

*Opšti pregledi/  
General reviews*

ETIOPATOGENEZA OTOSKLEROZE

ETIOPATHOGENESIS OF OTOSCLEROSIS

**Correspondence to:**

**dr Milan Erdoglija** ORL Klinika VMA

Ul.Crnotravska 17  
11000 Beograd  
Mob. tel. 0658316009

E-mail: milan.erdoglija@gmail.com

Milan Erdoglija<sup>1</sup>, Jelena Sotirović<sup>1</sup>, Aleksandar Perić<sup>1</sup>,  
Biserka Vukomanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za uvo, nos i grlo,

<sup>2</sup>Centar za patologiju i sudsku medicinu,  
Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Key words*

etiopathogenesis, otosclerosis, otic  
capsule, stapedovestibular ankylosis,  
measles virus

*Ključne reči*

etiopatogeneza, otoskleroza, otička  
kapsula, stapedovestibularna fiksacija,  
morbili

*Apstrakt*

**Uvod/cilj.** Otoskleroza je bolest koja narušava homeostazu otičke kapsule labirinta unutrašnjeg uva sa posledičnom pojavom stečene naglušnosti ili gluvoće. To je multifaktorijska bolest koja je genetski predisponirana, a ispoljava se pod uticajem faktora spoljne sredine. Uprkos ekstenzivnom istraživanju uzroka otoskleroze, nebrojano mnogo teorija o etiološkim faktorima nastanka otoskleroze i dalje postoji nepoznanica kako dolazi do razvoja otoskleroze. Najnovija teorija o virusu malih boginja kao uzročniku nastanka otoskleroze, izrodila je ideju o pisanju ovog preglednog rada. **Cilj** ovog rada je sistematski pregled istraživanja etiologije otoskleroze, sumacijom ranijih saznanja o etiologiji otoskleroze kroz istorijski pregled i perspektive novih naprednih istraživanja.

**Metode.** Korišćenjem termina „otosclerosis“, „etiology“ i „etiopathogenesis“ sprovedeno je pretraživanje literature obuhvaćeno bazom podataka PubMed (U.S. National Library of Medicine). Pregled literature je obuhvatao period od 1954-2012.g. U obzir su uzeti samo radovi objavljeni na engleskom.

**Rezultati.** Pregledom literature i korišćenjem sva tri navedena termina pronađeno je 26 članaka koji su se bavili navedenom temom, prelistavanjem termina „otosclerosis“ i „etiopathogenesis“ pronađeno je 29 članaka, dok je prelistavanjem termina „etiology“ i „otosclerosis“ nadjeno 1600 članaka. Za ovaj pregled je odabrano 29 članaka koji su bili originalni naučni radovi.

**Zaključak.** Otkrivanje molekularnog mehanizma koji inhibira normalan proces remodeliranja otičke kapsule koštanog labirinta unutrašnjeg uva i razumevanje kako taj mehanizam dovodi do pojave otoskleroze je dizajn za terpijsku strategiju za otoskleroza u budućnosti.

