣκ. Αντίθετα, πολλαπλές παρεμβάσεις είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στον έλεγχο των συμπτωμάτων και την επιβράδυνση του ρυθμού της συνολικής οργανικής βλάβης. Μια σημαντική μείωση στη σχετιζόμενη με τη νόσο θνητότητα καταγράφεται κατά τα τελευταία 25 χρόνια. Εξαιτίας της εξαιρετικής ετερογένειας των κλινικών εκδηλώσεων, οι ασθενείς με ΣΣκ χρειάζονται λεπτομερή διερεύνηση, ενώ η θεραπευτικές προσεγγίσεις πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τις μοναδικές ανάγκες κάθε ασθενούς. Η βέλτιστη θεραπεία ενσωματώνει τις ακόλουθες αρχές: έγκαιρη και ακριβής διάγνωση, ταξινόμηση και αξιολόγηση κινδύνου βασισμένη σε κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση, πρώιμη αναγνώριση της σπλαγγχικής εμπλοκής και αξιολόγηση της βαρύτητας και της πιθανότητας επιδείνωσης, συνεχή παρακολούθηση της προόδου, της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία (14,15). Για την αποφυγή μη αναστρέψιμης οργανικής βλάβης, θεραπευτική προσέγγιση των απειλητικών για τη ζωή βλαβών πρέπει να είναι ιδιαίτερα δραστική με τακτική παρακολούθηση και κατά το δυνατόν, ταχύτερη έναρξη. Μεμονωμένες θεραπείες απλά έχουν ως σκοπό να εξομαλύνουν τα συμπτώματα της ασθένειας. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με το φαινόμενο Raynaud μπορούν να θεραπευτούν με την χρήση ουσιών που αυξάνουν την αιματική ροή στα δάχτυλα, περιλαμβάνοντας νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη κ.α. (139). Η ίνωση του δέρματος βελτιώνεται με ουσίες όπως D-πενικιλλαμίνη, (κολχικίνη, PUVA, ρελαξίνη και κυκλοσπορίνες).

Επειδή το σκληρόδερμα είναι μια αυτοάνοση ασθένεια, ένας από τους πιο σημαντικούς τρόπους θεραπείας περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοστεροειδών όπως η πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη αλλά και ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων, όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινόλη μοφετίλ (140,141).

Η αζαθειοπρίνη ανταγωνίζεται τον μεταβολισμό της πουρίνης και μπορεί να αναστείλει τη σύνθεση του DNA, RNA και πρωτεϊνών. Μπορεί επίσης να επηρεάσει τον κυτταρικό μεταβολισμό και να αναστείλει την μίτωση. Ο

μηχανισμός δράσης της είναι πιθανόν να οφείλεται στην ενσωμάτωση των αναλόγων θειοπουρίνης στη δομή του DNA, προκαλώντας τερματισμό της αλυσίδας και κυτταροτοξικότητα. Μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγεί σε μειωμένη αυτοάνοση δραστηριότητα (142,143,143).

Η μεθοτρεξάτη έχει παρόμοια δομή με το φυλλικό οξύ και δρα ως ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, δηλ. ως αντιμεταβολίτης. Συγκεκριμένα αναστέλλει την διυδροφυλλινική αναγωγή, το ένζυμο που μετατρέπει το φυλλικό οξύ στον δραστικό του μεταβολίτη, το τετραϋδροφυλλικό οξύ (συνένζυμο). Η αναστολή αυτή οδηγεί σε ελάττωση της σύνθεσης θυμιδικού οξέος, σερίνης, μεθειονίνης, αδενίνης, γουανίνης με απώτερο αποτέλεσμα την ελάττωση της σύνθεσης DNA, RNA και προοδευτικά τον θάνατο του κυττάρου. Μπορεί να καταστείλει το ανοσοποιητικό σύστημα. Ικανοποιητική απάντηση παρατηρείται σε περίπου 3-6 εβδομάδες από την έναρξη της χορήγησης (142,143,144).

Η κυκλοφωσφαμίδη ως ένας αλκυλιωτικός παράγοντας, με μηχανισμό δράσης των ενεργών μεταβολιτών της που μπορεί να περιλαμβάνει cross-linking του DNA, παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η κυτταροστατική δράση της κυκλοφωσφαμίδης (cyclophosphamide) έχει αποδειχθεί σε μια μεγάλη ποικιλία μελετών πειραματικών όγκων και κατά τη γνώμη των περισσότερων ερευνητών, βασίζεται στην επίδρασή της, επί των φάσεων G2 ή S του κυτταρικού κύκλου (145,146,147,148).

Η μυκοφαινόλη (mycophenolate mofetil) είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός και αναστρέψιμος, αναστολέας της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ινωσης και συνεπώς αναστέλλει την de novo οδό σύνθεσης του νουκλεοτιδίου της γουανωσίνης χωρίς ενσωμάτωση στο DNA. Μπορεί να έχει κυτταροστατική δράση εναντίον των λεμφοκυττάρων και να καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα (148,149).

Η ριτουξιμάμπη (rituximab) είναι χιμαιρικό αντίσωμα ποντικού/ανθρώπου το οποίο στρέφεται έναντι του αντιγόνου CD20 των B-λεμφοκυττάρων των οποίων προκαλεί λύση. Αν και αρχικά χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες

αιματολογικές κακοήθειες, η ισχυρή του ανοσοκατασταλτική δράση, οδήγησε στη χρήση του στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής σκλήρυνσης (150).

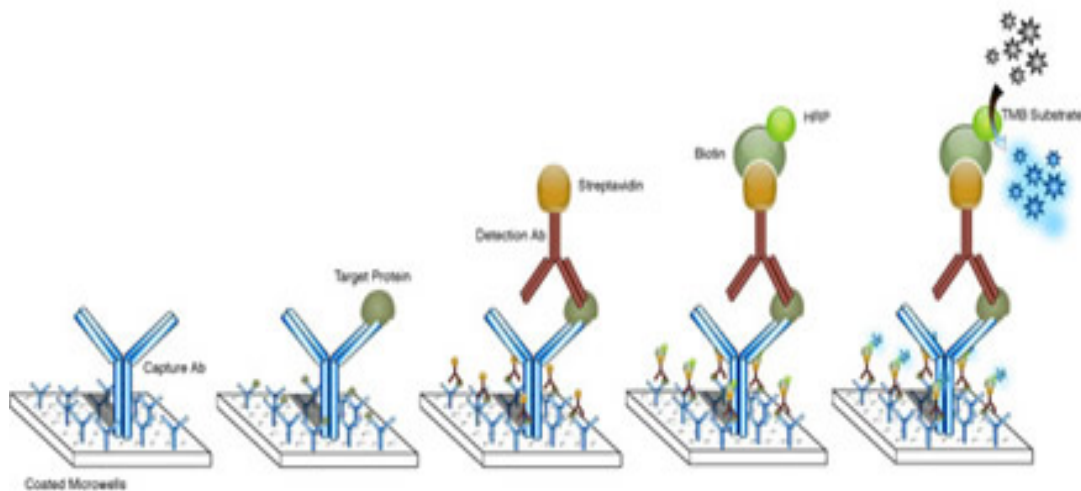
ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ELISA

Η ELISA (**Enzyme-linked immunosorbent assay**), είναι μέθοδος υψηλής ευαισθησίας, η οποία επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων, αντιγόνων, κυτταροκινών, χημικών ουσιών, ορμονών σε βιολογικά υγρά με τη χρήση ενζυμο-συζευγμένων αντισωμάτων και χρωμογόνου υποστρώματος. Τα βασικά πλεονεκτήματά της έναντι των άλλων ανοσοδοκιμασιών είναι: (α) κυρίως, η υψηλότερη ευαισθησία της και η επαναληψιμότητά της και (β) η μη χρησιμοποίηση ραδιενέργειας, όπως στις μεθόδους RIA (Radioimmunoassay). Η αρχή της μεθόδου έγκειται στην ειδική αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Η ELISA αποτελεί μία ιδιαίτερα προσαρμόσιμη τεχνική δεδομένου ότι ανάλογα με την εφαρμογή, τα αντιδραστήρια και την ευαισθησία που επιδιώκεται, η μέθοδος παρουσιάζει πολλαπλές παραλλαγές, όπως η έμμεση ELISA, η ELISA τύπου Sandwich, η ανταγωνιστική ELISA, η άμεση και η έμμεση κυτταρική ELISA. Σε όλες τις παραλλαγές της μεθόδου, τα βασικά στοιχεία που τη χαρακτηρίζουν είναι: (1) η πρόσδεση και ακινητοποίηση αντιγόνου ή αντισώματος σε στερεή επιφάνεια (Ανοσοπροσρόφηση, ImmunoSorbent), (2) η χρήση ενζυμο-συζευγμένου (Enzyme-Linked) αντισώματος και (3) η χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων, τα οποία μετά από αντίδραση με το ένζυμο παράγουν διαλυτό έγχρωμο προϊόν (χρώμα ή φθορισμό) επιτρέποντας την ποσοτικοποίηση της αλληλεπίδρασης αντιγόνου-αντισώματος (151,152,153).

Η διαδικασία ανίχνευσης και αξιολόγησης της παρουσίας ενός αντιγόνου στο εκάστοτε δείγμα είναι η εξής:

Σε πρώτο στάδιο, το δείγμα με έναν άγνωστο αριθμό αντιγόνων ακινητοποιείται πάνω σε μία στερεή βάση/πλάκα. Έπειτα προστίθεται το κατάλληλο αντίσωμα ανίχνευσης για το είδος των αντιγόνων του δείγματος σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα. Το αντίσωμα ανίχνευσης μπορεί να είναι

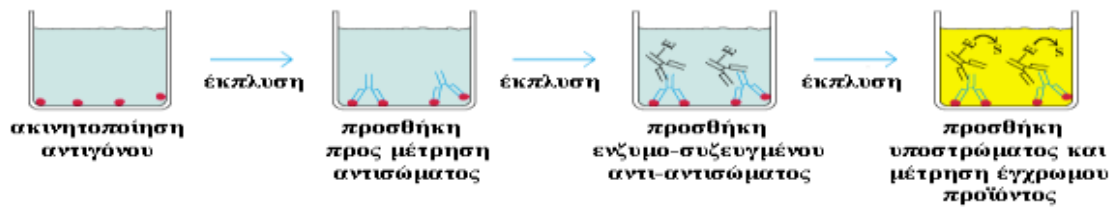
ομοιοπολικώς συνδεδεμένο με ένα ένζυμο ή μπορεί να ανιχνευθεί με τη σειρά του από ένα δευτερεύον αντίσωμα συνδεδεμένο με ένα ένζυμο με βιοσύζευξη. Ανάμεσα σε κάθε στάδιο, η πλάκα πλένεται με ένα ήπιο διάλυμα απορρυπαντικού ώστε να απομακρυνθούν τυχούσες πρωτεΐνες ή αντισώματα που δεν δεσμεύτηκαν. Μετά το τελικό στάδιο πλύσης, προστίθεται στην πλάκα ένα ενζυματικό υπόστρωμα για να παράγει ένα ορατό σήμα, το οποίο υποδεικνύει την ποσότητα του αντιγόνου στο δείγμα. Το σήμα αυτό είναι συνήθως η αλλαγή χρώματος του υποστρώματος (Εικόνα 4)(152,153,154).



Εικόνα 4: Αναπαράσταση της μεθόδου (<http://www.elisa-antibody.com/ELISA-Introduction/ELISA-Principle>)

Κατά την παραλλαγή της έμμεσης ELISA όπως φαίνεται και στην παρακάτω Εικόνα 5, ακινητοποιείται το αντιγόνο στη στερεά επιφάνεια και ακολουθεί η επώαση με το εξεταζόμενο βιολογικό υγρό. Η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων στο εξεταζόμενο δείγμα ανιχνεύεται με τη χρήση της αντιαντισώματος συζευγμένου με ένζυμο. Η ποσότητα του ενζύμου που θα προσκολληθεί στο πρωτεϊνικό σύμπλοκο «αντιγόνο-αντίσωμα-ενζυμοσυζευγμένο αντι-αντίσωμα» είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του υπό εξέταση αντισώματος στο βιολογικό υγρό. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν τίτλος αντισώματος. Η παραλλαγή αυτή εφαρμόζεται για: (α) ανίχνευση αντισωμάτων έναντι λοιμογόνων παραγόντων, της ο ιός HIV, (β) προσδιορισμό τίτλου αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό ή ανοσοποίηση

ζώνων, (γ) ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, (δ) ανίχνευση αντισωμάτων έναντι αλλεργιογόνων και (ε) ανίχνευση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων, της στην περίπτωση της λεισμανίασης (151,152,153,154).



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση Έμμεσης ELISA (από R.A. Goldsby, T.J. Kindt, B.A. Osborne, J. Kubly, Immunology).

Ως βιοχημική δοκιμή τρυβλίου (plate-based biochemical assay) εννοείται μια τυπική δοκιμή-πείραμα (assay) στη βάση ενός τρυβλίου (plate), συνήθως 96 βοθρίων (πηγαδιών-wells), στο οποίο κάθε βοθρίο περιέχει ένα δείγμα (υγρό διάλυμα/μίγμα), του οποίου τη βιοχημική σύσταση θέλουμε να αναλύσουμε. Η ονομασία ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), συνοψίζει μόνο την αρχική μορφή της τεχνικής. Πρακτικώς δεν αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη τεχνική, καθώς υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία τεχνικών που χαρακτηρίζονται με αυτό το όνομα, αλλά στην ιδέα που βασίζονται όλες αυτές οι τεχνικές (151,152,153,154).

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΣΩ ΩΤΟΣ (AUTOIMMUNE INNER EAR DISEASE AIED) Ή ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΣΩ ΩΤΟΣ (IMMUNE-MEDIATED INNER EAR DISEASE IMIED) ΚΑΙ ΚΟΧΛΙΝΗ

Η κλινική οντότητα της αυτοάνοσης νόσου του έσω ωτός (AIED), περιγράφηκε αρχικά το 1979 από τον McCabe σε μια σειρά 18 ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση στεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης, ενώ στην western blot ανιχνεύεται η ανοσοσφαιρίνη για μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 68 kDa (3,42,43). Η νόσος χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη, ασύμμετρη και προοδευτικά επιδεινούμενη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα με υποξεία έναρξη.(3,155) Επίσης συνοδεύεται από αιθουσαία συμπτώματα, αίσθημα

πληρότητας του ωτός και εμβοές, ενώ μπορεί να σχετίζεται με άλλο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα σε ποσοστό 15-30% των περιπτώσεων (156,157). Είναι ο μόνος τύπος νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας που κλινικά, βελτιώνεται άμεσα μετά από χορήγηση φαρμακευτικής αγωγή (158), όπως τα κορτικοστεροειδή, τα οποία είναι αποτελεσματικά χωρίς υποτροπή των συμπτωμάτων στο 70% των περιπτώσεων(159). Ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της νόσου, τη διαχωρίζουν από άλλα σύνδρομα και/ή δυσλειτουργίες του έσω ωτός. Καταρχήν ο τρόπος εκδήλωσης είναι υποξύς αλλά αρκετά ταχύς, ώστε η φλεγμονώδης διεργασία του έσω ωτός, μετά από τρεις μήνες να προκαλέσει μη αντιστρεπτή κοχλιακή βλάβη. Για το λόγω αυτό καθυστέρηση της θεραπείας, μεγαλύτερη των τριών μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη και σοβαρή απώλεια της ακοής (160), απαιτώντας τη χρήση ακουστικών βαρηκοΐας ή κοχλιακή εμφύτευση σε ορισμένες περιπτώσεις (158). Αν και τυπικά η προσβολή είναι αμφοτερόπλευρη, στα αρχικά στάδια η βαρηκοΐα μπορεί να είναι ασύμμετρη και ασύγχρονη, με μεσολαβούμενο διάστημα από εβδομάδες έως μήνες. Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να παρατηρηθεί διακύμανση της ακοής σε διάστημα μηνών, ενώ σε άλλες, η προσβολή να είναι οξεία και εντόνου βαθμού, στα όρια πρακτικής κώφωσης ($\geq 90\text{dB HL}$). Προσβάλλει κυρίως γυναίκες, μέσης ηλικίας στο 66% των περιπτώσεων (161), αν και έχει περιγραφεί και σε παιδιά. Η ακριβής διάγνωση έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς η θεραπεία μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στα διαφορετικά νοσήματα. Στον Πίνακα 12 που ακολουθεί, συνοψίζεται η διαφορική διάγνωση της AIED.

Τρόπος εκδήλωσης (Χρονικά)	Νόσημα	Αιθουσαία συμπτώματα	Χαρακτηριστικά διαφοροποίησης
Αργά προοδευτικά εξελισσόμενη (>3 μήνες- χρόνια)	Σύνδρομο Meniere Πρεσβυακουσία Τριτογενής σύφιλη Ακουστικό νευρίωμα	Ναι Όχι Ενίοτε Ενίοτε	Επεισόδια ίλιγγου, μονόπλευρης βαρηκοΐας, εμβοών με αίσθημα πληρότητας ωτός Συμμετρική βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων FTA-ABS, RPR Μονόπλευρη βαρηκοΐα, εμβοές, βλάβη με πρόσληψη στην MRI
Ενδιάμεση (ημέρες-3 μήνες)	AIED <ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθής • Δευτεροπαθής (αγγειίτιδες, διαταραχές συνδετικού ιστού) Ωτοτοξικά φαρμάκων	Ενίοτε	Βλέπε κείμενο Σημεία και συμπτώματα συστηματικού φλεγμονώδους νοσήματος
Οξεία (ώρες- ημέρες)	Νόσος Lyme	Ναι	Χρόνια διαταραχή ισορροπίας, σημεία αμφοτερόπλευρης αιθουσαίας υπολειπουγίας (πχ ταλαντώσιμα)
	Τριτογενής σύφιλη	Ενίοτε	Κίνδυνος έκθεσης, αιματολογικές εξετάσεις Borrelia burgdorferi
	Ακουστικό νευρίωμα	Ενίοτε	FTA-ABS, RPR
	Ακουστικό τραύμα	Ενίοτε	Μονόπλευρη βαρηκοΐα, εμβοές, βλάβη με πρόσληψη στην MRI
	Βαρότραυμα	Όχι	Ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε δυνατό θόρυβο
	Περιλεμφικό συρίγγιο	Ενίοτε	Ιστορικό πρόσφατης κατάδυσης, αλλαγή ατμοσφαιρικής πίεσης
	Λαβυρινθίτιδα	Ναι	Ισχυρή δοκιμασία Valsalva, κάκωση κεφαλής. Απαιτείται χειρουργική επιδιόρθωση
	Δευτερογενής σύφιλη	Ναι	Έντονος ίλιγγος και/ή απώλεια ακοής
	Ακουστικό νευρίωμα	Ενίοτε	FTA-ABS, RPR Μονόπλευρη βαρηκοΐα, εμβοές, βλάβη με πρόσληψη στην MRI

Πίνακας 12. Διαφορική διάγνωση Αυτοάνοσης νόσου του έσω ωτός

Η πρόγνωση και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες στην ακοή των ασθενών, εξαρτάται από της πρώιμη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία. Για το λόγω αυτό, προέβλεπε επιτακτική η ανάγκη προσδιορισμού ενός ειδικού εργαστηριακού δείκτη φλεγμονής του έσω ωτός. Αυτό το χαρακτηριστικό διαχωρίζει την κλινική οντότητα της αυτοάνοσης πάθησης από τα άλλα νοσήματα, εντούτοις είναι πολύ περιορισμένες οι γνώσεις μας γύρω από τους ακριβείς μηχανισμούς, καθώς και τους πιθανούς αντιγονικούς στόχους του ανοσιακού συστήματος. Ενώ ο ορός των ασθενών με AIED περιέχει αντισώματα ανιχνεύσιμα, μέσω ανοσολογικής χρώσης ιστών ανθρώπινου έσω ωτός (162,163,164), τα ειδικά αντιγόνα στόχος αυτών των αντισωμάτων δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί. Ο ορός των ασθενών με ταχέως προοδευτικά εξελισσόμενη αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα, μπορεί να περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με ποικίλα ανθρώπινα και ζωικά αντιγόνων του έσω ωτός (165). Η Heat shock protein 70 (HSP70), μια αντιγονική πρωτεΐνη μοριακού βάρους 68-kD, είχε προταθεί σαν ένας πιθανός αντιγονικός στόχος (166,167,168), ενώ οι Moscicki et al. παρατήρησαν, στατιστικά σημαντικό, υψηλότερο επιπολασμό αυξημένων συγκεντρώσεων αυτών των αντισωμάτων, στον ορό των ασθενών με αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα αντίληψης, ταχέως και προοδευτικά εξελισσόμενη σε διάστημα μικρότερο των τριών μηνών.(169). Επιπρόσθετα στους οροθετικούς ασθενείς παρατήρησαν καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σε σχέση με τους οροαρνητικούς, ενώ η ειδικότητα των αντισωμάτων για αντιγόνα ειδικά για τον κοχλία, ήταν χαμηλότερη (169). Η ιδιότητα της αντιγονικής πρωτεΐνης 68-kD να αποτελεί στόχο, ειδικό για παθολογίες του έσω ωτός, αμφισβητήθηκε τα τελευταία χρόνια στο φώς ενδείξεων έκφρασής της σε ποικιλία διαφόρων ιστών, εκτός του έσω ωτός, καθώς και λόγω αποτυχίας στοχοποίησής της σε πειραματικά μοντέλα ανοσοποιημένων ποντικών (170). Το Κολλαγόνο II επίσης προτάθηκε σαν πιθανός αντιγονικός στόχος στην AIED (171). Όμως η μη ειδική και εκτεταμένη έκφραση του Κολλαγόνου II σε πολυάριθμα όργανα, καθιστά αδύνατη την υποψηφιότητά του ως αντιγονικό στόχο του έσω ωτός σε ασθενείς με πρωτοπαθή AIED που δεν έχουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους διαταραχής. Τα περισσότερα άλλα γνωστά αυτοάνοσα νοσήματα, είναι συνδεδεμένα παθοφυσιολογικά με αναγνώριση και

στοχοποίηση πρωτεϊνών υψηλής διαφοροποίησης (172). Για παράδειγμα, προφλεγμονώδης T λεμφοκυτταρική απάντηση σε μυελινική, πρωτεολιπιδιακή πρωτεΐνη, σε βασική πρωτεΐνη μυελίνης και μυελινική ολιγοδενδριτική γλυκοπρωτεΐνη είναι ευρέως σχετιζόμενη με την πολλαπλή σκλήρυνση (173), ενώ υψηλή τίτλοι αντισωμάτων στον ορό εναντίων των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης είναι ευρέως σχετιζόμενοι με την Myasthenia Gravis(174). Γι' αυτό το λόγο είναι απολύτως λογικό να θεωρηθεί ως πιθανός στόχος της αυτοάνοσης ανοσιακής απάντησης στην AIED, μια πρωτεΐνη υψηλής διαφοροποίησης του έσω ωτός. Προεξέχων υποψήφιο πρωτεϊνικό στόχο αποτελεί η κοχλίνη, καθώς είναι η πρωτεΐνη με την υψηλότερη συγκέντρωση στους ιστούς του έσω ωτός. Επιπρόσθετα η έκφρασή της είναι ουσιαστικά περιορισμένη στον κοχλία και τον αιθουσαίο λαβύρινθο(175,176). Η κοχλίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο COCH που έχει χαρτογραφηθεί στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 14q12-q13 (177). Μεταλλάξεις του γονιδίου προκαλούν το DFNA9, μια αυτοσωμική επικρατή μη-συνδρομική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα με αιθουσαία παθολογία (175,176,177,178,179,180,181,182,183). Η κοχλίνη αποτελεί απαραίτητο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας του έσω αυτιού και η παρουσία της περιορίζεται στις ινοκυτταρικές περιοχές της ελικοειδούς στεφάνης και του ελικοειδούς συνδέσμου. Σε αυτές τις περιοχές του έσω ωτός, ανευρίσκονται και οι ιστολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με μεταλλάξεις COCH. (175,176). Οι Moo-Jin Baek et al. το 2014 έδειξαν αυξημένη αυτοαντιδραστικότητα εναντίον της κοχλίνης στους ασθενείς με AIED. Πιο συγκεκριμένα παρατήρησαν ειδικά για κοχλίνη CD4⁺ και CD8⁺ T λεμφοκύτταρα ικανά να παράγουν INF-γ, καθώς και αυξημένους τίτλους αντισωμάτων εναντίων της κοχλίνης στον ορό αυτών των ασθενών(177,184,185). Αντίστοιχες παρατηρήσεις για τους τίτλους αντισωμάτων υπήρχαν και από παλαιότερες μελέτες (184).

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος, (πρεδνιζολόνη 1mg/Kg ημερησίως), αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής της AIED(161). Επί κλινικών ενδείξεων βελτίωσης των αιθουσοκοχλιακών συμπτωμάτων, η χορήγηση συνεχίζεται έως τη συμπλήρωση μηνός και ακολούθως για ακόμα δύο μήνες

με σταδιακή μείωση της δόσης (tapering), ώστε στο τέλος του πρώτου μήνα η δόση να είναι 20mg ημερησίως και ακολούθως έως την πλήρη διακοπή στο τέλος του δεύτερου μήνα. Σε ασθενείς με πολυοργανική προσβολή (πχ πνευμονική ή νεφρική), έχει χρησιμοποιηθεί αρχικά και χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών ενδοφλεβίως. Στις περιπτώσεις επιδείνωσης ή χωρίς σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τις πρώτες δύο εβδομάδες, μπορεί να προστεθεί κυκλοφωσφαμίδη (2mg/Kg ημερησίως) στη θεραπεία.(161)

Η αυτοάνοση νόσος του έσω ωτός είναι από τα λίγα αίτια νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας όπου η πρόοδος των συμπτωμάτων μπορεί να σταματήσει ή και να αναστραφεί με την κατάλληλη αγωγή. Οι ασθενείς συχνά ανταποκρίνονται θετικά σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, αλλά δεν είναι σπάνιο η απώλεια της ακοής να επανεμφανίζεται με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της αγωγής (161). Λόγω των ανεπιθύμητων επιπτώσεων σε παρατεταμένη χορήγησή τους, δοκιμάστηκαν και διαφορετικές αγωγές, με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, Μεταξύ αυτών η μεθοτρεξάτη, αποδείχτηκε αποτελεσματική σε τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ άλλες δοκιμές με ανοσοκατασταλτικά εγκαταλείφθηκαν λόγω της αυξημένης τοξικότητάς τους (186,187,188,189). Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, δοκιμάστηκαν διάφοροι βιολογικοί παράγοντες, καθώς η χρήση τους σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική και πολύ καλά ανεκτή (190,191,192). Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι βιολογικοί παράγοντες είναι οι αναστολείς του TNF, που είναι μία προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από πολλά κύτταρα, μεταξύ των οποίων τα μακροφάγα, προάγοντας περαιτέρω την φλεγμονή (193). Εκφράζεται από διάφορες δομές του έσω ωτός κατά τα πρώιμα στάδια της φλεγμονώδους απάντησης (194). Εκκρίνεται από μακροφάγα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα T και B αλλά και ινοβλάστες του σπειροειδούς συνδέσμου. Ενεργοποιεί την έκφραση της επαγόμενης συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS/NOS II) στον κοχλία ινδικών χοιριδίων, με πιθανή νευτο-ωτοτοξική επίδραση στο έσω αυτί (195). Οι Oishi et al. στο ζωικό πειραματικό τους μοντέλο, επίσης παρατήρησαν συσχέτιση του TNFα με απώλεια της ακοής σε υψηλές

συχνότητες (196). Ένας αναστολέας του TNFα, το etanercept, αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό, σε σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή, σε ζωικό πειραματικό μοντέλο αυτοάνοσης λαβυρινθίτιδας (197,198). Επιπρόσθετα, τα ποσοστά βελτίωσης και σταθεροποίησης της ακοής που επιτεύχθηκαν με τη χρήση βιολογικών παραγόντων σε αρκετές μελέτες, όταν η θεραπεία με κορτικοστεροειδή είχε αποτύχει, ενθάρρυναν περαιτέρω την χρήση τους. Οι Matteson et al. (200) χορήγησαν θεραπεία για 24 εβδομάδες, ενώ οι Rahman et al. (201) για 6-12 μήνες. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη των Cohen et. al (199) παρουσίασε χειρότερα αποτελέσματα, εγείροντας πολλά ερωτήματα, όμως σε αυτή τη μελέτη, θεραπεία χορηγήθηκε μόνο για 8 εβδομάδες και η ανταπόκριση, αναλύθηκε για στατιστική σημαντικότητα, μόνο στο τέλος αυτού του διαστήματος. Οι Van Wijk et al. (202) απέδωσαν τα αποτελέσματα των Cohen et al. στο γεγονός πως η νόσος στους ασθενείς τους βρισκόταν σε φάση αναστολής, ενώ στη δική τους μελέτη όλοι οι ασθενείς είχαν θετική ανταπόκριση σε πρόσφατη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Επιπρόσθετα αυτή η μελέτη, έθεσε τις βάσεις για δοκιμές με ενδοτυμπανική χορήγηση βιολογικών παραγόντων, όπως το infliximab. Οι Liu et al. (203) επίσης δεν παρατήρησαν καμία βελτίωση, αλλά θα πρέπει να επισημανθεί πως κανένας από τους ασθενείς τους δεν ανταποκρίθηκε στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, μεθοτρεξάτης ή κυκλοφωσφαμίδης πριν την χορήγηση του infliximab. Το rituximab είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδεόμενο στον CD20 μόριο των Β-λεμφοκυττάρων, μειώνει τον αριθμό τους. Το 2013 οι Matsuoka et al. (204) σε μια αναδρομική μελέτη 45 ασθενών με AIED κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χορήγηση adalimumab ή rituximab, μπορεί να μειώσει κλινικά συμπτώματα όπως οι εμβοές, ο ίλιγγος και το αίσθημα πληρότητας του ωτός, αλλά δεν βελτιώνει την απώλεια της ακοής (204). Τέλος το 2011 σε μια πιλοτική μελέτη παρατήρησαν πως η χορήγηση rituximab σε ασθενείς με AIED δεν βελτίωσε την ακοή τους (205). Τα υψηλότερα λοιπόν ποσοστά απόκρισης, στις περιπτώσεις παρατεταμένης αγωγής, καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της, αλλά περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τον καθορισμό κοινώς αποδεκτού αναστολέα TNFα, στη θεραπεία της AIED.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να μελετηθεί η συχνότητα κοχλιακών διαταραχών/νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας σε ασθενείς με διαγνωσμένη αυτοάνοση νόσο. Η μελέτη είναι προοπτική και περιλαμβάνει, τυχαία επιλεγμένα άτομα, με διαγνωσμένο αυτοάνοσο ρευματολογικό νόσημα, που προσέρχονταν στην προγραμματισμένη εξέτασή τους, στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Από τη μελέτη αποκλειστήκαν:

- Άτομα με βαρηκοΐα αγωγιμότητας
- Άτομα με προϋπάρχουσα νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα άλλης αιτίας ή συγγενή ανατομική ανωμαλία κεφαλής και τραχήλου
- Άτομα με διαγνωσμένη οπισθοκοχλιακή βλάβη
- Άτομα με ιστορικό ωτοχειρουργικής επέμβασης ή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης.
- Άτομα με ιστορικό χρήσης ωτοτοξικών φαρμάκων, ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας
- Άτομα με ιστορικό έκθεσης σε θόρυβο, ακουστικό τραύμα ή ωτόρροια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν ασθενείς αμφοτέρων των φύλων, ηλικίας άνω των 18 ετών και που σύμφωνα με τα κριτήρια του American College of Rheumatology πάσχουν από Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), Συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (ΣΕΛ), Σύνδρομο Sjogren (ΣΣ) ή Συστηματική σκλήρυνση-σκληρόδερμα (ΣΣΚ). Όλοι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη, ενημερώθηκαν λεπτομερώς για τους σκοπούς της μελέτης και τους ζητήθηκε να δώσουν τη συγκατάθεσή τους.

Προς το σκοπό αυτό, οι ασθενείς υποβλήθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων:

- Σε πλήρη κλινική εξέταση για ενεργότητα νόσου και καταγραφή κλινικών σημείων καθώς και πρόσφατο εργαστηριακό έλεγχο με καταγραφή της ακολουθούμενης φαρμακευτικής αγωγής.
- σε πλήρη ωτο-ρινο-λαρυγγολογική εξέταση, συμπεριλαμβανόμενης ωτομικροσκόπησης και ενδοσκόπησης.
- σε βασική ακοομετρία καθαρών τόνων (τονική ακοομετρία) των συχνοτήτων 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 και 8000Hz.
- σε ακοομετρία ακουστικής αντίστασης (τυμπανομετρία και μέτρηση του αντανακλαστικού του αναβολέα).
- Σε αιμοληψία για έλεγχο αυτοαντισωμάτων IgG με τη μέθοδο ELISA εναντίον ανθρώπινης κοχλίνης (Human Cochlin Antibody COCHAB ELISA Kit).

Για τον ακουολογικός έλεγχο, που πραγματοποιήθηκε στο ακουολογικό εργαστήριο της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες συσκευές: α. δικάναλος ακοομετρητής τύπου Amplaaid 450 β. τυμπανογράφος τύπου Amplaaid 720 και γ. θάλαμος ηχομόνωσης τύπου Amplaaid. Ο ακουολογικός έλεγχος κάθε ομάδας, επεξεργάστηκε στατιστικά προς αναζήτηση νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας και ακολούθως σύγκριση και συσχέτιση αυτής. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι συστάσεις του “American Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for Meniere’s disease” (206) όσο και η σύσταση 02/1 του “Bureau International d’ Audiophonologie (BIAP)” (207). Στην πρώτη περίπτωση υπολογίστηκε ο μέσος όρος των ουδών από τις συχνότητες 500Hz, 1000Hz, 2000Hz και 3000Hz σε κάθε αυτί ενώ στη δεύτερη περίπτωση υπολογίστηκε ο μέσος όρος των ουδών ακοής από τις συχνότητες 500Hz, 1000Hz, 2000Hz και 4000Hz σε κάθε αυτί. Η βαρηκοΐα διαβαθμίστηκε κατά BIAP σύμφωνα με την οποία μέχρι και 20 dB HL λαμβάνεται ως φυσιολογική ακοή, από 21 dB HL έως και 40 dB HL ήπια βαρηκοΐα, από 41 dB HL έως και 70 dB HL μέτρια βαρηκοΐα, από 71 dB HL έως και 90 dB HL σοβαρή βαρηκοΐα, από 91 dB HL έως και 119 dB HL πολύ σοβαρή ενώ μεγαλύτερη των 120 dB HL κώφωση.(207) Τα αποτελέσματα της

ομάδας ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά της ομάδας των υγιών ατόμων αφού προηγήθηκε εξομοίωση ηλικίας και φύλου (age and sex matched). Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS v21.0

Για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων IgG (COCH-IgG) της κοχλίνης στον ορό των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το προϊόν της εταιρείας MyBioSource Cat.No:MBS108983. Οι πλάκες ELISA αυτού είναι ειδικά επεξεργασμένες και φέρουν προσδεμένο το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της κοχλίνης σε καθένα από τα «πηγαδάκια» τους. Στην περίπτωση που δεν υπήρξε δυνατότητα άμεσης ανάλυσης των δειγμάτων, αυτά καταψύχθηκαν στους -40°C σε επιμέρους φιαλίδια των 500μl. Αναλυτικότερα η διαδικασία η οποία ακολουθήθηκε περιελάμβανε τα εξής βήματα (208):

1. Προστέθηκαν 50μl του ειδικού διαλύτη δείγματος και 50μl ορού σε καθένα από τα «πηγαδάκια» της πλάκας ELISA. Η πλάκα αναδύθηκε ήπια, καλύφτηκε προσεχτικά και επωάστηκε για μια ώρα στους 37°C .
2. Ακολούθησαν τέσσερις διαδοχικές πλύσεις της πλάκας με 300 μl ρυθμιστικού καθαριστικού, προστέθηκαν 100μl του ειδικού «συζεύκτη», αναδύθηκε ήπια, καλύφθηκαν προσεχτικά και επωάστηκε για μία ώρα στους 37°C .
3. Επαναλήφθηκαν τέσσερις ακόμα πλύσεις με 300 μl ρυθμιστικού καθαριστικού και προστέθηκαν 50 μl του υποστρώματος A και 50 μl του υποστρώματος B. Ακολούθησε επώαση για 15 λεπτά στους 37°C στο σκοτάδι.
4. Τέλος, προστέθηκαν 50μl από το διάλυμα τερματισμού, προκειμένου να τερματιστεί η αντίδραση και να γίνει άμεση μέτρηση της απορρόφησης. Η μέτρηση της οπτικής απορρόφησης έγινε στο φωτόμετρο SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR PR2100.

Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι σε κάθε περίπτωση έγινε χρήση των κατάλληλων πρότυπων διαλυμάτων προκειμένου να δημιουργηθεί η πρότυπη καμπύλη. Οι μετρήσεις μας για κάθε δείγμα πραγματοποιήθηκαν εις διπλούν

και συνοδεύονταν πάντα από μετρήσεις διαλυμάτων ποιοτικού ελέγχου παρεχόμενων από τον κατασκευαστή, καθώς και από μετρήσεις «τυφλού» δείγματος.

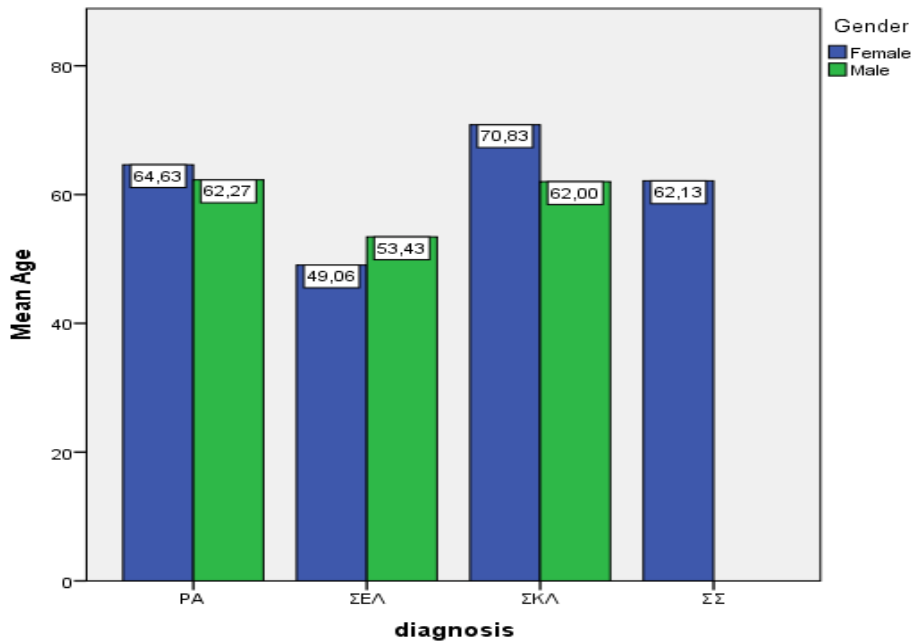
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στη μελέτη συνολικά συμπεριλήφθηκαν 133 ασθενείς:

- 60 ασθενείς με PA εκ των οποίων 49 γυναίκες με μέση ηλικία $64,63 \pm 10,49$ έτη και 11 άντρες με μέση ηλικία $62,27 \pm 18,61$ έτη. Να σημειωθεί πως σε αυτούς τους ασθενείς συμπεριλήφθηκαν και 4 ασθενείς με PA και δευτεροπαθές Σύνδρομο Sjogren.
- Με ΣΕΛ 41 ασθενείς εκ των οποίων 34 γυναίκες με μέση ηλικία $49,06 \pm 15,52$ έτη και 7 άντρες με μέση ηλικία $53,43 \pm 10,34$ έτη.
- Με Σύνδρομο Sjogren 24 ασθενείς εκ των οποίων όλες γυναίκες με μέση ηλικία $62,13 \pm 12,18$ έτη.
- Τέλος 8 ασθενείς είχαν ΣΣκ εκ των οποίων 6 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας $70,83 \pm 7,88$ έτη και 2 άντρες με μέσο όρο ηλικίας $62,00 \pm 12,73$ έτη (Πίνακας 12 και Διάγραμμα 1).

				Age		
				Mean	Standard Deviation	Valid N
Diagnosis	PA	Gender	Female	64,63	10,49	49
			Male	62,27	18,61	11
	ΣΕΛ	Gender	Female	49,06	15,52	34
			Male	53,43	10,34	7
	ΣΚΛ	Gender	Female	70,83	7,88	6
			Male	62,00	12,73	2
	ΣΣ	Gender	Female	62,13	12,18	24
			Male	.	.	0

Πίνακας 12

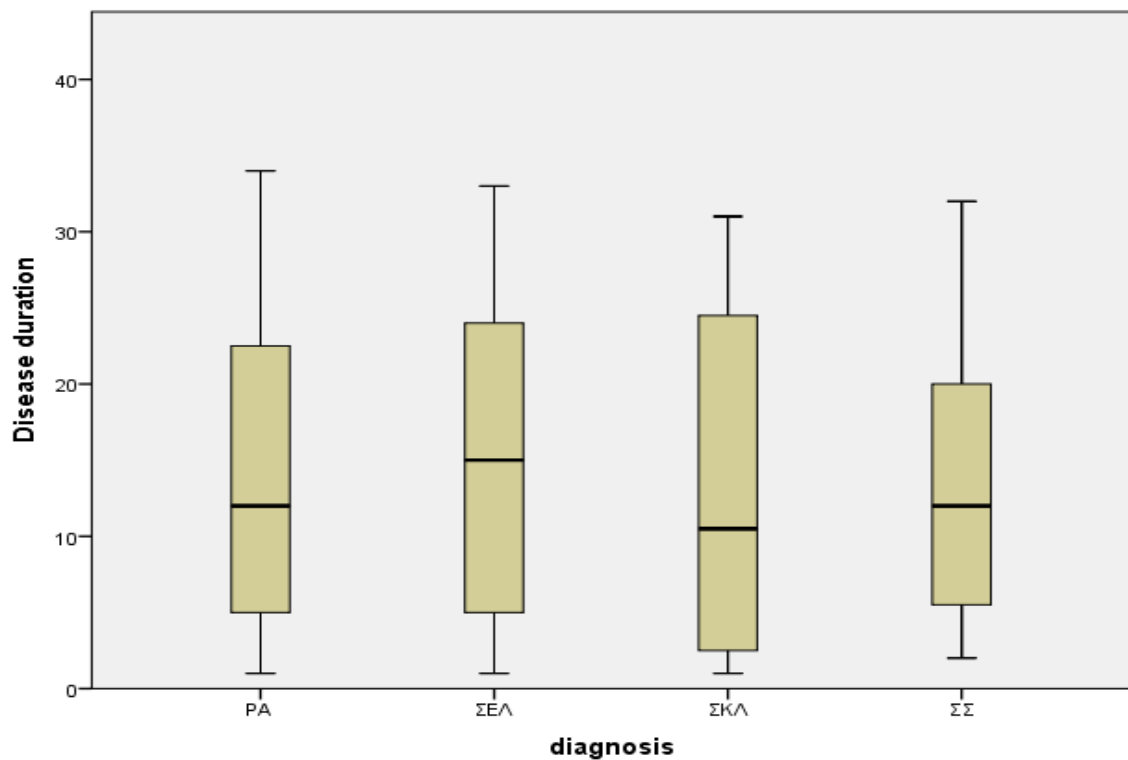


Διάγραμμα 1

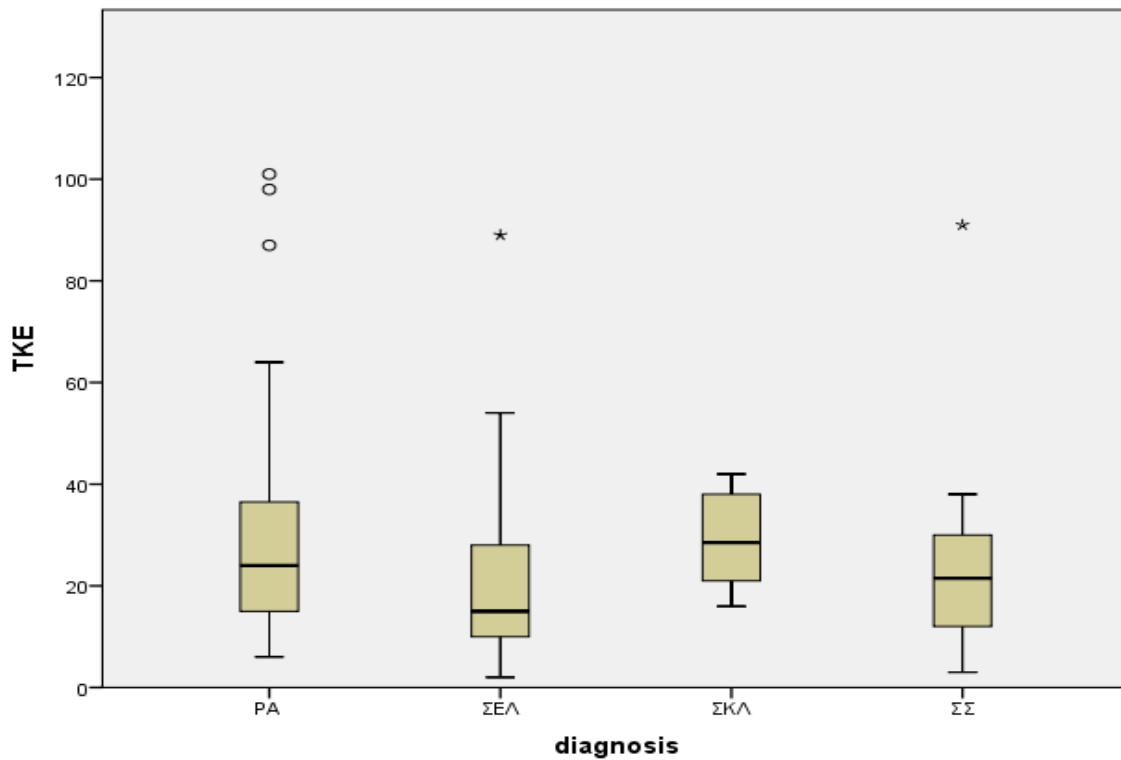
61.4% των ασθενών περιέγραφε επεισόδια ιλίγγου, 41% υπερακουσία, 39% μείωση της ακοής, 38% εμβοές, 37.9% κεφαλαλγία και 2,1% αίσθημα πληρότητας του ωτός με φυσιολογική ωτοσκόπηση. Η μέση τιμή της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) ήταν 30,05 για τους ασθενείς με PA, 20,71 για τους ασθενείς με ΣΕΛ, 29,13 για τους ασθενείς με ΣΣκ και 23,13 για τους ασθενείς με ΣΣ. Κατά αντιστοιχία, η μέση τιμή της διάρκειας νόσου σε έτη ήταν 13,53 15,32 13,38 και 13,63. Στον πίνακα 13 που ακολουθεί φαίνεται συνολικά ανά νόσημα η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, το πλήθος, η ελάχιστη τιμή, η μέγιστη τιμή και το κάτω και άνω άκρο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και τη διάρκεια της νόσου σε έτη ανά νόσημα..

