

toneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Labirintopatie: progressi diagnostici e criteri di valutazione medico legale

- **IL VIDEO HEAD IMPULSE TEST (vHIT): UNA SVOLTA
NELLA DIAGNOSTICA DEL DEFICIT VESTIBOLARE**

Leonardo Manzari, Ann M. Burgess, Hamish G. MacDougall,
Andrew P. Bradshaw, G. Michael Halmagyi, Ian S. Curthoys

- **LA VALUTAZIONE MEDICO LEGALE DELLA MALATTIA DI MENIÈRE
ASPETTI CONTROVERSI DELL'ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO
E CRITERI DISCRIMINANTI PER LA TUTELA DELLO STATO INVALIDANTE**

Aldo Messina, Massimo Grillo

Focus on

IL GLICOCALICE ENDOTELIALE NEI DISTURBI
AUDIO-VESTIBOLARI SU BASE VASCOLARE

Otoneurologia 2000

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI
NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Serie editoriale:

CLINICAL CASE MANAGEMENT

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA 2000

Dicembre 2010 / n. 33

Coordinamento Scientifico:

Giorgio Guidetti

Responsabile del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Azienda USL di Modena, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)
e-mail: g.guidetti@ausl.mo.it

Augusto Pietro Casani

Dipartimento Neuroscienze - Sezione ORL, Università degli Studi di Pisa
e-mail: a.casani@ent.med.unipi.it

Marco Manfrin

Sezione di Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Policlinico
"San Matteo", Università di Pavia
e-mail: m.manfrin@smatteo.pv.it

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia della Cattedra di Audiologia,
Azienda Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo
email: aldo_odecon@libero.it

Redazione: **Adriana Russo**

Coordinamento editoriale

Grafica e Prestampa:

Mediserve Editoria & Formazione



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

© 1999-2010 **MEDISERVE S.r.l.**
Milano - Napoli

Labirintopatie: progressi diagnostici e criteri di valutazione medico legale

Il video Head Impulse Test (vHIT) è un sistema diagnostico innovativo, recentemente messo a punto dalla scuola australiana di Halmagyi e Curthois, che risulta molto utile nella pratica clinica per la valutazione obiettiva di pazienti con disturbi dell'equilibrio da deficit vestibolare. Caratteristiche tecniche, basi scientifiche del metodo di misurazione della funzione vestibolare dinamica e indicazioni di utilizzo clinico di questo esame (che rappresenta un'evoluzione del test di Halmagyi con applicazione di video-oculografia), sono illustrate nell'articolo del dottor Manzari, ricercatore associato del gruppo di Sidney, che da più di un anno ha in uso il nuovo presidio strumentale nel suo ambulatorio. Il test vHIT fornisce misure oggettive di risposta del rapporto tra la velocità dell'occhio e la velocità della testa, mostra il guadagno del VOR per i due sensi di rotazione e documenta la presenza di saccadi sia manifeste che nascoste. Le registrazioni oculari effettuate con tale metodica forniscono prove documentate, non dipendenti dall'interpretazione del clinico, circa la funzione dinamica dei Canali Semicircolari, con una precisione nell'identificazione del deficit vestibolare periferico equivalente a quella della metodica "search coils" ma di impiego clinico più semplice, anche in pazienti con neurite vestibolare acuta.

La valutazione medico legale della malattia di Menière è l'argomento discusso da Messina e Grillo sotto il profilo della invalidità civile e delle assicurazioni sociali. Se nelle vertigini da labirintopatia l'accertamento medico legale di un danno vestibolare pone innegabili difficoltà interpretative e valutative, particolarmente controversa appare la definizione dei criteri discriminanti per valutare, quantificare e riconoscere la tutela dello stato invalidante dei pazienti menierici. Gli Autori suggeriscono una valutazione del danno cocleo-vestibolare che, non prescindendo dal riferimento tabellare, tenga in considerazione non solo il giudizio di certezza o di probabilità del danno ma anche la sua eventuale ripercussione in ambito sociale e lavorativo.

Focus "Il Glicocalice Endoteliale nei Disturbi Audio-Vestibolari su Base Vascolare": viene illustrato il razionale di una terapia causale con farmaci di parete (GAGs) delle disfunzioni cocleo-vestibolari dipendenti da processi flogistici dell'endotelio del microcircolo labirintico e da disordini emoreologici di natura ossidativa.

SOMMARIO

Il video Head Impulse Test (vHIT):
una svolta nella diagnostica
del deficit vestibolare 3

Leonardo Manzari, Ann M. Burgess, Hamish G. MacDougall,
Andrew P. Bradshaw, G. Michael Halmagyi, Ian S. Curthois

La valutazione medico legale
della malattia di Menière
Aspetti controversi dell'accertamento diagnostico e criteri
discriminanti per la tutela dello stato invalidante 11

Aldo Messina, Massimo Grillo

Focus on

Il Glicocalice Endoteliale nei Disturbi
Audio-Vestibolari su Base Vascolare ... 19

Il video Head Impulse Test (vHIT): una svolta nella diagnostica del deficit vestibolare

*Applicazioni cliniche di un nuovo test oggettivo per lo studio della
funzione dinamica dei Canali Semicircolari*

Leonardo Manzari^{1,2}, Ann M. Burgess³, Hamish G. MacDougall³, Andrew P. Bradshaw⁴,
G. Michael Halmagyi⁴, Ian S. Curthoys³

¹ MSA ENT Academy Center Cassino, Italy

² Department of Experimental Medicine and Pathology, "La Sapienza" University – Rome, Italy

³ Vestibular Research Laboratory, School of Psychology, the University of Sydney, NSW, Australia.

⁴ Department of Neurology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Messaggi chiave

1. Il nuovo test vHIT è un metodo capace di fornire misure oggettive di risposta del rapporto tra la velocità dell'occhio e la velocità della testa e di mostrare il guadagno del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) per i due sensi di rotazione.
2. Il test vHIT documenta la presenza sia di saccadi manifeste (overt saccades) sia di saccadi nascoste (covert saccades).
3. Le registrazioni oculari effettuate con tale metodica forniscono prove documentate, non dipendenti dall'interpretazione del clinico, circa la funzione dinamica dei Canali Semicircolari.
4. La precisione del video Head Impulse test nell'identificazione del deficit vestibolare periferico è equivalente a quella della metodica "search coils" ma di impiego clinico più semplice, anche in pazienti con neurite vestibolare acuta.

Introduzione

Il più semplice indicatore clinico di una funzione deficitaria dei canali semicircolari è l'Head Impulse test (altrimenti definito come Head Thrust test, oppure Halmagyi-Curthoys test o anche Halmagyi test). Ma la valutazione della risposta di questo semplice test clinico è affidata alla soggettività dell'operatore che lo esegue, il quale deve riuscire a riconoscere una piccola saccade di rifissazione che segue un brusco movimento del capo in un piano dello spazio, di solito quello orizzontale.

Il video Head Impulse Test che descriviamo in questo articolo è un nuovo indicatore di tipo oggettivo, in grado di fornire all'operatore una prova "stampata su carta" della performance del paziente, grazie ad un sistema di videoregistrazione. Prima di descrivere questo nuovo strumento diagnostico, è utile definire la procedura del test e la logica che ne è alla base e ne costituisce il fondamento.

L'Head Impulse Test

Il medico esaminatore siede di fronte al paziente e tiene fermo tra le mani il capo del paziente (Figura 1).

