



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ & ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ»**

Διπλωματική Εργασία

**«ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ
ΑΚΟΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ»**

ΟΝΟΜΑ: ΑΛΕΞΙΟΥ ΜΑΡΙΑ

Αριθμός Μητρώου: 7450322200002

Επιβλέπων: ΒΛΑΣΤΑΡΑΚΟΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ
ΑΚΟΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ»**

της

ΑΛΕΞΙΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΒΛΑΣΤΑΡΑΚΟΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΜΑΡΑΓΚΟΥΔΑΚΗΣ ΠΑΥΛΟΣ

ΔΕΛΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

Αθήνα, 2024

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μία από τις πιο περίπλοκες και ενδιαφέρουσες αυτοάνοσες παθήσεις. Έχει απρόβλεπτη πορεία με εξάρσεις και υφέσεις, εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να απασχολήσει πολλές ιατρικές ειδικότητες. Μέσα σε αυτές συμπεριλαμβάνεται και η ειδικότητα της Ωτορινολαρυγγολογίας, καθώς ο ΣΕΛ επηρεάζει με άγνωστο μέχρι στιγμής τρόπο το έσω ους και προκαλεί ακουστικές διαταραχές, οι οποίες είναι αρκετά συχνές στους ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση. Η παρούσα ανασκόπηση προέκυψε από το επιστημονικό ενδιαφέρον να ερευνηθεί εάν αυτές οι ακουστικές διαταραχές εμφανίζουν κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο στους πάσχοντες. Εάν αυτό ισχύει, η διάγνυσή τους θα είναι ευχερέστερη, εφόσον οι Ιατροί θα ξέρουν τι πρότυπο ακουστικών διαταραχών να αναμένουν στους ασθενείς με ΣΕΛ και η αντιμετώπισή τους θα είναι όσο το δυνατόν πιο άμεση και αποτελεσματική.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μία χρόνια, συστηματική και αυτοάνοση πάθηση, η οποία μπορεί να προσβάλει διάφορα όργανα και συστήματα και να εμφανίσει μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων. Το έσω ους επηρεάζεται με άγνωστο μέχρι στιγμής παθοφυσιολογικό μηχανισμό, αν και οι επικρατέστερες θεωρίες αφορούν σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στην αγγειώδη ταινία, βλάβη των τριχωτών κυττάρων από την υπερέκκριση κυτταροκινών ή παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του έσω ωτός. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ΣΕΛ συχνά να εμφανίζουν ωτολογικά συμπτώματα όπως είναι η βαρηκοΐα, η αιφνίδια πτώση ακοής, οι εμβοές και το αίσθημα πληρότητας. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να μελετήσει εάν οι ακουστικές διαταραχές που εκδηλώνονται σε έδαφος ΣΕΛ εμφανίζουν κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η παρουσία ενός τέτοιου συγκεκριμένου πρότυπου εμφάνισης θα βοηθήσει στην πρόιμη διάγνυσή τους και την καλύτερη αντιμετώπισή τους.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε τρεις διαφορετικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Google Scholar και Cochrane Library) και αναζητήθηκαν πρωτότυπες μελέτες που έχουν ως αντικείμενό τους την εμφάνιση ακουστικών διαταραχών σε ασθενείς με ΣΕΛ την τελευταία 20ετία. Οι μελέτες έπρεπε να είναι στην Αγγλική γλώσσα και να αφορούν σε ενήλικες που έχουν διαγνωσθεί με ΣΕΛ και εμφανίζουν κάποιας μορφής ακουστικές διαταραχές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανακτήθηκαν συνολικά 126 άρθρα και μετά την αφαίρεση των διπλοεγγραφών και την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης - αποκλεισμού, στην ανασκόπηση εντάχθηκαν συνολικά 19 άρθρα. Από αυτά, τα τέσσερα αποτελούν συστηματικές ανασκοπήσεις ή/και μετα-αναλύσεις, τα 12 αποτελούν μελέτες παρατήρησης και τα τρία αποτελούν αναφορές ή σειρές περιστατικών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βαρηκοΐα αποτελεί το πιο συχνό ωτολογικό σύμπτωμα που εκδηλώνεται σε ασθενείς με ΣΕΛ. Σε όλες τις μελέτες, ο επιπολασμός της βαρηκοΐας ήταν μεγαλύτερος στις ομάδες ασθενών με ΣΕΛ συγκριτικά με τις ομάδες του υγιούς πληθυσμού και κυμαίνεται από 6-70% στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Τα αποτελέσματα των μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι εμφανίζει κάποια κοινά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα, πρόκειται για

νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα, που συνήθως εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα και αρχικά επηρεάζει τις υψηλές συχνότητες. Επίσης, η βαρηκοΐα μπορεί να εκδηλωθεί ως αιφνίδια πτώση ακοής ή να είναι ασυμπτωματική, ιδίως όταν αφορά τις υπερυψηλές συχνότητες. Τα υπόλοιπα ωτολογικά συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς (εμβοές, υπερακουσία, αίσθημα πληρότητας) σχετίζονται άμεσα με τη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα η οποία συνυπάρχει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο υψηλός επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ καθιστά απαραίτητο έναν πλήρη ακοολογικό έλεγχο των ασθενών που διαγιγνώσκονται με το συγκεκριμένο αυτοάνοσο νόσημα. Ο ακοολογικός αυτός έλεγχος συστήνεται να περιλαμβάνει όχι μόνο ακοομετρία συμβατικών συχνοτήτων, αλλά και υπερυψηλών συχνοτήτων (EHFA). Με τον τρόπο αυτό, θα ανιχνεύονται πρόωρα περιπτώσεις νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας, ασυμπτωματικής και μη. Επιπλέον, θα υπάρχει ένα ακοόγραμμα αναφοράς ώστε να παρακολουθείται η ακοή των ασθενών στην πορεία της πάθησης και να μπορούν εύκολα να διαγνωστούν μελλοντικές αλλαγές (επιδείνωση ουδών ακοής, επεισόδιο αιφνίδιας πτώσης ακοής).

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος, ΣΕΛ, Ακουστικές διαταραχές, Βαρηκοΐα, Αιφνίδια πτώση ακοής, Εμβοές

ABSTRACT

INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, systematic, and autoimmune disease, which can affect multiple body organs and systems and appears with a wide range of clinical manifestations. The inner ear is also affected, but the underlying pathophysiological mechanisms are currently unclear. It is widely speculated that they include the deposition of immune complexes in the stria vascularis, hair cell damage caused by cytokine overproduction, or even the production of autoantibodies against specific inner ear antigens. As a result, patients with SLE often report otologic symptoms, such as hearing loss, sudden hearing loss, tinnitus and aural fullness. The aim of the present study was to investigate whether the auditory disorders associated with SLE may demonstrate any specific clinical features. The presence of such specific pattern could lead to their early diagnosis and better treatment.

METHODS

A literature review was conducted in three different databases (PubMed, Google Scholar and Cochrane Library), in search of original publications that focus on the auditory disorders appearing in patients with SLE, over the last 20 years. The included studies were written in English and presented auditory disorders appearing in adults diagnosed with SLE.

RESULTS

126 research studies were initially retrieved. Duplicate publications were removed, both inclusion and exclusion criteria were applied, and 19 original studies were finally included in the data analysis. With regard to their general research features, four were systematic reviews and/or meta-analyses, 12 observational studies, and three were case reports or case series.

DISCUSSION

Hearing loss is the most common otologic symptom experienced by patients with SLE. All studies report that the prevalence of hearing loss in groups of patients with SLE is higher compared to their counterparts in the control groups. The respective range varies from 6% to 70%, according to the current literature. The research results conclude that the hearing loss in SLE has some particular features; the hearing loss is mainly sensorineural, bilateral, and initially affects the higher frequencies. Moreover, it can present as sudden hearing loss or can be asymptomatic, especially when it affects frequencies over 8kHz. All the other otologic symptoms (tinnitus, hyperacusis, aural fullness) seem to have a direct association with the underlying hearing loss in patients with SLE.

CONCLUSION

The high prevalence of hearing loss in patients with SLE requires a complete audiological evaluation of patients diagnosed with this autoimmune disease. It is recommended that the audiological evaluation includes not only the conventional audiometry, but also the extended high-frequency audiometry (EHFA). In this manner, cases of hearing loss, asymptomatic or not, can be timely diagnosed. Moreover, such bench-point measurements may facilitate hearing loss monitoring, and detect potential audiometric changes in the future, such as threshold deterioration, or a sudden sensorineural hearing loss.

KEY WORDS

Systemic Lupus Erythematosus, SLE, Auditory Disorders, Hearing Loss, Sudden Hearing Loss, Tinnitus

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Ακοολογία-Νευροτολογία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους Καθηγητές μου, κ. Μπίμπα Αθανάσιο και κ. Νικολόπουλο Θωμά για την ευκαιρία που μου έδωσαν να συμμετάσχω σε αυτό το υψηλού επιπέδου πρόγραμμα σπουδών και για τις πολύτιμες γνώσεις που τόσο οι ίδιοι όσο και όλοι οι διδάσκοντες προσέφεραν απλόχερα σε εμένα και τους συμφοιτητές μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, κ. Βλασταράκο Πέτρο για την καθοδήγηση, τις συμβουλές και τις γνώσεις που μου προσέφερε, καθώς και τα έτερα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, κ. Μαραγκουδάκη Παύλο και κ. Δελίδη Αλέξανδρο.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα αγαπημένα μου πρόσωπα για την κατανόηση και την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και τα άτομα που με εμπνέουν καθημερινά στην προσπάθειά μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	10
ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΑΚΡΩΝΥΜΑ	11
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	13
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
1.1. <i>Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος</i>	15
1.2. <i>Ακουστικές διαταραχές</i>	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	25
2.1. <i>Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος</i>	25
2.2. <i>Στρατηγική αναζήτησης- Κριτήρια ένταξης</i>	25
2.3. <i>Κριτήρια αποκλεισμού</i>	26
2.4. <i>Διάγραμμα ροής (Flowchart)</i>	26
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	31
3.1. <i>Επίπεδα τεκμηρίωσης ιατρικής πληροφορίας</i>	31
3.2. <i>Αποτελέσματα Αναφορών Περιστατικών (Case Reports) και Σειρών Περιστατικών (Case Series) – Επίπεδο Τεκμηρίωσης IV</i>	32
3.3. <i>Αποτελέσματα Μελετών Παρατήρησης (Observational Studies)- Επίπεδο Τεκμηρίωσης III</i>	32
3.4. <i>Αποτελέσματα Συστηματικών Ανασκοπήσεων και Μετα-αναλύσεων (Systematic Reviews and Meta-analyses)- Επίπεδο Τεκμηρίωσης I</i>	36
3.5. <i>Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα</i>	38
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	41
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	47
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49

ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΑΚΡΩΝΥΜΑ

ΑΚΡΩΝΥΜΟ	ΑΓΓΛΙΚΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΑ
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
IFN-I	Interferone type I	Ίντερφερόνη τύπου I
GWAS	Genome Wide Association Study	Μελέτη Συσχέτισης ολόκληρου του Γονιδιώματος
DNA	DexoriboNucleic Acid	Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ
nc-RNA	Non- Coding Ribonucleic Acid	Μη- κωδικοποιητικό Ριβονουκλεϊκό οξύ
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός
EULAR/ACR	European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology	Ευρωπαϊκή Εταιρεία κατά του Ρευματισμού/ Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας
ANA	Anti-Nuclear Antibodies	Αντιπυρηνικά Αντισώματα
HL	Hearing Loss	Βαρηκοΐα
ABR	Auditory Brain Responses	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά
ASSR	Auditory Steady State Responses	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Σταθερής Απόκρισης
db	Decibel	Ντεσιμπέλ
TRT	Tinnitus Retraining Therapy	Θεραπεία Επανεκπαίδευσης Εμβοών
CBT	Cognitive Behavioral Therapy	Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία
PTA	Pure Tone Audiometry	Ακοομετρία καθαρών τόνων
EHFA	Extented High- Frequency Audiogram	Ακοόγραμμα υπερυψηλών συχνοτήτων
OAEs	OtoAcoustic Emissions	Ωτοακουστικές εκπομπές
WDS	Word Discrimination Score	Ποσοστό αναγνώρισης λέξεων
OR	Odds Ratio	Λόγος πιθανοτήτων

CI	Confidence Interval	Διάστημα εμπιστοσύνης
RR	Relative Risk	Σχετικός κίνδυνος
SDS	Speece Discrimination Score	Σκορ Ικανότητας Αντίληψης Ομιλίας
SRT	Speech Recognition Threshold	Ουδός Αντίληψης Ομιλίας
PTA	Pure Tone Average	Μέσος Ορός Ουδών στις συχνότητες 500, 1000, 2000 και 4000Hz, στο ακοόγραμμα καθαρών τόνων

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια ΣΕΛ, σύμφωνα με EULAR/ACR 2019, (16)	19
Πίνακας 2: Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση	28-30
Πίνακας 3: Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα μελετών	38-40

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Διάγραμμα στρατηγικής επιλογής άρθρων (Flowchart, Prisma, 2020)	27
Εικόνα 2: Επίπεδα τεκμηρίωσης στη σύγχρονη evidence-based Ιατρική (28)	31
Εικόνα 3: Ποσοστά εμφάνισης βαρηκοΐας στις διάφορες συχνότητες σε ασθενείς με ΣΕΛ	37
Εικόνα 4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης	37

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μία χρόνια, συστηματική και αυτοάνοση πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων και απρόβλεπτη κλινική πορεία με εξάρσεις - υφέσεις. (1)

Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από εμφανή επικράτηση στο γυναικείο πληθυσμό, με αναλογία γυναικών/αντρών που πάσχουν από την πάθηση περίπου 10/1. Στην καυκάσια φυλή, εκδηλώνεται κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της πάθησης σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται σε 50-100 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ σημειώνονται περίπου 0,3- 31,5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα κάθε έτος (επίπτωση). Την τελευταία 40ετία έχει περιγραφεί μία αύξηση του επιπολασμού της πάθησης, η οποία πιθανόν σχετίζεται με την ευχερέστερη διάγνωση των ήπιων μορφών ΣΕΛ. Το ετήσιο ιατρικό κόστος έχει σχέση με τη βαρύτητα της νόσου και τον αριθμό των οργάνων που έχουν προσβληθεί και υπολογίζεται στα 3.000 - 12.000\$ στις Η.Π.Α. και στα 2.500 - 5.000€ στην Ευρώπη, για ασθενείς με ΣΕΛ μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας. (2), (3)

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Η αποσαφήνιση των παραγόντων κινδύνου, των εκλυτικών παραγόντων και των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση του ΣΕΛ αποτελεί ένα περίπλοκο αντικείμενο μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες. Στην παθογένεση του ΣΕΛ σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η ιντερφερόνη τύπου I (IFN-I) και τα αυτοαντισώματα έναντι των νουκλεϊκών οξέων και των συνδεδόμενων με αυτά πρωτεϊνών. (4)

Οι αιτιολογικοί και εκλυτικοί παράγοντες της πάθησης διαχωρίζονται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και επιγενετικούς. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτοανοσίας υπόκειται σε γενετικό έλεγχο, όπως αποδεικνύεται από τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισής της σε μονοζυγωτικούς διδύμους, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. (5) Τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια των μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχει γίνει προσπάθεια αναγνώρισης γενετικών παραλλαγών και μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών

