

LA IMPORTANCIA DE LOS AUTO - ANTICUERPOS IGG ESPECÍFICOS ANTICOLÁGENO TIPO II EN LA ENFERMEDAD DE MENIERE Y PÉRDIDA PROGRESIVA DE LA AUDICIÓN.

Juan C Muiño*, Roger Carreras**, Muriel A Ocampo*, Mercedes Ferrero***, Marta D Romero Piffiguer***, Carlos Landa****, Dante Beltramo ****.

*Sección Inmunología y Alergia, Servicio de Clínica Médica, Hospital Misericordia

** Servicio de ORL, Hospital Misericordia

*** LIDO **** CEPROCOR

Resumen

La enfermedad de Meniere así como la pérdida progresiva de la audición son consideradas como idiopáticas. Las mismas se deben a un hidrops endolinfático y posterior disrupción de diversas estructuras del oído interno, que conducen al vértigo o a la sordera progresiva. Desde hace algún tiempo estas enfermedades han sido consideradas como autoinmunes. La respuesta inmunológica ataca a variadas estructuras, en el oído interno está presente el colágeno tipo II.

El propósito de este trabajo es correlacionar la presencia de IgG anti colágeno tipo II en pacientes afectados de Meniere, pérdida progresiva de la audición y compararlos con pérdida súbita de la audición, vértigo de origen vascular y controles normales.

Para este trabajo hemos estudiado a 71 pacientes con manifestaciones compatibles con diferentes enfermedades relacionadas con el oído interno. Las mismas se dividieron en: Enfermedad de Meniere (n:27), Pérdida progresiva de la audición (n: 20), Pérdida súbita de la audición (n: 15), Vértigo vascular (n:9) y 30 controles normales de similar edad y proporciones de sexo. A todos los pacientes y controles se les practicó dosaje de IgG específica para colágeno tipo II por ELISA. Se consideró determinación positiva cuando era más de 2 DS de la media de los normales. Resultados: 1° El grupo Meniere presentó IgG específica para colágeno II (+) en 22 de 27 casos, $p < .025$. 2° El grupo con Pérdida Progresiva de la Audición presentó IgG específica para colágeno II (+) en los 20 casos del grupo $p < 0.0005$. 3° en la Pérdida súbita de la audición

todos los casos (n:15) fueron negativos para IgG específica para colágeno II, $p < .00001$. 4° Los pacientes con vértigo vascular 1 sobre 9 casos fue (+) para IgG anti colágeno II, $p < .0005$.

Estos resultados sugieren fuertemente que los pacientes con enfermedad de Meniere y/o Pérdida Progresiva de la Audición tienen como mecanismo fisiopatogénico productor de ambas enfermedades a autoanticuerpos para colágeno tipo II.

Palabras claves: IgG específica anti colágeno II, autoinmunidad, pérdida progresiva audición, Meniere

Abstract

The Meniere's Disease and Progressive Hearing Loss were considered idiopathic. Both entities were produced by endo lymphatic hydrops and disruption of the membrane which contain type II collagen. The inner ear presented widely expression of type II collagen. These pathologies were probably autoimmune diseases.

The aim of this work was to study the relationship of specific IgG to type II collagen in Meniere's disease, Progressive hearing loss, and compared with Sudden hearing loss patients, vascular vertigo patients and normal controls.

Patients were divided by clinical findings in: 1° Meniere's disease (n:27), 2° Progressive Hearing loss (n:20), 3° Sudden hearing loss (n:15), 4° Vascular Vertigo (n:9) and compared with normal controls (n:30) aged and sex matched.

We have measured specific IgG to type II collagen by ELISA test. We considered

positive the OD two or more SD above the mean of normal controls.

Results: 1° The Meniere's group presented IgG to type II collagen (+) in 22 out of 27 patients, $p < .025$; 2° The Progressive Hearing loss presented IgG to type II collagen in all cases (n:20), $p < .0005$. The Sudden Hearing loss presented IgG to type II collagen (-) in all cases (n:15) $p < .00001$ and Vascular Vertigo (n:9) presented IgG to type II collagen (-) in 8 out of 9 cases, $p < .0005$.

These results suggest strongly the notion that Meniere's diseases and Progressive hearing loss have specific IgG to type II collagen and these conditions were ascribed with in autoimmune process.

Keywords: Specific IgG to collagen II, autoimmunity, Progressive hearing loss, Meniere.

