



Πρωτοπαθής Αγγειίτιδα του ΚΝΣ

Σύνδρομο Cogan

Μαρία Τεκτονίδου
Καθηγήτρια Ρευματολογίας
Υπεύθυνη της Ρευματολογικής Μονάδας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Γ.Ν.Α «Λαϊκό»
Ιατρική Σχολή Αθηνών

**Πρωτοπαθής Αγγειίτιδα του ΚΝΣ
(Primary vasculitis of the CNS - PVCNS)**

Ορισμός - Επιδημιολογία

- 1^η περιγραφή: 1959
- Σπάνια μορφή αγγειίτιδας (φλεγμονή των αγγείων) του ΚΝΣ που προσβάλλει το εγκεφαλικό παρέγχυμα, μήνιγγες και νωτιαίο μυελό
- **Απουσία συστηματικής αγγειίτιδας** Δ/Δ από συστηματικές αγγειίτιδες με συμμετοχή του ΚΝΣ
- Δ/Δ μη φλεγμονώδεις αγγειοπάθειες πχ *Σύνδρομο Αναστρέψιμου Εγκεφαλικού Αγγειόσπασμου (RCVS)*
- Επίπτωση στους ενήλικες: 2.4 περιστατικά/1.000.000 ανθρωπο-έτη
- Διάμεση ηλικία **50 έτη** (αλλά μπορεί οποιαδήποτε ηλικία)
- **Άνδρες:** γυναίκες= 2:1
- 3–5% των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ηλικία <50 ετών

Παθογένεια

- Άγνωστη η ακριβής αιτιοπαθογένεια

Εκλυτικοί παράγοντες

- Βακτηριακές λοιμώξεις: Mycoplasma, Rickettsia, Treponema
- Ιογενείς: VZV, HIV, HCV

Παθογένεια

- **Memory T cells** by various triggers are thought to cause the inflammation of blood vessels in CNS
- Immunohistochemical staining of biopsy samples in PACNS showed an extensive infiltration around the small cerebral arteries by **CD45R0+ T cells**
- **Matrix metalloproteinases** such as **MMP-9** have been described as one of the prime effector molecules in animal models of PACNS

Histopathology

- Small and medium vessel vasculitis affecting parenchymal and leptomeningeal arteries

3 vasculitic patterns:

- granulomatous type
- necrotizing type (fibrinoid necrosis)
- lymphocytic type (lymphocytic inflammation with plasma cells)

Κλινική Εικόνα

- Ετερογενής, μη ειδικά συμπτώματα
- Εγκατάσταση: σταδιακή (μήνες), σπανιότερα οξεία
- **Κεφαλαλγία** (>60%): προοδευτική, διάχυτη
- ΑΕΕ/ΤΙΑ: 30-50% (ημιπάρεση, αφασία, αιμωδίες, διαταραχές όρασης, αταξία)
- Γνωσιακές διαταραχές
- Επιληψία
- Μυελοπάθεια
- Συνήθως, ΟΧΙ συμπτώματα συστηματικής φλεγμονής

Κλινική Εικόνα

	All Patients (n = 131)	Biopsy Confirmed (n = 41)	Angiogram Confirmed (n = 90)
Male/Female	57/74	23/18	34/56
Age at diagnosis, median (range), y	48 (17/84)	58 (26–84)	47 (17–81)
Headache, n (%)	81 (62)	22 (54)	59 (66)
Cognitive impairment, n (%)	69 (53)	30 (73)	39 (43)
Focal neurologic deficit, n (%)	51 (39)	10 (24)	41 (46)
Speech disorders, n (%)	33 (25)	13 (31)	20 (22)
Ataxia, n (%)	23 (18)	5 (12)	18 (20)
Seizures, n (%)	22 (17)	7 (17)	15 (17)
Visual symptoms, n (%)	53 (41)	10 (24)	43 (48)
Constitutional symptoms, ^a n (%)	11 (8)	5 (12)	6 (7)

Διαφορική Διάγνωση

Table 1 Conditions associated with CNS vasculitis

Idiopathic/isolated/primary cerebral/CNS vasculitis

Amyloid- β -related angiitis
(Eale's disease and
Cogan's syndrome*)

Secondary CNS vasculitis

Systemic vasculitides

Granulomatosis with polyangiitis

Churg-Strauss syndrome

Behçet's disease

Microscopic polyarteritis nodosa

Classical polyarteritis nodosa

Small-vessel vasculitis (including Henoch-Schönlein purpura)