Il paziente guarda in avanti sul viso dell'operatore; gli viene chiesto di tenere sempre gli occhi fissi su un bersaglio, definito fisso al suolo, "earth-fixed target", costituito dal naso dell'esaminatore (Halmagyi et al, 1988). A questo punto il medico, o l'operatore in genere, deve iniziare il test. Egli deve ruotare la testa del paziente bruscamente ed in modo imprevedibile (questo passaggio del test è molto importante!) verso destra o verso sinistra. Non è necessario che la rotazione del capo sia molto ampia (ed anche questo è estremamente importante!); al massimo 10-20 gradi (Figura 2) (Aw et al, 2001).

Se il riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) dell'esaminando è normofunzionante, il soggetto sottoposto ad esame sarà in grado di compensare il movimento accelerativo/impulsivo del capo imposto dall'operatore e convergere con lo sguardo sul naso-bersaglio dell'operatore (vedi fig. 1). Invece, se il VOR è inadeguato perché il paziente è stato affetto da un evento patologico, gli occhi durante il movimento di rotazione perderanno il bersaglio, in quanto non ruoteranno/convergeranno ad una velocità esattamente contraria per compensare la rotazione del capo (Halmagyi et al, 1988; Schmid-Priscoveanu et al, 2001). Così un VOR inadeguato o patologico sta a significare che

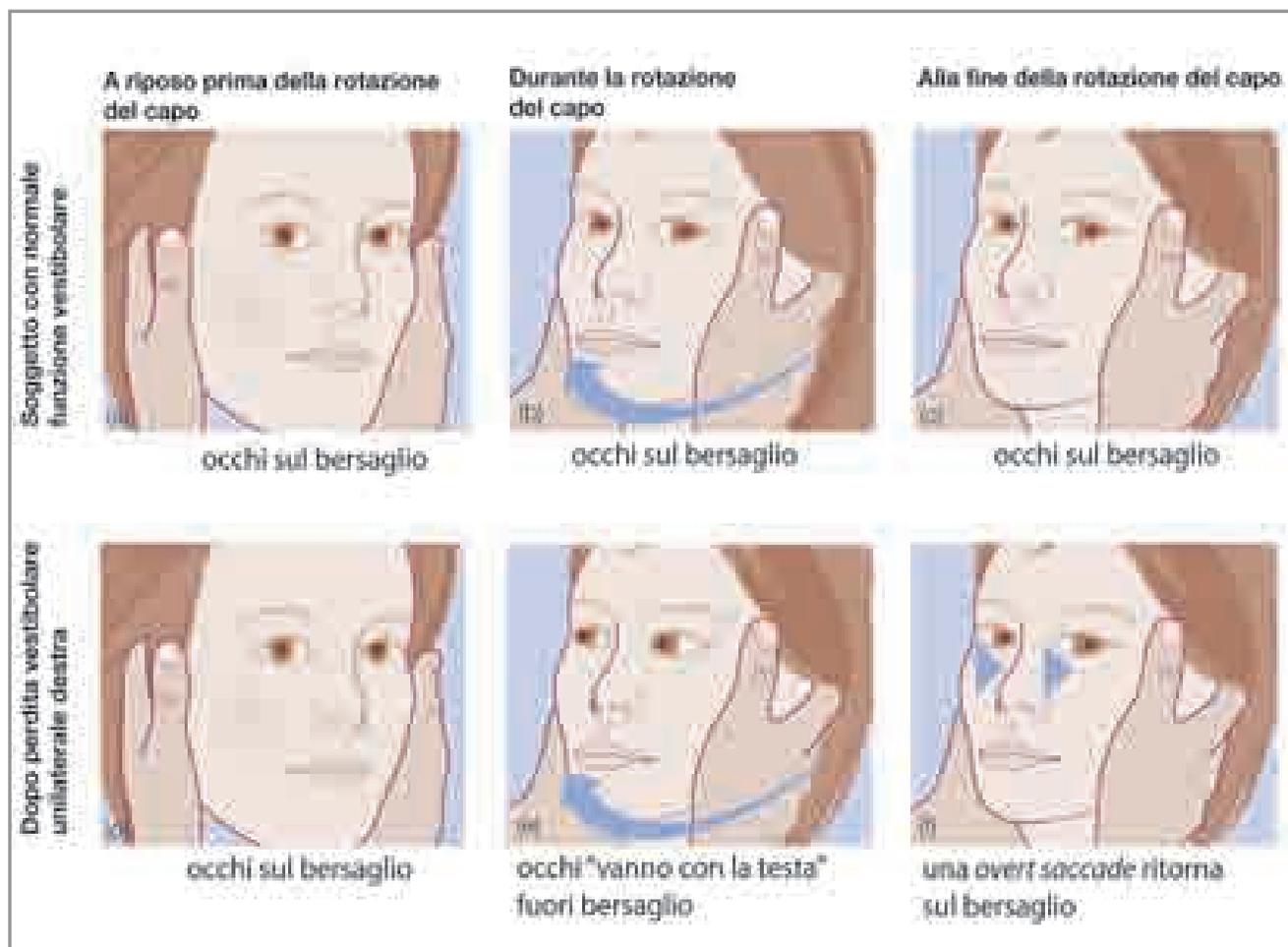


Figura 1. Il disegno illustra la metodica del test impulsive del capo, altrimenti definito come Head Thrust test, oppure Halmagyi-Curthoys test o anche Halmagyi test. Nella prima sequenza 1a, b, c, è evidente la risposta oculomotoria di un soggetto normale. Nella seconda serie 1 d,e,f, invece è molto chiara ed evidente la dimostrazione clinica di una overt saccade facilmente riconoscibile dall'operatore senza presidi strumentali.



Figura 2. L'impulso da imporre al capo del paziente deve essere "piccolo" ma molto rapido, ad alta frequenza, la figura dimostra l'angolo di spostamento del capo (10-20°), la velocità angolare massima (da 200°/secondo a 400°/secondo) ed infine l'accelerazione da impartire al capo del paziente (2000°/secondo² fino a 4000°/secondo²).

gli "occhi vanno con la testa", andando "fuori bersaglio" a causa della rotazione del capo. Risulterà perciò evidente che alla fine della rotazione impulsiva il paziente dovrà fare più o meno volontariamente una saccade di correzione per raggiungere nuovamente con lo sguardo il naso dell'esaminatore (Halmagyi et al, 1988; Aw et al, 2001; Schmid-Priscoveanu et al, 2001). Per quest'ultimo, che guarda gli occhi del paziente, questo movimento saccadico è molto chiaro e noi lo abbiamo definito saccade conclamata (*Overt Saccade*) (Black RA, et al, 2005; Weber et al, 2008). Questo è il cosiddetto segno-spia di un'insufficiente funzione del canale semicircolare dal lato verso cui la testa è stata ruotata in modo impulsivo.

Quindi, un paziente con una perdita vestibolare che abbia interessato per esempio il lato sinistro mette in mostra una *overt saccade* dopo una rotazione del capo verso sinistra. Invece, in un paziente con una perdita bilaterale della funzione vestibolare (Dandy's syndrome) le saccadi saranno evidenti per entrambi i sensi di rotazione del capo, in tutti i piani dello spazio ed in tutti i piani dei sei canali semicircolari.