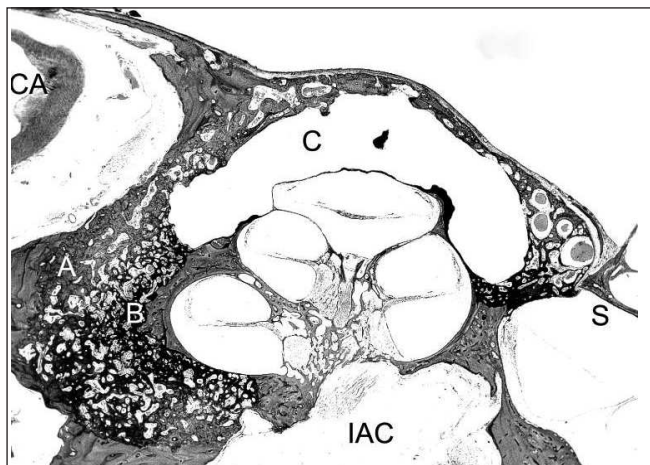
*UVOD*

Otoskleroza je progresivno osteodistrofično oboljenje koštane kapsule labirinta unutrašnjeg uva koja može dovesti do fiksacije stapesa i posledične naglušnosti. Postoje tri forme otoskleroze: histološka, klinička i kohlearna. Histološka forma otoskleroze se otkriva sistematskim histološkim ispitivanjima temporalnih kostiju „post mortem“ (1). Prema Guild-u pojava histološke otoskleroze se javlja u 12% slučajeva kod žena i 6,5% kod muškaraca pripadnika bele rase. Deset puta se češće javlja u polupulaciji bele nego crne rase. Prema Zollneru od ukupnog broja histološke otoskleroze 12 % slučajeva ima zaživotnu manifestaciju bolesti, odnosno kliničku otoskleroza. Klinička otoskleroza podrazumeva stapedovestibularnu fiksaciju sa posledičnom konduktivnom naglušnošću i zujanjem u ušima. Lako se otkriva preciznim kliničkim, audiološkim i

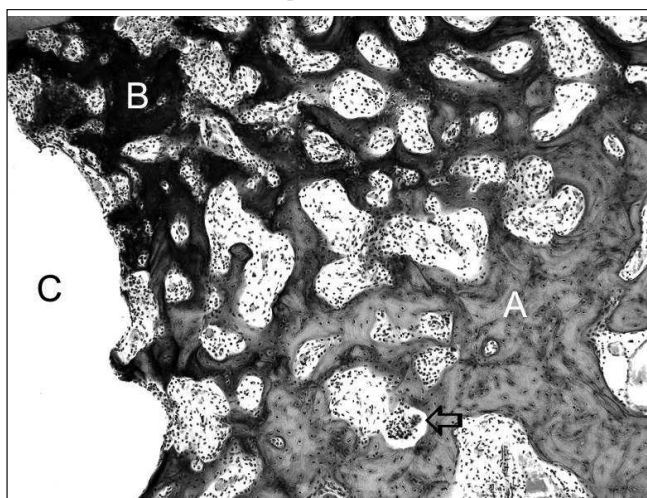
radiološkim ispitivanjima. Učestalost pojave kliničke otoskleroze u beloj populaciji iznosi 0,3-0,4%. Predominantno počinje u pubertetu, gotovo nikad u uzrastu ispod 10 godina, sa progresijom na oba uva (70-80%) dovodeći do teške gluvoće u 5 deceniji života(1,2). Kohlearna otoskleroza ili labirintogena podrazumeva otoskleroza koštanog labirinta izvan stapedovestibularnog zgloba. Kohlearnu otoskleroza je teško dijagnostikovati. Ona izgleda i tretira se kao perceptivna gluvoća. Javlja se u 5% svih bolesnika sa otoskleroza(3). Kada se govori o otosklerozi, obično se misli na kliničku formu bolesti koja se operativno uspešno leči i o kojoj će ovde više biti reči.

Etiopatogeneza otoskleroze je kontroverzna. Postoji više teorija nastanka otoskleroze kao što su: embrionalna, mehaničko-endokrini, vaskularna, osteoklastna, lizozomalna, genetska teorija, hormonalna, infektivna itd. i o njima će biti više reči u rezultatima

ovog preglednog rada. Patohistološka događanja tokom nastanka otoskleroze su sledeća: koštani labirint čoveka pokazuje ostatke embrionalne hrskavice u „fissuli ante fenestram” (1,2). To je koštana pukotina koja se proteže celom dužinom koštanog labirinta, a nalazi se neposredno ispred prednjeg kraja ovalnog prozora. Iz nepoznatog razloga dolazi do okoštavanja ove hrskavice i stvaranja otosklerotičnog žarišta. Otosklerotično žarište zahvata prednji pol bazalne pločice stapesa



Slika 1: Histološki presek temporalne kosti sa otosklerozom: (A) otoskleroza. (B) otospongioza. (C) kavum timpani. (CA) interna karotidna arterija. (IAC) interni auditorni kanal. (S) stapes pločica.