Kawasaki disease

Giant cell arteritis

Takayasu's arteritis

Connective tissue diseases

Systemic lupus erythematosus

Antiphospholipid antibody syndrome

Rheumatoid arthritis

Sjögren's syndrome

Dermatomyositis

Systemic sclerosis

Mixed connective tissue disease

Sarcoidosis

Drugs

Cocaine

Amphetamine

Epinephrine/mimics

Infections/immune complexes

Viral

Varicella zoster, HIV

Bacteria

Syphilis, tuberculosis, mycoplasma, rickettsia

Fungi

Aspergillosis, mucormycosis, histoplasma

Coccidioidomycosis, candidosis

Parasites

Cysticercosis, toxoplasma

Secondary cryoglobulins, immune complexes

Hepatitis C, hepatitis B, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus,
parvovirus B19

Lyme disease, malaria

Malignancy

Hodgkin's and non-Hodgkin lymphomas

Paraneoplasia

Lymphomatoid granulomatosis

Malignant angioendotheliomatosis

PACNS vs RCVS (Σύνδρομο Αναστρέψιμου Εγκεφαλικού Αγγειόσπασμου)

	PACNS	RCVS
Gender	Similar (studies disagree)	Female
Mean age at onset (y)	~ 50	~ 40
Onset	More insidious onset	Acute
Clinical course	Progressive if untreated; monophasic or relapsing after treatment	Monophasic
Headache	Insidious: subacute or chronic	Acute onset, thunderclap
CSF findings	Lymphocytic pleocytosis and increased protein levels	Normal
Brain MRI	Abnormal in 90%–100%, ischemic, high-intensity T2/FLAIR lesions	Ischemia, edema, convexity subarachnoid hemorrhage, intracranial hemorrhage, but normal in 30%
Brain angiography	Normal in ~30%; stenoses or occlusions, usually multiple, often adjacent to dilatations; frequently irreversible	Abnormal in ~100% during the acute phase, not readily distinguishable from PACNS. Reversed after recovery
Brain biopsy	Vasculitis	No evidence of vasculitis
Treatment	Glucocorticoids, often combined with cytotoxic agents	Calcium channel blockers, particularly nimodipine

Διαφορική Διάγνωση

Diseases	Clinical features	Diagnostic tests
Vasculopathy		
Reversible cerebral vasoconstriction syndrome	History of 'thunderclap' headache, occurring postpartum or in association with vasoactive drugs, such as selective serotonin-reuptake inhibitors, amphetamines, marijuana and/or nasal decongestants	Usually non-inflammatory CSF (fewer than 5% have white cell count of $>10/\mu\text{L}$)
Intracranial atherosclerosis	Older age, presence of risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolaemia, coronary artery disease and other extracranial arterial atherosclerosis	
Intravascular lymphoma	Older age, presence of systemic symptoms (fever, weight loss or night sweats), skin rash	Elevation of serum lactate dehydrogenase and $\beta 2$ -microglobulin; random skin biopsy or brain biopsy
Radiation vasculopathy	History of cranial irradiation	
Antiphospholipid syndrome	History of deep vein thrombosis or spontaneous abortions	Testing for lupus anticoagulant, anticardiolipin IgG/IgM, anti- $\beta 2$ glycoprotein I IgG/IgM
Secondary vasculitis		
Varicella zoster virus vasculitis	History of shingles (not all cases have this)	Positive varicella CSF IgG (more sensitive than PCR). Note that CSF IgG will not be elevated solely due to prior history of chicken pox
Meningovascular syphilis	History of potential exposure or other evidence of tertiary syphilis, including tabes dorsalis or unexplained neuropsychiatric changes	Positive serum treponemal antibody with inflammatory CSF warrants treatment. CSF serology is specific but insensitive
Angioinvasive fungal infections	History of immunocompromised state (for symmetry with other entries)	Fungal cultures of blood and CSF. Systemic signs of sepsis. Blood or CSF $\beta(1,3)$ -D-glucan
Systemic vasculitis	Renal insufficiency, pulmonary haemorrhage, unexplained sinusitis, abdominal pain	Elevated erythrocyte sedimentation rate or serum C reactive protein. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies, antinuclear antibodies, cryoglobulins, hepatitis B/C serologies. Angiography of mesenteric vessels in polyarteritis nodosa

Table 3. Overview of (selected) differential diagnosis of PACNS.