Descriptives							
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
TKE	PA	60	30,05	21,699	2,801	24,44	35,66
	ΣΕΛ	41	20,71	16,208	2,531	15,59	25,82
	ΣΚΛ	8	29,13	9,891	3,497	20,86	37,39
	ΣΣ	24	23,13	17,826	3,639	15,60	30,65
	Total	133	25,86	19,206	1,665	22,57	29,16
Disease duration	PA	60	13,53	9,719	1,255	11,02	16,04
	ΣΕΛ	41	15,32	10,152	1,586	12,11	18,52
	ΣΚΛ	8	13,38	12,177	4,305	3,20	23,55
	ΣΣ	24	13,63	9,677	1,975	9,54	17,71
	Total	133	14,09	9,915	,860	12,39	15,79

Πίνακας 13

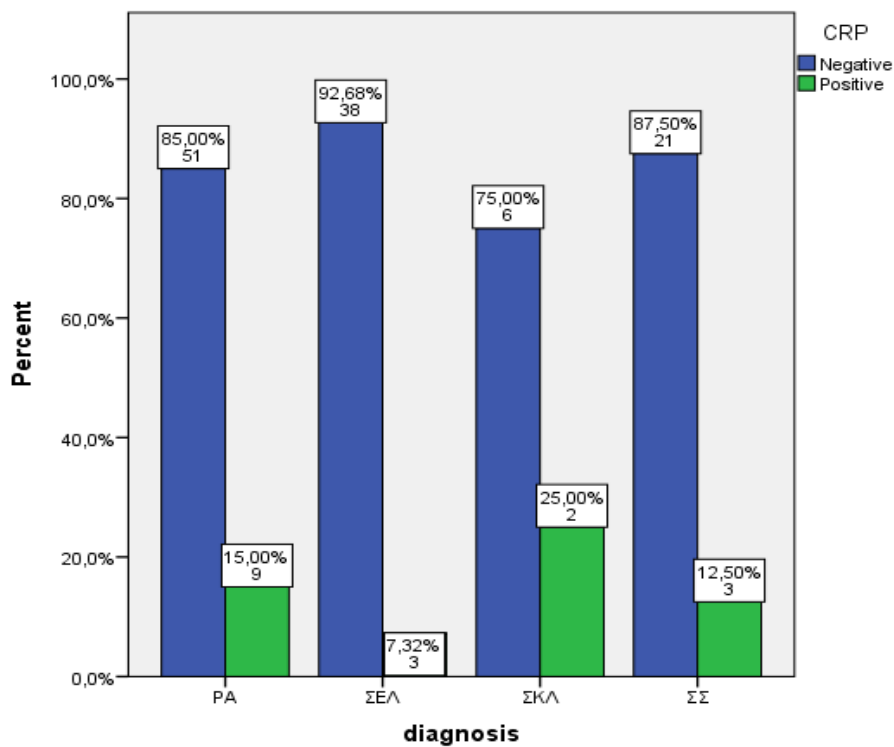


Διάγραμμα 2α



Διάγραμμα 2β

Η CRP ήταν θετική (>5) σε 9 (15%) ασθενείς με PA, σε 3(7,32%) ασθενείς με ΣΕΛ, σε 2 (25%) ασθενείς με ΣΚΛ και σε 3(12,5%) ασθενείς με ΣΣ (Διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3

Στην ακοομετρία ακουστικής αντίστασης, κατά την τυμπανομετρία καταγράφηκαν 125 τυμπανογράμματα τύπου A αμφοτερόπλευρα και 8 τυμπανογράμματα τύπου C₁ αμφοτερόπλευρα.

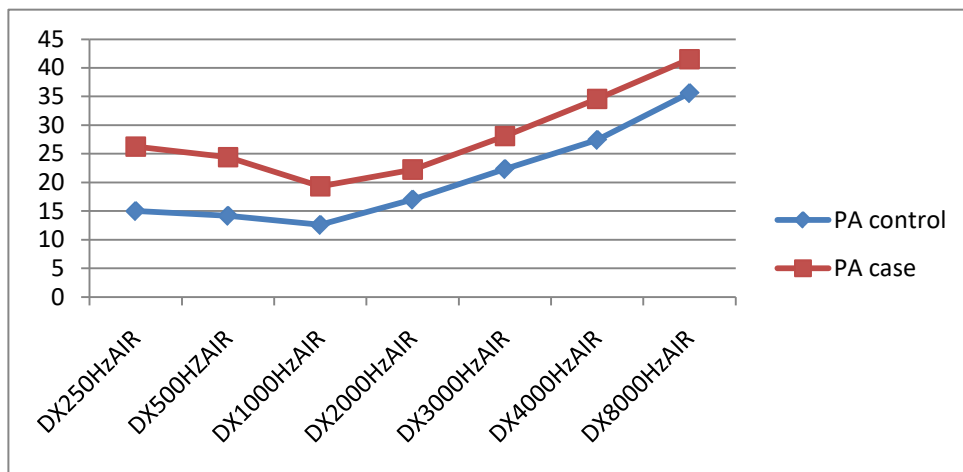
Σε 13 ασθενείς δεν εκλύονταν το αντανακλαστικό του μυός του αναβολέα, ενώ σε αυτούς όπου εκλύονταν, η δοκιμασία Metz, ένδειξη κοχλιακής βλάβης, ήταν θετική (≤ 55 dB) σε 22 (36,66%) ασθενείς με PA, σε 9 (21,95%) ασθενείς με ΣΕΛ, σε 6 (25%) ασθενείς με ΣΣ και σε 4 (50%) ασθενείς με ΣΚΛ.

Κατά την ELISA ανίχνευσης IgG έναντι της ανθρώπινης κοχλίνης in vitro, δύο δείγματα ήταν ελαφρώς θετικά. Πιο συγκεκριμένα το ένα δείγμα ήταν ασθενή με PA και δευτεροπαθές ΣΣ, μέσο όρο ουδού ακοής 51,85 dB HL και συγκέντρωση IgG κοχλίνης 0.28 ngr/ml. Το δεύτερο δείγμα ήταν ασθενή με PA, μέσο όρο ουδού ακοής 42,5 dB HL και συγκέντρωση IgG κοχλίνης 0.29 ngr/ml.

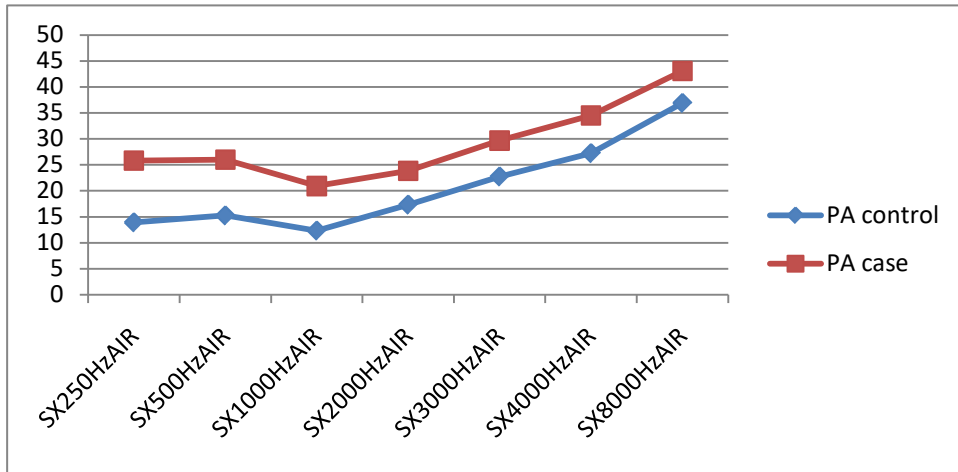
Στον πίνακα 14 που ακολουθεί, υπολογίστηκαν οι μέση όροι των ουδών αέρινης αγωγιμότητας ανά συχνότητα και νόσημα για το κάθε αυτί ξεχωριστά και απεικονίστηκαν γραφικά, καταδεικνύοντας σαφής διαφορά από το υγιές δείγμα ελέγχου (Διάγραμμα 4α,4β,4γ,4δ,4ε,4στ,4ζ,4η). Στην PA 40 (66,67%) από τους 60 ασθενείς κατέγραψαν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αναλυτικότερα 10 ασθενείς ήπια μονόπλευρη βαρηκοΐα και 30 αμφοτερόπλευρη, εκ των οποίων 18 ήπια και 12 μέτρια. Στο ΣΕΛ 13 (31,71%) από τους 41 ασθενείς κατέγραψαν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αναλυτικότερα 6 ασθενείς ήπια μονόπλευρη βαρηκοΐα και 7 αμφοτερόπλευρη, εκ των οποίων 5 ήπια και 2 μέτρια. Στη ΣΣκ 6 (75%) από τους 8 ασθενείς κατέγραψαν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αναλυτικότερα 3 ασθενείς ήπια μονόπλευρη βαρηκοΐα και 3 αμφοτερόπλευρη, εκ των οποίων 2 ήπια και 1 μέτρια. Στο ΣΣ 13 (54,17%) από τους 24 ασθενείς κατέγραψαν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αναλυτικότερα 2 ασθενείς ήπια μονόπλευρη βαρηκοΐα και 11 αμφοτερόπλευρη, εκ των οποίων όλοι ήπια. Σε 6 περιπτώσεις όπου η ασυμμετρία υπερέβη τα 10 dB HL σε τουλάχιστον μία συχνότητα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία έσω ακουστικών πόρων με γαδολίνιο (MRI IAC) προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη οπισθοκοχλιακής βλάβης.

	Diagnosis							
	PA		ΣΕΛ		ΣΚΛ		ΣΣ	
	Status		Status		Status		Status	
	control	Case	control	Case	Control	Case	Control	Case
	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
DX250HzAIR	15,00	26,25	15,37	22,20	20,00	28,13	17,50	26,46
DX500HzAIR	14,17	24,42	14,51	20,98	17,50	25,63	15,42	25,00
DX1000HzAIR	12,58	19,33	10,85	15,24	11,88	16,88	11,25	16,46
DX2000HzAIR	17,00	22,25	11,10	15,61	20,00	19,38	12,29	19,17
DX3000HzAIR	22,33	28,08	13,29	18,05	23,75	21,88	17,29	23,13
DX4000HzAIR	27,42	34,58	17,44	20,73	30,63	31,88	23,54	29,79
DX8000HzAIR	35,58	41,50	20,61	22,44	36,25	51,88	29,38	38,96
SX250HzAIR	13,92	25,83	15,73	21,71	20,00	26,25	16,25	27,50
SX500HzAIR	15,25	26,00	15,37	21,83	18,75	25,00	17,71	26,46
SX1000HzAIR	12,33	20,92	12,20	15,85	15,00	19,38	12,50	18,13
SX2000HzAIR	17,33	23,83	12,07	15,24	16,25	21,88	14,38	21,04
SX3000HzAIR	22,75	29,67	14,51	18,78	23,75	31,88	18,75	25,63
SX4000HzAIR	27,25	34,50	16,83	20,73	30,00	38,75	23,96	27,71
SX8000HzAIR	36,92	43,08	22,68	25,00	36,88	51,88	32,92	40,21

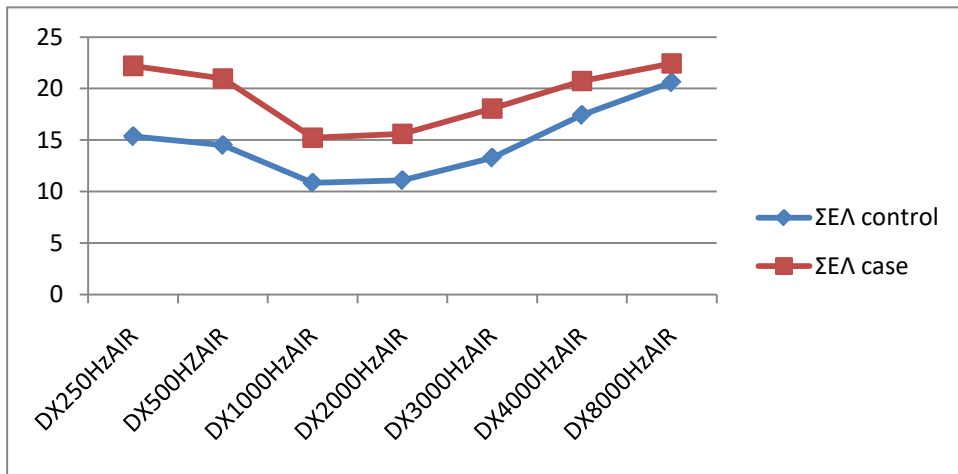
Πίνακας 14



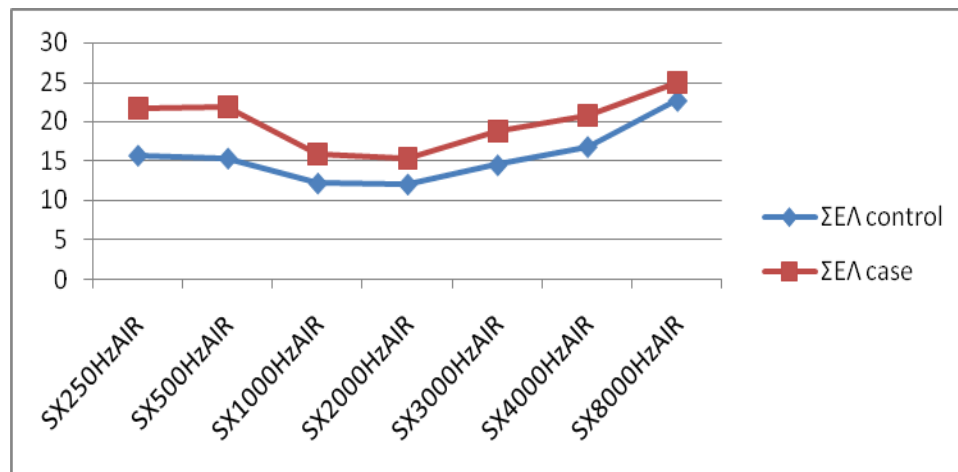
Διάγραμμα 4α



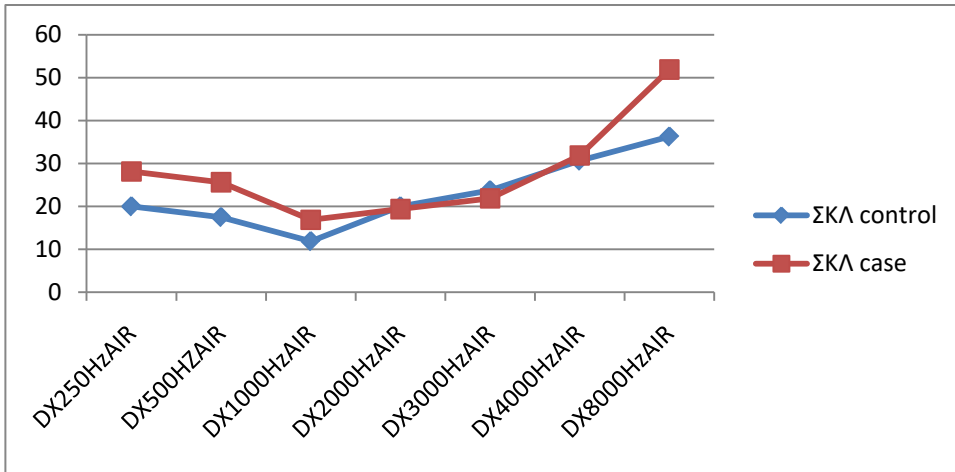
Διάγραμμα 4β



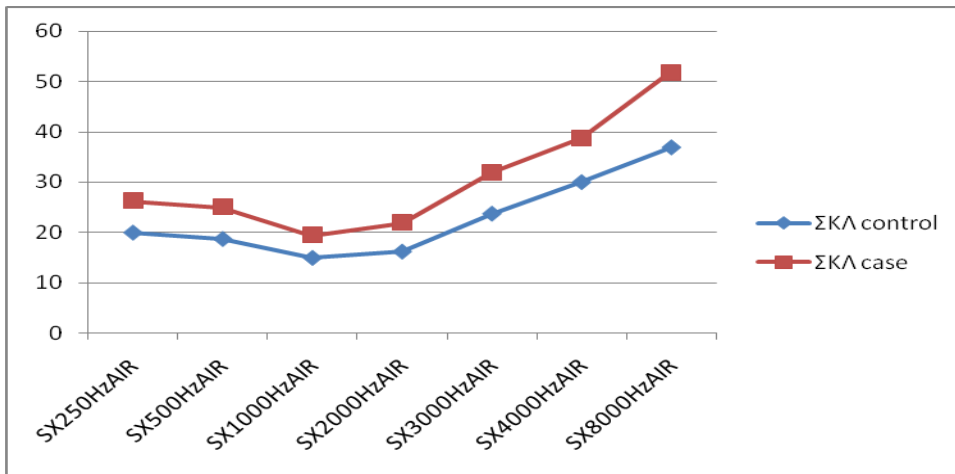
Διάγραμμα 4γ



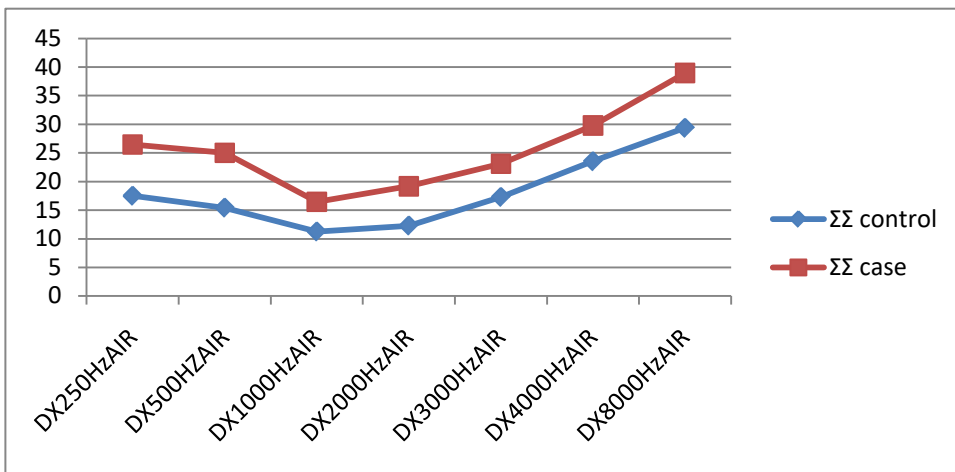
Διάγραμμα 4δ



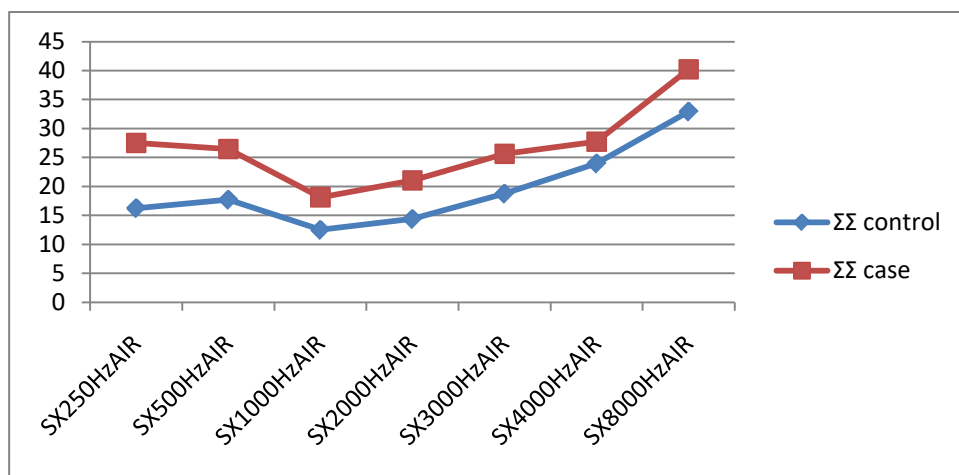
Διάγραμμα 4ε



Διάγραμμα 4στ



Διάγραμμα 4ζ



Διάγραμμα 4η

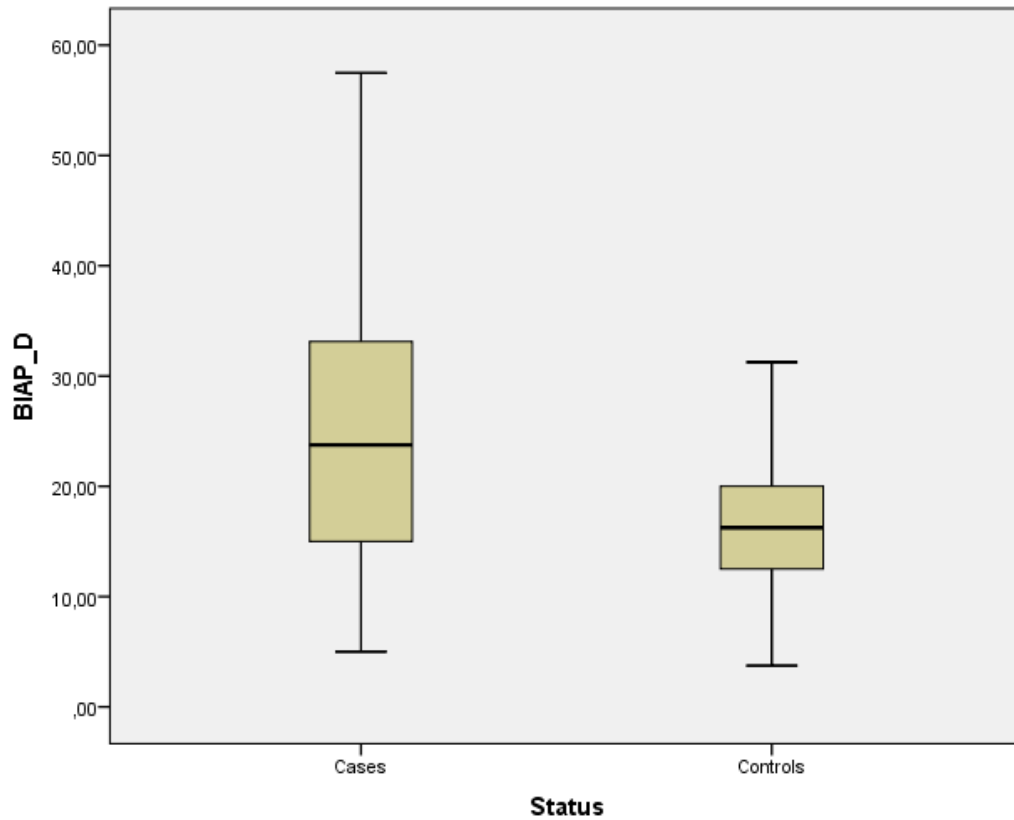
Στους ασθενείς με PA ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά BIAP σε 25,1458 στο δεξί αυτί και 26,3125 στο αριστερό αυτί, ενώ κατά Meniere οι τιμές είναι 23,5208 και 25,1042. Οι αντίστοιχες τιμές στους υγιείς ήταν 17,7917 18,0417 16,5208 και 16,9167 (Πίνακας 15). Φαίνεται ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές τους σε σχέση με τις τιμές του δείγματος ελέγχου. Το συμπέρασμα ισχύει για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere). Η στατιστική σημαντικότητα φαίνεται στον πίνακα 16 με κίτρινο χρώμα. Σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές των ασθενών είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των υγιών.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BIAP_D	25,1458	60	12,16956	1,57108
	BIAP_D control	17,7917	60	5,76447	,74419
Pair 2	Menier_D	23,5208	60	11,98625	1,54742
	Menier_D control	16,5208	60	6,05454	,78164
Pair 3	BIAP_S	26,3125	60	13,00755	1,67927
	BIAP_S control	18,0417	60	5,83298	,75303
Pair 4	Menier_S	25,1042	60	13,07024	1,68736
	Menier_S control	16,9167	60	5,65829	,73048

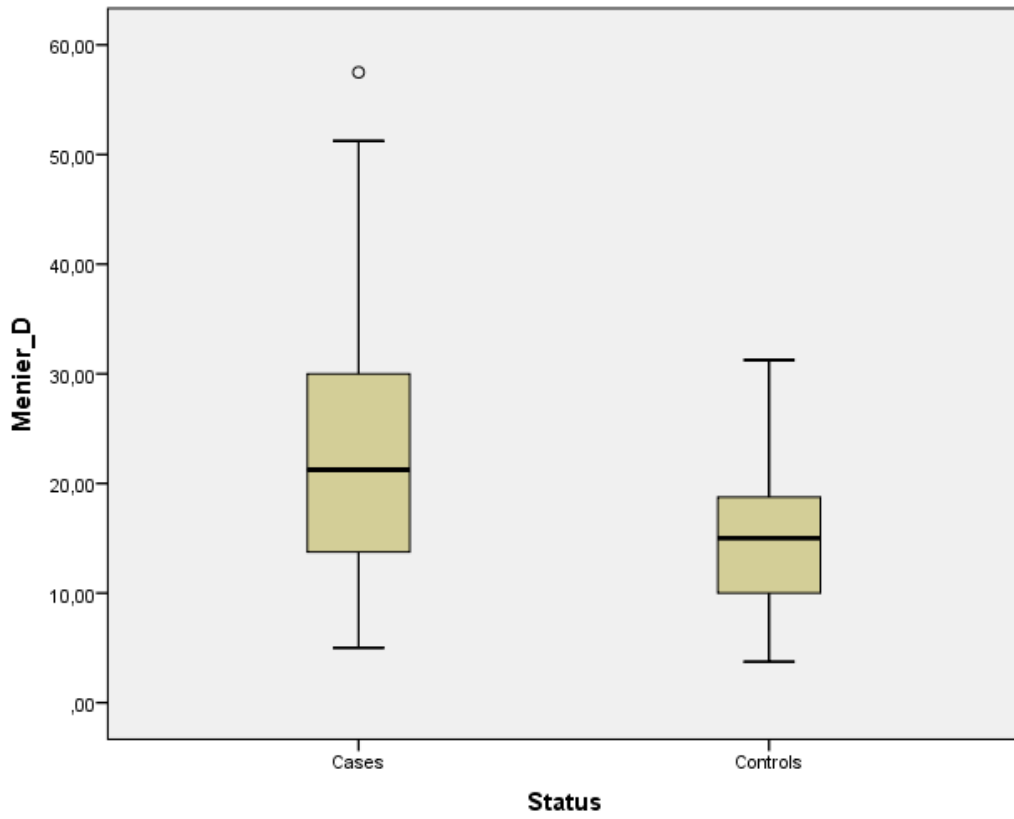
Πίνακας 15

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	BIAP_D - control	7,35417	11,02312	1,42308	4,50659	10,20174	5,168	59	,000
Pair 2	Menier_D - control	7,00000	10,77308	1,39080	4,21702	9,78298	5,033	59	,000
Pair 3	BIAP_S - control	8,27083	12,01846	1,55158	5,16614	11,37553	5,331	59	,000
Pair 4	Menier_S - control	8,18750	11,66132	1,50547	5,17506	11,19994	5,438	59	,000

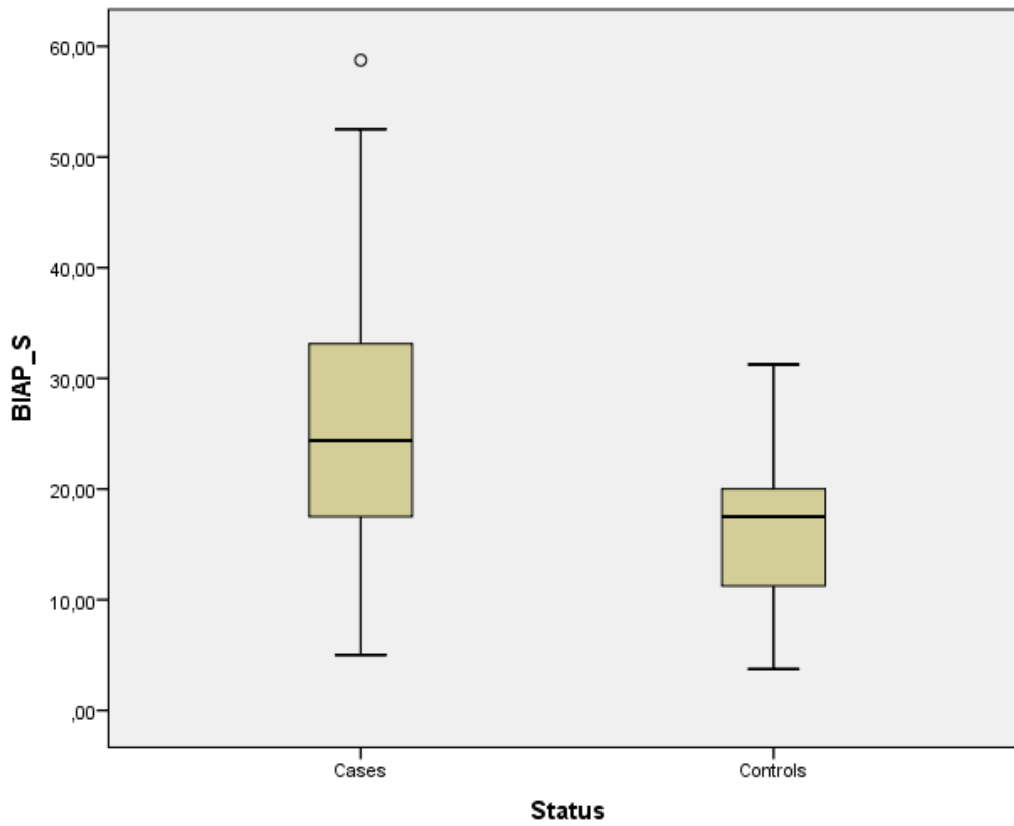
Πίνακας 16



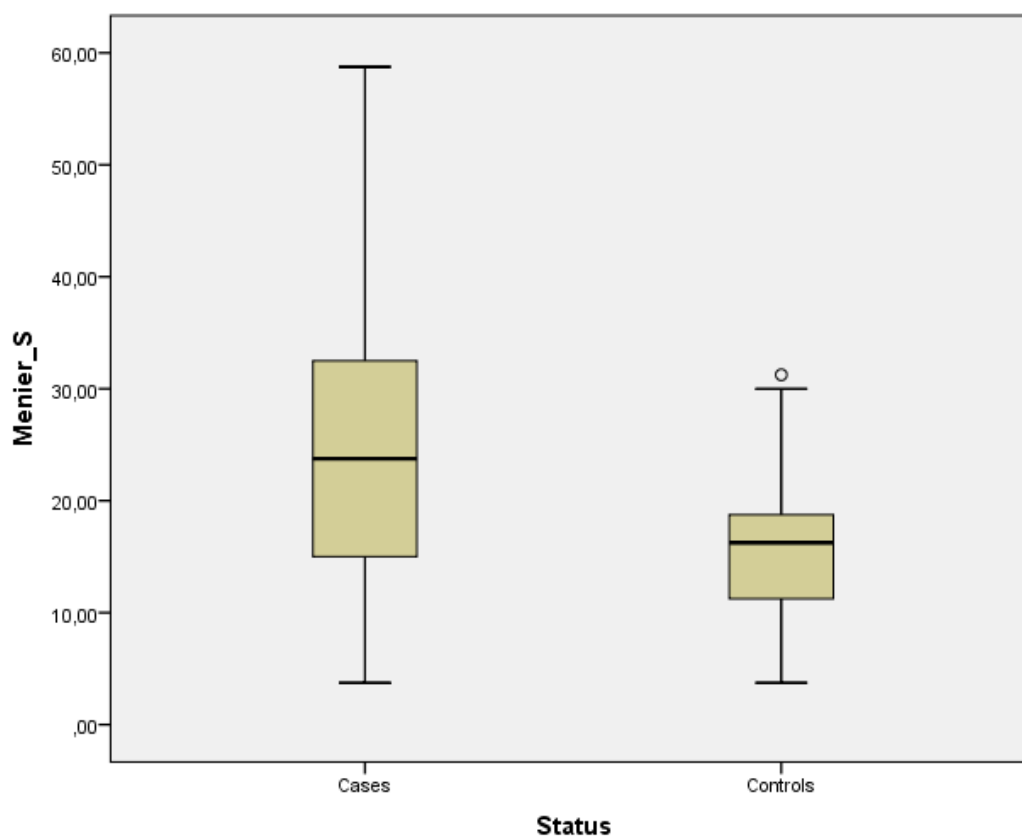
Διάγραμμα 5α



Διάγραμμα 5β



Διάγραμμα 5γ



Διάγραμμα 5δ

Στην ομάδα των ασθενών με PA, τέσσερις ασθενείς έπασχαν από PA και δευτεροπαθές ΣΣ. Όπως φαίνεται από τον πίνακα που ακολουθεί, αυτοί οι ασθενείς, κατέγραψαν μεγαλύτερο μέσο όρο ουδού ακοής από του ασθενείς με μόνο PA, σε όλες τις μετρήσεις. Αναλυτικότερα ο μέσος όρος για το δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και Meniere ήτανε 33,7500 33,7500 32,1875 και 33,1250 σε dB HL, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στους ασθενείς μόνο με PA ήτανε 24,5313 25,7813 22,9018 και 24,5313 αντίστοιχα (Πίνακας 17).

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
PA	56	24,5313	12,06413	1,61214	21,3005	27,7620
ΣΕΛ	41	18,1402	10,03946	1,56790	14,9714	21,3091
ΣΚΛ	8	23,4375	9,81412	3,46982	15,2327	31,6423
ΣΣ	24	22,6042	8,65175	1,76603	18,9509	26,2575
PA και ΣΣ	4	33,7500	11,77037	5,88519	15,0207	52,4793
Total	133	22,4248	11,13659	,96566	20,5146	24,3350

Menier_ D	PA	56	22,9018	11,83962	1,58214	19,7311	26,0725
	ΣΕΛ	41	17,4695	10,02921	1,56630	14,3039	20,6351
	ΣΚΛ	8	20,9375	10,12753	3,58062	12,4707	29,4043
	ΣΣ	24	20,9375	7,89064	1,61067	17,6056	24,2694
	PA και ΣΣ	4	32,1875	12,17815	6,08907	12,8093	51,5657
	Total	133	21,0338	10,85100	,94090	19,1726	22,8950
BIAP_S	PA	56	25,7813	12,98505	1,73520	22,3038	29,2587
	ΣΕΛ	41	18,4146	10,63244	1,66051	15,0586	21,7706
	ΣΚΛ	8	26,2500	9,81981	3,47183	18,0404	34,4596
	ΣΣ	24	23,3333	9,28611	1,89552	19,4122	27,2545
	PA και ΣΣ	4	33,7500	12,54160	6,27080	13,7935	53,7065
	Total	133	23,3365	11,91999	1,03359	21,2919	25,3810
Menier_ S	PA	56	24,5313	13,04399	1,74308	21,0380	28,0245
	ΣΕΛ	41	17,9268	10,32143	1,61194	14,6690	21,1847
	ΣΚΛ	8	24,5313	9,90890	3,50333	16,2472	32,8153
	ΣΣ	24	22,8125	9,18744	1,87538	18,9330	26,6920
	PA και ΣΣ	4	33,1250	12,18349	6,09175	13,7383	52,5117
	Total	133	22,4436	11,76420	1,02009	20,4258	24,4614

Πίνακας 17

Η πολυπαραγοντική ανάλυση, όπως φαίνεται και στον πίνακα 18 που ακολουθεί, δείχνει πως αυτές οι διαφορές στους μέσους όρους, δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Multiple Comparisons

Dependent Variable		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
PA	ΣΕΛ	6,39101 [*]	2.21375	.046	.0674	12.7146
	ΣΚΛ	1.09375	4.07080	1.000	-10.5345	12.7220
	ΣΣ	1.92708	2.62769	1.000	-5.5789	9.4331
	PA και ΣΣ	-9.21875	5.57417	1.000	-25.1414	6.7039
ΣΕΛ	PA	-6,39101 [*]	2.21375	.046	-12.7146	-.0674
	ΣΚΛ	-5.29726	4.16284	1.000	-17.1884	6.5939
	ΣΣ	-4.46392	2.76814	1.000	-12.3711	3.4433
	PA και ΣΣ	-15.60976	5.64174	.065	-31.7254	.5059
ΣΚΛ	PA	-1.09375	4.07080	1.000	-12.7220	10.5345
	ΣΕΛ	5.29726	4.16284	1.000	-6.5939	17.1884
	ΣΣ	.83333	4.39696	1.000	-11.7266	13.3933
	PA και ΣΣ	-10.31250	6.59545	1.000	-29.1525	8.5275

Menier_D	ΣΣ	PA	-1.92708	2.62769	1.000	-9.4331	5.5789	
		ΣΕΛ	4.46392	2.76814	1.000	-3.4433	12.3711	
		ΣΚΛ	-83333	4.39696	1.000	-13.3933	11.7266	
		PA και ΣΣ	-11.14583	5.81664	.576	-27.7611	5.4694	
		PA και ΣΣ	PA	9.21875	5.57417	1.000	-6.7039	25.1414
			ΣΕΛ	15.60976	5.64174	.065	-.5059	31.7254
			ΣΚΛ	10.31250	6.59545	1.000	-8.5275	29.1525
			ΣΣ	11.14583	5.81664	.576	-5.4694	27.7611
		PA	ΣΕΛ	5.43227	2.17464	.138	-.7796	11.6442
			ΣΚΛ	1.96429	3.99889	1.000	-9.4586	13.3871
			ΣΣ	1.96429	2.58127	1.000	-5.4091	9.3377
			PA και ΣΣ	-9.28571	5.47570	.924	-24.9271	6.3557
		ΣΕΛ	PA	-5.43227	2.17464	.138	-11.6442	.7796
			ΣΚΛ	-3.46799	4.08930	1.000	-15.1491	8.2131
			ΣΣ	-3.46799	2.71924	1.000	-11.2355	4.2995
			PA και ΣΣ	-14.71799	5.54208	.089	-30.5490	1.1130
		ΣΚΛ	PA	-1.96429	3.99889	1.000	-13.3871	9.4586
			ΣΕΛ	3.46799	4.08930	1.000	-8.2131	15.1491
			ΣΣ	0.00000	4.31929	1.000	-12.3381	12.3381
			PA και ΣΣ	-11.25000	6.47894	.849	-29.7571	7.2571
	ΣΣ	PA	-1.96429	2.58127	1.000	-9.3377	5.4091	
		ΣΕΛ	3.46799	2.71924	1.000	-4.2995	11.2355	
		ΣΚΛ	0.00000	4.31929	1.000	-12.3381	12.3381	
		PA και ΣΣ	-11.25000	5.71389	.511	-27.5718	5.0718	
		PA και ΣΣ	PA	9.28571	5.47570	.924	-6.3557	24.9271
			ΣΕΛ	14.71799	5.54208	.089	-1.1130	30.5490
			ΣΚΛ	11.25000	6.47894	.849	-7.2571	29.7571
			ΣΣ	11.25000	5.71389	.511	-5.0718	27.5718
	PA	ΣΕΛ	7,36662*	2.36358	.023	.6150	14.1182	
		ΣΚΛ	-.46875	4.34631	1.000	-12.8840	11.9465	
		ΣΣ	2.44792	2.80553	1.000	-5.5661	10.4619	
		PA και ΣΣ	-7.96875	5.95143	1.000	-24.9691	9.0316	
	ΣΕΛ	PA	-7,36662*	2.36358	.023	-14.1182	-.6150	
		ΣΚΛ	-7.83537	4.44458	.803	-20.5313	4.8606	
		ΣΣ	-4.91870	2.95548	.985	-13.3611	3.5237	
		PA και ΣΣ	-15.33537	6.02357	.121	-32.5417	1.8710	
	ΣΚΛ	PA	.46875	4.34631	1.000	-11.9465	12.8840	
		ΣΕΛ	7.83537	4.44458	.803	-4.8606	20.5313	
		ΣΣ	2.91667	4.69455	1.000	-10.4934	16.3267	
		PA και ΣΣ	-7.50000	7.04182	1.000	-27.6150	12.6150	
	ΣΣ	PA	-2.44792	2.80553	1.000	-10.4619	5.5661	
		ΣΕΛ	4.91870	2.95548	.985	-3.5237	13.3611	
		ΣΚΛ	-2.91667	4.69455	1.000	-16.3267	10.4934	
		PA και ΣΣ	-10.41667	6.21030	.959	-28.1565	7.3231	
		PA και ΣΣ	PA	7.96875	5.95143	1.000	-9.0316	24.9691

		ΣΕΛ	15.33537	6.02357	.121	-1.8710	32.5417
		ΣΚΛ	7.50000	7.04182	1.000	-12.6150	27.6150
		ΣΣ	10.41667	6.21030	.959	-7.3231	28.1565
	ΡΑ	ΣΕΛ	6.60442	2.34729	.057	-.1006	13.3095
		ΣΚΛ	0.00000	4.31636	1.000	-12.3297	12.3297
		ΣΣ	1.71875	2.78620	1.000	-6.2400	9.6775
		ΡΑ και ΣΣ	-8.59375	5.91041	1.000	-25.4769	8.2894
	ΣΕΛ	ΡΑ	-6.60442	2.34729	.057	-13.3095	.1006
		ΣΚΛ	-6.60442	4.41395	1.000	-19.2129	6.0041
		ΣΣ	-4.88567	2.93512	.984	-13.2699	3.4985
		ΡΑ και ΣΣ	-15.19817	5.98206	.123	-32.2860	1.8896
	ΣΚΛ	ΡΑ	0.00000	4.31636	1.000	-12.3297	12.3297
		ΣΕΛ	6.60442	4.41395	1.000	-6.0041	19.2129
		ΣΣ	1.71875	4.66220	1.000	-11.5989	15.0364
		ΡΑ και ΣΣ	-8.59375	6.99330	1.000	-28.5702	11.3827
	ΣΣ	ΡΑ	-1.71875	2.78620	1.000	-9.6775	6.2400
		ΣΕΛ	4.88567	2.93512	.984	-3.4985	13.2699
		ΣΚΛ	-1.71875	4.66220	1.000	-15.0364	11.5989
		ΡΑ και ΣΣ	-10.31250	6.16751	.970	-27.9300	7.3050
	ΡΑ και ΣΣ	ΡΑ	8.59375	5.91041	1.000	-8.2894	25.4769
		ΣΕΛ	15.19817	5.98206	.123	-1.8896	32.2860
		ΣΚΛ	8.59375	6.99330	1.000	-11.3827	28.5702
		ΣΣ	10.31250	6.16751	.970	-7.3050	27.9300

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Πίνακας 18

Στους ασθενείς με ΣΕΛ ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά ΒΙΑΡ σε 18,1402 στο δεξί αυτί και 18,4146 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere οι αντίστοιχες τιμές είναι 17,4695 και 17,9268. Στο υγιές δείγμα ελέγχου, οι αντίστοιχες τιμές μας ήτανε 13,4756 14,1159 12,4390 και 13,5366 (Πίνακας 19α). Φαίνεται ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές τους σε σχέση με τις τιμές του δείγματος ελέγχου και το συμπέρασμα ισχύει για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ και κατά Meniere). Η στατιστική σημαντικότητα φαίνεται στον πίνακα 19β με κίτρινο χρώμα. Σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές των ασθενών είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των controls.