Slika 2: Histološki presek otosklerotičnog žarišta (A) otoskleroza. (B) otospongioza. (C) kavum timpani. (strelica) multijedarni osteoklast.

rezultirajući blagom konduktivnom nagluvošću u početku. Hipervaskularizacija fokusa otoskleroze sa brojnim polijedarnim osteoklastima, hipercelularnom fibroznom stromom i poremećenim osteoblastima dovode do stvaranja nove lamerale kosti koja se širi na celu pločicu stapesa, pa i unutar labirinta sa posledično teškom gluvoćom u podmaklom stadijumu otoskleroze. Od histološkog stadijuma otosklerotičnog procesa pločice stapesa (Slika 1 i 2) koji se klasifikuje kao spongiozna, fibrozna ili sklerotična otoskleroza (4) zavisi stepen deteriorizacije sluha kao i uspeh hirurškog lečenja.

Hirurško lečenje otoskleroze podrazumeva uspostavljanje komunikacije-transmisije zvuka, između srednjeg i unutrašnjeg uva pravljenjem otvora kroz otosklerotično žarište i postavljanjem proteze. Najizraženija nagluvošt je u sklerotičnom stadijumu otoskleroze gde je i uspeh hirurgije-stapedoplastike, najveći (5).

## METODE

Korišćenjem termina „otosclerosis“ , „etiology“ i „etiopathogenesis“ sprovedeno je pretraživanje literature obuhvaćeno bazom podataka PubMed (U.S. National Library of Medicine). Pregled literature je obuhvatao period od 1954-2012.g. U obzir su uzeti samo radovi objavljeni na engleskom. Članci objavljeni bez apstrakta, nepotpuni članci, članci nedostupni u punom obimu u elektronskom obliku nisu uključeni u pregled.

## REZULTATI

Hronološkim redom kroz istorijski razvoj etiopatogeneze otoskleroze prikazane su teorije nastanka otoskleroze kao i nove tendencije istraživanja otoskleroze, korišćenjem pažljivo odabranih 29 naučnih radova iz PubMed baze podataka.

### Embrionalna teorija

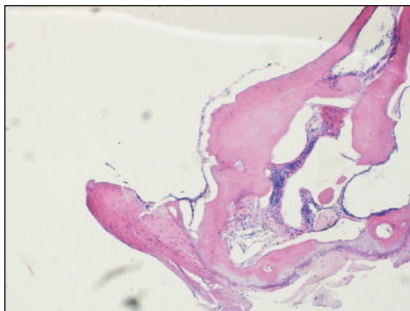
Parozzi je prvi opisao „fissulu ante fenestram” (1916) i ostacima embrionalne hrskavice lokalizovane u ovoj fisuri pripisao uzrok pojavi otosklerotičnog procesa i nastanku otoskleroze. Postoje i druga mesta u kapsuli labirinta sa kartilaginoznim ostacima, a ponekad se radi i o multiplim lokalizacijama. Nylen (1949) je našao da u pacijenata sa otosklerozom otosklerotični proces u 90% slučajeva zahvata „fissulu ante fenestram“, a u 40% slučajeva zahvata region okruglog otvora.<sup>(1)</sup> Međutim Bast je iste godine (1949) pronašao embrionalne ostatke hrskavice u enhodralnom sloju koštanog labirinta u 80% ispitivanih fetusa i novorođenčadi.<sup>(6)</sup> To znači da bi svih 80% oboleli od otoskleroze, a to se ne događa. Samo prisustvo embrionalne hrskavice nije dovoljno za pojavu otoskleroze.<sup>(6)</sup>