Type of disease	Selected example	Similarities with PACNS	Differences to PACNS	Diagnostic approach
	RCVS	cerebral angiographic abnormalities (multifocal segmental cerebral artery vasoconstriction), cerebral infarctions, intracerebral haemorrhage	acute onset, monophasic course, thunderclap headache, usually normal CSF analysis, normal MRI in 20%, no vasculitis changes in cerebral biopsy, precipitating factors, reversible angiographic abnormalities	angiographic follow-up after 12 weeks shows resolution of abnormalities, nimodipine (reverse vessel narrowing in DSA?)
Non-inflammatory vasculopathies	Atherosclerosis	multiple cerebral infarctions, vessel beading, vessel wall enhancement	older age, vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus), heterogeneous lesions, calcifications and irregular focal stenoses of proximal arteries, normal CSF analysis, infarcts usually restricted to a single vascular territory	eccentric enhancement patterns of intracranial atherosclerotic plaques in high-resolution 3-Tesla contrast-enhanced MRI, calcified proximal cerebral arteries
	CADASIL	disease course, headache, psychiatric disturbances, sensory, motor and cognitive deficits, seizures, cerebral infarctions, diffuse white matter abnormalities on brain MRI	strokes or dementia in the history of the first-degree relatives, bilateral external capsule and anterior temporal lobe hyperintensities	genetic testing (mutation of the notch 3 gene), pathologic findings characteristic of CADASIL on brain or skin punch biopsies
	MELAS	encephalopathy, stroke-like episodes before age 40, seizures, dementia, multiple hyperintensities on T2 and FLAIR-sequences	bilateral basal ganglia calcifications	genetic testing (point mutation A3243G), muscle biopsy (ragged-red fibers)
	Moyamoya angiopathy	cerebral infarctions, headache	younger age, normal CSF analysis, no inflammatory signs in the vessel wall, triggering of ischaemic events with hyperventilation, orthostatic stress, etc., watershed infarctions on brain MRI, no gadolinium-enhancement, effect on extracranial or proximal intracranial cerebral arteries	angiography shows typical collateral network of small leptomeningeal and transdural vessels
	Radiation vasculopathy	vessel wall enhancement, leukoaraiosis	normal CSF analysis	history of cranial irradiation
CNS manifestations as part of a primary systemic vasculitis	Systemic vasculitis	headache, encephalopathy, seizures, cranial nerve palsies, visual symptoms, myelopathy, cerebral infarctions, intracranial haemorrhage, signs of mural inflammation on brain MRI	systemic signs and symptoms (fever, malaise, weight loss), renal insufficiency, pulmonary haemorrhage, unexplained sinusitis, abdominal pain, PNS can be affected	Elevated erythrocyte sedimentation rate or serum C reactive protein; Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies, antinuclear antibodies, cryoglobulins

Διαγνωστικά κριτήρια

1. Επίκτητη κλινική εκδήλωση από το ΚΝΣ χωρίς εναλλακτική εξήγηση
2. Χαρακτηριστική αγγειογραφική (probable PACNS) ή ιστοπαθολογική (definite PACNS) εικόνα
3. Απουσία συστηματικής αγγειίτιδας ή άλλης νόσου που μιμείται ή προκαλεί παρόμοια αγγειογραφική ή ιστοπαθολογική εικόνα