Paired Samples Statistics

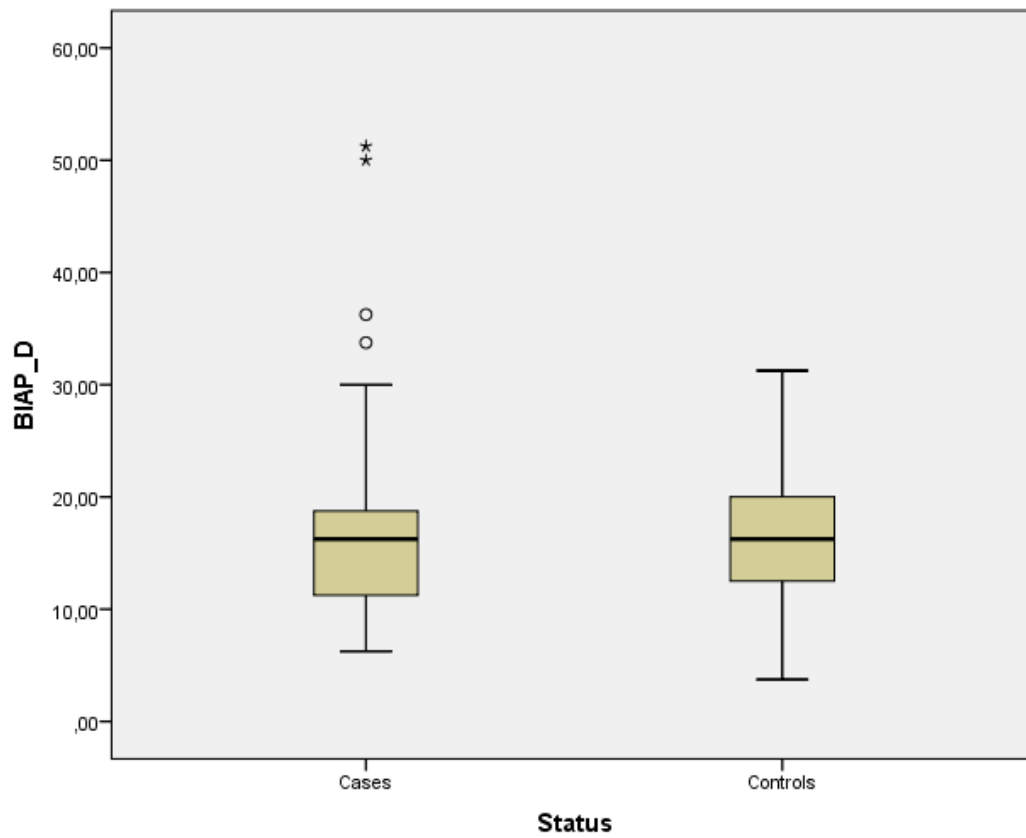
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BIAP_D	18,1402	41	10,03946	1,56790
	BIAP_D control	13,4756	41	5,54465	,86593
Pair 2	Menier_D	17,4695	41	10,02921	1,56630
	Menier_D control	12,4390	41	5,36883	,83847
Pair 3	BIAP_S	18,4146	41	10,63244	1,66051
	BIAP_S control	14,1159	41	5,09476	,79567
Pair 4	Menier_S	17,9268	41	10,32143	1,61194
	Menier_S control	13,5366	41	5,20593	,81303

Πίνακας 19α

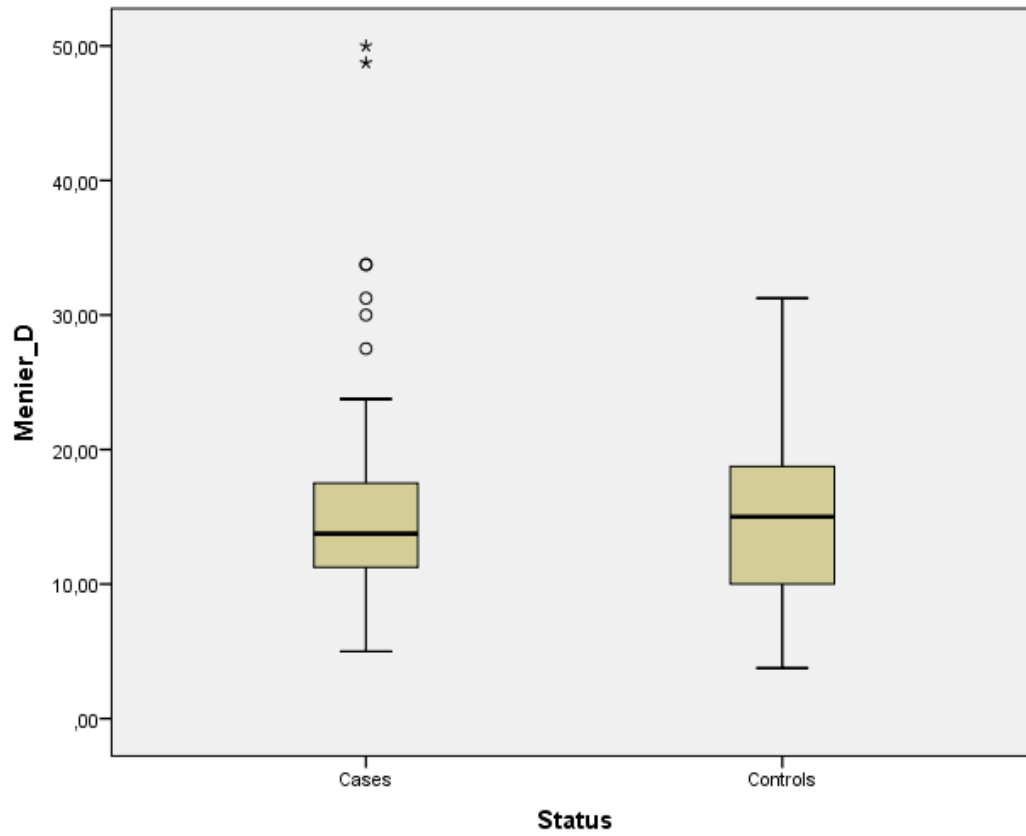
Paired Samples Test

	Paired Differences					T	Df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 BIAP_D - BIAP_D control	4,66463	8,94001	1,39620	1,84282	7,48645	3,341	40	,002
Pair 2 Menier_D - Menier_D control	5,03049	9,35618	1,46119	2,07731	7,98366	3,443	40	,001
Pair 3 BIAP_S - BIAP_S control	4,29878	8,63337	1,34831	1,57375	7,02381	3,188	40	,003
Pair 4 Menier_S - Menier_S control	4,39024	8,32974	1,30089	1,76105	7,01943	3,375	40	,002

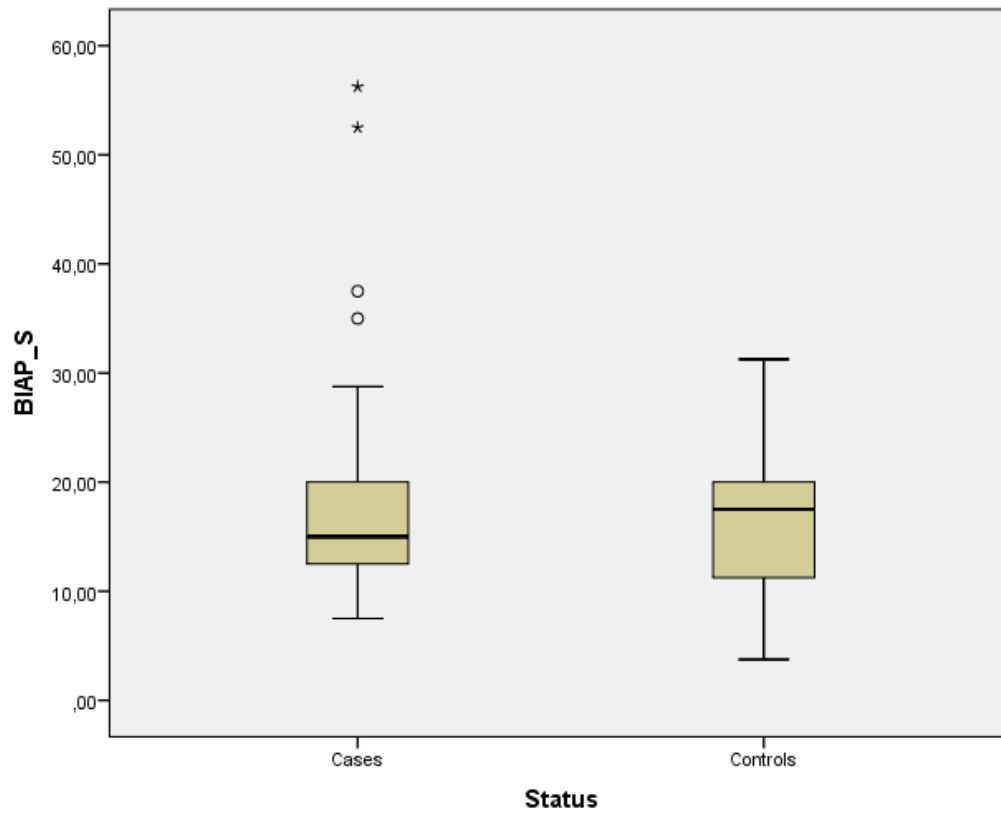
Πίνακας 19β



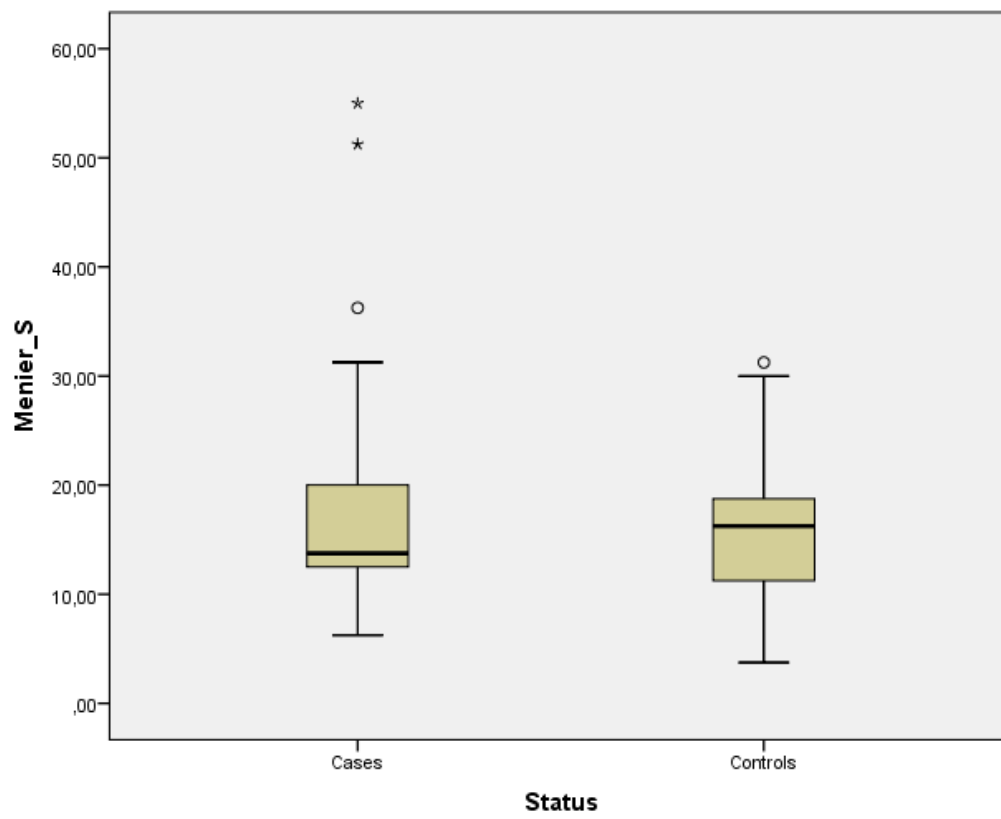
Διάγραμμα 6α



Διάγραμμα 6β



Διάγραμμα 6γ



Διάγραμμα 6δ

Στους ασθενείς με ΣΣκ/ΣΚΛ ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά BIAP σε 23,4375 στο δεξί αυτί και 26,2500 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere οι αντίστοιχες τιμές είναι 20,9375 και 24,5313. Στο υγιές δείγμα ελέγχου, οι αντίστοιχες τιμές μας ήτανε 20,0000 20,0000 18,2813 και 18,4375 (Πίνακας 20α). Παρά το γεγονός ότι φαίνεται να υπάρχει διαφορά στις τιμές μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με ΣΣκ να καταγράφουν μεγαλύτερο μέσο όρο ουδού ακοής σε σχέση με τους υγιείς, αυτή η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Το συμπέρασμα ισχύει για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) και το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στο δείγμα μας. Η στατιστική σημαντικότητα φαίνεται στον πίνακα 20β με κίτρινο χρώμα.

Paired Samples Statistics

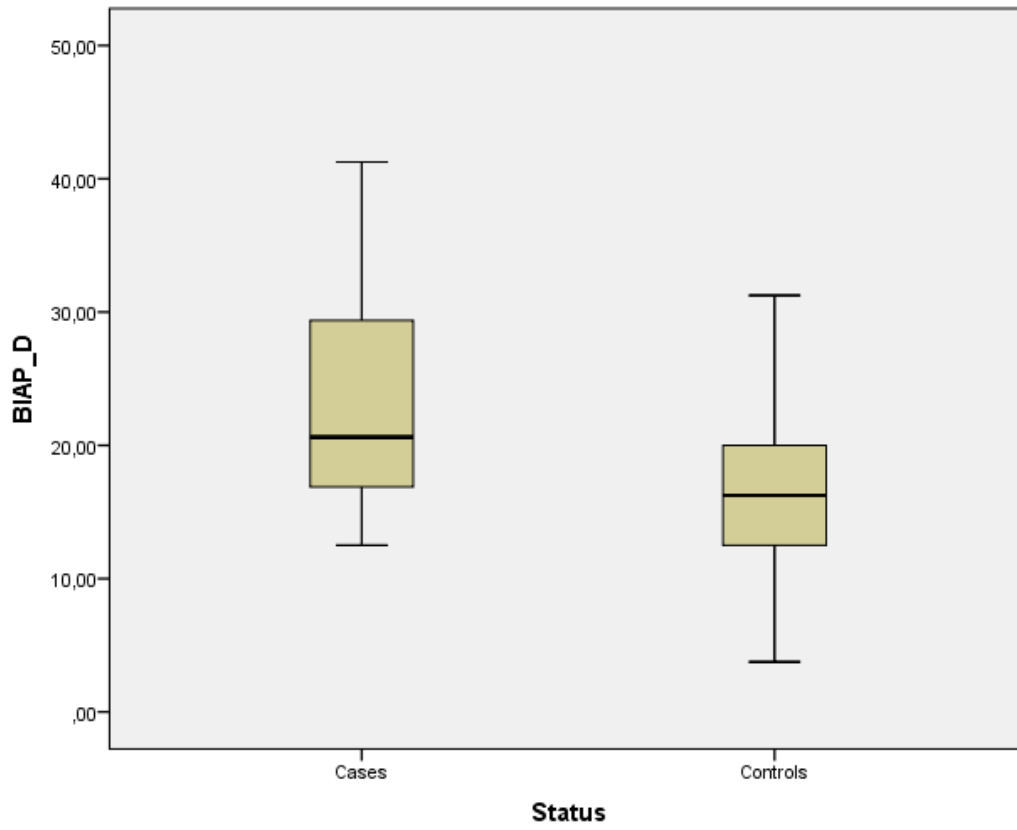
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BIAP_D	23,4375	8	9,81412	3,46982
	BIAP_D control	20,0000	8	5,46907	1,93361
Pair 2	Menier_D	20,9375	8	10,12753	3,58062
	Menier_D control	18,2813	8	5,38423	1,90361
Pair 3	BIAP_S	26,2500	8	9,81981	3,47183
	BIAP_S control	20,0000	8	5,59017	1,97642
Pair 4	Menier_S	24,5313	8	9,90890	3,50333
	Menier_S control	18,4375	8	5,58018	1,97289

Πίνακας 20α

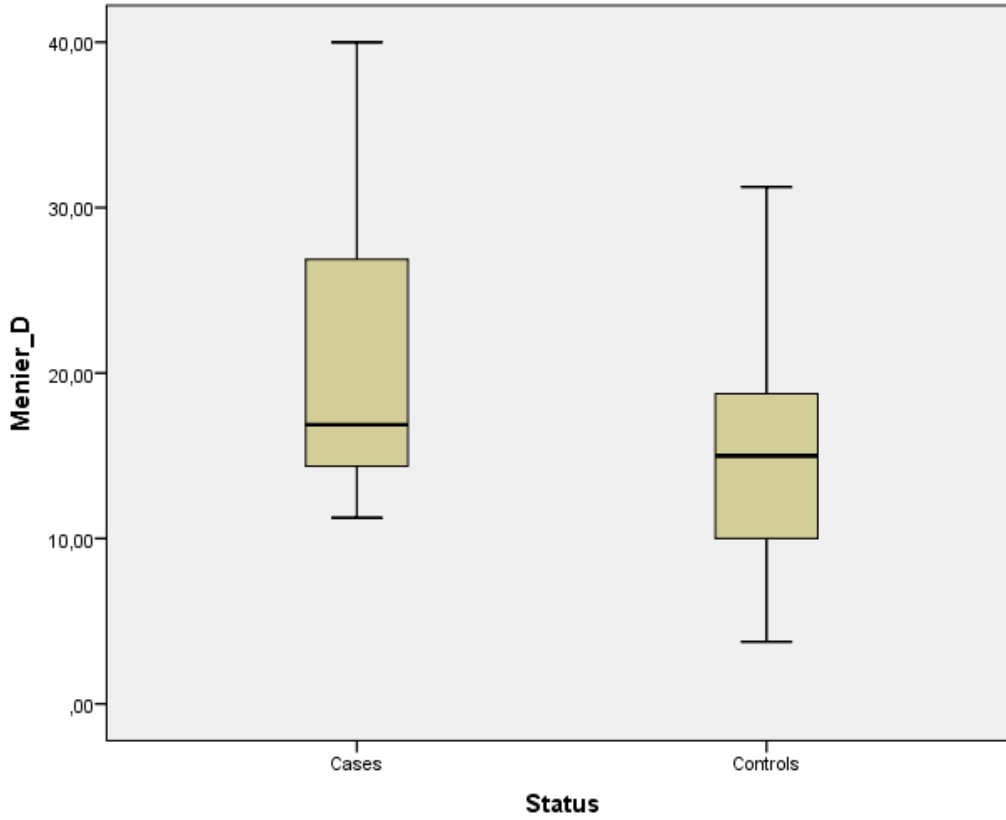
Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	BIAP_D - BIAP_D control	3,43750	9,90468	3,50183	-4,84302	11,71802	,982	7	,359
	Menier_D - Menier_D control	2,65625	10,74122	3,79760	-6,32364	11,63614	,699	7	,507
Pair 3	BIAP_S - BIAP_S control	6,25000	9,72846	3,43953	-1,88319	14,38319	1,817	7	,112
	Menier_S - Menier_S control	6,09375	10,48889	3,70838	-2,67518	14,86268	1,643	7	,144

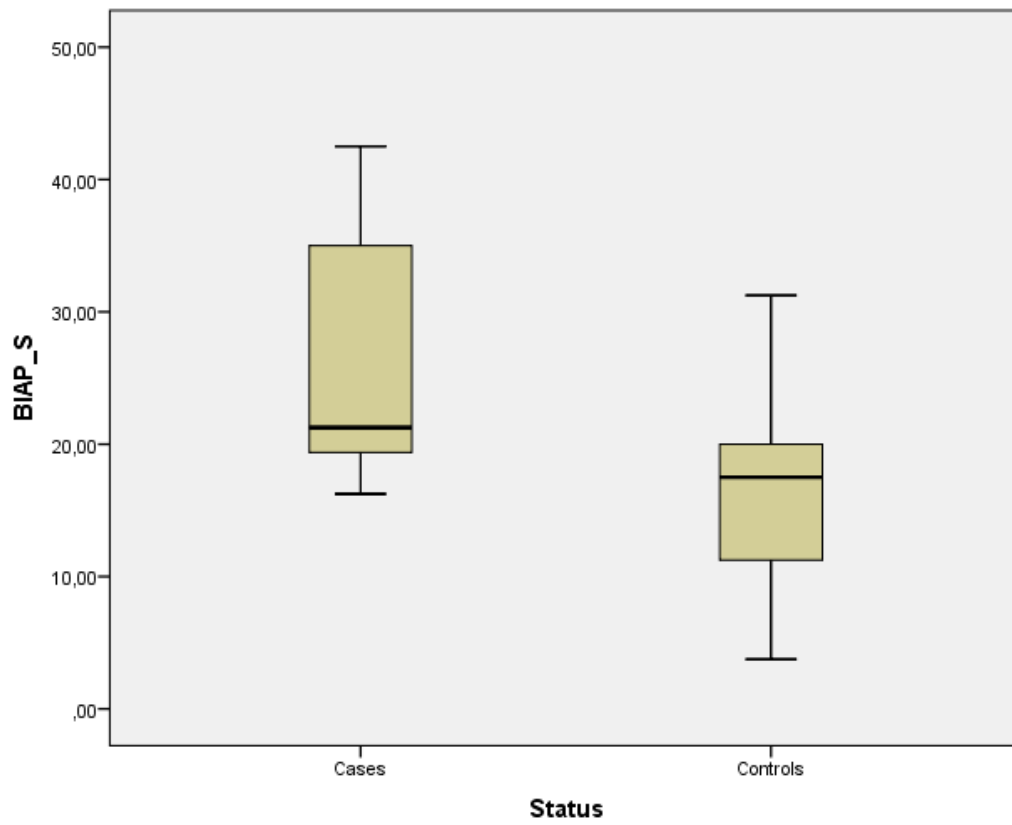
Πίνακας 20β



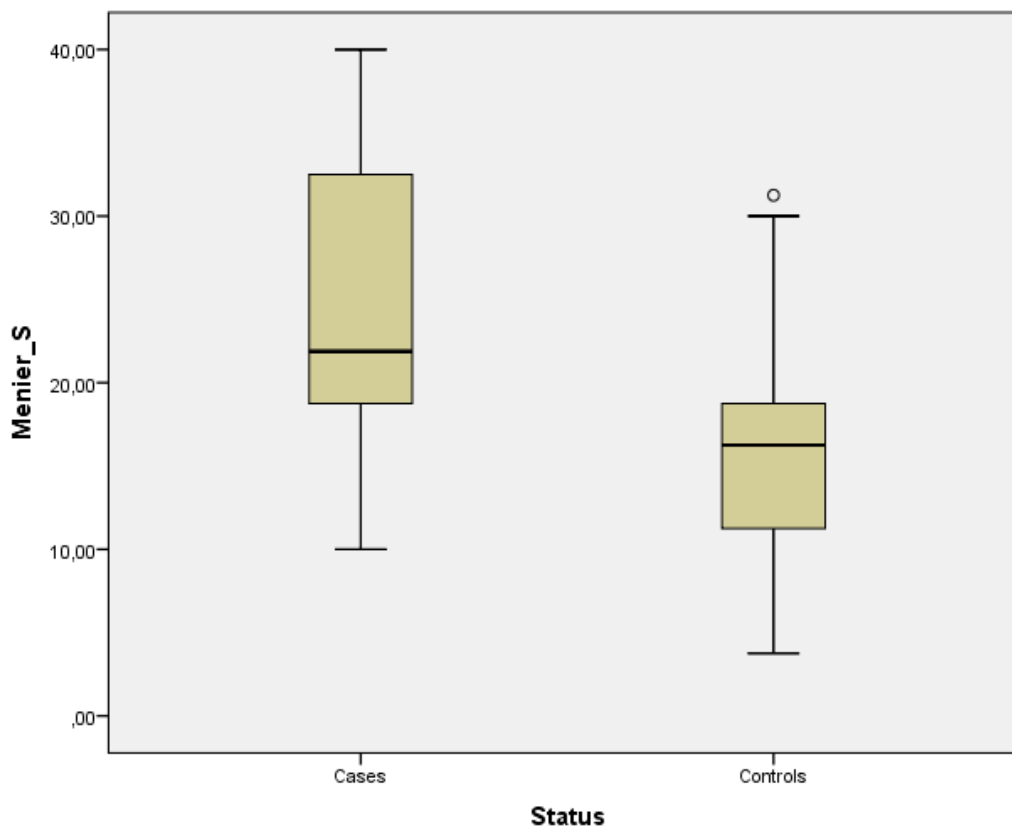
Διάγραμμα 7α



Διάγραμμα 7β



Διάγραμμα 7γ



Διάγραμμα 7δ

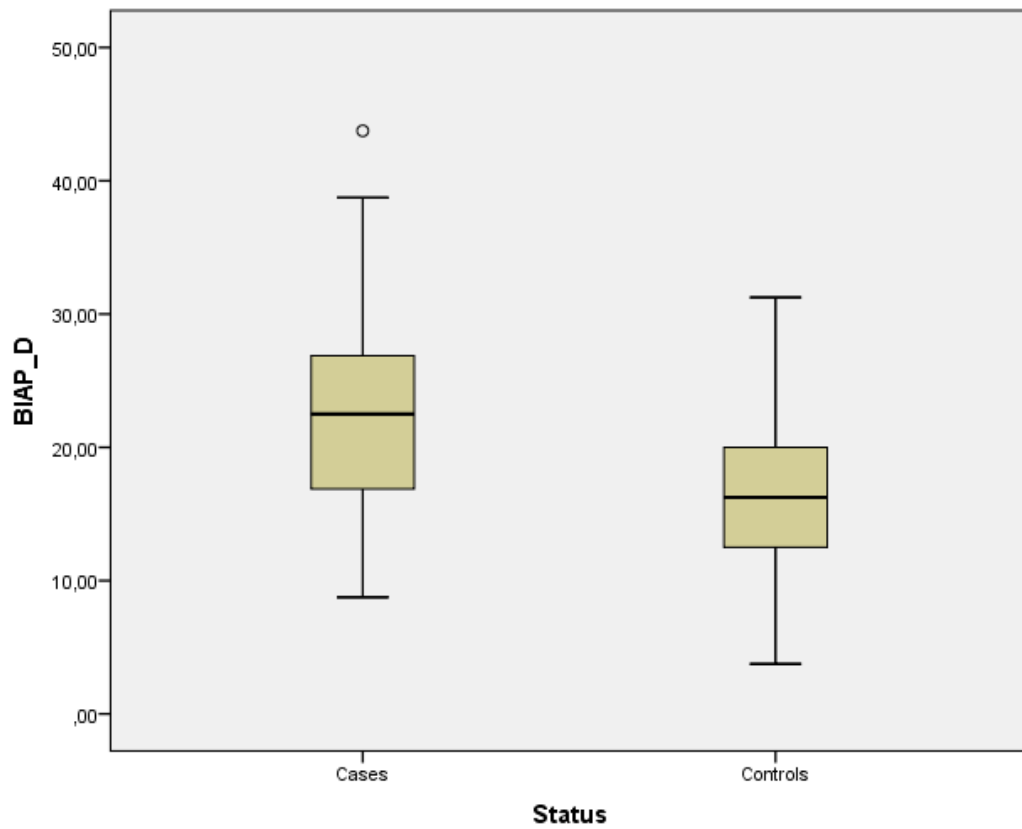
Στους ασθενείς με Σύνδρομο Sjogren ο μέσος όρος ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά BIAP σε 22,6042 στο δεξί αυτί και 23,3333 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere οι αντίστοιχες τιμές είναι 20,9375 και 22,8125. Οι αντίστοιχες τιμές για τους υγιείς είναι 15,6250 17,1354 14,0625 και 15,8333 (Πίνακας 21α). Φαίνεται ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές τους σε σχέση με τις τιμές του δείγματος ελέγχου και το συμπέρασμα ισχύει για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere). Η στατιστική σημαντικότητα φαίνεται στον πίνακα 21β με κίτρινο χρώμα. Σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές των ασθενών είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BIAP_D	22,6042	24	8,65175	1,76603
	BIAP_D control	15,6250	24	5,74598	1,17289
Pair 2	Menier_D	20,9375	24	7,89064	1,61067
	Menier_D control	14,0625	24	5,03048	1,02684
Pair 3	BIAP_S	23,3333	24	9,28611	1,89552
	BIAP_S control	17,1354	24	5,60812	1,14475
Pair 4	Menier_S	22,8125	24	9,18744	1,87538
	Menier_S control	15,8333	24	5,26043	1,07378

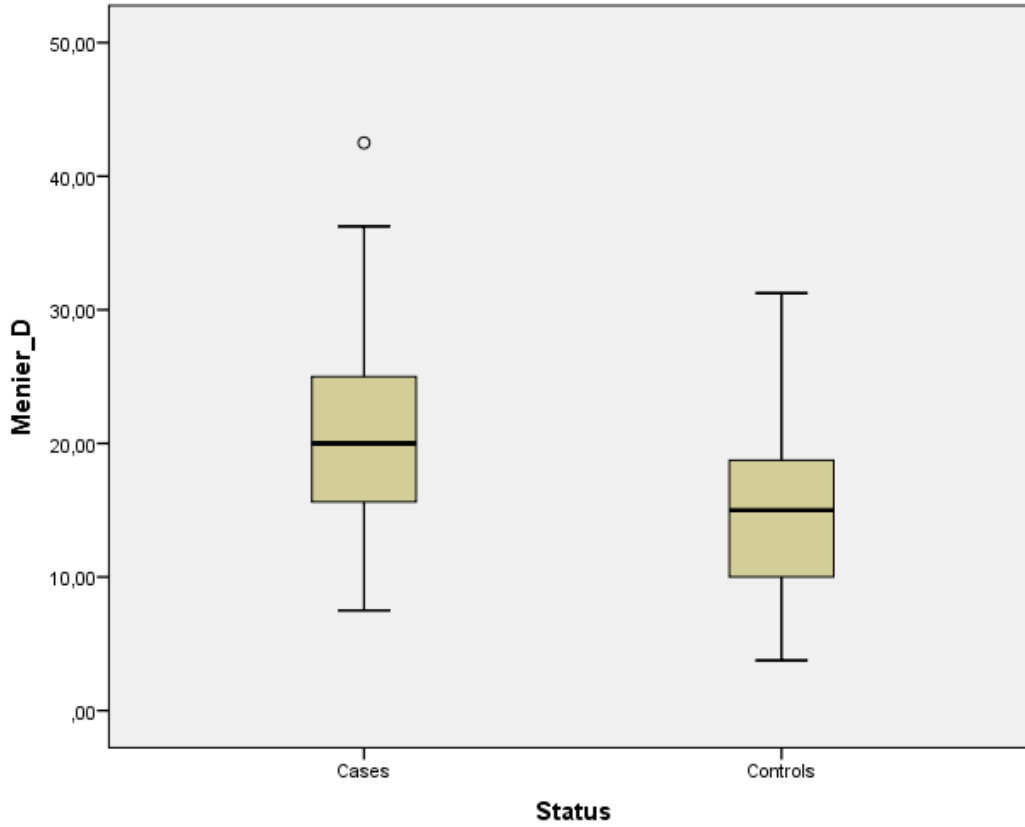
Πίνακας 21α

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	BIAP_D - BIAP_D control	6,97917	7,22237	1,47426	3,92943	10,02890	4,734	23	,000
	Menier_D - Menier_D control	6,87500	6,59380	1,34595	4,09068	9,65932	5,108	23	,000
Pair 3	BIAP_S - BIAP_S control	6,19792	8,89613	1,81592	2,44141	9,95442	3,413	23	,002
	Menier_S - Menier_S control	6,97917	8,28268	1,69070	3,48170	10,47664	4,128	23	,000

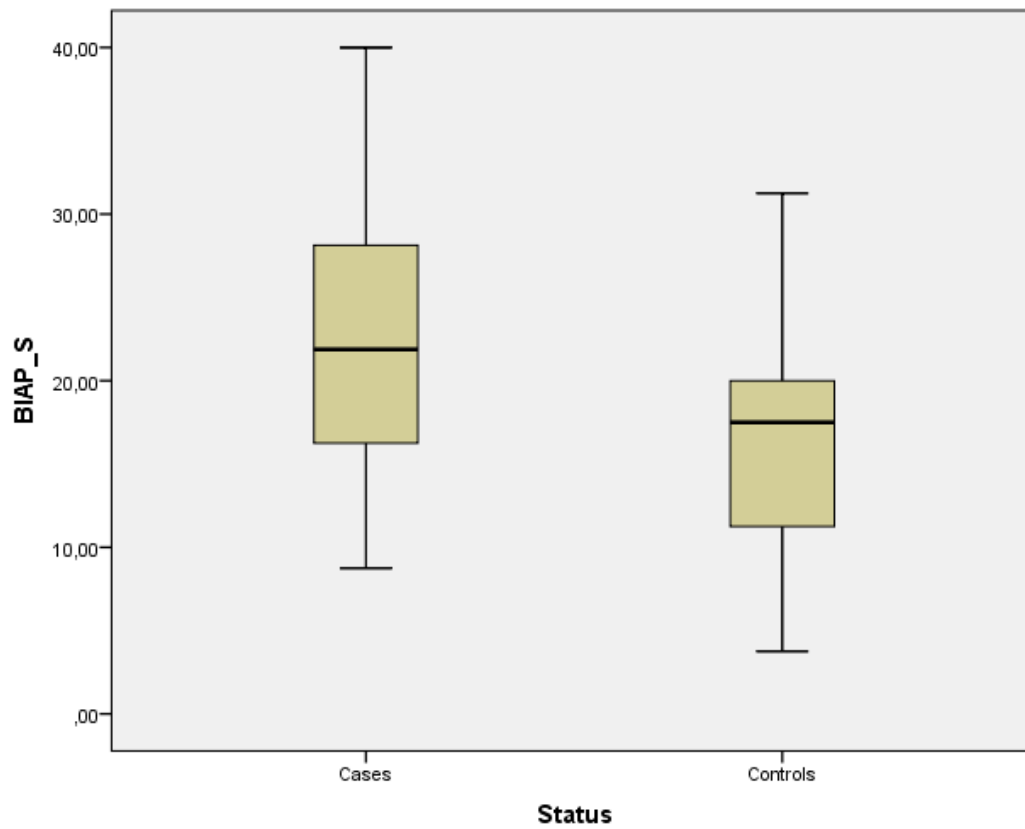
Πίνακας 21β



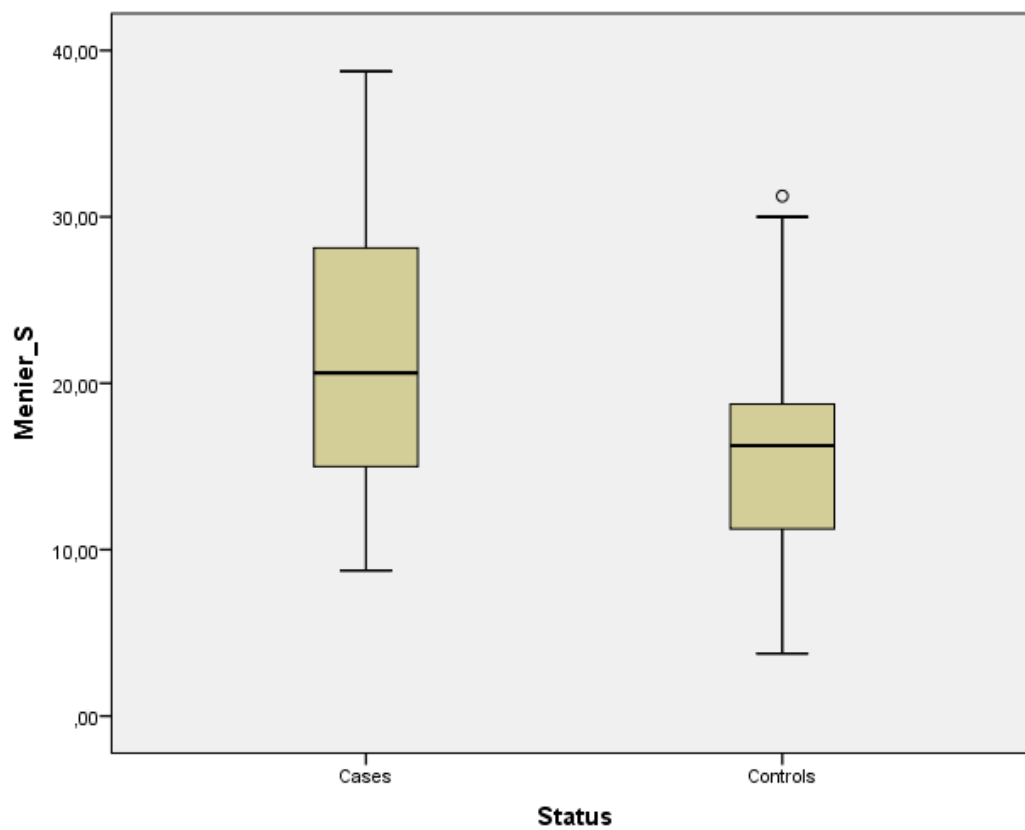
Διάγραμμα 8α



Διάγραμμα 8β



Διάγραμμα 8γ



Διάγραμμα 8δ

Στον πίνακα 22 που ακολουθεί φαίνεται συνολικά ανά νόσημα η μέση τιμή του ουδού ακοής, η τυπική απόκλιση, το πλήθος, η ελάχιστη τιμή, η μέγιστη τιμή και το κάτω και άνω άκρο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή για κάθε μια από τις μεταβλητές.

Descriptives									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
BIAP_D	PA	60	25,1458	12,16956	1,57108	22,0021	28,2896	5,00	57,50
	ΣΕΛ	41	18,1402	10,03946	1,56790	14,9714	21,3091	6,25	51,25
	ΣΚΛ	8	23,4375	9,81412	3,46982	15,2327	31,6423	12,50	41,25
	ΣΣ	24	22,6042	8,65175	1,76603	18,9509	26,2575	8,75	43,75
	Total	133	22,4248	11,13659	,96566	20,5146	24,3350	5,00	57,50
Meniere_D	PA	60	23,5208	11,98625	1,54742	20,4245	26,6172	5,00	57,50
	ΣΕΛ	41	17,4695	10,02921	1,56630	14,3039	20,6351	5,00	50,00
	ΣΚΛ	8	20,9375	10,12753	3,58062	12,4707	29,4043	11,25	40,00
	ΣΣ	24	20,9375	7,89064	1,61067	17,6056	24,2694	7,50	42,50
	Total	133	21,0338	10,85100	,94090	19,1726	22,8950	5,00	57,50
BIAP_S	PA	60	26,3125	13,00755	1,67927	22,9523	29,6727	5,00	58,75
	ΣΕΛ	41	18,4146	10,63244	1,66051	15,0586	21,7706	7,50	56,25
	ΣΚΛ	8	26,2500	9,81981	3,47183	18,0404	34,4596	16,25	42,50
	ΣΣ	24	23,3333	9,28611	1,89552	19,4122	27,2545	8,75	40,00
	Total	133	23,3365	11,91999	1,03359	21,2919	25,3810	5,00	58,75
Meniere_S	PA	60	25,1042	13,07024	1,68736	21,7278	28,4806	3,75	58,75
	ΣΕΛ	41	17,9268	10,32143	1,61194	14,6690	21,1847	6,25	55,00
	ΣΚΛ	8	24,5313	9,90890	3,50333	16,2472	32,8153	10,00	40,00
	ΣΣ	24	22,8125	9,18744	1,87538	18,9330	26,6920	8,75	38,75
	Total	133	22,4436	11,76420	1,02009	20,4258	24,4614	3,75	58,75

Πίνακας 22

Στον πίνακα 23 που ακολουθεί παρατηρούμε ότι η p-value για την μεταβλητή BIAP_D (δεξί αυτί κατά BIAP) είναι 0,019, επομένως συμπεραίνουμε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών της μεταβλητής αυτής. Για την μεταβλητή Meniere_D (δεξί αυτί κατά Meniere) παρατηρούμε ότι η p-value είναι 0,054, επομένως δεν υπάρχουν οριακά

στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών της μεταβλητής αυτής. Για την μεταβλητή BIAP_S (αριστερό αυτί κατά BIAP) παρατηρούμε ότι η p-value είναι 0,009 που σημαίνει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις διαγνώσεις. Τέλος, για την μεταβλητή Meniere_S (αριστερό αυτί κατά Meniere) παρατηρούμε ότι η p-value είναι 0,023 που σημαίνει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

ANOVA						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
BIAP_D	Between Groups	1205,872	3	401,957	3,419	,019
	Within Groups	15165,251	129	117,560		
	Total	16371,123	132			
Menier_D	Between Groups	892,287	3	297,429	2,619	,054
	Within Groups	14649,936	129	113,565		
	Total	15542,223	132			
BIAP_S	Between Groups	1592,518	3	530,839	3,990	,009
	Within Groups	17162,863	129	133,045		
	Total	18755,381	132			
Menier_S	Between Groups	1299,299	3	433,100	3,292	,023
	Within Groups	16969,028	129	131,543		
	Total	18268,327	132			

Πίνακας 23

Για να εντοπίσουμε που υπάρχουν αυτές οι διαφορές για κάθε μεταβλητή βλέπουμε τον πίνακα 24 πολλαπλών συγκρίσεων. Σε αυτόν παρατηρούμε για την μεταβλητή BIAP_D τα εξής: η PA διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΣΕΛ (p-value=0,010), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,975 και 0,766 αντίστοιχα). Η ΣΕΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την PA (p-value=0,010), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,587 και 0,81 αντίστοιχα). Η ΣΚΛ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις PA, ΣΕΛ, ΣΣ (p-value 0,975 0,587 και 0,998 αντίστοιχα). Για την μεταβλητή Meniere_D παρατηρούμε τα εξής: η κατηγορία PA διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΣΕΛ (p-value=0,030), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,917 και 0,748 αντίστοιχα). Η ΣΕΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την PA (p-

value=0,030), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,834 και 0,586 αντίστοιχα). Η ΣΚΛ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις ΡΑ, ΣΕΛ, ΣΣ (p-value 0,917 0,834 και 1 αντίστοιχα). Για την μεταβλητή BIAP_S παρατηρούμε τα εξής: η ΡΑ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΣΕΛ (p-value=0,005), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 1 και 0,709 αντίστοιχα). Η ΣΕΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΡΑ (p-value=0,005), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,299 και 0,35 αντίστοιχα). Η ΣΚΛ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις ΡΑ, ΣΕΛ, ΣΣ (p-value 1 0,299 και 0,926 αντίστοιχα). Για την μεταβλητή Meniere_S παρατηρούμε τα εξής: η ΡΑ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΣΕΛ (p-value=0,013), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,999 και 0,841 αντίστοιχα). Η ΣΕΛ διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την ΡΑ (p-value=0,013), ενώ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από της ΣΚΛ και ΣΣ (p-value 0,447 και 0,351 αντίστοιχα). Η ΣΚΛ δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις ΡΑ, ΣΕΛ, ΣΣ (p-value 0,999 0,351 και 0,983 αντίστοιχα).

Multiple Comparisons

Tukey HSD

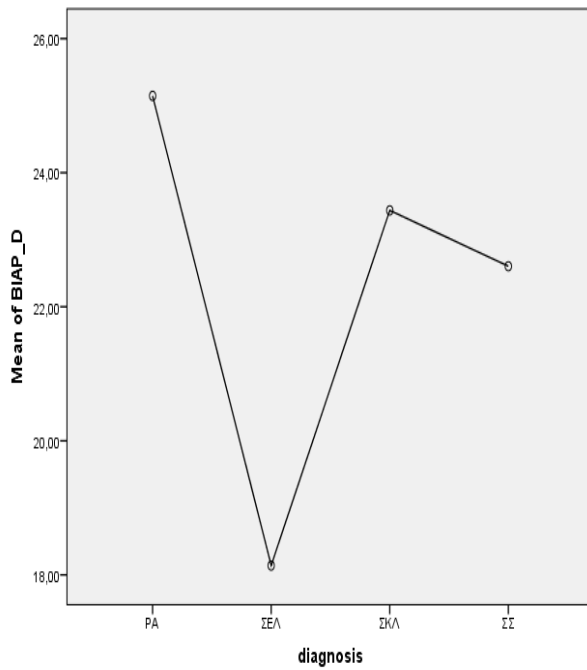
Dependent Variable	(I) diagnosis	(J) diagnosis	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
BIAP_D	PA	ΣΕΛ	7,00559 [*]	2,19696	,010	1,2873	12,7239
		ΣΚΛ	1,70833	4,08097	,975	-8,9138	12,3304
		ΣΣ	2,54167	2,61872	,766	-4,2744	9,3578
	ΣΕΛ	ΡΑ	-7,00559 [*]	2,19696	,010	-12,7239	-1,2873
		ΣΚΛ	-5,29726	4,19074	,587	-16,2051	5,6106
		ΣΣ	-4,46392	2,78669	,381	-11,7172	2,7894
	ΣΚΛ	ΡΑ	-1,70833	4,08097	,975	-12,3304	8,9138
		ΣΕΛ	5,29726	4,19074	,587	-5,6106	16,2051
		ΣΣ	,83333	4,42644	,998	-10,6880	12,3546
	ΣΣ	ΡΑ	-2,54167	2,61872	,766	-9,3578	4,2744
		ΣΕΛ	4,46392	2,78669	,381	-2,7894	11,7172
		ΣΚΛ	-,83333	4,42644	,998	-12,3546	10,6880
Menier_D	ΡΑ	ΣΕΛ	6,05132 [*]	2,15932	,030	,4310	11,6717
		ΣΚΛ	2,58333	4,01104	,917	-7,8567	13,0234
		ΣΣ	2,58333	2,57384	,748	-4,1159	9,2826

	ΣΕΛ	ΡΑ	-6,05132*	2,15932	,030	-11,6717	-,4310
		ΣΚΛ	-3,46799	4,11893	,834	-14,1889	7,2529
		ΣΣ	-3,46799	2,73894	,586	-10,5970	3,6610
	ΣΚΛ	ΡΑ	-2,58333	4,01104	,917	-13,0234	7,8567
		ΣΕΛ	3,46799	4,11893	,834	-7,2529	14,1889
		ΣΣ	,00000	4,35058	1,000	-11,3239	11,3239
	ΣΣ	ΡΑ	-2,58333	2,57384	,748	-9,2826	4,1159
		ΣΕΛ	3,46799	2,73894	,586	-3,6610	10,5970
		ΣΚΛ	,00000	4,35058	1,000	-11,3239	11,3239
ΒΙΑΡ_S	ΡΑ	ΣΕΛ	7,89787*	2,33719	,005	1,8146	13,9812
		ΣΚΛ	,06250	4,34144	1,000	-11,2376	11,3626
		ΣΣ	2,97917	2,78585	,709	-4,2720	10,2303
	ΣΕΛ	ΡΑ	-7,89787*	2,33719	,005	-13,9812	-1,8146
		ΣΚΛ	-7,83537	4,45822	,299	-19,4394	3,7686
		ΣΣ	-4,91870	2,96455	,350	-12,6349	2,7975
	ΣΚΛ	ΡΑ	-,06250	4,34144	1,000	-11,3626	11,2376
		ΣΕΛ	7,83537	4,45822	,299	-3,7686	19,4394
		ΣΣ	2,91667	4,70895	,926	-9,3400	15,1733
	ΣΣ	ΡΑ	-2,97917	2,78585	,709	-10,2303	4,2720
		ΣΕΛ	4,91870	2,96455	,350	-2,7975	12,6349
		ΣΚΛ	-2,91667	4,70895	,926	-15,1733	9,3400
Menier_S	ΡΑ	ΣΕΛ	7,17734*	2,32395	,013	1,1285	13,2262
		ΣΚΛ	,57292	4,31686	,999	-10,6631	11,8090
		ΣΣ	2,29167	2,77008	,841	-4,9184	9,5017
	ΣΕΛ	ΡΑ	-7,17734*	2,32395	,013	-13,2262	-1,1285
		ΣΚΛ	-6,60442	4,43297	,447	-18,1427	4,9339
		ΣΣ	-4,88567	2,94776	,351	-12,5582	2,7869
	ΣΚΛ	ΡΑ	-,57292	4,31686	,999	-11,8090	10,6631
		ΣΕΛ	6,60442	4,43297	,447	-4,9339	18,1427
		ΣΣ	1,71875	4,68229	,983	-10,4685	13,9060
	ΣΣ	ΡΑ	-2,29167	2,77008	,841	-9,5017	4,9184
		ΣΕΛ	4,88567	2,94776	,351	-2,7869	12,5582
		ΣΚΛ	-1,71875	4,68229	,983	-13,9060	10,4685

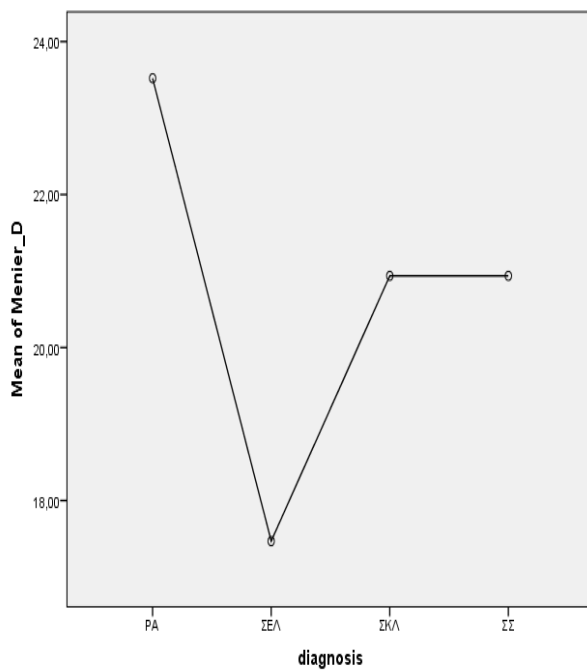
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Πίνακας 24

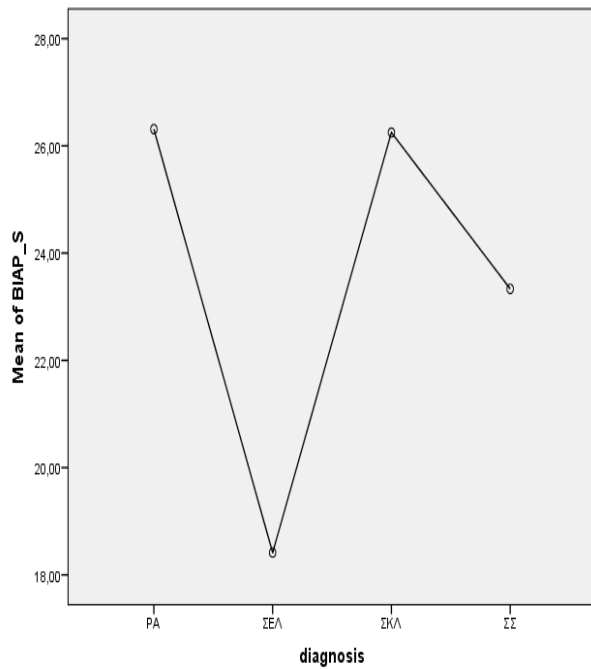
Τα παραπάνω αποτελέσματα απεικονίζονται γραφικά στα Διαγράμματα 9α, 9β, 9γ και 9δ.



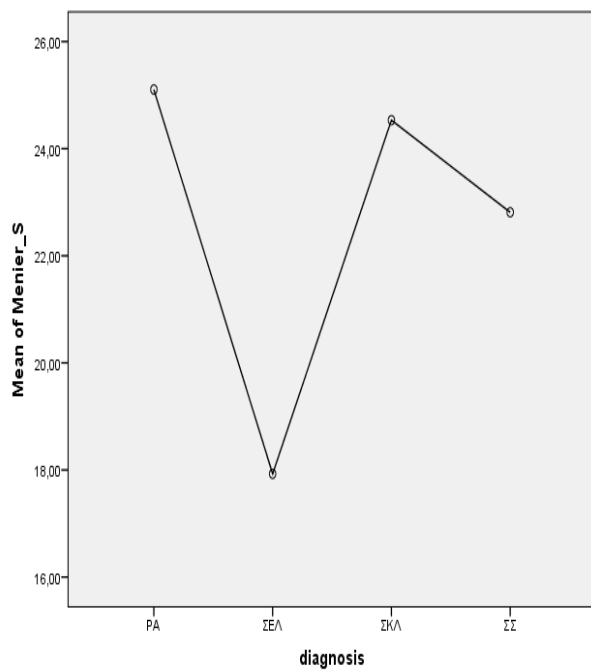
Στο Διάγραμμα 9α έχουμε στον οριζόντιο άξονα τις 4 παθήσεις (PA, ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΣΣ) και στον κάθετο άξονα τις τιμές της μεταβλητής BIAP_D.



Στο Διάγραμμα 9β έχουμε στον οριζόντιο άξονα τις 4 παθήσεις (PA, ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΣΣ) και στον κάθετο άξονα τις τιμές της μεταβλητής Menier_D.



Στο Διάγραμμα 9γ έχουμε στον οριζόντιο άξονα τις 4 παθήσεις (PA, ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΣΣ) και στον κάθετο άξονα τις τιμές της μεταβλητής BIAP_S.



Στο Διάγραμμα 9δ έχουμε στον οριζόντιο άξονα τις 4 παθήσεις (PA, ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΣΣ) και στον κάθετο άξονα τις τιμές της μεταβλητής Menier_S.

Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε πως ανεξάρτητα από το δείκτη μέτρησης (δεξί ή αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ ή Meniere), οι ασθενείς με ΡΑ έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο ουδού ακοής, άρα και βαρηκοΐα, σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΕΛ και αυτή η παρατήρηση είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον φαίνεται πως και οι ασθενείς με ΣΣκ καταγράφουν αυξημένο μέσο όρο ουδού ακοής και η έλλειψη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό του δείγματος.