### Mehaničko-endokrina teorija

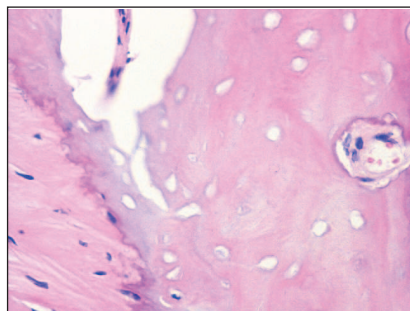
Šercer i Krmpotić (1965) su bili mišljenja da otosklerotična žarišta nastaju delovanjem osteotropnih hormona na mestu mikroskopskih fraktura koštanog labirinta, a kao rezultat nepotpune adaptacije čoveka na uspravan hod (7). Često se otoskleroza razvija na jednom uvu a za par godina i na drugom što je nemoguće objasniti ovom teorijom.

### Vaskularna teorija

Mayer, Wittmaack I Wright (8) su mnoge faktore koji kompromituju vaskularizaciju labirinta smatrali odgovornim za nastanak otoskleroze. Među takvim faktorima su embolija masnim tkivom posle fraktura, vazдушna embolija, opstrukcija trombocitnim trombi-ma, hiperlipoidoza, trudnoća itd. Na histološkim preparatima otosklerotičnog procesa stapesa jasno se vidi odsustvo vaskularizacije u koštanom tkivu (Slika 3 i 4).



Slika 3: Histološki preparat otosklerotičnog procesa stapesa sa redukovanom vaskularizacijom (uveličanje 10x)



Slika 4: Histološki preparat otosklerotičnog procesa stapesa sa redukovanom vaskularizacijom (uveličanje 40x)

### Osteoklastična teorija

Otoskleroza predstavlja proces remodeliranja koštanog tkiva otičke kapsule pod uticajem osteoklasta. Aktivnost alkalne fosfataze je statistički značajno veća u otosklerozi nego u psudootosklerotičnoj stapes ankilozii ( $P < 001$ ), što govori u prilog važne uloge osteoklasta u etiopatogenezi otoskleroze (9). Međutim citohemijska istraživanja su pokazala da se resorpcija kosti koja se odvija u podmaklim stadijumima otoskleroze ne odvija po sistemu žlebova (Howshipovih lakuna) što je karakteristično za dejstvo osteoklasta (10). Osteoklastična aktivnost je samo jedna karika u patogenezi otoskleroze.

### Lizosomalna (celularna ili enzimska) teorija

Radovi Causse, Chevance i Shambaugh su bazirani na intracelularnoj osnovi uz pomoć elektronskog mikroskopa i histohemijskih analiza koje pokazuje litičke procesa na nivou lizozoma histiocita i osteocita u otosklerotičnim žarištima (11,12). Enzimi oslobođeni iz lizozoma vrše osteolitičku aktivnost. Histohemijskom analizom uzoraka perilimfe, uzetih za vreme stapetotomije, identifikovani su enzimi kao: kolagenaza, ribonukleaza, alkalna fosfataza, laktatna dehidrogenaza, tripsin i dr. Šta je inicijator takve litičke aktivnosti histiocita i osteocita nije poznato.

### Genetska teorija

Toynbee (1861) je prvi skrenuo pažnju na pojavu porodične nagluposti a Magnus (1976) prvi analizira porodicu u kojoj su majka i 7 potomaka patili od nagluposti (13). Morrison (1970) je statistički obradio 150 srodnih bolesnika sa otosklerozom i utvrdio naslednost

