



toneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

NUMERO SPECIALE

XXXI Congresso Nazionale
della Società Italiana di Audiologia e Foniatria
Seminario – Ferrara, 14 settembre 2007

La vertigine vascolare: razionale diagnostico e terapeutico

- **L'ENDOTELIO E LA SUA RISPOSTA AL DANNO**
Augusto Pietro Casani, Manuela Marchetti, Lorella Merico
- **SEMIOTICA DEL DEFICIT LABIRINTICO SU BASE VASCOLARE**
Marco Manfrin
- **FISIOLOGIA DEL MICROCIRCOLO LABIRINTICO**
Antonio Pirodda
- **MICROANGIOPATIA LABIRINTICA**
Aldo Messina
- **LA VERTIGINE EMICRANICA**
Paolo Pagnini
- **LA RICERCA DEL RAZIONALE DELLA TERAPIA MEDICA NELLE
VERTIGINI VASCOLARI: IL CONTRIBUTO DELLO STUDIO
EPIDEMIOLOGICO VASCVERT**
Giorgio Guidetti

Otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI
NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Serie editoriale:
CLINICAL CASE MANAGEMENT

Aggiornamento periodico:
OTONEUROLOGIA 2000
Marzo 2008 / n.27

Coordinamento Scientifico:
Dr. Giorgio Guidetti
Direttore del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Azienda Unitaria Sanitaria Locale di Modena
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

Coordinamento editoriale:
Mediserve



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

© 2008 **MEDISERVE S.r.l**
Milano - Firenze - Napoli

XXXI Congresso Nazionale della
Società Italiana di Audiologia e Foniatria
Seminario – Ferrara, 14 settembre 2007

NUMERO SPECIALE

La vertigine vascolare: razionale diagnostico e terapeutico

La ricerca del razionale della terapia medica nelle vertigini vascolari è stata oggetto di approfondimento da parte dei maggiori esperti italiani del campo, in un seguitissimo seminario ospitato dal 31° Congresso Nazionale della Società Italiana di Audiologia e Foniatria, a conferma dell'interesse crescente per la gestione di una patologia complessa e "di confine", occasione di confronto per vari specialisti in ORL, audiologia, neurologia e otoneurologia.

Ed è appunto l'approccio otoneurologico al problema dei disturbi vertiginosi a componente vascolare a costituire il punto di vista innovativo cui hanno fatto riferimento i contributi dei relatori, nell'intento di mettere a fuoco i progressi raggiunti nella gestione di una patologia che rappresenta una autentica sfida diagnostica e terapeutica, a causa delle difficoltà di inquadramento nosologico ed eziologico e del trattamento farmacologico che, impostato spesso su ipotesi diagnostiche, viene convalidato o meno in base ai risultati ottenuti.

SOMMARIO

L'endotelio e la sua risposta al danno <i>Razionale diagnostico e terapia della vertigine vascolare</i>	3
Augusto Pietro Casani, Manuela Marchetti, Lorella Merico	
Semeiotica del deficit labirintico su base vascolare	10
Marco Manfrin	
Fisiologia del microcircolo labirintico	13
Antonio Pirodda	
Microangiopatia labirintica	16
Aldo Messina	
La Vertigine Emicranica	21
Paolo Pagnini	
La ricerca del razionale della terapia medica nelle vertigini vascolari <i>Il contributo dello studio epidemiologico VascVert</i>	25
Giorgio Guidetti	

L'endotelio e la sua risposta al danno

Razionale diagnostico e terapia della vertigine vascolare

Augusto Pietro Casani, Manuela Marchetti, Lorella Merico

Dipartimento Neuroscienze, Sezione ORL, Università degli Studi di Pisa

e-mail: a.casani@ent.med.unipi.it

Messaggi chiave

1. Il glicocalice endoteliale è un rivestimento di glicosamminoglicani (GAGs) del lume vascolare.
2. Il glicocalice di GAGs sulla parete vasale è oggi considerato come barriera fra la condizione vascolare fisiologica e quella patologica.
3. Un danno allo strato di glicocalice del microcircolo dell'orecchio interno potrebbe giustificare una sintomatologia vertiginosa cocleo-vestibolare.
4. Nell'impossibilità di porre una diagnosi di vertigine vascolare su base strumentale, hanno un peso diagnostico dirimente gli elementi clinico-anamnestici.
5. È importante valutare attentamente i fattori di rischio cardiovascolare, specie quelli ematici, che favoriscono l'attivazione della flogosi endoteliale nel microcircolo e nei vasi cerebrali di maggiore calibro.
6. La Proteina C-reattiva, marker dei processi arteriopatici, sembra essere un buon indicatore nelle vasculiti dei piccoli vasi anche a livello cocleo-vestibolare.
7. Nella vertigine a componente vascolare appare razionale l'impiego terapeutico dei cosiddetti farmaci "di parete" (es. sulodexide), GAGs con attività anti-atero-trombotiche che inibiscono la flogosi endoteliale e l'adesione delle piastrine, rivestono la parete del vaso (glicocalice) e creano una barriera di cariche negative anti-leucociti.

Sindrome vertiginosa acuta e vertigini recidivanti

Stabilire l'eziopatogenesi della patologia è un aspetto di rilevanza fondamentale per l'otoneurologo. Nel paziente con vertigini vascolari è importante individuare le condizioni cliniche o strumentali che permettono di gestire il paziente in maniera corretta, sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico.

EZIOPATOGENESI. Di fronte ad una **sindrome vertiginosa acuta** si può pensare ad una **eziologia virale** o **vascolare** e ci sono evidenze sia cliniche che sperimentali a favore sia dell'una che dell'altra ipotesi.

- L'*origine virale* di una forma acuta di vertigine periferica è supportata da numerosi studi che hanno dimostrato l'esistenza di DNA riconducibile al virus dell'Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) nei gangli e nei nuclei vestibolari di soggetti affetti da labirintopatia acuta periferica (1-6) e sappiamo che in questi casi, dopo una nevrite vestibolare, può verificarsi un recupero funzionale che talora può essere del tutto completo. Analogamente di notevole importanza sono i dati epidemiologici e anatomo-patologici. È ormai noto, infatti, che durante i periodi di epidemia influenzale si verifica un aumento degli episodi di vertigine

acuta, tanto che alcuni Autori hanno dimostrato la presenza di infiltrati compatibili con un'infezione virale nelle ossa temporali di pazienti deceduti per altri motivi, che avevano manifestato in tempi recenti situazioni cliniche compatibili con una nevrite vestibolare (7).

- Di fronte ad un paziente con un episodio vertiginoso acuto non possiamo escludere a priori l'*ipotesi vascolare*. A questo proposito rivestono un ruolo importante sia i dati anamnestici sia i dati clinici: spesso si tratta di pazienti con *fattori di rischio* cardiovascolare, diabetici, ipertesi o con episodi di pregressi infarto miocardico acuto o attacco ischemico transitorio.

DISTRETTO VERTEBRO-BASILARE. Accanto a questi elementi è importante considerare che l'apporto vascolare al labirinto e alle strutture vestibolari centrali è di competenza del *circolo vertebro-basilare*, la cui portata di 200 ml/min corrisponde all'incirca al 20% del circolo anteriore. Tale distretto anatomico necessita di una grande quantità di metaboliti e possiede pertanto una particolare sensibilità alle diminuzioni di flusso ematico. Dal momento che questo distretto comprende la maggior parte delle strutture neurali coinvolte nel mantenimento dell'equilibrio, la *vertigine* è il sintomo più frequente e precoce di insufficienza vertebro-basilare (IVB).

IVB: FORME CENTRALI. L'insufficienza vertebro-basilare è la più comune causa di vertigine in soggetti di età superiore ai 50 anni e può manifestarsi sia con caratteri periferici, sia con caratteri centrali (sindrome di Wallenberg o sindrome laterale del Bulbo), legata ad una ostruzione dell'arteria cerebellare antero-inferiore o dell'arteria della fossetta laterale del bulbo, caratterizzata da una intensa vertigine rotatoria con lateropulsione e nistagmo (Ny) unidirezionale orizzontale-rotatorio, indistinguibile nelle fasi iniziali da una vertigine da perdita improvvisa della funzione vestibolare. Di fondamentale importanza sono le associazioni con sintomi neurologici, come le parestesie periorali, la sindrome di Corner, la paralisi del facciale, la disartria, ecc. **In presenza di vertigine isolata, è estremamente difficile stabilire l'eziologia vascolare. È lecito chiedersi se esistano forme monosintomatiche di IVB.**

IVB: FORME PERIFERICHE. Per quanto riguarda le forme periferiche di IVB, in caso di *occlusione dell'arteria uditiva interna*, si ha un deficit vestibolare monolaterale associato ad una ipoacusia improvvisa per perdita della funzione cocleare. *Frequentemente l'ischemia interessa il labirinto posteriore*, irrorato dall'arteria vestibolare anteriore, vaso di piccolo calibro privo di circoli collaterali. La presenza di questo ramo che irroro il canale semicircolare orizzontale e l'utricolo giustifica una maggiore suscettibilità di queste strutture all'ischemia rispetto ad altre.

Accanto a queste manifestazioni, peraltro indistinguibili da quelle che caratterizzano la nevrite vestibolare, nel 1989 Baloh e Grad (8) hanno dimostrato che anche pazienti con *episodi ricorrenti di vertigine rotatoria di breve durata* (pochi minuti) possono essere inquadrati nell'ambito di una IVB.

L'esistenza di un'origine vascolare della sintomatologia clinica vertiginosa è documentata anche da dati anatomo-patologici.

- Nella sindrome di *Lindsay-Hemenway* si ha un danno a carico dell'orecchio interno su base vascolare per ostruzione selettiva dell'arteria vestibolare anteriore, caratterizzata da un episodio acuto di labirintopatia periferica seguito da crisi vertiginose parossistiche (VPP) posizionali. L'utricolo degenerato libera una grande quantità di materiale otolitico che si deposita nel canale semicircolare posteriore ancora funzionante, in quanto irrorato insieme al sacculo non dall'arteria vestibolare anteriore ma da rami dell'arteria vestibolo-cocleare.
- Nella stessa ottica, numerose evidenze cliniche documentano l'esistenza di un *rapporto stretto tra disturbi di circolo e VPP recidivante*. Un lavoro di Nunez (9) dimostra che il 15% dei pazienti con VPP recidiva dopo un anno e dopo quattro anni la percentuale sale al 50%. Inoltre anche l'*emicrania*, che è responsabile di manifestazioni vestibolari ricorrenti e vertigini di tipo posizionale, è un fattore di rischio cardiovascolare.

CIRCOLO CEREBRALE. Le arterie vertebrali hanno un decorso extracranico fino a C6, attraversano i forami trasversi fino a C2 e hanno poi un tratto tortuoso dietro l'atlante fino all'ingresso nel forame magno. Spesso è presente una asimmetria: l'arteria vertebrale sinistra può avere un maggiore diametro rispetto alla destra oppure è possibile avere una ipoplasia/aplasia di una arteria vertebrale. Questa estrema variabilità testimonia il fatto che *il circolo cerebrale ha ottime capacità di compenso attraverso il circolo carotideo* (Figura 1).

Nel loro decorso intracranico le arterie vertebrali perforano la dura

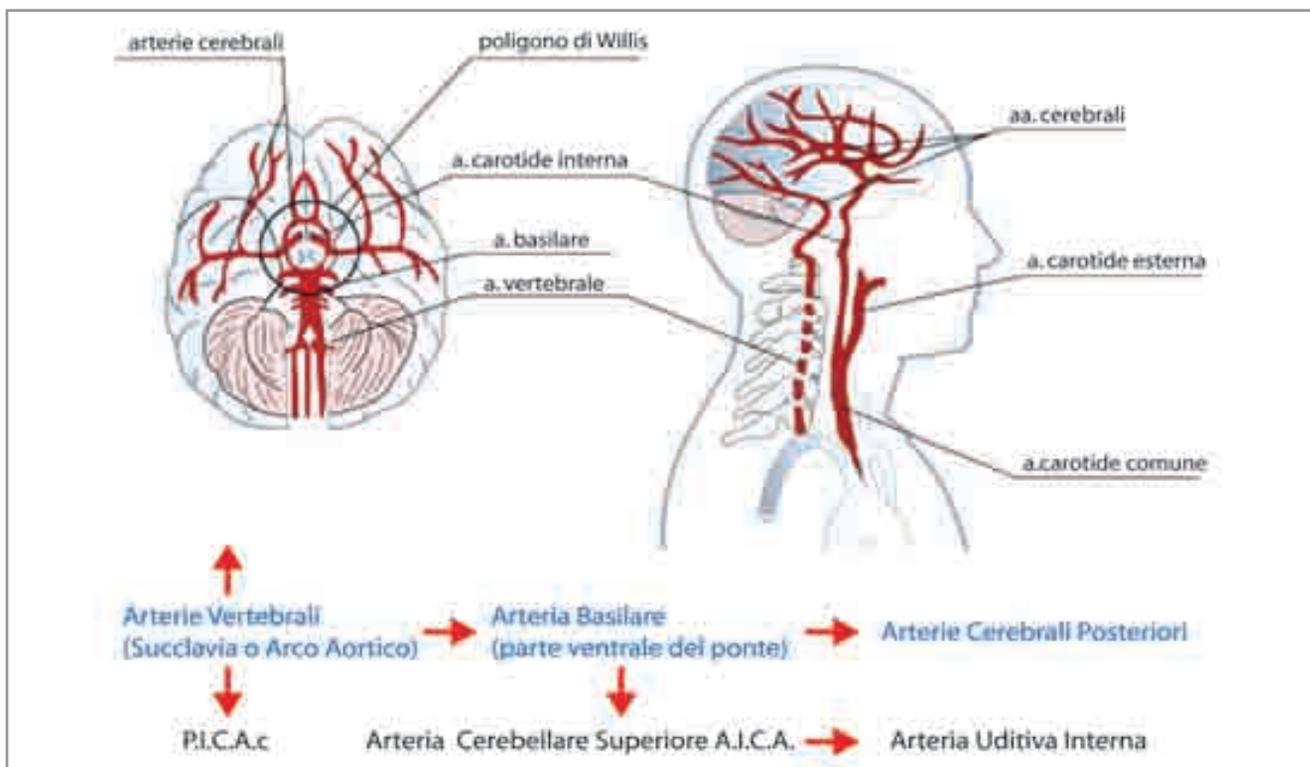


Figura 1. Circolo cerebrale: rapporti delle aa. cerebrali con l'a. carotide interna (circolo anteriore) e con le aa. vertebrali (circolo posteriore).

atlanto-occipitale e corrono nella parte ventrale del bulbo, sino ad unirsi a livello della giunzione bulbo-pontina nell'arteria basilare. Dalle arterie vertebrali ha origine l'arteria cerebellare postero-inferiore. Dall'arteria basilare originano l'arteria cerebellare superiore e l'arteria cerebellare antero-inferiore, che a sua volta dà origine all'arteria uditiva interna. Solo in rari casi l'arteria uditiva interna nasce direttamente dall'arteria basilare e ancora più raramente dall'arteria vertebrale. A questo punto l'arteria uditiva interna si divide ulteriormente nel ramo vestibolo-nucleare e nell'arteria vestibolare anteriore.

Una ostruzione a carico di uno di questi rami si ripercuote sul microcircolo che ha un ruolo fondamentale, essendo la parte del sistema vascolare che finalizza il trasporto del sangue ai tessuti.

Endotelio e autoregolazione del microcircolo

La parete vascolare ed in particolare l'endotelio sono elementi fondamentali nell'autoregolazione del microcircolo: si parla infatti di "organo" o "laboratorio" endoteliale. L'endotelio riveste la superficie luminale della parete vasale fino a livello dei capillari, che sono costituiti da solo endotelio.

La parete esterna possiede una struttura cellulare chiamata *pericita* dotata di attività muscolare tale da garantire un minimo grado di tonicità della parete (10). Non si tratta di un'interfaccia passiva: la sua faccia interna è rivestita da un film in costante equilibrio di trombina e sostanze atrombogene. Tra queste sostanze di fondamentale importanza sono i *glicosaminoglicani* (GAGs), che hanno la funzione di garantire la coesione tra le cellule endoteliali, influenzare la permeabilità capillare e la viscosità ematica e interferire nei processi coagulativi.

FUNZIONI DELL'ENDOTELIO. Le funzioni dell'endotelio sono rappresentate dall'**attività di barriera** diretta verso le cellule del sangue e le macromolecole e dalla **regolazione dell'emostasi** attraverso un equilibrio tra *fattori pro-emostatici* (che sottraggono al circolo fattori attivati della coagulazione) e *fattori antitrombotici* (GAGs) ad azione anticoagulante.

L'endotelio si occupa inoltre della **sintesi di costituenti della matrice extracellulare** (ovvero sostanze presenti nella membrana basale importanti per l'adesione tra le cellule), della **regolazione del tono vascolare** attraverso la produzione di *endotelina* (potente vasocostrittore), e della **produzione dell'EDRF** (avente azione vasodilatatoria).

L'endotelio ha un ruolo fondamentale nell'**angiogenesi** in virtù della capacità di sintetizzare la matrice extracellulare che fa da impalcatura per la crescita del nuovo endotelio; inoltre **interagisce con i meccanismi che regolano la flogosi e l'immunità**, tanto che in condizioni di danno (es. per flogosi) dell'endotelio i leucociti ade-

riscono alla parete, provocando lesioni che vanno dall'aumento della permeabilità alla morte cellulare con esposizione del subendotelio.

Il glicocalice di GAGs riesce a modulare la risposta della parete vasale con un meccanismo detto "signaling" (11); ha uno spessore variabile da un minimo di 0.5 μm dei capillari ai 4.5 μm della carotide. I GAGs più rappresentati sono *eparina/eparansolfato*, *dermatansolfato* e *condroitinsolfato*. Il dermatansolfato in particolare inattiva la trombina tramite il Cof Hep II con azione anti-trombotica.

Il glicocalice contiene anche *glicoproteine* (selectine e integrine) che lo legano alle cellule endoteliali. Ha la capacità di modulare l'adesione di leucociti e piastrine per la presenza di cariche elettriche negative di superficie (gruppi SO_4^- dei GAGs). Alcune condizioni come ipertensione, diabete, iperlipemia, iperviscosità, stasi, determinano un'alterazione che comporta una adesività piastrinica e leucocitaria con conseguente alterazione della permeabilità e aumento del rischio trombotico, entrambi possibili responsabili di un fenomeno ischemico (Figura 2).

IL MODELLO DI RISPOSTA AL DANNO. Il danno endoteliale e la degradazione dello strato di GAGs ha conseguenze tissutali e conseguenze emoreologiche (Tabella 1).



Figura 2. Fisiopatologia del microcircolo.

Conseguenze Tissutali:

- Iperpermeabilità ed infiltrati leucocitari da cui deriva una diminuzione della perfusione di O_2 .
- Diminuzione dell'attività contrattile e proliferazione dei periciti per produzione di VEGF con ispessimento della membrana basale.
- Degradazione della matrice extracellulare per aumento di Metalloproteasi (MMP) che si accumula negli spazi extracellulari.

Conseguenze Emoreologiche:

- Adesione di piastrine e leucociti e formazione di aggregati prodromi di fenomeni microtrombotici.
- Rilascio di fattori protrombotici (Tissue Factor) e riduzione di fattori inibenti l'attività della trombina.
- Ridotta attività fibrinolitica.
- Ridotto flusso ematico (stasi) per inibizione alla produzione di NO e prevalenza dei radicali liberi di ossigeno (Alterazione della bilancia NO_x (ossido nitrico) / ROS (radicali liberi di ossigeno)).

TABELLA 1 – Conseguenze tissutali ed emoreologiche del danno endoteliale

Il glicocalice di GAGs sulla parete vasale (Figura 3) è oggi considerato una barriera fra la condizione vascolare fisiologica e quella patologica (12), tanto che l'integrazione dei GAGs di parete ripristina il tono vascolare attraverso la correzione della bilancia NOx/ROS che risulta invertita a favore dei ROS nei processi di danno endoteliale (13).