Σε όλες τις παθήσεις μεγαλύτερες τιμές του μέσου όρου ουδού ακοής όλων των δεικτών (δεξί και αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ και Meniere), σχετίζονται και με μεγαλύτερες ηλικίες όπως φαίνεται από τους πίνακες Pearson correlation 25α, 25β, 25γ και 25δ που ακολουθούν. Μοναδική εξαίρεση η Συστηματική σκλήρυνση, όπου δεν υπάρχει συσχέτιση αλλά αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο 8 μόνο άτομα της νόσου στο δείγμα μας.

Correlations^a

	Age	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Pearson Correlation	1	,644	,643	,589	,594
Age Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000
N	60	60	60	60	60

a. diagnosis = ΡΑ

Πίνακας 25α

Correlations^a

	Age	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Pearson Correlation	1	,584	,551	,570	,536
Age Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000
N	41	41	41	41	41

a. diagnosis = ΣΕΛ

Πίνακας 25β

Correlations^a

	Age	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Pearson Correlation	1	,490	,417	,537	,504
Age Sig. (2-tailed)		,218	,304	,170	,203
N	8	8	8	8	8

a. diagnosis = ΣΚΛ

Πίνακας 25γ

Correlations^a

		Age	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Age	Pearson Correlation	1	,681	,609	,589	,563
	Sig. (2-tailed)		,000	,002	,002	,004
	N	24	24	24	24	24

a. diagnosis = ΣΣ

Πίνακας 25δ

Αντιθέτως ο μέσος όρος του ουδού ακοής δεν φαίνεται να σχετίζεται με το φύλο στους ασθενείς με ΡΑ, ΣΕΛ και ΣΣκ (Πίνακες 26α, 26β, 27α, 27β, 28α και 28β). Στο ΣΣ, δεν μπορούσε να γίνει στατιστική συσχέτιση καθώς όλοι οι ασθενείς ήταν γυναίκες.

Group Statistics^a

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Female	49	24,4898	11,30749	1,61536
	Male	11	28,0682	15,76550	4,75348
Menier_D	Female	49	22,7551	11,18901	1,59843
	Male	11	26,9318	15,20037	4,58308
BIAP_S	Female	49	25,5612	12,18900	1,74129
	Male	11	29,6591	16,43254	4,95460
Menier_S	Female	49	24,3878	12,36153	1,76593
	Male	11	28,2955	16,14652	4,86836

a. diagnosis = PA

Πίνακας 26α

Independent Samples Test^a

	t-test for Equality of Means						
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-,880	58	,383	-3,57839	4,06809	-11,72155	4,56478
Menier_D	-1,045	58	,300	-4,17672	3,99599	-12,17556	3,82212
BIAP_S	-,943	58	,349	-4,09787	4,34392	-12,79317	4,59744
Menier_S	-,895	58	,375	-3,90770	4,36819	-12,65157	4,83617

a. diagnosis = PA

Πίνακας 26β

Group Statistics^a

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Female	34	18,0515	10,42284	1,78750
	Male	7	18,5714	8,61287	3,25536
Menier_D	Female	34	17,6471	10,44813	1,79184
	Male	7	16,6071	8,31397	3,14238
BIAP_S	Female	34	18,2721	10,98387	1,88372
	Male	7	19,1071	9,45698	3,57440
Menier_S	Female	34	18,0515	10,63420	1,82375
	Male	7	17,3214	9,36607	3,54004

a. diagnosis = ΣΕΛ

Πίνακας 27α

Independent Samples Test^a

	t-test for Equality of Means						
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-,123	39	,903	-,51996	4,21917	-9,05403	8,01412
Menier_D	,247	39	,806	1,03992	4,21239	-7,48045	9,56028
BIAP_S	-,187	39	,853	-,83508	4,46724	-9,87094	8,20077
Menier_S	,168	39	,867	,73004	4,33694	-8,04225	9,50233

a. diagnosis = ΣΕΛ

Πίνακας 27β

Group Statistics^a

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Female	6	25,8333	10,08299	4,11636
	Male	2	16,2500	5,30330	3,75000
Menier_D	Female	6	22,9167	10,91635	4,45658
	Male	2	15,0000	5,30330	3,75000
BIAP_S	Female	6	29,1667	9,67169	3,94845
	Male	2	17,5000	1,76777	1,25000
Menier_S	Female	6	27,9167	8,64822	3,53062
	Male	2	14,3750	6,18718	4,37500

a. diagnosis = ΣΚΛ

Πίνακας 28α

Independent Samples Test^a

	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	1,241	6	,261	9,58333	7,72052	-9,30811	28,47477
Menier_D	,951	6	,378	7,91667	8,32639	-12,45727	28,29060
BIAP_S	1,613	6	,158	11,66667	7,23290	-6,03160	29,36493
Menier_S	2,001	6	,092	13,54167	6,76789	-3,01877	30,10211

a. diagnosis = ΣΚΛ

Πίνακας 28β

Ακολούθως, ξεχωριστά ανά νόσημα, ελέγχθηκε εάν η παρατηρούμενη στατιστικά σημαντική βαρηκοΐα εξαρτάται από άλλους παράγοντες. Σε ό,τι αφορά στους ασθενείς με PA αρχικά ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση με την ταχύτητα καθίζησης και τη διάρκεια νόσου όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) όπως φαίνεται από τους πίνακες 29 και 30 που ακολουθούν.

Correlations^a

		TKE	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
TKE	Pearson Correlation	1	,197	,198	,170	,171
	Sig. (2-tailed)		,132	,128	,195	,193
	N	60	60	60	60	60
BIAP_D	Pearson Correlation	,197	1	,989**	,897**	,894**
	Sig. (2-tailed)	,132		,000	,000	,000
	N	60	60	60	60	60
Menier_D	Pearson Correlation	,198	,989**	1	,892**	,899**
	Sig. (2-tailed)	,128	,000		,000	,000
	N	60	60	60	60	60
BIAP_S	Pearson Correlation	,170	,897**	,892**	1	,992**
	Sig. (2-tailed)	,195	,000	,000		,000
	N	60	60	60	60	60
Menier_S	Pearson Correlation	,171	,894**	,899**	,992**	1
	Sig. (2-tailed)	,193	,000	,000	,000	
	N	60	60	60	60	60

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = PA

Πίνακας 29

Correlations^a

		Disease duration	BIAP_D	Menier_D	BIAP_S	Menier_S
Disease duration	Pearson Correlation	1	,000	-,004	-,071	-,037
	Sig. (2-tailed)		,999	,978	,592	,777
	N	60	60	60	60	60
BIAP_D	Pearson Correlation	,000	1	,989**	,897**	,894**
	Sig. (2-tailed)	,999		,000	,000	,000
	N	60	60	60	60	60
Menier_D	Pearson Correlation	-,004	,989**	1	,892**	,899**
	Sig. (2-tailed)	,978	,000		,000	,000
	N	60	60	60	60	60
BIAP_S	Pearson Correlation	-,071	,897**	,892**	1	,992**
	Sig. (2-tailed)	,592	,000	,000		,000
	N	60	60	60	60	60
Menier_S	Pearson Correlation	-,037	,894**	,899**	,992**	1
	Sig. (2-tailed)	,777	,000	,000	,000	
	N	60	60	60	60	60

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = PA

Πίνακας 30

Από τους συνολικά 60 ασθενείς, σε 28 ασθενείς ο ρευματοειδής παράγοντας ήταν αρνητικός ενώ σε 32 θετικός (Πίνακας 31α). Όπως φαίνεται από το t-test που ακολουθεί δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (Πίνακας 31β).

Group Statistics

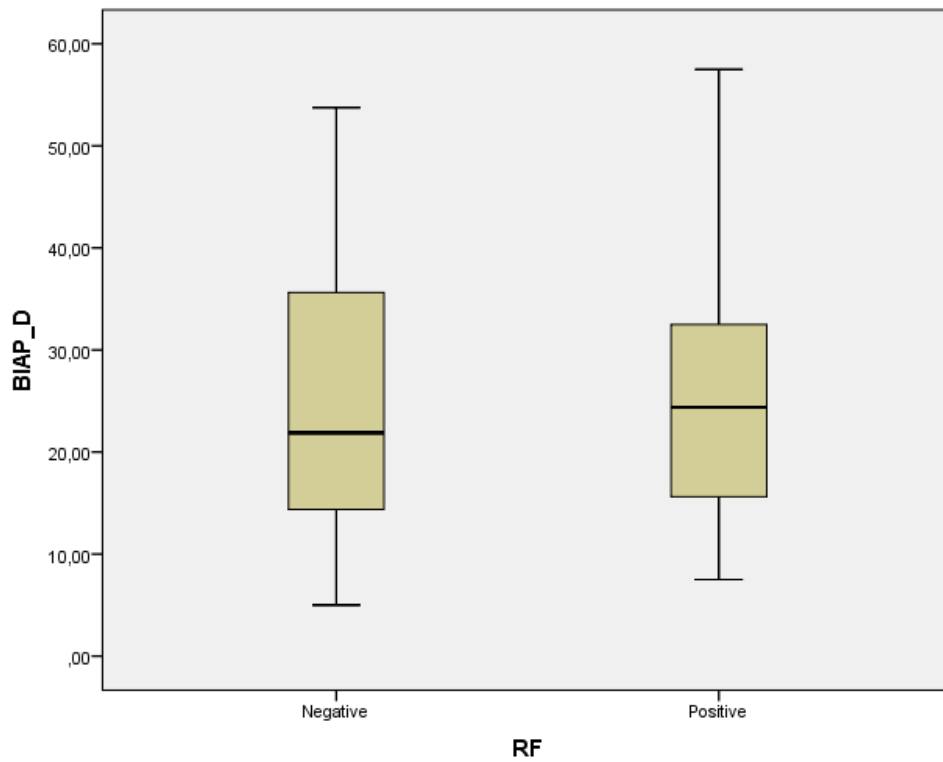
	RF	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	28	24,6429	12,26094	2,31710
	Positive	32	25,5859	12,26794	2,16869
Menier_D	Negative	28	22,9464	12,16312	2,29861
	Positive	32	24,0234	12,00107	2,12151
BIAP_S	Negative	28	27,1875	14,71026	2,77998
	Positive	32	25,5469	11,50008	2,03295
Menier_S	Negative	28	25,5357	14,90102	2,81603
	Positive	32	24,7266	11,46407	2,02658

Πίνακας 31α

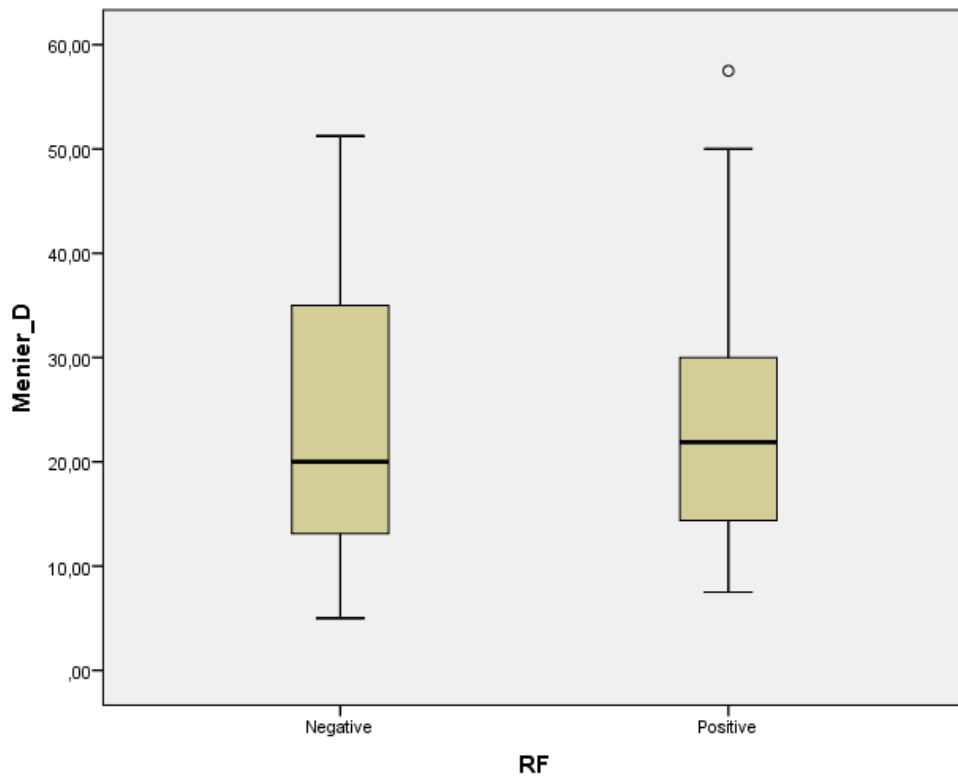
Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-,297	58	,767	-,94308	3,17379	-7,29611	5,40995
Menier_D	-,345	58	,732	-1,07701	3,12516	-7,33270	5,17868
BIAP_S	,484	58	,630	1,64063	3,38807	-5,14134	8,42259
Menier_S	,237	58	,813	,80915	3,40962	-6,01595	7,63425

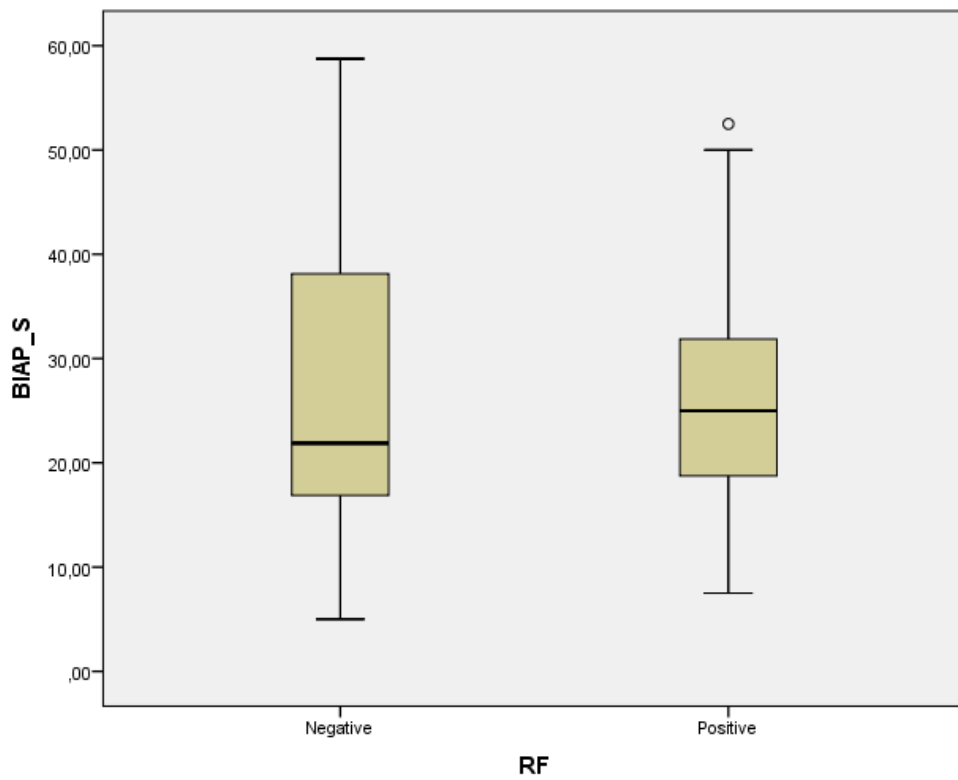
Πίνακας 31β



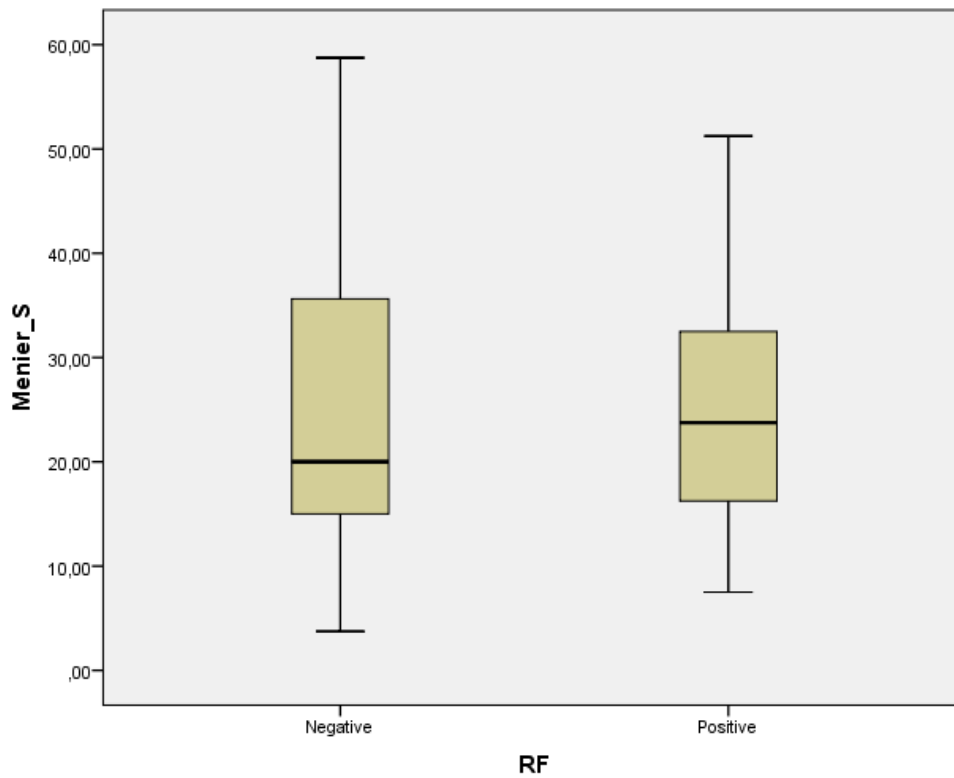
Διάγραμμα 10α



Διάγραμμα 10β



Διάγραμμα 10γ



Διάγραμμα 10δ

Δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους για τους ασθενείς όπου η CRP είναι θετική. (Πίνακας 32α και 32β)

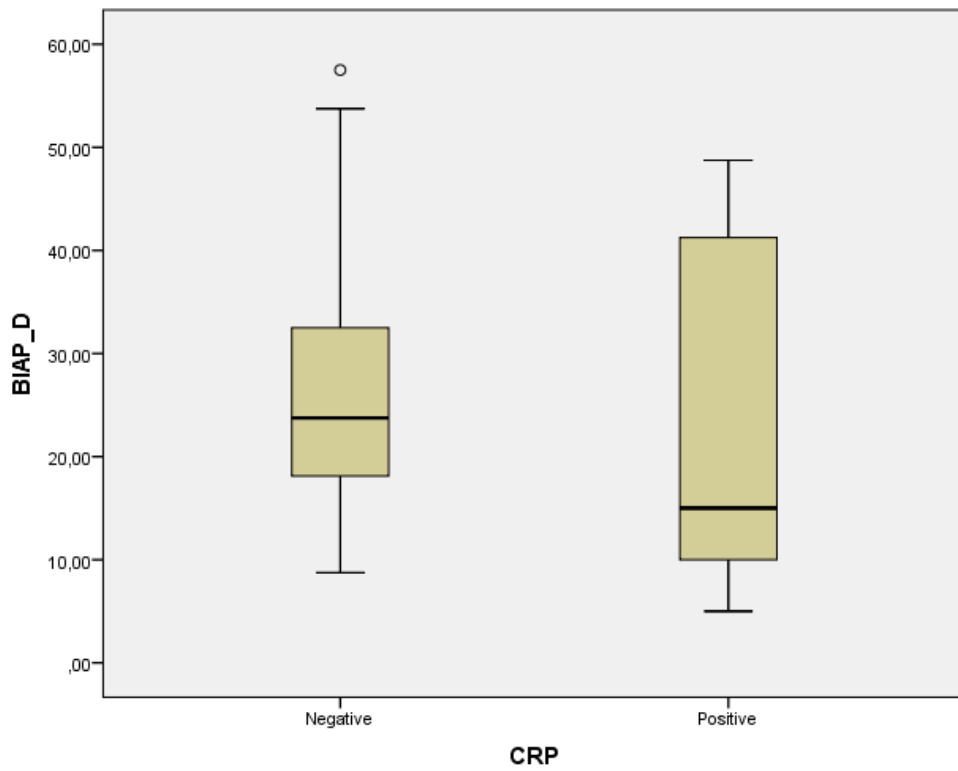
Group Statistics					
	CRP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	51	25,7108	11,27568	1,57891
	Positive	9	21,9444	16,85312	5,61771
Menier_D	Negative	51	23,8971	11,33757	1,58758
	Positive	9	21,3889	15,81688	5,27229
BIAP_S	Negative	51	27,1078	12,80012	1,79238
	Positive	9	21,8056	14,03276	4,67759
Menier_S	Negative	51	25,7843	13,02152	1,82338
	Positive	9	21,2500	13,43387	4,47796

Πίνακας 32α

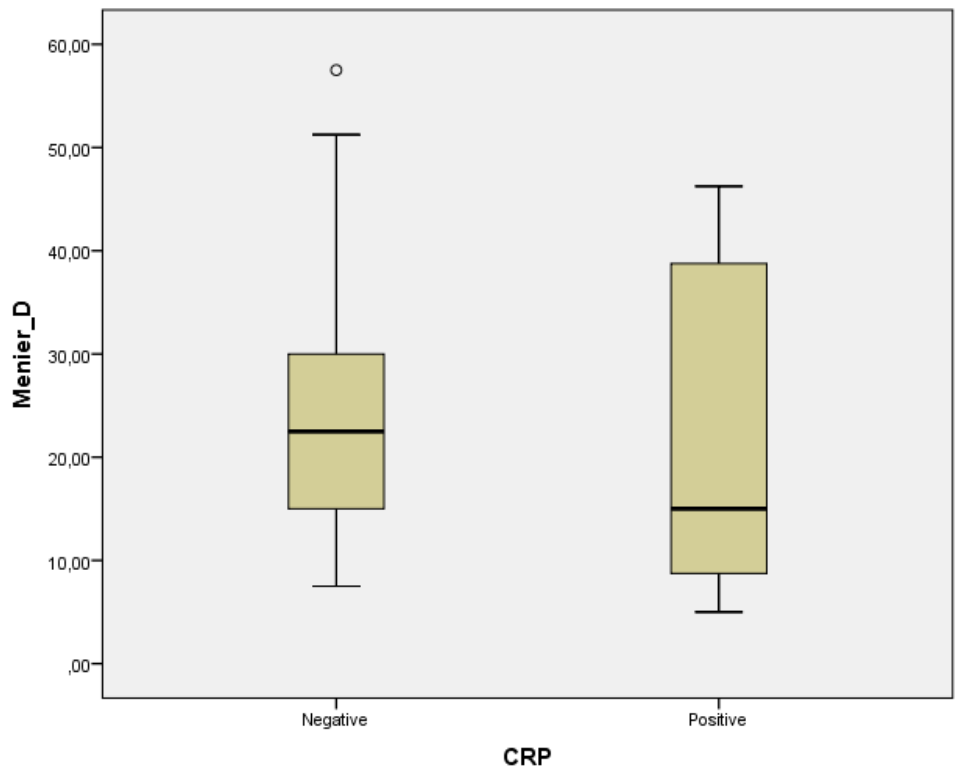
Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	,854	58	,397	3,76634	4,41004	-5,06131	12,59399
Menier_D	,575	58	,567	2,50817	4,35841	-6,21614	11,23248
BIAP_S	1,130	58	,263	5,30229	4,69188	-4,08953	14,69411
Menier_S	,959	58	,342	4,53431	4,72878	-4,93138	14,00000

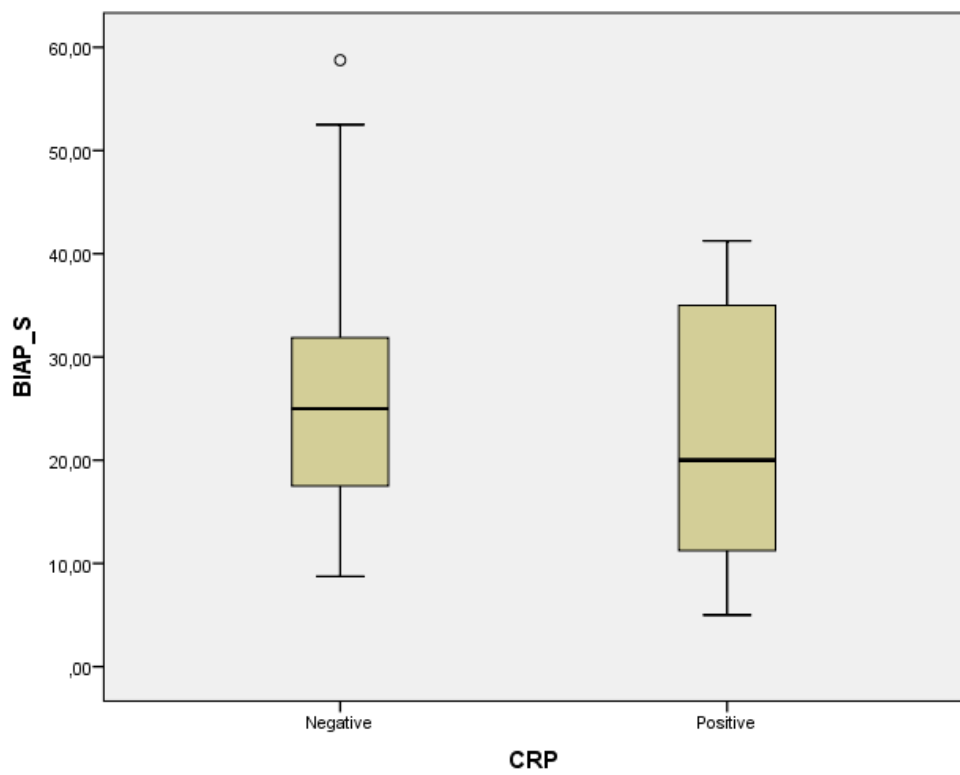
Πίνακας 32β



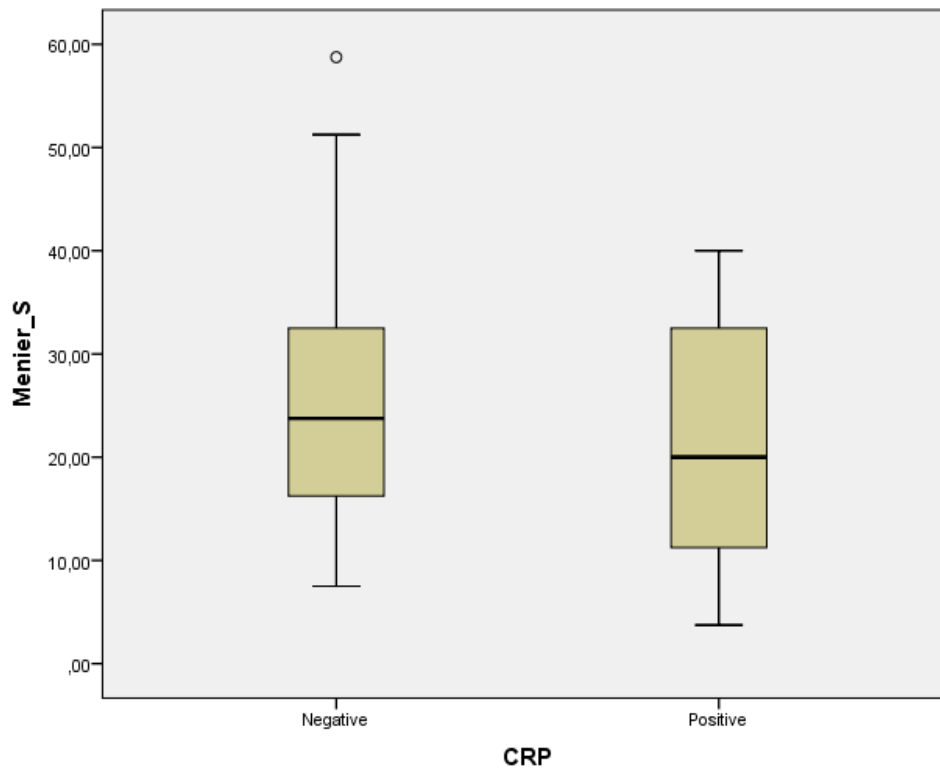
Διάγραμμα 11α



Διάγραμμα 11β



Διάγραμμα 11γ



Διάγραμμα 11δ

Δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους σε σχέση με την παρουσία αντισώματα κατά κίτρουλλινιωμένων πολυπεπτιδίων που ανιχνεύτηκαν στον ορό 21 ασθενών (anti-CCP) όπως φαίνεται από τους πίνακες 33α και 33β που ακολουθούν.

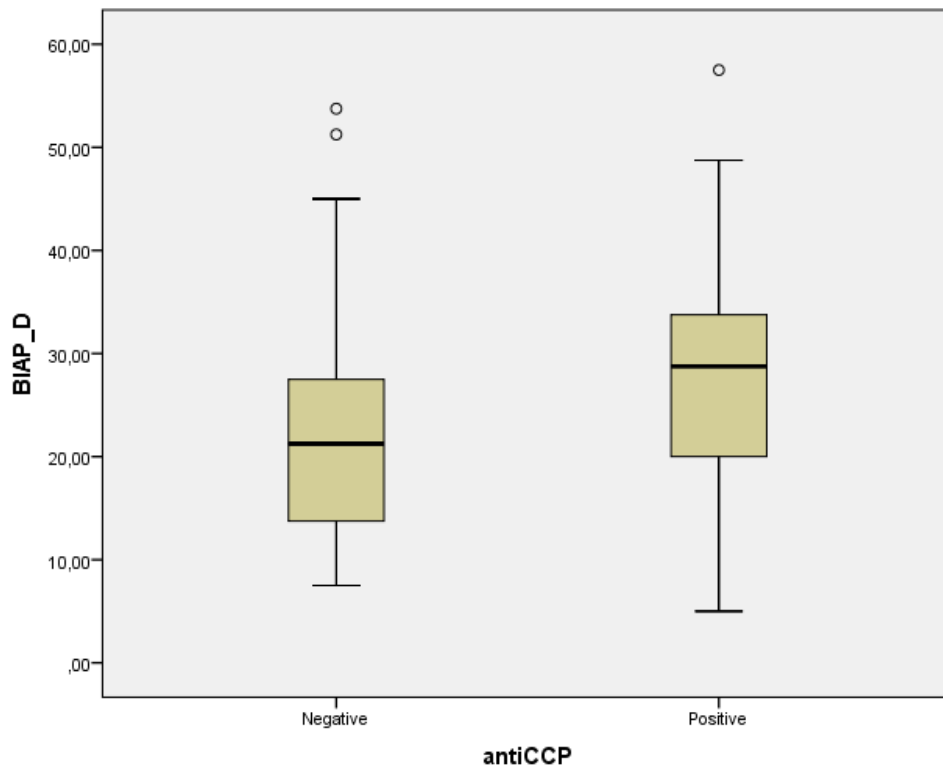
Group Statistics					
	antiCCP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	39	23,3333	11,91504	1,90793
	Positive	21	28,5119	12,20028	2,66232
Menier_D	Negative	39	21,8590	11,78854	1,88768
	Positive	21	26,6071	12,01654	2,62222
BIAP_S	Negative	39	25,3846	14,17743	2,27021
	Positive	21	28,0357	10,60344	2,31386
Menier_S	Negative	39	23,9103	14,23828	2,27995
	Positive	21	27,3214	10,52739	2,29726

Πίνακας 33α

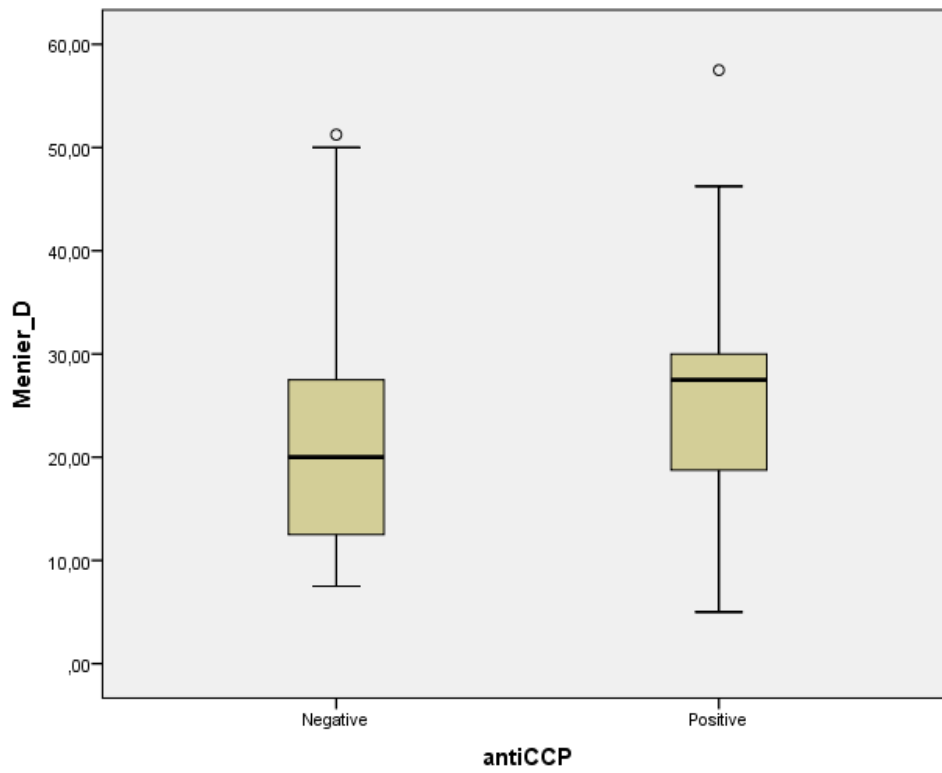
Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-1,593	58	,117	-5,17857	3,25183	-11,68781	1,33066
Menier_D	-1,478	58	,145	-4,74817	3,21217	-11,17803	1,68169
BIAP_S	-,750	58	,456	-2,65110	3,53382	-9,72480	4,42260
Menier_S	-,964	58	,339	-3,41117	3,53981	-10,49687	3,67453

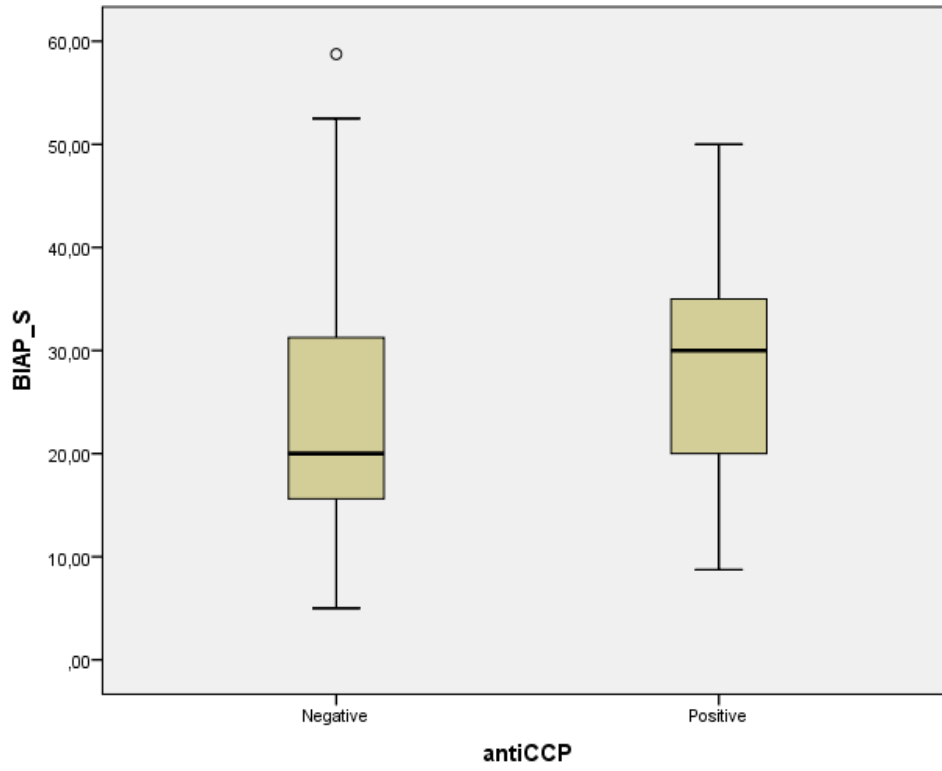
Πίνακας 33β



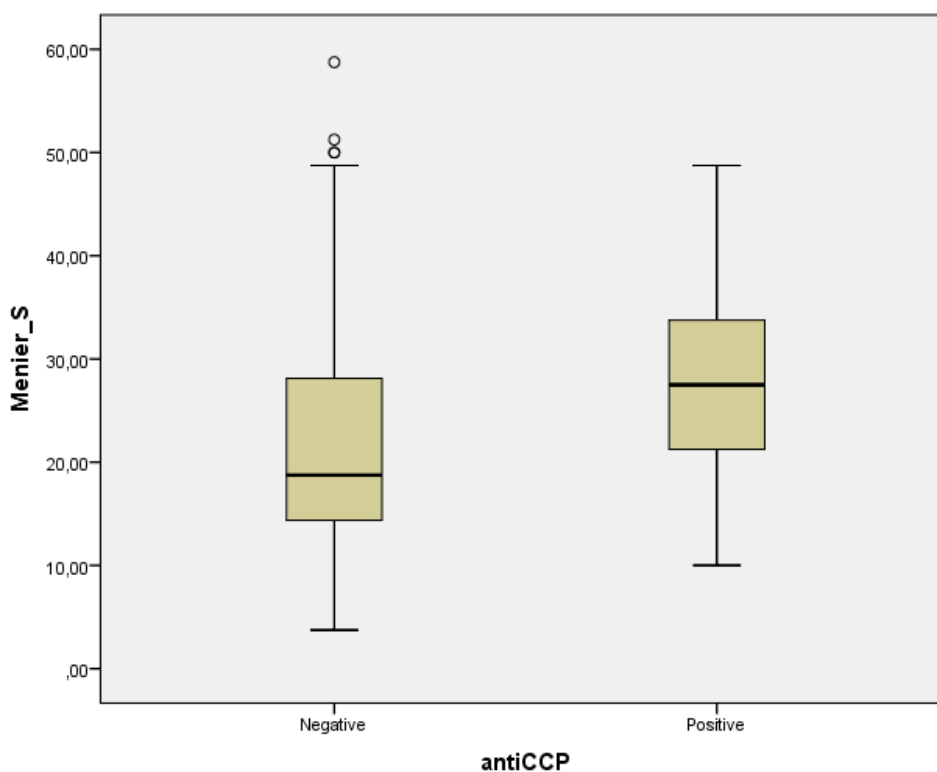
Διάγραμμα 12α



Διάγραμμα 12β



Διάγραμμα 12γ

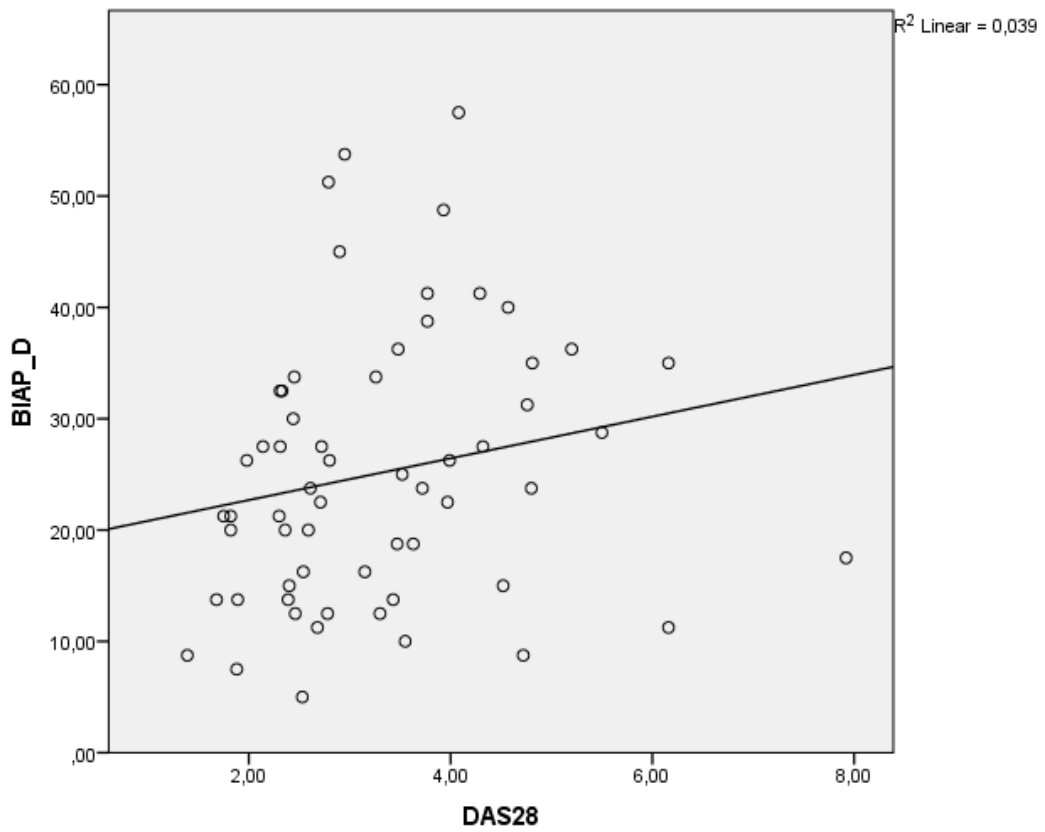


Διάγραμμα 12δ

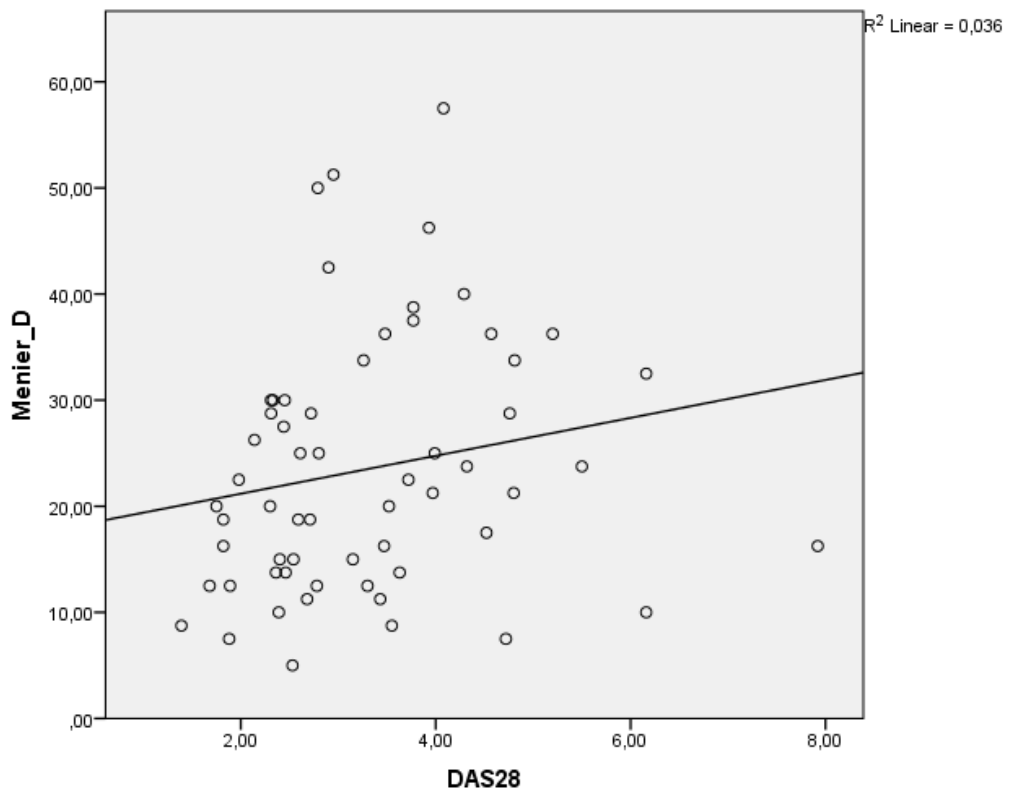
Σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ, υπολογίσθηκε ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS28. Μεγαλύτερες τιμές του DAS28 σχετίζονται και με μεγαλύτερες τιμές των 4 μετρήσεων (Διαγράμματα 13α, 13β, 13γ και 13δ). Στατιστικά σημαντικές είναι όλες οι συσχετίσεις για το δεξί και το αριστερό αυτί τόσο κατά BIAP όσο και κατά Meniere (Πίνακας 34).

Correlations					
	DAS28	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Correlation Coefficient	1,000	,301	,293	,315	,318
Spearman's rho DAS28 Sig. (2-tailed)	.	,019	,023	,014	,013
N	60	60	60	60	60

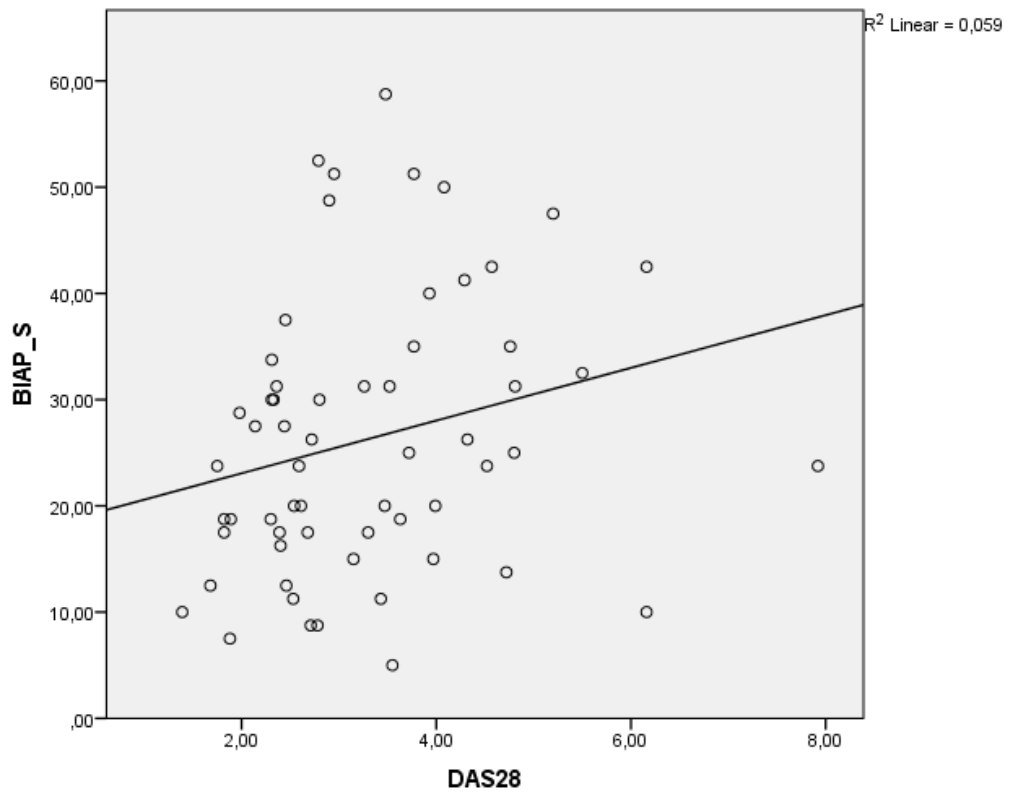
Πίνακας 34



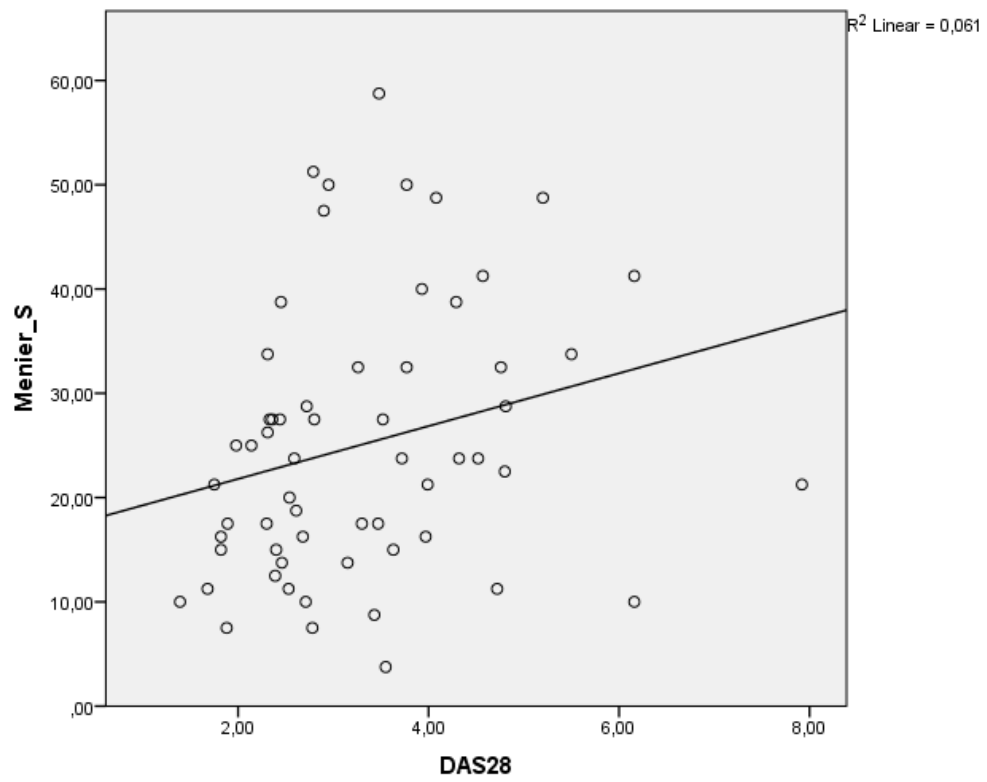
Διάγραμμα 13α



Διάγραμμα 13β



Διάγραμμα 13γ



Διάγραμμα 13δ

Τέλος ελέγχθηκε εάν η παρουσία αντισωμάτων κατά της καρδιολιπίνης (aCL) έχει σχέση με το μέσο όρο του ουδού ακοής, καθώς στους 2 ασθενείς με θετικό το αντίσωμα, οι καταγραφόμενες τιμές ήταν μικρότερες.(Πίνακας 35α) Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε, πιθανότατα και λόγω του μικρού πλήθους των παρατηρήσεων (Πίνακας 35β)..

	aCL	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	NEG	20	24,4375	12,26406	2,74233
	POS	2	10,0000	1,76777	1,25000
Menier_D	NEG	20	23,0000	11,70779	2,61794
	POS	2	10,0000	1,76777	1,25000
BIAP_S	NEG	20	25,8125	13,88555	3,10490
	POS	2	13,7500	5,30330	3,75000
Menier_S	NEG	20	24,6250	13,63348	3,04854
	POS	2	13,1250	4,41942	3,12500

Πίνακας 35α

	t-test for Equality of Means						
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	1,628	20	,119	14,43750	8,86982	-4,06461	32,93961
Menier_D	1,535	20	,140	13,00000	8,46795	-4,66384	30,66384
BIAP_S	1,197	20	,245	12,06250	10,07551	-8,95464	33,07964
Menier_S	1,164	20	,258	11,50000	9,88206	-9,11361	32,11361

Πίνακας 35β

Σε ό,τι αφορά στους ασθενείς με ΣΕΛ αρχικά ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής με την ταχύτητα καθίζησης και τη διάρκεια νόσου όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) όπως φαίνεται από τους πίνακες 36α και 36β που ακολουθούν.