otoskleroze po autozomno dominantnom tipu nasleđivanja (14). U 25-50% slučajeva otoskleroze je genetska predispozicija odlučujući etiološki faktor (15). Da je genetski faktor važan u nastanku otoskleroze govori i činjenica da je deset puta veća incidenca pojave bolesti u populaciji bele rase nego crne, kao i da se u porodicama sa otosklerozom ponekad javljaju tipična nasledna oboljenja (osteogenesis imperfecta, Paget-ova bolest, retinitis pigmentosa, albinizam itd.). Novija genetska istraživanja su pokazala da je otoskleroza heterogeniski predisponirana, sa defektima najmanje 7 gena udruženih sa 9 zasebnih hromozomalnih lokusa odgovornih za ekspresiju osteoprotegerina (16). Familijarna incidenca otoskleroze se zasniva na dokazana tri gena za otosklerozu (OTSC1-3) (9). Novija istraživanja dovode u vezu genetske efekte COL1A1 gena odgovornog za metabolizam koštanih ćelija stapesa zahvaćenih otosklerozom (17). Otkrivanje polimorfizma T263I i TGFB1 gena je takodje udruženo sa pojavom otoskleroze u tunižanskoj populaciji

(18). Neosporno je tako ispitana mutacija gena za tip I kolagen COL1A1 odgovorna za nastanak kliničke otoskleroze kod pacijenata sa dijagnozom osteogenesis imperfecta (19). Mapiranje gena na hromozomima i pronalaženje novih lokusa odgovornih za nastanak otoskleroze je pitanje minucioznog rada genetskog inženjeringa i prevazilazi opseg poimanja etiopatogeneze otoskleroze od strane jednog otologa.

### Hormonalna teorija

Kontradiktorni su rezultati ispitivanja nivoa 17-ketosteroida u pacijenata sa otosklerozom, koji su po nekim autorima povišeni u urinu a po drugim u fiziološkim granicama (20). Klinički ide u prilog hormonalnom dizbalansu da se početak otosklerotičnog procesa vezuje za pubertet, a da trudnoća povećava stepen razvoja otoskleroze i povećava naglupost. Dokazana je činjenica da estrogeni hormoni fragilizuju membrane lizozoma histiocita i osteocita. Savić i saradnici (1975) su potvrdili hipotezu da postoji statistički značajno povišen nivo 17-beta estradiola u krvi bolesnika sa otosklerozom (21).

### Infektivna teorija

Perzistencija virusa malih boginja može u otičkoj kapsuli indukovati reaktivaciju embrionalnih ostataka. Prisustvo virusne RNK malih boginja dokazane RT-PCR metodom u otosklerotičnom žarištu stapetotomisanih pacijenata potvrđuje infektivnu prirodu otoskleroze prema pojedinim istraživanjima. Neke pločice stapesa nisu bile zaražene virusom malih boginja, ali su takvi pacijenti bili neotosklerotični slučajevi, pošto ni histološki ni imunohistohemijski sa CD51/61

osteoklastima, nije dokazano da je u pitanju otoskleroza. Radilo se o pseudootosklerozi uzrokovanoj degenerativnim procesom. Virus malih boginja može biti okidač u otosklerotičnom procesu. Organotropizam virusa morbila za otičku kapsulu se može objasniti specijalnim kadherinom, integrinom i CD46 koji je vezujući receptor za virus morbila a nalazi se baš na otičkoj kapsuli (22). Hronična virusna antigen ekspresija uzrokovana perzistentnom infekcijom otičke kapsule morbilima stimuliše humoralni i ćelijski imuni odgovor sa povećanim nivoom CD8 limfocita i tumor nekrozirajućim faktorom (TNF)-alfa. Sve to zajedno dovodi do nekontrolisane aktivnosti osteoklasta i multiple osteosklastične koštane resorpcije. Patološko remodeliranje kosti je rezultat dizbalansa između TNF-alfa i osteoprotegerina (16), zbog čega je Karosi otoskleroza svrstao u autoimuno-inflamatornu bolest (23). Hondrociti i osteoklasti embrionalnih koštanih formacija pokazuju povećanu ekspresiju CD51/61 antigena. Osteoklasti u pseudootosklerozi, odnosno stapedovestibularnoj fiksaciji koja nije uzrokovana otosklerozom ne pokazuje povećanu ekspresiju CD51/61 antigena. Takođe osteoklasti normalnih zrelih kostiju ne pokazuju povećanu ekspresiju CD51/61. Osteoklasti koji pokazuju povećanu ekspresiju CD51/61 antigen ekspresiju potiču iz embrionalne hrskavice čije su ćelije verovano pluripotentne. Perzistirajući virusi morbila su pokretači transformacije pluripotentnih embrionalnih ćelija u osteoklaste sa eksprimirajućim CD51/61 antigenima. Rezultat takvog istraživanja bio bi da su perzistentni virusi morbila uzročnici nastanka otoskleroze (9,24).