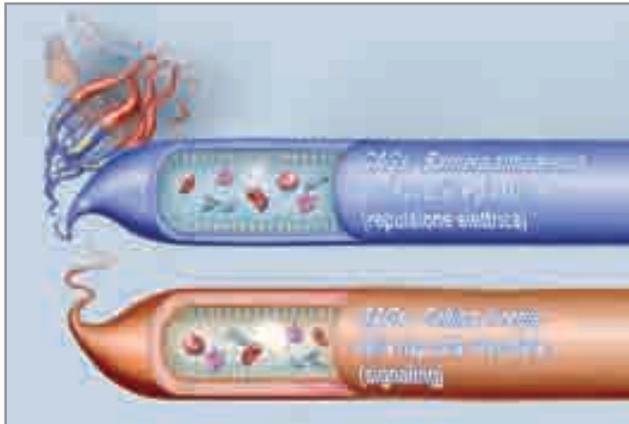


Figura 3. Funzioni del glicocalice endoteliale del microcircolo dell'orecchio interno.

Mecanismo patogenetico del danno immuno-mediato

Un danno del microcircolo che può determinare una vera lesione ischemica è quello immuno-mediato, che molto spesso determina una vasculite, ovvero un processo infiammatorio della parete vasale con alterazioni del flusso e dell'integrità dei vasi.

È possibile distinguere le vasculiti in base all'origine: primitive e secondarie; oppure in base al calibro del vaso interessato in: vasculiti dei piccoli vasi, dei vasi medi e dei grandi vasi (Tabella 2).

- Esistono numerose evidenze di danno cocleo-vestibolare in pazienti con **arterite a cellule giganti**, la più comune forma di vasculite dell'anziano che interessa i vasi di medio e grosso calibro. Esiste una elevata incidenza di VPP in questi pazienti: 20% contro il 2% della popolazione generale e poiché le manifesta-

zioni cliniche della GCA sono causate da fenomeni ischemici, si può ipotizzare una causa vascolare alla base della VPP (14).

- Nella **crioglobulinemia mista essenziale**, vasculite che interessa i piccoli vasi, è estremamente frequente sia un danno neurosensoriale all'orecchio interno, sia un danno a livello delle strutture vestibolari con un'alta incidenza di VPP.
- Un altro quadro clinico è la **sindrome di Susac**, una rara sindrome causata da una encefalopatia subacuta multifocale associata a sintomi audiovestibolari e oculari causati da fenomeni di microangiopatia da vasculite, anche se non si hanno alterazioni sierologiche tipiche. Altri sintomi associati sono la cefalea, disturbi della memoria comportamentali e cognitivi e l'ataxia. La RM mostra aree iperintense in T2 diffuse sia a livello sopra- che sotto-tentoriale (DD con SM) indotte da microinfarti per trombosi indotta da *vasculite dei piccoli vasi* (infiltrati perivascolari ma non necrosi fibrinoidi).

Si manifestano: ipoacusia bilaterale neurosensoriale a rapida progressione o improvvisa (frequenze medio-basse); vertigini e instabilità con segni sia periferici (per ripetuti microinfarti del labirinto) che centrali; alterazioni segmentali bilaterali del campo visivo causate da occlusione di rami dell'arteria centrale della retina. La diagnosi si avvale della fluoroangiografia e la prognosi è buona se la diagnosi è precoce. La terapia prevede l'utilizzo di steroidi e immunosoppressori (15).

La sindrome di Susac non è molto comune ma è un'ulteriore dimostrazione dell'esistenza di una patologia vestibolare su base ischemica.

Vertigini e microcircolo

Alcuni studi sperimentali documentano il ruolo fondamentale dell'endotelio.

Le cavie con **sindrome di Alport**, caratterizzate da alterazioni dell'omeostasi labirintica, mostrano un innalzamento dei livelli di MMP 2-9 (proteasi di degradazione della matrice endoteliale) tipici del rimodellamento vasale osservabile nella aterosclerosi che segue la flogosi endoteliale (16).

Un altro studio dell'Università Cattolica di Roma ha dimostrato che il **flusso ematico dell'orecchio interno, si riduce in esposizione al rumore**, e nelle cavie esposte al rumore si è riscontrato un aumento del VEGF, espressione del processo flogistico endoteliale (17).

Quindi molti danni dell'orecchio interno, sia dovuti al trauma acustico che a sindromi metaboliche, si esprimono attraverso una flogosi endoteliale.

Una volta documentato sperimentalmente, clinicamente e anatomo-patologicamente che molte forme vertiginose possono essere di origine vascolare, come possiamo essere certi che in un determinato paziente l'origine del disturbo vertiginoso sia di origine vascolare?

Strumenti diagnostici

Come abbiamo già visto, i **dati clinico-anamnestici** sono di fondamentale importanza; la valutazione otoneurologica può evidenziare dei segni di significato patologico senza fornire indicazioni di tipo

VASCULITI DEI PICCOLI VASI
• Granulomatosi di Wegener
• S. di Churg Strauss
• Poliangiite Microscopica
• Porpora di Schonlein-Henoch
• Vasculite Crioglobulinemica
• Vasculite Cutanea Leucocitoclastica
VASCULITI DEI VASI MEDI
• Poliarterite Nodosa
• Malattia di Kawasaki
• Vasculite Isolata del SNC
VASCULITI DEI GRANDI VASI
• Arterite Temporale a Cellule Giganti (GCA)
• Arterite di Takayasu

TABELLA 2 – Distinzione della vasculiti in base al calibro dei vasi

eziologico ma solo di tipo topografico, ovvero può permetterci di differenziare un Ny di origine centrale da uno di origine periferica.

L'Eco Doppler dei vasi cerebro afferenti (VCA) è una metodica che studia la pervietà dei grossi vasi del collo e non è detto, visto l'esistenza dei meccanismi di compenso, che una stenosi della carotide o della vertebrale non possa essere vicariata (come circolo periferico dell'orecchio interno) da un circolo collaterale, in virtù della presenza del poligono del Willis.

Un nostro recente studio ha dimostrato come la presenza di anomalie nell'ECO-doppler VCA possono essere correlate alle recidive di VPP (18): sono stati studiati due gruppi di pazienti; nel primo gruppo sono stati inseriti soggetti che presentavano placche, stenosi o solo ispessimenti intimali; nel secondo gruppo pazienti con un ECO-doppler negativo (Tabelle 3, 4).

Nel primo gruppo la percentuale di recidive era significativamente più elevata. Non sono state riscontrate differenze tra pazienti con stenosi o placche e pazienti con il solo ispessimento intimale.

La PET è una indagine flussimetrica che ha costi elevati e scarsa diffusione clinica. Utilizza isotopi a brevissima emivita (^{18}F desossiglucosio) e dà una misura quantitativa della perfusione per un rapporto diretto con il metabolismo cerebrale. Viene prevalentemente utilizzata in campo oncologico e neurologico. Non abbiamo ancora dati che riguardano il suo utilizzo per lo studio della patologia circolatoria dell'orecchio interno e del tronco.

Abbiamo invece qualche dato sulla SPET (19). Indagine che utilizza isotopo ($^{99\text{m}}\text{TC}$) veicolato HMPAO, ha una larga diffusione clinica (gamma camera) con un costo più basso. Si basa però sulla visione diretta delle immagini che sono tridimensionali ma forniscono dati quantitativi (metodo ROI) cioè aree di interesse specifico. Viene utilizzata nelle neoplasie, nelle demenze, nelle malattie cerebro-vascolari ma fornisce informazioni sulla circolazione cerebellare e corticale perché la captazione è così ampia che impedisce di visualizzare le strutture del tronco che sono quelle che in definitiva dobbiamo evidenziare.

La TAC e la RM sono utili: in caso di lesione infartuale è meglio utilizzare la RM (evidenzia i segni di sofferenza vascolare cronica come aree iperintense in T2); la TAC è molto importante invece nelle lesioni emorragiche. Hanno entrambe una scarsa utilità in caso di lesione funzionale o transitoria.

Visto che la valutazione otoneurologica non dà informazioni di tipo eziopatogenetico e che gli esami strumentali hanno un significato limitato, analizziamo adesso il ruolo delle indagini emato-chimiche.

Un nostro lavoro ha cercato di studiare il ruolo del D-dimero nella patologia vertiginosa acuta. È stato effettuato un confronto tra un gruppo di 45 pazienti con *disfunzione vestibolare periferica* (APV) e un gruppo di controllo di 25 pazienti affetti da *Sindrome di Menière*. Sono stati misurati, in sede di diagnosi e dopo sei settimane di wash out farmacologico, i livelli di D-Dimero, riscontrando un aumento degli stessi nel 51,1% dei pazienti (> 300 ng/ml) rispetto al 16% del gruppo di controllo. Il campione mostrava inoltre livelli elevati di *fibrinogeno* (> 400 mg/dl) nel 17,7% dei casi e di *lipoproteina a* (> 30 mg/dl) nel 42,2%. **Un incremento del D-dimero è espressione di un'alterazione del sistema emostatico** (Figura 4) (20).

Un altro studio ha dimostrato che il **livello ematico delle lipoproteine** si abbassa durante la fase acuta di una forma vertiginosa periferica (*Nevrite Vestibolare*) mentre si innalzano gli **indici generici di flogosi** (CRP, fibronogeno, citochine, ecc.) (21).

In letteratura sono riportati altri studi che parlano di una *possibile correlazione tra aumentati livelli sierici di fibrinogeno e ipoacusia improvvisa* (22), ma non è stata dimostrata una significativa differenza per lipidi ematici tra pazienti con ipoacusia improvvisa e pazienti con infarto miocardio.

In un altro lavoro su un gruppo di pazienti affetti da vertigine è stato dimostrato che *statisticamente l'iperlipemia e l'ipertensione sono correlabili all'insorgenza di vertigini di origine vestibolare*, mentre l'associazione con il diabete appare meno significativa (23).

Gruppo 1	Reperti	T0	T1
	ECO-TSA		
	Placche/Stenosi		
	Solo ispessimenti intimali	2,06 ± 2,58 ds	2,58 ± 1,10 ds
Gruppo 2	Negativo	1,48 ± 0,75 ds	0,51 ± 0,5 ds

TABELLA 3 – Media di episodi VPP nell'anno pre- (T0) e post-trattamento (T1) nei due sottogruppi

Gruppo 1	Maschi	Femmine
73 pz	28 pz	45 pz
Placche/Stenosi	10 pz	14 pz
	età media 69,8 ± 7,29 ds	età media 63,28 ± 8,74 ds
Solo ispessimenti intimali	18 pz	31 pz
	età media 65 ± 8,5 ds	età media 60 ± 7,6 ds
Gruppo 2		
45 pz	25 pz	20 pz
(ECO TSA negativo)	età media 57,6 ± 7,55 ds	età media 55,95 ± 10,88 ds

TABELLA 4 – Distinzione del campione in gruppi in base ai reperti ECO-TSA

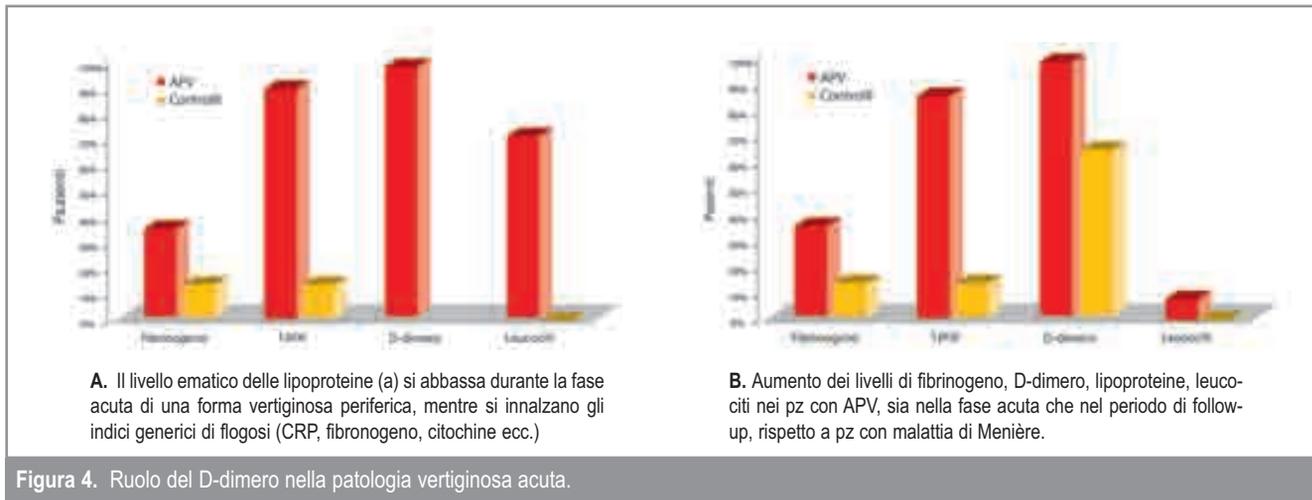


Figura 4. Ruolo del D-dimero nella patologia vertiginosa acuta.

Un lavoro di Fassbender dimostra come *i fattori di rischio cardiovascolare favoriscono l'attivazione della flogosi endoteliale nel microcircolo e nei vasi cerebrali di maggiore calibro* (24). La proteina C-reattiva è un buon marker di rischio cardiovascolare e la sua azione sembra riconducibile all'attivazione del complemento (25). **Possiamo allora ipotizzare che la proteina C-reattiva, marker dei processi arteriopatici, potrebbe rappresentare un buon indicatore nelle patologie a carico dei piccoli vasi anche a livello cocleo-vestibolare.**

Terapia della vertigine vascolare

Ipotizzando l'esistenza di un danno endoteliale, possiamo intervenire con farmaci vasoattivi.

FARMACI "DI PARETE". Sono GAGs (sulodexide, cloricromene, mesoglicano) che hanno un'azione a livello endoteliale con effetto antiaterogeno, un'azione antitrombotica e un'azione profibrinolitica (Figura 5). Recentemente è stato dimostrato che i glicosaminoglicani

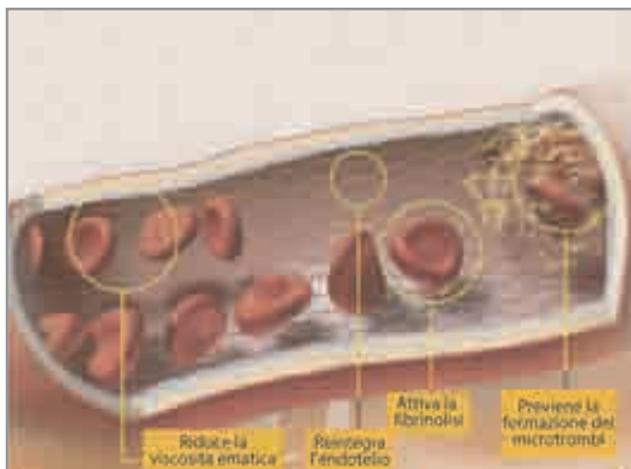


Figura 5. Azione a livello endoteliale dei glicosaminoglicani con effetto antiaterogeno, azione antitrombotica e profibrinolitica.

ni come la Sulodexide inibiscono la flogosi endoteliale e l'adesione delle piastrine andando a rivestire la parete del vaso (glicocalice) e creando una barriera di cariche negative che respingono i leucociti (ricchi di cariche $^-$) grazie ai gruppi solfati (SO_4^-) (26, 27).

Il Sulodexide è composto per l'80% da eparina a medio peso molecolare ad azione antitrombotica e per il 20% dal GAG endoteliale (dermatansolfato).

Le sue attività fondamentali sono il ripristino della funzione endoteliale, la prevenzione della formazione di microtrombi e l'attività antiflogistica con riduzione della proteina C-reattiva.

Uno studio del 2005 dimostra che la Sulodexide riduce il danno ischemico da riperfusion miocardica per riduzione di attività della proteina C-reattiva (Figura 6) (28).

I suddetti farmaci per il ripristino del glicocalice endoteliale hanno una doppia azione antitrombotica di parete: la prima dovuta all'eparina direttamente, la seconda legata al ripristino delle cariche negative che comporta l'inibizione dell'adesione delle piastrine e l'inibizione sulla trombina mediante il cofattore eparinico II.

Ripristinando i GAGs c'è una garanzia del ripristino del tono cadio-vascolare (29).

Conclusioni

Abbiamo visto come in tutti i distretti dell'orecchio interno un danno allo strato di glicocalice può giustificare una sintomatologia cocleo-vestibolare.

Accertata l'impossibilità di una diagnosi di vertigine vascolare su base strumentale, la diagnosi si avvale attualmente di elementi clinico-anamnestici. Al di là dei comuni fattori di rischio, è importante valutare attentamente in questi pazienti i fattori di rischio cardiovascolare, specie quelli evidenziabili con gli esami ematochimici, con particolare attenzione al D-dimero, al fibrinogeno e alla proteina C-reattiva.

Se abbiamo delle indicazioni che ci fanno ipotizzare un danno dell'endotelio possiamo intervenire in maniera sicuramente efficace con una terapia a base di farmaci con attività anti-atero-trombotica (farmaci di parete) tra cui il Suledexide rappresenta quello di maggior rilievo.

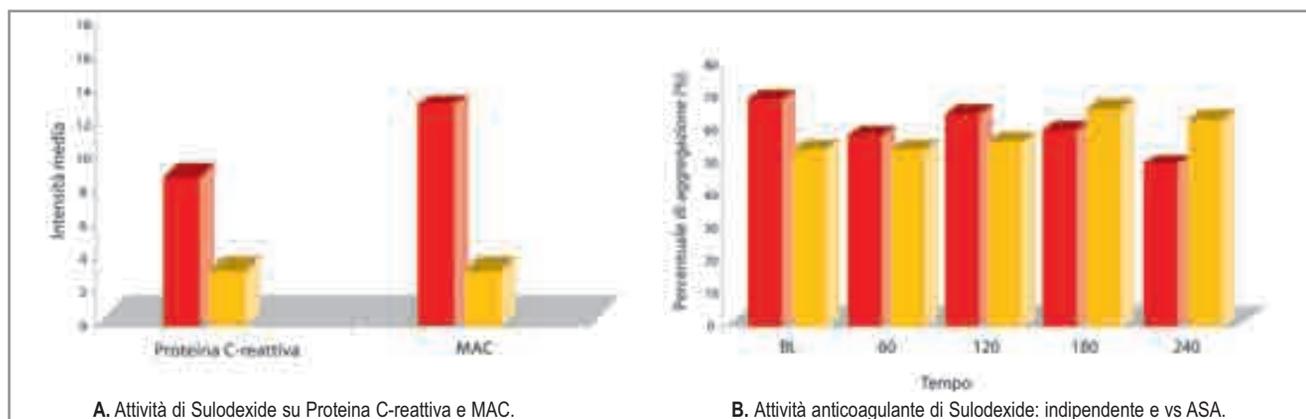


Figura 6. Sulodexide riducendo l'attività della proteina C-reattiva abbassa il danno ischemico da ripercussione miocardica.