		TKE	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
TKE	Pearson Correlation	1	-,213	-,217	-,219	-,218
	Sig. (2-tailed)		,182	,173	,168	,172
	N	41	41	41	41	41
BIAP_D	Pearson Correlation	-,213	1	,987**	,919**	,921**
	Sig. (2-tailed)	,182		,000	,000	,000
	N	41	41	41	41	41
Menier_D	Pearson Correlation	-,217	,987**	1	,898**	,909**
	Sig. (2-tailed)	,173	,000		,000	,000
	N	41	41	41	41	41
BIAP_S	Pearson Correlation	-,219	,919**	,898**	1	,987**
	Sig. (2-tailed)	,168	,000	,000		,000
	N	41	41	41	41	41
Menier_S	Pearson Correlation	-,218	,921**	,909**	,987**	1
	Sig. (2-tailed)	,172	,000	,000	,000	
	N	41	41	41	41	41

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΕΛ

Πίνακας 36α

Correlations^a

		Disease duration	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Disease duration	Pearson Correlation	1	,213	,240	,119	,116
	Sig. (2-tailed)		,181	,130	,457	,469
	N	41	41	41	41	41
BIAP_D	Pearson Correlation	,213	1	,987**	,919**	,921**
	Sig. (2-tailed)	,181		,000	,000	,000
	N	41	41	41	41	41
Menier_D	Pearson Correlation	,240	,987**	1	,898**	,909**
	Sig. (2-tailed)	,130	,000		,000	,000
	N	41	41	41	41	41
BIAP_S	Pearson Correlation	,119	,919**	,898**	1	,987**
	Sig. (2-tailed)	,457	,000	,000		,000
	N	41	41	41	41	41
Menier_S	Pearson Correlation	,116	,921**	,909**	,987**	1
	Sig. (2-tailed)	,469	,000	,000	,000	
	N	41	41	41	41	41

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΕΛ

Πίνακας 36β

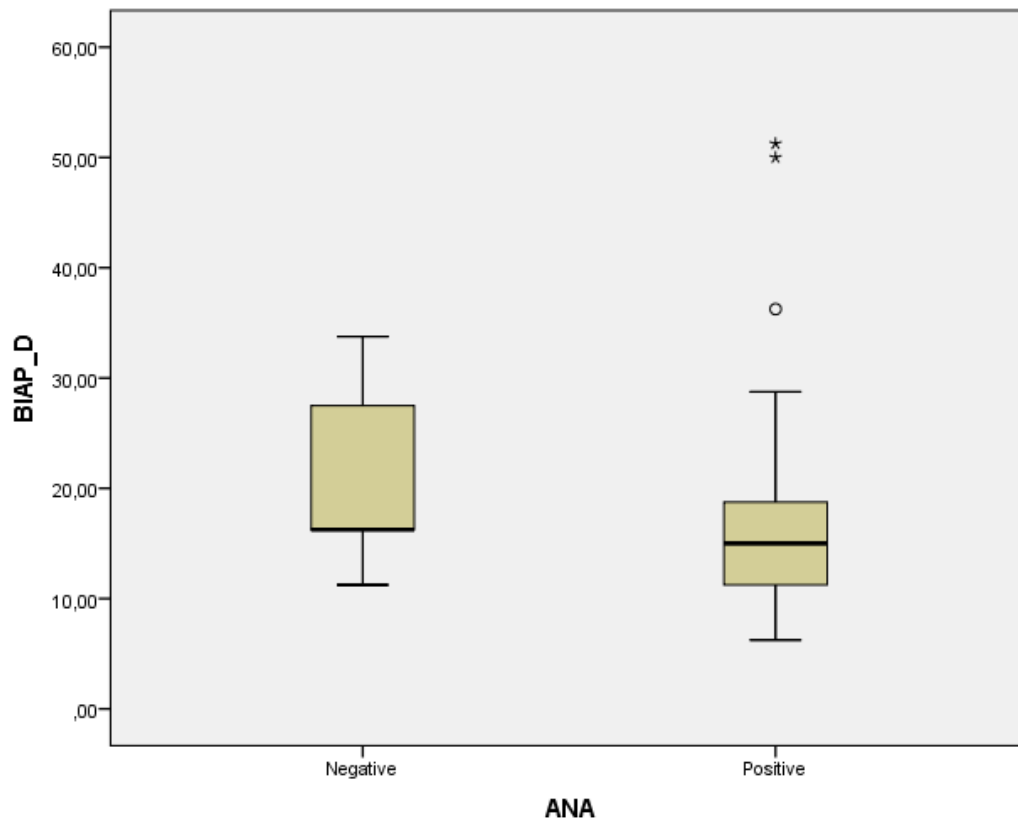
Στη συνέχεια ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής με την παρουσία των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό (Πίνακας 37α) όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) όπως φαίνεται από τους πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 37β).

Group Statistics					
	ANA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	8	20,6250	7,96196	2,81498
	Positive	33	17,5379	10,49779	1,82743
Menier_D	Negative	8	20,1563	8,14044	2,87808
	Positive	33	16,8182	10,43998	1,81737
BIAP_S	Negative	8	20,9375	7,89863	2,79259
	Positive	33	17,8030	11,21100	1,95158
Menier_S	Negative	8	20,3125	6,83838	2,41773
	Positive	33	17,3485	11,00762	1,91618

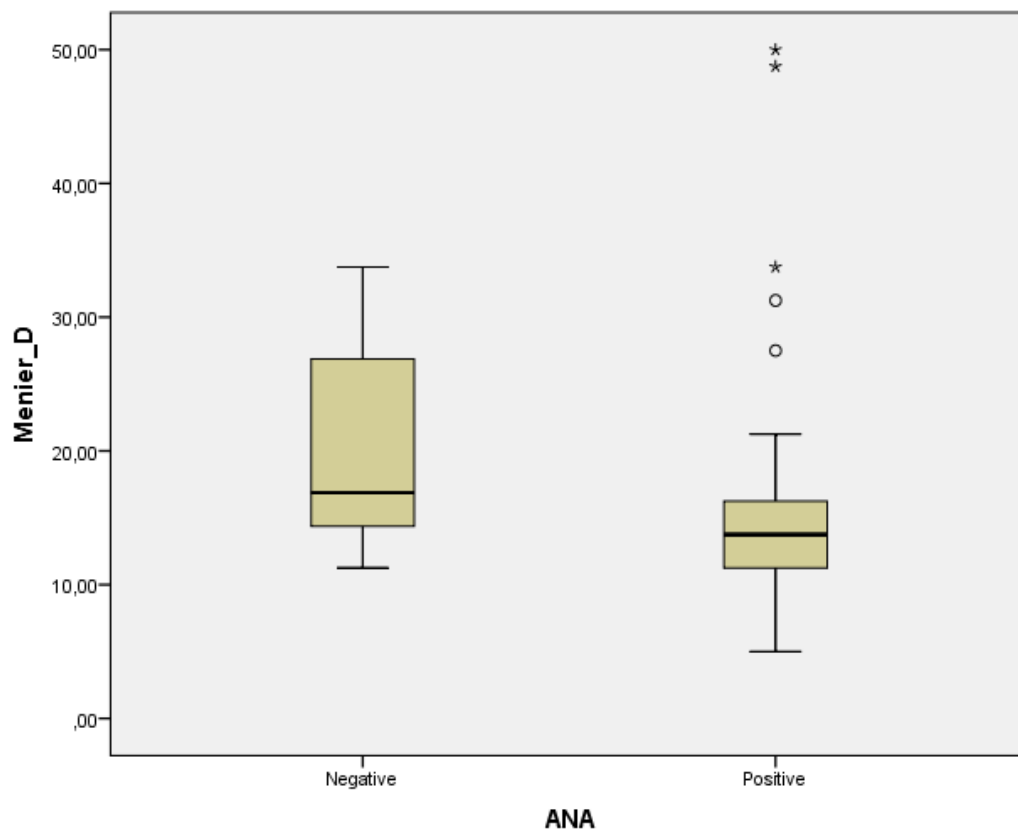
Πίνακας 37α

Independent Samples Test							
	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	,776	39	,442	3,08712	3,97619	-4,95549	11,12973
Menier_D	,841	39	,405	3,33807	3,96686	-4,68567	11,36180
BIAP_S	,744	39	,461	3,13447	4,21368	-5,38850	11,65744
Menier_S	,724	39	,473	2,96402	4,09191	-5,31265	11,24068

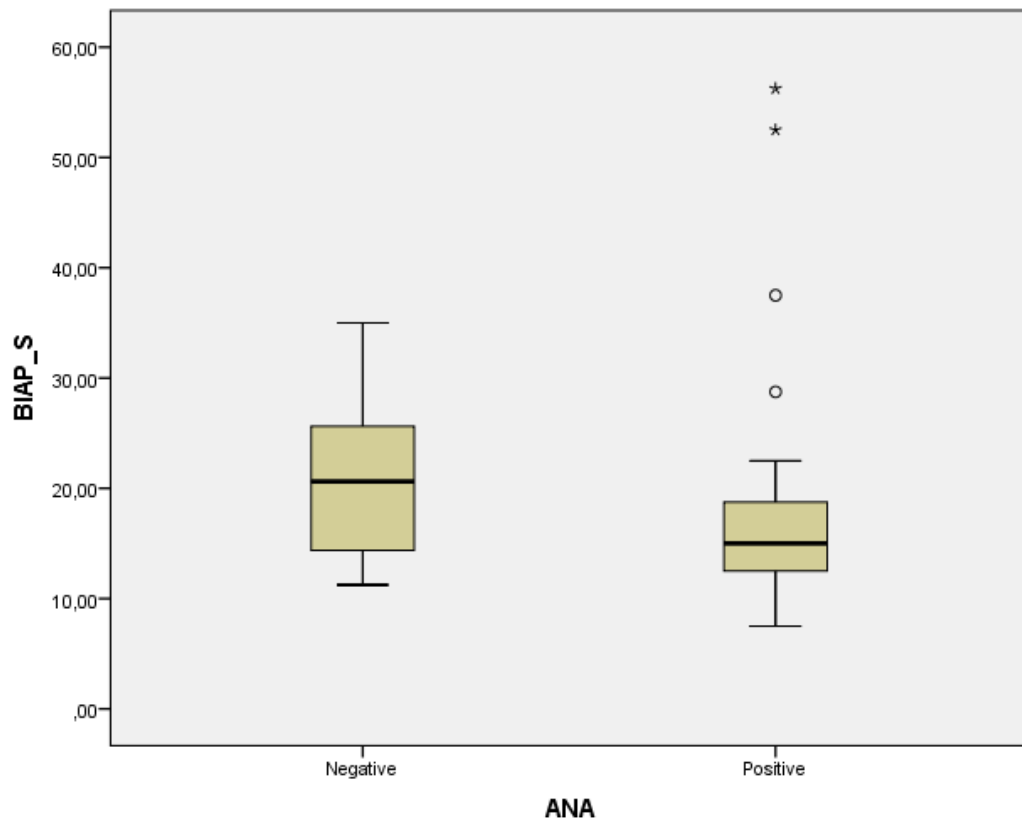
Πίνακας 37β



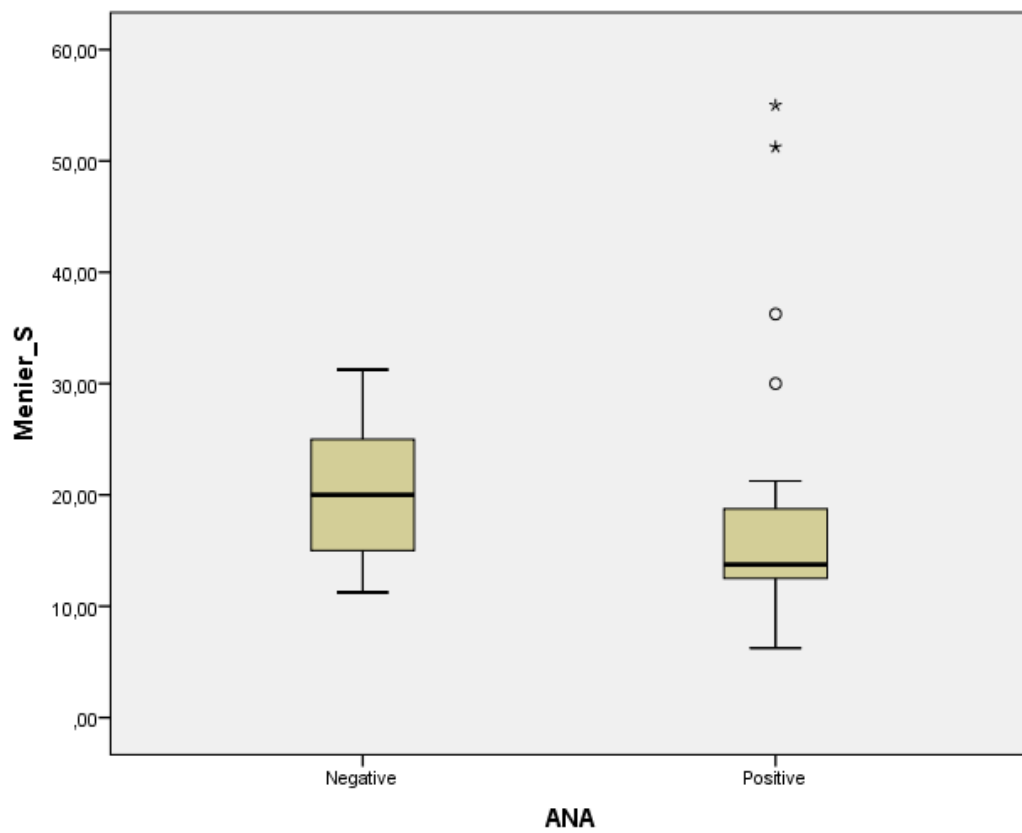
Διάγραμμα 14α



Διάγραμμα 14β



Διάγραμμα 14γ



Διάγραμμα 14δ

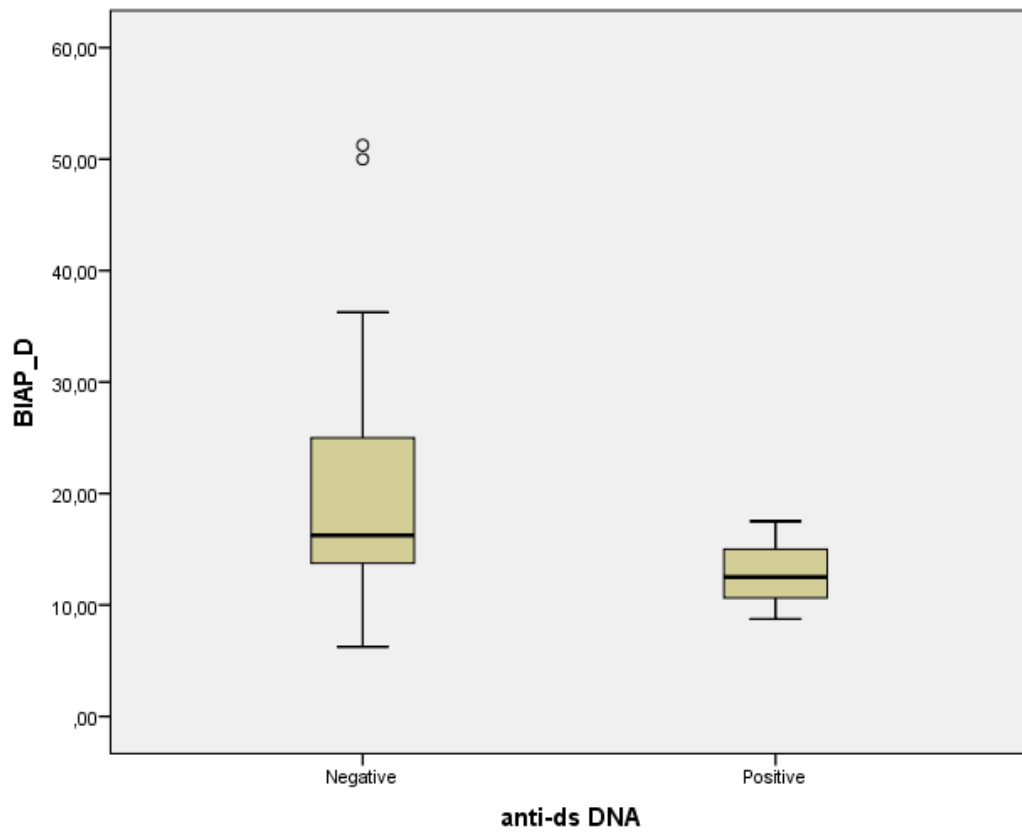
Σε 11 (26,83%) ασθενείς από τους 41, ανιχνεύτικαν αντισώματα έναντι του DNA διπλής έλικας (anti-ds DNA). Όπως φαίνεται από τους πίνακες 38α και 38β παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις μετρήσεις του μέσου όρου του ουδού ακοής στο δεξί αυτί κατά BIAP και κατά Meniere. Και στις δύο περιπτώσεις καταγράφονται μεγαλύτερες τιμές στην «απουσία» του anti-ds DNA. Για τη μέτρηση στο αριστερό αυτί κατά BIAP η διαφορά είναι οριακά μη σημαντική.

	anti-ds DNA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	30	20,1250	10,99740	2,00784
	Positive	11	12,7273	2,89494	,87286
Menier_D	Negative	30	19,4167	11,03840	2,01533
	Positive	11	12,1591	2,56728	,77406
BIAP_S	Negative	30	20,1250	11,75060	2,14536
	Positive	11	13,7500	4,36606	1,31642
Menier_S	Negative	30	19,5000	11,45926	2,09217
	Positive	11	13,6364	4,20024	1,26642

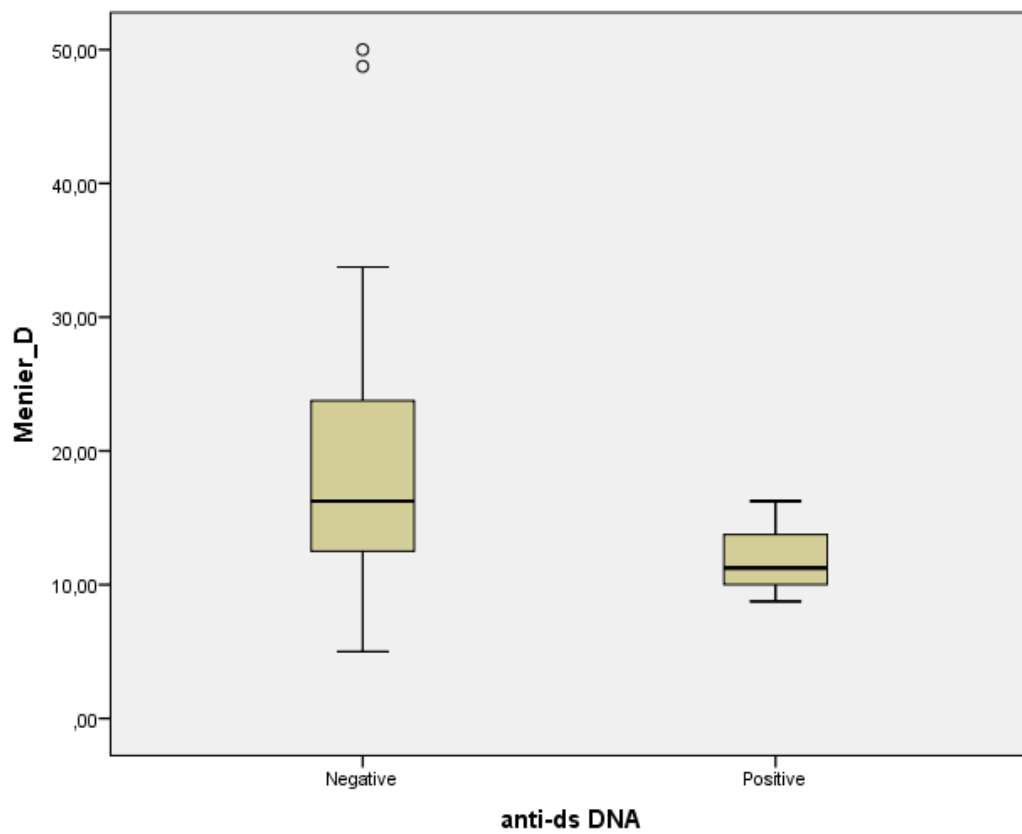
Πίνακας 38α

	t-test for Equality of Means						
	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	2,187	39	,035	7,39773	3,38236	,55626	14,23919
Menier_D	2,143	39	,038	7,25758	3,38626	,40821	14,10694
BIAP_S	1,744	39	,089	6,37500	3,65562	-1,01918	13,76918
Menier_S	1,646	39	,108	5,86364	3,56280	-1,34282	13,07009

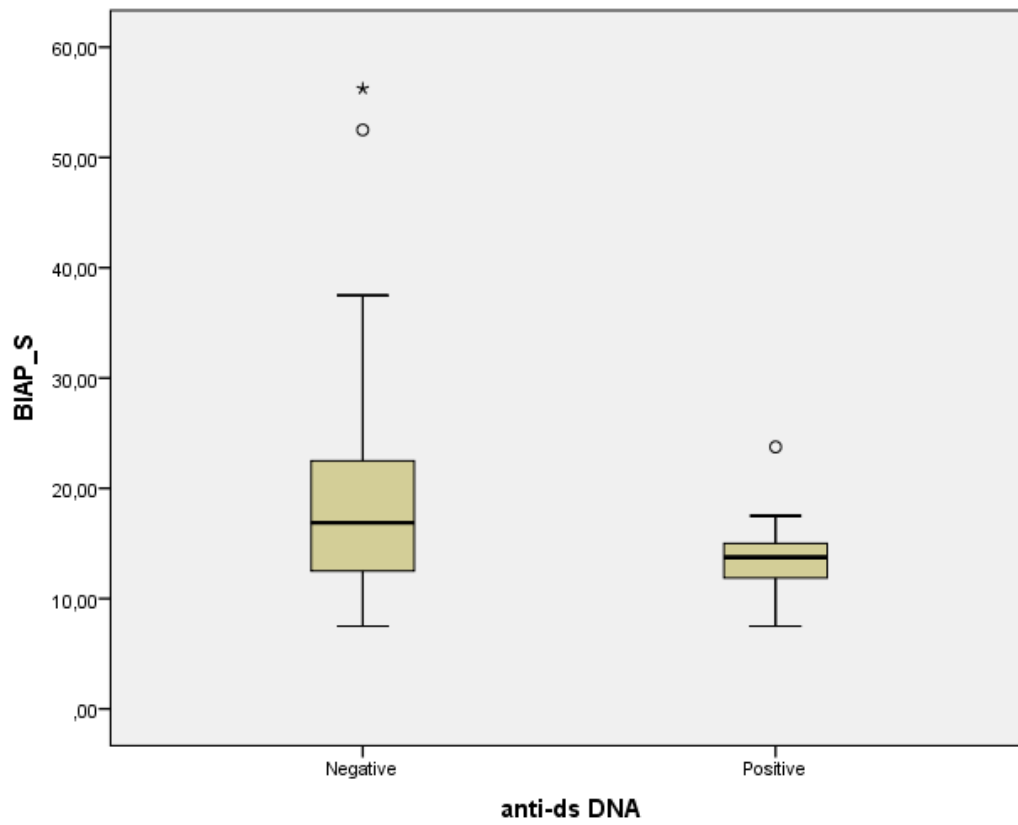
Πίνακας 38β



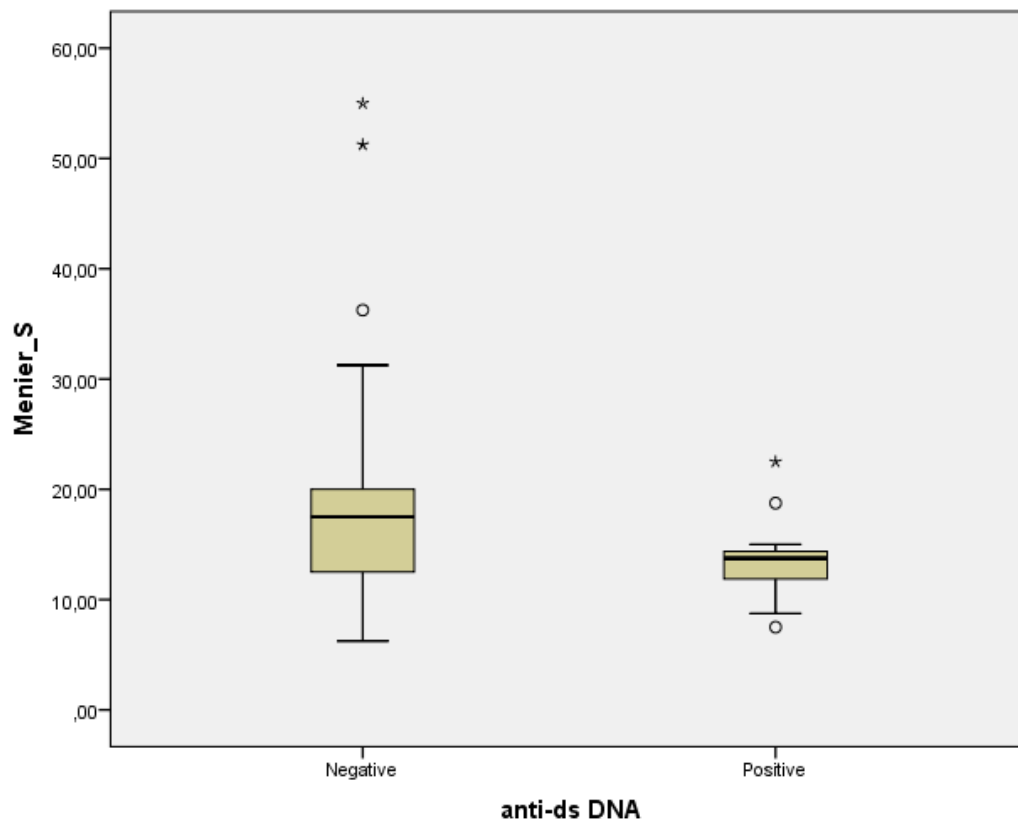
Διάγραμμα 15α



Διάγραμμα 15β



Διάγραμμα 15γ



Διάγραμμα 15δ

Δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής σε σχέση με τις τιμές του συμπληρώματος (C3/C4) στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ και βαρηκοΐα για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ και κατά Meniere) (Πίνακας 39 και Διαγράμματα 16α, 16β, 16γ και 16δ).

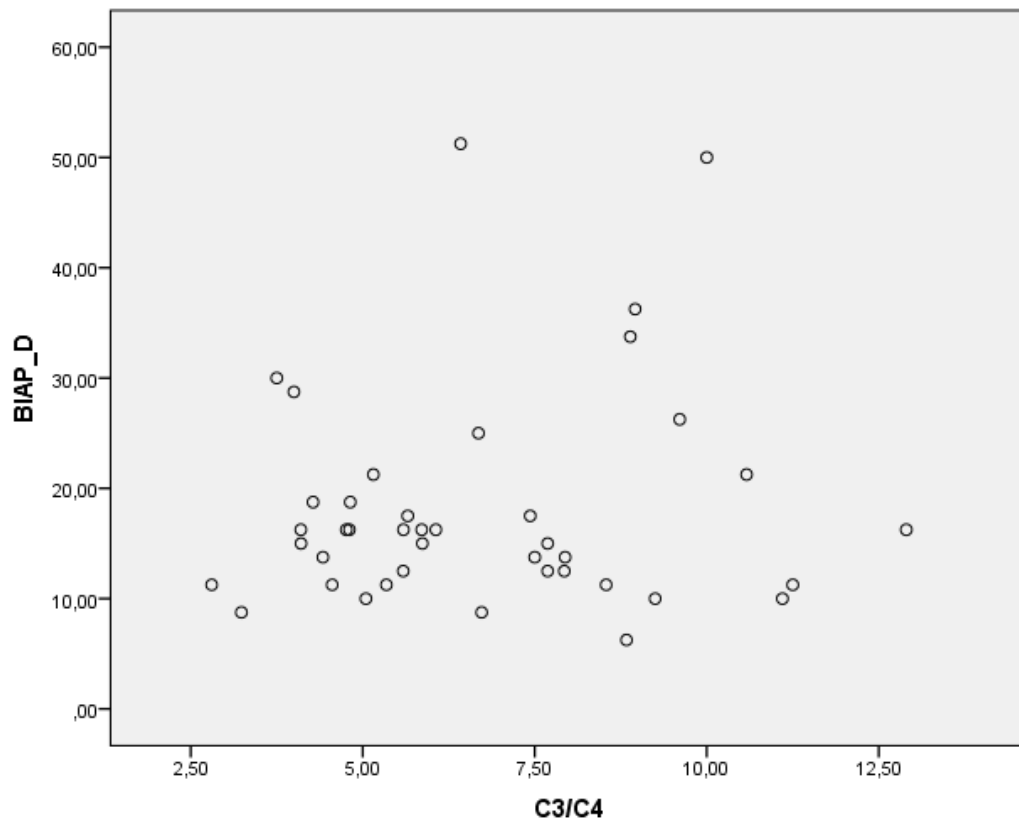
Correlations

C3/C4

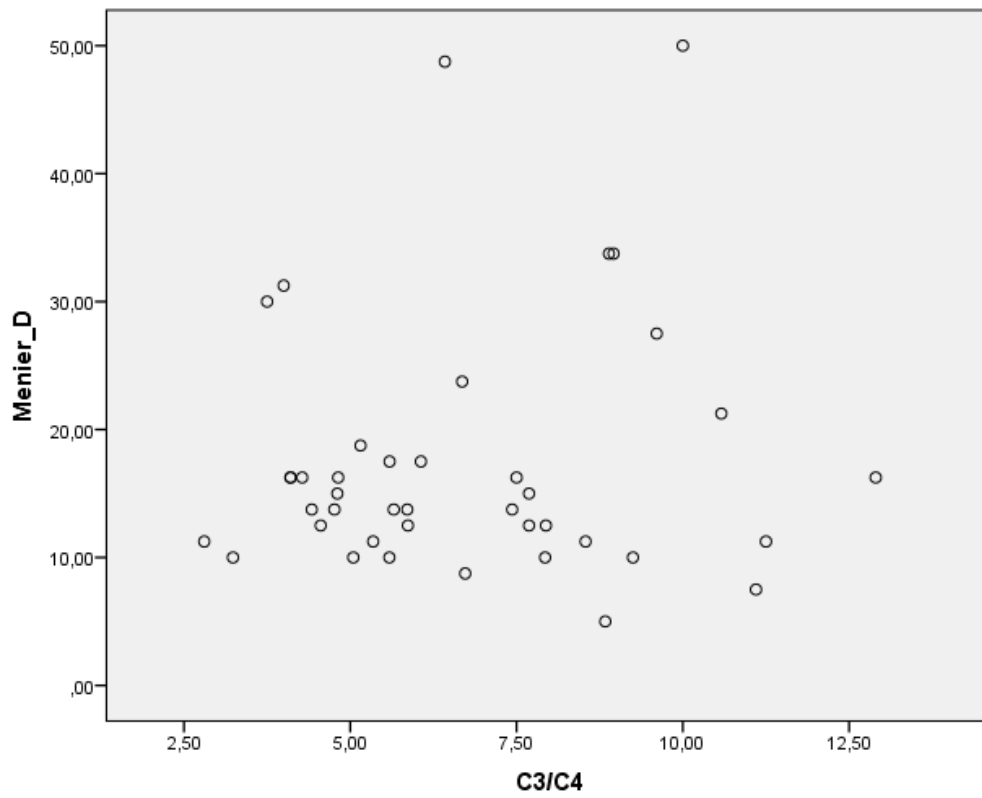
Spearman's rho

	C3/C4	ΒΙΑΡ D	Menier D	ΒΙΑΡ S	Menier S
Correlation Coefficient	1,000	,005	-,012	-,006	-,060
Sig. (2-tailed)	.	,976	,940	,971	,711
N	41	41	41	41	41

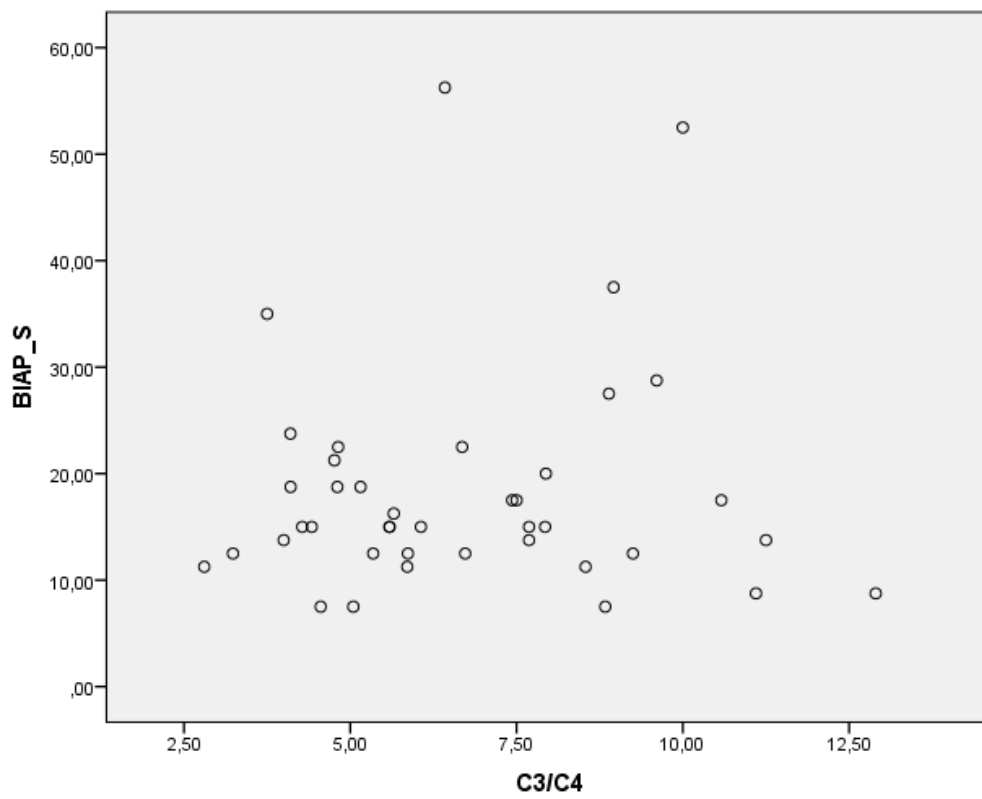
Πίνακας 39



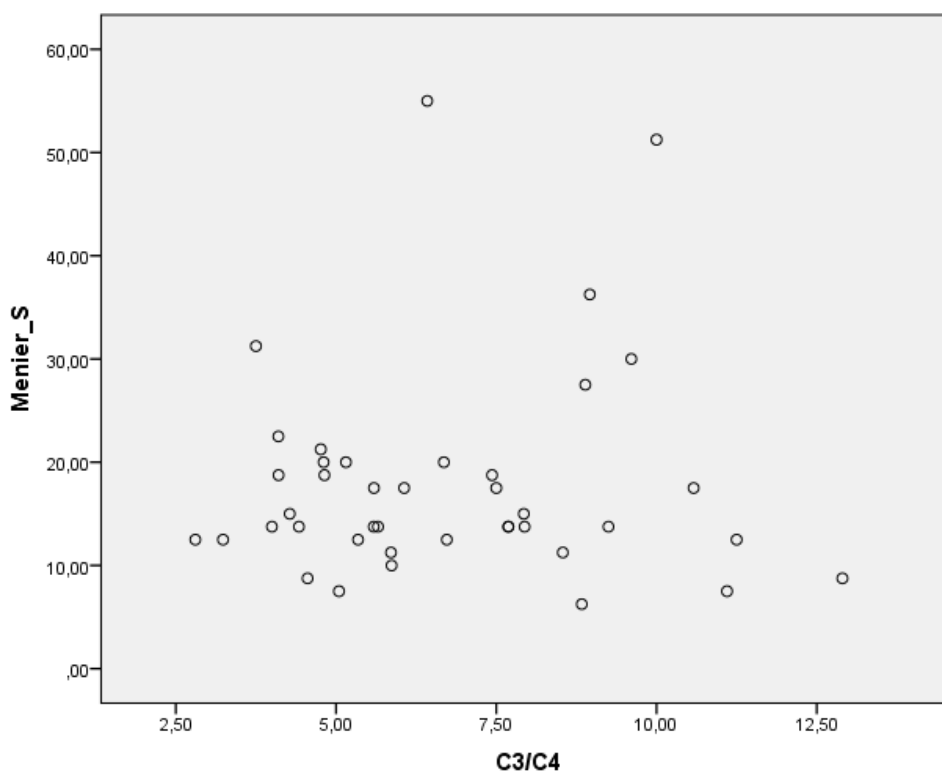
Διάγραμμα 16α



Διάγραμμα 16β



Διάγραμμα 16γ



Διάγραμμα 16δ

Παρά το γεγονός ότι παρατηρούνται σημαντικά μεγαλύτερες τιμές του μέσου όρου του ουδού ακοής στους ασθενείς με ΣΕΛ για τις περιπτώσεις που ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) είναι θετικός (Πίνακας 40), δεν είναι στατιστικά σημαντικές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) καθώς οι ασθενείς θετικοί στον RF είναι μόνο 3 (7,32%) (Πίνακας 40β).

Group Statistics					
	RF	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	38	17,1711	8,83733	1,43360
	Positive	3	30,4167	18,08545	10,44164
Menier_D	Negative	38	16,6447	9,02841	1,46460
	Positive	3	27,9167	18,08545	10,44164
BIAP_S	Negative	38	17,3026	9,04440	1,46720
	Positive	3	32,5000	20,65339	11,92424
Menier_S	Negative	38	16,8750	8,76085	1,42120
	Positive	3	31,2500	20,57760	11,88048

Πίνακας 40α

Independent Samples Test							
	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-1,257	2,076	,332	-13,24561	10,53959	-57,03809	30,54686
Menier_D	-1,069	2,079	,393	-11,27193	10,54385	-55,01767	32,47381
BIAP_S	-1,265	2,061	,330	-15,19737	12,01417	-65,45152	35,05678
Menier_S	-1,201	2,058	,350	-14,37500	11,96518	-64,49972	35,74972

Πίνακας 40β

Μεγαλύτερες τιμές του μέσου όρου του ουδού ακοής παρατηρήθηκαν και στους 3 ασθενείς με ΣΕΛ και θετικό το αντίσωμα κατά της καρδιολιπίνης (anti-CL) (Πίνακας 41α). Οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) (Πίνακας 41β).

Group Statistics					
	aCL	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	NEG	31	17,7419	10,89925	1,95756
	POS	3	19,5833	6,29153	3,63242
Menier_D	NEG	31	17,2177	10,92450	1,96210
	POS	3	19,1667	7,32433	4,22870
BIAP_S	NEG	31	17,9435	11,34473	2,03757
	POS	3	19,5833	7,93857	4,58333
Menier_S	NEG	31	17,5806	10,88738	1,95543
	POS	3	19,5833	9,04272	5,22082

Πίνακας 41α

	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-,285	32	,777	-1,84140	6,45136	-14,98239	11,29959
Menier_D	-,300	32	,766	-1,94892	6,49078	-15,17021	11,27236
BIAP_S	-,243	32	,810	-1,63978	6,74921	-15,38748	12,10791
Menier_S	-,307	32	,761	-2,00269	6,51884	-15,28114	11,27576

Πίνακας 41β

Επιπλέον, ελέγχθηκε εάν η παρουσία αντισωμάτων αντι-Ro σε 7 (17,07%) από τους 41 ασθενείς με ΣΕΛ έχει σχέση με την παρατηρούμενη μικρότερη τιμή του μέσου όρου του ουδού ακοής(Πίνακας 42α). Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) όπως φαίνεται από τον πίνακα 42β που ακολουθεί.

Group Statistics					
	ENA Ro	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	34	18,9706	10,79014	1,85049
	Positive	7	14,1071	2,95048	1,11518
Menier_D	Negative	34	18,2721	10,81006	1,85391
	Positive	7	13,5714	2,54425	,96164
BIAP_S	Negative	34	19,3382	11,29509	1,93709
	Positive	7	13,9286	4,86423	1,83851
Menier_S	Negative	34	18,8971	10,97848	1,88279
	Positive	7	13,2143	4,00892	1,51523

Πίνακας 42α

	Independent Samples Test						
	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Lower						Upper	
BIAP_D	1,173	39	,248	4,86345	4,14751	-3,52568	13,25258
Menier_D	1,133	39	,264	4,70063	4,14794	-3,68937	13,09063
BIAP_S	1,234	39	,225	5,40966	4,38449	-3,45881	14,27814
Menier_S	1,340	39	,188	5,68277	4,24201	-2,89751	14,26305

Πίνακας 42β

Επιπλέον στο Pearson Chi-Square test που ακολουθεί στους πίνακες 43α, 43β, 44α, 44β, 45α, 45β, 46α και 46β, παρατηρούμε πως η παρουσία αντισωμάτων αντι-Ro στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ δεν φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι της βαρηκοΐας για καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους.

*BIAP_D_category * ENA Ro*

Crosstab

Count

		ENA Ro		Total
		Negative	Positive	
BIAP_D_category	Normal or subnormal hearing	24	7	31
	Mild or moderate hearing loss	10	0	10
Total		34	7	41

Πίνακας 43α

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,723 ^a	1	,099		
Continuity Correction ^b	1,362	1	,243		
Likelihood Ratio	4,360	1	,037		
Fisher's Exact Test				,164	,117
Linear-by-Linear Association	2,657	1	,103		
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,71.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 43β

BIAP_S_category * ENA Ro

Crosstab

Count

		ENA Ro		Total
		Negative	Positive	
BIAP_S_category	Normal or subnormal hearing	25	7	32
	Mild or moderate hearing loss	9	0	9
Total		34	7	41

Πίνακας 44α

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,374 ^a	1	,123		
Continuity Correction ^b	1,080	1	,299		
Likelihood Ratio	3,857	1	,050		
Fisher's Exact Test				,315	,150
Linear-by-Linear Association	2,316	1	,128		
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,54.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 44β

*Menier_S_category * ENA Ro*

Crosstab

Count

		ENA Ro		Total
		Negative	Positive	
Menier_S_category	Normal or subnormal hearing	25	6	31
	Mild or moderate hearing loss	9	1	10
Total		34	7	41

Πίνακας 45α

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,467 ^a	1	,494		
Continuity Correction ^b	,040	1	,841		
Likelihood Ratio	,514	1	,474		
Fisher's Exact Test				,660	,444
Linear-by-Linear Association	,456	1	,500		
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,71.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 45β

*Menier_D_category * ENA Ro*

Crosstab

Count

		ENA Ro		Total
		Negative	Positive	
Menier_D_category	Normal or subnormal hearing	26	7	33
	Mild or moderate hearing loss	8	0	8
Total		34	7	41

Πίνακας 46α

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,046 ^a	1	,153		
Continuity Correction ^b	,822	1	,364		
Likelihood Ratio	3,372	1	,066		
Fisher's Exact Test				,310	,190
Linear-by-Linear Association	1,996	1	,158		
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,37.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 46β

Ο δείκτης SLEDAI υπολογίσθηκε για όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ, σαν δείκτης ενεργότητας της νόσου και η κατανομή των ασθενών, σε σχέση με τη βαρύτητα (122), φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 47

	SLEDAI 0	SLEDAI 1-5	SLEDAI 6-10	SLEDAI 11-19	SLEDAI >20
Χωρίς βαρηκοΐα	5	12	8	2	1
Με βαρηκοΐα	6	4	3	0	0

Πίνακας 47

Τέλος μελετήθηκε ο μέσος όρος ουδού ακοής για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί τόσο κατά BIAP όσο και κατά Meniere) σε σχέση με τις τιμές του δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI (Πίνακας 48α), χωρίς όμως να αναδειχτεί καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση σύμφωνα με το συντελεστή συσχέτισης Spearman's Rho, όπως φαίνεται και στον πίνακα 48β που ακολουθεί.

Statistics

	SLEDAI	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Mean	4,29	18,1402	17,4695	18,4146	17,9268
Median	4,00	16,2500	13,7500	15,0000	13,7500
Std. Deviation	4,250	10,03946	10,02921	10,63244	10,32143
Range	20	45,00	45,00	48,75	48,75

Πίνακας 48α

Correlations

		SLEDAI	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Spearman's rho	Correlation	1,000	-,229	-,274	-,198	-,173
	Coefficient					
	Sig. (2-tailed)		,149	,083	,215	,280
	N	41	41	41	41	41

Πίνακας 48β

Σε ό,τι αφορά στους ασθενείς με ΣΣκ/ΣΚΛ, αρχικά ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής με την ταχύτητα καθίζησης και τη διάρκεια νόσου, όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους όπως φαίνεται από τους πίνακες 49α και 49β που ακολουθούν.