Covert saccades

La mancanza di una *overt saccade* può significare che il canale è normale in termini di funzione? La risposta a questa domanda è e non può che essere una sola: no! Infatti, abbiamo misurato soggetti affetti da esiti di nevrite vestibolare con *search coils* (Weber et al, 2008) ed abbiamo dimostrato come in alcuni pazienti con inadeguata funzione del canale semicircolare di un lato si generino saccadi così piccole che si inseriscono proprio nel contesto del movimento oculare necessario per portare gli occhi sul bersaglio durante i movimenti del capo; in tal modo alla fine della rotazione della testa sul lato affetto non si visualizzano le *overt saccades* ma delle saccadi incluse nel riflesso vestibolo oculomotore. Questi movimenti oculari erano e sono nascosti nel riflesso vestibolo oculomotore che si genera durante la rotazione impulsiva del capo. Abbiamo chiamato queste saccadi nascoste *Covert Saccades*.

È importante rendersi conto che le *covert saccades* possono interamente oscurare o nascondere persino la perdita totale della funzione del canale. Queste saccadi sono infatti piccole e molto veloci, si verificano durante la rotazione della testa e sono impossibili da rilevare ad occhio nudo. Solo utilizzando il *search coils*, il "gold standard di misurazione dei movimenti oculari", siamo stati in grado di rivelare queste saccadi durante i test dei pazienti (Weber et al, 2008).

Il video Head Impulse Test (vHIT)

Questo segno clinico rivelato grazie ad un'accelerazione del capo è stato descritto per la prima volta da Halmagyi e Curthoys nel 1988 (Halmagyi et al, 1988) e da quel momento ad oggi l'uso clinico del test impulsivo del capo è stato ed è ampiamente utilizzato per valutare la funzione del canale deficitario da parte del clinico (con una valutazione soggettiva) per determinare se vi sia una *overt saccade* oppure no. Tuttavia, alcuni pazienti con deficit vestibolare non venivano opportunamente valutati con il test impulsivo del capo, in quanto anche osservatori esperti non erano in grado di rivelare movimenti saccadici evidenti, probabilmente a causa della presenza delle saccadi segrete, le *covert saccades* che abbiamo descritto sopra. Evidentemente l'ideale sarebbe avere misure oggettive di entrambi i movimenti della testa e la simultanea risposta del movimento degli occhi, con un sistema sufficientemente veloce ed il più possibile accurato, per la rilevazione delle cosiddette saccadi "segrete". Il metodo con *search coils* è in grado di ottenere e raggiungere questo scopo, ma è clinicamente del tutto irrealistico da applicare, essendo una metodologia invasiva e molto costosa (Delori et al, 2007). Tendendo presente questa limitazione, abbiamo sviluppato una nuova procedura strumentale

applicabile in ambito clinico, grazie ad un leggerissimo sistema video ideato da Hamish G. MacDougall ricercatore del *Vestibular Research Laboratory* presso la *School of Psychology* della *University of Sydney, NSW, Australia* (Figura 3).

Abbiamo chiamato tale test con il nome di video *Head Impulse Test* (vHIT). Tale metodica è ampiamente e facilmente applicabile in ambito clinico.

Ma cosa ancora più importante, abbiamo dimostrato, grazie a misurazioni empiriche, che la precisione del vHIT corrisponde a quella della tecnica con *search coils*. Il vHIT è stato quindi validato da misure dirette in simultanea di performance VOR, in soggetti sani e in pazienti con deficit vestibolare, con i due metodi in maniera indipendente: *search coils* vs vHIT (Weber et al, 2008; Weber et al, 2009 b).

La procedura è essenzialmente quella descritta sopra, come originariamente proposta nel 1988 per l'Head Impulse test (Halmagyi et al, 1988), salvo che il paziente indossa un paio di occhiali super leggeri su cui è montata una piccola, ultra-leggera, super veloce, videocamera ad altissima velocità (250Hz) e un mezzo specchio argentato che riflette l'immagine dell'occhio del paziente alla telecamera (Figura 4). Un piccolo sensore-accelerometro è posto sugli occhiali ed ha il compito di misurare e quantificare il piano ed il movimento della testa.

L'intero sistema (maschera) è leggero (pesa circa 60 g) e deve essere fissato saldamente alla testa del paziente tramite una piccola cinghia, per ridurre al minimo la possibilità di slittamento/scivolamento. Infatti qualsiasi slittamento degli occhiali sarebbe registrato come un movimento degli occhi ed in tal modo si potrebbero generare e registrare artefatti.

Nei test, l'esaminatore effettua prima una taratura veloce in cui il paziente deve guardare alternativamente due spot laser proiettati dagli occhiali stessi sulla parete posta di fronte all'esaminando. Poi il medico chiede al paziente di cominciare a fissare un obiettivo,



Figura 3. L'ideatore/progettista della maschera per il vHIT H.G. MacDougall, ricercatore del Vestibular Research Laboratory, School of Psychology della University of Sydney.