Διαγνωστική προσπέλαση

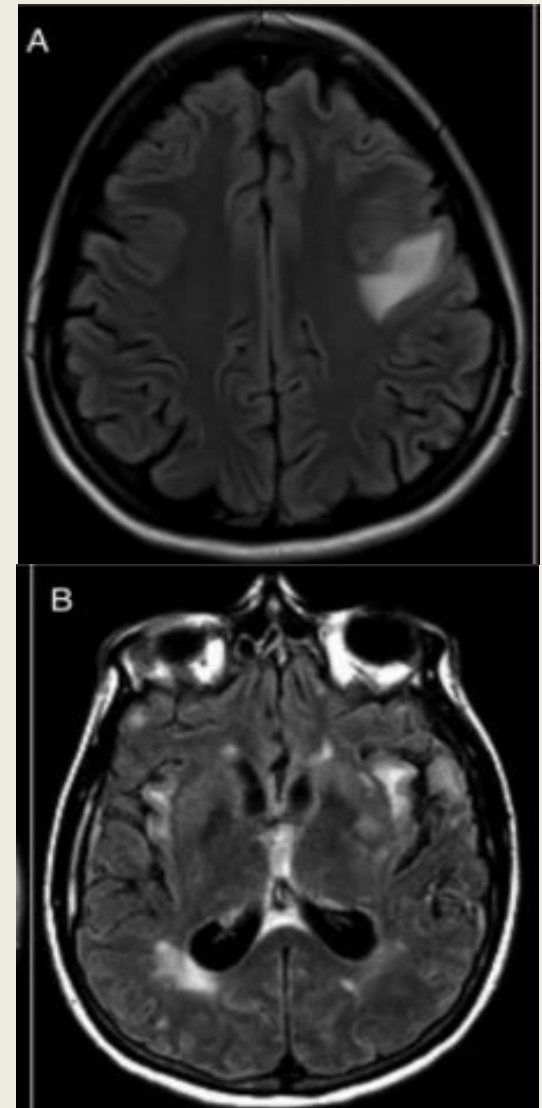
- Αιματολογικές εξετάσεις, ΟΝΠ
- Μαγνητική Τομογραφία
- Αγγειογραφία εγκεφάλου
- Βιοψία εγκεφάλου (gold standard)

Διαγνωστικές εξετάσεις

- **Αιματολογικός έλεγχος:**
 - Αρνητικοί δείκτες φλεγμονής (>90%), αρνητικά ANA, ANCA, aPL
 - Απαραίτητο να αποκλειστούν οι λοιμώξεις που προκαλούν παρόμοια εικόνα με κατάλληλες ορολογικές, μικροβιολογικές και μοριακές τεχνικές
- **ENY:** Παθολογικό στο 80-90%
 - Ήπια λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση και αυξημένη πρωτεΐνη
 - Φυσιολογική γλυκόζη, ενίοτε ολιγοκλωνικές ζώνες
 - Επί φυσιολογικού ENY η πιθανότητα για PACNS μειώνεται!
- **HEG:** ήπιες μη ειδικές διαταραχές

Μαγνητική τομογραφία

- Ευαισθησία 90-100%, αλλά ↓ειδικότητα
→ αποκλεισμός διάγνωσης επί
φυσιολογικής MRI
- Ευρήματα
 - Αυξημένη ένταση σήματος T2/FLAIR στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, εν τω βάθει φαιά ουσία και τον εγκεφαλικό φλοιό
 - Έμφρακτα: συχνά πολλαπλά και διαφόρων ηλικιών
 - Λεπτομηνιγγική ενίσχυση σήματος
 - αιμορραγία



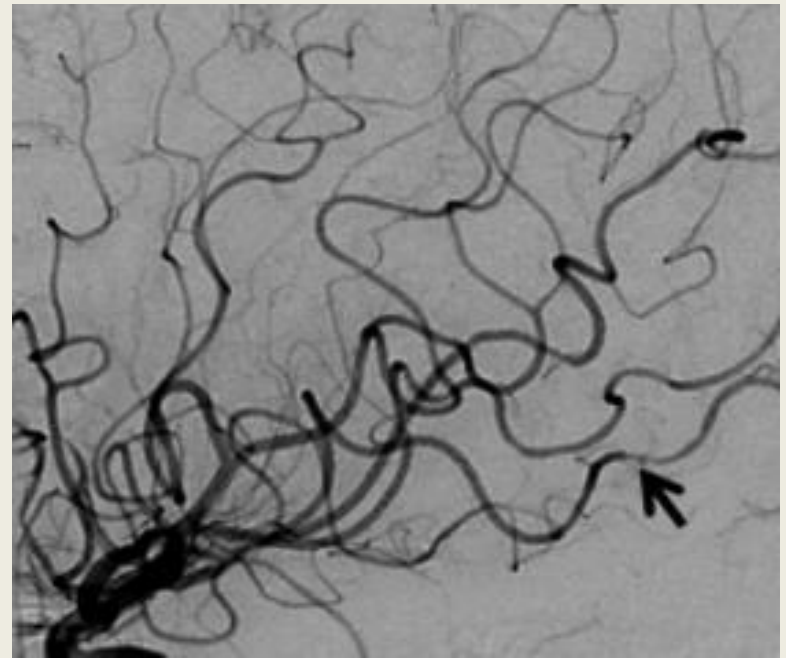
Αγγειογραφία Εγκεφάλου

- Συχνά η εξέταση που θέτει τη διάγνωση

Μέτρια ευαισθησία (25-70%)