Correlations^a

		TKE	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
TKE	Pearson Correlation	1	,199	,131	,074	,263
	Sig. (2-tailed)		,636	,758	,863	,529
	N	8	8	8	8	8
BIAP_D	Pearson Correlation	,199	1	,987**	,943**	,951**
	Sig. (2-tailed)	,636		,000	,000	,000
	N	8	8	8	8	8
Menier_D	Pearson Correlation	,131	,987**	1	,945**	,930**
	Sig. (2-tailed)	,758	,000		,000	,001
	N	8	8	8	8	8
BIAP_S	Pearson Correlation	,074	,943**	,945**	1	,966**
	Sig. (2-tailed)	,863	,000	,000		,000
	N	8	8	8	8	8
Menier_S	Pearson Correlation	,263	,951**	,930**	,966**	1
	Sig. (2-tailed)	,529	,000	,001	,000	
	N	8	8	8	8	8

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΚΛ

Πίνακας 49α

Correlations^a

		Disease duration	BIAP D	Menier D	BIAP S	Menier S
Disease duration	Pearson Correlation	1	,041	-,061	,106	,190
	Sig. (2-tailed)		,922	,886	,803	,653
	N	8	8	8	8	8
BIAP_D	Pearson Correlation	,041	1	,987**	,943**	,951**
	Sig. (2-tailed)	,922		,000	,000	,000
	N	8	8	8	8	8
Menier_D	Pearson Correlation	-,061	,987**	1	,945**	,930**
	Sig. (2-tailed)	,886	,000		,000	,001
	N	8	8	8	8	8
BIAP_S	Pearson Correlation	,106	,943**	,945**	1	,966**
	Sig. (2-tailed)	,803	,000	,000		,000
	N	8	8	8	8	8
Menier_S	Pearson Correlation	,190	,951**	,930**	,966**	1
	Sig. (2-tailed)	,653	,000	,001	,000	
	N	8	8	8	8	8

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΚΛ

Πίνακας 49β

Από τους συνολικά 8 ασθενείς με ΣΚΛ, σε 6 ασθενείς ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) ήταν αρνητικός ενώ σε 2 (25%) θετικός με μικρότερο μέσο όρο του ουδού ακοής (Πίνακας 50α). Όπως φαίνεται από το t-test που ακολουθεί δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές του μέσου όρου του ουδού ακοής σε σχέση με την παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (Πίνακας 50β).

	RF	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	6	25,2083	10,88051	4,44195
	Positive	2	18,1250	2,65165	1,87500
Menier_D	Negative	6	22,5000	11,37431	4,64354
	Positive	2	16,2500	3,53553	2,50000
BIAP_S	Negative	6	28,3333	10,65559	4,35013
	Positive	2	20,0000	1,76777	1,25000
Menier_S	Negative	6	25,8333	11,31003	4,61730
	Positive	2	20,6250	2,65165	1,87500

Πίνακας 50α

	t-test for Equality of Means						
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	,868	6	,419	7,08333	8,15788	-12,87827	27,04493
Menier_D	,730	6	,493	6,25000	8,55943	-14,69418	27,19418
BIAP_S	1,046	6	,336	8,33333	7,96404	-11,15397	27,82064
Menier_S	,614	6	,561	5,20833	8,47621	-15,53220	25,94886

Πίνακας 50β

Ομοίως, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές του μέσου όρου του ουδού ακοής σε σχέση με την CRP για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους για τους 2 (25%) ασθενείς με ΣΚΛ όπου η CRP είναι θετική (Πίνακες 51α και 51β).

Group Statistics

	CRP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	6	25,0000	10,98294	4,48377
	Positive	2	18,7500	3,53553	2,50000
Menier_D	Negative	6	23,1250	10,97583	4,48086
	Positive	2	14,3750	,88388	,62500
BIAP_S	Negative	6	28,1250	10,86134	4,43412
	Positive	2	20,6250	,88388	,62500
Menier_S	Negative	6	25,4167	11,55602	4,71773
	Positive	2	21,8750	,88388	,62500

Πίνακας 51α

Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	,756	6	,478	6,25000	8,27060	-13,98742	26,48742
Menier_D	1,069	6	,326	8,75000	8,18620	-11,28091	28,78091
BIAP_S	,926	6	,390	7,50000	8,10093	-12,32225	27,32225
Menier_S	,411	6	,695	3,54167	8,61839	-17,54677	24,63010

Πίνακας 51β

Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ανιχνεύτηκαν στον ορό όλων των ασθενών με ΣΚΛ και επομένως απουσία αρνητικών στο ANA ασθενών με ΣΚΛ, η σύγκριση δεν είναι εφικτή (Πίνακας 52).

Group Statistics

	ANA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	0 ^a	.	.	.
	Positive	8	23,4375	9,81412	3,46982
Menier_D	Negative	0 ^a	.	.	.
	Positive	8	20,9375	10,12753	3,58062
BIAP_S	Negative	0 ^a	.	.	.
	Positive	8	26,2500	9,81981	3,47183
Menier_S	Negative	0 ^a	.	.	.
	Positive	8	24,5313	9,90890	3,50333

a. t cannot be computed because at least one of the groups is empty.

Πίνακας 52

Σε ότι αφορά στους ασθενείς με ΣΣ, αρχικά ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής, με την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και τη διάρκεια νόσου όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους όπως φαίνεται από τους πίνακες 53α και 53β που ακολουθούν.

		Correlations ^a				
		TKE	BIAP_D	Menier_D	BIAP_S	Menier_S
TKE	Pearson Correlation	1	,171	,091	-,102	-,094
	Sig. (2-tailed)		,424	,672	,634	,663
	N	24	24	24	24	24
BIAP_D	Pearson Correlation	,171	1	,982**	,800**	,751**
	Sig. (2-tailed)	,424		,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24
Menier_D	Pearson Correlation	,091	,982**	1	,792**	,747**
	Sig. (2-tailed)	,672	,000		,000	,000
	N	24	24	24	24	24
BIAP_S	Pearson Correlation	-,102	,800**	,792**	1	,979**
	Sig. (2-tailed)	,634	,000	,000		,000
	N	24	24	24	24	24
Menier_S	Pearson Correlation	-,094	,751**	,747**	,979**	1
	Sig. (2-tailed)	,663	,000	,000	,000	
	N	24	24	24	24	24

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΣ

Πίνακας 53α

		Correlations ^a				
		Disease duration	BIAP_D	Menier_D	BIAP_S	Menier_S
Disease duration	Pearson Correlation	1	,258	,188	,308	,374
	Sig. (2-tailed)		,224	,380	,143	,072
	N	24	24	24	24	24
BIAP_D	Pearson Correlation	,258	1	,982**	,800**	,751**
	Sig. (2-tailed)	,224		,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24
Menier_D	Pearson Correlation	,188	,982**	1	,792**	,747**
	Sig. (2-tailed)	,380	,000		,000	,000
	N	24	24	24	24	24
BIAP_S	Pearson Correlation	,308	,800**	,792**	1	,979**
	Sig. (2-tailed)	,143	,000	,000		,000
	N	24	24	24	24	24

Menier_S	Pearson Correlation	,374	,751**	,747**	,979**	1
	Sig. (2-tailed)	,072	,000	,000	,000	
	N	24	24	24	24	24

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. diagnosis = ΣΣ

Πίνακας 53β

Από τους συνολικά 24 ασθενείς με ΣΣ, σε 15 ασθενείς, ο ρευματοειδής παράγοντας ήταν αρνητικός ενώ σε 9 (37,5%) ασθενείς θετικός. Όπως φαίνεται από το t-test που ακολουθεί δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές του μέσου όρου του ουδού ακοής για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (Πίνακες 54α και 54β).

	RF	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	15	24,5000	9,26784	2,39295
	Positive	9	19,4444	6,84970	2,28323
Menier_D	Negative	15	23,0000	8,44890	2,18150
	Positive	9	17,5000	5,72822	1,90941
BIAP_S	Negative	15	24,8333	9,43572	2,43629
	Positive	9	20,8333	8,99218	2,99739
Menier_S	Negative	15	24,4167	9,22035	2,38068
	Positive	9	20,1389	9,00183	3,00061

Πίνακας 54α

	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	1,416	22	,171	5,05556	3,57075	-2,34973	12,46085
Menier_D	1,722	22	,099	5,50000	3,19327	-1,12244	12,12244
BIAP_S	1,023	22	,318	4,00000	3,91148	-4,11191	12,11191
Menier_S	1,110	22	,279	4,27778	3,85439	-3,71574	12,27130

Πίνακας 54β

Δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές του μέσου όρου του ουδού ακοής, για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και Meniere) για τους 3 (12,5%) ασθενείς όπου η CRP είναι θετική (Πίνακες 55α και 55β).

	CRP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	21	23,5119	8,78225	1,91644
	Positive	3	16,2500	4,50694	2,60208
Menier_D	Negative	21	21,6667	8,07517	1,76215
	Positive	3	15,8333	4,38986	2,53448
BIAP_S	Negative	21	24,0476	9,57621	2,08970
	Positive	3	18,3333	5,63656	3,25427
Menier_S	Negative	21	23,4524	9,59252	2,09326
	Positive	3	18,3333	4,01819	2,31990

Πίνακας 55α

	t-test for Equality of Means						
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	1,387	22	,179	7,26190	5,23588	-3,59665	18,12046
Menier_D	1,210	22	,239	5,83333	4,82186	-4,16660	15,83326
BIAP_S	,997	22	,330	5,71429	5,73229	-6,17377	17,60234
Menier_S	,899	22	,378	5,11905	5,69441	-6,69044	16,92853

Πίνακας 55β

Ακολούθως ελέγχθηκε πιθανή συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής με την παρουσία των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) στον ορό καθώς ανιχνεύθηκαν σε 20 (83,33%) από τους 24 ασθενείς με ΣΣ (Πίνακας 56α). Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για καμία από τις τέσσερις παραμέτρους (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) όπως φαίνεται από τον πίνακα 56β που ακολουθεί.

Group Statistics

	ANA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	4	22,1875	11,96240	5,98120
	Positive	20	22,6875	8,24457	1,84354
Menier_D	Negative	4	21,2500	10,80123	5,40062
	Positive	20	20,8750	7,54482	1,68707
BIAP_S	Negative	4	20,6250	12,09769	6,04885
	Positive	20	23,8750	8,91203	1,99279
Menier_S	Negative	4	19,6875	11,33647	5,66824
	Positive	20	23,4375	8,91180	1,99274

Πίνακας 56α

Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	-,103	22	,919	-,50000	4,84409	-10,54603	9,54603
Menier_D	,085	22	,933	,37500	4,41829	-8,78798	9,53798
BIAP_S	-,631	22	,535	-3,25000	5,15416	-13,93907	7,43907
Menier_S	-,738	22	,468	-3,75000	5,08277	-14,29101	6,79101

Πίνακας 56β

Τέλος καθώς παρατηρήθηκε μικρότερος μέσος όρος ουδού ακοής στους ασθενείς με ΣΣ και θετικό αντίσωμα αντι-Ro στον ορό (Πίνακας 57α), διερευνήθηκε πιθανή προφυλακτική ιδιότητα του αντισώματος. Όμως όπως φαίνεται από τον πίνακα 57β που ακολουθούνε η p-value, για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και Meniere) ήταν >0.05 και επομένως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση της βαρηκοΐας με το αντι-Ro αντίσωμα.

	ENA Ro	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BIAP_D	Negative	14	23,5714	9,09164	2,42984
	Positive	10	21,2500	8,27060	2,61539
Menier_D	Negative	14	22,2321	8,43782	2,25510
	Positive	10	19,1250	7,07230	2,23646
BIAP_S	Negative	14	25,2679	9,33071	2,49374
	Positive	10	20,6250	8,98011	2,83976
Menier_S	Negative	14	24,9107	9,25681	2,47399
	Positive	10	19,8750	8,68927	2,74779

Πίνακας 57α

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
BIAP_D	,640	22	,529	2,32143	3,62908	-5,20482	9,84768
Menier_D	,949	22	,353	3,10714	3,27412	-3,68296	9,89725
BIAP_S	1,220	22	,235	4,64286	3,80457	-3,24733	12,53304
Menier_S	1,347	22	,192	5,03571	3,73834	-2,71713	12,78856

Πίνακας 57β

Οι 133 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, είτε δεν λαμβάνουν καμία αγωγή, είτε λαμβάνουν διάφορους συνδυασμούς μεταξύ των συνθετικών φαρμάκων, βιολογικών φαρμάκων, κορτιζόνης, διουρητικών φαρμάκων και ακετυλοσαλικυλικού οξέως. Αναλυτικότερα 54 ασθενείς λαμβάνουν 2 είδη ενώ 10 ασθενείς λαμβάνουν 3 είδη, εκ των οποίων 8 συνθετικά και κορτιζόνη και ένα επιπλέον φάρμακο. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν «διπλή αγωγή», λαμβάνουν συνθετικά φάρμακα και κορτιζόνη. Λόγω του προφανούς κατακερματισμού του δείγματος, η κατηγοριοποίηση των λαμβανόμενων φαρμακευτικών αγωγών έγινε όπως στον παρακάτω πίνακα 58.

Αγωγή * diagnosis Crosstabulation

Count		Diagnosis				Total
		ΡΑ	ΣΕΛ	ΣΚΛ	ΣΣ	
Αγωγή	Καμία αγωγή	3	2	1	6	12
	Συνθετικά	20	10	0	10	40
	Βιολογικός	16	0	0	0	16
	Κορτιζόνη	1	2	1	3	7
	Διάφοροι συνδυασμοί	3	6	3	1	13
	Συνθετικά και κορτιζόνη	17	21	3	4	45
Total		60	41	8	24	133

Πίνακας 58

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 58, 3 ασθενείς με ΡΑ, 2 ασθενείς με ΣΕΛ, 1 ασθενής με ΣΚΛ και 6 ασθενείς με ΣΣ, δε λαμβάνουν καμία αγωγή. Αντίστοιχα 20 ασθενείς με ΡΑ, 10 ασθενείς με ΣΕΛ, κανένας ασθενής με ΣΚΛ και 10 ασθενείς με ΣΣ λαμβάνουν «μόνο συνθετικά». Δεκαέξι ασθενείς με ΡΑ και κανένας ασθενής από τα άλλα νοσήματα λαμβάνουν «και βιολογικούς παράγοντες». Ένας ασθενής με ΡΑ, 2 ασθενείς με ΣΕΛ, 1 ασθενής με ΣΚΛ και 3 ασθενείς με ΣΣ λαμβάνουν «μόνο κορτιζόνη». Δεκαπτά ασθενείς με ΡΑ, 21 ασθενείς με ΣΕΛ, 3 ασθενείς με ΣΚΛ και 4 ασθενείς με ΣΣ λαμβάνουν «συνθετικά και κορτιζόνη». Τέλος 3 ασθενείς με ΡΑ, 6 ασθενείς με ΣΕΛ, 3 ασθενείς με ΣΚΛ και 1 ασθενής με ΣΣ λάμβαναν διάφορους συνδυασμούς άλλων φαρμακευτικών αγωγών.

Από τους ασθενείς με ΡΑ, 20 ασθενείς λάμβαναν «μόνο συνθετικά», 16 ασθενείς λάμβαναν «καί βιολογικό παράγοντα» ενώ 17 ασθενείς λάμβαναν «συνθετικά και κορτιζόνη». Φαίνεται τον πίνακα 59 που ακολουθεί πως ο μέσος όρος του ουδού ακοής, είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που λαμβάνουν «συνθετικά και κορτιζόνη», ενώ μικρότερες τιμές παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα.

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		
					Lower Bound	Upper Bound	
BIAP_D	Συνθετικά	20	23,2500	11,66557	2,60850	17,7903	28,7097
	Βιολογικός	16	21,9531	10,58663	2,64666	16,3119	27,5943
	Συνθετικά και κορτιζόνη	17	28,4559	13,51019	3,27670	21,5096	35,4022
	Total	53	24,5283	12,08003	1,65932	21,1986	27,8580
Menier_D	Συνθετικά	20	21,6875	11,86738	2,65363	16,1334	27,2416
	Βιολογικός	16	20,0781	10,06716	2,51679	14,7137	25,4425
	Συνθετικά και κορτιζόνη	17	27,1324	12,74575	3,09130	20,5791	33,6856
	Total	53	22,9481	11,81308	1,62265	19,6920	26,2042
BIAP_S	Συνθετικά	20	25,3750	13,77748	3,08074	18,9269	31,8231
	Βιολογικός	16	22,5000	11,11493	2,77873	16,5773	28,4227
	Συνθετικά και κορτιζόνη	17	28,3824	12,34090	2,99311	22,0372	34,7275
	Total	53	25,4717	12,54374	1,72301	22,0142	28,9292
Menier_S	Συνθετικά	20	24,1250	14,18916	3,17279	17,4843	30,7657
	Βιολογικός	16	21,4063	11,03852	2,75963	15,5242	27,2883
	Συνθετικά και κορτιζόνη	17	27,5000	11,80903	2,86411	21,4284	33,5716
	Total	53	24,3868	12,55187	1,72413	20,9271	27,8465

Πίνακας 59

Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τεσσάρων δεικτών (δεξι και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) για καμία από τις ακολουθούμενες φαρμακευτικές αγωγές (Πίνακας 60).

ANOVA

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
BIAP_D	Between Groups	401,026	2	200,513	1,395	,257
	Within Groups	7187,182	50	143,744		
	Total	7588,208	52			
Menier_D	Between Groups	461,206	2	230,603	1,697	,194
	Within Groups	6795,339	50	135,907		
	Total	7256,545	52			
BIAP_S	Between Groups	285,505	2	142,753	,904	,411
	Within Groups	7896,452	50	157,929		
	Total	8181,958	52			
Menier_S	Between Groups	308,274	2	154,137	,977	,383
	Within Groups	7884,297	50	157,686		
	Total	8192,571	52			

Πίνακας 60

Από τους ασθενείς με ΣΕΛ, 10 ασθενείς λάμβαναν «μόνο συνθετικά» ενώ 21 ασθενείς λάμβαναν «συνθετικά και κορτιζόνη» καταγράφοντας μεγαλύτερες τιμές του μέσου όρου του ουδού ακοής (Πίνακας 61).

Descriptives						
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
Συνθετικά	10	15,8750	6,06819	1,91893	11,5341	20,2159
BIAP_D Συνθετικά και κορτιζόνη	21	19,2262	10,97210	2,39431	14,2318	24,2206
Total	31	18,1452	9,68714	1,73986	14,5919	21,6984
Συνθετικά	10	15,3750	5,98174	1,89159	11,0959	19,6541
Menier_D Συνθετικά και κορτιζόνη	21	18,6905	10,87914	2,37402	13,7384	23,6426
Total	31	17,6210	9,59793	1,72384	14,1004	21,1415
Συνθετικά	10	17,7500	6,96718	2,20322	12,7660	22,7340
BIAP_S Συνθετικά και κορτιζόνη	21	18,2738	11,72921	2,55952	12,9347	23,6129
Total	31	18,1048	10,31216	1,85212	14,3223	21,8874
Συνθετικά	10	17,0000	6,10100	1,92931	12,6356	21,3644
Menier_S Συνθετικά και κορτιζόνη	21	17,9762	11,49372	2,50814	12,7443	23,2081
Total	31	17,6613	9,97258	1,79113	14,0033	21,3193

Πίνακας 61

Δεν αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου όρου του ουδού ακοής, των τεσσάρων δεικτών (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere) για καμία από τις φαρμακευτικές αγωγές όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα 62.

ANOVA						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
BIAP_D	Between Groups	76,077	1	76,077	,805	,377
	Within Groups	2739,144	29	94,453		
	Total	2815,222	30			
Menier_D	Between Groups	74,465	1	74,465	,803	,378
	Within Groups	2689,144	29	92,729		
	Total	2763,609	30			
BIAP_S	Between Groups	1,859	1	1,859	,017	,897
	Within Groups	3188,363	29	109,944		
	Total	3190,222	30			
Menier_S	Between Groups	6,455	1	6,455	,063	,804
	Within Groups	2977,113	29	102,659		
	Total	2983,569	30			

Πίνακας 62

Από τους ασθενείς με ΣΣ, 6 ασθενείς δεν λάμβαναν καμία αγωγή ενώ 10 ασθενείς λάμβαναν «συνθετικά». Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν καμία φαρμακευτική αγωγή, καταγράφουν μεγαλύτερες τιμές του μέσου όρου του ουδού ακοής και στα δύο αυτιά, τόσο κατά ΒΙΑΡ όσο και κατά Meniere (Πίνακας 63).

		Descriptives					
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
ΒΙΑΡ_D	Καμία	6	22,9167	6,83130	2,78887	15,7477	30,0857
	Συνθετικά	10	18,6250	4,30802	1,36232	15,5432	21,7068
	Total	16	20,2344	5,59424	1,39856	17,2534	23,2153
Menier_D	Καμία	6	21,0417	5,08777	2,07707	15,7024	26,3810
	Συνθετικά	10	17,7500	4,32210	1,36677	14,6582	20,8418
	Total	16	18,9844	4,74822	1,18705	16,4542	21,5145
ΒΙΑΡ_S	Καμία	6	24,7917	8,63918	3,52693	15,7254	33,8579
	Συνθετικά	10	21,2500	7,31247	2,31241	16,0190	26,4810
	Total	16	22,5781	7,75227	1,93807	18,4472	26,7090
Menier_S	Καμία	6	24,1667	8,20315	3,34892	15,5580	32,7753
	Συνθετικά	10	20,5000	7,84396	2,48048	14,8888	26,1112
	Total	16	21,8750	7,91886	1,97971	17,6553	26,0947

Πίνακας 63

Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τεσσάρων δεικτών (δεξί και αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ και κατά Meniere) για καμία από τις κατηγορίες λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής, όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα 64.

ANOVA						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
BIAP_D	Between Groups	69,069	1	69,069	2,415	,142
	Within Groups	400,365	14	28,597		
	Total	469,434	15			
Menier_D	Between Groups	40,632	1	40,632	1,912	,188
	Within Groups	297,552	14	21,254		
	Total	338,184	15			
BIAP_S	Between Groups	47,038	1	47,038	,771	,395
	Within Groups	854,427	14	61,031		
	Total	901,465	15			
Menier_S	Between Groups	50,417	1	50,417	,793	,388
	Within Groups	890,208	14	63,586		
	Total	940,625	15			

Πίνακας 64

Τέλος σε ό,τι αφορά στους ασθενείς με ΣΣκ, δεν μπορούν να παραχθούν στατιστικές συσχετίσεις του μέσου όρου του ουδού ακοής, λόγω των λιγοστών καταχωρήσεων ανά φαρμακευτικής αγωγή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τις δεκαετίες του `60 και του `70 οι Capeman et al. (209) και οι Goodwill et al. (210) στη Μεγάλη Βρετανία αλλά και οι Heyworth et al. (211) στη Σουηδία, δημοσίευσαν τις πρώτες μελέτες υποστηρίζοντας πως οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πάσχουν συχνότερα από νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, χωρίς να σχετίζεται η απώλεια της ακοής με τη διάρκεια ή την ενεργότητα της νόσου. Στον πίνακα 65 συνοψίζονται οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί ως σήμερα, με τα αποτελέσματά τους. Παρατηρείται μεγαλύτερος επιπολασμός νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας στους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε ποσοστό του ποικίλει από 21% ως 69,8%.

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Lasso de la Vega M et. al. (212)	2016 *	Ισπανία	cross-sectional 53 ασθενείς: βαρηκοΐα 43% στην ακοομετρία και 69,8% στην ακοομετρία υψηλών συχνοτήτων HFA (ουδός μεγαλύτερος σε μια ή περισσότερες συχνότητες από το μέσο όρο του υγιούς δείγματος). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ηλικία, φύλο και αντι-καρδιολιπίνες
Lobo FS et. al. (213)	2016*	Βραζιλία	cross-sectional 43 ασθενείς: βαρηκοΐα 46,5%, αντίληψης στο 80% και συσχέτιση στο 80% με αντι-καρδιολιπίνες και αντι-MCV(στατιστικά σημαντική). Μειωμένο εύρος ΤΕΟΑΕ στα 2ΚHz.
Treviño-González JL et al. (214)	2015*	Μεξικό	cross-sectional 117 γυναίκες ασθενείς: 43,59% βαρηκοΐα αντίληψης, 91,45% αμφω στην κλασσική ακοομετρία, μη σχετιζόμενη με DAS28, CRP, antiCCP, διάρκεια νόσου και φαρμακευτική αγωγή. Φυσιολογική ακοή <20dB σε όλες τις συχνότητες. 94% στην HFA.ηλικιακές ομάδες. Μη συσχέτιση

Özkiris M et al. (215)	2014*	Τουρκία	cross-sectional 81 ασθενείς: χαμηλότερο μέσο όρο ουδών 4-8KHz σε σχέση με υγιείς (στατιστικά σημαντικό) και μη συσχέτιση με ηλικία, φύλο, διάρκεια νόσου, αντισώματα, φαρμακευτική αγωγή
Pascual-Ramos V et al. (216)	2012	Μεξικό	cross-sectional 101 γυναίκες ασθενείς: απώλεια ακοής 24% (93% αντίληψης, 52% αμφοτερόπλευρη). Μεγαλύτερο DAS28 όχι σημαντικότητα. Ορισμός ως βαρηκοΐα, αν τουλάχιστον ένας μέσος όρος από χαμηλές, μεσαίες ή υψηλές συχνότητες >25dB. Παθολογική τυμπανομετρία υψηλών συχνοτήτων 71,4%. Στατιστική συσχέτιση με ηλικία.
Baradaranfar MH et al. (217)	2010*	Ιράν	cross-sectional 50 ασθενείς: Στατιστικά σημαντική διαφορά στα 8KHz χωρίς ποσοστά. Ορισμός βαρηκοΐας αν ουδός μίας συχνότητας >25dB. Tone decay, reflex decay και SDS συμβατά με κοχλιακή βλάβη. Μη στατιστική συσχέτιση με διάρκεια νόσου, αντισώματα και φαρμακευτική αγωγή.
Dikici O et al. (218)	2009*	Τουρκία	cross-sectional 20 ασθενείς: ακοομετρία, HFA και TEOAE. Μη στατιστικά σημαντική βαρηκοΐα αντίληψης στην ακοομετρία και HFA αλλά μικρότερο εύρος κυμάτων στις χαμηλές συχνότητες (1-3KHz) στις OAE. Μεγαλύτερος ουδός σε ηλικιωμένους, σε μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και σε υψηλότερες σωρευτικές δόσεις μεθοτρεξάτης.
Murdin L et al. (219)	2008*	Ηνωμένο Βασίλειο	Case series 55 ασθενείς <50 ετών: PTA και TEOAEs. Χαμηλότερο ουδό από τον αναμενόμενο στα 0.5-2KHz. TEOAEs απύσες στο 18%. Μη συσχέτιση με DAS28, διάρκεια νόσου, αντισώματα και φαρμακευτική αγωγή
García Callejo FJ et al. (220)	2007*	Ισπανία	cross-sectional 194 ασθενείς: PTA 42,7% βαρηκοΐα (38,6% αντίληψης) p<0.05. Υπολογίζει μέσο όρο με όριο στα 25dB.

			Από αυτούς 12% θετικό Western blot, ένδειξη αυτοανοσίας. Μη σημαντικότητα για DAS28, διάρκεια νόσου, ηλικία
Halligan CS et al. (221)	2006	ΗΠΑ	cross-sectional 29 ασθενείς με διάρκεια νόσου >5 έτη: 45% αντίληψης, 10% αγωγής, 3% μικτού τύπου. Τυμπανομετρία και ΟΑΕ παρόμοια, καθώς και ομιλητική ακοομετρία (WRS). Μη στατιστική σημαντικότητα
Salvinelli F et al. (222,223)	2006*	Ιταλία	cross-sectional 29 ασθενείς: PTA, ABR, ΤΕΟΑΕs. Αυξημένος ουδός 0.5-1KHz στο PTA($p<0.001$). Αυξημένος λανθάνον χρόνος κύματος I στα ABR($p=0.003$) και σημαντικότητα για διάρκεια νόσου, όχι RF, αντισώματα
Takatsu M et al. (224)	2005*	Ιαπωνία	cross-sectional: PTA, IL6, MMP, anti-collagene II. 36,1% αντίληψης (>25 dB) κυρίως 2KHz ($p<0.01$) και στατιστική σημαντικότητα για TKE, IL6 και PMM3
Oztürk A et al. (225)	2004*	Τουρκία	cross-sectional 74 ασθενείς: PTA και HFA. Αυξημένο ουδό σχετιζόμενο με τη διάρκεια νόσου ($p<0.001$). Για διάρκεια νόσου 1-5 χρόνια, βαρηκοΐα από 10KHz, για 6-10 χρόνια από 4KHz και για άνω των 11ετών σε όλες τις συχνότητες
Ozcan M et al. (226)	2002*	Τουρκία	cross-sectional 37 ασθενείς: 35,1% βαρηκοΐα αντίληψης αμφοτερόπλευρη ($p<0.001$), 24,3% αγωγιμότητας και 17,1 μικτού τύπου. Συσχέτιση με Steinbrocker function index
Poorey VK et al. (227)	2001*	Ινδία	cross-sectional 25 ασθενείς: 52% βαρηκοΐα αντίληψης (>25dB), 40% αμφοτερόπλευρη ήπια, 4% μέτρια και 4% μετρίως-σοβαρή. Γυναίκες(68,7%)>άνδρες (31,25%). Σημαντικότητα για τις ηλικιακές ομάδες, όχι ενεργότητα
Raut VV et al. (228)	2001*	Ηνωμένο Βασίλειο	cross-sectional 35 ασθενείς: βαρηκοΐα αντίληψης στο 60% (<2KHz) με στατιστική

			σημαντικότητα. 17,14 % αγωγιμότητας. Όμοια SDS και reflex decay
Kastanioudakis I et al. (229)	1995*	Ελλάδα	cross-sectional 45 ασθενείς: 44,4% βαρηκοΐα αντίληψης, αμφοτερόπλευρη στο 35,5%. Μη συσχέτιση με ηλικία, φύλο, διάρκεια νόσου, φαρμακευτική αγωγή και αυτοαντισώματα
Kakani RS et al. (230)	1990	Ινδία	cross-sectional 25 ασθενείς: 28 % βαρηκοΐα αντίληψης ενώ SDS και SRT συμβατά με κοχλιακού τύπου βλάβη. Μη στατιστική συσχέτιση με διάρκεια νόσου, ενεργότητα νόσου και RF
Magaro M et al. (231)	1990	Ιταλία	cross-sectional 20 ασθενείς: PTA & ABR. 55% βαρηκοΐα αντίληψης. 5 ασθενείς με παθολογικά ABR αλλά τονικό εντός φυσιολογικών ορίων. Στατιστική σημαντικότητα για ενεργότητα νόσου και RF.
Elwany S et al. (232)	1986*	Αίγυπτος	Case series 68 ασθενείς: μέτρια βαρηκοΐα αντίληψης υψηλών συχνοτήτων στο 29,4%. Μη σημαντικότητα για ενεργότητα νόσου και φαρμακευτική αγωγή
Reiter D et al. (233)	1980*	ΗΠΑ	cross-sectional 23 ασθενείς: 47,8% βαρηκοΐα αντίληψης και 13% αγωγιμότητας
Goodwill CJ et al. (210)	1972*	Ηνωμένο Βασίλειο	Case series 76 ασθενείς: 21% βαρηκοΐα αντίληψης σχετιζόμενη με ρευματικά οζίδια. Μη σημαντικότητα για διάρκεια νόσου.
Heyworth T et al. (211)	1972*	Σουηδία	Case series με 36,4% βαρηκοΐα αντίληψης
Capeman WS et al. (209)	1963*	Ηνωμένο Βασίλειο	Case report ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και κυμαινόμενη βαρηκοΐα αγωγιμότητας στις εξάρσεις της νόσου.

Πίνακας 65. Σύνοψη δημοσιευμένων μελετών απώλειας ακοής σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.

Σε ορισμένες μελέτες (221,226,228) παρατηρήθηκε και βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μικτού τύπου, που αποδόθηκε σε προσβολή των διαρθρώσεων της ακουστικής αλυσίδας από τη νόσο, με τον ίδιο μηχανισμό που η νόσος προσβάλλει τις διαρθρώσεις στο υπόλοιπο σώμα. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της βαρηκοΐας αντίληψης, δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως ακόμα. Η ακουστική νευροπάθεια, ως αποτέλεσμα πολλαπλών επεισοδίων μονονευρίτιδας, οφειλόμενη σε πιθανή αγγειίτιδα, έχει υποτεθεί. Κοχλιακή βλάβη από καταστροφή των κοχλιακών τριχωτών κυττάρων ή άλλων κυττάρων του έσω ωτός μπορεί να οφείλεται και στην εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (215,234). Είναι γνωστό πως ορισμένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΡΑ, συμπεριλαμβανομένων των ακετυλοσαλικυλικών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, των ανθελονοσιακών φαρμάκων (με κύριο εκπρόσωπο την υδροξυχλωροκίνη) και ορισμένα αντιρευματικά φάρμακα, τροποποιητικά της νόσου (DMARDs), μπορεί να έχουν ωτοτοξική δράση στο σύστημα ακοής (218,219,226,227,235,236,237,238). Στην μελέτη μας 40 (66,67%) από τους 60 ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα εμφάνιζαν βαρηκοΐα νευροαισθητηριακού τύπου. Αναλυτικότερα 10 (25%) ασθενείς, ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) μονόπλευρη βαρηκοΐα και 30 (75%) ασθενείς αμφοτερόπλευρη, εκ των οποίων 18 ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) και 12 μετρίου βαθμού (41 dB HL - 70 dB HL). Ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά BIAP σε 25,1458 στο δεξί αυτί και 26,3125 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere σε 23,5208 και 25,1042. Οι αντίστοιχοι μέσοι όροι των ουδών ακοής στους υγιείς ήταν 17,7917 18,0417 16,5208 και 16,9167. Στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές στις τιμές τους σε σχέση με τις τιμές του δείγματος ελέγχου για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere). Στη μελέτη μας η βαρηκοΐα δεν σχετιζόταν με την διάρκεια νόσου, την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), την παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα (RF), την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), την παρουσία αντισωμάτων κατά κίτρουλλινοποιημένων πολυπεπτιδίων (antiCCP) ή την παρουσία αντισωμάτων έναντι των καρδιολιπινών. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση

βρέθηκε σε σχέση με τον DAS28, καθώς ο ουδός ακοής είναι μεγαλύτερος σε μεγαλύτερες τιμές του δείκτη. Αυτό καταδεικνύει τη συσχέτιση της ενεργότητα της νόσου, με τη βαρηκοΐας και την κοχλιακή βλάβη.

Πολλαπλές μεταβλητές, όπως η ηλικία, το φύλο, ο ρευματοειδής παράγοντας, η ενεργότητα και διάρκεια της νόσου όσο και πρωτεΐνες οξείας φάσης, μπορούν να επηρεάσουν το σύστημα ακοής σε ασθενείς με PA. Ηλικιωμένοι ασθενείς, με μεγάλη διάρκεια νόσου, μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου, θετικό ρευματοειδή παράγοντα και αυξημένες εργαστηριακές τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσεως καθώς και παρουσία ρευματικών οζιδίων, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα βαρηκοΐας (210,216,218,219,224,227,231). Οι περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες, παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, εν μέρει λόγω του μικρού αριθμού των χρησιμοποιούμενων δειγμάτων και εν μέρει λόγω των μεθοδολογικών διαφορών, ακόμα και στον τρόπο ελέγχου της ακοής, αλλά και ορισμού της βαρηκοΐας. Η τονική ακοομετρία καθαρών τόνων χρησιμοποιήθηκε ευρέως για τον έλεγχο της ακοής, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε και η ομιλητική ακοομετρία, χωρίς διαφοροποιήσεις (221,228). Σε ορισμένες μελέτες έγινε χρήση ωτοακουστικών εκπομπών και προκλητών ακουστικών δυναμικών του εγκεφαλικού στελέχους, χωρίς να αναδειχτούν πλεονεκτήματα έναντι της τονικής ακοομετρίας. Πρόσφατες αναφορές γίνονται στην ακοομετρία υψηλών συχνοτήτων (8KHz-16KHz) σαν μέθοδο πρώιμης ανίχνευσης, που όμως δεν χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική (212,214,219,225), ενώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν κυρίως προσβολή των χαμηλών και μέσων συχνοτήτων (218,223,224). Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται πως η ηλικία έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βαρηκοΐα και αυτό το αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο, χαρακτηρίζοντας την τυπική εμφάνιση πρεσβυακουσίας, σε μεγαλύτερη ηλικία. Αντίθετα δεν παρατηρήσαμε συσχετίσεις με το φύλο, τη διάρκεια νόσου και τα αυτοαντισώματα αλλά επιβεβαιώθηκε από την ανάλυσή μας συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου, μέσω της στατιστικής σημαντικότητας του δείκτη DAS28. Χρησιμοποιώντας στη μελέτη μας το μέσο όρο των ουδών ακοής κατά BIAP και Meniere, περιορίσαμε το φαινόμενο της αναμενόμενης πρεσβυακουσίας, ενώ είχαμε και τη δυνατότητα να

διαβαθμίσουμε αποτελεσματικότερα την βαρηκοΐα. Η χρήση των συστάσεων 02/1 (207) του Bureau International d' Audiophonologie (BIAP), σε μελέτες, φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση της βαρηκοΐας σε ηλικιωμένους ασθενείς (239), ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου του μέσου όρου ηλικίας των ασθενών του δείγματός μας (>60 έτη). Επιπρόσθετα, η χρήση των χαμηλών και μέσων συχνότητων, που αποτελούν τις κύριες συχνότητες ομιλίας, μπορεί να μας δώσει μια καλύτερη εικόνα της επίπτωσης αυτής της βαρηκοΐας στην καθημερινότητα των ασθενών. Τέλος η χρήση των 20 dB HL, ως όριο φυσιολογικής ακοής, θα μπορούσε να αιτιολογήσει το μεγαλύτερο επιπολασμό της βαρηκοΐας, που παρατηρείται στη μελέτη μας.

Στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός δεικτών ενεργότητας νόσου, όπως η παρουσία ρευματικών οζιδίων, οίδημα και άλγος αρθρώσεων καθώς και πρωινή δυσκαμψία, ενώ σε πιο πρόσφατες μελέτες υιοθετήθηκε η χρήση του δείκτη ενεργότητας νόσου 28 αρθρώσεων (DAS28) (74,75). Οι Ozcan et al. παρατήρησαν συσχέτιση της βαρηκοΐας με την ενεργότητα της νόσου. Οι Dikici O. et al. (218) αναφέρουν μεγαλύτερη επίπτωση της βαρηκοΐας σε άντρες ασθενείς ενώ οι Poorey VK, et al. (227) σε γυναίκες. Σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω αποτελέσματα, υπάρχει και ικανός αριθμός δημοσιευμένων μελετών όπου δεν παρατηρείται στους ασθενείς με RA συσχέτιση της βαρηκοΐας με την ηλικία (210) το φύλλο (224,229), την παρουσία ρευματικών οζιδίων (219), το DAS28 (219), τη διάρκεια νόσου (219,224,231) καθώς και την θετικότητα του ρευματοειδούς παράγοντα (219). Σε δύο πρόσφατες μελέτες (212,213) παρατηρήθηκε συσχέτιση της βαρηκοΐας αντίληψης, με την παρουσία αντισωμάτων στον ορό των ασθενών, έναντι των καρδιολιπινών, που δεν επαληθεύτηκε από τις παρατηρήσεις της δικής μας μελέτης.

Σε ό,τι αφορά στην φαρμακευτική ωτοτοξικότητα, είναι γνωστό πως κάποια φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέως, και ορισμένων αντιρευματικών φαρμάκων τροποποιητικών της νόσου (DMARDs), μπορεί να έχουν επιπτώσεις στο σύστημα ακοής (218,219,226,227,235,236,237,238). Εμβοές, απώλεια ακοής και παρακουσία είναι οι πιο συχνές παρενέργειες υψηλών δόσεων

ακετυλοσαλικυλικού. Τα συμπτώματα εμφανίζονται άμεσα με τη έναρξη της αγωγής, παρατηρούνται διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της αγωγής και σχεδόν πάντα, είναι αντιστρεπτά μετά τη διακοπή της (240). Η υδροξυχλωροκίνη (241) και η χλωροκίνη (242) έχουν συσχετιστεί με διαφόρου βαθμού βλάβη των τριχωτών κυττάρων του κοχλίου, με μείωση των νευρωνικών πληθυσμών αλλά και των στηρικτικών κυττάρων καθώς και με ατροφία της αγγειώδους ταινίας προκαλώντας νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αυτή μπορεί να είναι αντιστρεπτή εάν διακοπούν άμεσα οι ωτοτοξικοί παράγοντες και χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (215,242,243).

Στη μελέτη μας η συσχέτιση με τις ομάδες λαμβανόμενων φαρμακευτικών αγωγών, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, τόσο για τους βιολογικούς παράγοντες, όσο και για τα συνθετικά και του ακετυλοσαλικυλικού οξέως. Μπορούμε να συμπεράνουμε πως, σε συμφωνία με την πλειοψηφία των διεθνών μελετών, η χορήγηση βιολογικών παραγόντων, δεν φαίνεται να διαδραματίζει προφυλακτικό ρόλο προς το έσω ούς. Επομένως φαίνεται πως η παρατηρούμενη νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, είναι αποτέλεσμα αγγειοπάθειας στη μικροκυκλοφορία του κοχλίου και όχι αποτέλεσμα ωτοτοξικότητας. Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μέσων όρων του ουδού ακοής για όλες τις μετρήσεις με το δείκτη DAS28, επιβεβαιώνει ότι η ενεργότητα της νόσου είναι άμεσα υπεύθυνη για την κοχλιακή βλάβη μέσω, πιθανά, εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων ή άλλου ανοσιακού μηχανισμού. Τέλος χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως οι τέσσερις ασθενείς με PA και δευτεροπαθές ΣΣ, κατέγραψαν μεγαλύτερο μέσο όρο ουδού ακοής από του ασθενείς με μόνο PA, χωρίς αυτές οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές, Με δεδομένο όμως τον μικρό αριθμό ασθενών σε αυτή την υποομάδα, καθώς και την πτωχή παρουσία αντίστοιχων αναφορών στη διεθνή βιβλιογραφία (267), καταδεικνύεται η ανάγκη για περαιτέρω μελέτη στο μέλλον, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Στη μελέτη μας, τα δύο δείγματα θετικά στην ανίχνευση IgG για την ανθρώπινη κοχλίνη με τη μέθοδο ELISA ανήκαν, το ένα σε ασθενή με PA και το άλλο σε ασθενή με PA και δευτεροπαθές ΣΣ. Και στις δύο περιπτώσεις ο μέσος όρος του ουδού ακοής ήταν ιδιαίτερα αυξημένος (42,5 dB HL και

51,85 dB HL αντίστοιχα) σε σχέση με τον μέσο όρο των υπολοίπων ασθενών. Αν και στις δύο περιπτώσεις, οι ασθενείς κατέγραψαν μετρίου βαθμού βαρηκοΐα, σε αντίθεση με την ήπιου βαθμού παρατηρούμενη στην πλειοψηφία των υπολοίπων ασθενών, η κοχλίνη δεν ανιχνεύεται ικανοποιητικά στον ορό των ασθενών με PA. Επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί η πρωτεΐνη στόχος του ανοσιακού συστήματος, στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της παρατηρούμενης νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας σε αυτούς τους ασθενείς.

Ο ΣΕΛ είναι μια αυτοάνοση διαταραχή με πολυοργανική προσβολή. Οι κύριοι μηχανισμοί της νόσου, είναι η παραγωγή με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων (244). Έχει υποτεθεί πως οι ανοσολογικές διεργασίες μπορεί να προσβάλουν το έσω αυτί και στο ΣΕΛ (245,246). Στον πίνακα 66 συνοψίζονται οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί από τη δεκαετία του '80, ως και σήμερα.

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Lasso de la Vega M et al. (247)	2016*	Ισπανία	Cross-sectional με 55 ασθενείς: 30,9% βαρηκοΐα αντίληψης PTA (HFA 70% σε 8-18 KHz). Σημαντικότητα για ηλικία, ενεργότητα νόσου και κρυοσφαιρίνες
Chawki S et al. (248)	2016	Γαλλία	Case report θήλυ με αμφοτερόπλευρη οξεία απώλεια ακοής (60dB) και πρόσφατη διάγνωση λύκου. Αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών.
Abbasi M et al. (249)	2013	Ιράν	Cross-sectional με 45 ασθενείς: 26,7% βαρηκοΐα αντίληψης στατιστικά σημαντική. Μη σημαντικότητα για ηλικία, διάρκεια νόσου, ενεργότητα, αντισώματα(ANA,C3/C4, anti-ds-DNA)
Batuecas-Caletrío A. et al. (250)	2013*	Ισπανία	Case series με 89 ασθενείς με λύκο αξιολογήθηκαν με τηλεφωνική συνέντευξη από ωτο-χειρουργούς και 21 ασθενείς μελετήθηκαν (PTA & VNG).

			Συσχέτιση βαρηκοΐας αντίληψης, ημικρανία και ιλίγγου.
Maciaszczyk K. et al. (251)	2011*	Πολωνία	Cross-sectional με 35 ασθενείς: 28,6% βαρηκοΐα αντίληψης συμμετρικά στις υψηλές συχνότητες. Σημαντικότητα για διάρκεια νόσου, όχι για ενεργότητα. ABR με μεγαλύτερο λανθάνοντα χρόνο στη ΣΕΛ.
Karabulut H et al. (252)	2010*	Τουρκία	Cross-sectional με 26 ασθενείς: PTA, HFA, DPOAE, TEOAE. Στατιστικά σημαντική διαφορά 0.25-2KHz και 10-12KHz. Emission signal/noise ratio παθολογικό 750Hz και 6KHz σε TEOAE και 750 Hz σε DPOAE.
Khalidi N.A. et al. (253)	2008	Καναδά	Case report θήλυ με αμφοτερόπλευρη οξεία απώλεια ακοής και λύκο που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αζαθειοπρίνη και πρεδνιζολόνη.
Gomides A.P. et al. (254)	2007	Βραζιλία	Cross-sectional με 45 γυναίκες ασθενείς: 15,6% βαρηκοΐα αντίληψης. Μη σημαντικότητα για διάρκεια νόσου, ενεργότητα και αντισώματα
Karatas E. et al. (244)	2007*	Τουρκία	Cross-sectional με 28 ασθενείς: 21% βαρηκοΐα αντίληψης και 50% παθολογικά ENG.
Roverano S. et al. (255)	2006	Αργεντινή	Cross-sectional με 31 γυναίκες ασθενείς: 66% βαρηκοΐα αντίληψης. Μη σημαντικότητα για ενεργότητα νόσου, φαρμακευτική αγωγή, διάρκεια νόσου και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
Kastanioudakis I. et al. (256)	2002*	Ελλάδα	Cross-sectional με 43 ασθενείς: 21,5% βαρηκοΐα αντίληψης (50% αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη, 12,5% συμμετρική και 37,5% μονόπλευρη). Μη σημαντικότητα για ηλικία, διάρκεια νόσου, φαρμακευτική αγωγή και αντισώματα.
Green L. et al. (257)	2001	Ισραήλ	Case report άντρα με μονόπλευρη οξεία απώλεια ακοής σαν πρώτη εκδήλωση

			λύκου που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με ανοσοκατασταλτικά και κορτικοστεροειδή. Πολύ υψηλές τιμές αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.
Naarendorp M. et al. (258)	1998	ΗΠΑ	Case report 6 ασθενών με λύκο, οξεία απώλεια της ακοής και πολύ υψηλές τιμές αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σύσταση για αντιπηκτική αγωγή.
Andonopoulos A.P. et al. (259)	1995	Ελλάδα	Cross-sectional με 40 γυναίκες ασθενείς: PTA σε πέντε ηλικιακές ομάδες. Στατιστικά σημαντική διαφορά στις χαμηλές συχνότητες (125-500Hz) στους ασθενείς 16-59 ετών, όχι όμως 60-69, αλλά και στις υψηλές συχνότητες στην ομάδα 16-29 ετών. Μη σημαντικότητα για ενεργότητα νόσου, anti-ds-DNA και C3/C4
Hisashi K et al. (260)	1993*	Ιαπωνία	Case report έφηβου άντρα με Λύκο και μονόπλευρη οξεία απώλεια ακοής (>90dB). Πολύ υψηλές τιμές αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης στη ELISA. Θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και κορτικοστεροειδή.
Caldarelli D.D. et al. (261)	1986*	Ιταλία	Case report γυναίκας με μονόπλευρη οξεία απώλεια ακοής (>90dB) αρχικά δεξί αυτί και τρεις εβδομάδες αργότερα αριστερό αυτί. Ανεπιτυχής θεραπεία με πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη
Bowman C.A. et al. (262)	1986*	ΗΠΑ	Case series με 30 ασθενείς με Λύκο και έξαρση της νόσου. 8% βαρηκοΐα αντίληψης. Μη συσχέτιση με ηλικία, φύλο, ενεργότητα ή διάρκεια νόσου και αντισώματα.