(SNPs) οι οποίοι σχετίζονται με τη διάγνωση του ΣΕΛ. Συγκεκριμένα, έχουν περιγραφεί πάνω από 150 παραλλαγές σε αλληλουχίες του γονιδιώματος που σχετίζονται με στατιστικά σημαντική διαφορά με τη διάγνωση του ΣΕΛ. Αυτές οι αλληλουχίες αντιστοιχούν κυρίως σε ρυθμιστικές περιοχές και σε σηματοδοτικά και ρυθμιστικά μονοπάτια της φυσικής και επίκτητης ανοσιακής απάντησης (πχ. μονοπάτι INF-I, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων κ.α.). (1), (2), (7) Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με τον ΣΕΛ, ανήκουν η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), μικρόβια και ιοί (κυρίως ο EBV, που φαίνεται να επιδρά στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων), διάφορα φάρμακα (πχ. ισονιαζίδη) και το κάπνισμα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλούν και οι επιγενετικοί μηχανισμοί, που σχετίζονται με την παθογένεση του ΣΕΛ, χωρίς να προκαλούν μεταβολές στο γονιδίωμα. Αυτοί περιλαμβάνουν κυρίως τη μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών μετά το επίπεδο της μετάφρασης και την αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης από μη-κωδικοποιητικά RNA (nc-RNA). (8), (9)

Όσον αφορά τις ανοσιακές διαταραχές, στην παθογένεση του ΣΕΛ φαίνεται να εμπλέκονται όλα σχεδόν τα είδη κυττάρων του ανοσιακού συστήματος. Η αιτία που οδηγεί στην αρχική ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση, ωστόσο έχει επιβεβαιωθεί η καθοριστική σημασία της παραγωγής IFN-I και αυτοαντισωμάτων στην πάθηση. Η διπλή έλικα του DNA αποτελεί ένα από τα πρώτα αυτοαντιγόνα που αναγνωρίστηκαν στην πάθηση, ενώ επιπλέον παράγονται αυτοαντισώματα έναντι σχηματισμών, όπως ριβονουκλεοπρωτεϊνικά μόρια, ιστόνες και πυρηνισκικά αντιγόνα. (10), (3) Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που εκθέτει τμήματα του νουκλεϊκών οξέων στο ανοσιακό σύστημα του οργανισμού είναι ο κυτταρικός θάνατος. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) είναι «ανοσιακά αθόρυβη» διαδικασία. Αντίθετα, η νέκρωση και διαταραχές στο μηχανισμό της απόπτωσης οδηγούν στην έκθεση νεκρωτικού/αποπτωτικού υλικού των κυττάρων στο πλάσμα. Τα μόρια του υλικού αυτού αναγνωρίζονται ως αντιγόνα από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (πχ. μακροφάγα, δένδριτικά) και έτσι ενεργοποιείται το ανοσιακό σύστημα. (12) Μέσω των Toll-Like Receptors (TLRs) που είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες των δένδριτικών κύτταρων και των B-λεμφοκυττάρων παράγονται στη συνέχεια μεγάλες ποσότητες IFN-I και αυτοαντισωμάτων αντίστοιχα. Επίσης, στην παθογένεση του ΣΕΛ εμπλέκονται και τα μιτοχόνδρια, τα οποία συμμετέχουν στις λειτουργίες της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, του μεταβολισμού και της απόπτωσης. Στο ΣΕΛ, παράγονται αντισώματα έναντι αρκετών συστατικών των μιτοχονδρίων, συμπεριλαμβανομένων του μιτοχονδριακού DNA, RNA ή πρωτεϊνών και λιπιδίων της εσωτερικής και εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Η καρδιολιπίνη, που αποτελεί ένα φωσφολιπίδιο το οποίο βρίσκεται αποκλειστικά στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη

αποτελεί αντιγόνο στόχο που προκαλεί την παραγωγή αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται στο ΣΕΛ και στο πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. (4) Τα αυτοαντισώματα και τα ανοσοσυμπλέγματα που παράγονται με τη σειρά τους οδηγούν σε ενεργοποίηση του μονοπατιού παραγωγής INF-I από τα δενδριτικά κύτταρα και προάγουν τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα, που παράγουν νέα αυτοαντισώματα, με αποτέλεσμα την ενίσχυση και διαιώνιση της αυτοάνοσης απάντησης. (3) Τα ανοσοσυμπλέγματα που σχηματίζονται εναποτίθενται στα διάφορα όργανα και σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, οδηγούν σε ιστική βλάβη. (1) Η πλήρης κατανόηση των περίπλοκων παθογενετικών μηχανισμών του ΣΕΛ αποτελεί εξαιρετικά ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης λόγω της μεγάλης εμπλοκής του ανοσιακού συστήματος, ενώ η αναγνώριση νέων μορίων-στόχων μπορεί να οδηγήσει στο σχεδιασμό νέων θεραπειών στην πάθηση. (1)

Κλινικές εκδηλώσεις

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζει ο ΣΕΛ είναι εξαιρετικά πολύμορφο και περιλαμβάνει τόσο γενικά συμπτώματα (πυρετός, καταβολή, εύκολη κόπωση) όσο και εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό, το καρδιαγγειακό και το γαστρεντερικό σύστημα, ορογονίτιδα, δερματικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα καθώς και νεφρική προσβολή.

Κατά τα αρχικά στάδια της νόσου, εμφανίζεται συχνά προσβολή των αρθρώσεων με τη μορφή αρθραλγιών ή/και συμμετρικής αρθρίτιδας που δεν προκαλούν παραμόρφωση παρά μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως είναι η παραμορφωτική, μη διαβρωτική αρθρίτιδα Jaccoud. (13) Οι δερματικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ περιλαμβάνουν το τυπικό «εξάνθημα δίκην πεταλούδας» που εμφανίζεται στις οξείες μορφές του δερματικού λύκου, χαρακτηριστικές δακτυλιοειδείς βλάβες, ουλωτική ή μη αλωπεκία και δικτυωτή πελίωση, η οποία συνδυάζεται με την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Η πολυορογονίτιδα είναι συχνή εκδήλωση στο ΣΕΛ και το 50% περίπου των ασθενών εμφανίζουν πλευρίτιδα, στο υγρό της οποίας ανευρίσκονται αντιπυρηνικά αντισώματα. Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, τόσο το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το περικάρδιο όσο και η στεφανιαία κυκλοφορία μπορεί να προσβληθούν και οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κυρίως την περικαρδίτιδα (στο 20-30% των ασθενών), διάφορες μορφές μυοκαρδίτιδας, αρρυθμίες, βαλβιδικές βλάβες και σπανιότερα την ενδοκαρδίτιδα Libman- Sacks. (5) Η νεφρική προσβολή έχει καθοριστική σημασία στη νόσο και αφορά κυρίως το επίπεδο των σπειραμάτων. Εκδηλώνεται με λευκωματουρία, αιματουρία και σπειρατονεφρίτιδα λόγω της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων στους νεφρούς. Η σπειρατονεφρίτιδα στο ΣΕΛ ταξινομείται σε έξι κατηγορίες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ανάλογα με τα αποτελέσματα

της βιοψίας νεφρικού ιστού. (13) Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αποκτήσει τα τελευταία έτη η διερεύνηση του νευροψυχιατρικού λύκου. Οι εκδηλώσεις του νευροψυχιατρικού λύκου αφορούν κυρίως στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και σημειώνεται αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ισχαιμικού έμφρακτου στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, στη συγκεκριμένη μορφή λύκου εμφανίζονται συχνά κεφαλαλγίες, ψυχώσεις και άλλες ψυχιατρικές εκδηλώσεις (αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη), ενώ μεγάλη ανησυχία προκαλεί η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών που σημειώνεται στους ασθενείς αυτούς. (5), (15)

Διάγνωση

Η διάγνωση του ΣΕΛ στηρίζεται πλέον στα ανανεωμένα κριτήρια της EULAR/ ACR 2019, σύμφωνα με τα οποία κριτήριο ένταξης ενός ατόμου στη διαδικασία διάγνωσης του ΣΕΛ αποτελούν τα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Στη συνέχεια, τα πρόσθετα κριτήρια ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, εκ των οποίων η πρώτη περιλαμβάνει κλινικά χαρακτηριστικά και κριτήρια, ενώ η δεύτερη αφορά σε ανοσολογικά χαρακτηριστικά και κριτήρια.

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει επτά υποκατηγορίες που αντιστοιχούν σε συμπτώματα:

- γενικά (πυρετός)
- αιματολογικά (θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αυτοάνοση αιμολυτική νόσος)
- νευροψυχιατρικά (παραλήρημα, ψύχωση, επιληψία)
- βλεννοδερματικά (μη-ουλωτική αλωπεκία, στοματικά έλκη, υποξύς δερματικός ή δισκοειδής λύκος, οξύς δερματικός λύκος)
- ορογονίτιδα (πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή, οξεία περικαρδίτιδα)
- μυοσκελετικά (συμμετοχή αρθρώσεων)
- νεφρολογικά (πρωτεϊνουρία >0,5gr/24h, σπειραματονεφρίτιδα κατηγορίας II, III, IV, V μετά από βιοψία νεφρού)

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει ανοσολογικά κριτήρια, τα οποία αντιστοιχούν σε:

- αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (έναντι της καρδιολιπίνης ή β2-γλυκοπρωτεΐνης ή αντιπηκτικό του λύκου)
- πρωτεΐνες του συμπληρώματος (χαμηλή C3 ή/και χαμηλή C4)
- ειδικά αυτοαντισώματα ΣΕΛ (έναντι της διπλής έλικας DNA ή αντι-Smith)

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, κάθε ένα από τα παραπάνω συμπτώματα ή κριτήρια των δύο αυτών κατηγοριών αντιστοιχεί σε διαφορετική βαρύτητα-βαθμολογία και το συνολικό άθροισμα ≥ 10 βαθμών οδηγεί στη διάγνωση του ΣΕΛ. (16)

Κριτήρια Εισαγωγής			
Θετικός τίτλος αντιπυρηνικών (ANA) αντισωμάτων $\geq 1:80$ σε ανοσοφθορισμό σε HEp-2 κύτταρα ή ισάξιο θετικό τεστ ή ιστορικό θετικού τίτλου ANA ↓			
<ul style="list-style-type: none"> - Εάν απουσιάζουν, μην το ταξινομείτε ως ΣΕΛ - Εάν πληρούνται, εφαρμόστε τα πρόσθετα κριτήρια ↓			
Πρόσθετα Κριτήρια			
<ul style="list-style-type: none"> - Μην προσμετράτε ένα χαρακτηριστικό -κριτήριο για το οποίο υπάρχει εξήγηση, πιθανότερη του ΣΕΛ <ul style="list-style-type: none"> - Η εμφάνιση ενός κριτηρίου έστω και μία φορά είναι επαρκής - Η ταξινόμηση ως ΣΕΛ απαιτεί ένα τουλάχιστον κλινικό κριτήριο και βαθμούς βαρύτητας ≥ 10 <ul style="list-style-type: none"> - Τα κριτήρια δε χρειάζεται να ικανοποιούνται ταυτόχρονα - Σε κάθε υποκατηγορία, προσμετράτε το κριτήριο με το μεγαλύτερο βαθμό βαρύτητας στη συνολική βαθμολογία 			
Κλινικά χαρακτηριστικά και κριτήρια	Βαρύτητα	Ανοσολογικά χαρακτηριστικά και κριτήρια	Βαρύτητα
Γενικά Πυρετός	2	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα Αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης ή $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης ή αντιπηκτικό του λύκου	2
Αιματολογικά Ουδετεροπενία Θρομβοπενία Αυτοάνοση Αιμολυτική νόσος	3	Πρωτεΐνες του συμπληρώματος Χαμηλή C3 ή χαμηλή C4	3
	4		4
Νευροψυχιατρικά Παραλήρημα Ψύχωση Επιληψία	2	Ειδικά ΣΕΛ αυτοαντισώματα Αντισώματα έναντι της διπλής έλικας DNA (Antids-DNA) ή Αντι-Smith αντίσωμα	6
	3		
	5		
Βλεννοδερματικά Μη ουλωτική αλωπεκία Στοματικά έλκη Υποξύς δερματικός ή δισκοειδής λύκος Οξύς δερματικός λύκος	2		
	2		
	4		
	6		
Ορογονίτιδα Πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή Οξεία περικαρδίτιδα	5		
	6		
Μυοσκελετικά Προσβολή αρθρώσεων	6		
Νεφρολογικά Πρωτεϊνουρία $>0,5\text{gr}/24\text{h}$, Σπειραματονεφρίτιδα κατηγορίας II ή IV (μετά από βιοψία νεφρού) Σπειραματονεφρίτιδα κατηγορίας III ή V (μετά από βιοψία νεφρού)	4		
	8		
	10		
Συνολικό σκορ: (Ταξινομείστε ως ΣΕΛ εάν το σκορ είναι ≥ 10 βαθμών, εφόσον ικανοποιούνται τα κριτήρια ένταξης)			

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια ΣΕΛ, σύμφωνα με EULAR/ACR 2019, (16)

Θεραπεία

Οι γενικές αρχές και συστάσεις για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ, ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται και την προσβολή των ζωτικών οργάνων, συνοψίζονται στις επικαιροποιημένες συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ (2023). Τα νεότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΣΕΛ είναι ανοσοκατασταλτικά και μονοκλωνικά αντισώματα (anifrolumab, belimumab, rituximab) και στοχεύουν στην αναστολή παραγωγής κυτταροκινών και την αναστολή της ανοσιακής υπερδιέγερσης, που παρατηρούνται στην πάθηση. Η χρήση υδροξυχλωροκίνης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς, συνυπολογίζοντας ωστόσο τον κίνδυνο τοξικότητας και εξάρσεων που προκαλεί, ενώ η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών γίνεται ανάλογα με τον αριθμό των οργάνων που έχουν προσβληθεί και τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και σε περιόδους έξαρσης. Σε επίμονες περιπτώσεις ή αδυναμία ελέγχου της νόσου με σχήματα κορτιζόνης, προστίθεται ένα ανοσοκατασταλτικό σε συνδυασμό με βιολογικό παράγοντα (anifrolumab, belimumab) ή χωρίς. Σε σοβαρές μορφές της πάθησης, η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και rituximab, ενώ το belimumab γίνεται σύσταση να χρησιμοποιείται και στην ενεργό νεφρίτιδα του λύκου. (17)

1.2. Ακουστικές διαταραχές

Οι ακουστικές διαταραχές που εμφανίζονται στο αυτοάνοσο νόσημα του ΣΕΛ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία είναι οι εξής: βαρηκοΐα, αιφνίδια βαρηκοΐα, εμβοές, υπερακουσία.