Bibliografia

- Manzari L. Eziopatogenesi del deficit vestibolare improvviso: evoluzione concettuale e revisione storica. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2006; n.24:21-37.
- Dix M., Hallpike C. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1952;61:987-1018.
- Harrison M. Epidemic vertigo – vestibular neuritis, a clinical study. *Brain* 1962;85:613-20.
- Aschan C, Stahle J. Vestibular neuritis. *J Laryngol Otol* 1956;70:497-511.
- Schuknecht HF, Kitamura K. Vestibular neuritis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:1-19.
- Gacek RR, Gacek MR. The three faces of vestibular ganglionitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:103-14.
- Schuknecht HF, Kitamura K. Vestibular neuritis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:1-19.
- Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. *Arch Neurol* 1989;46:281-4.
- Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:647-52.
- Guidetti G. La vertigine vascolare il razionale della diagnosi e della terapia. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2005; n.21:3-56.
- Mehta D, et al. Signaling Mechanism Regulating Endothelial Permeability. *Physiol Rev* 2006;86:279-367.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:507-11.
- Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006;113:1871-8.
- Amor-Dorado JC, Llorca J, Costa-Ribas C, et al. Giant Cell Arteritis: A new association with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Laryngoscope* 2004;114:1420-5.
- Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci* 2007;257:270-2.
- Gratton MA. Matrix metalloproteinase dysregulation in the stria vascularis of mice with Alport Syndrome. Implication of capillary basement membrane pathology. *Am J Pathol* 2005;166:1465-74.
- Piccioiti PM, Fetoni PM, Fetoni AR, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2006;214:76-83.
- Vannucci G, Casani AP. Vertigine Parossistica Posizionale e reperti Ecodoppler-sonografici: qualche utile indice prognostico? *Acta Otorinolaryngologica Italica Suppl* 2003;74:46-9.
- Casani AP, Molea N, Ghilardi PL, et al. Impiego della SPET nella diagnosi delle sindromi vertiginose di natura vascolare. *Acta Otorinolaryngologica Italica* 1990;10:539-48.
- Fattori B, Nacci A, Casani AP, et al. Hemostatic alterations in patients with acute, unilateral vestibular paresis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:401-7.
- Kriukov AI. Haemodynamic characteristic of the brain in angiogenic cochleovestibulopathies and lipidic di stress syndrome. *Vestn Otorinolaringol* 2003;2:8-11.
- Rudack C, Langer C, Stoll W, et al. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost* 2006;95:454-61.
- Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005;27;65:898-904.
- Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, et al. Adhesion Molecules in Cerebro-vascular Diseases: Evidence for an Inflammatory Endothelial Activation in Cerebral Large- and Small-Vessel Disease. *Stroke* 1999;30:1647-50.
- Di Napoli M, Papa F. C-reactive protein and Cerebral Small-Vessel Disease: An opportunity to reassess small-vessel disease physiopathology? *Circulation* 2005;112:781-5.
- Rajtar G, Marchi E, De Gaetano G, et al. Effects of glycosaminoglycans on platelet and leucocyte function: role of N-sulfation. *Biochemical Pharmacology* 1993;46:958-60.
- Kristova V, Kriska M, Babal P, et al. Evaluation of endothelium-protective effect of drugs in experimental models of endothelial damage. *Physiol Res* 2000;49:123-8.
- Lauver D, Erin A, Booyh AJ, et al. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:794-800.
- Cosmi B, Cini M, Legnani C, et al. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sul fate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thrombosis Research* 2003;109:333-9.

Semeiotica del deficit labirintico su base vascolare

Marco Manfrin

Sezione di Clinica Otorinolaringoiatrica - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" e Università di Pavia – Pavia
e-mail: m.manfrin@smatteo.pv.it

■ Messaggi chiave

1. Ipoacusia improvvisa o vertigini possono essere riconducibili ad un deficit irrorativo dell'orecchio interno.
2. Nella ischemia del ramo vestibolare propriamente detto la sintomatologia uditiva è assente, mentre è importante il quadro vestibologico.
3. Un'ischemia del ramo cocleare propriamente detto determina esclusivamente sintomi uditivi improvvisi, senza fluttuazione.
4. Un deficit labirintico acuto ha manifestazioni cliniche prevalentemente monolaterali. La manifestazione cronica di deficit vascolare labirintico è sempre bilaterale anche se talvolta asimmetrica.
5. Monitorare i pazienti con presentazione di sordità improvvisa monolaterale e vertigine da deficit acuto dell'arteria uditiva interna, per una possibile evoluzione sul piano neurologico.
6. L'assenza di movimento saccadico correttivo, in presenza di una grande crisi vertiginosa, orienta verso un possibile danno cerebellare.
7. Un deficit acuto del ramo cocleo-vestibolare si associa a instabilità posturale intensa, spesso anche a nistagmo verticale-rotatorio verso il basso, ipoacusia sulle frequenze acute e acufene. Di riscontro l'assenza dei VEMPs.
8. Il deficit cronico dell'arteria uditiva interna può presentare ipoacusia percettiva "in discesa" associata a instabilità e iporeflettività vestibolare.

■ Deficit irrorativi dell'orecchio interno

L'anatomo-fisiologia dell'*arteria uditiva interna* (AUI) offre una base razionale per l'inquadramento di alcuni deficit dell'orecchio interno che riconoscono un'eziopatogenesi vascolare (Figura 1). Situazioni cliniche specifiche o aspecifiche, quali **sordità improvvisa** o **vertigini**, possono essere riconducibili ad una lesione che sia intervenuta in uno dei compartimenti di competenza anatomica della circolazione arteriosa dell'orecchio interno (Tabella 1) con danno selettivo o totale delle aree recettoriali.

Sebbene caratterizzata da una grande variabilità nella distribuzione compartimentale, l'AUI si suddivide nella maggior parte dei casi in due rami collaterali:

- ramo vestibolare propriamente detto (RVpd) o *arteria vestibolare anteriore* e ramo cocleare propriamente detto (RCpd) o *arteria cocleare*;
- *arteria cocleo-vestibolare* (RCV), ramo terminale a sua volta divisibile in due rami terminali (ramo vestibolare e ramo cocleare).

L'ostruzione della AUI o di uno dei suoi rami determina una ischemia totale o parziale dell'organo cocleo-vestibolare, con differenti quadri clinici e sintomi strettamente legati al territorio vascolarizzato.

- Per quanto riguarda l'apporto arterioso, il *ramo vestibolare propriamente detto* irrorava due canali semicirculari (superiore e

laterale) e l'utrículo: in caso di eventuale ischemia in questo compartimento, la sintomatologia uditiva è completamente assente e vi è un importante quadro vestibologico con una grande crisi vertiginosa ad esordio improvviso, nistagmo spontaneo-posizionale di tipo orizzontale-rotatorio, monodirezionale, pluriposizionale, persistente, diretto verso il lato sano, nausea, vomito e impossibilità a mantenere la stazione eretta.

- La preservazione della funzione del canale semicircolare posteriore (oltre che del sacculo), spiega la possibile insorgenza ritardata di una vertigine parossistica posizionale a sede omolaterale (Sindrome di Lindsay-Hemenway) e della conservazione dei VEMPs.

In caso di occlusione del ramo cocleare propriamente detto, l'insulto ischemico a carico del giro medio e apicale della chiocciola determina unicamente sintomi uditivi improvvisi, con deficit audiometrico a carico dei toni medi e gravi, del tutto simile ad una prima manifestazione di natura idropica cocleare. La differenza sta nel fatto che generalmente il danno vascolare non fluttua con il passare del tempo, mentre una forma idropica, almeno nelle prime fasi, tende a fluttuare più o meno completamente.

Il deficit di irrorazione da parte del *ramo cocleo-vestibolare* (RCV) interessa, attraverso le ramificazioni cocleare (RC) e vestibolare (RV), la porzione del giro basale della coclea e la macula del sacculo.

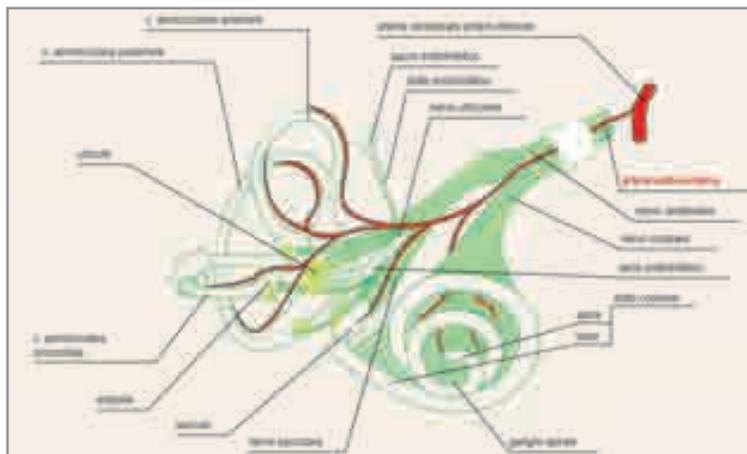


Figura 1. Vascolarizzazione dell'orecchio interno.

Arteria	Territorio d'irrorazione
Uditiva interna	Tutto l'orecchio interno
Vestibolare pd (o vestibolare anteriore)	Canale semicircolare superiore Canale semicircolare laterale Utricolo Parte (minore) del sacculo
Cocleare pd	Giro apicale della coclea Giro intermedio della coclea
Cocleo-vestibolare	Canale semicircolare posteriore Parte (maggiore) del sacculo Giro basale della coclea

TABELLA 1 – Territori d'irrorazione della circolazione arteriosa dell'orecchio interno

Un dato rilevante è che la porzione di coclea relativa alla frequenza 4 KHz rappresenta "l'ultimo prato" per il ramo cocleare pd e per il ramo cocleare del RCV, fatto che ne comporta una maggiore esposizione a danni vascolari e di altra natura.

Deficit labirintico acuto e cronico

Le modalità di manifestazione clinica di un deficit labirintico si distinguono in acute e croniche.

- La **manifestazione acuta** è prevalentemente monolaterale e può riconoscere fenomeni di duplice natura: di carattere emorragico oppure infartuale. L'occlusione acuta del vaso può avvenire per patologia del contenente o per compressione estrinseca (con perdita improvvisa della funzione cocleare o cocleovestibolare), come accade in caso di neurinomi intracanalicolari.
- La **manifestazione cronica** di deficit vascolare labirintico, sempre bilaterale anche se talvolta asimmetrica, presuppone l'esistenza dei caratteristici fattori di rischio predisponenti individuabili sul piano clinico-anamnestico.

Deve essere fatta una distinzione fondamentale nel comportamento clinico di fronte ad eventi acuti o cronici.

DEFICIT ACUTO. Il deficit acuto è una situazione da gestire in emergenza/urgenza, che richiederebbe una diagnostica di secondo livello, con l'esecuzione di una risonanza magnetica per l'individuazione di un'eventuale emorragia intralabirintica. Nella pratica clinica è però più comune l'esecuzione di una TC dell'encefalo con mezzo di contrasto per evidenziare fenomeni emorragici a carico del SNC e che non è diagnostica per eventuali danni vascolari dell'orecchio interno.

Nel deficit acuto dell'AUI, il danno ischemico si manifesta con un quadro di *sordità improvvisa* e di *vertigine*, compatibile con la perdita improvvisa della funzione cocleovestibolare di un lato. La durata prolungata del fenomeno, in media di 48-72 ore, si spiega per la difficoltà di compenso di un paziente "vascolare", quindi con possibili concomitanti coinvolgimenti a carico del SNC.

La presentazione di questi segni e sintomi di deficit acuto non è da sottovalutare, perché potrebbe essere premonitrice di un'emergenza/urgenza non solo sensoriale, ma anche neurologica. Sono sempre maggiori le segnalazioni che individuano nell'improvviso manifestarsi di sordità o di fenomeni vertiginosi il primo segno di un **quadro ischemico del tronco encefalico** (Sindrome di Wallemborg) destinato ad evolvere nelle ore successive sul piano neurologico. Per questo motivo, i pazienti con deficit acuto dell'AUI andrebbero sempre ricoverati e tenuti in osservazione per qualche giorno.

I pazienti con **lesione acuta del ramo vestibolare propriamente detto**, che irrorava il canale semicircolare superiore e laterale e la macula dell'utricolo, non hanno sintomi cocleari, ma presentano il quadro clinico della neurite vestibolare.

Nel caso di una grave crisi vertiginosa in presenza di fattore di rischio vascolare, il punto cruciale è rappresentato dalla **diagnosi differenziale** che deve essere posta con due eventi:

1. l'emorragia del lobo cerebellare da lesione "in toto" della PICA;
2. l'infarto selettivo del ramo laterale della PICA.

La comparsa di un movimento saccadico correttivo per rotazione brusca del capo verso un lato (test d'Halmagyi) è un segnale di marcata insufficienza del riflesso vestibolo-oculomotore generato dal canale semicircolare laterale. La negatività del test, quindi l'assenza di un saccadico correttivo, in presenza di una grande crisi vertiginosa con nistagmo spontaneo, orienta verso una conservata funzione canalare e, quindi, verso un possibile danno cerebellare.

Il **deficit acuto del ramo cocleare propriamente detto** si presenta con ipoacusia improvvisa sulle frequenze medie e gravi, senza segni né sintomi vestibolari. L'ipotesi diagnostica più frequente è quella di un primo episodio di tipo menierico cocleare, ma caratteristica è l'assenza di fluttuazione e, quindi, di recupero parziale o totale dell'udito.

Il **deficit acuto del ramo cocleo-vestibolare** corrisponde generalmente alla comparsa di un'*instabilità posturale intensa*, talvolta con caduta a terra, di durata variabile, spesso con nistagmo verticale-rotatorio verso il basso di tipo transitorio e dalla comparsa di

DEFICIT ACUTO VASCOLARE DELL'ORECCHIO INTERNO				
	Arteria uditiva interna	Ramo vestibolare p.d.	Ramo cocleare p.d.	Ramo cocleovestibolare
Semeiotica cocleare	+++	---	++	+
Semeiotica vestibolare canalare	+++	++	---	+
Semeiotica otolitica	+++	+	---	++

Tabella 2 – Componenti cocleari, vestibolari e otolitiche del deficit acuto vascolare dell'orecchio interno

un deficit uditivo monolaterale sulle frequenze acute di grado variabile associato ad acufene. Di riscontro l'assenza dei VEMPs. La tabella 2 presenta una sinossi della semeiotica cocleare, canalare e otolitica del deficit acuto vascolare dell'orecchio interno, dalla quale si evince la natura complessa dei quadri ischemici che interessano i territori irrorati dall'arteria uditiva interna. I quadri più frequenti e importanti di deficit cocleare e di assenza del VEMPs sono presentati nella figura 2.

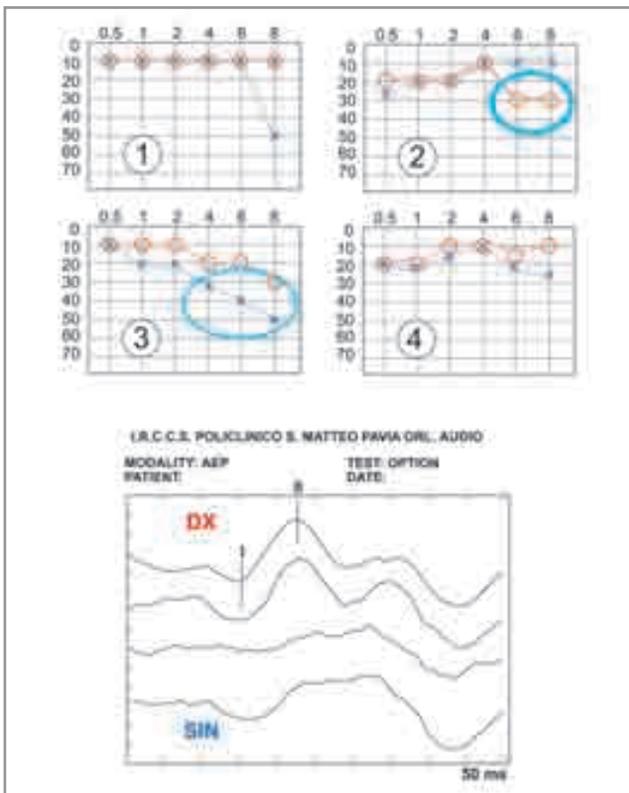


Figura 2. Principali quadri di deficit cocleare e sacculare a lesione del RCV.

DEFICIT CRONICO. Il deficit cronico di vascolarizzazione dell'orecchio interno si presenta con quadri variabili, essendo il metabolismo dell'orecchio interno diverso da zona a zona e con differenti richieste energetiche (Tabella 3).

In particolare, il mantenimento dei gradienti elettrici che sono alla base dei differenti valori dei potenziali endococleari, richiede un apporto energetico che è massimo per il giro basale della coclea, poi per quello dei giri medio ed apicale; si riduce per i canali semi-circolari ed è minimo per gli organi otolitici.

- Ipoacusia percettiva "in discesa"
Instabilità
Iporeflettività vestibolare
- Ipoacusia percettiva "piatta"
- Ipoacusia percettiva "in salita"
VEMPs ridotti in ampiezza o assenti
- Acufeni
- Vertigine parossistica posizionale

Tabella 3 – Principali quadri di deficit cronico dell'AUI

Il deficit cronico dell'AUI può presentarsi con un quadro di *ipoacusia percettiva "in discesa"* associata a instabilità e iporeflettività vestibolare (Figura 3). Meno frequenti sono l'*ipoacusia "di tipo piatto"* e l'*ipoacusia "in salita"*.

I VEMPs sono ridotti in ampiezza o assenti. Possono manifestarsi acufeni e vertigine parossistica posizionale.

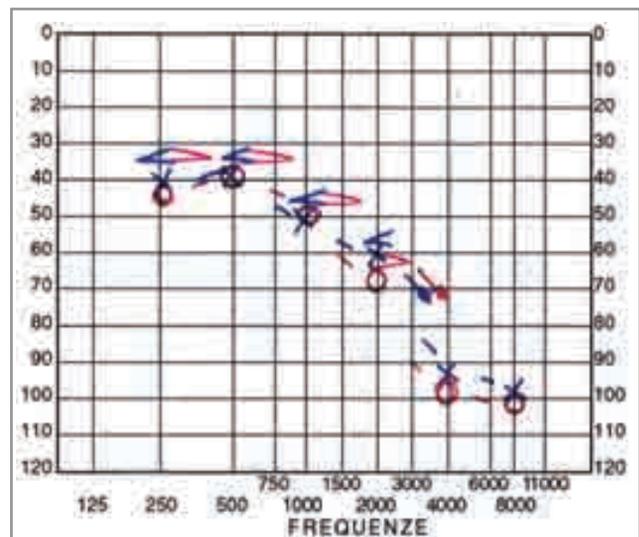


Figura 3. Ipoacusia neurosensoriale bilaterale "in discesa" come da deficit cronico di vascolarizzazione cocleare.

Fisiologia del microcircolo labirintico

Antonio Pirodda

Cattedra di Audiologia e Foniatria, Università degli Studi di Bologna
e-mail: apirodda@med.unibo.it

Messaggi chiave

1. Il microcircolo labirintico è anatomicamente e fisiologicamente un sistema unitario, con caratteristiche di circolo terminale.
2. Il circolo labirintico ha capacità autoregolatoria, ma non esiste un consenso generale sulla definizione qualitativa e quantitativa di tale capacità.
3. Il flusso ematico dell'orecchio interno, a livello di coclea e vestibolo, è condizionato da una stretta interazione tra effetti locali e sistemi: regolazione metabolica locale, controllo neurogeno, controllo umorale.
4. L'ipotensione, unita ad una disregolazione vasomotoria, può causare un danno cocleare.
5. Applicando le stesse ipotesi dinamiche al comparto vestibolare, un'azione combinata tra ipotensione e disfunzione del sistema nervoso autonomo potrebbe causare squilibrio transitorio e forse anche VPPB e vertigine emicranica.

Peculiarità del microcircolo labirintico

Nello studio dell'anatomia e fisiologia del microcircolo labirintico si evince la sua caratteristica di **sistema unitario** e la sua dipendenza dal circolo vertebro-basilare attraverso l'AICA, l'arteria uditiva interna e la subarcuata.

Altro aspetto rilevante è che sostanzialmente si tratta di un **circolo di tipo terminale**: esistono piccole anastomosi non particolarmente rilevanti (Figura 1).

L'**arteria uditiva interna** si dirama nella *vestibolare superiore* e nella *cocleare comune*; questa a sua volta si dirama nella *cocleare propria* e nella *vestibolo-cocleare* che irrora il sacco e il canale semicircolare posteriore, mentre la *vestibolare superiore* irroro l'utricolo, il canale semicircolare superiore e quello laterale.

- L'anatomia del **circolo arterioso cocleare** consta sostanzialmente dell'area modiolare, dell'area della lamina spirale, della parete laterale della coclea e dei circoli capillari.



Figura 1. Anatomia del circolo arterioso labirintico (Tange 1998).

Risulta invece più complessa l'anatomia del **circolo arterioso vestibolare** che si divide in vestibolare superiore (macula utricolo-ampolla CSS-ampolla CSI) e vestibolare inferiore (macula sacculo-ampolla CSP).

- Le caratteristiche sono essenzialmente terminali anche se esistono *anastomosi esterne* che provengono dal condotto uditivo interno (CUI) e da reti capillari nervose; e *anastomosi interne*, forse meno importanti, che provengono da rami anastomotici tra le arterie radiali e reti capillari recettoriali o pararecettoriali.

Per concludere questa breve descrizione dell'anatomia del circolo labirintico occorre citare il **drenaggio venoso** verso il golfo giugulare e il seno petroso inferiore.