Introducción

La enfermedad de Meniere se caracteriza por episodios de vértigos o latero-pulsión que se presentan algunas horas antes de la consulta. En general la crisis vertiginosa se asocia a pérdida de la audición, acúfenos, náuseas, vómitos, sudoración profusa. (1) El ataque de vértigo tiene una intensidad máxima minutos después del comienzo de la sintomatología, la misma se suaviza en las siguientes horas. Los pacientes quedan con una sensación de inestabilidad y mareo, después del episodio agudo, que se extiende por días o semanas. La mayoría de las personas localizan los síntomas en el oído por la pérdida de la audición. En los primeros ataques esta minusvalía es completamente reversible, pero en estadios posteriores se torna irreversible y produce una sordera persistente. (1, 2) La evolución de la enfermedad transcurre en períodos de años, con remisiones y exacerbaciones. El tiempo de presentación no es predecible y el último escalón evolutivo es la sordera permanente. (1,2,3)

Esta enfermedad de Meniere es considerada idiopática, así se han sospechado diversas etiologías, incluyendo alergia, efectos hormonales, infecciones por virus, alteraciones

vasculares o autoinmunidad.(4,5,6,7) La patogenia se explica por una excesiva acumulación de endolinfa y el resultado final un hidrops. Por lo tanto el volumen endolinfático queda aumentado, la membrana del laberinto se expande y rompe, resultando como consecuencia una pérdida de la audición y el vértigo.(7, 8)

La primer teoría considerada fue la de la alergia por Quincke hace un siglo. Por esta senda de la reacción de tipo I de la clasificación de Coombs y Gell se iniciaron diversos estudios, pero el hecho de que los niveles de IgE y las manifestaciones de alergia no parecen unidas a esta enfermedad, hicieron desechar esta concepción.(7) MacCabe y col. describen la pérdida de la audición por autoanticuerpos en 1979 (6). Esta nueva propuesta gana aceptación, y a partir de este hecho se ha buscado insistentemente la relación entre la etiología autoinmune y el hidrops endolinfático.

Sin embargo la naturaleza de los antígenos y su especificidad en el oído interno permanecen controvertidos. Se conoce que el colágeno II integra la membrana interna del oído. Estudios por inmunohistoquímica muestran al colágeno II localizado en la estría vascular, en el limbo, en el ligamento espiral y en el órgano de Corti. En este último son el soporte de las células pilosas internas y externas.(8, 9,10, 11) Normalmente estos elementos del colágeno II están aislados del sistema inmunológico y de la circulación por lo tanto no se exponen al mismo. Es decir que muchos de nuestros antígenos en el oído normalmente no migran a los ganglios linfáticos regionales o al bazo y por lo tanto son ignorados.(12,13) Pero la súbita disrupción de las membranas que contienen colágeno II y escape del mismo por tiempo y duración suficiente podrían producir una intensa reacción inmunológica expresada como auto - anticuerpos a dichos antígenos. Así es que Yoo y col. han encontrado niveles elevados de anticuerpos anti colágeno II, tanto en pacientes con enfermedad de Meniere como con esclerosis del oído interno, si lo comparamos con sujetos normales.(11) Esto permite suponer que autoanticuerpos anti constituyentes del oído interno pueden jugar un papel en la etiología de las enfermedades del oído interno.

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre IgG específica auto - anticuerpo para colágeno II en pacientes afectados de vértigo, tales como enfermedad de Meniere, vértigos vasculares, así como pacientes con pérdida progresiva de la audición o con sordera súbita y compararlos con 30 sujetos normales de similar edad y sexo.

Material y Métodos

Grupos de pacientes

Se estudiaron 71 pacientes, que concurren a consulta a Sección de ORL del Hospital Misericordia por vértigo, mareos, pérdida de la audición. Estos pacientes fueron derivados para su evaluación y estudio inmunológico a la Sección Alergia e Inmunología del Servicio de Clínica Médica del Hospital, entre el 1° de abril de 1998 y 30 de abril de 1999. Todos estos pacientes fueron controlados por su sexo y edad, tiempo de aparición de los síntomas de la enfermedad y divididos para su estudio según sus manifestaciones clínicas en:

- 1° Grupo: Pacientes con enfermedad de Meniere, definido según los criterios de la American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.(14) Estos criterios incluyen vértigo,(sensación de giro de los objetos y/o de la persona alrededor de los mismos) pérdida de la audición, acúfenos, sudoración. En la enfermedad de Meniere, la pérdida de la audición es fluctuante, la frecuencia es pequeña para la forma sensorineural y acúfenos. Los vértigos típicos ocurren por ataques y la documentación de los mismos se realiza por más de un ataque para llegar al diagnóstico.
- 2° Grupo: Pacientes con pérdida progresiva y bilateral de la audición. Este grupo se define como aquellos pacientes que tienen pérdida de la audición rápidamente progresiva de ambos oídos después de varias semanas o meses de su instalación.(15)
- 3° Grupo: Pacientes con pérdida súbita de la audición que aparece algunas horas luego de instalado el cuadro,(forma típica de la pérdida de la audición idiopática súbita). (15)

4° Grupo: Pacientes con vértigo de origen cervical y vascular. Se sospecha un origen cervical cuando los síntomas de desequilibrio aparecen por posiciones del cuello que tiene permanente espasmo de diversos grupos musculares, así como aquellos pacientes con osteoartritis cervical. Todos ellos producen disrupción temporaria del flujo sanguíneo de las arterias vertebrales. Esto influye sobre el núcleo vestibular que es irrigado por arterias derivadas del sistema vertebro - basilar. Usualmente el vértigo es una manifestación más dentro del cortejo de síntomas que presentan estos enfermos.(15)

5° El quinto grupo es el **control** integrado por 30 voluntarios con similares edades y proporciones de sexo. Ellos no padecían aparentemente enfermedad alguna e integraban el personal del Hospital.