Ως βαρηκοΐα ορίζεται η ελάττωση της ακουστικής οξύτητας ενός ατόμου, η οποία οφείλεται σε βλάβη ενός ή περισσότερων τμημάτων του ωτός. Διακρίνεται σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας, όταν οφείλεται σε βλάβη του έξω ή μέσου ωτός, σε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, όταν οφείλεται σε βλάβη του έσω ωτός ή του ακουστικού νεύρου που μεταφέρει τα ακουστικά ερεθίσματα στον εγκέφαλο και σε μικτή, όταν οι δύο αυτές καταστάσεις συνυπάρχουν. (6)

Ως αιφνίδια νευροαισθητήριος βαρηκοΐα ορίζεται η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα, η οποία χαρακτηρίζεται από άνοδο του ουδού ακοής ≥ 30 dB σε 3 διαδοχικές συχνότητες, που συνέβη μέσα σε χρονικό παράθυρο 72 ωρών. (19)

Οι εμβοές αποτελούν μία ακόμη συχνή ωτολογική διαταραχή και αποτελούν ήχους τους οποίους αντιλαμβάνεται ο ασθενής, χωρίς να υπάρχει το αντίστοιχο ηχητικό ερέθισμα. Διακρίνονται σε υποκειμενικές, τις οποίες ακούει μόνο ο ασθενής και σε αντικειμενικές, τις οποίες ακούει και ο ιατρός, ενώ με βάση το ακουστικό πρότυπο, διακρίνονται σε σφύζουσες

και μη-σφύζουσες. Σύμφωνα με τον WHO, μπορεί να αποτελούν το αποτέλεσμα της έκθεσης σε θόρυβο και να συνοδεύουν περιστατικά συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής βαρηκοΐας. Οι εμβοές πρέπει πάντα να αντιμετωπίζονται ως σύμπτωμα και όχι ως πάθηση και να ακολουθεί διεξοδική διερεύνηση της αιτιολογίας και της παθογένεσής τους. (7)

Τέλος, οι εμβοές συχνά συνυπάρχουν με υπερακουσία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία και μειωμένη ανεκτικότητα σε ήχους, οι οποίοι είναι καλά ανεκτοί σε φυσιολογικά άτομα. (21)

Επιδημιολογικά Στοιχεία

Σύμφωνα με έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού (1,2 δισεκατομμύρια άτομα) εμφανίζει κάποιας μορφής βαρηκοΐα, ενώ το ποσοστό αυτό αναμένεται να αυξηθεί στα 2,5 δισεκατομμύρια το 2050. Η βαρηκοΐα αποτελεί την τρίτη συχνότερη χρόνια πάθηση στις Η.Π.Α. και επηρεάζει 6,7 εκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 12 ετών. Η πλειοψηφία του παγκόσμιου πληθυσμού (1,16 δις) εμφανίζει μετρίου βαθμού βαρηκοΐα, ωστόσο υπολογίζεται ότι περίπου 430 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από βαρηκοΐα μετρίου ή μεγαλύτερου βαθμού, η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί θα έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους. Συγκεκριμένα, η βαρηκοΐα που δεν αντιμετωπίζεται επηρεάζει αρνητικά την εκπαίδευση και την εργασία του ατόμου, με αυξημένα ποσοστά ανεργίας σε βαρήκοα άτομα, χωρίς αντιμετώπιση. Η βαρηκοΐα αποδεδειγμένα οδηγεί σε κοινωνική απομόνωση, σε έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών, συνδέεται με αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης και αποτελεί τον πιο αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση άνοιας. Καθοριστικής σημασίας είναι η διάγνωση και αντιμετώπιση της βαρηκοΐας σε παιδιά, προκειμένου να αναπτύξουν λόγο και ομιλία και να ενταχθούν ομαλά στην κοινωνία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι το συνολικό κόστος για την αντιμετώπιση της βαρηκοΐας υπερβαίνει τα 980 δις \$ ετησίως. (22)

Όσον αφορά την αιφνίδια νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, κάθε έτος καταγράφονται 5-27 νέα επεισόδια ανά 100.000 άτομα και στις Η.Π.Α. σημειώνονται 66.000 νέα περιστατικά ετησίως. Τα επεισόδια συχνά συνοδεύονται από εμβοές ή/και ίλιγγο και η πρόωμη διάγνωσή τους είναι σημαντική, γιατί η μη θεραπεία της θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενή, όπως περιγράφηκε και στη βαρηκοΐα. (8)

Τέλος, ο επιπολασμός των εμβοών στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 5.1- 42.7%. Η επίδραση τους στην ποιότητα ζωής των ατόμων εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά τους και

επηρεάζεται από ψυχολογικούς παράγοντες, όπως το άγχος και η κατάθλιψη. Ιδιαίτερα ενοχλητικές χαρακτηρίζονται οι εμβοές σε ποσοστό 3-30% του πληθυσμού. (9), (7)

Διάγνωση

Για τη διάγνωση και τη διερεύνηση των παραπάνω ακουστικών διαταραχών χρησιμοποιούνται υποκειμενικές και αντικειμενικές εξεταστικές μέθοδοι. Ο αρχικός έλεγχος της ακουστικής ικανότητας γίνεται με τη διενέργεια ενός ακοογράμματος. Για καθαρούς τόνους στο εύρος συχνοτήτων 250Hz έως 8.000Hz, ανευρίσκεται η ελάχιστη ένταση στην οποία γίνεται ακουστός ο κάθε τόνος στο 50% των περιπτώσεων που χορηγείται στον ασθενή. Αυτή η ένταση ορίζεται ως ουδός ακοής και μετράται σε dB HL, σύμφωνα με την κλίμακα στάθμης ακοής (Hearing Level scale, HL). Στη συγκεκριμένη κλίμακα, τα 0dB HL αντιστοιχούν στο μέσο όρο ουδών ακοής που προσμετρώνται σε φυσιολογικά άτομα. Έτσι προκύπτει μία σχηματική καταγραφή του ουδού της ακοής (dB HL) σε κάθε συχνότητα που ελέγχεται (Hz) για κάθε αυτί, που είναι το ακοόγραμμα. Το ακοόγραμμα προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για το βαθμό βαρηκοΐας κάθε ασθενή, η οποία διακρίνεται σε μικρού βαθμού (26-40dB HL), μετρίου βαθμού (41-55dB HL), μετρίου προς σοβαρού βαθμού (56-70 dBHL), σοβαρού βαθμού (71-90 dB HL) και πρακτική κώφωση (> 90 dB HL). (18) Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων γίνεται με τη βοήθεια αντικειμενικών εξεταστικών μεθόδων, όπως είναι οι ωτοακουστικές εκπομπές, τα ακουστικά προκλητά δυναμικά και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά σταθερής απόκρισης. Οι ωτοακουστικές εκπομπές αποτελούν χαμηλής έντασης ηχητικά σήματα, που παράγονται από τα έξω τριχωτά κύτταρα του κοχλίου και καταγράφονται στον έξω ακουστικό πόρο των φυσιολογικών ατόμων, μετά τη χορήγηση εξωτερικού ηχητικού ερεθίσματος. Η κλινική τους σημασία είναι μεγάλη τόσο για την επιβεβαίωση της φυσιολογικής ακοής στην καταγραφή τους, όσο και για την επιβεβαίωση βαρηκοΐας στη μη καταγραφή τους. (10) Όσον αφορά τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (Auditory Brainstem Responses-ABR), αυτά καταγράφονται με τη χρήση ηλεκτροδίων στο κρανίο, όταν το άτομο βρίσκεται σε ηρεμία. Οι κυματομορφές που καταγράφονται προέρχονται από το σύνολο της ακουστικής νευρικής οδού μετά την ενεργοποίησή της από κάποιο ηχητικό ερέθισμα και αποτελούν σημαντική αντικειμενική εξέταση που βοηθά στην ανεύρεση των ουδών ακοής και τη διερεύνηση νευρο-ωτολογικών παθήσεων. (11) Επίσης, σε όλο και περισσότερα ακοολογικά κέντρα γίνεται χρήση των ακουστικών προκλητών δυναμικών σταθερής απόκρισης (Auditory Steady State Responses-ASSR), ιδιαίτερα σε νεογνά, μικρά παιδιά και άτομα που δε μπορούν να συνεργαστούν για τη διενέργεια ακοολογικού ελέγχου. Πραγματοποιείται ταυτόχρονη εξέταση των δύο αυτιών και χορήγηση επαναλαμβανόμενων ηχητικών ερεθισμάτων, σε υψηλή συχνότητα επανάληψης.

Τα ερεθίσματα αυτά αφορούν τις συχνότητες 500, 1000, 2000 και 4000Hz και μέσω εξειδικευμένου αλγόριθμου προκύπτει ένα εκτιμώμενο ακούγραμμα, που προσδιορίζει τους ουδούς ακοής σε αυτές τις συχνότητες. (12)

Τέλος, σε περιπτώσεις εμβοών και υπερακουσίας, μπορεί να απαιτείται και διενέργεια ακοολογικού ελέγχου στις υπερυψηλές συχνότητες, >8.000 Hz, χρήση πρότυπων ερωτηματολογίων και απεικονιστικός έλεγχος, για τον αποκλεισμό παρουσίας παθολογίας που προκαλεί τα συμπτώματα αυτά. (7)

Θεραπεία

Η θεραπεία των ακουστικών διαταραχών έγκειται στη θεραπεία της υποκείμενης πάθησης που τις προκαλεί. Η βαρηκοΐα αγωγιμότητας προκύπτει από αδυναμία μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων λόγω βλαβών στις ανατομικές δομές του έξω και μέσου ωτός, οπότε η αντιμετώπιση της συνήθως γίνεται χειρουργικά. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις διάτρησης τυμπανικού υμένα η αντιμετώπιση της βαρηκοΐας γίνεται με τυμπανοπλαστική. Αντίθετα, σε περιπτώσεις νευροαισθητήριου βαρηκοΐας (NAB) δίνονται οδηγίες για προστασία της ακοής ή χορηγούνται ακουστικά βοηθήματα, διαφόρων τύπων. Σε συγκεκριμένες ενδείξεις, όπως η αμφοτερόπλευρη κώφωση, η αμφοτερόπλευρη NAB με ουδό ακοής (PTA) > 70 dBHL στο τονικό ακούγραμμα ή με κατανόηση λόγου <50% σε ερεθίσματα έντασης 65dB και με χρήση ακουστικών, η αμφοτερόπλευρη πρακτική κώφωση στις υψηλές συχνότητες, απαιτείται χειρουργική τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος στον ασθενή. Στις περιπτώσεις αιφνίδιας πτώσης της ακοής, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει άμεσα και περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτιζόνης (συστηματικά ή ενδοτυμπανικά) και υπερβαρικού οξέος. (8) Τέλος, οι εμβοές και η υπερακουσία αντιμετωπίζονται κυρίως με τη βοήθεια μεθόδων ηχοκάλυψης, θεραπειών επανεκπαίδευσης των εμβοών (Tinnitus Retraining Therapy–TRT), γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας (Cognitive Behavioural Therapy–CBT) και με τη χρήση ακουστικών βοηθημάτων. Οι συσκευές ηχοκάλυψης παράγουν θόρυβο και δίνουν τη δυνατότητα επιλογής της συχνότητας στην οποία επιτυγχάνεται η ιδανική κάλυψη του ήχου των εμβοών. Η θεραπεία επανεκπαίδευσης των εμβοών περιλαμβάνει συμβουλευτικές συνεδρίες, διεξοδική ενημέρωση του ασθενούς για τις εμβοές του, καθώς και χρήση συσκευών ήχου που προσφέρουν κυρίως ήχους χαμηλής συχνότητας που υπάρχουν στο περιβάλλον (ηχοθεραπεία). Η θεραπεία διαρκεί αρκετούς μήνες και τελικός στόχος είναι η κατανόηση του μηχανισμού των εμβοών, η καλύτερη διαχείριση τους και η τελική απευαισθητοποίηση του ασθενούς. Η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία είναι δύσκολη διαδικασία που προσπαθεί να αλλάξει τον τρόπο αντιμετώπισης των εμβοών από τον ασθενή, τόσο σε συναισθηματικό όσο και συμπεριφορικό επίπεδο. (7)

Στη βιβλιογραφία, η συχνότητα εμφάνισης βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνεται από 6-35%. (26) Άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με το συγκεκριμένο αυτοάνοσο νόσημα αποτελούν οι εμβοές, η υπερακουσία και το αίσθημα πληρότητας. (27) Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο ΣΕΛ προκαλεί κοχλιακή βλάβη είναι ακόμη αντικείμενο μελετών. Πιθανολογείται ωστόσο αυτή να συμβαίνει λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων στην περιοχή της αγγειώδους ταινίας, η οποία οδηγεί σε ισχαιμία και βλάβη των τριχωτών κυττάρων. Επίσης, άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που περιγράφονται περιλαμβάνουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων που υπάρχουν στο έσω ους ή την βλάβη του κοχλία μέσω των κυτταροκινών που υπερπαραγονται στους ασθενείς με ΣΕΛ. (26), (13) Η παρούσα εργασία έχει σκοπό να διερευνήσει αν τα παραπάνω ακοολογικά συμπτώματα εμφανίζουν ένα συγκεκριμένο πρότυπο με το οποίο εμφανίζονται στους ασθενείς, γεγονός το οποίο θα βοηθούσε στην πρόωμη διάγνωση της κοχλιακής συμμετοχής στην πάθηση και την καλύτερη αντιμετώπισή της.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η μελέτη των ακουστικών διαταραχών στο ιδιαίτερα περίπλοκο και ενδιαφέρον αυτοάνοσο νόσημα του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου, καθώς ασθενείς με ΣΕΛ συχνά αναφέρουν ωτολογικά συμπτώματα με τη διάγνωση ή κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου.

Αρχικά, τέθηκε το ερευνητικό ερώτημα με τη βοήθεια του μοντέλου PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Ως πληθυσμός μελέτης ορίστηκαν άτομα που έχουν διαγνωσθεί με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (Population) και η αναζήτηση στη βιβλιογραφία έγινε με στόχο να διερευνηθεί εάν υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στις ακουστικές διαταραχές που προκαλεί το συγκεκριμένο αυτοάνοσο νόσημα στα άτομα αυτά, σε σύγκριση με το φυσιολογικό πληθυσμό (Comparison). Στις ακουστικές διαταραχές που μελετήθηκαν ήταν η βαρηκοΐα, η αιφνίδια νευροαισθητήριος βαρηκοΐα, οι εμβοές και η υπερακουσία. Η διάγνωσή τους βασίζεται σε υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους εξέτασης της ακοής (Intervention), ενώ η απόδειξη ύπαρξης συγκεκριμένου πρότυπου των ακουστικών αυτών διαταραχών στα άτομα με ΣΕΛ θα μπορούσε να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και την καλύτερη αντιμετώπισή τους (Outcome).

2.2. Στρατηγική αναζήτησης- Κριτήρια ένταξης

Η μεθοδολογία της παρούσας μελέτης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA,2020 (29) για τη διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε τρεις διαφορετικές μηχανές αναζήτησης (Pubmed, Google Scholar και Cochrane Library) με σκοπό την ανεύρεση άρθρων που μελετούν ακουστικές διαταραχές σε άτομα με ΣΕΛ (πληθυσμός). Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν πρωτότυπες μελέτες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν την τελευταία 20ετία στις παραπάνω βάσεις δεδομένων, και συγκεκριμένα από 1/1/2004 έως και 29/2/2024, όποτε και έγινε η τελευταία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Οι μελέτες που έγιναν δεκτές, είναι γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και αφορούν ενήλικα άτομα, τα οποία έχουν διαγνωσθεί με ΣΕΛ (κριτήρια επιλογής).