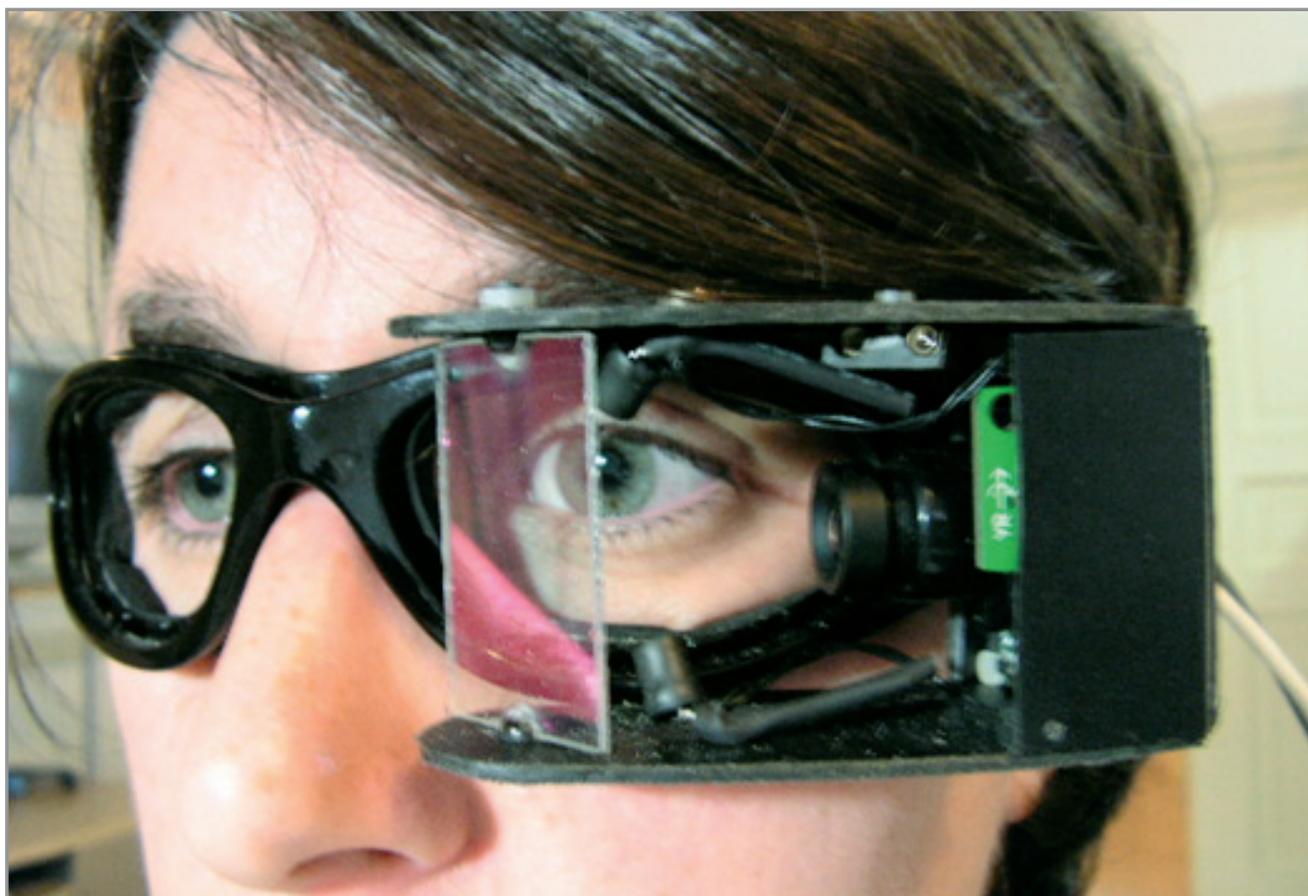


Figura 4. Una paziente indossa il paio di occhiali super leggeri su cui è montata (ed è visibile) una piccola, ultra-leggera, super veloce, videocamera ad altissima velocità (250 Hz) e uno specchio che riflette l'immagine dell'occhio del paziente alla telecamera.



Figura 5. La foto dimostra come le mani del medico debbano essere ben lontane dagli occhiali e dalla maschera come pure dalla cinghia che fissa l'apparato al capo del paziente.

piccolo spot fisso sulla parete ed inizia ad imporre al capo del paziente brusche, imprevedibili rotazioni della testa nel piano orizzontale con un piccolo angolo di escursione. Le mani del medico devono essere tenute ben lontano dagli occhiali e dalla maschera come pure dalla cinghia che fissa l'apparato al capo del paziente (Figura 5). Ciò è necessario per ridurre al minimo la possibilità che si possano realizzare movimenti della macchina. Il movimento della testa è misurato dal sensore posto sugli occhiali e l'immagine dell'occhio viene catturata dalla videocamera ad alta velocità (250Hz).

Tali dati poi vengono elaborati da un software molto veloce, in grado di registrare ed acquisire oltre ai dati della velocità degli occhi anche quelli della testa ed assemblarli

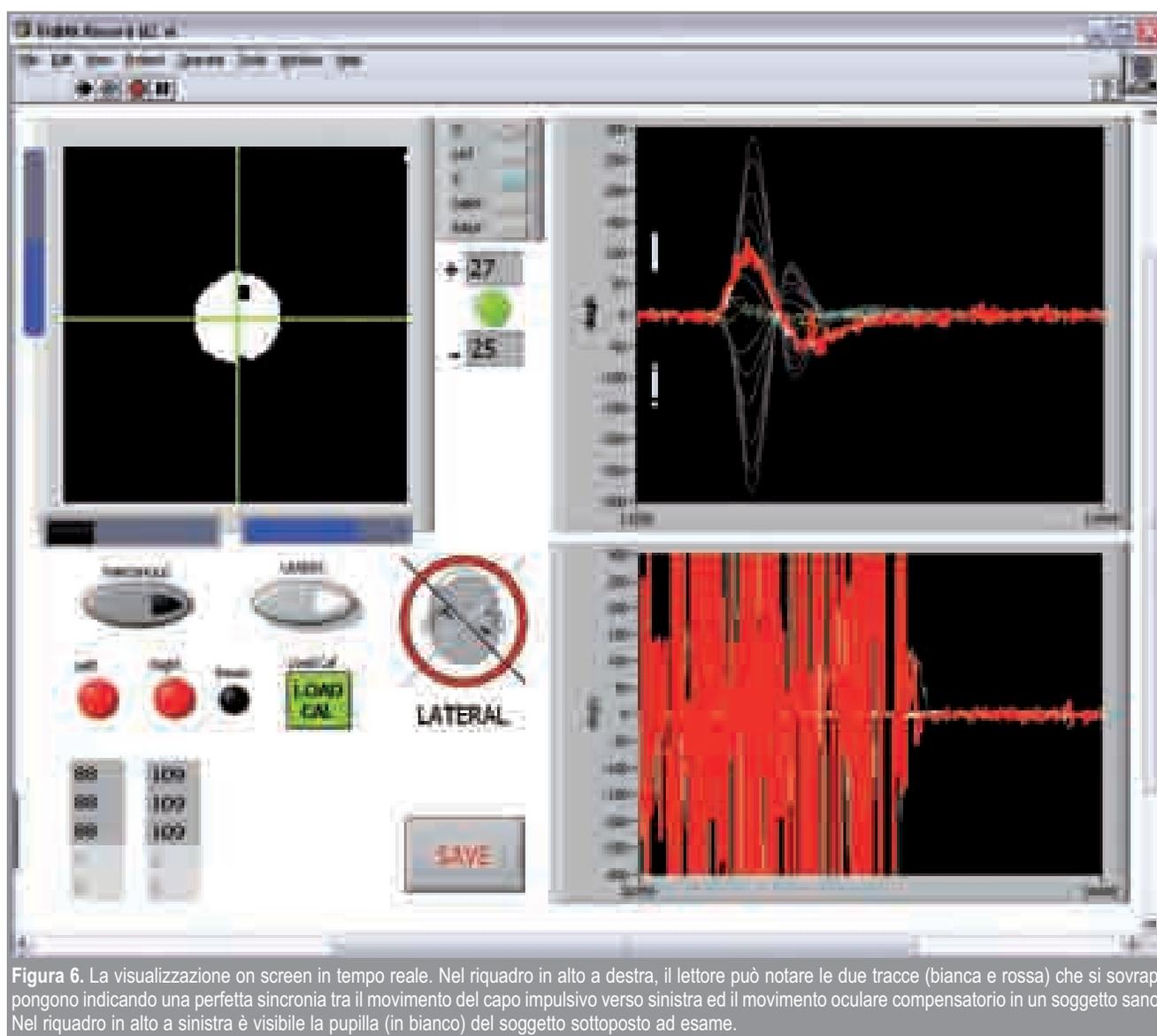


Figura 6. La visualizzazione on screen in tempo reale. Nel riquadro in alto a destra, il lettore può notare le due tracce (bianca e rossa) che si sovrappongono indicando una perfetta sincronia tra il movimento del capo impulsivo verso sinistra ed il movimento oculare compensatorio in un soggetto sano. Nel riquadro in alto a sinistra è visibile la pupilla (in bianco) del soggetto sottoposto ad esame.

simultaneamente insieme. Alla fine di ogni rotazione della testa lo stimolo velocità della testa e la velocità di risposta dell'occhio sono perciò visualizzati contemporaneamente sullo schermo (Figura 6). In tal modo il medico può valutare immediatamente, per ogni rotazione della testa, quanto funzionino lo stimolo e la risposta oculare. In un test completo di solito vengono effettuati 20 impulsi casuali in ogni direzione e ciò può durare in genere 2 o 3 minuti. Al termine della prova tutti gli stimoli, la velocità della testa e la velocità di risposta dell'occhio, sono sovrapposti e visualizzati sullo schermo del computer, insieme a un grafico del guadagno VOR (Figura 7).