Karosi (9,23) je u uzorku od 261 stapes ankiloza pronašao 175 njih sa NP RNA skvencama virusa morbila detektovanih u otosklerotičnim žarištima. U 86 ispitanika bez dokazanih RNA sekvenci virusa morbila, radilo se o degenerativnoj pseudootosklerotičnoj bolesti sa sličnim oštećenjem sluha kao kod otoskleroze. To potvrđuje i aktivnost osteoklasnog enzima koštane alkalne fosfataze koja je statistički značajno veća u otosklerozi u poređenju sa pseudootosklerotičnom stapedovestibularnom fiksacijom ( $p < 0.001$ ). Kortikalni koštani fragmenti ( $n=73$ ), suprastrukture stapesa ( $n=31$ ), kadaver stapes ( $n=26$ ), inkus ( $n=7$ ), maleus ( $n=11$ ) su bili negativna kontrola, takođe bez prisustva virusa morbila u ispitivanom koštanom materijalu PCR metodom. Citohemijska ispitivanja pokazuju da su glikozoaminoglikani uključeni u proces mineralizacije pločice stapesa, a da su imunoglobulin G i komplement C3 identifikovani u perikapilarnom tkivu otosklerotičnog žarista, što ide u prilog imunološkog mehanizma nastanka otoskleroze indukovanom inflamacijom virusima morbila. Kvantifikacija imunoglobulina G (IgG) kao pokazatelja perzistentne infekcije virusima morbila pokazuje da je antivirusna IgG morbila statistički veća u perilimfi nego u serumu testiranih 95 pacijenata sa otosklerozom u radovima Niedermeyera (25,26).

## DISKUSIJA

Poslednjih deset godina se intenzivno ispituje uticaj virusa morbila u etiopatogenezi otoskleroze. Postoji ideja o vakcinaciji odraslih da bi se još više predupredila pojava ove osipne groznice i smanjila učestalost otoskleroze. Do sada ne postoji uporedna epidemiološka studija o incidenci obolevanja od otoskleroze u periodu pre i posle pojave vakcinacije.

MMR vakcina (27) je ušla u redovni program imunizacije dece protiv morbila, parotitisa i rubele 1971.godine. Mešavina je tri živa virusa i daje se u prvoj godini života, sa revakcinacijom u 7 godini života. Prilično je bezbedna za davanje, sa malim brojem negativnih efekata. Njeno davanje je dovođeno u vezu sa pojavom autizma u dečjoj populaciji pa je bilo pokušaja da se MMR vakcina isključi iz programa za vakcinaciju. U Japanu su zato MMR vakcinu zamenili pojedinačnim vakcinama, ali je stopa dijagnostikovanja autizma nastavila da raste, ne pokazujući nekakvu korelaciju sa navedenom izmenom (28). I pored redovne vakcinacije, postoje sporadični slučajevi obolevanja od malih boginja pa i epidemije malih boginja.