Στο Pubmed, για την ανεύρεση των επιθυμητών μελετών, συνδυάστηκαν οι λέξεις-κλειδιά (systemic lupus erythematosus) OR (systemic lupus) OR (sle) OR (lupus) που αφορούν στον

πληθυσμό της ανασκόπησης και (AND) οι λέξεις (auditory disorders) OR (hearing loss) OR (sudden hearing loss) OR (sshl) OR (tinnitus) OR (hyperacusis) που αφορούν στις ακουστικές διαταραχές, που σχετίζονται με την πάθηση. Τόσο στο Google Scholar όσο και στο Cochrane Library, ως βασικός όρος αναζήτησης ήταν ο ΣΕΛ, που αναζητήθηκε με τις εξής μορφές “systemic lupus erythematosus”, “systemic lupus”, “sle” και “lupus” και συμπληρωματικοί όροι αναζήτησης ήταν οι επιθυμητές ακουστικές διαταραχές, που αναζητήθηκαν ως “auditory disorders”, “hearing loss”, “sudden hearing loss”, “sshl”, “tinnitus” και “hyperacusis”. Σε όλες τις μηχανές αναζήτησης, τοποθετήθηκε φίλτρο για ανεύρεση των παραπάνω λέξεων - κλειδιών στον τίτλο ή/και στην περίληψη (abstract) του κάθε άρθρου.

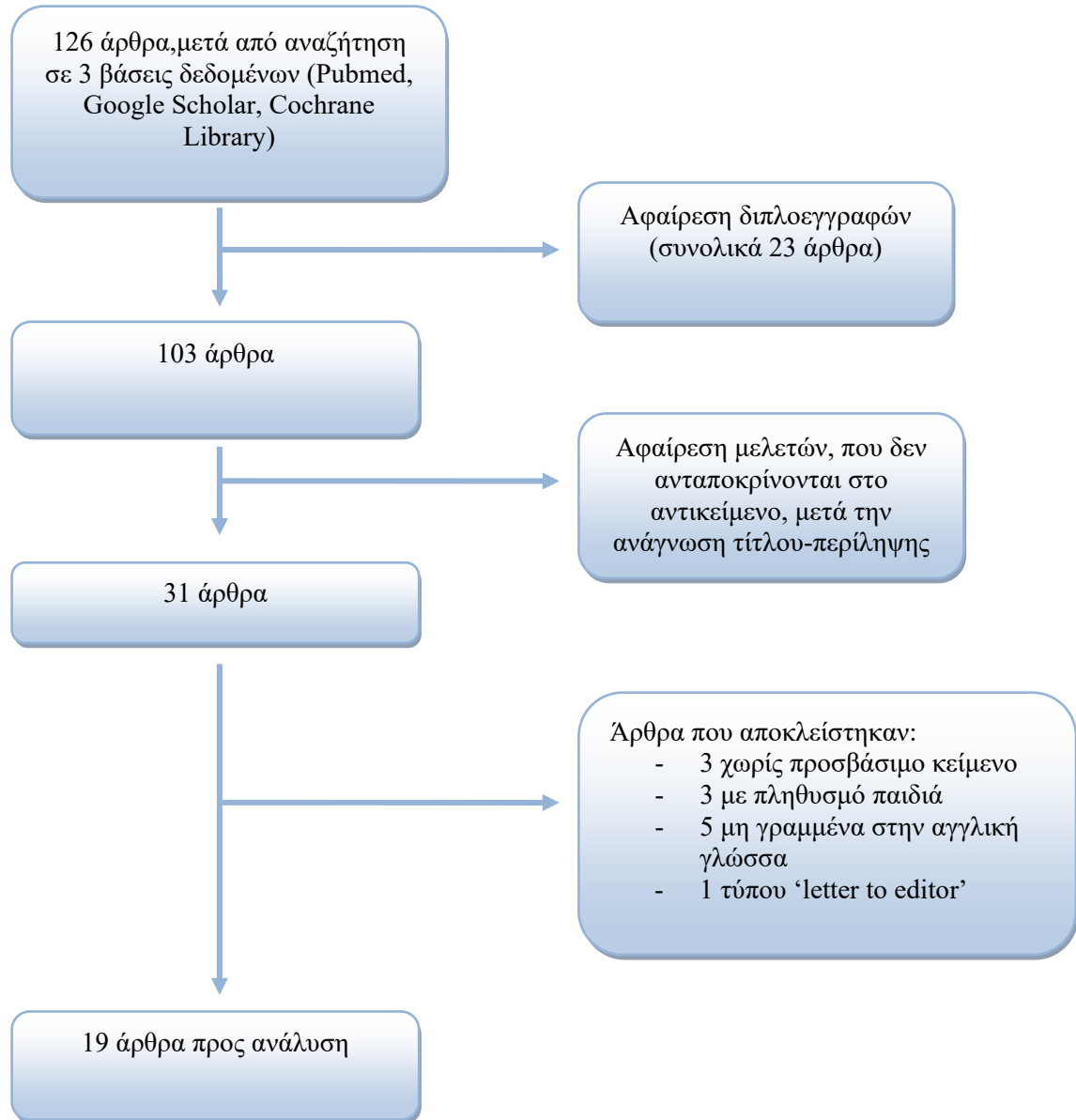
2.3. Κριτήρια αποκλεισμού

Ως κριτήρια αποκλεισμού για τις διάφορες μελέτες που ανακτήθηκαν από τις προαναφερθείσες μηχανές αναζήτησης ήταν άρθρα τα οποία αφορούσαν σε παιδιά, άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, καθώς και άρθρα που μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους, διαπιστώθηκε ότι έχουν ελλιπή συσχέτιση με το αρχικό ερευνητικό ερώτημα. Αποκλείστηκαν άρθρα στα οποία οι ασθενείς συνδύαζαν και άλλο αυτοάνοσο νόσημα, όπως επίσης και άρθρα τα οποία μελετούσαν αποκλειστικά τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ασθενών με ακουστικές διαταραχές, σε έδαφος ΣΕΛ. Τέλος, αποκλείστηκαν άρθρα τύπου “letter to editor”.

2.4. Διάγραμμα ροής (Flowchart)

Η αρχική αναζήτηση με βάση τις προαναφερθείσες λέξεις-κλειδιά στις τρεις βάσεις δεδομένων (Pubmed, Google Scholar και Cochrane Library) εμφάνισε συνολικά 126 άρθρα, από τα οποία αφαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές, που αντιστοιχούσαν σε 23 άρθρα. Μετά την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης των εναπομεινάντων άρθρων, υπήρξαν 31 άρθρα που εμφάνισαν μεγάλη συσχέτιση με το αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης. Από τα 31 αυτά άρθρα αποκλείστηκαν στη συνέχεια τα 12 άρθρα, με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού που είχαν τεθεί. Συγκεκριμένα, οι τρεις μελέτες είχαν μη προσβάσιμο περιεχόμενο, οι τρεις μελέτες ήταν σε σχέση με παιδιά, οι πέντε χρησιμοποιούσαν γλώσσες, εκτός της αγγλικής και η μία ήταν τύπου “Letter to Editor”. Στην τελική ανάλυση, συμπεριλήφθηκαν τελικά 19 άρθρα. Στο παρακάτω διάγραμμα ροής για την τελική επιλογή των μελετών (flowchart),

φαίνεται η αναλυτική διαδικασία και ο αριθμός των μελετών που επιλέχθηκαν για διεξοδική μελέτη και εξαγωγή αποτελεσμάτων (PRISMA, 2020).



Εικόνα 1: Διάγραμμα στρατηγικής επιλογής άρθρων (Flowchart, Prisma, 2020)

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναγράφονται ο τίτλος και τα γενικά στοιχεία όλων των μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

α/α	Τίτλος Μελέτης	Συγγραφείς	Έτος	Περιοδικό	Τύπος μελέτης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
1.	Characteristics of hearing loss in patients with Systemic Lupus Erythematosus	Chen et al.	2022	Journal of Clinical Medicine	Case-control Study	III
2.	Systemic Lupus Erythematosus and hearing disorders: Literature review and meta-analysis of clinical and temporal bone findings	Di Stadio, Ralli	2017	Journal of International Medical Research	Literature Review and Meta-analysis	I
3.	Chloroquine, Hydroxychloroquine and Hearing loss: a study in Systemic Lupus Erythematosus Patients	Polanski et al.	2021	Laryngoscope	Cross-sectional Study	III
4.	Sensorineural Hearing Loss in Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis	Li et al.	2023	The Journal of International Advanced Otolaryngology	Systematic review and Meta-analysis	I
5.	Hearing Loss in patients with systemic lupus erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis	Yuen et al.	2021	Lupus	Systematic review and Meta-analysis	I
6.	Association of systemic lupus erythematosus with hearing loss: A systemic Review and meta-analysis	Paraschou et al.	2021	Rheumatology International	Systematic review and Meta-analysis	I

Πίνακας 2: Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση

α/α	Τίτλος Μελέτης	Συγγραφείς	Έτος	Περιοδικό	Τύπος μελέτης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
7.	Bilateral sudden sensorineural hearing loss as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: Case report and brief review of other published cases	Chawki et al.	2016	Medicine	Case Report and Literature review	IV
8.	Hearing loss in patients with Systemic lupus erythematosus	Abbasi et al.	2013	Global Journal of Health Science	Case-control Study	III
9.	Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus	Batuecas-Caletrio et al.	2013	Lupus	Case Series	IV
10.	Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus	Maciaszczyk et al.	2011	AurisNasusLarynx	Cross-sectional Study	III
11.	Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review	Khalidi et al.	2008	The Journal of Laryngology and Otology	Case Report and Literature review	IV
12.	Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus	Roverano et al.	2006	Journal of Clinical Rheumatology	Cross-sectional Study	III
13.	Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus	Gomides et al.	2007	Lupus	Cross-sectional Study	III
14.	Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus	Karatas et al.	2007	Otolaryngology-Head and Neck Surgery	Cross-sectional study	III

Πίνακας 2: Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση (συνέχεια)

α/α	Τίτλος Μελέτης	Συγγραφείς	Έτος	Περιοδικό	Τύπος μελέτης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
15.	Prevalence of hearing impairment among Systemic Lupus Erythematosus Patients	Cheema et al.	2023	Journal of Health and Rehabilitation Research	Cross-sectional study	III
16.	Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population	Lasso de la Vega et al.	2016	Acta Otolaryngologica	Cross-sectional Study	III
17.	Results for audiology and distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in patients with systemic lupus erythematosus	Karabulut et al.	2010	The Journal of Laryngology & Otology	Case-control Study	III
18.	Cochlear involvement in patients with autoimmune rheumatic diseases: a clinical and laboratory comparative study	Tsivres et al.	2019	European Archives of Otorhinolaryngology	Cross-sectional Study	III
19.	Auditory disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Relation to clinical parameters	Mokbel et al.	2014	The Egyptian Rheumatologist	Cross-sectional Study	III

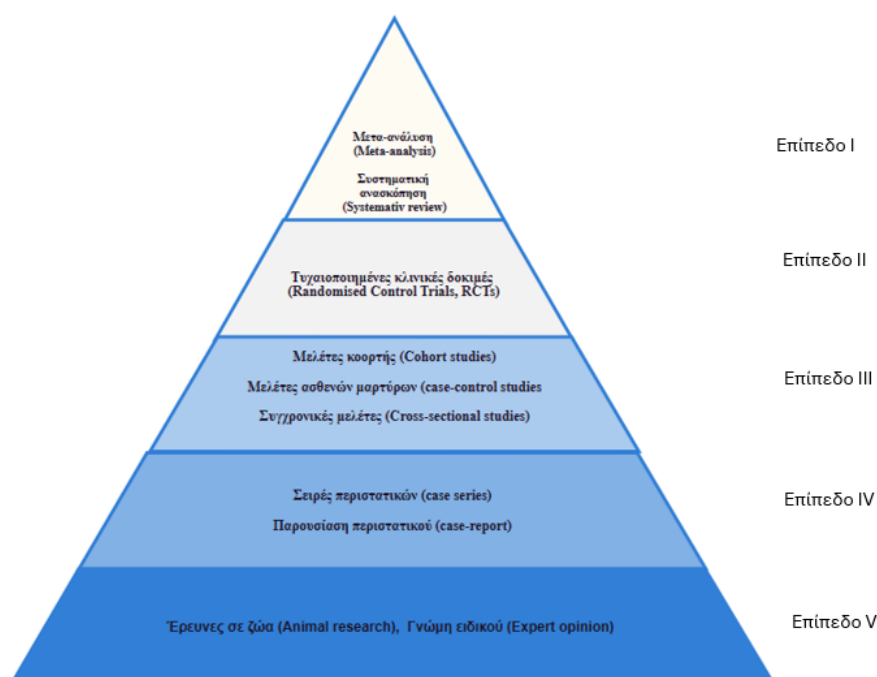
Πίνακας 2: Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση (συνέχεια)

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Επίπεδα τεκμηρίωσης ιατρικής πληροφορίας

Στην παρακάτω εικόνα, φαίνονται με ιεραρχική σειρά τα επίπεδα τεκμηρίωσης (Levels of Evidence) των διαφόρων τύπων μελετών που πραγματοποιούνται στη σύγχρονη βασισμένη στην τεκμηρίωση Ιατρική (Evidence-based medicine). (30) Οι τύποι μελέτης που βρίσκονται στα ανώτερα ιεραρχικά επίπεδα της πυραμίδας κατέχουν και ισχυρότερη επιστημονική ισχύ όσον αφορά το περιεχόμενο και τα αποτελέσματά τους.

Στην παρούσα ανασκόπηση, εντάχθηκαν προς ανάλυση συνολικά 19 μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις αποτελούν αναφορές περιστατικών και σειρές περιστατικών, οι 12 αποτελούν μελέτες παρατήρησης (σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες κοορτής, οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οι συγχρονικές) και οι υπόλοιπες τέσσερις αποτελούν συστηματικές μελέτες και μετα-αναλύσεις (ανώτερο επίπεδο επιστημονικής ισχύος).



Εικόνα 2: Επίπεδα τεκμηρίωσης στη σύγχρονη evidence-based Ιατρική (30)

Παρακάτω παρουσιάζονται ομαδοποιημένα τα αποτελέσματα των μελετών που αναλύθηκαν, με βάση το επίπεδο επιστημονικής ισχύος τους.