Il guadagno del VOR rappresenta il rapporto tra la velocità dell'occhio in risposta alla velocità della testa. Questo rapporto dovrebbe essere idealmente pari a 1,0. In pratica però non è proprio così; infatti volontari sani hanno tipicamente un guadagno del VOR infe-

riore ad 1,0 (ovvero un valore di circa 0,8-0,9). Ma con il vHIT una risposta insufficiente o asimmetria di risposta VOR è facilmente visibile. Così nello spazio di meno di 5 minuti l'operatore ottiene una misura oggettiva del funzionamento del VOR per entrambi i sensi di rotazione. La videocamera a 250Hz è sufficientemente e sorprendentemente veloce per garantire che le *covert saccades* possano essere rilevate e siano facilmente visibili sulle tracce sovrapposte (Figura 7).

La validazione del video Head Impulse Test

È importante sottolineare come la precisione del metodo vHIT sia stata attentamente controllata e comparata grazie a misure simultanee dei movimenti oculari durante la rotazione della testa con i

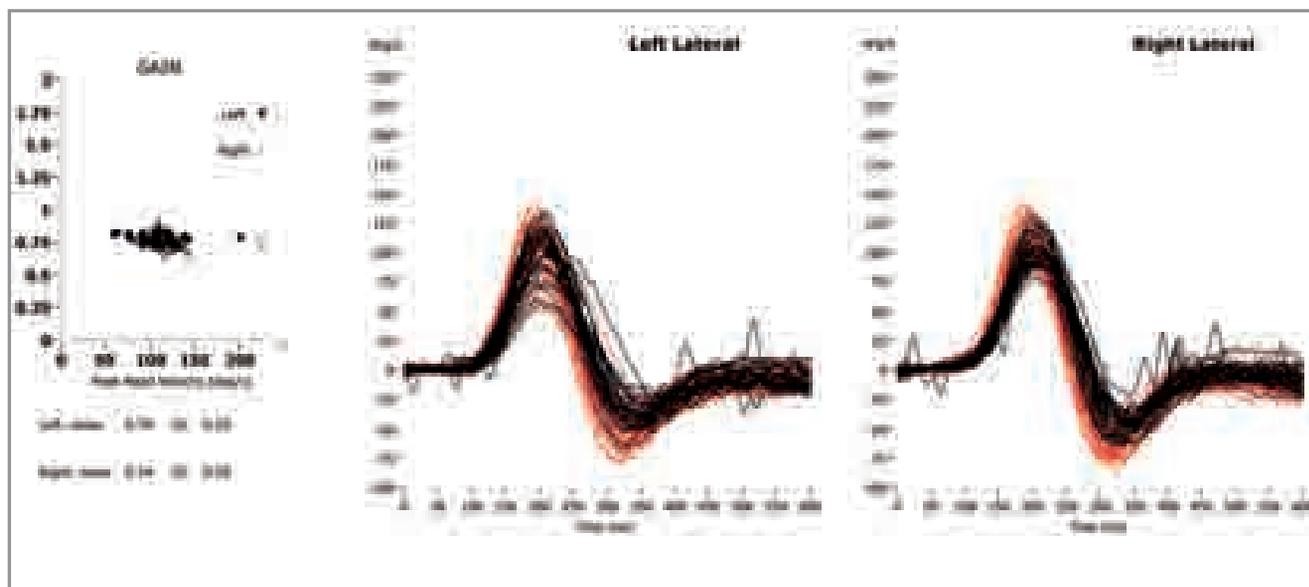


Figura 7. Serie temporali di VOR impulsivi sul piano orizzontale di risposte ottenute dall'esame di un soggetto normale. Le tracce nere combaciano esattamente con le tracce rosse. Le prime rappresentano e corrispondono ai movimenti oculari, mentre le seconde corrispondono ai movimenti impulsivi del capo. Si noti nel grafico sulla sinistra in basso della figura come il gain del VOR sia presso che uguale all'unità. I "cerchietti" neri corrispondono alla misurazione del gain del VOR per i movimenti impulsivi del capo e della risposta oculare verso sinistra, per le accelerazioni verso destra del capo sono evidenziati dei cerchi bianchi. La media ± 1 della deviazione standard è indicata per tutti i VOR impulsivi tanto verso destra che verso sinistra.

due sistemi utilizzati in modo completamente indipendente (*search coils* e vHIT), misurando gli stimoli e la risposta in 8 soggetti sani e 8 pazienti con diversi gradi (ma ben conosciuti) di perdita della funzione vestibolare (Aw et al, 1996 a, b; Weber et al, 2009 b).

L'evidenza di questo confronto diretto (riassunto in MacDougall et al 2009) dimostra che il *search coils* ed il metodo vHIT hanno fornito risultati molto simili. Infatti siamo stati in grado di sottolineare come non vi fossero differenze significative nel guadagno VOR usando i due sistemi e la correlazione tra il coefficiente di concordanza e di correlazione tra le registrazioni della velocità per gli occhi con il *search coils* ed il vHIT era molto elevato, nel senso che entrambi i sistemi hanno fornito lo stesso tipo di risposta.

Temi e problemi

Il vHIT presenta alcune peraltro trascurabili limitazioni. Infatti non può essere utilizzato su tutti. Alcune persone hanno il collo molto rigido e non riescono a rilassare i muscoli del collo in misura sufficiente affinché il clinico possa imporre una rotazione imprevedibile alla testa. Può accadere poi che il paziente ammicchi frequentemente. Questo può costituire un problema per la registrazione - il paziente perciò deve essere invitato a tenere gli occhi ben aperti durante ogni rotazione della testa e cercare di continuo con lo sguardo il bersaglio di fissazione.

MOLTO IMPORTANTE. Il paziente deve comprendere le istruzioni e tentare di mantenere la fissazione sul bersaglio.

Gli occhiali devono essere saldamente fissati al capo del paziente e le mani del medico devono essere ben lontane dagli occhiali e dalla cinghia degli stessi occhiali.

Meccanismo

Perché il vHIT può rilevare la perdita della funzione del canale semicircolare? Una rotazione del capo *verso sinistra* attiva i recettori nell'ampolla del canale semicircolare orizzontale omolaterale al senso di rotazione. Così le fibre nervose dal canale di sinistra sono in grado di generare segnali nervosi che provocano in entrambi gli occhi una rotazione ininterrotta in modo che essi possano compensare esattamente o ancora correggano il movimento del capo. Così entrambi gli occhi raggiungono il bersaglio durante il movimento imprevedibile della testa. Ma se c'è un deficit del canale orizzontale di *sinistra*, la "guida" per gli impulsi neurali degli occhi non sarà così precisa ed in grado di guidarli sul bersaglio e per correggere perfettamente un movimento della testa verso sinistra. Avviene perciò che gli occhi si muovano con la testa, il risultato che ne deriva è che alla fine del movimento della testa gli occhi saranno stati trascinati fuori bersaglio e il paziente dovrà fare una saccade correttiva per tornare sul bersaglio stesso. Questa è la saccade palese (*Overt Saccade*) ovvero quella che il clinico vede. Ovviamente un deficit del canale laterale destro causerà una perdita in accuratezza dei movimenti oculari in occasione dei movimenti della testa verso destra. Se un solo lato è interessato dalla patologia e l'altro lato è normale, la saccade correttiva si verificherà solo per le rotazioni della testa verso il lato interessato. La perdita unilaterale vestibolare è il tipo più frequente di deficit (Figura 8). Ma in alcuni pazienti entrambi i lati sono deficitari, per cui si rendono visibili saccadi correttive per entrambi i sensi di rotazione della testa (Figura 9). Tali soggetti hanno una perdita vestibolare bilaterale.