Sa druge strane Komune i drugi japanski autori ne podržavaju hipotezu da je perzistentna virusna infekcija morbilima uključena u etiopatogenezu otoskleroze. Komune je PCR metodom za detekciju mRNK, prikazao odsustvo virusa morbila u koštanom tkivu otosklerotičnog stapesa u japanskoj populaciji (29). Ostaje otvoreno pitanje: da li perzistentno prisustvo virusa morbila može biti uzrok pojavi otoskleroze? Eradikacija malih boginja bi najlakše dala odgovor na to pitanje.

## ZAKLJUČAK

Otoskleroza je multifaktorijalna bolest koja je genetski predisponirana a ispoljava se pod uticajem faktora spoljne sredine. Genetska predispozicija, perzistentna infekcija virusom morbila, autimuni, hormonalni faktori i faktori spoljne sredine zajedno učestvuju u patogenezi otoskleroze. Otkrivanje molekularnog mehanizma koji inhibira normalan proces remodeliranja otičke kapsule koštalog labirinta unutrašnjeg uva i razumevanje kako taj mehanizam dovodi do pojave otoskleroze je dizajn za terpijsku strategiju za otoskleroza u budućnosti.

## Abstract

**Introduction.** Otosclerosis is special bone remodeling disorder restricted to the otic capsule of inner ear resulting in a acquired conductive hearing loss. Otosclerosis is multifactorial disease, caused by both genetic predisposition and environmental causes implicated in its development. Despite the extensive research, many etiological factors and theories have been suggested, the process of development of the otosclerosis remains unclear. The newest theories about measles virus caused otosclerosis, made idea to performe this article. The aim of this study is categorize evidence and theories of otosclerosis etiopathogenesis through historical overview to the newest investigations.

**Methods.** Using words otosclerosis, etiology and etiopathogenesis we searched through data bank of PubMed (U.S.National Library of Medicine) and analysed the literature from 1954 to 2012. We evaluated only articles on english.

**Resultats.** We found 26 articles using words otosclerosis, etiology and etiopathogenesis from PubMed date bank, 29 articles using words etiopathogenesis and otosclerosis and 1600 articles using words etiology and otosclerosis. We analysed 29 origin sience articles.

**Conclusion.** Insights into molecular mechanisms that inhibit extensive remodeling in the normal otic capsule, and understanding how these mechanisms are dysregulated in otosclerosis will allow future design of rational treatment strategies for otosclerosis.