Πίνακας 66. Σύνοψη δημοσιευμένων μελετών απώλειας ακοής σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο.

Πρώτοι οι Bowman et al. (262) και οι Caldarelli et al.(261) παρατήρησαν πως οι ασθενείς με ΣΕΛ έπασχαν συχνότερα από απώλεια της ακοής. Πρόσφατα, μια πρωτότυπη παθολογοανατομική μελέτη (264) ανθρώπινων κροταφικών

οστών ασθενών με ΣΕΛ, ανέδειξε πως σε αυτή την ομάδα, η έκταση της αγγειώδους ταινίας, ήταν μικρότερη από την ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός των έσω τριχωτών κυττάρων ήταν μικρότερος από την ομάδα ελέγχου, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Υψηλότερη ήταν και η παρατηρούμενη απώλεια έξω τριχωτών κυττάρων στον κοχλία των ασθενών με ΣΕΛ, ενώ παρατηρήθηκε τάση θετικής συσχέτισης μεταξύ απώλειας κοχλιακών τριχωτών κυττάρων και διάρκειας νόσου. Αυτές οι παρατηρήσεις θα μπορούσαν να αποτελέσουν την ιστοπαθολογική βάση, για την κοχλιακή δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΕΛ (264). Δημοσιευμένες μελέτες προτείνουν διάφορους μηχανισμούς, όπως αγγειίτιδα ή σχηματισμό ελευθέρων ριζών στην κοχλιακή μικροκυκλοφορία, πρόωρη πρεσβυακουσία, φαρμακευτική ωτοτοξικότητα, μικρο-έμφρακτα των τριχοειδών και αρτηριολίων του κροταφικού οστού, θρόμβωση των αγγείων του αυτιού και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σαν υπεύθυνους για την ακοολογική προσβολή (263,264). Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία, ο επιπολασμός της βαρηκοΐας αντίληψης στους ασθενείς με ΣΕΛ, ποικίλει σε ποσοστά 8-66% (244,256,263,259,254,255,260). Πολλαπλές μεθοδολογίες χρησιμοποιήθηκαν από τους ερευνητές σε ό,τι αφορά στον ορισμό της βαρηκοΐας. Συχνά η ανάλυση γινόταν ανά συχνότητα ή ηλικιακές ομάδες, με αντιφατικά αποτελέσματα σε μεμονωμένες συχνότητες στο εύρος 500Hz-8000Hz αλλά και αποτελέσματα αποδιδόμενα σε πρεσβυακουσία (251,252). Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε η ακοομετρία υψηλών συχνοτήτων (HFA), που δεν αποτελεί το gold standard του ακοολογικού ελέγχου, χωρίς να καταγράφονται πλεονεκτήματα έναντι της τονικής ακοομετρίας (247,252). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν σαφή αύξηση του μέσου όρου του ουδού ακοής των ασθενών με ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς. Από τους 41 ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΕΛ που μελετήσαμε, 13 ασθενείς (31,71%) είχαν απώλεια της ακοής, νευροαισθητηριακού τύπου. Από αυτούς σε 6 ασθενείς (46,15%) η βαρηκοΐα ήταν ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) και μονόπλευρη ενώ σε 7 ασθενείς (52,85%) η βαρηκοΐα ήταν αμφοτερόπλευρη. Εξ αυτών σε 5 ασθενείς ήταν ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) και σε 2 ασθενείς μετρίου βαθμού (41 dB HL - 70 dB HL). Ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε

κατά BIAP σε 18,1402 στο δεξί αυτί και 18,4146 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere σε 17,4695 και 17,9268. Οι αντίστοιχες τιμές στο υγιές δείγμα μας ήταν 13,4756 14,1159 12,4390 και 13,5366. Οι διαφορές στις τιμές των ασθενών, σε σχέση με τις τιμές του δείγματος ελέγχου, είναι στατιστικά σημαντικές. Επιπρόσθετα ο υπολογισμός του μέσου όρου του ουδού ακοής κατά BIAP και Meniere, περιόρισε την επίδραση της αναμενόμενης πρεσβυακουσίας στα αποτελέσματά μας. Θεωρείται πως η απώλεια της ακοής είναι τυπικά αποτέλεσμα αυτοανοσίας εάν είναι αμφοτερόπλευρη, ασύμμετρη και διακυμαινόμενη, προσβάλλοντας μέσες συχνότητες αρχικά (245). Οι Karabulat και συνεργάτες (252) αναφέρουν πως και η βαρηκοΐα των χαμηλών συχνοτήτων είναι τυπική αυτοανοσίας σε ασθενείς με ΣΕΛ. Είναι επίσης γενικά αποδεκτό πως η απώλεια της ακοής μπορεί να είναι μονόπλευρη (244,263,264). Οι Karatas et al. (244) αναφέρουν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα στο 21% των ασθενών με ΣΕΛ, μονόπλευρη στις μισές από τις περιπτώσεις κάτι που παρατηρούμε και στη δική μας μελέτη. Επιπλέον οι Sperling et al. (263) αναφέρουν μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη απώλεια της ακοής σε ποσοστό 15% και 17% αντίστοιχα, ανάμεσα στους 84 ασθενείς με ΣΕΛ που μελετήσανε, παρόμοια με τις δικές μας παρατηρήσεις (6 από τους 41 μονόπλευρη και 7 από τους 41 αμφοτερόπλευρη). Κάποιοι ερευνητές ανευρίσκουν μόνο αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα αλλά σε πολύ μεγάλες διακυμάνσεις στα περιγραφόμενα ποσοστά (251,255). Η μη ύπαρξη συσχέτισης στη μελέτη μας μεταξύ του μέσου όρου του ουδού ακοής με την ταχύτητα καθίζησης, την διάρκεια νόσου, τους παράγοντες του συμπληρώματος, τα αντιπυρηνικά αντισώματα και τα αντισώματα αντι-Ro, παρατηρήθηκε και από άλλους ερευνητές (255,251,256,259) πιθανολογώντας πως οι φλεγμονώδεις διεργασίες και η ενεργότητα της νόσου, δεν σχετίζονται με την βαρηκοΐα. Στη μελέτη μας, η κατανομή, σύμφωνα με το δείκτη ενεργότητας SELDAI, έδειξε εμφανή υπερίσχυση των ασθενών με φυσιολογική ακοή και ήπια-μέτρια ενεργότητα, έναντι των ασθενών με βαρηκοΐα και αντίστοιχη ενεργότητα. Για τις περιπτώσεις μηδενικής ενεργότητας, η κατανομή ήταν περίπου συμμετρική. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη SLEDAI και του μέσου όρου ουδού ακοής, τόσο για το δεξί όσο και το

αριστερό αυτί κατά ΒΙΑΡ αλλά και κατά Meniere, επιβεβαιώνοντας την παραπάνω υπόθεση. Η μη στατιστική συσχέτιση με τη διάρκεια της νόσου, θα μπορούσε να ενισχύσει την παραπάνω υπόθεση. Αντίστοιχες παρατηρήσεις περιέγραψαν οι Mahnaz Abbasi et al (249), οι Gomides et al (254) και οι Roverano et al. (255) στις δικές τους μελέτες. Οι Hisashi et al. (260) συμπέραναν πως η παρουσία IgG εναντίον καρδιολιπινών (ELISA) στον ορό ασθενή με ΣΕΛ μπορεί να σχετίζεται με αυτοάνοση νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, κάτι που δεν επαληθεύτηκε στη μελέτη μας. Επιπρόσθετα το γεγονός πως δεν παρατηρείται συσχέτιση με τη φαρμακευτική αγωγή, όπως και σε άλλες μελέτες (255,256), αποκλείει την πιθανότητα, η παρατηρούμενη βαρηκοΐα να είναι αποτέλεσμα ωτοτοξικότητας, ενώ φαίνεται και από τη δική μας μελέτη, πως η κοχλιακή βλάβη που είναι υπεύθυνη για τη βαρηκοΐα, δεν σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Τέλος όλοι οι οροί των ασθενών με ΣΕΛ, ήταν αρνητικοί στον έλεγχο για αυτοαντισώματα κοχλίνης, καταδεικνύοντας πως η συγκεκριμένη πρωτεΐνη, δεν αποτελεί το στόχος του ανοσιακού συστήματός στο λύκο και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της κοχλιακής προσβολής.

Ήδη απ τη δεκαετία του `70, οι Doig και συνεργάτες (265) δημοσίευσαν μια μελέτη όπου παρατήρησαν μεγαλύτερη επίπτωση κώφωσης σε ομάδες ασθενών με ΣΣ αλλά και στην ομάδα με ΡΑ. Στις πρώτες αυτές αναφορές, περιγράφοντας νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στην πρώτη περίπτωση και αγωγιμότητας στη δεύτερη (265). Στον πίνακα 67 συνοψίζονται οι μελέτες που έχουν γίνει, με τα αποτελέσματά τους.

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Montoya-Aranda IM et al. (266)	2010*	Μεξικό	Case series με 29 ασθενείς: 37,9% βαρηκοΐα αντίληψης (>26dB)
Freeman SR et al. (267)	2005*	Καναδά	Αναδρομική Case series 196 ασθενείς εκ των οποίων 26 με δευτεροπαθές ΣΣ. Επίπτωση βαρηκοΐας αντίληψης 36% 41-61 ετών και 70% 61-80 ετών

Hatzopoulos S et al. (268)	2002*	Ιταλία	Case series με 22 γυναίκες ασθενείς: PTA & DPOAE. Ήπια βαρηκοΐα αντίληψης 36,3%, χωρίς σημαντικότητα για τη διάρκεια της νόσου. OAE χωρίς διαφοροποίηση.
Boki KA et al. (269)	2001	Ελλάδα	Cross-sectional με 48 γυναίκες ασθενείς με πρωτοπαθές ΣΣ: άνω των 20dB διαφορά σε μία συχνότητα μεταξύ ασθενών και υγείων θεωρήθηκε παθολογική. Στατιστικά σημαντική διαφορά στα 4KHz και 8KHz (δεν υπολογίζεται επιπολασμός)
Ziavra N et al. (270)	2000*	Ελλάδα	Cross-sectional με 40 γυναίκες ασθενείς: 22,5% βαρηκοΐα αντίληψης (44% αμφοτερόπλευρη και 56% μονόπλευρη). Σημαντικότητα για διάρκεια νόσου αλλά όχι για ηλικία, αντισώματα ή θεραπευτική αγωγή.
Tumiati B et al. (271)	1997	Ιταλία	Cross-sectional με 30 γυναίκες ασθενείς: 46% βαρηκοΐα αντίληψης με 64% θετικά αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (p=0.02)
Trott MS et al. (272)	1996*	ΗΠΑ	Προοπτική Case series με 14 ασθενείς: 21% βαρηκοΐα αντίληψης. Χρήση του LTT (lymphocyte transformation test) σαν δείκτης κυτταρικής ανοσολογικής ενεργότητας του έσω ωτός. Δύο ασθενείς θετικοί στο LTT, αλλά χωρίς βαρηκοΐα.
Doig JA et al. (265)	1971*	Ηνωμένο Βασίλειο	Case series με 22 ασθενείς με πρωτοπαθές ΣΣ, 31 με δευτεροπαθές και 21 με ρευματοειδή αρθρίτιδα: 21% βαρηκοΐα αντίληψης στο πρωτοπαθές ΣΣ.

Πίνακας 67. Σύνοψη δημοσιευμένων μελετών απώλεια ακοής σε ασθενείς με Σύνδρομο Sjogren.

Οι Tumiati et al. (271) μελετώντας 30 γυναίκες με ΣΣ, περιγράφουν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα στο 46% των περιπτώσεων, αλλά και θετική συσχέτιση με την παρουσία αντισωμάτων κατά της καρδιολιπίνης. Τέτοια

συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε από Ziavra et al.(270), ούτε και σε σχέση με άλλες παραμέτρους όπως η ηλικία, η παρουσία αυτοαντισωμάτων και η φαρμακευτική αγωγή. Η νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα είχε επιπολασμό 22,5%, ήταν κυρίως υψηλών συχνοτήτων και εξαρτώμενη από τη διάρκεια της νόσου. Οι Hatzopoulos et al. (268) περιγράφουν μέτρια νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στο 36,6% των 22 γυναικών που μελέτησαν, μη στατιστικά σχετιζόμενη με τη διάρκεια της νόσου. Παρατηρούμε πως στις μελέτες με ικανά δείγματα ασθενών η βαρηκοΐα είναι νευροαισθητηριακού τύπου με επιπολασμό που ποικίλει από 21% έως 46%. Ποικιλομορφία παρατηρείται στη μεθοδολογία προσδιορισμού αλλά και ορισμού της βαρηκοΐας, ενώ η χρήση ΟΑΕ δεν παρέχει πλεονεκτήματα ή διαφοροποιήσεις στα συμπεράσματα (268).

Στη μελέτη μας, από τους 24 ασθενείς με Σύνδρομο Sjogren, εμφάνισαν νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα 13 (54,17%) ασθενείς. Αναλυτικότερα σε 2 (15,38%) ασθενείς είναι ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) και μονόπλευρη βαρηκοΐα ενώ σε 11 (84,62%) ασθενείς είναι ήπιου βαθμού (21 dB HL - 40 dB HL) και αμφοτερόπλευρη. Ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίσθηκε κατά BIAP σε 22,6042 στο δεξί αυτί και 23,3333 στο αριστερό αυτί, ενώ κατά Meniere οι τιμές είναι 20,9375 και 22,8125. Οι αντίστοιχες τιμές των υγιών μαρτύρων είναι 15,6250 17,1354 14,0625 και 15,8333. Μεγαλύτερες τιμές καταγράφονται στους ασθενείς με ΣΣ, ενώ στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές στις τιμές του μέσου όρου του ουδού ακοής, για όλες τις μετρήσεις (δεξί και αριστερό αυτί κατά BIAP και κατά Meniere). Στη μελέτη μας η βαρηκοΐα δεν σχετίζονταν με την διάρκεια της νόσου, ΤΚΕ, την παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Οι ασθενείς με θετικά ANA στον ορό τους, κατέγραφαν μεγαλύτερο μέσο όρο ουδού ακοής, αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Μόνο σε ένα ασθενή ο ορός ήταν θετικός για την παρουσία αντισωμάτων κατά της καρδιολιπίνης καθιστώντας αδύνατη κάποια στατιστική συσχέτιση, όπως έχουν υποστηρίξει οι Tumiaty et al. Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε πως η παρατηρούμενη αύξηση του μέσου όρου του ουδού ακοής οφείλεται σε πιθανή κοχλιακή προσβολή της νόσου και δεν είναι αποτέλεσμα ωτοτοξικότητας

καθώς δεν σχετίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, όπως αντίστοιχα παρατήρησαν και άλλοι ερευνητές. Επιπρόσθετα φαίνεται να είναι μη εξαρτώμενη από φλεγμονώδεις διεργασίες, τη διάρκεια της νόσου αλλά και την παρουσία αντισωμάτων αντι-Ro στον ορό των ασθενών. Καθώς στο ΣΣ δεν υπάρχει κάποιος δείκτης που να περιγράφει την ενεργότητα της νόσου, μπορούμε να εικάσουμε ότι η βαρηκοΐα είναι το αποτέλεσμα αυτοάνοσης αγγειοπάθειας στη μικροκυκλοφορία του κοχλίου. Πρόσφατη μελέτη (273) σε ζωικό μοντέλο, περιλαμβάνοντας ιστοπαθολογική και ανοσοχημική ανάλυση του έσω ωτός ποντικών με ΣΣ, ανέδειξε εκφύλιση της αγγειώδους ταινία σχετιζόμενη με την απώλεια της ακοής. Οι ερευνητές παρατήρησαν σοβαρή μείωση των κυττάρων της αγγειώδους ταινίας, καθώς και εναπόθεση ανοσοσφαιρινών IgG στη βασική μεμβράνη των αιμοφόρων αγγείων της. Επιπρόσθετα σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε συρρίκνωση των νευρώνων του σπειροειδούς γαγγλίου αλλά όχι αλλοιώσεις στα γάγγλια του αιθουσαίου συστήματος (273,274). Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν την ανάγκη συσχέτισής τους, με αντίστοιχα από ανθρώπινα κροταφικά οστά, όπως σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (264). Αυξημένα επίπεδα παραγωγής ιντερφερόνης γ (INF- γ) ή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών από το έσω αυτί, αποτελούν ένδειξη ότι προ-φλεγμονώδη κύτταρα, ειδικά για αντιγόνα του έσω ωτός, μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη βαρηκοΐας στο ΣΣ (275,276). Καταγραφή των πεπτιδικών επιτόπων προερχόμενων από πρωτεΐνες του έσω αυτιού, μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό και αναγνώριση υποψηφίων αυτοαντισωμάτων στην αιτιοπαθογένεση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (277,278). Στη μελέτη μας, όλοι οι οροί των ασθενών με ΣΣ, ήταν αρνητικοί στην ανίχνευση αυτοαντισωμάτων κοχλίνης, καθιστώντας αυτή την πρωτεΐνη του έσω ωτός, μη πιθανό στόχο του ανοσιακού τους συστήματος. Μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη, κατέδειξε την αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της βαρηκοΐας και όχι της μεθοτρεξάτης (276) σε ασθενείς με ΣΣ. Άλλες δημοσιεύσεις περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία, αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφαμίδη και η αζαθειοπρίνη, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα (277). Πρόσφατα, θεραπεία με χιμαιρικό

μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα (rituximab), που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό Β λεμφοκυττάρων, επέδειξε πολύ καλά αποτελέσματα, ενώ ακόμα διερευνάται η χορήγησή τους με ενδοτυμπανική έγχυση (292). Πλήρης αποκατάσταση της ακοής, ασθενούς με ΣΣ και οξεία νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα σοβαρού βαθμού, μετά από παρατεταμένη χορήγηση, υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, συμφωνεί με το παθοφυσιολογικό μοντέλο αυτοάνοσης κοχλιακής βλάβης από αυτοαντισώματα (271,276,277,278).

Από τους 8 ασθενείς με Συστηματική Σκλήρυνση, σε 6 (75%) ασθενείς η τονική ακοομετρία ανέδειξε νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα. Αναλυτικότερα σε 3 (50%) ασθενείς ήπιου βαθμού (21dB HL – 40dB HL) μονόπλευρη βαρηκοΐα και σε 3 (50%) ασθενείς αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα, εκ των οποίων 2 ήπιου βαθμού (21dB HL – 40dB HL) και 1 μετρίου βαθμού (41dB HL – 70dB HL). Ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL υπολογίστηκε κατά BIAP σε 23,4375 στο δεξί αυτί και 26,2500 στο αριστερό αυτί ενώ κατά Meniere οι αντίστοιχες τιμές είναι 20,9375 και 24,5313. Στο υγιές δείγμα ελέγχου, οι αντίστοιχες τιμές μας ήταν 20,0000 20,0000 18,2813 και 18,4375. Παρά το γεγονός ότι φαίνεται οι ασθενείς με ΣΣκ να καταγράφουν μεγαλύτερη τιμή του μέσου όρου ουδού ακοής, σε σχέση με τους υγιείς, αυτή η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική για τις μετρήσεις στο δεξί και στο αριστερό αυτί, τόσο κατά BIAP όσο και κατά Meniere (p -value 0,359 0,507 0,112 και 0,144 αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στο δείγμα μας για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Εξαιτίας της προσβολής πολλαπλών οργάνων, η νόσος μπορεί να περιορίσει τις διαπροσωπικές σχέσεις του ασθενούς, καθιστώντας τις κοινωνικές του σχέσεις πιο δύσκολες με άμεσο αποτέλεσμα τελικά, μειωμένη ποιότητα ζωής τους (279). Για τους ίδιους λόγους, καθώς και την πληθώρα των συστημάτων που προσβάλλονται από τη νόσο, η διάγνωση διαταραχών της ακοής καθυστερεί σημαντικά (279,280,281). Ήδη από το 1980 δημοσιεύτηκαν μελέτες όπου πιθανολογούνταν απώλεια της ακοής σε ασθενείς με ΣΣκ (280). Ανασκοπώντας την βιβλιογραφία, όπως φαίνεται στον πίνακα 68, περιγράφεται απώλεια της ακοής σε ασθενείς με ΣΣκ και ο επιπολασμός ποικίλει από 20% έως 77% (280,282,283,284,285,286,287,288,289).

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΚΟΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Monteiro TA et al. (282)	2011*	Βραζιλία	Cross-sectional με 26 ασθενείς με διάχυτη δερματική ΣΣκ: 46% βαρηκοΐα αντίληψης στατιστικά σημαντική, περισσότερο στις υψηλές συχνότητες. 54% Metz recruitment
Maciaszczyk K et al. (283)	2011*	Πολωνία	Cross-sectional με 20 ασθενείς: PTA & ABR. 40% βαρηκοΐα αντίληψης αμφοτερόπλευρη και συμμετρική στατιστικά σημαντική 0.5,1,6 και 8 KHz. Όχι διαφορές στα ABR. Μη συσχέτιση με διάρκεια νόσου, βαρύτητα ή τύπο.
Deroee AF et al. (284)	2009*	ΗΠΑ	Case report άντρα με αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα αντίληψης χωρίς βελτίωση μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων πρεδνιζολόνης. Διάγνωση ΣΣκ με θετικά ANA και βελτίωση ακοής μετά τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως
Amor-Dorado JC et al. (285)	2008*	Ισπανία	Cross-sectional με 35 ασθενείς: 77% βαρηκοΐα αντίληψης αμφοτερόπλευρη και συμμετρική σε όλες τις συχνότητες (στατιστικά σημαντική)
Santarelli R et al. (286)	2006*	Ιταλία	Case report γυναίκας με ιστορικό κοχλιακής εμφύτευσης σε έδαφος ακουστική νευροπάθειας και προοδευτική αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα μικτού τύπου μετά τη διάγνωση ΣΣκ.
Kastanioudakis I et al. (287)	2001*	Ελλάδα	Cross-sectional με 34 ασθενείς: 20% βαρηκοΐα αντίληψης και 3,3% μικτού τύπου. Μη συσχέτιση με ηλικία, αντισώματα, φαρμακευτική αγωγή ή συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου.
Berrettini S et al. (288)	1998	Ιταλία	Cross-sectional με 37 ασθενείς: 27% βαρηκοΐα αντίληψης και 10,8% μικτού τύπου. Αιθουσαία διαταραχή και τυμπανοσκλήρυνση σε δύο ασθενείς με βαρηκοΐα μικτού τύπου

Abou-Taleb A et al. (289)	1987	ΗΠΑ	Case report ασθενή με ΣΣκ και προοδευτική απώλεια ακοής αμφοτερόπλευρα, μικτού τύπου με επιδόσεις στη δοκιμασία διάκρισης ομιλίας 68% και 78% στο δεξί και αριστερό αυτί αντίστοιχα.
Teasdall RD et al. (280)	1980*	ΗΠΑ	Case series με 10 ασθενείς: επιπολασμός 20% αμφοτερόπλευρης απώλειας της ακοής.

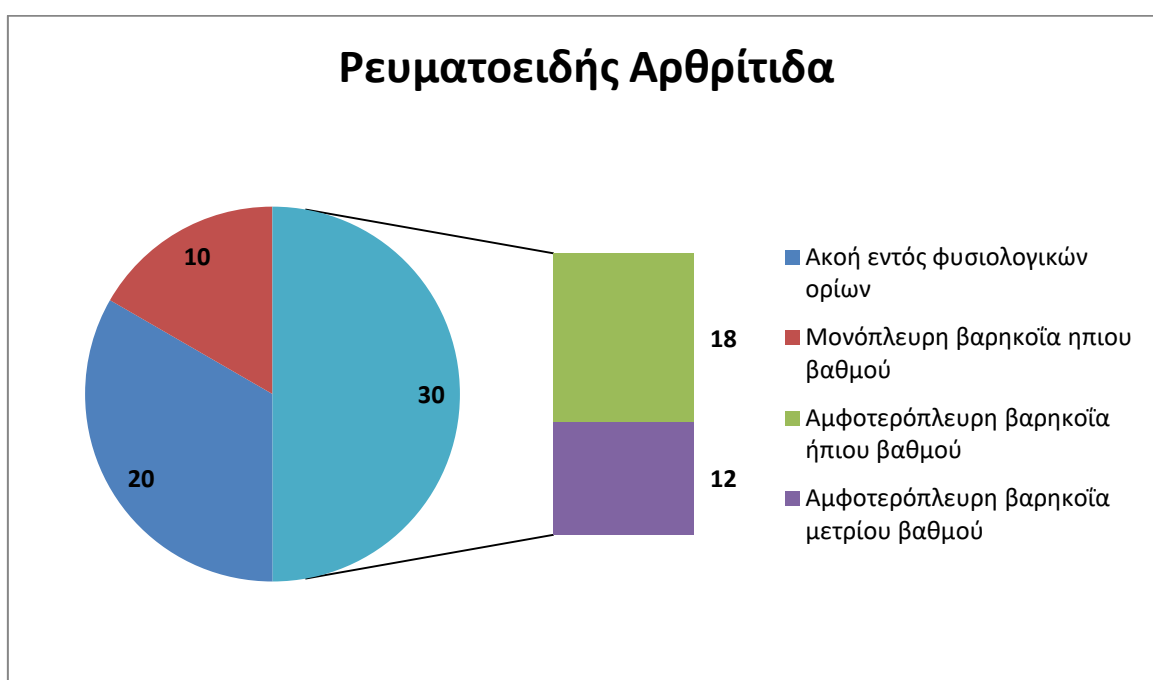
Πίνακας 68. Σύνοψη δημοσιευμένων μελετών απώλειας ακοής σε ασθενείς με Συστηματική Σκλήρυνση.

Ο τύπος της βαρηκοΐας στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αμφοτερόπλευρη νευροαισθητηριακή (282,283,284,285,287) όπως και στη μελέτη μας, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις αναφέρεται μονόπλευρη προσβολή (288), όπως και στους μισούς από τους ασθενείς που μελετήσαμε. Σε ορισμένες περιπτώσεις έγινε χρήση προκλητών ακουστικών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους (ABR) αλλά και μελέτη του συστήματος ισορροπίας χωρίς να καταγράφεται διαφορά μεταξύ ασθενών με ΣΣκ και υγιούς δείγματος (284,285,287). Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως ο βασικός ακοολογικός έλεγχος, περιλαμβάνοντας τονική ακοομετρία και ακοομετρία ακουστικής αντίστασης, χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της νόσου στο ακουστικό σύστημα (283,284,285,287,288). Δεν επιβεβαιώνεται εάν η μεγαλύτερη επίπτωση περιφερικών βλαβών του ακουστικού συστήματος είχε σχέση με αυτό το γεγονός. Οι Daroee και συνεργάτες (284) υπέθεσαν πως αποτέλεσμα της ακουστικής βλάβης στους ασθενείς με ΣΣκ, είναι αρχικά η προσβολή των υψηλών συχνοτήτων και όχι των ομιλητικών συχνοτήτων. Για αυτό το λόγο, η βλάβη δεν γίνεται νωρίς αντιληπτή, εξαιτίας και των σοβαρών υπολοίπων συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου (281). Οι συγγραφείς πρότειναν την φλεγμονή των μικρών αγγείων του κοχλιακού νεύρου και τη μειωμένη ροή αίματος στην κυκλοφορία του κοχλία ως έναρξη της παθογένειας του έσω ωτός στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η ιδιαίτερη δομή των αιμοφόρων αγγείων του έσω ωτός, σε συνδυασμό με τη μειωμένη πυκνότητα, μπορεί να προδιαθέσει σε μειωμένη ροή αίματος και επακόλουθη ανοξία (290). Ο κοχλίας είναι

ιδιαίτερα ευαίσθητο όργανο στις μεταβολές της αιμάτωσής του και η ανοξία προκαλούμενη από αγγειακές μεταβολές της ΣΣκ, μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των κοχλιακών τριχωτών κυττάρων (290,291). Από τις γραφικές παραστάσεις 4ε και 4στ, φαίνεται πως και στη μελέτη μας, ο μέσος όρος του ουδού ακοής στις υψηλές συχνότητες είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΣκ. Αυτό όμως θα μπορούσε να αποδοθεί στο φαινόμενο της πρεσβυακουσίας αφού και ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ΣΣκ στη μελέτη μας είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τα άλλα νοσήματα. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τόσο επίπεδες καμπύλες με προσβολή όλων των συχνοτήτων (289) όσο και καμπύλες με προσβολή των υψηλών συχνοτήτων (285). Στη μελέτη μας περιορίσαμε την επίπτωση της πρεσβυακουσίας, με τη χρήση μέσων όρων χαμηλών και μέσων συχνοτήτων, κατά BIAP και Meniere. Το τελικό αποτέλεσμα δείχνει ήπιου βαθμού βαρηκοΐα των ασθενών με ΣΣκ, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά από τους υγιείς. Αυτή η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας πιθανότατα οφείλεται στον μικρό αριθμό του δείγματός μας, καθώς είναι 8 ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνονταν από 10 έως 42. Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν προέκυψε ανάμεσα στο μέσο όρο του ουδού ακοής και τη διάρκεια της νόσου, την ΤΚΕ, την CRP, το RF και τα ANA, οπότε και μπορούμε να υποθέσουμε πως η ενεργότητα της νόσου δεν σχετίζεται με την βαρηκοΐα, αν και δεν υπάρχει συγκεκριμένος δείκτης, κοινώς αποδεκτός, για τους ασθενείς με ΣΣκ. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και από άλλες μελέτες (283,284,287). Το εύρος του δείγματος, λόγω των λιγοστών καταχωρήσεων ανά φαρμακευτική αγωγή, δεν επέτρεψε να παραχθούν στατιστικές συσχετίσεις. Τέλος ο ορός όλων των ασθενών με ΣΣκ, ήταν αρνητικός στην ανίχνευση ανοσοσφαιρινών έναντι της ανθρώπινης κοχλίνης, όπως και στα υπόλοιπα νοσήματα.

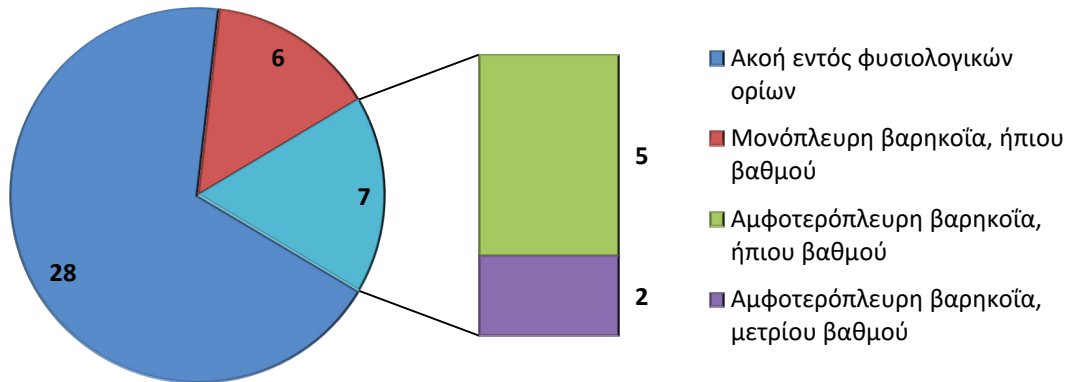
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση κατέγραφαν βαρηκοΐα αντίληψης (Διαγράμματα 17α,17β,17γ,17δ). Ο επιπολασμός της νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας για τα παραπάνω νοσήματα, υπολογίστηκε σε 66,6%, 31,71%, 54,17% και 75% αντίστοιχα (Διάγραμμα 18).



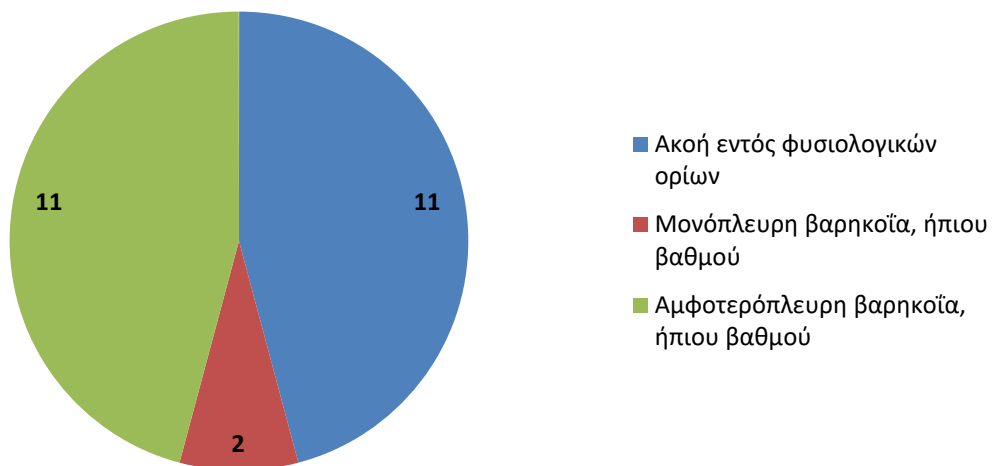
Διάγραμμα 17α. Βαρηκοΐα ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

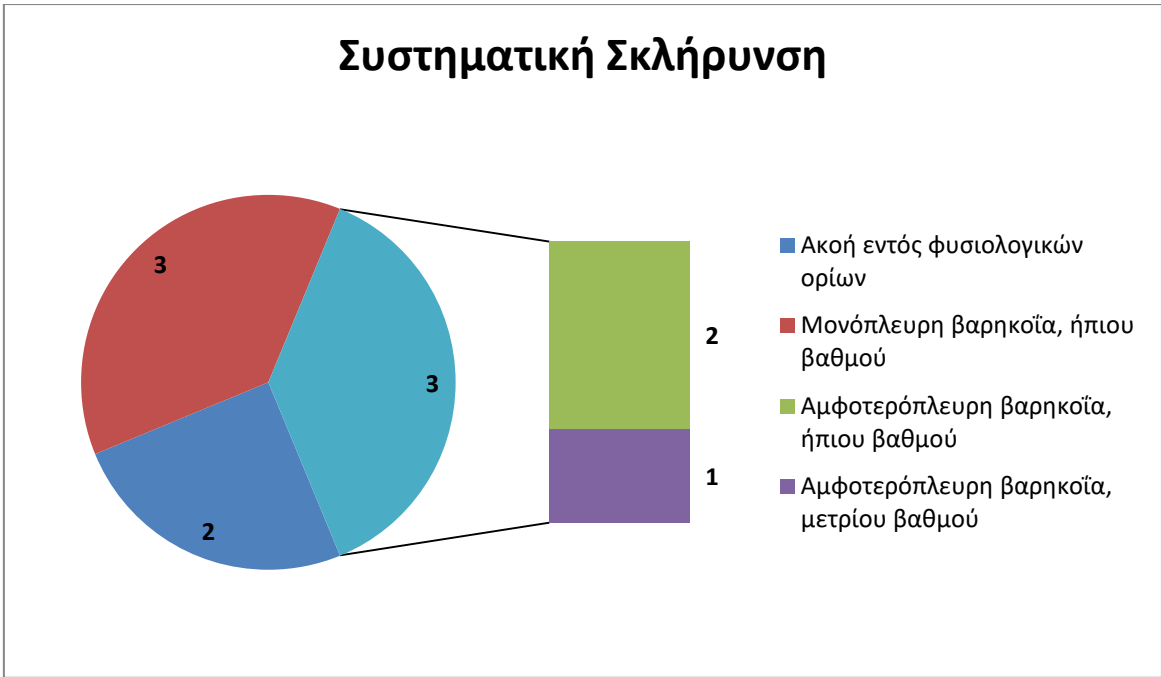


Διάγραμμα 17β. Βαρηκοΐα ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

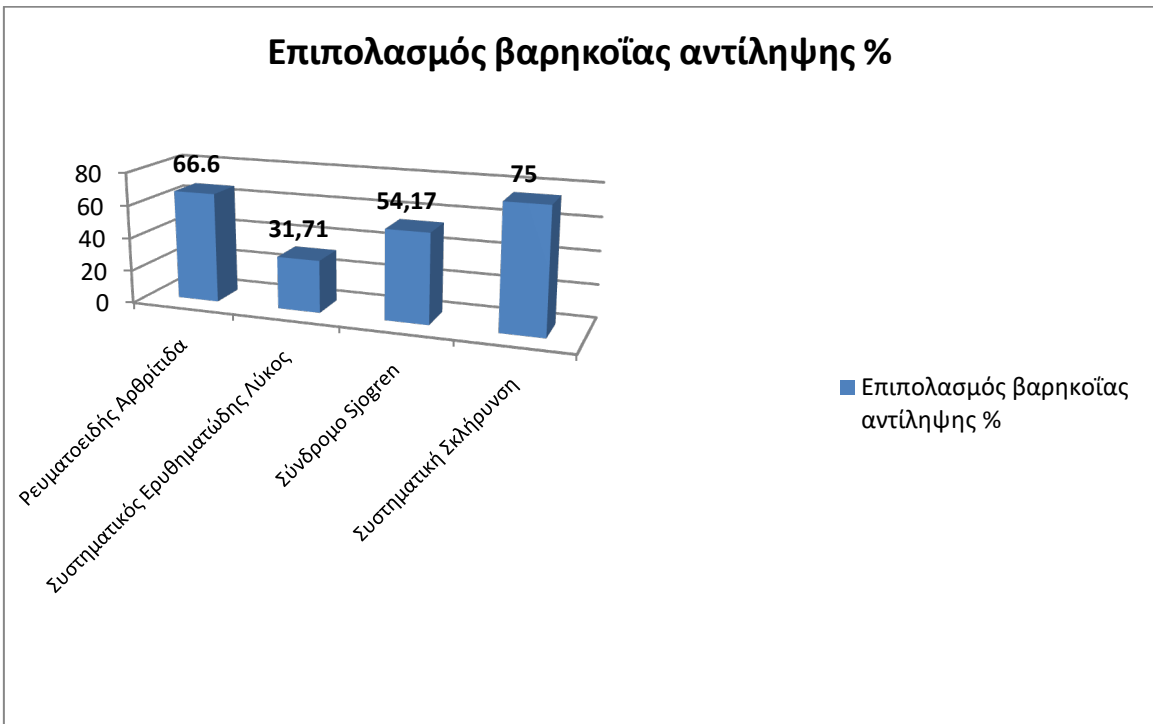
Σύνδρομο Sjogren



Διάγραμμα 17γ. Βαρηκοΐα ασθενών με Σύνδρομο Sjogren

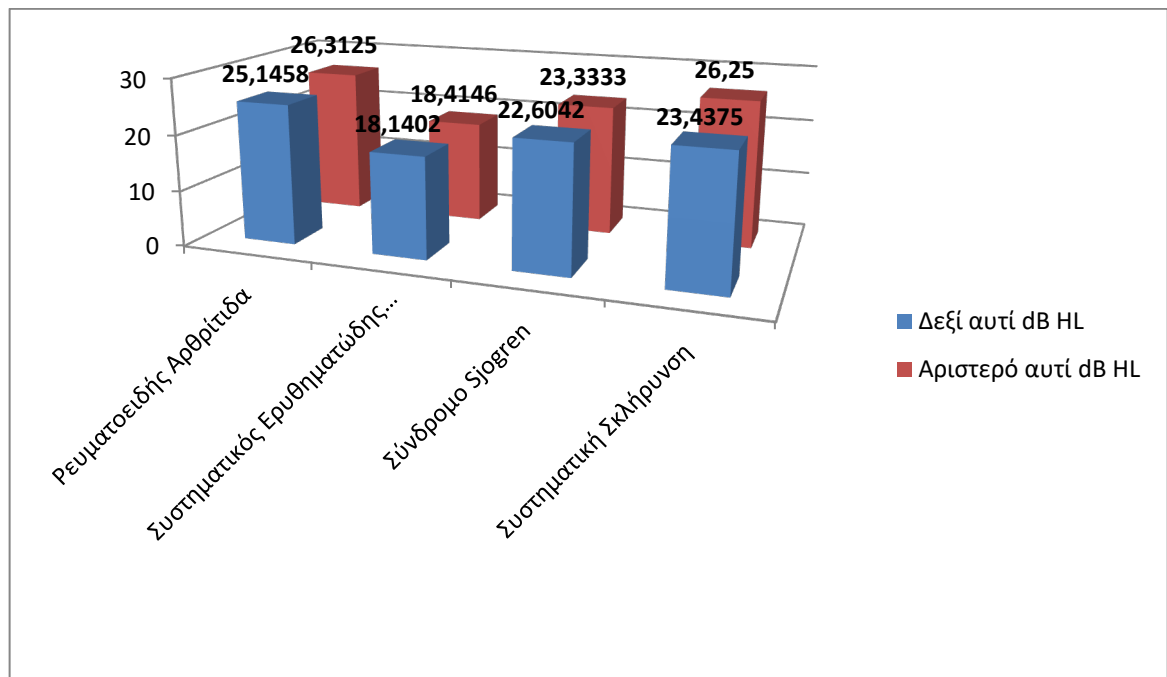


Διάγραμμα 17δ. Βαρηκοΐα ασθενών με Συστηματική Σκλήρυνση.

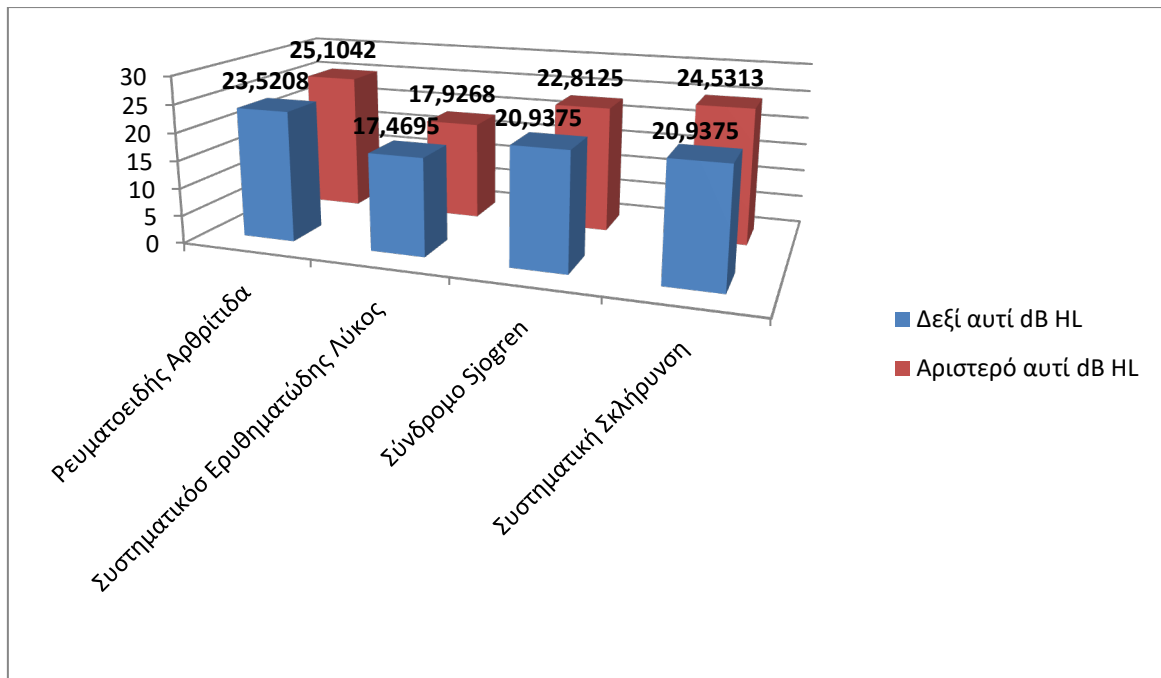


Διάγραμμα 18. Επιπολασμός βαρηκοΐας αντίληψης ανά νόσημα

2. Για πρώτη φορά διεθνώς, κάνοντας χρήση των συστάσεων του «Bureau International d'Audiophonologie» (BIAP) αλλά και του «American Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for Meniere`s disease» υπολογίστηκε ο μέσος όρος του ουδού ακοής σε dB HL, σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση, ποσοτικοποιώντας τη βαρηκοΐα. Σε όλα τα νοσήματα ο μέσος όρος του ουδού ακοής, ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος σε σχέση με το υγιές δείγμα ελέγχου, και για τα δύο αυτιά, πλην της Συστηματικής Σκλήρυνσης, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού αυτών των ασθενών στη μελέτη μας (Διάγραμμα 18 και 19).



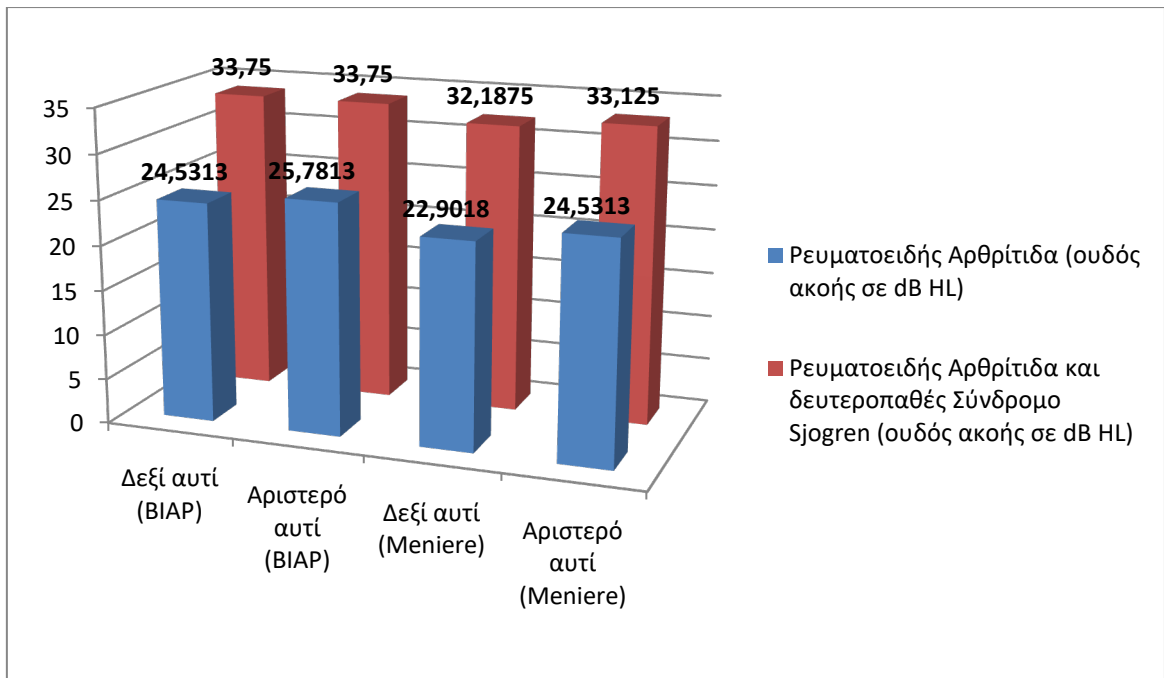
Διάγραμμα 18. Μέσος όρος ουδού ακοής ανά νόσημα, σύμφωνα με τη σύσταση του «Bureau International d'Audiophonologie» (BIAP)



Διάγραμμα 19. Μέσος όρος ουδού ακοής ανά νόσημα, σύμφωνα με τη σύσταση του «American Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for Meniere`s disease»

3. Για πρώτη φορά διεθνώς, ελέγχθηκε η παρουσία αντισωμάτων IgG εναντίον της ανθρώπινης κοχλίνης στον ορό των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση. Πρωτότυπο συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι πως η κοχλίνη, εξαιρετικά ασταθής πρωτεΐνη του κοχλία που ανιχνεύεται στην αυτοάνοση νόσο του έσω ωτός, δεν σχετίζεται με την παρατηρούμενη νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα στην ομάδα αυτών των ασθενών.
4. Οι ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα εμφάνιζαν, μεγαλύτερου βαθμού νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, στατιστικά σημαντική, σε σχέση με τους ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο.
5. Η φαρμακευτική αγωγή δεν σχετίζεται στατιστικά με τον παρατηρούμενο αυξημένο μέσο όρο του ουδού ακοής, σε κανένα από τα τέσσερα νοσήματα και επομένως δεν είναι αποτέλεσμα ωτοτοξικότητας, αλλά πιθανότατα άμεσης κοχλιακής βλάβης.