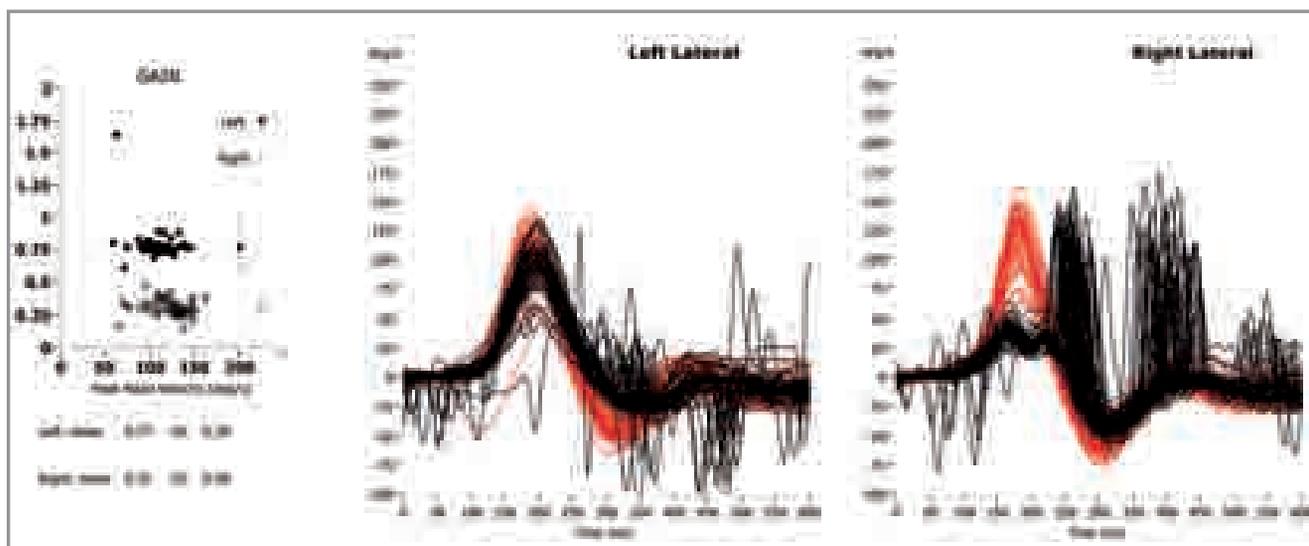


Figura 8. Referto finale visualizzato "su carta" delle risposte ottenute in un soggetto affetto da nevrite vestibolare. Si noti, per le accelerazioni impulsive verso destra, l'evidenza di un VOR ridotto seguito da una serie di saccadi di rifissazione, overt saccades precedute da covert saccades.

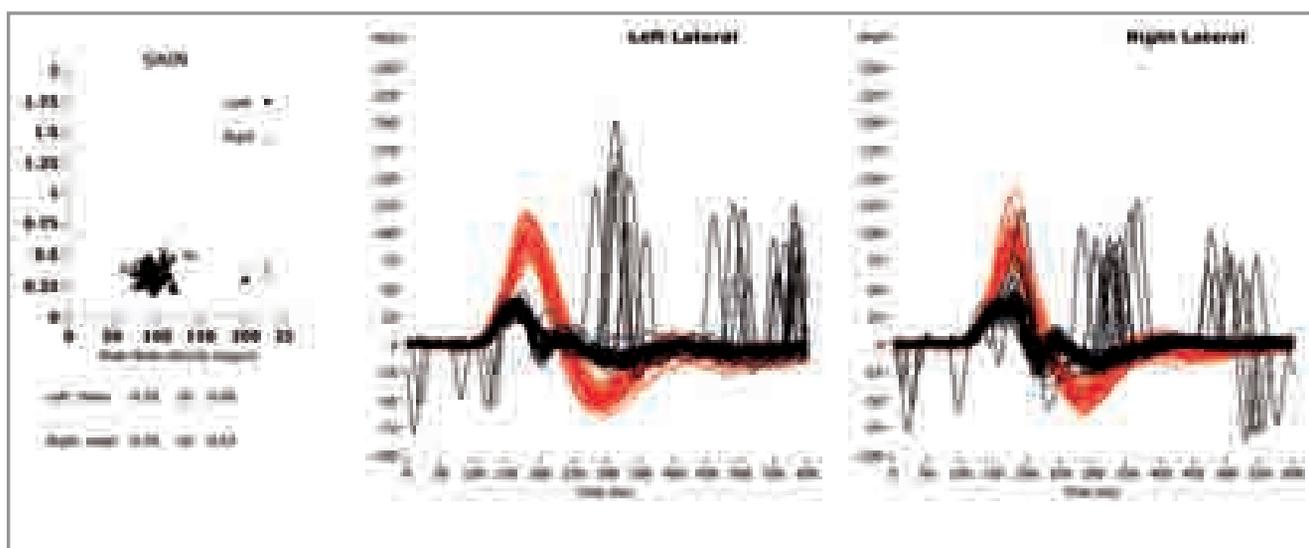


Figura 9. Visualizzazione delle risposte ottenute in un soggetto affetto da deficit vestibolare bilaterale (Dandy's syndrome). Si noti come si possa ottenere, tanto per accelerazioni impulsive verso destra che verso sinistra, l'evidenza di un VOR ridotto seguito da una serie di saccadi di rifissazione, overt saccades.

Conclusioni

Il video Head Impulse Test è stato in uso per oltre un anno (e continua ad esserlo), in Italia presso la Clinica MSA di Cassino (FR), così come pure in altre due località (Sidney e Zurigo), ed i risultati stanno a dimostrare come tale presidio strumentale sia estremamente utile. Le figure che corredano questo articolo dimostrano la risposta di un soggetto sano normale, un paziente con perdita bilaterale della funzione vestibolare, ed un paziente con nevrite vestibolare che mostra *overt saccades* ed un altro paziente che ha *covert saccades* (Figura 10).

Il metodo vHIT è in grado di fornire misure oggettive di risposta del rapporto tra la velocità dell'occhio e la velocità della testa e di mostrare il guadagno del VOR per i due sensi di rotazione. Tale metodica è in grado di evidenziare la presenza di saccadi palesi o manifeste (*overt saccades*) e di saccadi nascoste (*covert saccades*) ed ha un vantaggio straordinario: è un dato oggettivo, dunque non affidato all'interpretazione del clinico!

Le registrazioni oculari effettuate con tale metodica sono perciò in grado di fornire prove tangibili e concrete circa la funzione dei Canali Semicircolari.