Ciò che tuttavia riveste un particolare interesse sono le **caratteristiche del circolo labirintico**:

- Esiste una *complessità piuttosto elevata*, specialmente nella partizione cocleare (esistono comunque minori studi sul comparto vestibolare, probabilmente per maggiori difficoltà anatomiche che quindi condizionano la possibilità di investigare in modo ottimale).
- Esiste la *necessità di sostenere un metabolismo molto elevato* con un piccolo volume ematico rispetto anche alla gittata cardiaca (1/10.000) (Miller et al. 1988).
- Esiste, infine, un consenso quasi totale sull'esistenza di *capacità autoregolatoria*.
- Non esiste un consenso su una definizione qualitativa e quantitativa di tale capacità.

Fattori di regolazione del flusso ematico dell'orecchio interno

Nel *modello teorico di autoregolazione*, all'aumentare della pressione arteriosa, aumenta la vasocostrizione e quindi il flusso cocleare e viceversa; di fatto entrano in gioco tanti fattori da non rendere così semplice questo modello (Figura 2).

I fattori di regolazione del flusso ematico dell'orecchio interno, per quanto riguarda coclea e vestibolo, sono elencati nella tabella 1.

Da quanto illustrato si evince che la fisiologia del circolo labirintico è condizionata da una **stretta interazione tra effetti locali ed effetti sistemici**.

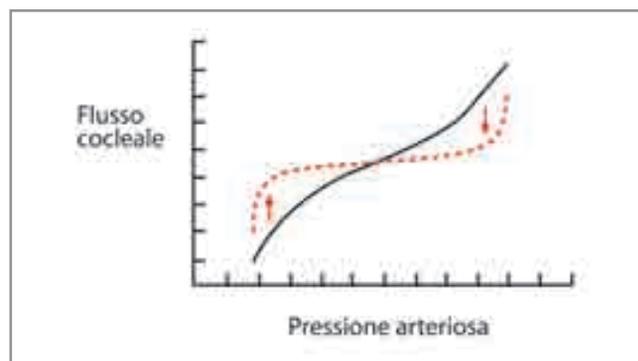


Figura 2. Modello teorico di autoregolazione del circolo labirintico.

Dobbiamo tuttavia considerare l'entità dei fenomeni nel loro insieme, laddove l'interazione tra effetti locali ed effetti sistemici talvolta può essere anche fonte di qualche disregolazione.

Non è ancora del tutto accertato il funzionamento di alcuni meccanismi regolatori che fanno capo alle *fibre trigeminali* (branca oftalmica), ai *peptidi atriali* e all'*angiotensina II*.

Schematicamente, si può dire che ha un impatto fondamentale il **drive adrenergico** mediato dal *sistema nervoso simpatico* e dal *sistema renina-angiotensina*, il quale a sua volta agisce attraverso una attivazione adrenergica e quindi sul sistema nervoso simpatico. Un'**azione in qualche modo antagonista** dovrebbe essere svolta dai *peptidi natriuretici*, i quali hanno non solo un effetto natriuretico e quindi diuretico, ma comportano anche un aumento selettivo della permeabilità vasale e una riduzione del tono vascolare periferico e, di conseguenza, tutta una serie di eventi ipotensivanti e tendenti a diminuire la volemia, che dovrebbero costituire la risposta alle azioni adrenergiche sopra esposte.

Ipotensione e ipertensione sono state variamente chiamate in causa nella genesi dei disordini labirintici e degli acufeni; in realtà l'influenza delle variazioni emodinamiche sul circolo labirintico è argomento tuttora controverso. Esistono pareri nettamente discordanti sul potenziale danno cocleare derivante dall'ipotensione o dall'ipertensione.

- Personalmente, in base a studi clinici da me condotti, sono portato a pensare che una mediazione tra le due discordanti teorie potrebbe consistere nel considerare che:
 - bruschi cali di pressione, provocando una disregolazione vasomotoria, potrebbero determinare qualche danno cocleare (Pirodda et al. 1997, 1999, 2001);
 - l'ipotensione da sola non sembra sufficiente (Pirodda et al. 2004).
- È concettualmente corretto applicare queste stesse ipotesi dinamiche al **labirinto posteriore** (Pirodda et al. 2004) e quindi estendere l'ipotesi di un'azione combinata tra ipotensione e disfunzione del sistema nervoso autonomo al comparto vestibolare. Questa prospettiva rende possibile un'interpretazione patognomonica di alcuni quadri vertiginosi: **squilibrio transitorio** e forse anche **VPPB** e **vertigine emicranica**.

A sostegno di questa ipotesi è stato rilevato che *segnali di sofferenza labirintica (acufeni) sono stati maggiormente riscontrati in una popolazione di ipertesi in terapia "drastica", soprattutto con l'uso di diuretici* (Borghini et al. 2005). In sintesi, dai risultati dello studio emerge che:

- L'acufene è più frequentemente associato con l'uso di **diuretici e con valori pressori sistolici più bassi**.
- La prevalenza dell'acufene è significativamente più bassa nei soggetti trattati con **antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e con α -bloccanti**.

Un ultimo aspetto importante da considerare, che potrebbe avere influenza sulla quantità di sangue pompato, insufficiente per l'**omeostasi del labirinto**, è emerso da alcuni risultati preliminari di uno studio sulla variabilità ecocardiografica, quale possibile indicatore di soggetti a rischio di danno all'orecchio interno (Pirodda et al. 2008).

COCLEA	VESTIBOLO
<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione metabolica locale <ul style="list-style-type: none"> - NO - Nucleotidi (ATP, adenosina, UTP) - PGI₂ - Endotelina • Controllo Neurogeno <ul style="list-style-type: none"> - Fibre del simpatico cervicale (Adrenalina, Noradrenalina, Neuropeptide Y) - Fibre trigeminali (Sostanza P, CGRP) • Controllo Umorale <ul style="list-style-type: none"> - Peptide Natriuretico (atriale)? - Angiotensina 	<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione metabolica locale <ul style="list-style-type: none"> - NO - Nucleotidi (ATP, adenosina, UTP) • Controllo neurogeno <ul style="list-style-type: none"> - Fibre del simpatico cervicale (Adrenalina, Noradrenalina) - Fibre trigeminali (Sostanza P, CGRP, VIP) • Controllo umorale <ul style="list-style-type: none"> - Peptide Natriuretico (atriale)? - Angiotensina

TABELLA 1 – Regolazione del flusso ematico dell'orecchio interno

Nello specifico, rilievi ecocardiografici in soggetti giovani e sani con acufeni hanno evidenziato:

- uno "stroke volume" (gittata) inferiore (significatività borderline);
- un'appropriatezza della massa (massa [gr]: miocardio + cavità ventricolari in diastole) significativamente inferiore, pur nei limiti della norma (dove l'appropriatezza della massa è intesa in rapporto al lavoro necessario al singolo: massa

rilevata/massa ideale) (Pirodda, dati da pubblicare).

In conclusione, molti aspetti fisiopatologici sono tutt'altro che chiari. Le più recenti acquisizioni sulle influenze neuro-ormonali hanno significato piuttosto incerto, essendo gli studi clinici sull'uomo necessariamente limitati. È quindi auspicabile un approccio interdisciplinare per lo studio di tali fenomeni su modelli emodinamicamente noti.

Bibliografia

- Borghi C, Brandolini C, Prandin MG, Dormi A, Modugno GC, Pirodda A. Prevalence of tinnitus in patients with hypertension and the impact of different antihypertensive drugs on the incidence of tinnitus: A prospective, single-blind, observational study. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2005;66:420-32.
- Miller JM, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *Am J Otolaryngol* 1988;9:302-16.
- Pirodda A, Brandolini C, Modugno GC. Hypotension associated with autonomic dysfunction: a possible cause of vertigo? *Med Hypotheses* 2004;63:1086.
- Pirodda A, Esposti DD, Brandolini C, Modugno GC, Cosentino E, Borghi C. Could echocardiography yield a cardiovascular profile of the tinnitus prone subject? *Med Hypotheses* 2008;70:252-4.
- Pirodda A, Ferri GG, Modugno GC, Borghi C. Systemic hypotension and the development of acute sensorineural hearing loss in young healthy subjects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1049-52.
- Pirodda A, Ferri GG, Modugno GC, Gaddi A. Hypotension and sensorineural hearing loss: a possible correlation. *Acta Otolaryngol* 1999;119:758-62.
- Pirodda A, Ferri GG, Montana T, Riggio R, Innocenti G, Di Nino G. Hypotension as an isolated factor may not be sufficient to provoke hearing impairment. *J Laryngol Otol* 2004;118:941-5.
- Pirodda A, Saggese D, Ferri GG, Giausa G, Grippo MC, Gaddi A. The role of hypotension in the pathogenesis of sudden hearing loss. *Audiology* 1997;36:98-108.
- Pirodda A, Saggese D, Giausa G, Ferri GG, Nascetti S, Gaddi A. Can hypotension episodes cause cochlear damage in young subjects? *Med Hypotheses* 1997;48:195-6.
- Tange RA. Vascular inner ear partition: a concept for some forms of sensorineural hearing loss and vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60:78-84.

Microangiopatia labirintica

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia, Cattedra di Audiologia A.U. Policlinico - Palermo
e-mail: aldo_odecon@libero.it

Messaggi chiave

1. All'origine di una microangiopatia labirintica è ipotizzabile un danno endoteliale, causato da meccanismi tromboembolici oppure emodinamici.
2. Individuare le possibili sedi di ostruzione vascolare nel territorio dell'orecchio interno è importante per indirizzare i pazienti con sospetta "vertigine vascolare" ad un trattamento adeguato.
3. Lo stress ossidativo, che ha un rilevante ruolo pro-infiammatorio ai danni dell'endotelio, favorisce la vasocostrizione delle pareti arteriali del microcircolo.
4. Nel soggetto con microangiopatia diabetica sono frequenti le crisi vertiginose, la cui entità può essere condizionata dalla durata del diabete e dal grado di compenso metabolico.
5. Nella malattia di Menière, e in molte altre patologie a possibile origine autoimmune, la presenza di autoanticorpi potrebbe rappresentare una conseguenza del danno cocleo-vestibolare e non la causa del danno stesso.

Il danno del microcircolo dell'orecchio interno spesso non è indagato dal medico e scarsa è la relativa bibliografia, diversamente che negli altri distretti. Ad esempio, nella fisiopatologia e nel trattamento delle complicanze del diabete mellito, relativamente ai danni endoteliali da microangiopatia si fa per lo più riferimento alla cardiopatia, alla neuropatia e alla retinopatia e raramente alla labirintopatia. Quando, dinanzi ad un danno labirintico, sarà possibile ipotizzare un meccanismo patogenetico endoteliale? Si ipotizzano due principali linee di azione del microcircolo: 1. meccanismo tromboembolico; 2. meccanismo emodinamico.

Mecanismo tromboembolico e ischemie cerebrali

È una patogenesi che interessa essenzialmente le *arterie carotidi* e si caratterizza per la presenza di *lesioni aterosclerotiche intimali*, principale causa di **eventi ischemici cerebrali**. Ha viceversa incidenza rara nel distretto vertebro-basilare.

La patogenesi coinvolge l'organo endoteliale, che oggi sappiamo essere un vero e proprio "laboratorio endoteliale" per le molteplici e complesse funzioni esplicate dalle cellule che lo compongono. Pur presentandosi come un singolo strato di cellule di rivestimento della superficie luminale della parete vasale (cellule muscolari lisce, fibroblasti e fibre collagene ed elastiche), il ruolo dell'organo

endoteliale non è quello di interfaccia passiva tra contenente (parete vasale) e contenuto (sangue), perché possiede capacità di sintesi che ne fanno il regolatore dinamico dei processi della bilancia emostatica (trombosi e fibrinolisi) con compiti propri: es. funzione antitrombotica, fibrinolitica, regolazione piastrinica. Nel film endoteliale sono presenti i glicosoaminoglicani, che contribuiscono all'antitrombogenicità dell'endotelio, e monomeri di fibrina in continuo rinnovamento, grazie ad un equilibrio costante tra fibrinificazione e fibrinolisi.

Non sempre l'autoregolazione riesce a compensare il deficit, per cui l'ischemia spesso è complicata da trombosi.

Mecanismo emodinamico e sindrome del "furto della succlavia"

La placca ateromasica conduce alla stenosi, che risulta emodinamicamente significativa se supera il 70% di valore di occlusione. Per meglio comprendere, è opportuno premettere che l'arteria basilare presenta un valore di pressione arteriosa inferiore del 10% rispetto a quella dell'arteria succlavia.

Pertanto, l'eventuale caduta pressoria del 10% circa per una stenosi della succlavia può arrestare la circolazione della vertebrale; ma il poligono di Willis è ancora in grado di compensare il deficit (Figura 1).

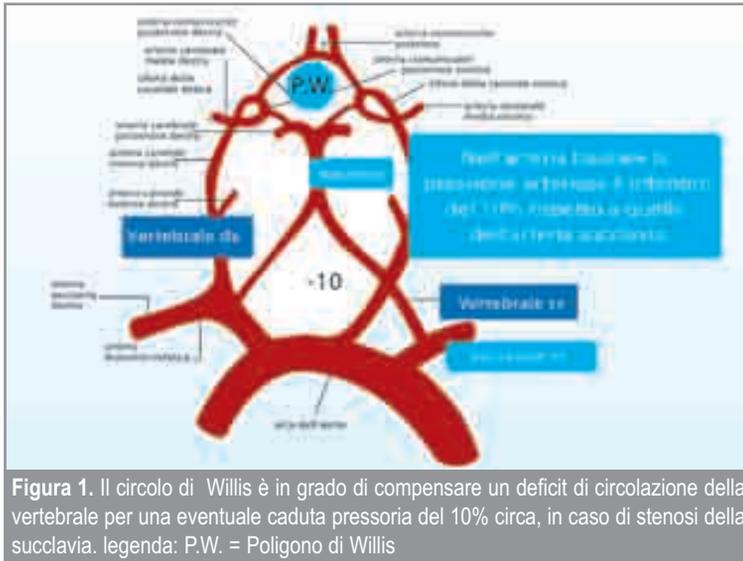


Figura 1. Il circolo di Willis è in grado di compensare un deficit di circolazione della vertebrale per una eventuale caduta pressoria del 10% circa, in caso di stenosi della succlavia. legenda: P.W. = Poligono di Willis

Se una stenosi prossimale all'origine dell'arteria vertebrale riduce almeno del 20% il flusso della succlavia, questa "ruba" sangue all'arteria vertebrale omolaterale, quando viene richiesto un aumento di flusso ematico al braccio, come durante l'esercizio fisico. Il paziente avverte l'insorgenza di vertigini, amaurosi omolaterale, talvolta caduta a terra.

La sintomatologia della "sindrome del furto della succlavia" varia in relazione dell'entità del grado della stenosi della succlavia nel suo segmento pre-vertebrale:

- *Latente*: il deficit pressorio è compensato dal poligono del Willis; il disturbo si manifesta con particolari movimenti che richiedono maggiore afflusso di sangue al braccio (es. pulire i vetri).
- *Intermittente*: il disturbo si manifesta dopo modici sforzi muscolari della mano.
- *Conclamato*: più frequente nell'anziano, si osserva una stenosi completa della succlavia e l'impossibilità di compenso per il coesistere di sclerosi delle carotidi.

Un quadro peculiare lo osserviamo nei casi di intervento con applicazione di by pass aorto-coronarico. Il cardiocirurgo in questi casi in genere utilizza la mammaria (ramo della succlavia) per irrorare il cuore. Se il paziente a priori presentava una stenosi anche asintomatica della succlavia, il movimento del braccio creerà "furto", quindi *vertigini* e comparsa di *angina* nonostante l'intervento chirurgico. La sindrome non va pertanto sottovalutata e appare opportuno inserire la misurazione biomerale della pressione arteriosa, laddove deve indurre al sospetto una differenza dei valori tra braccio destro e sinistro >20 mmHg, tra gli esami standard della visita otoneurologica.

Possibili sedi "audiologiche" di ostruzione vascolare

Individuare le possibili sedi di ostruzione vascolare nel territorio dell'orecchio interno è importante per indirizzare i pazienti con sospetta "vertigine vascolare" ad un trattamento adeguato.

Tralasciando la semeiotica del deficit labirintico su base vascolare e le sue sequele a seconda del ramo della circolazione dell'orecchio interno interessato (arteria uditiva interna e sue terminazioni), oggetto di approfondimento in altra relazione dedicata a tale argomento, qui tratteremo solo le patogenesi.

Nella tabella 1 sono indicati i difetti della coagulazione che possono alterare i processi di regolazione endoteliale della bilancia emostatica.

Vestibolopatia Acuta Periferica Monolaterale (APV)

Laddove non sia possibile dimostrare un'ipotesi virale della APV, un ruolo eziopatogenetico deve essere riconosciuto all'ipotesi microangiopatica con alterazioni dell'emostasi. Ammettendo che sussista realmente una differenza tra ipotesi vascolare e virale, dal momento che l'azione del virus si esplica comunque a livello vascolare.

I test per individuare il quadro sono rappresentati da valori aumentati ai test del fibrinogeno, del D-dimero, della lipoproteina, dei leucociti. Un indice di D-dimero significativamente aumentato suggerisce che all'origine della vestibolopatia ci sia un'alterazione emostatica.

Microangiopatia

La microangiopatia è una patologia caratterizzata da alterazioni a carico dei vasi sanguigni più piccoli, arteriole e capillari, con conseguente malfunzionamento del microcircolo e sofferenza tissutale che, nel tempo, si esprime con un deficit di funzione.

Esistono due forme di microangiopatia: trombotica e diabetica.

Una forma non frequente di microangiopatia è quella trombotica, un'alterazione endoteliale prevalentemente renale e cerebrale con formazione di piccoli trombi che, in alcuni casi, sviluppa una sindrome emolitico-uremica con porpora. Ricordiamo, brevemente per le finalità che intendiamo raggiungere, che questa condizione patologica è caratterizzata da: anemia emolitica, microangiopatia trombotica, trombocitopenia, manifestazioni polidistrettuali.

La microangiopatia si manifesta invece frequentemente nel diabetico di vecchia data: le pareti dei vasi, ispessite e indebolite per danno endoteliale da iperglicemia, determinano un rallentamento

• Deficit di Fattore XIII (autosomica recessiva)
• von Willebrand Disease, deficit di Fattore VIII
- La patologia ereditaria più diffusa (125 nati per milione)
- Adesione piastrinica difettosa
• Deficit di Fattore XI, o emofilia C, 3 mutazioni conosciute
- Mancata attivazione da contatto con superfici cariche negativamente
- Identificata nel 1953, comune negli ebrei Ashkenazi
• Deficit di antitrombina
- Subsintomatico, autosomico dominante (1 su 2000-5000)
- Sintomatico (trombosi venose profonde, embolismo polmonare) in associazione con interventi chirurgici, traumi e gravidanza
• Emofilia A o emofilia classica, deficit di Fattore VIII (150 differenti mutazioni descritte)

TABELLA 1 – Patologie della coagulazione

del flusso di sangue nell'organismo. Lo scarso afflusso di sangue al microcircolo nei vari distretti può essere causa di danno cellulare a livello del miocardio, dei reni, della retina e, presumibilmente (si è già detto che gli studi in proposito non sono molti), anche dell'orecchio interno.

Microangiopatia diabetica, ipoacusia e acufeni

Le degenerazioni dei tessuti dei cosiddetti organi bersaglio – l'occhio, ma anche l'apparato cocleo-vestibolare, il rene, il sistema nervoso e il sistema cardiovascolare – sono tutte riconducibili alle reazioni di glicosilazione, provocate dall'elevata quantità di glucosio in circolo tipiche del diabete non curato o non compensato.

L'endotelio dei vasi, retinici prevalentemente, per gravità e frequenza, viene danneggiato dalla iperglicemia, perdendo la sua permeabilità selettiva e la capacità di autoregolazione (Figura 2). Ne derivano aumento della fragilità capillare, dilatazione e microaneurismi. La retinopatia è correlata alla durata del diabete e al grado di compenso metabolico.