## LITERATURA

- Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;267(9):1337-49. Epub 2010 Jun 9.
- Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jan;266(1):25-35. Epub 2008 Aug 13.
- Makarem AO, Linthicum FH. Cavitating otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2008 Aug;29(5):730-1.
- Lim JD, Robinson M, Saunders HW. Morphologic and immunohistochemical observation of otosclerotic stapes: A preliminary study. *American Journal of Otolaryngology* Volume 8, Issue 5, September–October 1987, Pages 282–295
- Gros A, Vatovec J, Sereg-Bahar M. Histologic changes on stapedial footplate in otosclerosis. Correlations between histologic activity and clinical findings. *Otol Neurotol.*
- Michaels L, Soucek S. Origin and growth of otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 2011 May;131(5):460-8. Epub 2010 Dec 10.
- Šerčer A, Krmpotić J. *Revue de laryngologie, otologie, rinologie* 81, 1965
- Wright J, Schuknecht HG. Atrophy of the spiral ligament. *Arch.Otolaryngol* 96:16.1972
- Karosi T, Jokay I. Activated Osteoclasts with CD51/61 Expression in Otosclerosis. *The Laryngoscope.* Volume 116, Issue 8, pages 1478-1484, August 2006
- Stankovic KM, McKenna MJ. Current research in otosclerosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Oct;14(5):347-51.
- Causse J, Chevance LG, Bel J, Michaux P, Tapon J. ŠOtosclerosis, enzymatic, cellular and lysosomal disease. *Cytoclinical confrontation.* *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1972 Nov-Dec;93(11):640-70.
- Shambaugh GE, Causse J, Bretlau P. Enzymology of otospongiosis and NaF therapy. *Am J Otol.* 1980 Apr;1(4):206-14
- Mitrović M, Ristić B, Haralampijev K. Otoskleroza kao nasledna pojava. *Srpski arhiv.* 11, 103:965-973.1978
- Morrison A. Congenital Osicular Defects. *Belgian Society of Otology. Rhinology and Laryngology Simposium.* Brussels 1972
- Thomas JP, Minovi A, Dazert S. Current aspects of etiology, diagnosis and therapy of otosclerosis. *Otolaryngol Pol.* 2011 May-Jun;65(3):162
- Karosi T, Csomor P, Szalmás A, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Osteoprotegerin expression and sensitivity in otosclerosis with different histological activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Mar;268(3):357-65. Epub 2010 Oct 21.
- Schrauwen I, Khalfallah A, Ealy M, Franssen E, Claes C, Huber A, Murillo LR, Masmoudi S, Smith RJ, Van Camp G. COL1A1 association and otosclerosis: A meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2012 May;158A(5):1066-70. doi: 10.1002/ajmg.a.35276. Epub 2012 Apr 9.
- Khalfallah A, Schrauwen I, Mnejja M, HadjKacem H, Dhoub L, Mosrati MA, Hakim B, Lahmar I, Charfeddine I, Driss N, Ayadi H, Ghorbel A, Van Camp G, Masmoudi S. Association of COL1A1 and TGFB1 polymorphisms with otosclerosis in a Tunisian population. *Ann Hum Genet.* 2011 Sep;75(5):598-604. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00665.x. Epub 2011 Jul 21
- McKenna MJ, Kristiansen AG, Bartley ML, Rogus JJ, Haines JL. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. *Am J Otol.* 1998 Sep;19(5):604-10.
- Piazzi M, Palmieri GC. ŠUrinary excretion of 17-ketosteroids following x-irradiation of diencephalo-pituitary region. *Folia Endocrinol Mens Incretologia Incretoterapia.* 1954 Oct;7(5):591-6.
- Savić D, Radulović R, Haralampiev K, Oprić M, Đerić D, Janošević Lj. Uloga 17-beta estradiola u otosklerozi. *Zbornik radova o otosklerozi.* Arandelovac, jun 1980.
- Karosi T, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol Neurotol.* 2005 Nov;26(6):1128-33. 2003 Jan;24(1):43-7
- Karosi T, Szekanez Z, Sziklai I. Otosclerosis: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2009 Dec;9(2):95-101. Epub 2009 Mar 24.
- Karosi T, Kónya J, Szabó Z, Sziklai I. Measles virus prevalence in otosclerotic stapes footplate samples. *Otol Neurotol* 2004; 25:451–456.
- Niedermeier HP, Arnold W. Etiopathogenesis of otosclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002 Mar-Apr;64(2):114-9.
- Niedermeier HP, Arnold W, Neubert WJ, Sedlmeier R. Persistent measles virus infection as a possible cause of otosclerosis: state of the art. *Ear Nose Throat J.* 2000 Aug;79(8):552-4, 556, 558 passim.
- MMR Vaccination and Pervasive Developmental Disorders: A Case-Control Study. Smeeth L et al. *Lancet* 2004; 364(9438):963-9 \*Subjects:1294 cases and 4469 controls
- Relationship between MMR Vaccine and Autism. Klein KC, Diehl EB. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(7-8):1297-300 \*Literature review of 10 studies
- Komune N, Ohashi M, Matsumoto N, Kimitsuki T, Komune S, Yanagi Y. No evidence for an association between persistent measles virus infection and otosclerosis among patients with otosclerosis in Japan. *J Clin Microbiol.* 2012 Mar;50(3):626-32. Epub 2012 Jan 11.

■ Rad je primljen 12.05.2012, Dopunjen i prihvaćen 19.06.2012.