Suero de los pacientes y controles :

El suero de los pacientes y controles fue obtenido por punción venosa en el brazo, dejado coagular y centrifugado a 3000 rpm. Luego guardados a - 40 ° C en freezer para su estudio, según los grupos programados.

Reactivos:

Todos los grupos fueron estudiados para IgG específica para colágeno II.

Colágeno II: Obtenido en el CEPROCOR, Córdoba - Argentina. Este reactivo fue preparado esencialmente de acuerdo al método de Trentham y colaboradores (16). Brevemente la extracción se realizó a partir de tráquea bovina que luego de solubilizarse recibió tratamiento con pepsina en medio ácido (0.5 M Acético) y su purificación se realizó por medio de sucesivas precipitaciones con Cloruro de Sodio.

Detección de IgG específica para colágeno II

La técnica para detectar IgG específica para colágeno fue por ELISA (17,18,19). El procedimiento fue realizado en placas Immulon para micro ELISA de 96 pocillos. Brevemente el procedimiento se realizó pegando 1 ug/ml de colágeno II en buffer de carbonato - bicar-

bonato a **pH 11, variación introducida en este estudio a la técnica de ELISA clásica que usa habitualmente pH 9.6**, por una noche a 4° C. Las proteínas no unidas fueron removidas lavando 5 veces con PBS - 0,1 % tween 20. Los pocillos fueron bloqueados para prevenir absorción no específica con suero normal de conejo en buffer de PBS - 01 % . El suero fue diluido en 1/50 con el suero de conejo en buffer de PBS y transferido a los pocillos con colágeno II de la placa, estos fueron luego incubados por 2 horas a temperatura ambiente y lavados como se describió antes. Se agregó anti IgG humana de cabra diluida 1/2000 acoplada a peroxidasa.(Sigma) por 30 minutos. Luego, las placas fueron lavadas por 5 veces como se describió antes y los anticuerpos IgG unidos al substrato de colágeno II fueron revelados con el agregado de 100 ul de O -fenilendiamina (Sigma) por 60 minutos. La reacción fue parada agregando 4 N SO₄H₂ 100 ul y la densidad óptica fue determinada en un lector de micro - placas para ELISA a 492 nm.

La muestra fue considerada positiva si la densidad óptica fue 2 o más Desvíos Estándar (DS) sobre la media de sujetos controles normales. Para este trabajo se propone una graduación de positividad para establecer diferencias entre los diversos sujetos positivos que se detalla a continuación.

Normal : todos los sujetos negativos

Positivo débil : 2 a 2.49 DS sobre la media de los controles normales

Positivo moderado: 2.5 a 3.49 DS.

Positivo Alto: 3.5 o más desvíos estándar sobre la media de los controles normales.

La metodología estadística fue para establecer la significación de los hallazgos, se realizó con las pruebas de X², Varianza de ANOVA, y test de regresión y correlación, p < .05 fue considerado significativa. (Microstat - Ecosoft)

Resultados

El estudio de los 71 pacientes con diversas patologías relacionadas con vértigo y o trastornos de la audición, se dividió en 28 masculinos y 53 femeninos, se comparó con

30 controles normales 20 femeninos y 10 masculinos de 48±10.5 años. Los pacientes fueron clasificados según las manifestaciones clínicas en :

1° : Pacientes con vértigo de Meniere, (n:27), 10 de sexo masculino(37 %) y 17 de sexo femenino (63%), p < .05. La edad fue de 49±15 años, sin diferencia con el grupo control.

2°: Pacientes con pérdida de la audición progresiva (n:20) 9 masculinos y 11 femeninos, NS. La edad fue 53.7±15.4 años, sin diferencia con el grupo control y también con el grupo afectado con enfermedad de Meniere.

3° : Pacientes con pérdida súbita de la audición (n:15), 8 masculinos y 7 femeninos, NS. La edad fue de 44.26±15.31 años, la misma no tuvo diferencias significativas con los pacientes afectados de Meniere así como los controles, pero diferente a los que padecen pérdida progresiva de la audición, p < .025.

4° : Vértigo con compromiso vascular y/o cervical (n:9), 8 de sexo femenino y 1 de sexo masculino, p<.0005. La edad de este grupo fue de 52 ± 15,6 años, es decir no diferente a Meniere, o perdida progresiva de la audición así como a la perdida súbita de la audición y controles, (NS).