3.2. Αποτελέσματα Αναφορών Περιστατικών (Case Reports) και Σειρών Περιστατικών (Case Series) – Επίπεδο Τεκμηρίωσης IV

Από τις αναφορές περιστατικών που έχουν συμπεριληφθεί στην τελική αξιολόγηση, το πρώτο περιστατικό αφορά σε γυναίκα 33 ετών, η οποία εμφάνισε αιφνίδια πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (πρακτική κώφωση) στο δεξί αυτί και πέντε μήνες μετά εμφάνισε μετρίου προς μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα, με PTA: 62,5dB και 16% σκορ αναγνώρισης λέξεων (World Recognition Score - WRS) στην ομιλητική ακοομετρία στο αριστερό αυτί. Και τα δύο συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση σχήματος κορτιζόνης και στον επανέλεγχο διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των ουδών ακοής αριστερά, ενώ η πρακτική κώφωση δεξιά παρέμεινε. (31)

Άλλη μία δημοσίευση περιστατικού αφορά σε νεαρή γυναίκα 19 ετών με εμφάνιση αιφνίδιας NAB αμφοτερόπλευρα, σχεδόν ταυτόχρονα με την εμφάνιση και άλλων συμπτωμάτων ΣΕΛ (ερύθημα δίκην πεταλούδας, ελκωτική στοματίτιδα κ.α.). Οι ουδοί αέρινης και οστέινης αγωγής ήταν 40dB δεξιά και 60dB αριστερά. Η ασθενής έλαβε άμεσα θεραπεία με κορτιζόνη για την αιφνίδια βαρηκοΐα, ενώ έγινε και έναρξη θεραπείας για το αυτοάνοσο νόσημα. Εμφάνισε πλήρη αποκατάσταση των ουδών στο ένα αυτί και μερική στο άλλο. Οι συγγραφείς παρουσιάζουν επίσης και άλλα περιστατικά που έχουν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία με περιπτώσεις αιφνίδιας NAB σε έδαφος ΣΕΛ. (32)

Σε σειρά περιστατικών του 2013, μελετήθηκε μεταξύ άλλων η επίπτωση της βαρηκοΐας σε 89 ασθενείς με ΣΕΛ. Επιπλέον, η έρευνα είχε ως αντικείμενο μελέτης την παρουσία αιθουσαίων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ και την πιθανή συσχέτιση του ΣΕΛ με τη νόσο Meniere. Όσον αφορά τα αποτελέσματα που αφορούν την παρούσα εργασία, 11 από τους 89 ασθενείς ανέφεραν συμπτώματα βαρηκοΐας (12%), ενώ μετά τον ακοολογικό έλεγχο βαρηκοΐα ανιχνεύτηκε σε 17 ασθενείς (19%), ποσοστά που τονίζουν την παρουσία περιπτώσεων ασυμπτωματικής βαρηκοΐας στη νόσο. Η βαρηκοΐα αφορούσε κατά κύριο λόγο τις υψηλές συχνότητες. (33)

3.3. Αποτελέσματα Μελετών Παρατήρησης (Observational Studies)- Επίπεδο Τεκμηρίωσης III

Το 2022, ο Chen και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης ασθενών – μαρτύρων, η οποία συμπεριέλαβε 91 ασθενείς με ΣΕΛ και 30 υγιείς ασθενείς. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν με συμβατικό ακοόγραμμα, με ακοόγραμμα υπερυψηλών συχνοτήτων (Extended High Frequency Audiometry – EHFA) καθώς και για έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών

προϊόντων παραμόρφωσης (Distortion Product Otoacoustic Emissions–DPOAEs). Το 27,47% των ασθενών που έπασχαν από ΣΕΛ εμφάνισε βαρηκοΐα, συγκριτικά με το 3,3% του υγιούς πληθυσμού. Στο 80% των περιπτώσεων η βαρηκοΐα ήταν νευροαισθητηριακού τύπου και στο 72% είχε συμμετρική και αμφοτερόπλευρη εμφάνιση. Δύο από τους ασθενείς που είχαν επηρεασμένο PTA, ανέφεραν μειωμένη ακουστική αντίληψη και ένας ασθενής ανέφερε παρουσία εμβοών. Ο έλεγχος των υπερυψηλών συχνοτήτων υπέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά των ουδών ακοής στις συχνότητες 11.200, 14.000 και 16.000 Hz ($p < 0,05$) ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΕΛ που είχαν φυσιολογικό τονικό ακοόγραμμα συμβατικών συχνοτήτων και στους υγιείς ασθενείς. Τέλος, οι πάσχοντες με επηρεασμένο ακοόγραμμα, σημείωσαν μικρότερο λόγο σήματος προς θόρυβο (Signal to Noise Ratio–SNR) και χαμηλότερα ποσοστά έκλυσης ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs). (28)

Μία συγχρονική μελέτη του Polanski και των συνεργατών του το 2020 θέτει σαν ερευνητικό ερώτημα εάν ο ΣΕΛ προκαλεί βαρηκοΐα και εάν αυτή έχει σχέση με τη θεραπεία των ασθενών με ανθελονοσιακά φάρμακα (χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη) ή όχι. Στην έρευνα εντάχθηκαν 43 ασθενείς με ΣΕΛ και 41 υγιή άτομα, και το ποσοστό βαρηκοΐας στην πρώτη ομάδα άγγιζε το 23,3%, ενώ κανένας ασθενής της δεύτερης ομάδας δεν εμφάνισε βαρηκοΐα. Επίσης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της βαρηκοΐας στους ασθενείς που ελάμβαναν ανθελονοσιακά (συνολικά 37 ασθενείς) και στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν (συνολικά έξι ασθενείς), καθώς τα ποσοστά που προέκυψαν ήταν 18,9% και 50% αντίστοιχα. (34)

Μία ακόμη μελέτη ασθενών – μαρτύρων του 2013, συνέκρινε 45 ασθενείς με ΣΕΛ και 45 υγιείς ασθενείς όσον αφορά την εμφάνιση της βαρηκοΐας. Το ποσοστό εμφάνισης NAB υπολογίστηκε στο 26,7% στην πρώτη ομάδα (12 ασθενείς) και 8,9% στη δεύτερη ομάδα (4 ασθενείς) αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι RR: 3.7 [95% CI: 2.3-4.9]. Επιπλέον, από τους 45 ασθενείς, οι τέσσερις ανέφεραν ως σύμπτωμα ωτόρροια, οι τρεις ασθενείς εμβοές και ένας ασθενής αίσθημα πληρότητας ωτός, χωρίς ωστόσο να προκύπτει από τα αποτελέσματα συσχέτιση της νόσου με τα παραπάνω συμπτώματα. Στις δύο ομάδες, υπολογίστηκε επίσης το σκορ διάκρισης ομιλίας (Speech Discrimination Score – SDS) και ο ουδός αντίληψης ομιλίας (Speech Recognition Threshold–SRT) στην ομιλητική ακοομετρία, που τελικά δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες, παρότι τέσσερις ασθενείς με ΣΕΛ είχαν παθολογικό SDS. (14)

Στη μελέτη του Maciaszsyk και των συνεργατών του το 2011, από τους 35 ασθενείς που αποτελούσαν το γκρουπ των ασθενών με ΣΕΛ, οι 14 ασθενείς ανέφεραν στο αρχικό ερωτηματολόγιο εμβοές, οι εννέα ασθενείς υπερακουσία, οι έξι βαρηκοΐα και δύο αίσθημα πληρότητας ωτός. Ο ακοολογικός έλεγχος συμπεριέλαβε τονικό ακοόγραμμα 125-8.000Hz

(εννέα συχνότητες), ομιλητική ακοομετρία, ακοομετρία ακουστικής αντίστασης και ABR. Συνολικά 10 από τους 35 ασθενείς εμφάνισαν στον έλεγχο βαρηκοΐα, που αντιστοιχεί σε ποσοστό 28,6% των ασθενών, και οι τέσσερις περιπτώσεις αντιστοιχούν σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς είχαν 100% ικανότητα διάκρισης στην ομιλητική ακοομετρία και τυμπανόγραμμα τύπου Α. Οι 8 από τους 10 είχαν λάβει χλωροκίνη στα πλαίσια της θεραπείας της νόσου. Μετά από στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, αναφέρονται με στατιστικά σημαντική διαφορά μεγαλύτεροι ουδοί ακοής σε ασθενείς με ΣΕΛ, συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό σε όλες τις συχνότητες εκτός των 500, 2.000 και 4.000Hz. Επίσης, προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην καθυστέρηση των κυμάτων III και V και τη διάρκεια του διαστήματος I-V στους ασθενείς με ΣΕΛ. (27)

Την ασυμπτωματική NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ μελέτησε ο Roverano και οι συνεργάτες του το 2006, αναφέροντας ποσοστό 70% επηρεασμένης ακουστικής ικανότητας σε 21 από τα 30 άτομα της ομάδας πασχόντων. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 20 εμφάνισαν νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και ένας ασθενής εμφάνισε βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας. Η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα που εμφανίστηκε στο 66% των ασθενών, αφορούσε σε απώλεια 15-20dB στα 2-4kHz σε 12 ασθενείς, σε απώλεια 30-60dB στα 4-8kHz σε 4 ασθενείς και 20dB σε όλες τις συχνότητες σε 4 ασθενείς. (36)

Μία ακόμη μελέτη παρατήρησης επιβεβαιώνει τον αυξημένο επιπολασμό της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Με μικρό αριθμό συμμετεχόντων στις δύο ομάδες (45 η καθεμιά), η μελέτη κατέληξε ότι ποσοστό 15,6% των ασθενών με ΣΕΛ, που αντιστοιχεί σε επτά ασθενείς, εμφάνισαν μικρού έως μετρίου βαθμού NAB, οι περισσότεροι ετερόπλευρα. Στην αρχική αξιολόγηση και λήψη ιστορικού, είχαν αναφερθεί σε ποσοστό 44,4% εμβοές, σε ποσοστό 31,1% αίσθημα πληρότητας ωτός και σε ποσοστό 20% υποακουσία, οι οποίες τελικά είχαν άμεση σχέση με την απώλεια ακοής στους ασθενείς αυτούς. (37)

Σύμφωνα με τον Karatas και τους συνεργάτες του το 2007, ένα ποσοστό 21,42% των ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισαν νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, που αντιπροσωπεύει έξι από τους 28 ασθενείς με ΣΕΛ που συμπεριέλαβε η μελέτη. Στους τρεις ασθενείς η NAB είχε ετερόπλευρο χαρακτήρα και στους τρεις αμφοτερόπλευρο. Η αξιολόγησή έγινε με ακοομετρία καθαρών τόνων σε συχνότητες 250-6.000Hz, ενώ ως συμπτώματα οι 9/28 ασθενείς ανέφεραν εμβοές (32%) και δύο ασθενείς ανέφεραν βαρηκοΐα (7%). (38)

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι και μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης του 2023, η οποία μελέτησε τον επιπολασμό της βαρηκοΐας και των διαφόρων τύπων της σε ασθενείς με ΣΕΛ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ένα ποσοστό 29% των ασθενών με ΣΕΛ είχε βαρηκοΐα, εκ των οποίων το 21,1% αντιστοιχούσε σε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (οκτώ ασθενείς), το 2,6%

σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας (ένας ασθενής) και το 5,3% σε μικτού τύπου βαρηκοΐα (δύο ασθενείς). Στο μεγαλύτερο ποσοστό (21,2%) η βαρηκοΐα ήταν μικρού προς μετρίου βαθμού, και έπειτα ακολουθούσε μετρίου βαθμού βαρηκοΐα (5,3%) και σοβαρού βαθμού έως πρακτική κώφωση (2,6%). Τέλος, στις περισσότερες περιπτώσεις, η βαρηκοΐα ήταν ετερόπλευρη. (39)

Σύμφωνα με τη μελέτη του Lasso de la Vega και των συνεργατών του, η χρήση των υπερυψηλών συχνοτήτων στην ακοομετρία προτείνεται για την καλύτερη διάγνωση της βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ. Πρόκειται για μία ακόμη συγχρονική μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 55 άτομα με ΣΕΛ στην ομάδα ασθενών και 71 υγιή άτομα στην ομάδα ελέγχου. Με τη χρήση ακοογράμματος συμβατικών συχνοτήτων (έως και 8kHz), έγινε διάγνωση βαρηκοΐας στο 30,9% των ασθενών με ΣΕΛ, που ήταν σε όλες τις περιπτώσεις νευροαισθητηριακού τύπου και με αυξημένους ουδούς ακοής στις 1.500, 2.000, 3.000 και 8.000Hz συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (στατιστικά σημαντική διαφορά $p < 0,05$). Αντίθετα, με την προσθήκη των υπερυψηλών συχνοτήτων (9-18kHz), το ποσοστό διάγνωσης NAB ανήλθε στο 70% των ασθενών. Συμπερασματικά, η πιθανότητα διάγνωσης της βαρηκοΐας με τη χρήση EHFA είναι κατά 33,6 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τη συμβατική PTA (OR:29 [95% CI:4.8–1184.43]). (40)

Όσον αφορά την έκλυση ωτοακουστικών εκπομπών, τόσο αυτόματων (TEOAEs) όσο και προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAEs) σε ασθενείς με ΣΕΛ, αυτή μελετήθηκε σε έρευνα ασθενών –μαρτύρων το 2010, η οποία κατέληξε ότι οι TEOAEs είναι παθολογικές και με χαμηλότερη ένταση στα 2.000 και 3.000Hz σε ασθενείς με ΣΕΛ, ενώ οι DPOAEs μόνο στα 750Hz (με στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό). Στο τονικό ακοόγραμμα (έως 12.000Hz) οι πάσχοντες ασθενείς έδωσαν αυξημένους ουδούς ακοής στα 250- 2.000Hz και στα 10kHz, 12kHz, οπότε η βαρηκοΐα στο ΣΕΛ βρέθηκε να είναι κυρίως νευροαισθητηριακού τύπου, στις χαμηλές συχνότητες. (41)

Σε μελέτη Ελλήνων ερευνητών το 2019, μελετήθηκε ο επιπολασμός της βαρηκοΐας σε 133 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Από αυτούς, οι 41 έπασχαν από ΣΕΛ και το ποσοστό βαρηκοΐας υπολογίστηκε στο 31,71% αυτών, που αντιπροσωπεύει 13 ασθενείς. Οι έξι ασθενείς εμφάνισαν μικρού βαθμού NAB ετερόπλευρα και οι επτά ασθενείς μικρού έως μετρίου βαθμού NAB αμφοτερόπλευρα. (42)

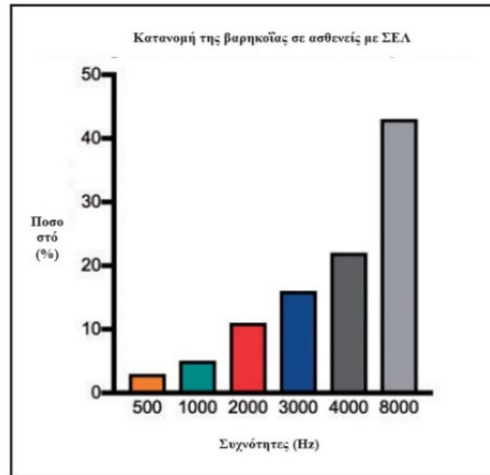
Τέλος, σε μία ακόμη μικρή συγχρονική μελέτη (20 ασθενείς, 20 μάρτυρες) ο επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ ήταν 65%. Στο 10% των περιπτώσεων η NAB ήταν αμφοτερόπλευρη και συμμετρική, στο 40% αμφοτερόπλευρη και ασύμμετρη και στο 15% ήταν ετερόπλευρη. Στο 84,6% αφορούσε τις υψηλές συχνότητες και στο 15,4% τις χαμηλές. Οι συχνότητες με τους περισσότερο επηρεασμένους ουδούς ήταν οι: 250Hz, 8.000Hz και

12.000Hz. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι τέσσερις ασθενείς που είχαν αναφέρει αρχικά εμβοές ως υποκειμενικό ενόγλημα, εμφάνισαν τελικά αυξημένους ουδούς ακοής στις υψηλές συχνότητες.(43)

3.4. Αποτελέσματα Συστηματικών Ανασκοπήσεων και Μετα-αναλύσεων (Systematic Reviews and Meta-analyses)- Επίπεδο Τεκμηρίωσης I

Πολύ σημαντικά ιατρικά αποτελέσματα εξάγονται από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις. Η μετα-ανάλυση των Di Stadio και Ralli το 2017, στηρίχθηκε σε συνολικά 49 άρθρα στη βιβλιογραφία (έτη 1995-2013) και μελετά τόσο τις ακουστικές διαταραχές που εμφανίζονται στο ΣΕΛ, όσο και τη συσχέτισή τους με την παθοφυσιολογία, την κλινική εικόνα και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από τη μελέτη κροταφικού οστού. Συμπεριλαμβάνει τόσο τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης (Maciaszsyk και συν., Roverano και συν.), όσο και τα αποτελέσματα των δύο αναφορών περιστατικών (Khalidi και συν., Chawki και συν.), που αναλύθηκαν παραπάνω. Επιπλέον, συνοψίζει τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών (οι οποίες δεν έχουν συμπεριληφθεί στην παρούσα εργασία λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού) που περιγράφουν τη βαρηκοΐα που εμφανίζεται στο ΣΕΛ ως αμφοτερόπλευρη και αργά προοδευτική (Sperling και συν., 1998) και αναφέρουν ότι οι ουδοί ακοής που σημειώνονται στο ακούγραμμα ασθενών με ΣΕΛ μιμούνται το πρότυπο της πρεσβυακουσίας (Andonopoulos και συν., 1995). (44), (45)

Μέσα στο άρθρο, απεικονίζονται με τη μορφή διαγράμματος τα ποσοστά εμφάνισης βαρηκοΐας στις διάφορες συχνότητες (500-8.000Hz) σε ασθενείς με ΣΕΛ, όπως αυτά προκύπτουν από τις μελέτες που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση. Γίνεται έτσι αντιληπτό ότι ο ΣΕΛ προκαλεί βαρηκοΐα που αφορά περισσότερο τις υψηλές και κατόπιν τις μεσαίες και χαμηλές συχνότητες. (15)



Εικόνα 3: Ποσοστά εμφάνισης βαρηκοΐας στις διάφορες συχνότητες σε ασθενείς με ΣΕΛ (DiStadio and Ralli, 2017) (46)

Τέλος, σε τρεις από τις μελέτες που αναλύθηκαν, οι ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρουν ως σύμπτωμα εμβοές, οι οποίες αποδίδονται κυρίως στη συνυπάρχουσα βαρηκοΐα.