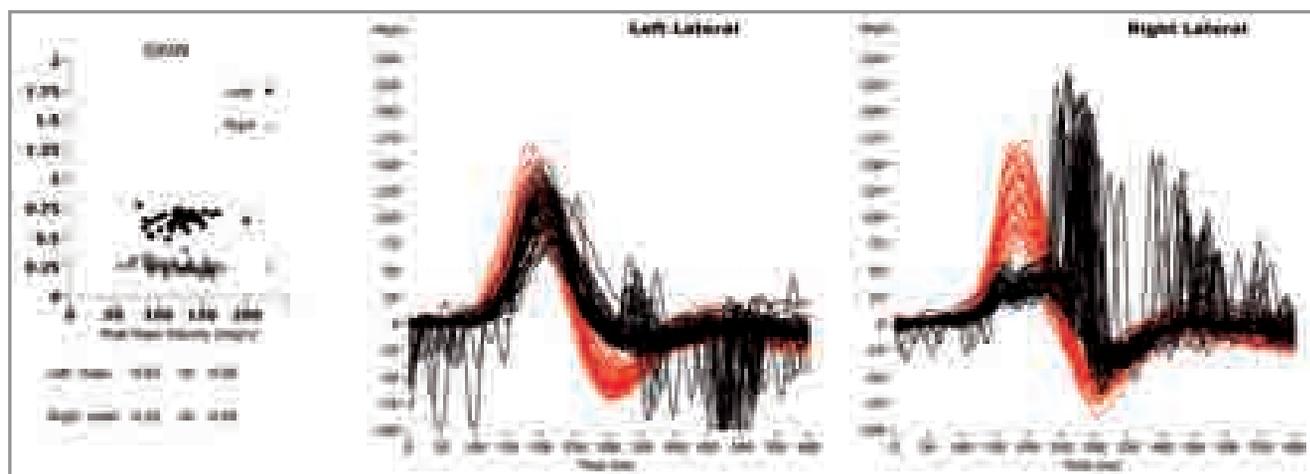


Figura 10. Referto finale delle risposte ottenute dopo esame di un altro soggetto affetto da nevrite vestibolare. Si noti per le accelerazioni impulsive verso destra l'evidenza di un VOR ridotto seguito da una serie di saccadi di rifissazione, covert saccades.

Bibliografia

- Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology* 2001;57:76874.
- Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* 1996;76:4009-20. (a)
- Aw ST, Halmagyi GM, Haslwanter T, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. II. responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion. *J Neurophysiol* 1996;76:4021-30. (b)
- Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol* 2005;62:290-3.
- Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central "vestibular pseudoneuritis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:458-60.
- Delori FC, Webb RH, Sliney DH. Maximum permissible exposures for ocular safety (ANSI 2000), with emphasis on ophthalmic devices. *J Opt Soc Am A* 2007;24:1250-65.
- Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-9.
- Haslwanter T. Mathematics of three-dimensional eye rotations. *Vision Res* 1995;35:1727-39.
- Jorns-Haderli M, Straumann D, Palla A. Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1113-8.
- Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-68.
- MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology* 2009;73:1134-41.
- Moore ST, Curthoys IS, McCoy SG. VTM—an image-processing system for measuring ocular torsion. *Comput Methods Programs Biomed* 1991;35:219-30.
- Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 2008;70(24 Pt 2):2378-85.
- Robinson DA. A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng* 1963;10:137-45.
- Schmid-Priscoveanu A, Bohmer A, Obzina H, Straumann D. Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol* 2001;2:72-8.
- Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology* 2008;70:454-63.
- Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology* 2009;72:1417-24.(a)
- Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular canal function using video-oculography. *Ann NY Acad Sci* 2009;1164:486-91. (b)

Corrispondenza:

Dott. Leonardo Manzari, M.S.A. ENT Academy Center - Via Riccardo da S.Germano, 41 03043 Cassino (FR)
email: manzari@libero.it

La valutazione medico legale della malattia di Menière

Aspetti controversi dell'accertamento diagnostico e criteri discriminanti per la tutela dello stato invalidante

Aldo Messina¹, Massimo Grillo²

¹Responsabile Ambulatorio Otoneurologia, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, Unità Operativa di Audiologia - direttore Prof. Enrico Martines - A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo

²Assistente in formazione presso la Scuola di Specializzazione in Medicina legale e delle Assicurazioni, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, Unità Operativa di Medicina Legale - direttore Prof. Paolo Procaccianti - A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo

Messaggi chiave

1. Gli Autori affrontano il problema della valutazione medico legale, in tema di invalidità civile ed assicurazioni sociali, della malattia di Menière, patologia di per sé complessa e non ancora ben definita in merito alle cause che la determinano, all'evoluzione così diversa da un paziente all'altro e, di conseguenza, alla terapia.
2. Un aspetto particolarmente controverso, per il riconoscimento dell'invalidità civile, riguarda il criterio di valutazione della triade sintomatologica cocleo-vestibolare: se cioè ipoacusia, vertigine ed acufeni, i sintomi principali della malattia, siano da valutare come concorrenti o coesistenti.

Introduzione

La malattia di Menière (MdM) è certamente una patologia estremamente complessa e ancora controversa, sebbene ormai conosciuta da centocinquanta anni, con molte sfaccettature da prendere in considerazione per comprendere appieno e identificare gli aspetti con cui colpisce i pazienti e la loro vita. Tuttavia, la complessità della malattia non è mai stata una risposta specifica in Medicina Legale, soprattutto a causa delle oggettive difficoltà di valutazione di segni e sintomi che, nella maggior parte dei casi, vengono riferiti dai soggetti affetti e solo parzialmente ottengono una specifica collocazione diagnostica da parte dei medici.

Gli Autori si sono proposti di tentare un'analisi dei vari campi medico legali in cui la MdM può essere presa in esame in maniera completa, allo scopo di raggiungere criteri di valutazione della malattia nell'ambito sia dell'invalidità civile sia delle assicurazioni sociali (INPS e INAIL) e, infine, nel campo più complesso e rischioso delle assicurazioni automobilistiche. Questo lavoro evidenzia la necessità di una intensa collaborazione tra le figure professionali dell'audiovestibologo e del medico legale, allo scopo di garantire il miglior sostegno possibile a tutela dello stato invalidante del paziente con MdM.

Criticità della valutazione medico legale della MdM

Inquadramento di una patologia complessa

Nel 1861 Prosper Menière presentò all'Accademia Imperiale di Medicina di Parigi una comunicazione in cui descriveva un caso clinico riguardante la presenza di un infiltrato linfomatoso nel labirinto di un paziente che aveva sofferto di ipoacusia, acufeni e crisi vertiginose. Da allora, la "malattia di Menière" viene identificata dalla triade sintomatologica rappresentata dalla presenza di vertigini, ipoacusia e acufeni. Tale corteo così descritto, pur definito "classico" della malattia, è frequente in altre patologie dell'orecchio interno.

Recentemente si è affermato che è patognomica della MdM la contemporanea presenza di una sintomatologia con ipoacusia neurosensoriale nelle fasi iniziali per i toni gravi ed a carattere fluttuante, vertigini oggettive di durata variabile sino a tre ore ed acufeni. Nel 3% dei casi la malattia esordisce con una forma di ipoacusia bilaterale. La MdM è per questo da ritenersi altamente invalidante, anche se non ha mai trovato un preciso riscontro in sede medico legale, sia per l'oggettiva difficoltà nella valutazione di

segni e sintomi - che nella gran parte dei casi sono solo riferiti dai soggetti e solo in parte obiettivabili (es. acufeni) -, sia per l'assoluta mancanza di chiarezza su gran parte della fisiopatologia di tale patologia sia per la variabilità nel tempo del quadro clinico.