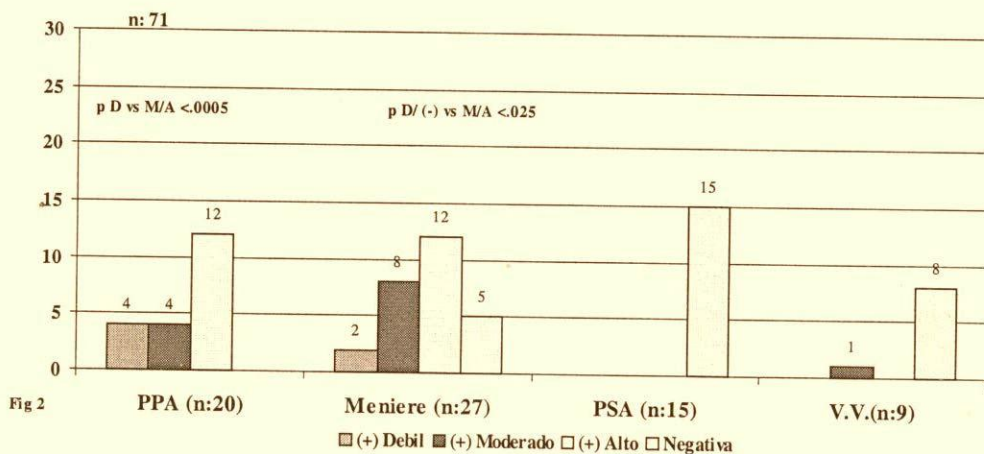
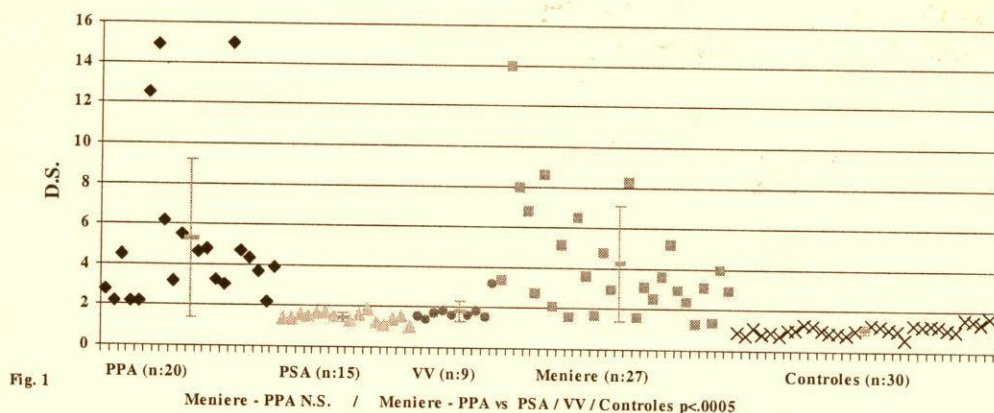
Ver Tabla I, II, III Y IV donde se detallan aspectos clínicos e inmunológicos. Estos últimos se presentan a continuación,

Hallazgos inmunológicos:

El grupo con enfermedad de Meniere (n:27) presentó IgG específica anti colágeno II positiva en 22 sobre 27 casos y en 5 casos fue negativa, diferente a los controles donde los 30 casos fueron negativos, p<.025, fig. 1.

El grupo con pérdida de la audición progresiva (n:20) presentó IgG específica anti colágeno II en todos los casos (n:20), p<.0001, fig. 1

El tercer grupo estudiado la pérdida súbita de la audición, presentó en los 15 casos respuesta IgG específica anti colágeno II negativa y similar al grupo control, NS. Así como diferente a los dos primeros grupos, p<.00001,fig.1



Los pacientes afectados con vértigo vascular o de origen cervical (n:9) presentaron en 8 sobre 9 casos IgG específica anti colágeno II negativa y en un caso positiva a título débil. Este hallazgo es similar a los controles, NS y diferente a los que presentan Meniere o pérdida de la audición progresiva, p<.0005, fig. 1.

Los grupos con Pérdida Progresiva de la Audición y Meniere presentaron predominio de alta positividad para IgG anti colágeno II frente a los que tenían Pérdida Súbita de la Audición o Vértigo de tipo Vascular, Fig. 2.

Discusión

La enfermedad de Meniere, así como la pérdida progresiva de la audición han sido adscriptas a las enfermedades autoinmunes (6,7,11,12,13). Analizando estudios sistemáticos para autoanticuerpos no específicos para

el oído interno tales como ANA, ENA, Factor Reumatoide, crioglobulinas, C3 y C4 del complemento no han dado resultados positivo que se puedan correlacionar con ambas enfermedades. (7,11) Todo esto hace necesario buscar un elemento diagnóstico específico en el oído interno, que ayude al médico a definir la etiopatogenia de las enfermedades y potencialmente al tratamiento de estas dos condiciones.