Μία πρόσφατη και ενδιαφέρουσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποτελεί και η μελέτη του Li και των συνεργατών του για τη “Νευροαισθητήριο Βαρηκοΐα στις αυτοάνοσες παθήσεις”, καθώς οι μηχανισμοί με τους οποίους τα αυτοάνοσα νοσήματα επηρεάζουν την ακοή παραμένουν υπό διερεύνηση. Η αναζήτηση στη βιβλιογραφία τα έτη 2011-2021, ανέδειξε 18 άρθρα εκ των οποίων τα επτά αναφέρονται στο ΣΕΛ. Καθεμία από τις επτά αυτές μελέτες συμπεριέλαβε από 20 έως 7.168 άτομα με ΣΕΛ και όλες αποτελούν μελέτες παρατήρησης. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης εμφανίζονται στην παρακάτω εικόνα. Συμπερασματικά, ο επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ υπολογίστηκε στο 21,6% [95% CI: 3,80 - 38,71] που είναι στατιστικά σημαντικός. (47)

Study	Log Odds-Ratio with 95% CI	Weight (%)
Polanski et al,2020	23.20 [5.22, 350.00]	14.29
Jeong et al,2019	1.74 [0.80, 4.63]	14.31
Lasso de la Vega,2017	70.00 [6.75, 465.22]	14.31
Abbasi et al,2013	11.11 [5.12, 16.24]	14.31
Gad et al,2013	25.00 [0.80, 114.24]	14.21
Lin et a,2013	0.60 [0.20, 0.54]	14.26
Maciaszczyk et al,2017	17.10 [2.45, 37.86]	14.30
Overall	21.26 [3.80, 38.71]	

Εικόνα 4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης. Ο επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ υπολογίστηκε 21,6 [3,80 , 38,71]% που είναι στατιστικά σημαντικός. (Li και συν., 2023) (47)

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του Yuen και των συνεργατών του το 2021, συμπεριέλαβε 17 μελέτες (συνολικά 635 ασθενείς με ΣΕΛ), εκ των οποίων οι 14 χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του επιπολασμού της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό και οι εννέα χρησιμοποιήθηκαν για στατιστική σύγκριση των ουδών αέρινης και οστέινης αγωγής στις δύο ομάδες. Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της βαρηκοΐας ήταν 27% σε ασθενείς με ΣΕΛ, και η ομάδα των ασθενών είχε μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει βαρηκοΐα σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών, ίση με OR: 14,6 [95% C.I: 8,5 – 25,0]. Οι συγγραφείς αναφέρουν στα αποτελέσματα του ακοολογικού ελέγχου ασθενών με ΣΕΛ, αυξημένους ουδούς αέρινης αγωγής στις χαμηλές συχνότητες (125, 250Hz) και αυξημένους ουδούς οστέινης αγωγής σε όλες τις συχνότητες εκτός των 3.000 και 6.000Hz. Οι διαφορές αυτές είναι φυσικά συγκριτικά με την ομάδα του υγιούς πληθυσμού και αφορούν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές. (48)

Τέλος, μία ακόμη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2021, έχει ως αντικείμενο μελέτης τη συσχέτιση του ΣΕΛ με τα διάφορα είδη βαρηκοΐας. Συγκεκριμένα, στη μελέτη του Paraschou και των συνεργατών του, εντάχθηκαν εννέα μελέτες παρατήρησης με αντικείμενο διερεύνησης τη συχνότητα εμφάνισης βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που εκθέτουν, οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐας (OR: 2.31 [95% CI: 1.48–3.60]), ενώ δεν εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση βαρηκοΐας τύπου αγωγιμότητας (OR: 1.30 [95% CI: 0,23–7.45]). Τέλος, όσον αφορά τη μικτού τύπου βαρηκοΐα, δεν υπήρξαν επαρκή στοιχεία από τις προαναφερθείσες μελέτες με αποτέλεσμα να μην εξαχθούν στατιστικά αποτελέσματα. (49)

3.5. Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα

<i>Μελέτη</i>	<i>Αποτελέσματα</i>
Khalidi και συν. (2008)	Αιφνίδια πρακτική κώφωση δεξιά και μεγάλου βαθμού NAB (PTA: 62,5dB, 16% ποσοστό αναγνώρισης λέξεων στην ομιλητική αριστερά, 5 μήνες μετά
Chawki και συν. (2016)	Αιφνίδια NAB μετρίου βαθμού άμφω, ταυτόχρονα με εμφάνιση άλλων κλινικών συμπτωμάτων ΣΕΛ. Πλήρης αποκατάσταση δεξιά, μερική αριστερά

Πίνακας 3: Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα μελετών

<i>Μελέτη</i>	<i>Αποτελέσματα</i>
Batuceas και συν. (2013)	19% NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ, κυρίως στις υψηλές συχνότητες Περιπτώσεις ασυμπτωματικής βαρηκοΐας
Chen και συν. (2022)	27,47% ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισε βαρηκοΐα, το 80% NAB, στο 72% αμφοτερόπλευρη και συμμετρική Χειρότεροι ουδοί ακοής σε HF (11.200, 14.000 και 16.000Hz) σε ασθενείς με φυσιολογικό PTA
Polanski και συν. (2020)	23,2% εμφάνιση NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά σε όσους έχουν λάβει ανθελονοσιακά φάρμακα
Abbasi και συν. (2013)	26,7% των ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισε NAB, RR: 3.7 [95% CI: 2.3-4.9] συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό SDS, SRT χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές Χωρίς συσχέτιση νόσου με αναφερόμενα συμπτώματα (εμβοές, ωτόρροια, αίσθημα πληρότητας)
Maciaszczyk και συν. (2011)	28,6% των ασθενών εμφάνισε NAB, που ήταν κυρίως αμφοτερόπλευρη, συμμετρική και υψηλών συχνοτήτων Μεγαλύτεροι ουδοί συγκριτικά με τους υγιείς σε όλες τις συχνότητες, εκτός των 500, 2.000, 4.000Hz Μεγαλύτερη καθυστέρηση κυμάτων III, V και διαστήματος I-V (ABR)
Roverano και συν. (2006)	70% ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισε βαρηκοΐα, το 66% νευροαισθητήριο τύπου και συμμετρική αμφοτερόπλευρα, που κυρίως αφορούσε τις υψηλές συχνότητες
Gomides και συν. (2007)	15,6% NAB σε πάσχοντες με ΣΕΛ, που κυρίως ήταν μικρού βαθμού και ετερόπλευρη
Karatas και συν. (2007)	6/28 ασθενείς εμφάνισαν NAB (21,42%), στο 50% των περιπτώσεων ήταν ετερόπλευρη, στο 50% αμφοτερόπλευρη Το 32% είχε αναφέρει εμβοές, το 7% είχε αναφέρει πτώση ακοής
Cheema και συν. (2023)	29% ασθενών με ΣΕΛ είχαν βαρηκοΐα, το μεγαλύτερο ποσοστό εκ των οποίων ήταν νευροαισθητηριακού τύπου (21,1%) και μικρού προς μετρίου βαθμού (21,1%). Στο 63,7% ετερόπλευρη εμφάνιση.

Πίνακας 3: Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα μελετών (συνέχεια)

<i>Μελέτη</i>	<i>Αποτελέσματα</i>
Lasso de la Vega και συν. (2016)	33,6 περισσότερες πιθανότητες διάγνωσης της NAB με EHFA συγκριτικά με PTA. Τα ποσοστά NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ ήταν 30,9% και 70% αντίστοιχα.
Karabulut και συν. (2010)	Παθολογικές, με χαμηλότερη ένταση DPOAEs στα 750Hz και TEOAs στα 2,3kHz σε ασθενείς με ΣΕΛ NAB που επηρεάζει κυρίως τις χαμηλές συχνότητες
Tsivres και συν. (2019)	31,7% NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ, κυρίως μικρού και μετρίου βαθμού.
Mokbel και συν. (2014)	65% ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισαν NAB, 10% αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, 40% αμφοτερόπλευρη, μη συμμετρική, 15% ετερόπλευρη 15,4% αυτών στις χαμηλές συχνότητες, 84,6% στις υψηλές 4 ασθενείς που είχαν αναφέρει εμβοές είχαν NAB στις υψηλές συχνότητες Πιο ανεβασμένοι ουδοί στις 250, 8.000, 12.000 Hz
Di Stadio, Ralli. (2017)	Νευροαισθητήριοι βαρηκοΐα, με αμφοτερόπλευρο χαρακτήρα που επηρεάζει κυρίως τις υψηλές συχνότητες (65%), έπειτα τις μεσαίες (32%) και χαμηλές (3%)
Li και συν. (2023)	Ο επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι 21,26% [95% CI: 3,80 - 38,71].
Yuen και συν. (2020)	Συγκεντρωτικός επιπολασμός βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ: 27%, OR: 14,6 [95% C.I: 8,5 - 25,0] (ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με υγιείς) Ανεβασμένοι ουδοί αέρινης αγωγής στις συχνότητες 125, 250Hz και οστέινης αγωγής σε όλες, εκτός 3.000 και 6.000Hz
Paraschou και συν. (2021)	Αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ: OR: 2.31 [95% CI: 1.48–3.60], όχι όμως βαρηκοΐας αγωγιμότητας

Πίνακας 3: Πίνακας με συγκεντρωτικά αποτελέσματα μελετών (συνέχεια)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΣΕΛ αποτελεί ένα χρόνια, αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να προσβάλει πολλαπλά όργανα και συστήματα. Στην παθογένεσή του, κυρίαρχο ρόλο φαίνεται να κατέχουν η υπερέκκριση κυτταροκινών, και κυρίως ιντερφερόνης τύπου I (IFN-I) και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των νουκλεϊκών οξέων και των συνδεδεμένων με αυτά πρωτεϊνών. (1), (5) Επιπλέον, οι αιτιολογικοί και εκλυτικοί παράγοντες της νόσου διαχωρίζονται σε γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς. Η μελέτη των παθογενετικών μηχανισμών του ΣΕΛ αποτελεί αντικείμενο έρευνας με μεγάλο ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες. Κι αυτό συμβαίνει γιατί ο ΣΕΛ αποτελεί ιδιαίτερα περίπλοκη πάθηση που εμπλέκει σχεδόν όλα τα κύτταρα και μονοπάτια του ανοσιακού συστήματος και η αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας θα οδηγήσει στην καλύτερη διαχείριση της νόσου και την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

Η εμπλοκή του έσω ωτός στην πάθηση έχει επιβεβαιωθεί από πολλαπλές μελέτες, ωστόσο παραμένουν ακόμη άγνωστοι οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΕΛ επηρεάζει την αιθουσοκοχλιακή λειτουργία. Οι επικρατέστερες θεωρίες που έχουν διατυπωθεί περιλαμβάνουν την εναπόθεση αυτοαντισωμάτων στην αγγειώδη ταινία και τον ενδολεμφικό σάκο, την προκαλούμενη από κυτταροκίνες βλάβη των τριχωτών κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων τα οποία ανευρίσκονται στο έσω ους. (13), (16) Η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα αποτελεί το πιο συχνό ωτολογικό σύμπτωμα που έχει βρεθεί σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΣΕΛ, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 6-70%. (16) Άλλα συχνά ωτολογικά συμπτώματα τα οποία εκδηλώνουν οι πάσχοντες από ΣΕΛ είναι η αφνίδια νευροαισθητήριος βαρηκοΐα, οι εμβοές και το αίσθημα πληρότητας ωτός. (35) Αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης ήταν να μελετηθεί η βιβλιογραφία όσον αφορά τη συχνότητα με την οποία εμφανίζονται οι ακουστικές διαταραχές σε ασθενείς με ΣΕΛ, και κυρίως να διερευνηθεί εάν υπάρχουν συγκεκριμένα πρότυπα με τα οποία εμφανίζονται στους πάσχοντες συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό.