Poiché il microcircolo retinico, per quanto peculiare, è assimilabile a quello vestibolo-cocleare ed è usuale che il diabetico possa avere crisi vertiginose, ha basi razionali l'ipotesi che anche l'entità dei disturbi vestibolari sia condizionata dalla durata del diabete e dal grado di compenso metabolico, come è stato dimostrato in un nostro studio clinico sulla corrispondenza di gravità tra retinopatia ed entità della ipoacusia e acufeni.

L'otoneurologo, grazie alla valutazione del microcircolo retinico (l'unico facilmente visibile), può ricevere la conferma indiretta di una sospetta patogenesi vascolare di disturbi vestibolo-cocleari secondari a ipertensione, aterosclerosi, trombofilia.

STRESS OSSIDATIVO IL RUOLO DEI ROS. Una teoria unificata per spiegare la patogenesi delle arteriopatie, anche se determinate da diversi fattori di rischio, è quella dello stress ossidativo, termine che identifica la modificazione del normale equilibrio intracellulare tra il sistema di difesa antiossidante e le sostanze ossidanti, prodotte fisiologicamente durante i processi metabolici. Numerosi processi fisiologici e patologici possono aumentare la produzione di sostanze ossidanti, dette specie reattive dell'ossigeno (ROS) o più comunemente

radicali liberi, prodotti dell'ossigeno molecolare, caratterizzati dalla presenza di elettroni spaiati e altamente reattivi. L'eccessiva presenza di radicali liberi, quando non opportunamente contrastata dal sistema antiossidante, può provocare alcune importanti alterazioni patologiche tra cui: l'apoptosi, la proteolisi incontrollata, l'azione mutagena sul DNA, la perossidazione lipidica.

I ROS sono gruppi di molecole (anione idrossilico, perossido di ossigeno, perossinitrico) in grado di danneggiare le strutture cellulari e la struttura glicosaminoglicanica che protegge il lume vascolare. In presenza di ROS, l'ossido di azoto (NO) è convertito in ONOO con inibizione della produzione di ATP. I ROS sono prodotti in eccesso in presenza di vasculopatia.

Al disaccoppiamento dei ROS si associa l'attivazione dei PARP, con conseguente attivazione dei mediatori dell'infiammazione.

La PARP – poli (ADP-ribosio) polimerasi – è un enzima che catalizza il trasferimento di catene di poli(ADP-ribosio) dal suo precursore NAD ai gruppi carbossilici delle proteine. Stimolo necessario e sufficiente per attivare la PARP è un danno del DNA. Quando il danno del DNA è lieve, l'enzima partecipa ai meccanismi di mantenimento dell'integrità della cromatina e di riparazione del DNA. L'iperattivazione della PARP in seguito ad un danno massivo del DNA, invece avrebbe un "ruolo suicida" in quanto, come è stato osservato in vari tipi di cellule e in neuroni, l'estesa poli ADP-ribosilazione di proteine che ne consegue porta ad un grande consumo di NAD e ad una profonda deplezione cellulare di ATP. Ciò avviene comunemente per azione di ossidanti e di radicali liberi come l'NO, che si formano in abbondanza nel sistema nervoso centrale in numerose situazioni patologiche (eccitotossicità, ischemia cerebrale).

Nel diabete, in cui si verifica anche deficit di produzione di L-Arginina (che in condizioni fisiologiche partecipa alla attivazione della vasodilatazione, stimolando la produzione di NO), la No sintetasi partecipando alla cascata di eventi infiammatori favorisce la vasocostrizione delle pareti arteriolarie del microcircolo (Figura 3).

In condizioni di patologia, a causa dell'effetto vasocostrittore dei prostanoidei, l'endotelio perde il controllo della permeabilità della parete e dell'adesività dei leucociti, all'origine della placca aterosclerotica. È utile quindi proteggere l'endotelio con farmaci "da parete".

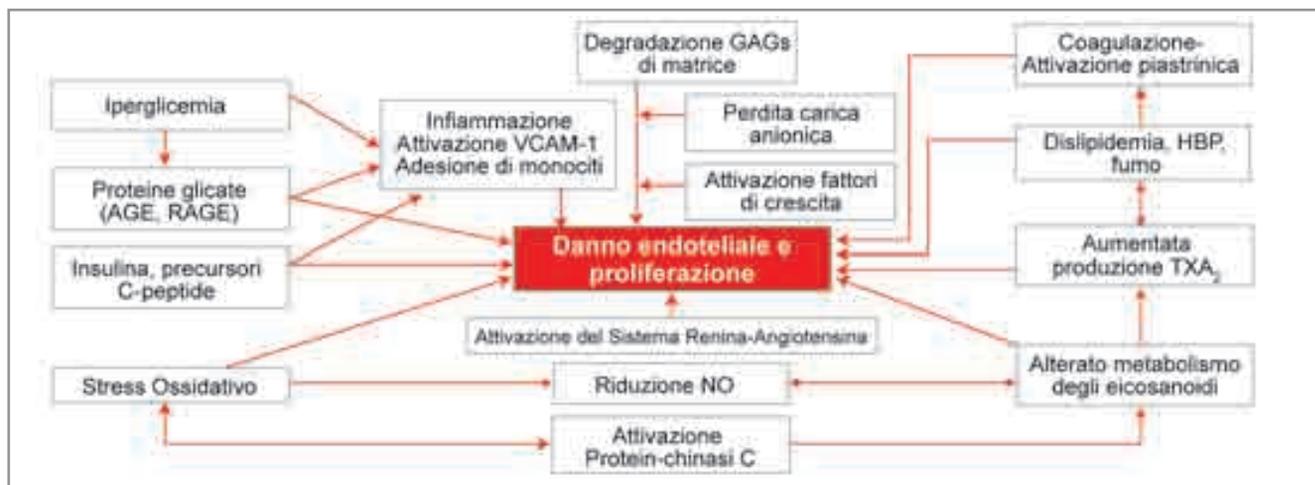


Figura 2. Rappresentazione schematica di alcuni dei principali meccanismi di complicità vascolare nel diabete tipo 2.



Figura 3. Nel diabete, la vasocostrizione delle pareti arteriolarì del microcircolo è favorita dalla No-sintetasi che partecipa alla cascata di eventi infiammatori.

Disordini immunologici nelle malattie audiovestibolari

La sintomatologia vertiginosa non è in questi casi l'elemento prevalente, essendo il coinvolgimento dell'orecchio interno bilaterale e progressivo. Viceversa sono più frequenti i disturbi dell'udito o i disequilibri.

La vasculite rientra nei meccanismi patogenetici del danno immuno-mediato, in quanto processo infiammatorio della parete vasale con alterazioni del flusso e dell'integrità del vaso.

L'argomento viene ampiamente trattato nella relazione dedicata al "Razionale diagnostico" e pertanto è qui opportuno solo far riferimento ad eventuali quadri clinici (Tabelle 2, 3).

Malattia di Menière: malattia autoimmune?

Un capitolo nuovo si apre ai ricercatori stante la possibile natura autoimmune della Malattia di Menière. L'ipotesi sembra essere avvalorata da un lato dall'osservazione che il sacco endolinfatico, coinvolto nella patogenesi, rappresenterebbe anche una struttura con attività immunocompetente, dall'altro dal reperimento di autoanticorpi.

La patogenesi della malattia di Menière viene fatta risalire ad:

- Azione citotossica di autoanticorpi specifici contro organi labirintici.
- Danno endoteliale dei vasi labirintici da deposizione di immunocomplessi:
 - stria vascolare (a causa del flusso ematico lento);
 - sacco endolinfatico (la sede principale della risposta immunitaria dell'orecchio interno).
- Disordine immunologico con coinvolgimento linfociti T citotossici contro il labirinto.
- Vasculite necrotizzante (poliarterite nodosa, s. Wegener).

Nella malattia di Menière, come in molte altre delle pato-

logie a possibile origine autoimmune, la presenza di autoanticorpi potrebbe rappresentare una conseguenza del danno cocleo-vestibolare e non necessariamente la causa del danno stesso. Né va sottovalutato il fatto che potrebbe essere chiamata in causa anche un'eventuale terapia ototossica. Invece il rapporto causa effetto tra malattia autoimmune e cocleopatia viene considerato certo in quelle patologie nelle quali il danno uditivo rappresenta addirittura il primo segno della malattia: S. Cogan; S. Vogt Koyanagi – Harada; Policondrite recidivante; S. Wegener; Poliarterite nodosa.

Malattie reumatiche	Malattie non reumatiche
Sindrome di Cogan Malattia di Behçet Granulomatosi di Wegener Crioglobulinemia mista essenziale Arterite temporale di Horton Panarterite nodosa Arterite di Takayasu Sclerosi sistemica (Sclerodermia) Lupus Eritematoso Sistemico Policondrite recidivante Vasculiti sistemiche non classificate	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada Colite ulcerosa Istopatologia: - vasculite piccoli vasi - lesioni ischemiche - infiltrazioni linfocitarie - idrope endolinfatico

TABELLA 2 – Disturbi vestibolo-cocleari in corso di malattie sistemiche immuno-mediate

Sintomatologia Audiologica	Sintomatologia Vestibolare
Sordità neurosensoriale rapidamente progressiva Sordità fluttuante Sordità improvvisa	Vertigine rotatoria ricorrente M. di Ménière Idrope ritardata → DEH Canalololitiiasi Dizziness - Instabilità Vestibolopatia bilaterale idiopatica Nevrite vestibolare (Bil. o Unilaterale)

TABELLA 3 – Labirinto e patologia autoimmune

Diagnosi delle microangiopatie

Molte indagini sono indicate come utili a svelare una patologia da disturbo della microcircolazione.

ECO-DOPPLER DEI VASI EPIAORTICI. In realtà poco indicativo nei disturbi cocleo-vestibolari. Consente lo studio morfofunzionale dei vasi sovraortici ma non dà indicazioni sulla per fusione tissutale cerebrale. Peraltro la presenza di circoli collaterali di compenso fa sì che, per fortuna, stenosi che risultano evidenti alla metodica di fatto siano asintomatiche

ECO-DOPPLER TRANS-CRANICO. Con il tempo l'entusiasmo verso questa metodica è venuto meno ed è un esame sempre meno praticato. La sonda viene poggiata nel globo oculare o sul temporale. Poco attendibile nell'anziano, in quanto a questa età la struttura dell'osso temporale si presenta maggiormente eburnea. In realtà anche la metodica con sonda applicata nel globo ha determinato lo scatenarsi di casi di cataratta.

ESAME DEL FUNDUS. Rimane una metodica sensibile, specifica e di basso costo per evidenziare il disturbo microcircolatorio del distretto oculare.

Oggi ci si può anche avvalere di: oftalmoscopia indiretta; retinografia; fluorangiografia; oftalmoscopia binoculare indiretta; videoangiografia.

CAPILLAROSCOPIA CONGIUNTIVALE (Studio del circolo della congiuntiva bulbare). I vasi delle arteriose congiuntivali provengono dalla carotide interna che dà vita all'arteria oftalmica.

All'osservazione sarà subito possibile distinguere in base al loro decorso le arteriose (rettilinee) dalle venule (tortuose e incurvate). D'altronde, secondo Coget e Merlen nella microangiopatia diabetica le alterazioni congiuntivali sembrano essere più precoci di quelle retiniche.

ESAME DELLA PLICA UNGUEALE. Analoga, a parte la sede, alla precedente metodica.

TC. Per lunghi anni indagine di elezione:

- TC spirale Utile nei casi di ictus acuto e nelle stenosi carotidiche
- Studio vasi intra / extra cranici (Angio TC)
- Studio emodinamica cerebrale (TC di perfusione)

RMN. Garantisce una migliore identificazione degli infarti lacunari, minori artefatti nello studio del tronco, migliore definizione degli infarti recenti. Inoltre è in grado di "datare" la lesione. Inizialmente lo stravasamento determinerà l'osservazione di metaemoglobina intracellulare che, dopo 1 – 2 settimane, si trasformerà in metaemoglobina extracellulare e infine, in fase cronica, in emosiderina.

ANGIO RMN. Con iniezione di gadolinio, consente lo studio del flusso nei tronchi arteriosi ed è pertanto in grado di evidenziare: placche ateromasiche ulcerate, stenosi vascolari, dissezioni, tortuosità vascolari, ischemie.

Da segnalare l'azione *endoteliotossica* della Radioterapia. È dimostrato che può indurre stenosi della succlavia nel tratto pre-vertebrale ("Zona sensibile"). Erroneamente la sintomatologia potrebbe in questo caso essere imputata al tumore per il quale si sta praticando la radioterapia.

Bibliografia

- Barbanti M, Guizzardi F, Calanni F, Marchi E, Babbini M. Antithrombotic and thrombotic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res* 1992;22:179-84.
- Berrettini S, Bruschini P, Sellari Franceschini S, Segnino G, Bernardini M. Interessamento dell'orecchio interno nelle malattie sistemiche sostenute da disordini immunologici. *Audiologia Italiana*, Pozzi 1989; vol VI, n. 4: 385-402.
- Berrettini S, Bruschini P, Sellari Franceschini S, Mita L, Carriere GP, Segnini G. Studio otoneurologico su un gruppo di pazienti affetti da s. di Beçhet, *Audiologia Italiana*, Pozzi 1989; vol VI, n. 4: 403-11.
- Bonadeo P. Microcircolo ed endotelio. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2000; n.3:14-23.
- Emanuele A, et al. I flebotropi nel trattamento dei disturbi vestibolari di origine vascolare. *Mediprint* 2006; anno XVI, n 3:1-18.
- Cesarani A, Alpini D. Diagnosi e trattamento dei disturbi dell'equilibrio nell'età evolutiva ed involutiva, *Atti Meeting Interdisciplinare*, Milano 1990.
- Ferrari P. Alterazioni del microcircolo e sindrome vertiginosa. L'approccio terapeutico con farmaci ad azione vascolare. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2001; n.6:3-22.
- Forconi S, Gori T, Lisi M. Microangiologia: Corso di formazione. Corso 3. Centro Scientifico Editore 2006; 1-76.
- Ghilardi PL, Casani A., Fattori B. Aspetti immunologici della Malattia di Menière e delle ipoacusie fluttuanti. *Audiologia Italiana*, Pozzi 1989; vol VI, n. 4.
- Grisanti G, Cusimano F, Ciulla L. Disordini immunologici e sordità neurosensoriale improvvisa, *Audiologia Italiana*, Pozzi 1989; vol VI, n. 4: 349-69.
- Guidetti G. La vertigine vascolare. Il razionale della diagnosi e della terapia. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2005; n.21:3-56.
- Guidetti G. Consensus Conference Report "VascVert Flow Chart". Il nuovo protocollo diagnostico terapeutico della vertigine vascolare. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2006; n.24:3-20.
- Guidetti G. La vertigine vascolare: elementi anamnestico-clinici di sospetto diagnostico. *Otoneurologia* 2000, Mediserve 2005; n 22: 3-10.
- Messina A, Ferrari P. Guida diagnostico terapeutica della vertigine posizionale da causa vascolare. *News & Views* 2002; suppl. n.1: 6-43.
- Piemonte M. La senescenza del sistema vestibolare fattori eziologici. *Atti LXXXIII Congresso SIO*, 1996.
- Sellari Franceschini S, Berrettini S, Segnino G, Bruschini P. Ipoacusia neurosensoriale progressiva su base autoimmune. *Audiologia Italiana*, Pozzi 1989; vol VI, n. 4: 335-48.
- Tirelli G, Meneguzzi C. Orientamento clinico diagnostico sulla vertigine da causa vascolare: *Otorinolaringologia* 2004; 54: 149-58.
- Tirelli G, Giacomarra V, Bianchi M, Zarcione O. La vertigine da causa vascolare: ipotesi patogenetiche e considerazioni terapeutiche. *Otorinolaringol* 2001; 51: 61-8.
- Vannucchi P. Aspetti soggettivi ed oggettivi della vertigine nell'anziano. *Atti II Meeting interdisciplinare*. Milano, 1990.

La Vertigine Emicranica

Paolo Pagnini

U.O. Audiologia, Università degli Studi di Firenze
e-mail: audiologia@dfc.unifi.it

Messaggi chiave

1. Per un corretto approccio clinico alla Vertigine Emicranica (VE) è importante la condivisione di criteri diagnostico-classificativi basati sulle correlazioni temporali tra episodi di cefalea e disturbi dell'equilibrio.
2. La vertigine emicranica associata alla cefalea (VEA) può durare pochi minuti nell'ambito dell'aura, oppure anche alcune ore (VEA concomitante).
3. Nella vertigine emicranica equivalente alla cefalea (VEE) dell'infanzia e dell'adolescenza, vertigine parossistica e torcicollo possono precedere anche di anni l'insorgenza delle crisi cefalalgiche.
4. La VEE intercritica tipica dell'età adulta si caratterizza per l'alternanza più o meno irregolare di episodi stato-cinetici e algici.
5. Nella VEE tardiva, le manifestazioni vertiginose compaiono quando le crisi algiche si sono piuttosto ridotte in frequenza o addirittura anche anni dopo la loro scomparsa.
6. Una storia di cefalea deve essere indagata in tutti i pazienti con vertigine ricorrente senza cause dimostrabili, soprattutto in un soggetto di sesso femminile nella terza, quarta e quinta decade.

Rapporto temporale tra vertigine ed emicrania

La relazione che esiste tra cefalea e disturbi dell'equilibrio è ben nota, anche se i meccanismi patogenetici non sono ancora stati del tutto chiariti. Eppure, l'approccio clinico alla Vertigine Emicranica (VE) risente tuttora della mancata condivisione di criteri diagnostico-classificativi ben definiti. Inoltre, si fa addirittura confusione sulla terminologia utilizzata per definire i diversi disturbi vertiginoso-posturali associati all'emicrania, dagli episodi di vertigine rotatoria, alle forme vestibolari di tipo aspecifico (sensazioni di disequilibrio o di testa vuota). Il termine "vertigine", quindi, può essere una definizione generica e impropria delle manifestazioni di VE, la cui sintomatologia variabile riflette, molto verosimilmente, l'alterata neurofisiologia delle diverse zone interessate dalla *noxa* patogena. Inoltre, molto spesso gli emicranici accusano una notevole sensibilità ai movimenti della testa e ai movimenti in generale, in quanto l'incidenza di cinetosi è molto maggiore rispetto alla popolazione generale. L'emicrania, affezione neurologica a componente ereditaria, si caratterizza per la presenza di periodiche crisi di cefalea associate o meno ad altri sintomi, tra cui anche le manifestazioni stato-cinetiche, di durata molto variabile: una parte dei pazienti riferisce disturbi che durano al massimo alcune ore, mentre un'altra percentuale di soggetti lamenta una sintomatologia di durata maggio-

re. Da un punto di vista otoneurologico, i soggetti emicranici presentano un'elevata incidenza di disordini vestibolari associati (25% rispetto all'1% della popolazione generale) ed è stata evidenziata una maggiore incidenza di malattia di Menière e di Vertigine Parossistica Posizionale tra gli emicranici. Persino nei criteri dell'*International Headache Society* (IHS), in cui viene ammessa una correlazione tra emicrania e vertigine, si fornisce un semplice elenco dei disturbi otoneurologici "dovuti" o "associati" all'emicrania, senza una vera classificazione della VE e, soprattutto, senza alcuna valutazione del rapporto temporale tra cefalea e vertigine nel paziente emicranico.

Criteri diagnostico-classificativi

A questo riguardo, un razionale utile è offerto dalla modalità classificativa dei disturbi stato-cinetici (Pagnini 1999), che evidenzia proprio il rapporto temporale tra la manifestazione vertiginosa e quella algica nella realtà clinica (Figura 1).