El criterio para definir una enfermedad autoinmune se basa desde hace tiempo en los postulados de Witebsky (20) que se presentan a continuación: 1° Existencia del auto anticuerpo que ataca a un órgano blanco; 2° Detección del antígeno específico; 3° Detección del anticuerpo específico en animales al inmunizarlos con dichos antígenos; 4° Aparición en los animales de cambios similares a los de la enfermedad humana.

La causa etiológica de la enfermedad de Meniere, la pérdida progresiva de la audición, así como la otoesclerosis deben ser consideradas autoinmunes. Yoo y col.(11, 21) describen: 1° En pacientes con Meniere y pérdida progresiva de la audición un aumento del nivel de IgG anti colágeno II en sus respectivos sueros. 2° El colágeno II esta ampliamente difundido en el oído interno.(7, 9,10, 21). 3° Estudios experimentales en cobayos inmunizados con colágeno II presentan en el suero IgG específica para tal colágeno II, así como localización en el saco endolinfático.(7,11, 22). 4° Estudios experimentales con cobayos inmunizados presentan en más del 50 % de los casos hidrops.(7,8,11,22). 5° Experimentos en ratas que también son inmunizadas con colágeno II desarrollan disfunción vestibular y pérdida de la audición.(23)

Todo lo antes descrito en relación con el Meniere y la Pérdida Progresiva de la Audición sugieren que la causa de ambos sería un proceso crónico inflamatorio autoinmune relacionado con el colágeno II. Para aceptar esta sugerencia podemos hacer una clara correlación entre los postulados de Witebsky y nuestros hallazgos clínicos e inmunológicos.(20)

El comienzo de las enfermedades antes relatadas puede ser disparadas por variadas causas, tales como infecciones por virus, intolerancia por alimentos, así como otras causas desconocidas que inducen la exposición de proteínas secuestradas, colágeno II, y su degradación por desnaturalización o el acoplamiento a un hapteno. También en estas circunstancias, un virus que contiene secuencias idénticas a las del colágeno II encontrado en el lugar puede desencadenar una respuesta intensa de anticuerpos, que luego de pasado el proceso infeccioso atacan a estructuras similares por mimetismo molecular.(24) Otro aspecto de las infecciones por virus es su efecto citopático, el que luego de producir la disrupción celular expone antígenos endocelulares. Así es que los autoanticuerpos podrían atacar la estría vascular, produciendo una inflamación local.(6,7,11,12,13,18) En la misma existe una captura del antígeno por las células presentadoras locales y luego es transportada al saco endolinfático donde se degradan los péptidos en los endosomas, siendo presentados a los linfocitos T con relación a moléculas de tipo II

del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.(25) En estas circunstancias son reconocidos estos péptidos como extraños, lo cual genera una respuesta inmunológica que rompe el equilibrio y la tolerancia inmunológica que representan los antígenos no expuestos. La inducción de una respuesta autoinmune sigue a continuación del aumento de autoanticuerpos del isotipo IgG anti colágeno II que fijan el complemento, reclutan células inflamatorias, dejando escapar sus mediadores y como efecto final aparece el daño tisular.(26) Por ello el saco endolinfático recibe el ataque de los autoanticuerpos, lo que genera un impedimento del transporte de líquidos y al final producen un hidrops endolinfático. Esta producción exagerada de endolinfática llega a sobre - acumulación que induce una exagerada distensión de la membrana de Reissner, lo cual causa episodios de vértigo o pérdida progresiva de la audición.(7,8,11,18,1922,23)

El colágeno tipo II está localizado en capas en la cápsula ótica, utrículo, sáculo, conductos semicirculares, conectivo subepitelial de los conductos endolinfáticos. Así es que el colágeno II se encuentra sólo en el comportamiento avascular, por lo que está localizado en un sitio de privilegio, por ello es un blanco especial para el ataque inmunológico luego de exponerse al sistema inmune. (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

A partir del hallazgo de IgG específica para el colágeno II en niveles significativamente más altos en pacientes afectados tanto de enfermedad de Meniere así como con pérdida progresiva de la audición, y lo comparamos con pacientes que presentan pérdida súbita de la audición o en los vértigo de otros orígenes tales como el vascular, vemos que presentan negatividad para los autoanticuerpos anti colágeno II. En este último grupo se hallan anticuerpos IgG específica para fosfolípidos, signo del compromiso del endotelio vascular como hemos demostrado en un trabajo previo (32). Por todo lo expuesto, la sordera súbita y el vértigo vascular tienen similar perfil a los controles, y muy diferentes a los estudiados antes, Meniere y pérdida progresiva de la audición, lo que coincide con diversos autores (11, 18, 28, 29, 30, 31).