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, εντάχθηκαν συνολικά 12 μελέτες παρατήρησης. Σε όλες αυτές τις μελέτες, ο επιπολασμός της βαρηκοΐας είναι μεγαλύτερος στις ομάδες ασθενών με ΣΕΛ συγκριτικά με τις ομάδες υγιούς πληθυσμού, με ποσοστά που κυμαίνονται από 15,6% στη μελέτη του Gomides και των συνεργατών του (17) έως 70% στη μελέτη του Roverano και των συνεργατών του (18). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν και οι πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση του Yuen και των συνεργατών του το 2021, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι 27% και οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν

βαρηκοΐα συγκριτικά με τους υγιείς με OR: 14,6 [95% CI: 8,5 – 25,0]. (19) Ο αντίστοιχος λόγος πιθανοτήτων για ανάπτυξη νευροαισθητήριου βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι OR: 2,31 [95% CI: 1,48 – 3,60] στη μελέτη του Paraschou και των συνεργατών του το 2021. (49) Τέλος, η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που διερευνά την εμφάνιση νευροαισθητήριου βαρηκοΐας στα αυτοάνοσα νοσήματα, δημοσιεύτηκε το 2023 από τον Li και τους συνεργάτες του. Σύμφωνα με αυτή, ο επιπολασμός της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι 21,26% και ο αντίστοιχος λόγος πιθανοτήτων είναι OR: 12,11 [7,4 – 24,12] ($p < .001$) (47)

Έχει λοιπόν αποδειχτεί ο αυξημένος επιπολασμός βαρηκοΐας σε ασθενείς με ΣΕΛ, ωστόσο παραμένει το ερώτημα, εάν η βαρηκοΐα αυτή ακολουθεί κάποιο πρότυπο. Είναι νευροαισθητηριακού τύπου, τύπου αγωγιμότητας ή μικτή; Εμφανίζεται ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα και ποιες συχνότητες επηρεάζονται συχνότερα;

Αρχικά, όσον αφορά τον τύπο της βαρηκοΐας που εκδηλώνουν οι ασθενείς με ΣΕΛ, αυτή μελετήθηκε στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του Paraschou και των συνεργατών του και επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα συγκριτικά με υγιή άτομα με λόγο πιθανοτήτων OR: 2,31 [95%CI: 1,48 – 3,60], ενώ δεν έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν βαρηκοΐα αγωγιμότητας OR: 1,3 [95%CI: 0,23 – 7,45]. Για τη μικτού τύπου βαρηκοΐα, δεν υπολογίστηκε ο αντίστοιχος λόγος πιθανοτήτων λόγω ελάχιστων αναφορών στη βιβλιογραφία. (20) Αυτοί οι λόγοι πιθανοτήτων συνάδουν και ισχυροποιούν τα αποτελέσματα σημαντικών μελετών παρατήρησης, όπως του Chen και των συνεργατών του οι οποίοι κατέληξαν στο ότι το 80% της βαρηκοΐας που εκδηλώνεται σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι νευροαισθητηριακού τύπου, αλλά και του Roverano και των συνεργατών του το 2006, στη μελέτη του οποίου 20/21 ασθενείς με βαρηκοΐα σε έδαφος ΣΕΛ, εμφάνισαν νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα. Σε καθεμία από τις δύο αυτές μελέτες, μόνο ένας ασθενής εμφάνισε βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας. (13), (18) Τέλος, και στη συγχρονική μελέτη του Cheema και των συνεργατών του το 2023 επισημαίνεται ότι μόνο μία από τις 11 περιπτώσεις βαρηκοΐας στην ομάδα πασχόντων αφορά σε βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας. (21) Να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές και στη βιβλιογραφία, δεν περιγράφεται παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο ο ΣΕΛ να προκαλεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας και ο οποίος να εξηγεί την ύπαρξη των λίγων αυτών περιστατικών βαρηκοΐας τύπου αγωγιμότητας σε έδαφος ΣΕΛ. Αντίθετα, ασθενείς που κατά την αρχική κλινική αξιολόγηση εμφάνισαν εικόνα μέσης ωτίτιδας, έχουν αποκλειστεί από την ομάδα των πασχόντων από ΣΕΛ, όπως τονίζεται στη μεθοδολογία. (18)

Η ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει μελετηθεί στις περισσότερες από τις 19 μελέτες. Συγκεκριμένα, στις δύο αναφορές περιστατικών των

ομάδων των Chawki και Khalidi, η εντόπιση της NAB είναι αμφοτερόπλευρη και μάλιστα με αφινίδια έναρξη. (22), (23) Επιπλέον, στατιστικά δεδομένα για την εντόπιση της νευροαισθητήριου βαρηκοΐας δημοσιεύονται για δέκα μελέτες παρατήρησης. Στη μελέτη του Chen και των συνεργατών του το 2022, το ποσοστό της αμφοτερόπλευρης εντόπισης είναι 92% και στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή είναι συμμετρική. (13) Επίσης, οι 20/21 ασθενείς στην μελέτη του Roverano και των συνεργατών του το 2006 παρουσίασαν αμφοτερόπλευρη και συμμετρική NAB. (18) Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν οι περισσότερες μελέτες, ενώ στη μελέτη του Karatas και των συνεργατών του το 50% των ασθενών εμφάνισε βαρηκοΐα ετερόπλευρα και το 50% αμφοτερόπλευρα. (24) Τέλος, μόνο τα αποτελέσματα δύο ερευνών υποστηρίζουν την ετερόπλευρη εντόπιση της NAB, σε 4/7 και 7/11 ασθενείς αντίστοιχα. (17), (21)

Η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα σε έδαφος ΣΕΛ φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τις υψηλές συχνότητες σύμφωνα με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών, και πιο συγκεκριμένα των Abbasí και συν., Batusceas και συν., Roverano και συν., Karatas και συν., Mokbel και συν. (14), (25), (18), (24), (26) Σε μετα-ανάλυση του 2017 που συμπεριέλαβε 49 άρθρα της βιβλιογραφίας, το 65% των ασθενών με ΣΕΛ εμφάνισε νευροαισθητήριο βαρηκοΐα στις συχνότητες 4-8kHz, το 32% στις μεσαίες συχνότητες και το 3% στις χαμηλές συχνότητες. (16) Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλούν η μελέτη ασθενών – μαρτύρων του Chen και των συνεργατών του και η συγχρονική μελέτη του Lasso de la Vega και των συνεργατών του, που χρησιμοποιούν στη διάγνωση της NAB ακοόγραμμα υπερυψηλών συχνοτήτων και ανευρίσκουν αυξημένους ουδούς στις υπερυψηλές συχνότητες σε ασθενείς με ΣΕΛ. (13), (27) Αντίθετα, ο Karabulut και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι η βαρηκοΐα στο συγκεκριμένο αυτοάνοσο νόσημα επηρεάζει τις χαμηλές συχνότητες, ενώ ο Tsvires και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι στο ΣΕΛ αυξάνονται οι ουδοί τόσο των χαμηλών, όσο και των υψηλών συχνοτήτων, με το ακοόγραμμα να μοιάζει με ανεστραμμένο U. (28), (29)

Τέλος, όσον αφορά τη σοβαρότητα της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ, οι περισσότερες μελέτες δεν εξάγουν στατιστικά στοιχεία για το βαθμό της βαρηκοΐας στις επηρεασμένες συχνότητες. Στις μελέτες που αξιολογούν και το βαθμό της βαρηκοΐας συμπεριλαμβάνεται η μελέτη του Cheema και συν., που αναφέρει ότι η NAB χαρακτηρίζεται κυρίως μικρού και μετρίου βαθμού, ενώ η μελέτη του Roverano και των συνεργατών του κάνει λόγο για απώλεια της τάξεως των 30-60dB σε τέσσερις ασθενείς που εμφάνισαν NAB στις συχνότητες 4-8 kHz, 15-20dB σε 12 ασθενείς που εμφάνισαν NAB στις συχνότητες μεταξύ 2-4kHz και 20dB σε τέσσερις ασθενείς που εμφάνισαν NAB σε όλες τις συχνότητες. (22), (18) Σε τρεις ακόμη μελέτες παρατήρησης, η βαρηκοΐα που εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς χαρακτηρίζεται μικρού και μετρίου βαθμού. (17), (21), (29)

Με βάση όλα τα παραπάνω αποτελέσματα, η βαρηκοΐα ασθενών με ΣΕΛ φαίνεται στις περισσότερες περιπτώσεις να ακολουθεί συγκεκριμένο πρότυπο και πιο συγκεκριμένα να είναι νευροαισθητηριακού τύπου, αμφοτερόπλευρη και να επηρεάζει κυρίως τις υψηλές και υπερυψηλές συχνότητες. Από τις περισσότερες μελέτες προκύπτει ότι η NAB αυτή είναι συνήθως μικρού και μετρίου βαθμού.

Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι ακόμη και όταν οι μελέτες που είχαν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία για το συγκεκριμένο αντικείμενο ήταν σαφώς λιγότερες, ομάδες ερευνητών, όπως ο Sperling και οι συνεργάτες του και ο Andonopoulos και οι συνεργάτες του είχαν περιγράψει τη βαρηκοΐα που εμφανίζεται στο ΣΕΛ ως μία αργά προοδευτική και αμφοτερόπλευρη NAB. (46), (44) Μάλιστα το πρότυπο αυτό είχε παρομοιαστεί με το πρότυπο της πρεσβυακουσίας, κάτι το οποίο υποστηρίζεται και σε σύγχρονες μελέτες που ερευνούν το ενδεχόμενο κάποιου τύπου “πρόωρης γήρανσης” του έσω ωτός σε ασθενείς με ΣΕΛ. (33)

Όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή, η αιφνίδιου τύπου NAB χαρακτηρίζεται από πτώση της ακοής ≥ 30 db σε 3 διαδοχικές συχνότητες, που συνέβη μέσα σε 72 ώρες. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, εντάχθηκαν στην τελική αξιολόγηση και μελέτες αναφοράς περιστατικών, στις οποίες αναφέρονται περιστατικά με αμφοτερόπλευρη αιφνίδια NAB σε νεαρές γυναίκες. Στο πρώτο περιστατικό, αρχικά εγκαθίσταται πρακτική κώφωση στο ένα αυτί ασθενούς με ΣΕΛ και μετά από πέντε μήνες, η ασθενής εμφανίζει ετερόπλευρα μεγάλο βαθμού NAB (PTA: 62,5 dB), η οποία παρουσίασε τελικά βελτίωση. (23) Αντίθετα, στο δεύτερο περιστατικό η αιφνίδια νευροαισθητήριος βαρηκοΐα είναι μετρίου προς μεγάλο βαθμού, εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα κατά την έναρξη της αυτοάνοσης νόσου και ταυτόχρονα με την πρώτη εμφάνιση χαρακτηριστικών κλινικών σημείων του ΣΕΛ. (22) Μέσα από μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι η αιφνίδια βαρηκοΐα αποτελεί μία λιγότερο συχνή εκδήλωση του ΣΕΛ, μπορεί να εκδηλωθεί ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, ωστόσο ο αριθμός των περιστατικών που παρουσιάζονται παραμένει μικρός. (22) Οι σύγχρονες μελέτες προτείνουν τη θεραπεία με κορτιζόνη (συστηματικά ή ενδοτυμπανικά) για την αντιμετώπιση της αιφνίδιας βαρηκοΐας σε έδαφος ΣΕΛ, παράλληλα με τη θεραπεία της νόσου, κάτι το οποίο ακολουθείται στις μεμονωμένες περιπτώσεις. (14), (15) Ωστόσο, ο αριθμός των περιστατικών στη βιβλιογραφία είναι μικρός και τα περιστατικά εμφανίζουν ετερογένεια, οπότε υπάρχει ανάγκη για μία πιο συστηματική μελέτη του θέματος για την εξαγωγή περισσότερων αποτελεσμάτων.

Άλλα δύο ωτολογικά συμπτώματα τα οποία αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας μελέτης και αναζητήθηκαν στις βάσεις δεδομένων ήταν οι εμβοές και η υπερακουσία. Δεν ανακτήθηκαν πολλές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς με ΣΕΛ να αναφέρουν ως σύμπτωμα

που τους απασχολεί τη μειωμένη ανοχή ή την αυξημένη ευαισθησία σε ήχους (υπερακουσία). Αντίθετα, οι εμβοές αποτέλεσαν συχνό σύμπτωμα που ανέφεραν οι πάσχοντες με ΣΕΛ κατά την αρχική τους αξιολόγηση και εκτιμήθηκαν σε πολλές από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, στα πλαίσια των ακουστικών διαταραχών που αναζητήθηκαν ως “auditory disorders” διαπιστώθηκε ότι ασθενείς ανέφεραν επίσης συμπτώματα όπως ωταλγία, ωτόρροια και αίσθημα πληρότητας ωτός. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη του Abbasi και των συνεργατών του το 2013, τέσσερις από τους ασθενείς στην ομάδα των πασχόντων ανέφεραν συμπτώματα ωτόρροιας (8,9%), τρεις ασθενείς εμβοές (6,7%) και ένας ασθενής αίσθημα πληρότητας. Στα αποτελέσματα, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν προέκυψε κάποια συσχέτιση της νόσου με τα ανωτέρω συμπτώματα και την πάθηση του ΣΕΛ. (14) Επίσης, και στη μελέτη ασθενών – μαρτύρων του Chen και των συνεργατών του, προέκυψε ότι οι ασθενείς που διαμαρτυρήθηκαν για εμβοές, είχαν επηρεασμένο PTA, ενώ στη μελέτη παρατήρησης του Gomides και των συνεργατών του, το 44,4% των ασθενών είχαν αναφέρει εμβοές και το 31,1% αίσθημα πληρότητας, τα οποία τελικά αποδόθηκαν στη NAB. (17) Η μετα-ανάλυση των DiStadio και Ralli καταλήγει ότι οι εμβοές είναι αρκετά συχνές στους ασθενείς με ΣΕΛ, σχετίζονται όμως με τη βαρηκοΐα την οποία αυτοί εμφανίζουν κάτι το οποίο απαντά και στο ερώτημα της παρούσας ανασκόπησης. (15)

Συμπερασματικά, η βαρηκοΐα φαίνεται να υπάρχει αρκετά συχνά στην κλινική εικόνα ασθενών με ΣΕΛ και μάλιστα να ακολουθεί το πρότυπο που περιγράφηκε παραπάνω (νευροαισθητήριο, αμφοτερόπλευρη, στις υψηλές συχνότητες), ενώ οι εμβοές και τα υπόλοιπα ωτολογικά συμπτώματα (αίσθημα πληρότητας, ωταλγία) φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τη NAB. Αντίθετα, λιγότερο συχνά σε έδαφος ΣΕΛ περιγράφεται αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη αιφνίδια πτώση ακοής.