In effetti, le modalità temporali di manifestazione della VE sono particolari. La classificazione si basa sulle correlazioni temporali tra cefalea e vertigine, sia come relazione temporale tra singolo episodio di vertigine e singola crisi di cefalea, sia come relazione

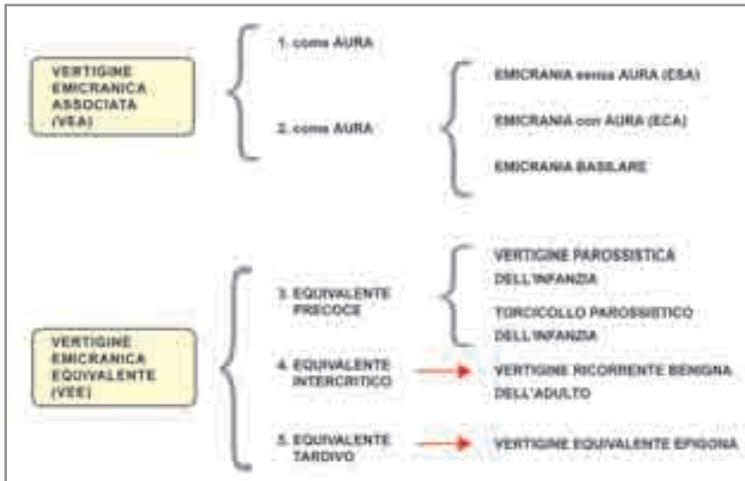


Figura 1. Classificazione di vertigine Emicranica (Pagnini 1999).

temporale fra esordio della vertigine e andamento della cefalea nel corso della vita del paziente emicranico. Nel grafico della figura 2, la vertigine è rappresentata in nero e la cefalea in rosso.

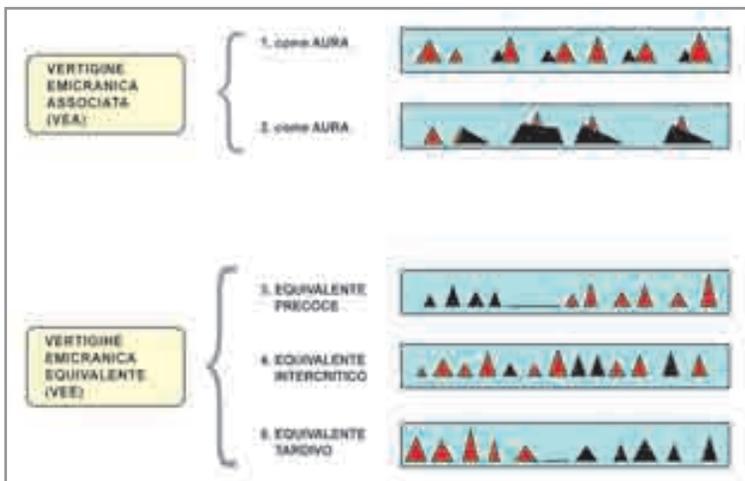


Figura 2. Correlazioni temporali tra cefalea e vertigine.

Questa classificazione raggruppa i vari disturbi stato-cinetici in due grandi famiglie di VE:

1. Vertigine emicranica associata alla cefalea (VEA)

- La vertigine può essere associata all'emicrania nell'ambito dell'aura: in questi pazienti i sintomi durano da 4 minuti fino ad un'ora al massimo e precedono immediatamente o con un intervallo libero fino ad un'ora la crisi cefalalgica, che ha caratteri tipicamente emicranici.
- La manifestazione vertiginosa può accompagnare la cefalea (VE associata concomitante) e durare anche alcune ore. La vertigine in questi casi può precedere, essere concomitante o seguire la crisi algica.
- In particolare, nel caso dell'emicrania basilare, la vertigine si associa alla cefalea e ad altri sintomi come espressione di uno spasmo vascolare del territorio vertebro-basilare. Clinicamente questa condizione si caratterizza per la presenza di attacchi di

vertigine seguiti da violenta cefalea monolaterale che generalmente si accompagna al vomito. Talora possono essere presenti sintomi visivi quali la riduzione del visus (fino alla visione a cannocchiale), atassia, disartria e diplopia. Il quadro clinico è piuttosto variabile e la massima intensità della sintomatologia viene raggiunta in alcuni minuti e non all'esordio, come invece accade nelle forme vascolari acute.

2. Vertigine emicranica equivalente alla cefalea (VEE)

- Nei soggetti in cui la vertigine non ha rapporto temporale diretto con la singola crisi emicranica, si parla di vertigine emicranica equivalente, perché si sostituisce completamente alla manifestazione algica, rappresentandone un sintomo alternativo.
- Le VEE che compaiono nell'infanzia e nell'adolescenza – vertigine parossistica dell'infanzia (crisi vertiginose rotatorie ricorrenti e di breve durata) e torcicollo parossistico sono due condizioni ben conosciute – possono essere definite precoci o pre-critiche e precedere anche di anni l'insorgenza delle crisi cefalalgiche.
- La vertigine equivalente definita intercritica (oggettiva e/o soggettiva) è tipica dell'età adulta e si caratterizza per l'alternanza più o meno irregolare di episodi stato-cinetici e algici (Vertigine Ricorrente Benigna dell'adulto).
- Nella VEE tardiva, le manifestazioni vertiginose compaiono quando le crisi algiche si sono piuttosto ridotte in frequenza o addirittura anche anni dopo la loro scomparsa. È anche ipotizzabile una VEE cosiddetta acritica o epigona, che si presenterebbe come vestibolopatia ricorrente in assenza di manifestazioni algiche.

È importante inquadrare il paziente in una ben precisa categoria emicranica, perché per essere accettabili i criteri diagnostici di VE devono partire da una chiara definizione delle caratteristiche della cefalea.

Per poter parlare di VE, in caso di assenza di aura, è prima di tutto necessario porre diagnosi di emicrania, secondo i criteri IHS (Tabella 1).

1. Almeno 5 attacchi di cefalea con criteri 2-4
2. Durata degli attacchi da 4 a 72 ore (non trattati o non rispondenti a terapia)
3. Almeno 2 delle 4 caratteristiche seguenti: - localizzazione unilaterale - carattere pulsante - intensità moderata o severa - aggravamento con attività fisiche quotidiane
4. Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi di accompagnamento - fono-fotofobia - nausea/vomito
5. Esclusione di diagnosi di cefalea secondaria (da trauma, vascolare, endocrina, da sostanze esogene, da infezioni, da dismetabolismi, da patologia ORL, oculistica)

TABELLA 1 – Emicrania senza aura - Criteri diagnostici IHS (1988)

Utilizzando alcuni criteri clinici "indispensabili" per fare diagnosi di VE, è possibile un inquadramento efficace dei soggetti emicranici con disturbi dell'equilibrio (Tabella 2).

1. Soggetti con emicrania vera nelle forme cliniche riconosciute (norme IHS)
2. Presenza di episodi ricorrenti di crisi vertiginose e/o turbe posturali
3. Assenza di altra patologia otoneurologica che giustifichi le turbe vertiginose
4. Visita neurologica o RMN cerebrale negative
5. Assenza di fattori di rischio vascolare clinicamente importanti

TABELLA 2 – Criteri clinici indispensabili per la diagnosi di VE

Va ricordato, tuttavia, che l'emicrania è comunque una malattia neurologica che rappresenta anche un rilevante fattore di rischio vascolare, probabilmente geneticamente associata ad alterazioni pro-trombotiche. Quindi, riscontrare alla RMN segni compatibili con una sofferenza cerebrale diffusa di tipo microvascolare, oppure la presenza di altri fattori di rischio vascolare, non rappresenta di per sé un elemento che debba far escludere la diagnosi di VE.

Nel percorso diagnostico della vertigine emicranica equivalente, il corretto approccio anamnestico ha un ruolo fondamentale, dal momento che il paziente di solito non mette in relazione cefalea e vertigine che si presentano isolati e separati nel tempo e quindi non li riferisce al medico (Tabella 3). Troppo spesso, poi, è l'esaminatore stesso che trascurava di interrogare il paziente sulla eventuale presenza di disturbi emicranici.

1. Sesso femminile
2. Età giovanile o comunque fertile
3. Familiarità emicranica certa
4. Marcata cinetosi in atto o pregressa
5. Prole con sintomi emicranici

TABELLA 3 – Anamnesi personale-familiare

L'esistenza di una storia di cefalea deve essere indagata in tutti i pazienti vertiginosi, specialmente se una vertigine ricorrente senza altre cause dimostrabili (malattia di Menière, IVB, ecc.) compare in un soggetto di sesso femminile nella terza, quarta e quinta decade. Anche una significativa storia familiare per cefalea o una storia personale di cinetosi potrebbe indicare un'origine emicranica della sintomatologia vertiginosa.

Quando la cefalea non rappresenta l'aspetto prevalente dell'attacco, la diagnosi di VE deve basarsi su altri sintomi come gli scotomi e la fotosensibilità (Tabella 4).

La semeiotica vestibolare è presente nel 78% dei pazienti con VE. Nel percorso diagnostico, quindi, è giustificato dedicare una parti-

1. Crisi vertiginose e/o turbe posturali ricorrenti, spesso variabili nel tempo per qualità e durata
2. Presenza anche sporadica di aura che precede la vertigine
3. Cefalea che precede, accompagna o segue il singolo attacco vertiginoso-posturale

TABELLA 4 – Sintomi vertiginoso-posturali - Aspetti generali

colare attenzione nell'indagare gli aspetti che caratterizzano i sintomi vertiginoso-posturali nelle differenti fasi della vertigine emicranica (Tabella 5).

Esistono poi altri elementi clinico-anamnestici "importanti" che possono essere estremamente utili per la diagnosi di VE (Tabella 6).

A. Fase precritica
<p>1. Fattori temporali</p> <ul style="list-style-type: none"> • periodo perimenzstruale • giorni non lavorativi • andamento stagionale • eventi atmosferici • ora del giorno <p>2. Fattori comportamentali</p> <ul style="list-style-type: none"> • stress, affaticamento • disordini del sonno • alimenti particolari • cambiamenti di abitudini <p>3. Sintomi precritici</p> <ul style="list-style-type: none"> • irritabilità • rallentamento dell'ideazione • sete, nausea, poliuria • sbadigli, senso di freddo
B. Fase critica
<p>1. Aspetti qualitativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durata della vertigine: minuti-3 giorni • durata turba posturale: minuti-1 settimana • accentuazione con movimenti cefalici • posizione preferenziale • marcata vagotonia <p>2. Sintomi associati</p> <ul style="list-style-type: none"> • fono-foto-osmo-fobia • pallore e sudorazione • senso di caldo o freddo • contrazione della diuresi
C. Fase postcritica
<ul style="list-style-type: none"> • risoluzione con sonno • risoluzione con farmaci sintomatici • ritorno alla norma senza esiti • senso di spossatezza • poliuria

TABELLA 5 – Sintomi vertiginoso-posturali - Aspetti particolari

15. Scomparsa dei sintomi con la gravidanza
16. Precedenti attacchi di cefalea con associati sintomi uditivi transitori
17. Semeiologia vestibolare negativa
18. Iperriflessia e/o marcata vagotonia alle stimolazioni caloriche
19. Vertigine migliorata in fase acuta con farmaci antiemicranici sintomatici
20. Beneficio ex-adjuvantibus della profilassi emicranica

TABELLA 6 – Diagnosi di vertigine emicranica – Altri criteri clinici “importanti”

L'attuazione di una terapia profilattica in pazienti con vertigini ricorrenti, in assenza di chiare cause responsabili, è da ritenere estremamente raccomandabile, specialmente in presenza di quadri clinici, come appunto la vertigine emicranica, la cui espressione semeiologica vestibolare risulta spesso piuttosto povera di segni di sicuro significato patologico. È però necessario assicurare il paziente sui tempi relativamente lunghi – almeno cinque mesi – occorrenti per ottenere un miglioramento della sintomatologia clinica.

Bibliografia

- Headache classification committee of the IHS. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8:1-96.
- Neuhauser H, Leplod M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelation of migraine, vertigo and migrainous vertigo. Neurology 2001; 56:436-41.
- Pagnini P, Verrecchia L, Giannoni B, Vannucchi P. La vertigine emicranica (VE). Acta Otorhinolaryngol Ital 2003; Suppl 74, 20-8.

Numero speciale VERTIGINE VASCOLARE

La ricerca del razionale della terapia medica nelle vertigini vascolari

Il contributo dello studio epidemiologico VascVert

Giorgio Guidetti

Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare - Azienda Unitaria Sanitaria Locale di Modena
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

Messaggi chiave

1. Nello studio epidemiologico policentrico italiano VascVert, condotto su 315 pazienti con sindrome vertiginosa, l'eziologia vascolare è stata dedotta da rilevazione anamnestica di almeno tre dei fattori di rischio selezionati e dalla positività di almeno uno dei seguenti esami: eco-Doppler dei vasi sovra-aortici, TC o RM cerebrale.
2. Sono stati valutati gli effetti del trattamento di due mesi con farmaco antitrombotico (gruppo SDX: sulodexide) o antiaggregante (gruppo AAG: aspirina, ticlopidina).
3. Entrambi i trattamenti hanno determinato riduzione significativa dei casi di vertigine e di instabilità; ridotta incidenza dei sintomi neurovegetativi, della cefalea e miglioramento degli esami di *bedside examination*.
4. Per entrambi i trattamenti è stato registrato un miglioramento dell'handicap nella vita quotidiana, con una differenza significativa a vantaggio della terapia con sulodexide ($p < 0,01$) nel confronto tra i gruppi complessivi e nel sottogruppo a basso rischio.
5. In conclusione, i criteri clinico-anamnestici risultano affidabili per supportare un'ipotesi di vertigine vascolare.
6. Il trattamento causale con farmaci antitrombotici o antiaggreganti può migliorare significativamente il quadro sintomatologico e ridurre il livello di handicap e le situazioni scatenanti il disequilibrio.
7. La maggioranza dei parametri clinici studiati migliora dopo il trattamento: in particolare migliorano i sintomi soggettivi.

Complessità dei disturbi dell'equilibrio

L'identificazione dei meccanismi eziopatogenetici della vertigine è molto importante, in funzione della scelta di una terapia il più possibile mirata. La diagnosi eziologica delle vertigini è però complessa, perché complessa è la rete neuronale che sovrintende alla funzione dell'equilibrio; vari sono gli organi interessati e che possono provocare una disfunzione e altrettanto numerose sono le possibili cause di patologia di ciascuno di questi elementi del sistema. Lo stato di equilibrio è il risultato di un processo molto complesso in cui si compiono l'integrazione e la coordinazione di impulsi nervosi provenienti da diversi distretti corporei: impulsi provenienti dalla retina, dal sistema propriocettivo muscolo-articolare (recettori dei muscoli oculari, del collo, delle articolazioni, della colonna vertebrale, degli arti e così via), ma soprattutto impulsi provenienti dal labirinto destro e sinistro.

Nel labirinto hanno sede, infatti, le strutture dell'organo dell'equilibrio (utricolo, sacco e canali semicircolari) che trasmettono al sistema nervoso centrale, attraverso l'VIII nervo cranico, le informazioni sulla posizione del capo e su qualsiasi accelerazione cui esso è sottoposto. Tutte le afferenze sensoriali (visive, propriocettive, vestibolari) integrate, controllate e coordinate dal cervelletto e dai nuclei del tronco encefalico, danno vita a risposte riflesse di vario tipo e raggiungono quindi il talamo, il circuito limbico e alcune aree della corteccia cerebrale ove diventano percezione cosciente dello stato di equilibrio e dove vengono programmate le strategie adattative alla condizione ambientale.

Le vertigini, o meglio i disturbi dell'equilibrio, sono sintomi comuni a numerose patologie, con tipologie parzialmente diverse, a seconda della sede interessata dalla *noxa* patogena.

Una sintomatologia vertiginosa può essere determinata da uno squilibrio delle afferenze sensoriali, come può talora accadere nel caso di problemi visivi o muscolo-articolari, oppure, più frequentemente, per alterazioni di uno o entrambi gli apparati vestibolari. Ma le vertigini possono anche essere una conseguenza della compromissione, all'interno dell'encefalo, delle vie e dei centri nervosi che entrano in gioco per il mantenimento dell'equilibrio.

Una sintomatologia vertiginosa può essere determinata da uno squilibrio delle afferenze sensoriali, come può talora accadere nel caso di problemi visivi o muscolo-articolari, oppure, più frequentemente, per alterazioni di uno o entrambi gli apparati vestibolari. Ma le vertigini possono anche essere una conseguenza della compromissione, all'interno dell'encefalo, delle vie e dei centri nervosi che entrano in gioco per il mantenimento dell'equilibrio.

- L'attenzione del medico deve essere rivolta all'*interpretazione dei sintomi* – che possono andare da una vera e propria sintomatologia vertiginosa con sensazione di tipo rotatorio, ad una sintomatologia aspecifica caratterizzata da lateropulsione, instabilità, sbandamento, sensazione di testa vuota, sensazione di svenimento imminente – per identificare la causa dei disturbi soggettivi del paziente, valutati nel contesto del *quadro anamnestico* e delle disfunzioni evidenziate all'*esame clinico*.

- Ciascun agente eziologico determina con meccanismo proprio l'insorgenza di un fenomeno patologico e provoca danni specifici legati alla sede danneggiata: i relativi sintomi, quindi, hanno in genere delle caratteristiche ed una evoluzione che possono orientare il sospetto diagnostico, che può essere spesso confermato dalla presenza di *markers* tipici del particolare agente su cui si sia orientato il sospetto diagnostico.

Vertigini vascolari e danno della parete vasale

Quando il sospetto diagnostico è orientato sulla vertigine di origine vascolare, i meccanismi patogenetici dei danni al *sistema nervoso centrale* o al *labirinto* sono da ricercare tra le possibili cause di *alterazione della emodinamica della microcircolazione cerebrale*, che compromettono l'autoregolazione del flusso e quindi un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti, ed i *fattori trombotici* (Figura 1).

In presenza di un *danno della parete vasale*, si determina una cascata di eventi trombotici, ma si attivano anche meccanismi anticoagulanti, che inibiscono i vari fattori della coagulazione, e il plasminogeno si trasforma in plasmina, allo scopo di ripristinare la parete normale:

- Adesione, assottigliamento e disintegrazione delle piastrine (trombo bianco) – Retrazione del coagulo e liberazione di serotonina (*vasocostrizione*).
- Fattori plasmatici e tissutali attivano a cascata la tromboplastina che trasforma la protrombina in trombina. La trombina trasforma il fibrinogeno in fibrina.
- Gli elementi corpuscolati si imprigionano nella rete di fibrina (trombo rosso).
- Antitrombina III, Proteina C e altri fattori anticoagulanti inibiscono l'attività di vari fattori della coagulazione e il plasminogeno si trasforma in plasmina per dare fibrinolisi.

L'equilibrio fra attività procoagulante e attività anticoagulante (emostasi) richiede il giusto rapporto tra alcuni elementi in perfetto funzionamento:

1. Parete vasale e glicocalice (faccia interna dell'epitelio endoteliale rivestita da uno strato di glicosaminoglicani, GAG).
2. Piastrine
3. Fattori della coagulazione
4. Inibitori della coagulazione

1. L'endotelio (definito "laboratorio endoteliale" per la complessità delle sue funzioni) regola l'equilibrio emostatico attraverso attività pro-coagulanti e anti-coagulanti.

- Emostasi primaria
 - Fase ortosimpatica → vasocostrizione periferica
 - Fase piastrinica
- Attivazione da trombina
- Formazione di un tappo di fibrina aderente al collagene
- Rilascio di fattori che stimolano la coagulazione (Tissue Factor)
- Emostasi secondaria
 - Cascata di reazioni enzimatiche → formazione di un reticolo di fibrina
- Dissoluzione del trombo o trombolisi

L'endotelio ha un ruolo centrale in processi biologici essenziali quali: aggregazione piastrinica, coagulazione, attivazione leucocitaria (quindi flogosi e immunità), e microregolazione del flusso ematico. Garantisce la coesione tra le cellule endoteliali, influenza la permeabilità capillare e la viscosità ematica, interferisce nei processi coagulativi e flogistici. Nel film endoteliale sono presenti glicosaminoglicani che contribuiscono all'atrombogenicità dell'endotelio, e monomeri di fibrina in continuo rinnovamento, grazie ad un equilibrio costante tra fibrino-formazione e fibrinolisi.