Μέτρια ειδικότητα (30-50%)

- Συνήθως αμφοτερόπλευρη προσβολή αγγείων διαφόρων μεγεθών



- «Κομβολογιοειδής» απεικόνιση (εναλλαγή στενώσεων με διατάσεις)
- Δ/Δ: αθηρωμάτωση, μετακτινική αγγειοπάθεια, λοίμωξη, αναστρέψιμο αγγειόσπασμο (RCVS)
- MRA/CTA μικρότερη ευαισθησία από ψηφιακή αγγειογραφία (μικρά αγγεία, οπίσθια κυκλοφορία)
- Συχνά παθολογική MRI με φυσιολογική αγγειογραφία (προσβολή μικρών αγγείων)
- **Επί απουσίας ικανοποιητικής εναλλακτικής διάγνωσης: βιοψία**

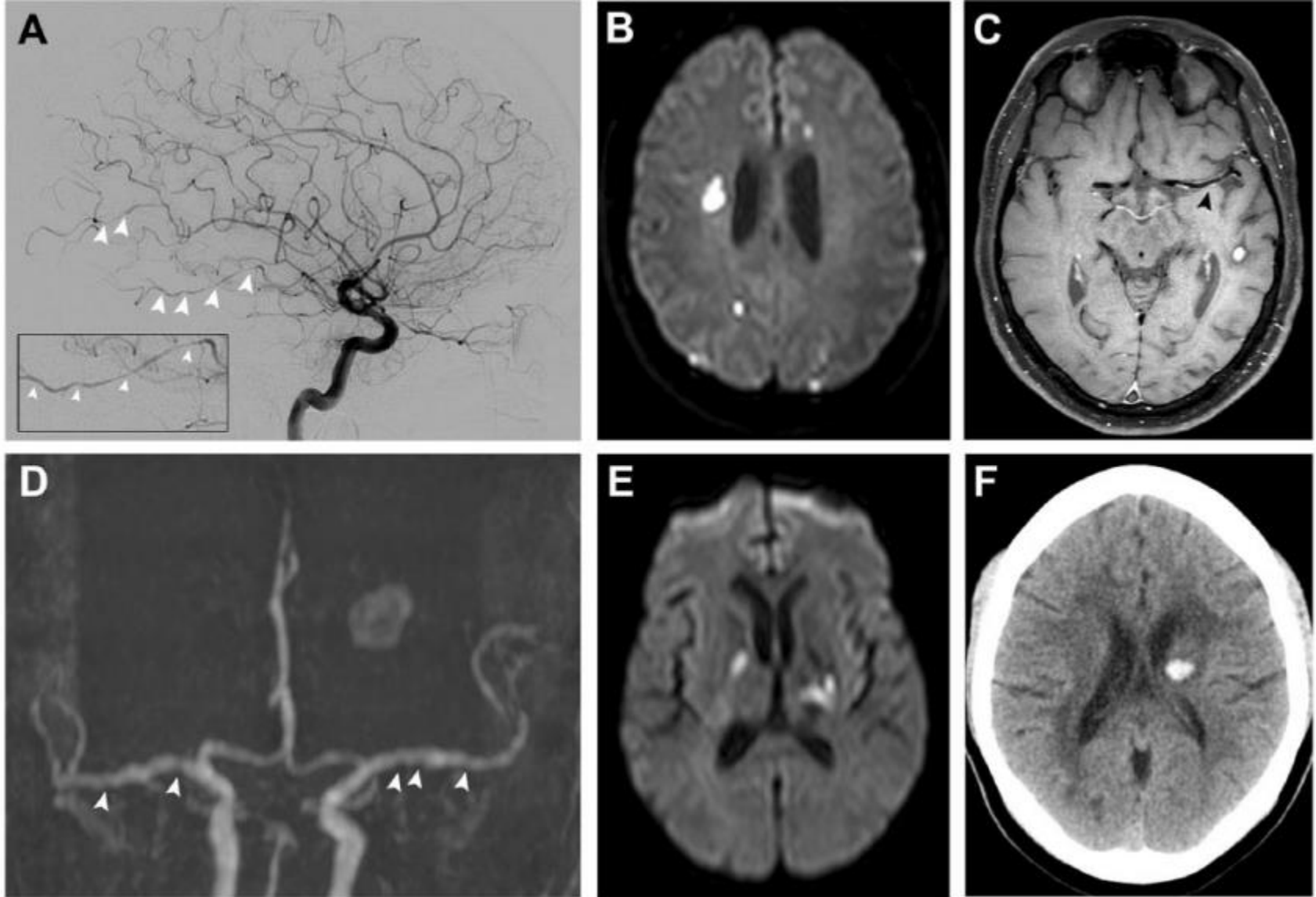


Figure 1. Imaging of patients with PACNS. (A) A 44-year-old patient presenting with multifocal segmental narrowing of intracranial arteries on cerebral angiogram, (B) multiple DWI-lesions in different vascular territories and (C) concentric enhancement of the M1-segment of the left middle cerebral artery on black blood MRI. (D) A 48-year-old patient