6. Στους ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του αυξημένου μέσου όρου ουδού ακοής, κατά BIAP και Meniere με τον DAS28, σφαιρικό δείκτη ενεργότητας της νόσου.
7. Στους ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του αυξημένου μέσου όρου ουδού ακοής με τον δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI.
8. Η διάρκεια της νόσου δεν σχετίζεται με τον αυξημένο μέσο όρο του ουδού ακοής σε κανένα από τα τέσσερα νοσήματα.
9. Για τους ασθενείς με Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση, δεν υπάρχουν δείκτες προσδιορισμού ενεργότητας της νόσου, μπορούμε όμως να εικάσουμε πως η παρατηρούμενη βαρηκοΐα είναι το αποτέλεσμα αγγειοπάθειας στη μικροκυκλοφορία του κοχλίου.
10. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λήψης βιολογικών παραγόντων τροποποιητικών της νόσου και μέσου όρου ουδού ακοής.
11. Οι ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και δευτεροπαθές Σύνδρομο Sjogren, κατέγραψαν εμφανώς μεγαλύτερο μέσο όρο του ουδού ακοής σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (Διάγραμμα 20). Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική λόγω του μικρού τους αριθμού και απαιτείται περαιτέρω μελέτη στο μέλλον.



Διάγραμμα 20. Σύγκριση μέσου όρου ουδού ακοής μεταξύ ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και δευτεροπαθές Σύνδρομο Sjogren.

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 1) Μετά από έρευνα και μελέτη καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως ο επιπολασμός της βαρηκοΐας αντίληψης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που πάσχουν από Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση.
- 2) Ο μέσος όρος του ουδού ακοής είναι αυξημένος σε σχέση με το υγιές δείγμα ελέγχου, στατιστικά σημαντικά, εντός από τη Συστηματική Σκλήρυνση.

και

- 3) Το Πρωτότυπο συμπέρασμα της μελέτης μας (που δεν αναφέρεται βιβλιογραφικά διεθνώς) είναι πως,



τα αυτοαντισώματα έναντι της ανθρώπινης κοχλίνης, που ανιχνεύονται στην αυτοάνοση νόσο του έσω ωτός, δεν ανιχνεύονται στον ορό των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο,

Σύνδρομο Sjogren και Συστηματική Σκλήρυνση σε ικανά επίπεδα, ώστε να αιτιολογήσουν και να αποτελέσουν τη βάση του μηχανισμού πρόκλησης νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας, αν και κοχλιακού τύπου, στους ασθενείς αυτούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

«Κοχλιακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα. Κλινικο-εργαστηριακή μελέτη»

ΥΠΟ

Γεωργίου Κ. ΤΣΙΡΒΕ

Ωτορινολαρυγγολόγου

Τα συστηματικά ρευματολογικά νοσήματα, συχνά επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, ενώ ακόμα και σε αρχικό στάδιο μπορεί να εκδηλωθούν με συμπτώματα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, μεταξύ αυτών και βαρηκοΐα νευροαισθητηριακού τύπου. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να μελετηθεί ο επιπολασμός νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας σε ασθενείς με διαγνωσμένη αυτοάνοση νόσο, αλλά και σχέση της με την παρουσία αυτοαντισωμάτων για την κοχλίνη στον ορό τους. Στη μελέτη που ήταν προοπτική, περιλήφθηκαν 133 ασθενείς αμφοτέρων των φύλων, ηλικίας άνω των 18 ετών που προσέρχονταν για εξέταση στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Αναλυτικότερα 60 με διαγνωσμένη Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), 41 με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΣΕΛ), 24 με Σύνδρομο Sjogren (ΣΣ) και 8 με Συστηματική Σκλήρυνση (ΣΣκ), σύμφωνα με τα κριτήρια του American College of Rheumatology, αρχικά υποβλήθηκαν σε πλήρη ωτο-ρινο-λαρυγγολογική εξέταση, συμπεριλαμβανόμενης ωτομικροσκόπησης και ενδοσκόπησης, σε βασική ακοομετρία καθαρών τόνων (τονική ακοομετρία) κατά συχνότητες από 250Hz μέχρι 8000Hz, σε ακοομετρία ακουστικής αντίστασης (τυμπανομετρία και μέτρηση του αντανακλαστικού του αναβολέα), ενώ έγινε και καταγραφή της ακολουθούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Ο μέσος όρος του ουδού ακοής υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του “American Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for Meniere’s disease” (179) αλλά και του “Bureau International d’ Audiophonologie (BIAP)” (170). Ακολούθως

υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ανοσοσφαιρίνης IgG (COCH-IgG) έναντι της ανθρώπινης κοχλίνης στον ορό τους. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω ομάδας ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά ομάδας υγιών ατόμων αφού προηγήθηκε εξομοίωση ηλικίας (+/-3 έτη) και φύλου (age and sex matched).

61.4% των ασθενών περιέγραφε επεισόδια ιλίγγου, 41% υπερακουσία, 39% μείωση της ακοής, 38% εμβοές, 37.9% κεφαλαλγία και 2,1% αίσθημα πληρότητας του ωτός με φυσιολογική ωτοσκόπηση. Οι ασθενείς με PA, ΣΕΛ, ΣΣ και ΣΣκ είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό νευροαισθητηριακής βαρηκοΐας (66,6%, 31,71%, 54,17% και 75% αντίστοιχα) σε σχέση με το υγιές δείγμα. Ο μέσος όρος του ουδού ακοής κατά BIAP και κατά Meniere στους ασθενείς με PA, ΣΕΛ και ΣΣ, ήτανε στατιστικά σημαντικά αυξημένος σε σχέση με το υγιές δείγμα ελέγχου, και για τα δύο αυτιά. Μεγαλύτερος μέσος όρος του ουδού ακοής κατά BIAP και κατά Meniere και στα δύο αυτιά, παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με ΣΣκ, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήτανε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το υγιές δείγμα ελέγχου, πιθανότατα λόγω του μικρού δείγματος. Οι ασθενείς με PA εμφάνιζαν, μεγαλύτερου βαθμού νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, στατιστικά σημαντική, σε σχέση με τους ασθενούς με ΣΕΛ, ενώ οι ασθενείς με PA και δευτεροπαθές ΣΣ κατέγραψαν εμφανώς μεγαλύτερο μέσο όρο του ουδού ακοής σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από PA. Στους ασθενείς με PA παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του αυξημένου μέσου όρου ουδού ακοής κατά BIAP και Meniere με τον DAS28, σφαιρικό δείκτη ενεργότητας της νόσου, ενώ στους ασθενείς με ΣΕΛ, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του αυξημένου μέσου όρου ουδού ακοής με τον δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI. Σε κανένα νόσημα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου όρου του ουδού ακοής με τη διάρκεια της νόσου, το ρευματοειδή παράγοντα, την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, τους παράγοντες συμπληρώματος C3/C4, τα αντιπυρηνικά αντισώματα ANA, τα αντισώματα έναντι τα καρδιολιπίνης, τα αντισωμάτων αντι-Ro ή τα αντισώματα έναντι κιτρολλινιωμένων πολυπεπτιδίων (antiCCP). Η φαρμακευτική αγωγή δεν σχετιζονταν στατιστικά με τον παρατηρούμενο αυξημένο μέσο όρο του ουδού ακοής, σε κανένα από

τα τέσσερα νοσήματα, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λήψης βιολογικών παραγόντων τροποποιητικών της νόσου και του μέσου όρου ουδού ακοής Μπορούμε επομένως να εικάσουμε πως η παρατηρούμενη βαρηκοΐα δεν είναι αποτέλεσμα ωτοτοξικότητας, αλλά πιθανότατα άμεσης κοχλιακής βλάβης. Κατά την ELISA ανίχνευσης IgG έναντι της ανθρώπινης κοχλίνης *in vitro*, δύο δείγματα ήταν ελαφρώς θετικά. Πιο συγκεκριμένα το ένα δείγμα ήταν ασθενή με PA και δευτεροπαθές ΣΣ, με μέσο όρο ουδού ακοής 51,85 dB HL ενώ το δεύτερο δείγμα ήταν ασθενή με PA και μέσο όρο ουδού ακοής 42,5 dB HL.

Συμπερασματικά η προσβολή του κοχλία, μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα από το βασικά στοιχεία της κλινικής εικόνας των ασθενών με PA, ΣΕΛ, ΣΣ και ΣΣκ. Τα πρωτοπαθή και δευτεροπαθή χαρακτηριστικών αυτής της προσβολής παραμένουν άγνωστα. Από τη μελέτη μας, δεν προκύπτει συσχέτιση ανάμεσα στη βαρηκοΐα αντίληψης και την παρουσία αντισωμάτων εναντίον της ανθρώπινης κοχλίνης (COCH).

SUMMARY

“Cochlear involvement in patients with autoimmune rheumatic diseases. A clinical and laboratory comparative study”

Systemic rheumatic diseases are responsible for poor quality of life of affected patients, even on early stages, with head and neck symptoms like sensorineural hearing loss. Object of the study was to calculate the prevalence of sensorineural hearing loss in patients with diagnosed autoimmune systemic rheumatic diseases so as the correlation with human cochlear autoantibodies in their sera. In this progressive research project were included 133 patients of both sexes, older than 18 year old that examined in the Rheumatology outpatient clinic of the University Hospital of Ioannina. According the criteria of American College of Rheumatology, 60 patients had Rheumatoid Arthritis (RA), 41 Systemic Lupus Erythematosus (SLE), 24 Sjogren's Syndrome (SS) and 8 had Systemic Sclerosis (SSc). Complete head and neck clinical examination performed, including otoscopy with surgical microscope, nasendoscopy and hearing investigation with pure tone audiometry (250Hz -8000Hz) and impedance audiometry (tympanometry and recording of acoustic reflex thresholds), while medical treatment has been meticulously documented. An average tone loss was calculated, taking as a starting point the loss in dB at various frequencies, according the American Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for Meniere's disease and also recommendation 02/1 of "Bureau International d' Audiophonologie" (BIAP). All patients had a blood sample for testing presence of IgG for human cochlear (COCH-IgG). The results were compared with those of 133 sex and age-matched healthy subjects. 61.4% of patients reported vertigo, 41% hyperacusis, 39% hearing loss, 38% tinnitus, 37.9% headache and 2.1% sensation of ear pressure with unremarkable otoscopy. The prevalence of sensorineural hearing loss was increased in patients affected by RA, SLE, SS and SSc in comparison to the healthy control (66.6%, 31.71%, 54.17% and 75% respectively).

Average hearing thresholds (AHT) calculated using both methods, for patients with RA, SEL and SS was increased in comparison to healthy control and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Average hearing thresholds (AHT) calculated using both methods, for patients with SSc was increased in comparison to healthy control, but not statistically significant probably because of the small number of our sample. The AHT calculated in RA was statistically significant ($p < 0.05$) increased in comparison to SEL, while was increased also in patients with RA and secondary SS in comparison to patients affected by RA ($p > 0.05$). There was statistically significant correlation with disease's activity index DAS28 in RA, but no correlation with disease's activity index SLEDAI in SEL. There were no statistical significant correlation of the calculated AHT with disease duration, rheumatoid factor, ESR, complements factors C3/C4, antinuclear antibodies (ANA), anti-cardiolipin antibodies (ACA), antibodies to Ro(SSA), La(SSB) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody. Drug therapy was not correlated with the calculated AHT and use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (*DMARDs*) didn't improve the calculated thresholds. Hearing loss was caused by cochlear lesion with unknown mechanism and was not the result of ototoxicity. Two samples were positive for human cochlin IgG (COCH), the first one of a patient with RA and secondary SS with AHT of 51.85 dB HL while the second one of a patient with RA and AHT of 42.5 dB HL.

In conclusion inner ear cochlea could be affected during autoimmune process in RA, SEL, SS and SSc. Cochlin has been shown to have a stronger link to autoimmune hearing loss, but our study concluded no correlation of hearing loss with human cochlin IgG (COCH). Mechanism of ear damage remains unknown; thus, additional prospective studies are needed to elucidate its pathogenesis.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Campbell SM, Montanaro A, Bardana EJ. Head and neck manifestations of autoimmune disease. *Am J Otolaryngol* 1983; 4:187–216
2. Schiff M, Brown M. Hormones and sudden deafness *Laryngoscope*. 1974 Nov;84(11):1959-81
3. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979 Sep-Oct;88(5 Pt 1):585-9.
4. Δανιηλίδης Ι, Ασημακόπουλος Δ. Ωτορινολαρυγγολογία Παθολογία-Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006.
5. Σκεύας Α., Καστανιουδάκης Ι. Κλινική ακουολογία, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 1995
6. Clinical audiology. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):233-477 6
7. The Bartleby.com edition of Gray's *Anatomy of the Human Body*
8. Hood LJ, Berlin CI, Parkins CW. Measurement of sound. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):233-51
9. Handbook of clinical audiology 7e, Jack Katz, Lippincott Williams and Wilkins 2014
10. Dennis JM, Neely JG. Basic hearing tests. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):253-76.
11. Shanks J, Shelton C. Basic principles and clinical applications of tympanometry. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):299-328
12. Margolis RH, Levine SC. Acoustic reflex measures in audiologic evaluation. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Apr;24(2):329-47
13. Jerger J, Jerger S, Mauldin L. Studies in impedance audiometry. I. Normal and sensorineural ears. *Arch Otolaryngol*. 1972 Dec;96(6):513-23.
14. Fauci A., Langford C. Harrison Ρευματολογία 2^η έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2013
15. John H. Klippel Ρευματολογία 12^η έκδοση Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2005
16. Janeway CA et al. (eds): Immunobiology. The Immune System in Health and Disease, 5th ed. New York, Garland, 1999
17. Paust S et al. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunolog Rev* 204:195,2005
18. Banchereau J, Pascual V, Palucka AK. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity*. 2004 May;20(5):539-50
19. Chen M, Wang YH, Wang Y, Huang L, Sandoval H, Liu YJ, Wang J. Dendritic cell apoptosis in the maintenance of immune tolerance. *Science*. 2006 Feb 24;311(5764):1160-4.
20. Mahoney JA, Rosen A. Apoptosis and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2005 Dec;17(6):583-8. Epub 2005 Oct 7.

21. Seelen MA, Roos A, Daha MR. Role of complement in innate and autoimmunity. *J Nephrol.* 2005 Nov-Dec;18(6):642-53.
22. Ochs HD, Ziegler SF, Torgerson TR. FOXP3 acts as a rheostat of the immune response. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:156-64
23. Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity. *Immunol Res.* 2007;38(1-3):112-21
24. Harris JP. Immunology of the inner ear: Evidence of local antigen production. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 93:158–162, 1984.
25. Juhn SK. The nature of blood labyrinth barrier in experimental conditions. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 90:135–141, 1981.
26. Takahashi M, Harris JP. Anatomic distribution and localization of immunocompetent cells in normal mouse endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 106:409–416, 1988a.
27. Satoh H. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced inflammation in rat cochlear plexus. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 117:80–86, 1997.
28. Yimtae K, Song H, Billings P, Harris JP, Keithley EM. Connection between the inner ear and the lymphatic system. *Laryngoscope.* 2001 Sep;111(9):1631-5
29. Takahashi M, Harris JP. Analysis of immunocompetent cells following inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 98:1133– 1138, 1988b
30. Chen M-C, Harris JP, Keithley EM. Immunohistochemical analysis of proliferating cells in a sterile labyrinthitis animal model. *Laryngoscope* 108:651–656, 1998.
31. Tokiyama S, Harris JP. The endolymphatic sac: its importance in inner ear immune responses. *Laryngoscope* 96:685–691, 1986.
32. Ma CL, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Characterization of an experimentally induced inner ear immune response: *Laryngoscope* 110:451–456, 2000.
33. Rask-Andersen H, Stahle J. Lymphocyte–macrophage activity in the endolymphatic sac. An ultrastructural study of the rugose endolymphatic sac in the guinea pig. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 41:177–192, 1979.
34. Rask-Andersen H, Stahle J. Immunodefence of the inner ear? Lymphocyte–macrophage interaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol. Stockh.* 89:283–294, 1980.
35. Rask-Andersen H, Bagger–Sjoberg D, Lundquist PG. The fenestrated blood vessels of the endolymphatic sac. A freeze-fracture and transmission electron microscopic study. *Am. J. Otol.* 4:214–221, 1983.
36. Tomiyama S, Harris JP. The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 103:182–188, 1987.

37. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. TNFa as an initiator and etanercept as a potential therapeutic inhibitor of inner ear inflammation. *Laryngoscope* 112:1627–1634, 2002.
38. Wang Y, Hirose K, Liberman MC Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2002 Sep; 3(3):248-68.
39. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea. *Otol. Neurotol.* 23:316–322, 2002
40. Harris JP. Experimental autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1987;97:63–76
41. Shin SO, Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Comparison of anti-heat shock protein 70 (anti-hsp70) and anti-68-kDa inner ear protein in the sera of patients with Meniere's disease. *Laryngoscope.* 1997 Feb;107(2):222-7
42. Kanzaki J, Ouchi T. Steroid-responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes. *Arch. Otolaryngol.* 230:5–9, 1981.
43. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 88:585–589, 1992.
44. Iwai H, Tomoda K, Sugiura K, Inaba M, Ikehara S, Yamashita T. T cells infiltrating from the systemic circulation proliferate in the endolymphatic sac. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 108:1146– 1150, 1999.
45. Takahashi M, Tomiyama S. Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ after inner ear immunostimulation. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 115:396–399, 1995.
46. Tomiyama S, Harris JP. Elevation of inner ear antibody levels following direct antigen challenge of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 107:202–209, 1989.
47. Zeitoun H., Bockham J., Arts H.A. et al. (2005) Corticosteroid response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 665–672
48. Schuler O., Strupp M., Arbusow V. et al. (2003) A case of possible autoimmune bilateral vestibulopathy treated with steroids. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 825
49. Lin X, Cheng Q, Wang J, Huang X, Zhang R. [Animal model of experimental autoimmune inner ear disease induced by P0 protein purified from inner ear]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007 Aug;21(16):752-5
50. Pham BN, Rudic M, Bouccara D, Sterkers O, Belmatoug N, Bébéar JP, Couloigner V, Fraysse B, Gentine A, Ionescu E, Robier A, Sauvage JP, Truy E, Van Den Abbeele T, Ferrary E. Antibodies to myelin protein zero (P0) protein as markers of auto-immune inner ear diseases. *Autoimmunity.* 2007 May;40(3):202-7.

51. Schindler J. & Niparko J. (1998) Imaging quiz case 1: transverse temporal bone (left) fractures with subsequent progressive SNHL consistent with sympathetic cochleolabyrinthitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124, 814–818
52. Boulassel M., Deggouj N., Tomasi J. et al. (2001) Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol.* 121, 28–34
53. Sobin A., Anniko M. & Flock A. (1982) Rods of actin filaments in type I hair cells of the shaker-2 mouse. *Arch. Otorhinolaryngol.* 236, 1–6
54. Agrup C. & Luxon L. (2006) Immune-mediated inner ear disorders in neuro-otology. *Curr. Opin. Neurol.* 16, 26–32
55. Nair T., Kozma K., Hoofling N. et al. (2004) Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody-induced hearing loss. *J. Neurosci.* 18, 1772–1779
56. Mogi G., Lim D. & Watanabe N. (1982) Immunologic study on the inner ear. Immunoglobulins in perilymph. *Arch. Otol.* 108, 270–275
57. Kemperman MH, Hoefsloot LH, Cremers CW. Hearing loss and connexin 26. *J R Soc Med.* 2002 Apr;95(4):171-7.
58. Yoo T., Stuart J., Kang A. et al. (1982) Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. *Science* 217, 1153–1155
59. Harris J. & Sharp P. (1990) Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive SNHL. *Laryngoscope* 100, 516–524
60. Trune D., Kempton J., Mitchell C. et al. (1998) Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear. Res.* 116, 65–70
61. Yeom K., Gray J., Nair T. et al. (2003) Antibodies to HSP-70 normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope* 113, 1770–1776
62. Gottschlich S, Billings P, Harris JP, et al. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995;105: 1347–1352
63. Kommareddi PK, Nair TS, Vallurupalli M, Telian SA, Arts HA, El-Kashlan HK, Sataloff RT, Carey TE. Autoantibodies to recombinant human CTL2 in autoimmune hearing loss. *Laryngoscope.* 2009 May;119(5):924-32
64. Kommareddi PK, Nair TS, Raphael Y, Telian SA, Kim AH, Arts HA, El-Kashlan HK, Carey TE. Cochlin isoforms and their interaction with CTL2 (SLC44A2) in the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2007 Dec;8(4):435-46
65. Lagrutta M, Alle G, Parodi RL, Greca AA. Severe extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis in absence of concomitant joint involvement following long-term spontaneous remission. A case report. *Reumatol Clin.* 2016 Jul-Aug;12(4):223-5

66. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb. 26(2):201-4.
67. Vogel MN, Kreuter M, Kauczor HU, Heußel CP. Pulmonary manifestations in collagen vascular diseases. *Radiologe*. 2016 Oct;56(10):910-916
68. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G, Siozos C. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2129-33.
69. Handa R, Rao UR, Lewis JF, Rambhad G, Shiff S, Ghia CJ. Literature review of rheumatoid arthritis in India. *Int J Rheum Dis*. 2016 May;19(5):440-51
70. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb. 26(2):201-4.
71. Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 7. 7(7):391-8
72. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol*. 1999 Aug. 26(8):1681-5.
73. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep. 62(9):2569-81
74. Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-20
75. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper H et al Modified disease activity scores that include twentyeight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 1995;38:44-8
76. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA et al Development and validation of the European league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40
77. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al, for the American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American

- College of Rheumatology Recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. 64:640-7.
78. Singh JA, Saag KG, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39480>.
 79. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 12
 80. Verstappen SM, Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, et al, for the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group (SRU). A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005. 64:38-43.
 81. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Jun 15 2008. 59(6):762-84
 82. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr. 48(4):436-9.
 83. Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec. 52(12):2127-35
 84. Van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun. 39 suppl 1:9-16.
 85. Agency for Healthcare Research and Quality. Choosing Medications for Rheumatoid Arthritis. Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/14/85/RheumArthritisClinicianGuide.pdf>.
 86. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Feb;45(2):187-91. Epub 2005 Dec 6. Review.
 87. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1275-84
 88. Szodoray P, Jellestad S, Alex P, Zhou T, Wilson PC, Centola M, Brun JG, Jonsson R. Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanning cytometry in Sjögren's syndrome with a special emphasis on BAFF. *J Clin Immunol*. 2004 Nov;24(6):600-11.

89. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb. 30 (1):189-220.
90. Ekström Smedby K et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4029-38.
91. Ng KP, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: diagnosis and therapeutic challenges in the elderly. *Drugs Aging*. 2008. 25(1):19-33
92. Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, Alarcón-Riquelme ME, Jonsson R. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan. 48(1):174-85
93. Serin G, Karabulut G, Kabasakal Y, Kandiloğlu G, Akalin T. The Importance of Minor Salivary Gland Biopsy in Sjögren Syndrome Diagnosis and the Clinicopathological Correlation. *Turk Patoloji Derg*. 2016;32(2):65-9
94. Trott MS, Hughes GB, Calabrese LH, et al. Hearing and Sjögren's syndrome. *Ear Nose Throat J* 1996;75(10):666–668
95. Tucci M, Quatraro C, Silvestris F. Sjögren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005 Jun;25(3):139-44.
96. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun. 61(6):554-8
97. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov. 44(11):1354-67.
98. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Aug. 12 (8):456-71
99. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov. 67(11):1541-4.
100. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep. 52(9):2740-50.
101. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr. 62(4):960-8
102. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18. 160 (4):233-42.

103. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan. 71(1):84-7
104. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, Wahl SM. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis.* 2008 Oct;67(10):1437-43.
105. Anzola-Fuentes LK, Chianelli M, Galli F, Glaudemans AW, Martin Martin L, Todino V, Migliore A, Signore A. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjögren's syndrome treated with Infliximab: a pilot study. *EJNMMI Res.* 2016 Dec;6(1):49.
106. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: Sjogren syndrome. *Oral Dis.* 2013 Mar;19(2):121-7
107. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):218
108. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Feb. 22(2 Pt 1):181-7.
109. Blank M, Shoenfeld Y, Perl A. Cross-talk of the environment with the host genome and the immune system through endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009 Nov. 18(13):1136-43.
110. Tsokos GC, Magrath IT, Balow JE. Epstein-Barr virus induces normal B cell responses but defective suppressor T cell responses in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1983 Oct. 131(4):1797-801.
111. Weening JJ et al.; The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):1132.
112. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1526-33.
113. American College of Rheumatology. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Available at: <http://tinyurl.com/19971997SLEcriteria> Accessed: March 15, 2012
114. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* Sep 1997;40(9):1725
115. Jacobs JR, Waters RC, Toomey JM. Head and neck manifestations of SLE. *Am Fam Physician.* 1979 Dec;20(6):97-9.

116. Ropes MW. Systemic lupus erythematosus. Cambridge: Harvard University; 1976:28–29
117. Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In Kelly WN et al. (eds) Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders; 1981;1106–1132
118. Sperling NM, Tehrani K, Ginzler E et al. Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(6):762–765
119. Standefer JA, Mattox DE. Head and neck manifestations of collagen vascular diseases. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19(1):181–210
120. Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Menière's disease. *PLoS One*. 2011;6(10):
121. Dooley MA, Ginzler EM. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Feb;32(1):91-102, ix.
122. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
123. Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment trial. Buyon et al, 2003
124. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):277-84.
125. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol*. 2000 Aug;27(8):1892-5.
126. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
127. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol*. 2005 Nov;26(11):587-95.
128. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet*. 2004 Aug 14-20;364(9434):603-10.
129. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2005 Mar. 38(2):113-6.

130. Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody--a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 1986 Oct. 115(4):393-401.
131. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med*. 1997 Sep. 103(3):242-8
132. Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Baron M, Pope J. C - reactive protein (CRP) is associated with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May 3
133. Aozasa N, Asano Y, Ashida R, et al. Systemic sclerosis with an unusual rapid development of huge calcinosis (tumoral calcinosis). *J Dermatol*. 2011 Mar 2.
134. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Apr. 120(4):132-6
135. Rabelo MB, Corona AP. Auditory and vestibular dysfunctions in systemic sclerosis: literature review. *Codas*. 2014 Sep-Oct;26(5):337-42
136. Berrettini S, Ferri C, Pitaro N, Bruschini P, Latorraca A, Sellari-Franceschini S, Segnini G. Audiovestibular involvement in systemic sclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1994 Jul-Aug;56(4):195-8.
137. Mohammed Mahmoud El-Wakd Otolith function assessment in patients with systemic sclerosis The Egyptian Rheumatologist, 2015 July 37(3): 105–112
138. Van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55
139. García de la Peña Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Loza E, Sifuentes Giraldo WA, Román Ivorra JA, et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2015 Apr 1
140. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology*. 1998. 196(3):309-15
141. Seyger MM, van den Hoogen FH, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Localized and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy. *J Pathol*. 2001 Apr. 193(4):511-6.
142. Hider SL, Woodhead M, Taylor PM, Bruce IN. Lung fibrosis in systemic sclerosis treated with a combination of ciclosporin and azathioprine. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr. 24(2):215.

143. Poormoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, Almasi AR, Moradi-Lakeh M, Almasi S, Andalib E. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement—a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014 Dec;34(12):1691-9. doi: 10.1007/s00296-014-3026-y. Epub 2014 May 7.
144. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr. 35(4):364-72.
145. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00114530>
146. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Crette S. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun. 44(6):1351-8.
147. Valentini G, Paone C, La Montagna G, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol.* 2006 Jan-Feb. 35(1):35-8.
148. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A Prospective Observational Study of Mycophenolate Mofetil Treatment in Progressive Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis of Recent Onset. *J Rheumatol.* 2012 Apr 1.
149. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, Distler O; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1188-94
150. Dubos M, Ly K, Martel C, Fauchais AL. Is rituximab an effective treatment of refractory calcinosis? *BMJ Case Rep.* 2016 May 31;2016. pii: bcr2015213179. doi: 10.1136/bcr-2015-213179
151. <https://en.wikipedia.org/wiki/ELISA>
152. <https://www.thermofisher.com/uk/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/overview-elisa.html#>
153. <http://www.elisa-antibody.com/ELISA-Introduction>
154. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Kuby Immunology* W.H. Freeman & Co Ltd; 6 Rev Ed edition (18 Aug. 2006)
155. Hughes G., Barna B., Kinney S. et al. (1988) Clinical diagnosis of immune inner-ear disease. *Laryngoscope* 98, 251–253
156. Samy R., Shoman N. (2011) Autoimmune inner ear disease. *Semin. Hear* 32, 299–307

157. Ruckenstein M. (2004) Autoimmune inner ear disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 426–430
158. Ryan A., Harris J. Keithley E. (2002) Immune-mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 548, 38–43
159. Broughton S., Meyerhoff W., Cohen S. (2004) Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin. Arthritis Rheum.* 34, 544–548
160. Roland J. (2000) Autoimmune inner ear disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 222, 171–174
161. Stone JH, Francis HW. Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jan;12(1):32-40.
162. Arnold W., R. Pfaltz, and H. J. Altermatt. 1985. Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol.* 99: 437–444.
163. Arnold W. and C. R. Pfaltz. 1987. Critical evaluation of the immunofluorescence microscopic test for identification of serum antibodies against human inner ear tissue. *Acta Otolaryngol.* 103: 373–378
164. Soliman A. M. 1989. Experimental autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 99: 188–193.
165. Gottschlich S, Billings PB, Keithley EM, Weisman MH, Harris JP. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Menière's disease. *Laryngoscope.* 1995 Dec;105(12 Pt 1):1347-52.
166. Billings P. B., E. M. Keithley, and J. P. Harris. 1995. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 104: 181–188.
167. Bloch D. B., J. E. San Martin, S. D. Rauch, R. A. Moscicki, and K. J. Bloch. 1995. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 121: 1167–1171
168. Billings P. B., S. O. Shin, and J. P. Harris. 1998. Assessing the role of anti-hsp70 in cochlear impairment. *Hear. Res.* 126: 210–213.
169. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB Jr, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA.* 1994 Aug 24-31;272(8):611-6.
170. Trune D. R., J. B. Kempton, C. R. Mitchell, and S. H. Hefeneider. 1998. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear. Res.* 116: 65–70.
171. Yoo T. J., K. Tomoda, J. M. Stuart, T. A. Cremer, A. S. Townes, and A. H. Kang. 1983. Type II collagen-induced autoimmune sensorineural

- hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 92: 267–271
172. Yoo T. J., Y. Yazawa, K. Tomoda, and R. Floyd. 1983. Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 222: 65–67.
173. Steinman L. 1996. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 85: 299–302.
174. Vincent A. 2002. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 797–804.
175. Robertson N. G., B. L. Resendes, J. S. Lin, C. Lee, J. C. Aster, J. C. Adams, and C. C. Morton. 2001. Inner ear localization of mRNA and protein products of *COCH*, mutated in the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. *Hum. Mol. Genet.* 10: 2493–2500.
176. Grabski R., T. Szul, T. Sasaki, R. Timpl, R. Mayne, B. Hicks, and E. Sztul. 2003. Mutations in *COCH* that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Hum. Genet.* 113: 406–416.
177. Manolis, E. N., N. Yandavi, J. B. Nadol, Jr., R. D. Eavey, M. McKenna, S. Rosenbaum, U. Khetarpal, C. Halpin, S. N. Merchant, G. M. Duyk, et al. 1996. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sensorineural hearing loss maps to chromosome 14q12–13. *Hum. Mol. Genet.* 5: 1047–1050
178. Robertson, N. G., A. B. Skvorak, Y. Yin, Y., S. Weremowicz, K. R. Johnson, K. A. Kovatch, J. F. Battey, F. R. Bieber, and C. C. Morton. 1997. Mapping and characterization of a novel cochlear gene in human and in mouse: a positional candidate gene for a deafness disorder, DFNA9. *Genomics* 46: 345–354.
179. Robertson, N. G., L. Lu, S. Heller, S. N. Merchant, R. D. Eavey, M. McKenna, J. B. Nadol, Jr., R. T. Miyamoto, F. H. Linthicum, Jr., J. F. Lubianca Neto, et al. 1998. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat. Genet.* 20: 299–303.
180. Nair, T. S., D. M. Prieskorn, J. M., Miller, D. F. Dolan, Y. Raphael, and T. E. Carey. 1999. KHRI-3 monoclonal antibody-induced damage to the inner ear: antibody staining of nascent scars. *Hear. Res.* 129: 50–60
181. Solares, C. A., A. E. Edling, J. M. Johnson, M.-J. Baek, K. Hirose, G. B. Hughes, and V. K. Tuohy. 2004. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4₊ T cells specific for inner ear peptides. *J. Clin. Invest.* 113: 1210–1217.
182. Billings, P. 2004. Experimental autoimmune hearing loss. *J. Clin. Invest.* 113: 1114–1111

183. Nagy I, Horváth M, Trexler M, Répássy G, Patthy L. A novel COCH mutation, V104del, impairs folding of the LCCL domain of cochlin and causes progressive hearing loss. *J Med Genet.* 2004 Jan;41(1)
184. Boulassel, M. R., J. P. Tomasi, N. Deggouj, and M. Gersdorff. 2001. COCH5B2 is a target antigen of anti-inner ear antibodies in autoimmune inner ear diseases. *Otol. Neurotol.* 22: 614–618.
185. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-Wit D, Jaini R, Solares CA, Thomas DM, Ball EJ, Robertson NG, Morton CC, Hughes GB, Tuohy VK. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol.* 2006 Sep 15;177(6):4203-10.
186. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Lobo D, Trinidad A, Verdager JM. Adverse effects of glucocorticoid therapy for inner ear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70:271---4.
187. Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290: 1875---83
188. Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J.* 2001;80:808---11, 815-6,818 passim.
189. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:544---8
190. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478---86.
191. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1238---44.
192. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3896---908.
193. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72:3666---70.
194. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2003;4:139---47.
195. Hess A, Bloch W, Huverstuhl J, Su J, Stennert E, Addicks K, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOSII) in the cochlea of guinea pigs after intratympanical endotoxintreatment. *Brain Res.* 1999;830:113---22

196. Oishi N, Chen J, Zheng HW, Hill K, Schacht J, Sha SH. Tumor necrosis factor-alpha-mutant mice exhibit high frequency hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2013 Dec;14(6):801-11
197. Wang X, Truong T, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol Neurotol.* 2003;24:52---7.
198. Lobo D, Trinidad A, García-Berrocal JR, Verdaguer JM, Ramírez-Camacho R. TNFalpha blockers do not improve the hearing recovery obtained with glucocorticoid therapy in an autoimmune experimental labyrinthitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:622---6
199. Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebocontrolled study. *Otol Neurotol.* 2005;26:903---7
200. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multicenter, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;53:337---42
201. Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Etanercept therapy for immunemediated cochleovestibular disorders: preliminary results in a pilot study. *Otol Neurotol.* 2001;22:619---24
202. Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2006;11:357--65
203. Liu YC, Rubin R, Sataloff RT. Treatment-refractory autoimmune sensorineural hearing loss: response to infliximab. *Ear Nose Throat J.* 2011;90:23---8.
204. Matsuoka AJ, Harris JP. Autoimmune inner ear disease: a retrospective review of forty-seven patients. *Audiol Neurootol.* 2013;18(4):228-39.
205. Cohen S, Roland P, Shoup A, Lowenstein M, Silverstein H, Kavanaugh A, Harris J. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurootol.* 2011;16(4):214-21.
206. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Sep;113(3):181-5.
207. Recommendation BIAP 02/1: Structures en Audiophonologie. <http://www.biap.org/>
208. https://www.mybiosource.com/images/tds/protocol_others/MBS108983.pdf
209. Capeman WS. Rheumatoid oto-arthritis? *Br Med J.* 1963 Dec 14;2(5371):1526-7.

210. Goodwill CJ, Lord IJ, Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis. A clinical and audiometric survey. *Ann Rheum Dis*. 1972 May;31(3):170-3.
211. Heyworth T, Liyanage SP. A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1972;1(2):81-3.
212. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of Hearing in a Rheumatoid Arthritis Population: Role of Extended-High-Frequency Audiometry in the Diagnosis of Subclinical Involvement. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:5713283
213. Lobo FS, Dossi MO, Batista L, Shinzato MM. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis: association with anti-citrullinated protein antibodies. *Clin Rheumatol*. 2016 Sep;35(9):2327-32
214. Treviño-González JL, Villegas-González MJ, Muñoz-Maldonado GE, Montero-Cantu CA, Nava-Zavala AH, Garza-Elizondo MA. Subclinical sensorineural hearing loss in female patients with rheumatoid arthritis. *Cir Cir*. 2015 Sep-Oct;83(5):364-70
215. Özkırış M, Kapusuz Z, Günaydın İ, Kubilay U, Pırtı İ, Saydam L. Does rheumatoid arthritis have an effect on audiovestibular tests? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Jun;271(6):1383-7.
216. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Enríquez L, Valdés S, Ramírez-Anguiano J. Hearing impairment in a tertiary-care-level population of Mexican rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2012 Dec;18(8):393-8.
217. Baradaranfar MH, Doosti A. A survey of relationship between rheumatoid arthritis and hearing disorders. *Acta Med Iran*. 2010 Nov-Dec;48(6):371-3.
218. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Nov;266(11):1719-26.
219. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 May;27(5):637-40.
220. García Callejo FJ, Conill Tobías N, Muñoz Fernández N, de Paula Vernetta C, Alonso Castañeira I, Marco Algarra J. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007 Jun-Jul;58(6):232-8.
221. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, Matteson EL. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope*. 2006 Nov;116(11):2044-9.
222. Salvinelli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A. Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives. *Acta Otolaryngol*. 2006 Jan;126(1):32-6.

223. Salvinelli F, Cancilleri F, Casale M, Luccarelli V, Di Peco V, D'Ascanio L, De Martino A, Denaro V. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004 Feb;29(1):75-9. Na to allakso me 2006
224. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol.* 2005 Jul;26(4):755-61.
225. Oztürk A, Yalçın S, Kaygusuz I, Sahin S, Gök U, Karlidağ T, Ardiçoglu O. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol.* 2004 Nov-Dec;25(6):411-7.
226. Ozcan M, Karakuş MF, Gündüz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002 May;22(1):16-9.
227. Poorey VK, Khatri R. Study of Auditory function in Rheumatoid Arthritis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Oct;53(4):261-3.
228. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 2001 Oct;30(5):289-94.
229. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol.* 1995 Aug;109(8):713-8.
230. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 1990 Apr;19(2):100-2.
231. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolamo S, Giacomini P, Alessandrini M. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990 Sep-Oct;8(5):487-90.
232. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1986 Oct;13(5):878-81.
233. Reiter D, Konkle DF, Myers AR, Schimmer B, Sugar JO. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Arch Otolaryngol.* 1980 Feb;106(2):114-7.
234. Amir Emamifar et al Is Hearing Impairment Associated with Rheumatoid Arthritis? A Review *Open Rheumatol J.* 2016; 10: 26–32
235. Baradaranfar MH, Doosti A. A survey of relationship between rheumatoid arthritis and hearing disorders. *Acta Med Iran* 2010; 48(6): 371-3
236. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26(5): 791-810
237. Marioni G, Perin N, Tregnaghi A, Bellemo B, Staffieri A, de Filippis C. Progressive bilateral sensorineural hearing loss probably induced by chronic cyclosporin A treatment after renal transplantation for focal glomerulosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2004; 124(5): 603-7.

238. Toone E, Hayden D, Ellman H. Ototoxicity of chloroquine. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 475-6.
239. Tenório JP, Guimarães JA, Flores NG, Lório MC. Comparison between classification criteria of audiometric findings in elderly. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;23(2):114-8
240. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 2000; 62(6): 583-631.
241. Seçkin U, Ozoran K, İkinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000; 19(5): 203-4.
242. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007; 26(11): 1809-10.
243. Mukherjee DK. Chloroquine ototoxicity--a reversible phenomenon? *J Laryngol Otol* 1979; 93(8): 809-15.
244. Karatas E, Onat AM, Durucu C, Baglam T, Kanlikama M, Altunoren O, Buyukhatipoglu H. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jan;136(1):82-6.
245. Ruckenstein, M. J. (2004). Autoimmune inner ear disease. *Curr opin otolaryngol Head neck surg, 12(5)*, 426-30.
246. Mathews, J., Rao, S., & Kumar, B. N. (2003). Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *J Laryngol Otol, 117(3)*, 212-4.
247. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, López Moya J, García-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol.* 2016 Sep 9:1-6
248. Chawki S, Aouizerate J, Trad S, Prinseau J, Hanslik T. Bilateral sudden sensorineural hearing loss as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: Case report and brief review of other published cases. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(36):e4345
249. Abbasi M, Yazdi Z, Kazemifar AM, Bakhsh ZZ. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Glob J Health Sci.* 2013 Jun 15;5(5):102-6.
250. Batuecas-Caletrío A, del Pino-Montes J, Cordero-Civantos C, Calle-Cabanillas MI, Lopez-Escamez JA. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):437-42.
251. Maciaszczyk K, Durko T, Waszczykowska E, Erkiert-Polguj A, Pajor A. Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Feb;38(1):26-32
252. Karabulut H, Dagli M, Ates A, Karaaslan Y. Results for audiology and distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in patients

- with systemic lupus erythematosus. *J Laryngol Otol.* 2010 Feb;124(2):137-40.
253. Khalidi NA, Rebello R, Robertson DD. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 2008 Dec;122(12):1371-6
 254. Gomides AP, do Rosário EJ, Borges HM, Gomides HH, de Pádua PM, Sampaio-Barros PD. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(12):987-90.
 255. Roverano S, Cassano G, Paira S, Chiavarini J, Graf C, Rico L, Heredia C. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2006 Oct;12(5):217-20.
 256. Kastanioudakis I, Ziavra N, Voulgari PV, Exarchakos G, Skevas A, Drosos AA. Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol.* 2002 Feb;116(2):103-7.
 257. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol.* 2001;20(3):220-2.
 258. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1998 Mar;25(3):589-92.
 259. Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 Mar-Apr;13(2):137-41.
 260. Hisashi K, Komune S, Taira T, Uemura T, Sadoshima S, Tsuda H. Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 1993 Jul-Aug;14(4):275-7.
 261. Caldarelli DD, Rejowski JE, Corey JP. Sensorineural hearing loss in lupus erythematosus. *Am J Otol.* 1986 May;7(3):210-3.
 262. Bowman CA, Linthicum FH Jr, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 Feb;94(2):197-204.
 263. Sperling, N. M., Tehrani, K., Liebling, M., & Ginzler, E. (1998). Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118(6), 762-5.
 264. Kariya S, Kaya S, Hizli Ö, Hizli P, Nishizaki K, Paparella MM, Cureoglu S. Cochlear Histopathologic Findings in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Human Temporal Bone Study. *Otol Neurotol.* 2016 Jun;37(5):593-7.
 265. Doig JA, Whaley K, Dick WC, Nuki G, Williamson J, Buchanan WW. Otolaryngological aspects of Sjögren's syndrome. *Br Med J.* 1971 Nov 20;4(5785):460-3.

266. Montoya-Aranda IM, Peñaloza-López YR, Gutiérrez-Tinajero DJ. Sjögren's syndrome: Audiological and clinical behaviour in terms of age. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010 Sep-Oct;61(5):332-7.
267. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol.* 2005 Feb;34(1):20-4.
268. Hatzopoulos S, Amoroso C, Aimoni C, Lo Monaco A, Govoni M, Martini A. Hearing loss evaluation of Sjögren's syndrome using distortion product otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(548):20-5.
269. Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV, Maragkoudakis PV, Petrou D, Adamopoulos GK, Moutsopoulos HM. How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjögren's syndrome? An individually matched case-control study. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):798-801.
270. Zivara N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Nov-Dec;18(6):725-8.
271. Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.* 1997 Mar 15;126(6):450-3.
272. Trott MS, Hughes GB, Calabrese LH, Barna BP, Nodar RH. Hearing and Sjögren's syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1996 Oct;75(10):666-8.
273. Calzada AP, Balaker AE, Ishiyama G, Lopez IA, Ishiyama A. Temporal bone histopathology and immunoglobulin deposition in Sjogren's syndrome. *Otol Neurotol.* 2012 Feb;33(2):258-66.
274. Trune DR. Cochlear immunoglobulin in the C3H/lpr mouse model for autoimmune hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:504-8.
275. Tucci M, Quatraro C, Silvestris F. Sjögren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005 Jun;25(3):139-44.
276. Kim KS, Kim HS. Successful treatment of sensorineural hearing loss in Sjögren's syndrome with corticosteroid. *Korean J Intern Med.* 2016 May;31(3):612-5
277. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Marinelli C, Macri GF, De Vincentiis M. Sudden sensorineural hearing loss: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2011;10:756–761.
278. Lidar M, Carmel E, Kronenberg Y, Langevitz P. Hearing loss as the presenting feature of systemic vasculitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:136–141
279. Sandqvist G, Hesselstrand R, Scheja A, Hakansson C. Managing work life with systemic sclerosis. *Rheumatol.* 2012;51:319-23.
280. Teasdall RD, Frayaha RA, Schulman LE. Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma): a report of 10 cases. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(2):149-59.

281. Gilliland BC. Esclerose sistêmica (esclerodermia) e distúrbios relacionados. In: Kasper DL, editor. Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2076-87
282. Monteiro TA, Christmann RB, Bonfá E, Bento RF, Novalo-Goto ES, Vasconcelos LG. Hearing loss in diffuse cutaneous systemic scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2011 Nov;40(6):467-71.
283. Maciaszczyk K, Waszczykowska E, Pajor A, Bartkowiak-Dziankowska B, Durko T. Hearing organ disorders in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1423-8.
284. Deroee AF, Huang TC, Morita N, Hojjati M. Sudden hearing loss as the presenting symptom of systemic sclerosis. *Otol Neurotol*. 2009 Apr;30(3):277-9.
285. Amor-Dorado JC, Arias-Nuñez MC, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in patients with limited systemic sclerosis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies. *Medicine (Baltimore)*. 2008 May;87(3):131-41
286. Santarelli R, Scimemi P, Dal Monte E, Genovese E, Arslan E. Auditory neuropathy in systemic sclerosis: a speech perception and evoked potential study before and after cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Sep;263(9):809-15.
287. Kastanioudakis I, Ziavra N, Politi EN, Exarchakos G, Drosos AA, Skevas A. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 May;124(5):522-5.
288. Berrettini S, Ravecca F, Bruschini L, Ursino F, Sellari-Franceschini S. Progressive sensorineural hearing loss: immunologic etiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1998 Aug;18(4 Suppl 59):33-41
289. Abou-Taleb A, Linthicum FH Jr. Scleroderma and hearing loss: (histopathology of a case). *J Laryngol Otol*. 1987 Jul;101(7):656-62
290. Wong AC, Ryan AF. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci*. 2015 Apr 21;7:58
291. Lazarini PR, Camargo ACK. Surdez súbita idiopática: aspectos etiológicos e fisiopatogênicos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72(4):554-61.
292. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr. 62(4):960-8
293. Ασημακόπουλος Δημήτριος, Σύγχρονος Ωτορινολαρυγγολογία Γηριατρικής, Εκδόσεις POTONTA, Θεσσαλονίκη, 2016