2. Piastrine

Le piastrine sono cellule discoidi anucleate, del diametro 2-3 μm, mediamente 150 000 – 400 000 /ml, con una vita media di 9-12

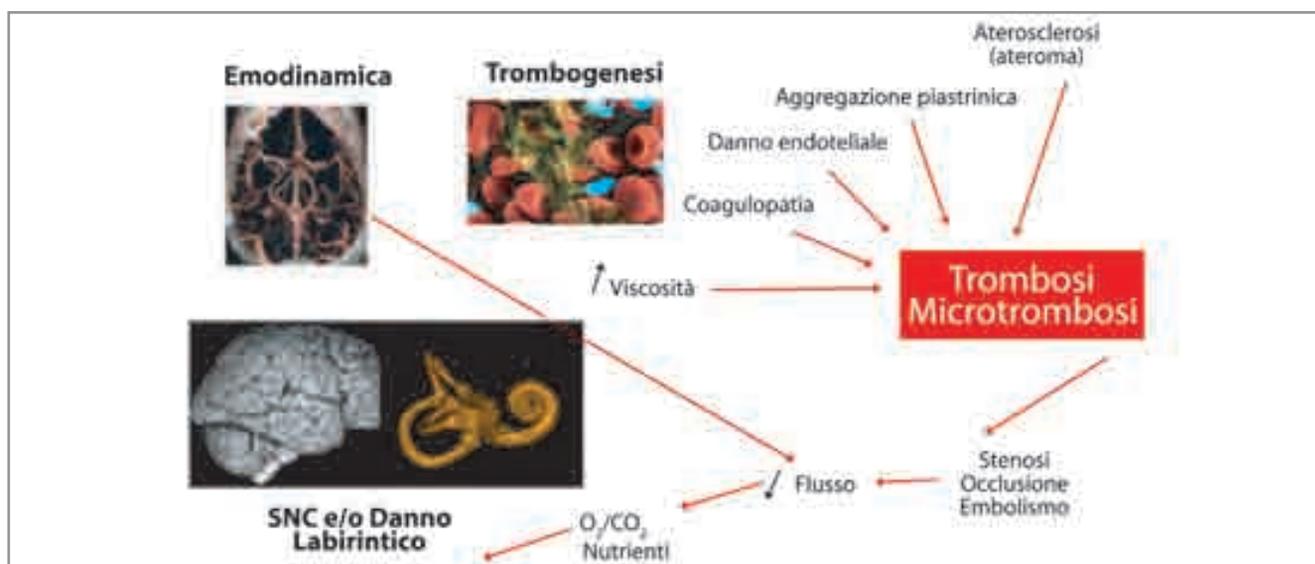


Figura 1. Meccanismi patogenetici nelle vertigini vascolari.

giorni. Contengono actina e sono attivate da ADP, epinefrina, collagene, trombina, PAF (*Platelet Activating Factor*), complessi Ab-Ag, *shear stress* (stress meccanico del flusso ematico sulla parete vascolare). Quando le piastrine sono attivate, si determinano: adesione al collagene tramite fattore di von Willebrand (vWF, glicoproteina plasmatica), cambiamento della conformazione da discoide in sferica, polimerizzazione, aggregazione e rilascio di fattori quali ADP, trombossano, fattori della coagulazione, serotonina (vasocostrittore) e fattori di crescita (riparazione dei vasi).

3. Fattori della coagulazione

Storicamente si riconoscono una via intrinseca ed una via estrinseca di attivazione dei fattori di coagulazione, ma è la parte comune agli elementi Ca⁺ e PL che attiva la trasformazione della protrombina in trombina e del fibrinogeno in fibrina.

Un fattore importante pro-coagulazione è la Vitamina K, una vitamina liposolubile che determina la carbossilazione di glutammato (Glu) a carbossigluttammato (Gla) in molti dei fattori della coagulazione (incluso trombina, II, VII, IX e X). Il deficit di vitamina K è generalmente dovuto a malassorbimento dei grassi, sottoalimentazione, ittero ostruttivo, lunghe cure antibiotiche o epatopatie.

4. Inibitori della coagulazione

Dissoluzione del coagulo bianco (fibrinolisi)

- Nel coagulo di fibrina è presente plasminogeno
- Plasminogeno → plasmina
 - Catalizzatori: *Tissue Plasminogen Activator* (tPA) e urokinasi
 - Inibito da α₂-antiplasmina
- Plasmina → fibrina (proteolisi)

teina C, S, ATIII, piastrinopenia, Iperfibrinogenemia, aumento viscosità ematica, ecc.)

- Patologie autoimmunitarie sistemiche (LES, PAN, Granulomatosi di Wegener, Sindrome di Cogan...)
- Patologie tromboemboliche (F.A. max)
- Malformazioni vascolari (ipoplasia, aplasia, alt. decorso)
- Ipossia neonatale
- Infezioni (insulti virali, otosifilide)
- Farmaci (anticoagulanti, ipotensivanti)
- Fumo, Rumore, Stress, ecc.

I fattori di rischio si dividono sostanzialmente in correggibili e non correggibili.

A ciascuno di essi corrispondono spesso diversi meccanismi patogenetici.

1. Iperensione arteriosa, fumo, ipercolesterolemia, alcool, iperomocisteinemia agiscono soprattutto mediante meccanismi aterotrombotici.
2. Età, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco sono spesso alla base di meccanismi cardioembolici.
3. Iperensione e diabete si accompagnano spesso a lesioni lacunari.

A ciascun fattore di rischio corrispondono *markers* e segni specifici (Tabella 1). Lo *screening* di tutti i fattori di rischio non è però sempre indispensabile e talora aggiunge poco ai dati desumibili da un'attenta anamnesi ed una corretta valutazione clinica.

La strategia diagnostico-terapeutica

Lesioni vascolari parzialmente diverse, causate da meccanismi eziopatogenetici diversi, possono produrre sintomi simili.

La terapia però deve essere adeguata per ciascuno dei casi.

Occorre pertanto prima di tutto identificare e tentare di eliminare le cause del danno o almeno contrastare i meccanismi patogenetici. Infine occorre tentare di migliorare il trofismo dei neuroni danneggiati.

Fattori di rischio e relativi markers

Le categorie di fattori di rischio vascolare sono state individuate soprattutto nella vasta letteratura sugli stroke (SPREAD: *Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion* – 2003).

I più importanti fattori di rischio sono:

- Età ↑ (stiffness parietale, VEGF↓, sintesi NO e prostaciline↓, atrofia stria vascolare)
- Aterosclerosi
- Iperensione arteriosa
- Microangiopatia diabetica
- Dislipidemie, dismetabolismi
- Patologie ematologiche (leucemie, macroglobulinemia, policitemia, anemia falciforme, carenza di pro-

Fattori di rischio	Markers
Età	
Iperensione Arteriosa	>90 mmHg diastolica/ >140 mmHg sistolica
Eventi Cerebrovascolari (Stroke, TIA)	TC-MRI
Patologia Carotidea	Eco-Doppler
Cardiopatia Ischemica (IMA, Angina)	ECG, enzimi cardiaci
Miocardipatia	Segni di scompenso cardiaco
Fibrillazione Atriale	ECG
Arteriopatia Periferica	Indice di Winsor, Segni e Sintomi specifici
Patologie Cardiovascolari Periferiche	Storia Familiare positiva
Diabete Mellito	>140 mg/dL Glicemia
Ipertrigliceridemia	>170 md/dL Trigliceridemia
Ipercolesterolemia	>200 mg/dL Colesterolemia
Iperfibrinogenemia	>350 mg/dl Fibrinogenemia
Trombofilia	Anomalie dei Fattori Coagulativi
Patologia Monoclonale γ	Proteine plasmatiche
Anemia	Hb <12.5 gr /dL (M) <11.5 gr/dL (F)
Iperviscosità	Ematocrito >54
Policitemia	>> Eritrociti/Leucociti
Alterazione Immunologica	Markers Specifici
Patologie del collagene	Markers Specifici
Cefalea, Emicrania	Ormoni Contraccettivi
Sovrappeso	BMI >25
Obesità	BMI >30
Fumo	
Abuso di Alcool	> 12 gr/die
Traumi	
Scarsa Attività Fisica	

TABELLA 1 – Fattori di rischio e relativi markers

Farmaci per il trattamento della vertigine vascolare

Ipotizzata l'eziologia vascolare del disturbo ed identificato il relativo meccanismo patogenetico specifico, si può procedere con una terapia mirata, con farmaci che agiscono sulla aggregazione piastrinica, la trombogenesi, il microcircolo o la viscosità ematica a seconda del caso in oggetto (Tabella 2).

B-Sangue	
01A – Antitrombotici	
01AA-Antagonisti Vitamina K	Anticoagulanti: inibizione epatica dei fattori di coagulazione. Possibili complicazioni emorragiche.
01AB – Eparinoidi	Attività antitrombotica con moderata inibizione dei fattori di coagulazione e recupero delle funzioni endoteliali.
01Ac – Antiaggreganti piastrinici	Inibizione dell'aggregazione piastrinica. Possibile rischio di labirintite.
N – Sistema nervoso	
07 C – Antivertigine	Vasodilatazione, come l'istamina Possibile azione calcio-antagonista. Possibile interferenza sulla trasmissione sinaptica.
06B – Nootropi	Metabolismo neurale e lieve attività emoreologica. Possibile interferenza sulla trasmissione sinaptica.
C – Sistema cardiovascolare	
04A - Vasodilatatori periferici	Vasodilatazione con meccanismo alfa-litico o emoreologico. Possibile moderata interferenza di biochimica neuronale.
08 – Calcio-antagonisti	Vasodilatazione selettiva sull'area cerebrale e cocleo-vestibolare. Possibile moderata interferenza di biochimica neuronale.

TABELLA 2 – Farmaci usati nel trattamento della vertigine vascolare

Probabilmente i più utilizzati sono i *farmaci emoreologici*, che influiscono sulla fluidità del sangue con azione diretta sui fattori ematici, in particolare:

- agenti antitrombotici (es. eparinici ed eparinoidi);
 - antiaggreganti piastrinici (es. acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone);
 - antagonisti della vitamina K (es. warfarin).
- Altri agenti molto utilizzati sono i *farmaci ad azione multipla* che si esplica sia a livello vascolare sia sul metabolismo neuronale o sui neuromediatori. A questo gruppo appartengono, tra gli altri:
- farmaci *histamine-like* (es. betaistina);
 - calcio-antagonisti, quali le difenilpiperazine (es. cinnarizina e flunarizina);
 - alfalitici (es. nicergolina, buflomedil);
 - farmaci cosiddetti nootropi (es. piracetam e citicolina);
 - ginkgo biloba.

L'utilizzo dei farmaci ad azione multipla è legato al tentativo sia di contrastare la causa vascolare che di aiutare il metabolismo e l'attività neurochimica neuronale; tuttavia, è sempre possibile un'interferenza collaterale sul SNC (eccitazione, sedazione, parkinsonismo, depressione, ansia, ecc.).

Per alcuni di questi farmaci (piracetam) è stata documentata la capacità in fase acuta di ridurre l'alone che circonda la zona di *stroke*.

Alcuni farmaci, in particolare gli anticoagulanti orali, hanno limitazioni d'impiego molto importanti, a causa soprattutto dell'alto rischio di importanti effetti collaterali. Altri, come gli enzimi trombolitici, sono indicati solo in casi molto particolari e comunque devono essere utilizzati solo in ambiente altamente specializzato.

È evidente che il razionale della scelta terapeutica si basa sul meccanismo specifico che si vuole contrastare, e che dovrà perciò essere stato documentato in precedenza in ciascun paziente, con la ricerca dei *markers* specifici.

Alcuni di questi farmaci agiscono a livello dello spasmo vascolare, altri sulle cellule, in particolare sulle piastrine, altri sui meccanismi della fibrina, altri sui fattori di coagulazione, altri ancora sulla fibrinolisi (Figura 2).

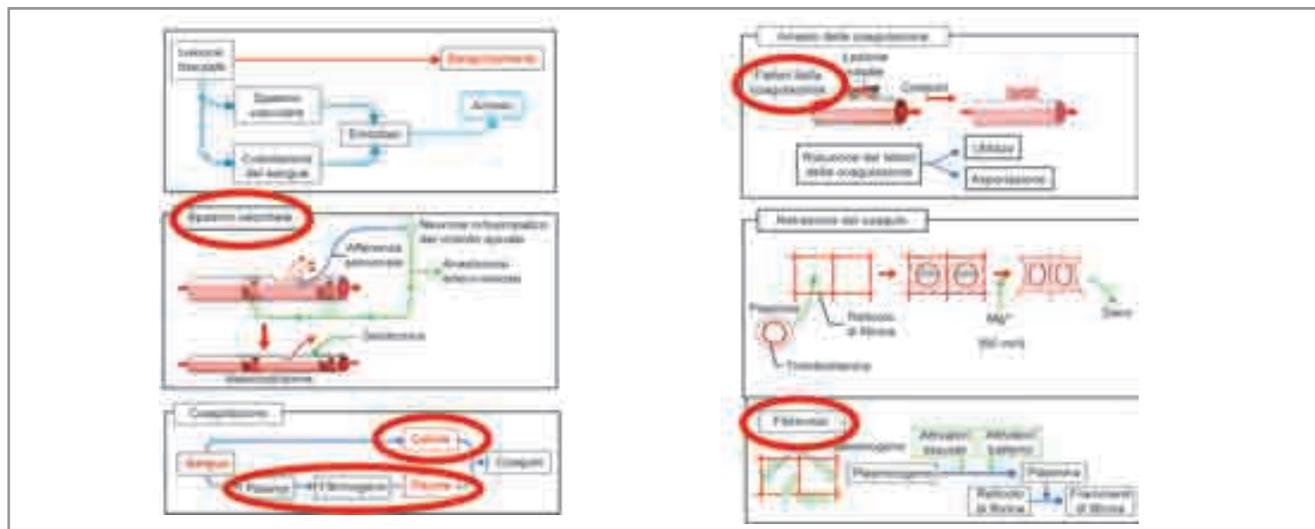


Figura 2. Possibili interazioni sui processi dell'emostasi.

Antitrombotici

EPARINE E GAG. Sono anticoagulanti fisiologici. Agiscono sia come antitromboplastina che come antitrombina. Favoriscono inoltre la lisi di un trombo già costituito.

Legata al suo cofattore plasmatico (antitrombina III), l'eparina esercita attività anticoagulante principalmente per inibizione della trombina. Oltre a questa attività antitrombinica, il farmaco inibisce il fattore X attivato, riduce l'attivazione dei fattori IX, VII, X e XIII. Si oppone alla liberazione del fattore piastrinico 3 e deprime gli inibitori della fibrinolisi. L'ipocoagulabilità terapeutica dipende non soltanto dall'eparinemia ma altresì dal grado di ipercoagulabilità del malato: più questo è elevato, più va somministrata eparina per compensare l'eccesso di trombina endogena.

Possiede inoltre un'azione chiarificante sul plasma di discussa utilità. **Controindicazioni** - Grave trombocitopenia, stato emorragico non controllato, anestesia loco-regionale; accidenti cerebrovascolari emorragici.

Le **eparine** sono distinte in

- **non frazionate (UH), ad alto peso molecolare**
- **frazionate, a basso peso molecolare (LMWH).**

Le **UH** contengono in proporzioni diverse i vari tipi di glicosaminoglicani (GAG), con predominanza di catene di tipo eparinico ad alto peso molecolare, responsabili dell'**attività anticoagulante**.

Le **LMWH**, di più recente impiego, contengono in modo predominante catene corte, solo di tipo eparinico. Questo consente un **effetto antitrombotico predominante** sull'effetto anticoagulante, il che si traduce in minori rischi ipocoagulativi e in un efficace contrasto alla trombogenesi. Le LMWH presentano una completa biodisponibilità, una durata d'azione maggiore, con una cinetica più costante che rende inutile il monitoraggio dei parametri coagulativi.

Sulodexide. È classificato tra i farmaci antitrombotici eparinici, con composizione definita come eparina a medio peso molecolare (80%) e dermatansolfato (20%). Ha attività **antitrombotica, fibrinolitica ed antiaggregante** e presenta un elevato tropismo per l'endotelio ed il microcircolo (Figura 3).

L'attività antitrombotica di Sulodexide è dovuta alla parte eparinica con un'inibizione dose-dipendente di alcuni fattori coagulativi tra cui, in primo luogo, il fattore X attivato, mentre l'interferenza con la trombina, restando a livelli poco significativi, *evita in genere le conseguenze di una azione anticoagulante*. Non mostra infatti effetti anti-coagulanti.

La parte dermatanica, inibendo la trombina adesa al trombo, impedisce che nuova trombina generi ulteriore fibrina sul trombo preformato e quindi riduce la crescita del trombo.

Favorisce la fibrinolisi endoteliale spostando la bilancia fibrinolitica verso una produzione endoteliale maggiore di tPA e minore di PAI-1.

Sulodexide agisce sul meccanismo della trombogenesi, sulla riduzione della crescita della fibrina, con azione di farmaco da parete.

Il profilo farmacologico è completato dalla *normalizzazione dei valori lipidici alterati*, ottenuta mediante attivazione della lipoproteinlipasi.

Controindicazioni - Diatesi e malattie emorragiche.

Le patologie del fibrinogeno più comuni sono rappresentate da

- Eccesso di fibrinogeno (> fibrina) in:
 - Pazienti con ipertensione, diabete, iperliproteinemica, ipertrigliceridemia e coronaropatie.
 - Gravidanza, ipercolesterolemia, contraccettivi orali, menopausa, fumo.
- Malattie genetiche.
 - Afibrinogenemia (aborto spontaneo da emorragie dal cordone ombelicale e interne).
 - Ipo-fibrinogenemia, acquisita o ereditaria.
 - Disfibrinogenemia (fibrinogeno non funzionale, con emorragie, aborti e tromboembolismo).

ACIDO ACETILSALICILICO (ASA). Viene utilizzato a dose bassa per la *prevenzione secondaria* delle patologie trombotiche cerebrovascolari e cardiovascolari. Interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi. Inibendo l'enzima ciclo-ossigenasi all'interno della piastrina, previene la formazione di trombossano A2, una potente sostanza pro-aggregante. L'inibizione enzimatica è permanente e produce un effetto antiaggregante.

Per la interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Controindicazioni - Malattia ulcerosa gastroduodenale, malattie emorragiche, asma, insufficienza renale; ipofosfatemia, affezioni virali, come ad esempio varicella o influenza a causa del rischio di sindrome di Reye. Richiede precauzioni se sono presenti stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o epatiti gravi.

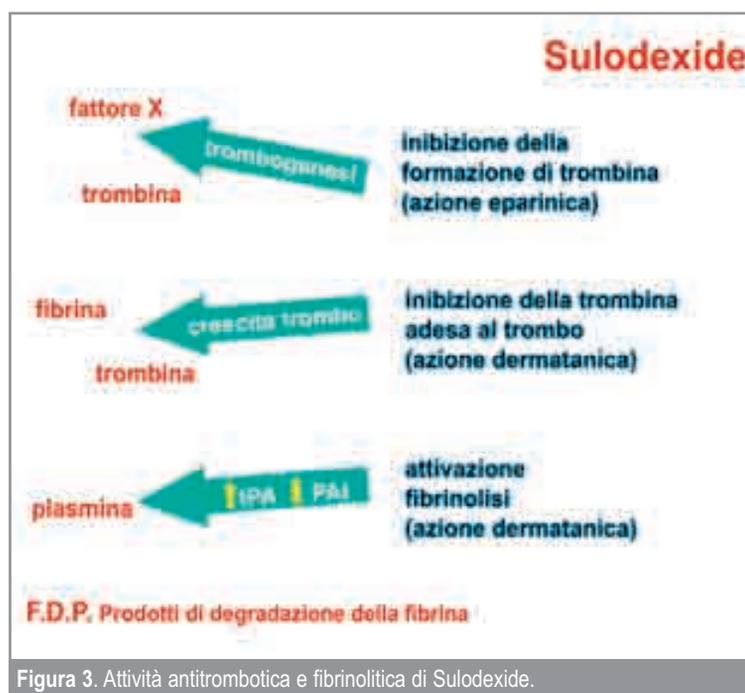


Figura 3. Attività antitrombotica e fibrinolitica di Sulodexide.

Gli *effetti collaterali* più importanti dell'acido acetilsalicilico (100-300 mg/die) sono:

- Emorragie gastrointestinali
- Nausea-vomito
- Emorragie extracraniche
- Rash cutanei
- Danni cocleari e genesi di acufeni

TICLOPIDINA CLORIDRATO. Agisce in maniera differente dall'acido acetilsalicilico, alterando la membrana piastrinica e bloccando l'interazione tra il fibrinogeno ed il suo recettore glicoproteico di membrana (GPIIb/IIIa).