Un aspecto a destacar es que nuestros pacientes han presentado en la mayoría de los

Tabla I : Aspectos Clínicos e Inmunológicos de pacientes afectados de Meniere

Paciente N°	Sexo	Edad	Vértigo	Pulsión Lateral	Nausea	Vómitos	Sudoración fría	Acúfenos.	Pérdida Audición	Otalgia	IgG colágenos II en DS
1	M	53	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 3.4
2	F	64	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 14
3	F	63	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 8
4	F	41	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 6.8
5	M	57	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+) 2.75
6	F	56	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 8.6
7	M	47	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+) 2.1
8	M	68	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	S	(-)	(+) 5.16
9	F	64	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(-)
10	M	36	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(+) 6.5
11	F	49	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	A	(-)	(-)	(+) 3.6
12	F	54	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	A	PPA	(-)	(-)
13	F	55	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(+)	(+) 4.8
14	F	53	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(+)	(+) 3
15	F	46	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(+)	(+) 8.25
16	M	20	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(-)
17	M	17	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(+) 3.1
18	F	50	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(+)	(+) 2.5
19	F	42	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+) 3.6
20	M	56	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) 5.2
21	F	54	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(+) 3
22	F	40	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(+) 2.4
23	F	60	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	A	(-)	(-)	(-)
24	F	66	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(+)	(+) 3.1
25	F	15	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	(-)	(-)	(-)
26	F	29	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	A	(-)	(-)	(+) 4
27	M	68	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 3

Tabla II: Aspectos clínicos inmunológicos de los pacientes con pérdida progresiva de la audición.

Paciente N°	Sexo	Edad	Vértigo	Pulsión Lateral	Nausea	Vómitos	Sudoración fría	Acúfenos.	Pérdida Audición	Otalgia	IgG colágenos II en DS
28	M	38	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 2.78
29	M	55	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 2.20
30	F	62	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 4.50
31	F	60	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 2.20
32	F	64	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 2.18
33	M	46	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 12.5
34	F	54	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	PPA	(-)	(+) 14.9
35	F	70	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	PPA	(-)	(+) 6.18
36	M	70	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	PPA	(+)	(+) 3.15
37	F	41	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	PPA	(-)	(+) 5.53
38	F	26	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	A	PPA	(-)	(+) 4.6
39	M	52	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	A	PPA	(+)	(+) 4.8
40	F	64	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 3.24
41	F	65	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	PPA	(-)	(+) 3.02
42	M	72	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 15
43	M	72	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 4.72
44	F	22	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 4.35
45	M	65	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 3.7
46	F	37	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 2.2
47	M	39	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	PPA	(-)	(+) 3.9

Tabla III: Cuadro clínico e inmunológico de pacientes con perdida de audición súbita

Paciente N°	Sexo	Edad	Vértigo	Pulsión Lateral	Nausea	Vómitos	Sudoración fría	Acúfenos.	Pérdida Audición	Otalgia	IgG colágenos II en DS
48	F	44	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	G	S	(+)	(-)
49	M	22	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	G	S	(+)	(-)
50	M	51	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
51	M	16	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	S	(-)	(-)
52	F	26	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
53	F	26	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
54	F	45	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
55	M	63	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
56	M	45	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	S	(-)	(-)
57	F	60	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	A	S	(-)	(-)
58	F	57	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
59	F	57	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
60	F	63	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	S	(-)	(-)
61	M	45	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	G	S	(+)	(-)
62	M	44	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	G	S	(-)	(-)

Tabla IV : correlación clínico inmunológica de vértigos de origen vascular

Paciente N°	Sexo	Edad	Vértigo	Pulsión Lateral	Nausea	Vómitos	Sudoración fría	Acúfenos.	Pérdida Audición	Otalgia	IgG colágenos II en DS
63	F	43	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
64	F	62	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
65	F	50	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
66	F	27	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
67	F	32	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
68	F	57	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
69	F	73	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
70	F	68	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
71	M	56	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+) 3.2

casos niveles de anticuerpos IgG anti colágeno II de tipo alto a moderado, siendo esto un indicador de la importancia de este marcador en relación a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Ya que un mayor nivel de IgG específica para colágeno II representaría probablemente un índice de la gravedad y cronicidad del proceso.

Los resultados de la presente investigación, nos permiten afirmar que estos procesos que están relacionados con la aparición de autoanticuerpos anti colágeno II son el resultado de la exposición de elementos secuestrados a los linfocitos y su Receptor de Células T y

restringidos por el CMH tanto de clase I como II tal como los afirma Yoshino y col., que postulan para ambas enfermedades Meniere y pérdida progresiva de la audición una asociación con DR 3 y HLA 1 / B8 (7,33), y en concordancia con las ideas de desnaturalización de los péptidos y mecanismos de regulación de la respuesta autoinmune (34, 35, 36, 37)

Finalmente los resultados de este estudio sugieren fuertemente que la respuesta IgG anti colágeno II podría jugar un papel importante en la etiología y patogenia de la mayoría de los casos de Meniere y Pérdida Progresiva de la Audición.