with vessel beading on MRI-TOF-angiography, (E) bilateral infarctions of variable size [affecting different vascular territories and in various stages of healing], and (F) intracerebral haemorrhage.

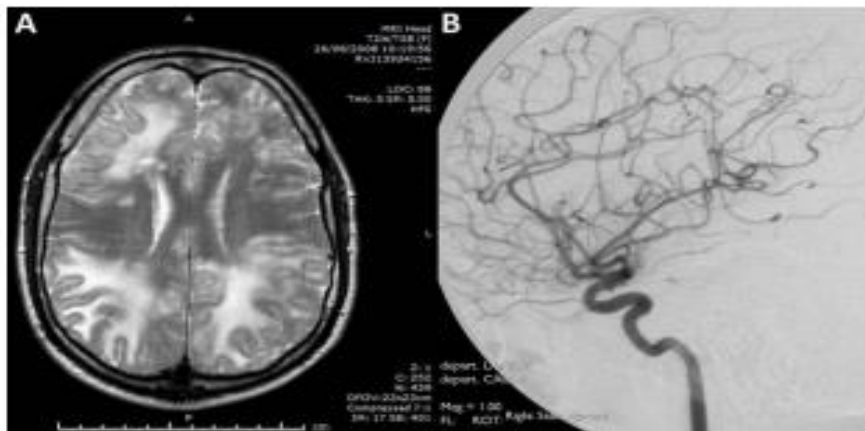


Figure 1 61-year-old man presenting with headache, cognitive decline and neuropsychiatric symptoms, together with episodic disequilibrium. T2 MRI of the brain showed a diffusely abnormal high signal, predominantly in the white matter of the anterior frontal, parietal and temporal lobes (A). Cerebral angiogram (B) was normal, but cerebral biopsy was diagnostic of cerebral vasculitis. T2W, T2 weighted; TSE, turbo spin echo.

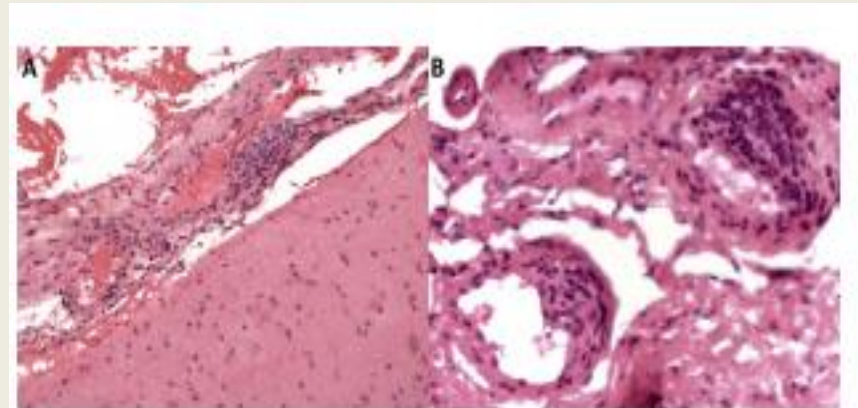


Figure 2 Inflammatory infiltrate in central nervous system vasculitis with extension into the vessel wall (A) and the perivascular lymphocytic cuffing (B).