È dotata di peculiare attività antitrombotica, in quanto diminuisce l'adesività piastrinica, inibisce l'aggregazione piastrinica, stimola la disaggregazione piastrinica, diminuisce l'iperaggregabilità eritrocitaria migliora la capacità degli eritrociti di modificare la propria forma (filtrabilità).

Controindicazioni - Leucopenia, piastrinopenia od agranulocitosi anche pregresse, diatesi emorragiche ed emopatie che comportano un allungamento del tempo di sanguinamento, lesioni organiche suscettibili di sanguinamento (ulcere dell'apparato gastrointestinale, varici esofagee, ecc.), accidenti vascolari cerebrali emorragici in fase acuta, epatopatie gravi.

La ticlopidina dovrebbe essere riservata a quei pazienti che non tollerano l'ASA o nei quali esso è risultato inefficace e ne va escluso l'impiego nella prevenzione primaria nei soggetti clinicamente sani.

Gli *effetti collaterali* più comuni della Ticlopidina (250 mg x 2) sono:

- Emorragie extracraniche
- Nausea-vomito
- Diarrea
- Rush cutaneo
- Neutropenia

ANTICOAGULANTI ORALI. Sono composti a basso peso molecolare, rapidamente e facilmente assorbiti se somministrati per via orale. Nel sangue si legano alle proteine (albumina) per il 97-99%, cosicché soltanto una piccola frazione di tutta la sostanza è farmacologicamente attiva. I derivati dicumarolici dotati di attività anticoagulante disponibili al momento in Italia sono il warfarin e l'acenocumarolo.

Il warfarin sodico e gli altri anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo negli epatociti la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S. Il dosaggio deve essere controllato attraverso determinazioni periodiche del tempo di protrombina (PT)/Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) o altri test di coagulazione idonei.

Controindicazioni - Qualunque condizione fisica, localizzata o generale, o qualsiasi circostanza personale per cui il rischio di emorragia possa essere maggiore del beneficio clinico atteso.

FARMACI FIBRINOLITICI. Il loro utilizzo deve essere limitato a centri altamente specializzati:

- tPA (*Tissue Plasminogen Activator*) ricombinante
- Streptokinasi
- Urokinasi

Lo studio multicentrico "VascVert"

Studio epidemiologico policentrico italiano

In una indagine retrospettiva (studio VascVert) condotta su pazienti con sindrome vertiginosa di verosimile origine vascolare sono stati valutati le caratteristiche della vertigine, la sua evoluzione e gli effetti dei trattamenti adottati: antitrombotico (gruppo SDX: sulodexide) e antiaggregante (gruppo AAG: aspirina, ticlopidina).

Centri di Vestibologia	46
Casi	315 pazienti
Sesso	139 M (44.1%) 176 F (55.9%)
Età media ± SD (aa)	66 ± 10
range (aa)	41-94

Eziologia vascolare deducibile da:

- **Rilevazione anamnestica** di almeno tre dei fattori di rischio selezionati (eventi cerebro-vascolari, patologia carotidea, cardiopatia ischemica, diabete mellito, ipertensione arteriosa, arteriopatia periferica, familiarità per patologia vascolare, fumo, consumo di alcool, obesità, fibrinogenemia >350 mg/dL, ipertrigliceridemia (>180 mg/dL) ed ipercolesterolemia (>220 mg/dL)
- **Chiara positività** per patologia vascolare di *almeno uno dei seguenti esami*: eco-Doppler dei vasi sovra-aortici, tomografia computerizzata o risonanza magnetica cerebrale.

I **fattori di rischio** più rappresentati sono stati: ipertensione arteriosa (71,7%), ipercolesterolemia (64,1%), patologia carotidea (45,7%) e familiarità per malattie cardiovascolari (59,7%) (Figura 4).

Poiché si tratta di un rilevamento solo anamnestico, è evidente che probabilmente la prevalenza dei singoli fattori è stata verosimilmente valutata per difetto. Ciò nonostante è nettamente superiore a quella media in Italia.



Figura 4. Prevalenza dei fattori generali di rischio nei pazienti dello studio VascVert.

La diversa incidenza di fattori di rischio ha permesso di individuare un gruppo ad alto (AR) ed uno a basso (BR) rischio vascolare.

Strategia terapeutica:

- *i soggetti già in trattamento con ASA* mantengono tale trattamento (100 mg/die per os)
- *i soggetti non ancora in trattamento* assumono, a giudizio dello Sperimentatore, un antiaggregante (ASA 100 mg/die per os o ticlopidina 250 mg 2 volte al di per os) o sulodexide (1 cps, contenente 250 ULS, 2 volte al giorno per os) per una durata del trattamento di due mesi.

Terapia per 2 mesi

- sulodexide (SDX) 162 casi (51,4%)
- antiaggregante (AAG) 153 casi (48,6%):
 - 114 (74,5%) con ASA
 - 39 (25,5%) con ticlopidina.

La valutazione dell'*handicap* nella vita quotidiana è stata realizzata con due scale autocompilate: *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) e *Disability Questionnaire*.

- I trattamenti antiaggregante e antitrombotico, insieme considerati, dopo due mesi di terapia, hanno determinato riduzione significativa dei casi di vertigine (dal 90% al 61,1%) e di instabilità (da 88,9% a 54%), ridotta incidenza dei sintomi neurovegetativi (da 45,7% a 20,6%), cefalea (da 34,6% a 19,7%) e miglioramento degli esami di bedside examination: test di Unterberg (da 17,1% a 7,3%), head shaking test (da 23,5% a 9,5%), prova indice-naso (da 4,8% a 2,2%) nistagmo spontaneo (da 15,9% a 4,4%) (Tabella 3).

		SDX	AAG
numero		162	153
VERTIGINE	Pre	92,4	89,6
	Post	55,4*	65,3
- Lieve	Pre	23,6	27,8
	Post	43,9	38,9
- Media	Pre	55,4	50,0
	Post	10,2	25,0
- Intensa	Pre	13,4	11,8
	Post	1,3	1,4
Punteggio medio	Pre	1,75	1,63
	Post	0,68*#	0,93*
- Acuta	Pre	12,7	7,6
	Post	0,0	2,8
- Subacuta	Pre	25,5	33,3
	Post	16,6	24,3
- Ricorrente	Pre	35,0	34,0
	Post	24,2	28,5
- Cronica	Pre	19,1	14,6
	Post	10,8	10,4
- Soggettiva	Pre	72,6	70,8
	Post	45,9	55,6
- Oggettiva	Pre	19,7	18,8
	Post	10,2	9,7
INSTABILITÀ	Pre	90,1	87,6
	Post	44,4*#	64,1
Differenze intragruppo pre-post terapia			
*P<0,01			
Differenze tra gruppi			
#P<0,01			

TABELLA 3 - Prevalenza dei sintomi all'interno dei singoli gruppi pre- e post-trattamento

Non sono stati sostanzialmente modificati altri sintomi come ipoacusia e acufeni.

- Dopo la terapia si sono significativamente ridotti lo score medio complessivo del DHI da 52 a 39 e l'indice di *Disability* dal 0,44 al 0,33. Il miglioramento si è avuto per ambedue i trattamenti, con una differenza significativa a vantaggio della terapia con sulodexide ($p<0,01$) nel confronto tra i gruppi complessivi e nel sottogruppo BR, mentre nel gruppo AR non vi erano differenze tra trattamento antitrombotico ed antiaggregante (Figura 5).

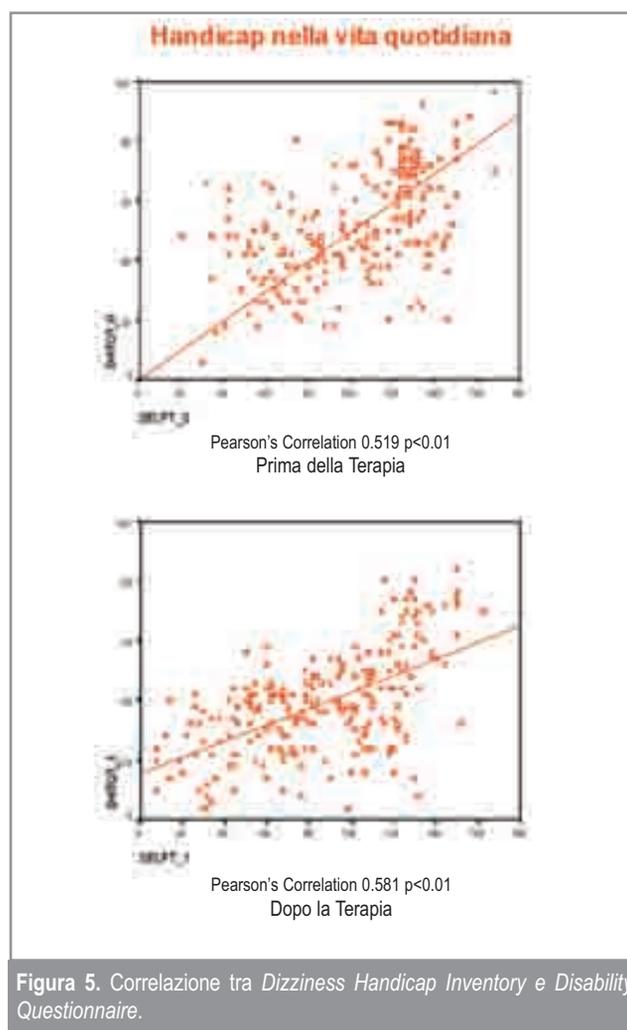


Figura 5. Correlazione tra *Dizziness Handicap Inventory* e *Disability Questionnaire*.

Conclusioni

- I criteri clinico-anamnestici risultano affidabili.

La presenza di fattori di rischio vascolari all'anamnesi o mediante esami di laboratorio e strumentali può supportare un'ipotesi di vertigine vascolare.

La prevalenza dei fattori di rischio in questi soggetti è stata infatti nettamente superiore a quella nella popolazione italiana, anche in una indagine retrospettiva come questa, in cui è possibile che talune prevalenze risultino sottostimate, in quanto soprattutto anamnestiche.

- I farmaci utilizzati risultano efficaci.

Il trattamento causale con farmaci antitrombotici o antiaggreganti

può migliorare significativamente il quadro sintomatologico e ridurre il livello di handicap e le situazioni scatenanti il disequilibrio.

La maggioranza dei parametri clinici studiati migliora infatti dopo il trattamento: in particolare migliorano i sintomi soggettivi.

La vertigine e l'instabilità migliorano infatti in modo statisticamente significativo con entrambi i trattamenti.

In particolare, per la **prevenzione** non appare necessario modificare la terapia con antiaggreganti nei pazienti con maggior rischio vascolare legato a precedenti o concomitanti patologie cardiovascolari, poiché l'eventuale sostituzione dell'ASA con Sulodexide non pare modificare significativamente i risultati.

Occorre comunque prestare attenzione alla presenza di acufeni, poiché l'ASA è potenzialmente in grado di provarli o peggiorarli. Il trattamento con Sulodexide pare invece più indicato nei soggetti a rischio vascolare medio-basso e nel complesso ha verosimilmente maggiore indicazione nella prevenzione secondaria specifica dei disturbi labirintici, in considerazione soprattutto del rischio di danni labirintici decisamente minore rispetto all'ASA.

Nei casi, non infrequenti, di incertezza diagnostica, l'impiego di farmaci antitrombotici maneggevoli e a basso rischio può comprovare l'ipotesi diagnostica e rappresentare quindi anche un criterio *ex adjuvantibus*.

Bibliografia

- Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (Studio VascVert). *Otorinolaringol* 2005;55:237-46.
- Guidetti G. La vertigine vascolare: elementi anamnestico-clinici di sospetto diagnostico. *Otoneurologia* 2000 2005;22:3-10.
- Guidetti G. La vertigine vascolare: il razionale della diagnosi e della terapia. *Otoneurologia* 2000 2005;21:3-56.
- Tirelli G, Meneguzzi C. Orientamento clinicodiagnostico sulla vertigine da causa vascolare. *Otorinolaringol* 2004;54:1-10.
- Tirelli G, Zarcione O, Giacomarra V, Bianchi M. La vertigine da causa vascolare: ipotesi patogenetiche e considerazioni terapeutiche. *Otorinolaringol* 200;51:61-8.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Capsule molli: Sulodexide ULS 250

Fiale: Sulodexide ULS 600.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:

Capsule molli.

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche: Ulcere venose croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: 1 capsula 2 volte al dì, lontano dai pasti.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: 1 fiala al dì, per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

Orientativamente si consiglia di iniziare la terapia con le fiale e, dopo 15-20 giorni, proseguire con le capsule per 30-40 giorni. Il ciclo terapeutico completo va ripetuto almeno due volte l'anno. A giudizio del medico, la posologia può essere variata in quantità e frequenza.

4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, verso l'eparina e gli eparinoidi. Diatesi e malattie emorragiche.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego: **VESSEL®**, per le sue caratteristiche farmaco-tossicologiche, non presenta particolari precauzioni d'uso. Comunque, nei casi in cui sia anche in atto un trattamento con anticoagulanti, è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulativi. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Essendo Sulodexide una molecola eparino-simile può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente.

4.6 Gravidanza e allattamento:

Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-fetotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: **VESSEL®** non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

Segnalati occasionalmente: Capsule molli: disturbi dell'apparato gastroenterico con nausea, vomito ed epigastralgie.

Fiale: dolore, bruciore ed ematoma in sede di iniezione. Inoltre, in rari casi, si può avere sensibilizzazione con manifestazioni cutanee o in sedi diverse.

4.9 Sovradosaggio: L'incidente emorragico è l'unico effetto ottenibile da un sovradosaggio. In caso di emorragia occorre iniettare, come si usa nelle "emorragie epariniche", solfato di Protamina all'1% (3 ml i.v. = 30 mg).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

L'attività del Sulodexide si esplica mediante una spiccata azione antitrombotica sia sul versante arterioso che venoso.

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Categoria farmacoterapeutica: Sulodexide è classificato tra i farmaci antitrombotici eparinici - Codice ATC: B01AB11.

Meccanismo d'azione: Numerosi studi clinici condotti somministrando il prodotto per via parenterale ed orale, dimostrano che l'attività antitrombotica del Sulodexide è dovuta all'inibizione dose-dipendente di alcuni fattori coagulativi tra cui, in primo luogo, il fattore Xattivato, mentre l'interferenza con la trombina, restando a livelli poco significativi, evita in genere le conseguenze di una azione anticoagulante. L'azione antitrombotica è sostenuta anche dall'inibizione della adesività piastrinica e dall'attivazione del sistema fibrinolitico circolante e di parete. Il Sulodexide, inoltre, normalizza i parametri viscosimetrici che di solito si ritrovano alterati in pazienti con patologie vascolari a rischio trombotico: tale attività si esercita principalmente mediante la riduzione dei valori di fibrinogeno. Il profilo farmacologico sin qui descritto per Sulodexide, è completato dalla normalizzazione dei valori lipidici alterati, ottenuta mediante attivazione della lipoproteinlipasi.

Effetti farmacodinamici: studi volti ad evidenziare eventuali altri effetti, oltre a quelli sopra descritti, che sono alla base dell'efficacia terapeutica, hanno permesso di confermare che la somministrazione di **VESSEL®** non mostra effetti anticoagulanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

a) caratteristiche generali del principio attivo Sulodexide presenta un assorbimento attraverso la barriera gastrointestinale dimostrabile in base agli effetti farmacodinamici dopo somministrazione per via orale, intraduodenale, intraileale e rettale nel ratto di Sulodexide marcato con fluoresceina.

Sono state dimostrate le correlazioni dose-effetto e dose-tempo nel ratto e nel coniglio previa somministrazione per le vie sopraelencate. La sostanza marcata si accumula inizialmente nelle cellule dell'intestino per poi essere liberata dal polo sierico nel circolo

sistemico. La concentrazione della sostanza radioattiva aumenta nel tempo significativamente a livello di cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo, plasma. Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazioni i.m. e i.v. hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto. Il metabolismo è risultato principalmente epatico e l'escrezione principalmente urinaria. L'assorbimento dopo somministrazione orale nell'uomo, studiato con il prodotto marcato, ha evidenziato che un primo picco ematico si determina alle 2 ore ed un secondo picco tra la quarta e la sesta ora, dopo di che il farmaco non è più determinabile nel plasma e ricompare verso la dodicesima ora, rimanendo quindi costante fin verso la quarantottesima ora. Questo costante valore ematico riscontrato dopo la dodicesima ora è probabilmente dovuto al lento rilascio del farmaco da parte degli organi di captazione ed in particolare dell'endotelio dei vasi. Escrezione urinaria: utilizzando il prodotto marcato, si è registrata una escrezione urinaria media del 55,23% della radioattività somministrata, nell'arco delle prime 96 ore. Tale eliminazione mostra un picco attorno alle 12 ore, con un valore medio urinario, nell'intervallo 0-24 ore, del 17,6% della dose somministrata; un secondo picco attorno alla 36^{ma} ora, con eliminazione urinaria tra le 24-48 ore del 22% della dose; un terzo picco attorno alla 78^{ma} ora con un'eliminazione di circa il 14,9% nel periodo 48-96 ore. Escrezione fecale: la radioattività totale recuperata nelle feci è del 23% nelle prime 48 ore, dopo di che non è più rilevabile la sostanza marcata.

b) caratteristiche di particolare interesse per il paziente

L'attività terapeutica di **VESSEL®** è stata sempre valutata in pazienti affetti da patologie vascolari con rischio trombotico, sia sul versante arterioso che venoso. Il farmaco ha dimostrato particolare efficacia in pazienti anziani ed in pazienti diabetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

-Tossicità acuta: somministrato nel topo e nel ratto, non provoca alcuna sintomatologia tossica sino alle dosi di 240 mg/kg per os; la DL50 nel topo è di >9000 mg/kg/os e 1980 mg/kg/i.p.; nel ratto la DL50 è sempre >9000 mg/kg/os e 2385 mg/kg/i.p.

-Tossicità subacuta: somministrato per 21 giorni os alla dose di 10 mg/kg nel cane, non ha dato luogo a fenomeni di intolleranza, a variazioni dei parametri ematochimici ed a modificazioni anatomo-patologiche dei principali organi.

-Tossicità cronica: somministrato per os per 180 giorni alla dose di 20 mg/kg nel ratto e nel cane, non ha presentato al termine del trattamento alcuna variazione di rilievo del quadro ematologico, dei parametri urinari e fecali e dei parametri istologici a carico dei principali organi.

-Tossicità fetale: alle prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio (25 mg/kg per os) è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici.

-Mutagenesi: risulta sprovvisto di attività mutagena nei seguenti tests: Ames; sintesi riparativa non programmata di DNA in linfociti umani (UDS); non disgiunzione in Aspergillus; crossing over in Aspergillus; soppressori di metionina in Aspergillus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI

Sodio laurilsarcosinato, silice precipitata, trigliceridi, gelatina, glicerolo, sodio p-ossibenzoato di etile, sodio p-ossibenzoato di propile, biossido di titanio E 171, ossido di ferro rosso E 172.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità: Sulodexide, essendo un polisaccaride acido, se somministrato in associazioni estemporanee può reagire complessandosi con tutte le sostanze basiche. Le sostanze in uso comune incompatibili nelle associazioni estemporanee per flebotomi, sono: vitamina K, vitamine del complesso B, idrocortisone, ialuronidasi, gluconato di calcio, sali di ammonio quaternario, cloramfenicolo, tetraciline, streptomina.

6.3 Periodo di validità: 5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione: Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: Astuccio di cartone contenente 2 blister da 25 capsule molli cadauno.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: Astuccio di cartone contenente vaschetta di polistirolo da 10 fiale di soluzione iniettabile in vetro scuro.

6.6 Istruzioni per l'uso: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: ALFA WASSERMANN S.p.A.

Sede legale: Via E. Fermi, n.1 - ALANNO (PE).

Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - BOLOGNA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

250 ULS 50 capsule molli: A.I.C. n° 022629113

600 ULS soluzione iniettabile 10 fiale: A.I.C. n° 022629101

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

DELL'AUTORIZZAZIONE: 24/02/1982 - 01/06/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Settembre 2007. Medicinale soggetto a

prescrizione medica.

50 capsule (250 ULS) € 31,50 - 10 fiale (600 ULS) € 22,75. CLASSE C

Vessel[®]

SULODEXIDE



COD.01819159