Οι αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης και τα αυξημένα ποσοστά επιπολασμού της NAB στους ασθενείς με ΣΕΛ καθιστούν σημαντική τη διάγνωσή της στους ασθενείς αυτούς. Στη βιβλιογραφία προτείνεται ο ακοολογικός έλεγχος των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΣΕΛ, τόσο για την έγκαιρη διάγνωση του τύπου και του βαθμού της βαρηκοΐας, όσο και για τον αποκλεισμό (ή την ευχερέστερη διάγνωση) ενός επεισοδίου αιφνίδιας NAB στο μέλλον. Επιπλέον, σε μελέτη του 2016, το ποσοστό της NAB που διαγνώσθηκε σε πάσχοντες με ΣΕΛ με τη βοήθεια ενός συμβατικού ακοογράμματος ήταν 30,9%, ενώ το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 70% όταν η εξέταση συμπεριέλαβε και ακοομετρία υπερυψηλών συχνοτήτων. Υπολογίζεται έτσι ότι η πιθανότητα διάγνωσης της NAB με τη χρήση EHFA είναι 33,6 φορές μεγαλύτερη από τη χρήση συμβατικής ακοομετρίας (OR: 29 [95%CI: 4.8 – 1184.43]). (40) Σύσταση για χρήση των υπερυψηλών συχνοτήτων κάνει και ο Chen και οι συνεργάτες του, οι οποίοι κατέληξαν ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ και φυσιολογικό PTA, εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ουδούς ακοής συγκριτικά με τις υγιείς ομάδες στα 11.200, 14.000

και 16.000Hz (μετά τον έλεγχο με EHFA). (28) Τέλος, στη μελέτη του Roverano και των συνεργατών του, οι 21/30 ασθενείς που εμφάνισαν NAB στις υψηλές συχνότητες δεν ανέφεραν αρχικά συμπτώματα έκπτωσης ακοής. (18) Από τα παραπάνω προκύπτει ότι στο ΣΕΛ, νευροαισθητήριοι βαρηκοΐα μπορεί να διαγνωσθεί τελικά σε ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν φυσιολογικούς ουδούς στο συμβατικό ακούγραμμα. Επομένως, όπως προτείνουν οι προαναφερθείσες μελέτες, όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ πρέπει να ελέγχονται ακοολογικά, μάλιστα και με ακοομετρία υπερυψηλών συχνοτήτων. Η εφαρμογή ακοομετρίας υπερυψηλών συχνοτήτων δεν αυξάνει σημαντικά το χρόνο εξέτασης του ασθενή και θα μπορούσε να εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΣΕΛ, παρότι η κλινική σημασία της ανεύρεσης των ουδών ακοής στις συχνότητες αυτές είναι περιορισμένη. Ενδεχομένως, θα μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη και πιο στοχευμένη θεραπεία των εμβοών σε ασθενείς που λαμβάνουν TRT θεραπεία, με βάση τις συχνότητες στις οποίες έχουν ανευρεθεί επηρεασμένοι ουδοί. Η ανεύρεση ωστόσο πτώσης της ακοής στις υπερυψηλές συχνότητες μπορεί να αποκαλύψει μία αρχόμενη βαρηκοΐα και να βοηθήσει στην καλύτερη παρακολούθηση της ακοής κατά την πορεία της νόσου, και αυτή είναι ίσως η μεγαλύτερη αξία της χρήσης EHFA.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΕΛ επηρεάζει το έσω ους αποτελούν αντικείμενο υπό διερεύνηση. Η αποσαφήνισή τους θα βοηθούσε στην κατανόηση του ποιες υποομάδες ασθενών με ΣΕΛ θα αναπτύξουν βαρηκοΐα και γιατί, καθώς και στην ανάπτυξη νέων θεραπειών. Μέχρι στιγμής, δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία κάποια συσχέτιση ανάμεσα στη δραστηριότητα ή την περίοδο εξάρσεων της νόσου και την εμφάνιση της βαρηκοΐας. (18), (17), (29) Επιπλέον, επειδή τα ανθελονοσιακά φάρμακα (χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΣΕΛ θεωρούνται ωτοτοξικά, υπάρχουν ομάδες που μελετούν τον επιπολασμό της NAB σε ασθενείς που λαμβάνουν ή όχι αυτά τα φάρμακα. Στη μελέτη του Polanski και των συνεργατών του που επικεντρώθηκε σε αυτό το κομμάτι, δεν προέκυψε αυξημένος επιπολασμός NAB σε ασθενείς, των οποίων η θεραπεία συμπεριλαμβάνει ανθελονοσιακά φάρμακα. (30)

Τα ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι επομένως πολλά και οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης είναι τύπου ασθενών – μαρτύρων και συγχρονικές, με όχι πολύ μεγάλο αριθμό ατόμων. Με τη βοήθεια των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, φαίνεται να προκύπτουν κάποια πρότυπα με τα οποία οι ακουστικές διαταραχές εμφανίζονται στο ΣΕΛ. Αντιθέτως, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η βαρηκοΐα σε έδαφος ΣΕΛ, η βέλτιστη θεραπεία του ΣΕΛ που θα προστατεύει το έσω ους από περαιτέρω βλάβη και η συσχέτιση της NAB με τη διάρκεια ή τη δραστηριότητα της νόσου αποτελούν αντικείμενο μελέτης, η οποία πρέπει να συνεχιστεί και έχει πολλά να προσφέρει.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ένας σημαντικός περιορισμός προκύπτει από το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες που ανακτήθηκαν στη βιβλιογραφία είναι μελέτες παρατήρησης, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων στις ομάδες ασθενών και τις ομάδες ελέγχου. Επίσης, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά το ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε και τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση. Ακόμη και οι διαγνωστικές μέθοδοι εξέτασης της ακοής που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων διαφέρουν αρκετά από μελέτη σε μελέτη (χρήση συμβατικού ακοογράμματος, έλεγχος υπερυψηλών συχνοτήτων, αξιολόγηση μόνο αέρινης οδού, ομιλητική ακοομετρία κλπ.). Ως κριτήριο ένταξης των άρθρων στην ανασκόπηση αποτέλεσε η δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα και η ελεύθερη πρόσβαση στο περιεχόμενο του άρθρου, οπότε ενδεχομένως να έχουν διαφύγει επιστημονικά δεδομένα που αφορούν στο θέμα της παρούσας ανασκόπησης. Επομένως πρέπει να γίνεται προσεκτική και κριτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων και όλοι οι ανωτέρω περιορισμοί να λαμβάνονται υπόψιν.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος αποτελεί μία άκρως ενδιαφέρουσα αυτοάνοση και συστηματική πάθηση, η οποία μπορεί να προσβάλλει διάφορα όργανα και συστήματα, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται με πολύμορφο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση μελέτησε τη συσχέτιση του ΣΕΛ με τη λειτουργία του έσω ωτός και πιο συγκεκριμένα έθεσε σαν ερευνητικό ερώτημα το εάν οι διάφορες ακουστικές διαταραχές (βαρηκοΐα, αιφνίδια βαρηκοΐα, εμβοές, αίσθημα πληρότητας) ακολουθούν συγκεκριμένο πρότυπο, με το οποίο εκδηλώνονται σε ασθενείς με ΣΕΛ. Αρχικά, φαίνεται ότι η βαρηκοΐα στο ΣΕΛ αποτελεί το συχνότερο ωτολογικό σύμπτωμα, εκδηλώνεται κυρίως αμφοτερόπλευρα, είναι νευροαισθητηριακού τύπου και επηρεάζει αρχικά τις υψηλές συχνότητες και έπειτα τις μεσαίες και χαμηλές. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η NAB είναι μικρού με μετρίου βαθμού, και ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της σε ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνεται από 6-70%. Στη βιβλιογραφία επίσης αναφέρονται περιστατικά αιφνίδιας και ασυμπτωματικής βαρηκοΐας σε έδαφος ΣΕΛ. Συμπτώματα όπως οι εμβοές και το αίσθημα πληρότητας είναι λιγότερο συχνά και έχουν άμεση συσχέτιση με τη NAB, η οποία συνυπάρχει στους ασθενείς αυτούς.

Κρίνεται επομένως σημαντικό, σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ να γίνεται ένας αρχικός, πλήρης ακοολογικός έλεγχος που να μην περιλαμβάνει μόνο ακοόγραμμα συμβατικών συχνοτήτων, αλλά και υπερυψηλών, καθώς σε πολλές περιπτώσεις οι υπερυψηλές συχνότητες είναι αυτές που πρώτες επηρεάζονται. Η χρήση υπερυψηλών συχνοτήτων αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης NAB σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό PTA, στους οποίους έχουν επηρεαστεί οι ουδοί των συχνοτήτων >8kHz. Ο ακοολογικός αυτός έλεγχος θα αποτελεί επίσης έλεγχο αναφοράς, ώστε να παρακολουθείται η εξέλιξη της βαρηκοΐας στους ασθενείς με ΣΕΛ και να μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλειστεί ένα πιθανό αιφνίδιο επεισόδιο NAB.

Η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών παθογένεσης του ΣΕΛ και του παθοφυσιολογικού μηχανισμού με τον οποίο ο ΣΕΛ επηρεάζει το έσω ους αποτελεί αντικείμενο μελέτης και θα μπορούσε να συμβάλει στην καλύτερη αντιμετώπιση της NAB σε ασθενείς με ΣΕΛ. Μέχρι στιγμής, η χορήγηση σχημάτων κορτιζόνης αποτελεί τη βασική θεραπεία τόσο της προοδευτικής όσο και της αιφνίδιας NAB σε έδαφος ΣΕΛ. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα για την παθογένεση της πάθησης θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων σχημάτων θεραπειών, ενισχυμένα για ασθενείς που εμφανίζουν μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα και για την προστασία του ωτός από μεγαλύτερη βλάβη. Τέλος, η συσχέτιση της δραστηριότητας της νόσου με την εξέλιξη της NAB και η χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων στη θεραπεία της (όπως τα ανθελονοσιακά) χρήζουν μεγαλύτερων και συστηματικότερων ερευνών, για την εξαγωγή ασφαλέστερων αποτελεσμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Crow M. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023 Feb: p. 999-1014.
2. Lin H , Sui W , Tan Q , Chen J , Zhang Y , Ou M , et al. Integrated analyses of a major histocompatibility complex, methylation and transcribed ultra-conserved regions in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016: p. 139-148.
3. Γαρυφαλλος Α. Αυτοάνοσα Νοσήματα. In Μπούρα Π , Γαρυφαλλος Α , Δανηλίδης Μ , Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη Ε , Κυριαζής Γ , Ορφανού-Κουμερκερίδου Ε , et al. Κλινική Ανοσολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2011. p. 182-188.
4. Caielli S , Wan Z , Pascual V. Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis: Interferon and Beyond. *Annual Review of Immunology*. 2023 Feb: p. 533-560.
5. Γαρυφαλλος Α. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος. In Α.Π.Θ. ΤΠΠΣ. Εσωτερική Παθολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2012. p. 858-864.
6. ASHA. Type, Degree, and Configuration of Hearing Loss. *Audiology Information Series*. ; 2023.
7. Αθανασιάδης-Σισμάνης Α. Εμβοές: Κλινική Εκτίμηση και Αντιμετώπιση. In Αθανασιάδης-Σισμάνης Α. Ωτορινολαρυγγολογία: Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου; 2011. p. 355-366.
8. Chandrasekhar S , et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2019: p. S1-S45.
9. World Health Organization. *World Report on Hearing*. , WHO; 2021.
10. Κορρές Σ , Μπαλατσούρας Δ. Ωτοακουστικές Εκπομπές. In Αθανασιάδης-Σισμάνης Α. Ωτορινολαρυγγολογία: Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου; 2011. p. 93-99.
11. Ξενέλης Ι. Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά. In Αθανασιάδης-Σισμάνης Α. Ωτορινολαρυγγολογία: Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου; 2011. p. 101-104.
12. Νικολόπουλος Θ.. ASSR. In Α. ΑΣ. Ωτορινολαρυγγολογία: Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου; 2011. p. 105-107.
13. Chen H , Wang F , Yang Y , Hua B , Wang H , Chen J , et al. Characteristics of Hearing Loss in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Dec: p. <https://doi.org/10.3390/jcm11247527>.
14. Abbasi M , Yazdi Z , Kazemifar AM , Bakhsh Z. Hearing Loss in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Global Journal of Health Science*. 2013 Jun: p. 102-106.
15. DiStadio A , Ralli M. Systemic Lupus Erythematosus and Hearing Disorders: Literature Review and Meta-analysis of clinical and temporal bone findings. *Journal of International Medical Research*. 2017: p. 1470-1480.
16. Di Stadio A , Ralli M. Systemic Lupus Erythematosus and Hearing Disorders: Literature Review and Meta-analysis of clinical and temporal bone findings. *Journal of International Medical Research*. 2017: p. 1470-1480.
17. Gomides APM , Rosario EJ , Borges HM , Padua PM , Sampaio-Barros PD. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007: p. 987-990.
18. Roverano S , Cassano G , Paira S , Chiavarini J , Graf C , Rico L , et al. Asymptomatic Sensorineural Hearing Loss in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2006 Oct: p. 217-220.
19. Yuen E , Fried J , Nguyen S , Rizk H , Ward C , Meyer T. Hearing loss in patients with

- systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2021: p. 937-945.
20. Paraschou V , Charitidis N , Papadopoulou Z , Theocharis P , Siolos P , Festas C. Association of systemic lupus erythematosus with hearing loss: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2021 Feb: p. 681-689.
 21. Cheema A , Khan MSG , Mashar F , Quasim M , Ahmed M , Badar S , et al. Prevalence of Hearing Impairment Among Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Journal of Health and Rehabilitation Research*. 2023: p. 573-578.
 22. Chawki S , Aouizerate J , Trad S , Prinseau J , Hanslik T. Bilateral sudden sensorineural hearing loss as a presenting feature of systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2016: p. Clinical Case Report.
 23. Khalidi N , Rebello R , Robertson D. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2008: p. 1371-1376.
 24. Karatas E , Mesut Onat A , Durucu C , Baglam T , Kanlikama M , Altunoren O , et al. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2007: p. 82-86.
 25. Batuecas-Caletrio A , Pino-Montes J , Cordero-Civantos C , Calle-Cabanillas MI , Lopez-Escamez JA. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013: p. 437-442.
 26. Mokbel A , Hassan S , Zohdi M , ElShennawy A. Auditory disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Relation to clinical parameters. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014: p. 177-124.
 27. Lasso De La Vega M , Villareal IM , Lopez Moya J , García-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Oto-Laryngologica*. 2016 Sept: p. 161-166.
 28. 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. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010: p. 137-140.
 29. Tsivres G , Voulgari P , Pelechas E , Asimakopoulos A , Drosos A. Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: a clinical and laboratory comparative study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019 May: p. 2419-1426.
 30. Polanski J , Tanaka E , Barros H , Chuchene A , Miquel P , Skare T. Chloroquine, Hydroxychloroquine and Hearing Loss: A Study in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *The Laryngoscope*. 2020 Mar: p. 957-960.
 31. Zucchi D , Elefante E , Schilirò D , Signorini V , Trentin F , Bortoluzzi A , et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022 Jan: p. 4-14.
 32. Fanouriakis A , Tziolos N , Bertsias G , Boumpas D. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021: p. 14-25.
 33. Doria A , et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Jan: p. 154-160.
 34. Hagberg N , Lundtoft C , Rönnblom L. Immunogenetics in systemic lupus erythematosus: Transitioning from genetic associations to cellular effects. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020 May: p. 1-11.
 35. Cuo C-F , Grainge M , Valdes A , et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015: p. 1518-1526.

36. Farivar S , Aghamaleki F-S. *Effects of Major Epigenetic Factors on Systemic Lupus Erythematosus. Iranian Biomedical Journal.* 2018 Sep: p. 294-302.
37. Adams D , Shao W-H. *Epigenetic Alterations in Immune Cells of Systemic Lupus Erythematosus and Therapeutic Implications. Cells.* 2020 Feb: p. Review 1-7.
38. Dema B , Charles N. *Autoantibodies in SLE: Specificities, Isotypes and Receptors. Antibodies.* 2016 Jan: p. Review.
39. Ameer M , Chaudhry H , Mushtaq J , Khan O , Babar M , Hashim T , et al. *An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus.* 2022 Oct: p. Overview.
40. Lam N-C , Brown J , Sharma R. *Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. American Family Physician.* 2023 Apr: p. 383-395.
41. Faniourakis A , et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023 Oct: p. 15-29.
42. Fife T , Tourkevich R. *Tinnitus, Hyperacusis, Otagia, and Hearing Loss. Continuum.* 2021 Apr: p. 491-525.
43. ULAR/ACR. *2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatology.* 2019 Sep: p. 1400-1412.
44. Page M , et al.. *PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. , BMJ; 2021.*
45. Maciaszczyk K , Durko T , Waszczykowska E , Erkiert-Polguj A , Pajor A. *Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. Auris Nasus Larynx.* 2011 Feb: p. 26-32.
46. Li X , Cao Z , Chen F , Yang D , Zhao F. *Sensorineural Hearing Loss in Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. The Journal of International Advanced Otolaryngology.* 2023: p. 277-282.
47. Burns P , Rohrich R , Chung K. *The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. Plast Reconstr Surg.* 2011 July: p. 305-310.
48. Sperling N , Tehrani K , Liebling A , Ginzler E. *Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1998: p. 762-765.
49. Andonopoulos N , Naxakis S , Goumas P , Lygatsikas C. *Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. Clin Exp Rheumatology.* 1995 Mar-Apr: p. 137-141.