Βιοψία Εγκεφάλου

Gold standard (ευαισθησία 55-75%, ειδικότητα > 95%)

- Κοκκιωματώδης (58%, εναπόθεση β4-αμυλοειδούς)
- Λεμφοκυτταρική (28%, μικροαγγειακή)
- Νεκρωτική (14%, συχνά αιμορραγική)

Μειονέκτημα: Ψευδώς (-) λόγω εστιακής κατανομής των βλαβών

Στρατηγικές βελτιστοποίησης του δείγματος:

- Απεικονιστική στοχοθέτηση
- Συνδυασμός λήψης παρεγχυματικού και λεπτομηνιγγικού ιστού
- Διεγχειρητική μακροσκοπική εικόνα

Πλεονεκτήματα:

- Επιβεβαίωση αγγειίτιδας σε απουσία διαγνωστικής απεικόνισης
- Αποκλεισμός «μιμητών» (π.χ. λοιμώξεις, κακοήθειες) (ως και 39% των βιοψιών)

Box 1 Proposed criteria for the diagnosis of central nervous system (CNS) vasculitis

Definite

- ▶ *Clinical presentation suggesting CNS vasculitis with exclusion of alternative possible diagnoses and of primary systemic vasculitic syndrome.*
- ▶ Plus the presence of positive CNS histology, that is, biopsy or autopsy showing CNS angiitis (granulomatous, lymphocytic or necrotising), including evidence of vessel wall damage.

Possible

- ▶ *Clinical presentation compatible with CNS vasculitis with exclusion of alternative possible diagnoses and of primary systemic vasculitic syndrome.*
- ▶ Plus laboratory and imaging support for CNS inflammation (elevated levels of cerebrospinal fluid protein and/or cells, and/or the presence of oligoclonal bands and/or MR scan evidence compatible with CNS vasculitis), with angiographic* exclusion of other specific entities.
- ▶ But without histological proof of vasculitis.

*Certain disorders, perhaps most particularly moyamoya disease, may require formal contrast angiography for definitive diagnosis.^{57,58}

Therapeutic agents used in PACNS.

Treatment	Regimen
Acute therapy	
Corticosteroids	oral prednisone at 1 mg/ kg/day or methylprednisolone pulse IV (1000 mg daily for 3–5 days)
Cyclophosphamide	daily oral dose (2 mg/kg/day) or by monthly intravenous pulse dose (e.g. starting at 750 mg/m ²)
Maintenance therapy	
Azathioprine	1–2 mg/kg daily
Methotrexate	20–25 mg/week
Mycophenolate mofetil	1–2 g daily
Biological agents	
Rituximab	375 mg/m ² /week for 4 weeks or 2 IV doses of 1 g each, administered 2 weeks apart
Tumour necrosis factor- α blockers	
Infliximab	single IV infusion (5 mg/kg)
Etanercept	25 mg twice weekly for 20 months, then 25 mg/kg, once weekly for 8 months

IV, intravenous; PACNS, primary angiitis of the central nervous system.

Παρακολούθηση - Πρόγνωση

- Παρακολούθηση: κλινική & απεικονιστική (MRI)
- Ύφεση επιτυγχάνεται στο 68%
- Χειρότερη πρόγνωση: μυελοπάθεια, ↑ διάρκεια συμπτωμάτων
- 59% υποτροπές (κυρίως άνδρες)
- Θνητότητα 10-17%

Σύνδρομο Cogan

Σύνδρομο Cogan

- Σπάνια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από:
 - 1) διάμεση κερατίτιδα (**άμφω**)
 - 2) αιφνίδια **νευροαισθητική απώλεια ακοής**
 - 3) (\pm συστηματική αγγειίτιδα)
- 1^η περιγραφή: 1945, από τον αμερικανό οφθαλμίατρο David Cogan.
- Ηλικία εμφάνισης: 20-30 έτη

Παθογένεια

- Συσχέτιση με λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και στοματικής κοιλότητας (*C. trachomatis*, *psittaci*, *pneumonia*)
- 25-33% προηγείται γριπώδης συνδρομή
- Ανεύρεση αυτοαντισωμάτων έναντι του έσω ωτός, του κερατοειδούς και ενδοθηλιακών αντιγόνων
- Ταυτοποίηση πεπτιδίων στο επιθήλιο του έσω ωτός και σε ενδοθηλιακά κύτταρα με ομόλογη αλληλουχία αμινοξέων με αυτοαντιγόνα όπως το SSa/Ro και CD- 148.
Έγχυση των πεπτιδίων σε ποντίκια → εκδηλώσεις ανάλογες με σ. Cogan
- Anti- Heat shock protein 70 (anti-HSP 70) στο 90% στη τυπική μορφή
- Ιστολογική εξέταση: χρόνια φλεγμονή, παρά ευρήματα αγγείτιδας

Εκδηλώσεις

Οφθαλμοί:

Τυπική εκδήλωση=Διάμεση κερατίτιδα

- Ερυθρότητα
- Πόνος
- Φωτοφοβία
- Μείωση οπτικής οξύτητας



Πιο άτυπες μορφές:

- Επιπεφυκίτιδα
- Επισκληρίτιδα
- Πρόσθια-οπίσθια Σκληρίτιδα
- Πρόσθια-οπίσθια Ραγοειδίτιδα
- Αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Απόφραξη κεντρικής οφθαλμικής φλέβας



Εκδηλώσεις

Έσω ους:

- Συνήθως η 1^η εκδήλωση
- Εικόνα παρόμοια με νόσο **Meniere** (Meniere-like)
- Αιφνίδια ή ταχέως εξελισσόμενη αιθουσαιοακουστική **βαρηκοΐα** (νευροαισθητήριος)
 - συνήθως άμφω
 - επεισοδιακή, προοδευτική
- Εμβοές
- Ίλιγγος, αταξία

ΚΝΣ

- Εγκεφαλίτιδα, ΑΕΕ

Άλλες: πυρετός, κεφαλαλγία, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, μυαλγίες, ηπατο/σπληνομεγαλία, ηπατικά άσηπτα αποστήματα κ.α

Εκδηλώσεις

15-20% Συστηματική Αγγειίτιδα

- Συνήθως προσβολή **μεγάλου μεγέθους αγγείων (Takayasu-like syndrome)**:
 - 10% προσβολή αορτής (αορτίτιδα, ανεύρυσμα αορτής, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, προσβολή στεφανιαίων αγγείων)
 - κλάδοι αορτής, μεσεντέριος αρτηρία, νεφρικές αρτηρίες
- Λιγότερο συχνά προσβολή **μεσαίου μεγέθους αγγείων (polyarteritis-like syndrome)**: αιματοουρία-πρωτεινουρία, αιμορραγία πεπτικού, νευρολογική σημειολογία

Διαφορική Διάγνωση

- Καθυστέρηση στη διάγνωση

(10 μήνες στην τυπική μορφή, 35 μήνες στην άτυπη)

Δ/Δ:

- Λοιμώξεις (Σύφιλη, νόσος Lyme, χλαμύδια, φυματίωση)
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Άλλες συστηματικές αγγειίτιδες (Takayasu, οζώδης πολυαρθρίτιδα)
- Behcet's
- Σαρκοείδωση
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νόσος Meniere
- Ακουστικό νευρίνωμα (CT/MRI εγκεφάλου)
- Σύνδρομο Susac (εγκεφαλοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, κώφωση)

ηπιότερη, **μη** αιφνίδια
έκπτωση ακοής

Θεραπεία

- Prednisone (1 mg/kg)
- Methotrexate (15-25 mg/week)
- Azathioprine (1.5-2.5 mg/kg/day)
- Cyclophosphamide (iv 750 mg/m²/month or 2-3 mg/kg/day p.o.)
- MMF (2-3 g/day)
- Cyclosporin A (5 mg/kg/day)

- **Infliximab** (υπερέχει σε ανταπόκριση στη βαρηκοΐα)
- Certolizumab (2 έγκυες)
- TCZ (3 περιστατικά, το 1 ελληνικό)
- RTX (1 περιστατικό)

- Χειρ/κή: σε μη ανταπόκριση,
 - μεταμόσχευση κερατοειδούς
 - κοχλιακά εμφυτεύματα

Greco A et al. Autoimmun Rev 2013
Durtette C et al. Autoimmun Rev 2017
Venhoff N et al. Front Immunol 2021
Kougkas N et al. Scand J Rheumatol 2021
Hara K et al. Intern Med 2022

Πρόγνωση

- Εξάρσεις και υφέσεις
- **Χωρίς θεραπεία: 50-90% νευροαισθητική απώλεια ακοής**
 - Αν θεραπεία εντός 2 εβδομάδων, 55% αποκατάσταση ακοής
 - Αν >2 εβδομάδες: 5-10% αποκατάσταση
- Τελικά, 45-52% άμφω κώφωση, 18% ετερόπλευρη
- Πορεία:
 - Έχει βελτιωθεί με την προσθήκη DMARDs:
 - Νεότερη κοορτή (Γαλλία): υποτροπή 13% (5 έτη), 31% (10 έτη) vs παλαιότερη κοορτή (ΗΠΑ): υποτροπή 78% (7 έτη)