Bibliografía

1. Walton JM, Neurología , audición y vértigo en Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad. Smith y Thier editores. Panamericana, Buenos Aires, 1983; pp 1101 – 8.
2. Goodhill V. Sordera y Vértigo en el “Oído y sus Enfermedades” .Salvat Barcelona 1986, pp 537- 61
3. Derebery MJ . The diagnosis and treatment of dizziness. Med Clin North Am. 1999; 89: 163-77.
4. Shea JJ. Classification of Menière Disease. Am. J Otol .1993; 14: 224-9
5. Krause HF Diagnostic patterns of Otolaryngic Allergy Symptomns in Otolaryngic Allergy and Immunology. Saunders, Philadelphia, 1989; pp 51-2
6. Macabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol.1979;88: 585-9
7. Yoshimo K, Ohashi T, Urushibata T, Kenmochi M, Akagi M. Antibodies to type II collagen and immune complexes in Menière Disease. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996, suppl 552: 79-85.
8. Quorup K, Rostgaard J, Holstein – Rathlou NH, Bretlou P. The endolymphatic sac, a potential endocrine gland. Acta Otolaryngol. 1999; 119:194-9.
9. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnel J. Collagen: A class of multifunctional Fibrous Proteins, in Molecular Cell Biology 3rd edition. Scientific American Books; New York, 1996 , pp 1126 –42.
10. Albert B, Bray JC, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. The extracellular matrix in Molecular Biology of the Cell 3rd edition. Garland Publishers Inc, New York. 1994; pp 971- 95.
11. Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, Townes AS, Tomoda T, Dixit S, Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere’s Disease . Science 1982; 217: 1153-5
12. Zinkernagel RM, Kelly J. How antigen influences Immunity. The Immunologist. 1997; 5: 114-20.
13. Kumar V, Sercarz E, Adorini L Regulatory Mechanisms in Organ – Specific Autoimmunity. The Immunologist. 1998 ; 6 :161 –6.
14. Pearson BW, Brackman DE, Committe on Hearing and Equilibrium guidelines for Reporting treatment results in Meniere disease. Otolaryngol Head Neck Surg, 1985; 93: 579-81
15. Weber PC, Klein AJ. Hearing loss. Med Clin North Am. 1999; 83: 125 –37.
16. Trentham DE, Dynesius – Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewel KL, Haffer DA , Weiner HL. Effect of oral administration of Type II collagen on rheumatoid arthritis . Science , 1993; 259 1321 – 4.
17. Nieto A, Carbonetto CH, Enzimoinmunoensayo (ELISA) en Inmunología e Inmunoquímica. Margni editor. Panamericana , Buenos Aires, 1989. Pp 571- 86.
18. Fujii K, Tsuji M, Murota K, Teroto K, Shimozuru Y, Nagai Y. An improved enzyme – linked immunosorbent assay of anticollagen antibodies in human serum. J Immunol Meth. 1989; 124 : 63 –70.
19. Arnold W, Pfaltz R, Altermatt HJ. Evidence of serum antibodies against inner ear tissue in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. Acta Otolaryngol (Stockh) 1985; 99: 437-44.
20. Vaughan JH. Enfermedades auto - alérgicas y consideraciones generales. Enfermedades Inmunológicas Max Samter editor. Toray, Barcelona 1984, pp 1065 –72.
21. Tomoda K, Yamashita T, Kumazawa T, YooTJ, Type II collagen distribution in middle and inner ear immunohistochemical studies. Ear Res Jpn 1984; 15: 199-202.
22. Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R. Type II collagen – induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pigs. Science 1983; 222: 65-7.
23. Yoo TJ, Tomoda K, Stuart JM, Type II collagen induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92: 267-71.

24. Romero MD, Muiño JC, Castro CC, Wolff WG, Gregorio MJ, Ontivero S, Ferrero M. The importance of the Epstein – Barr Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 103 N° 1 Pt 2 : S 18.
25. Celis E. T Helper Cells and autoantibodies in autoimmune disease. *Immunologist.* 1993; 1: 126-30.
26. Kuby J. Autoimmunity in Immunology 3erd edition. Freeman & company New York, 1997 pp 485 –505.
27. Sercarz EE, Mitchison NA. Autoimmunity *The Immunologist* 1999; 7: 49 –51.
28. Veldman JE, Roord JJ, O'Connor AF, Shea JJ. Autoimmunity and inner ear disorders: an immune- complex mediated sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94 501 –7.
29. Harris JP. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge . *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1983 ; 91:17-23.
30. Evans KL, Balwin DL, Bainblrige D, Morrison AW. Immune status in patients with Meniere's disease . *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245: 287 –92.
31. Salomon P, Charachon R, Altermatt HJ. Indirect Immunofluorescence in the Investigation of Rapidly Progressive Sensorineural Hearing Loss and Meniere's Disease. *Acta Otolaaaryngol.* 1993; 113: 318 –20.
32. Muiño JC, Romero M, Carreras R, Ocampo M, Ferrero M, Landa Carlos. The importance of specific IgG to collagen II in Meniere's Disease. *J. Allergy Clin. Immunol,* 1999;103 N°1,Pt 2 S18.
33. Thorsby E. HLA – Associated Disease Susceptibility- Which Genes are primarily involved? *The Immunologist* 1995; 3: 51 – 8.
34. Janeway ChA, Medzhzhitov R, Pfeiffer Ch, Tao X, Bottomly K. Altered Peptide Ligands. *The Immunologist.* 1995 ; 3 : 41 –4.
35. Stockinger B, Zal T, Volkman A, Fossati G, Barthlott T. Inductions of tolerance or (Auto) immunity in MHC Class II Restricted T Cells. *The Immunologist* 1998; 6: 102 –5.
36. Nicholson LB, Carrizosa AM, Kuchroo VK. Pathogenic versus Protective Repertoires in autoimmune Disease Tuning the Balance. *The Immunologist* 1998; 6: 151 -7
37. Lipsky PE, Davis LS. The Central Involvement T Cells in Rheumatoid Arthritis. *The Immunologist* 1998 ; 6 ; 121 – 8.

- surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 161 : 19-25, 1991
5. Casey J, Porter K, Langevin R et al :Clinical features and natural history of central cavitory necrosis *Pancreas* 8 : 141-5, 1993
 6. Freeny P : Angio-CT Diagnosis and detection of complications of acute pancreatitis *Hepatogastroenterology* 38 : 109-115, 1991
 7. Gramática L, Beyrne C, Gramática L (h) y cols. : Necrosis pancreática infectada. Reexploraciones programadas con anestesia locorregional. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 84 : 169-172. 1993.
 8. Gramática L, Beyrne C, Gramática L (h) y cols.: Necrosis pancreática infectada. Conducta diagnóstica y terapéutica. *Rev. Médica de Córdoba* 82: 6-10,1994
 9. Isenmann R, Buchler M, Uhl W et al : Pancreatic necrosis : an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 8 : 358-361, 1993
 10. Kivisaari L, Kalevi S, Standerttskjöld-Nordenstam C et al : A new method for the diagnosis of acute hemorrhagic-necrotizing pancreatitis using contrast-enhanced CT *Gastrointes Radiol* 9 : 27-30, 1994
 11. Lucarotti M, Virjee J and Alderson D : Selección de los pacientes y del momento oportuno para la práctica de tomografía axial computarizada dinámica en la pancreatitis aguda. *Br J Surg* 80 : 1393-1395, 1993
 12. Montenegro, R., Vaca, A., Dantur E., Locícero, S., Quelas, M., Spitale, L. Relator Gramática L : Necrosis pancreática infectada, abordaje retroperitoneal y eventual celiotomía. *Rev Argent Cirug* 72 :219-226, 1997
 13. Montenegro R : Complicaciones de la pancreatitis aguda. *Actas Relato Oficial 21º Congreso de Cirugía de Córdoba* 26-28 agosto, 1998
 14. Nuutinen P, Kivisaari L, Schroder T : Contrast-enhanced computed tomography and microangiography of the pancreas in acute human hemorrhagic-necrotizing pancreatitis *Pancreas* 3 : 53-60, 1998
 15. Oría A, Frider B, Alvarez Rodriguez J y cols. : Modificaciones dinámicas de los conductos biliar y pancreático en la obstrucción aguda litiasica del colédoco distal *Rev Argent Cirug* 51 : 237-242, 1986.
 16. Oría A, Alvarez Rodriguez J, Chiappetta Porras L y cols : Seudoquistes inflamatorios del páncreas. Factores que influyen en la elección del tratamiento *Rev Argent Cirug* 63 :111-117, 1992
 17. Ranson J, Rifkind K, Roses D et al. :Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis *Surg Gynecol Obstet* 139 :69-81, 1974
 18. Rotman N, Bonnet F, Sardé D, et al : Computerized tomography in the evaluation of the late complications of acute pancreatitis *Am J Surg* 152: 286-289, 1986
 19. Schroder T, Kivisaari L, Standertskjöld-Nordenstam C : Pancreatic blood flow and contrast enhancement in computed tomography during experimental pancreatitis *Eur. Surg. Res.* 17 : 286-291, 1985
 20. Steinberg W : Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 19 : 849-861, 1990
 21. Tenner S, Sica G, Hughes M et al. : Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 113 : 899-903, 1997
 22. Tenner S. and Bank P : Acute pancreatitis : non surgical management. *World J Surg* 21 : 143-148, 1997
 23. VanSonnenberg,E, Wittich, G, Casola, G : Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocyst: experience in 101 cases. *Radiology* 170 : 757-761, 1989
 24. Vitas G, Sarr M : Selected management of pancreatic pseudocysts : operative vs. expectant management *Surgery* 111 : 123-130, 1992
 25. Widdison A, Karanjia N: Pancreatic infections complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 80: 148-154, 1993
 26. Wilson C, Heads A, Shenkin A : C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 76 : 177-181, 1989