Molti Autori attualmente concordano sul fatto che l'eziologia della MdM sia multifattoriale, e che essa possa manifestarsi improvvisamente, anche a seguito di eventi particolarmente stressanti. Altro elemento importante da sottolineare è la sua caratteristica ricorrenza e recrudescenza con crisi più o meno gravi ed intense, oltre che di durata variabile.

L'eziopatogenesi può trovare una spiegazione anatomica, genetica, immunologica, virale, metabolica, psicologica o essere conseguenza di episodi di emicrania o di patologia vascolare specialmente a livello endoteliale.

Ciò implica che a tutt'oggi la MdM rappresenta una realtà controversa e dalle molte sfaccettature. A conferma, il fatto che il comportamento e l'evoluzione della malattia è decisamente imprevedibile e, soprattutto, che la terapia è essenzialmente empirica: dietetica, farmacologica, chirurgica, ivi inclusa l'applicazione trans-timpanica di steroidi o di farmaci ototossici. Va detto che dal 1967 ad oggi non vi sono in merito studi scientifici che dimostrino la validità scientifica EBM di questi approcci terapeutici.

STADIAZIONE DELLA MALATTIA. Da un punto di vista puramente clinico, la malattia di Menière è suddivisa in tre stadi (P. Pagnini).

Nello stadio I (fase canalare iniziale) predomina la vertigine oggettiva rotatoria, accompagnata da fenomeni neurovegetativi: nausea e vomito, sudorazione e in alcuni casi diarrea. La crisi è preceduta da sensazione di ovattamento auricolare, come di un corpo estraneo, ed acufeni di bassa frequenza nell'orecchio malato. **La crisi dura in genere da 20 minuti a 3 ore** e non si accompagna a perdita di conoscenza. *Risoltasi la crisi vertiginosa scompaiono l'ipoacusia parcellare sui toni bassi, la sensazione di tappamento auricolare e l'acufene.* Pertanto la Sindrome di Lermoyez, "la vertigine che fa sentire" non va considerata una malattia a parte ma un momento della MdM.

Il decorso della malattia è discretamente capriccioso ed imprevedibile: gli attacchi possono presentarsi raggruppati per alcune settimane o ricomparire dopo anni o cessare spontaneamente del tutto. La storia riferita è incentrata sui sintomi vertigine, nausea e vomito e sull'acufene.

Nella fase canalare florida l'ipoacusia diviene più evidente, per quanto tenda ancora a fluttuare. La curva audiometrica evidenzia una ipoacusia neurosensoriale con maggiore compromissione dei toni di bassa frequenza e con iniziale compromissione delle frequenze acute (curva "appesa"). Le crisi vertiginose divengono più frequenti, con remissioni estremamente variabili, e sono ancora precedute da sensazione di orecchio pieno e da acufeni nell'orecchio sordo.

Lo stadio II (Fase Maculare) è caratterizzato da una ipoacusia neurosensoriale severa, con curva piatta, stabile, sui 70 dB. Le crisi vertiginose tendono ad attenuarsi per intensità e a diradarsi nel tempo e ad essere sostituite da uno stato di instabilità. Tipico del II stadio è la comparsa di violente sensazioni di spinta lineare che proiettano il paziente per terra, verso l'avanti o all'indietro

(catastrofe otolitica di Tumarkin) non precedute da alcun segno premonitore e, a volte, causa di severi traumatismi (*Drop vestibolare*). I fenomeni sembrano imputabili ad una rottura della membrana dell'utricolo.

Lo stadio III (di stasi) segue dopo un periodo variabile di 6 mesi-due anni. Si presenta con ipoacusia stabilizzata sui 60-70 dB, una temibile instabilità posturale e deficit labirintico totale.

Talvolta, cessata questa fase, la malattia può coinvolgere l'orecchio controlaterale.

Campi e criteri di valutazione medico legale

Da quanto sopra esposto, si intuisce facilmente l'estrema complessità di ottenere una diagnosi medico legale della patologia.

Se è vero, infatti, che in ambito di invalidità civile, il soggetto ha l'obbligo di produrre la documentazione sanitaria alla commissione medico legale per l'accertamento degli stati d'invalidità, la quale, in genere, ritiene sufficiente quanto prodotto dal paziente e non effettua ulteriori accertamenti, non può chiaramente dirsi altrettanto nell'ambito, molto più controverso, della responsabilità civile auto e nell'intricato mondo della valutazione medico legale in ambito assicurativo.

In questi casi il medico legale può trovarsi di fronte ad un soggetto che, in seguito ad un banale trauma cranico, manifesti tutto un **corteo sintomatologico** estremamente complesso e fastidioso, pur senza alcun riscontro diagnostico specialistico (anche perché non è detto che il paziente stesso sappia in quella circostanza di essere affetto da una MdM). Questo porta il medico a ritenere che il paziente "ingigantisca" la sintomatologia, spinto dall'ovvio interesse remunerativo. Pertanto, spesso il medico legale riconosce esclusivamente una "sindrome soggettiva del cranio-traumatizzato", la cui percentuale valutativa risulta attorno al 2-3%, ignorando l'esistenza della MdM. E del resto, pur ipotizzando la presenza di tale patologia correlata ai sintomi che il paziente riferisce di aver manifestato a seguito dell'incidente in questione, l'estrema variabilità degli intervalli tra una crisi e l'altra possono costituire un ostacolo insormontabile per poter porre diagnosi nel momento di "benessere" del paziente.

Giova allora porre in debita considerazione la **qualità della vita** del malato menierico. Ipoacusia, vertigini ed acufeni sono tra i principali fattori che determinano una cattiva qualità di vita e quindi, a cascata, una progressiva diminuzione, fino alla perdita, del funzionamento globale della personalità: un complesso stato di invalidità. Il restante corteo neurovegetativo (nausea e vomito) e psicologico (ansia e depressione) comportano lo scadimento globale della personalità con l'attivarsi di reazioni che si autoalimentano a vicenda, quali perdita dell'energia vitale, dolore legato al vissuto della malattia cronica, perdita di autonomia, stato di allarme continuo causato dal logorio dell'attesa della crisi che certamente arriverà, pur non sapendo quando.

Ciò implica che la MdM è una malattia che comporta una notevole disfunzionalità dell'individuo, che rende decisamente invalidante la malattia: l'incontrollabilità dei sintomi, determina lo scadimento del funzionamento globale della personalità e il peggioramento della qualità della vita, elementi che non possono tacersi in ambito medico legale.

Pertanto ciò su cui bisogna riflettere e che giustifica, a maggior ragione in ambito di invalidità civile (ma non solo), la ricerca di una attenta valutazione medico legale, è certamente il vissuto del malato.

Della triade sintomatologica, la vertigine è certamente quella che rappresenta l'esperienza più traumatica per i pazienti e, come ogni malattia che toglie il controllo del proprio corpo, la MdM crea uno stato di tensione che nei momenti di crisi diventa angoscia e dopo depressione.

Uno studio della Università di San Diego, presentato alla società americana di Audiologia nel maggio del 2000, ha voluto soffermare l'attenzione sull'impatto della MdM nella sfera psichica e mentale del soggetto affetto dalla malattia. Tale studio ha affermato come tale patologia abbia una seria influenza sullo stato psico-sociale sia del malato che della propria famiglia, e come in conseguenza della patologia il soggetto sviluppi con alta percentuale una sindrome depressiva, con una riduzione della qualità della vita nel 43,9% dei casi dallo status di benessere ottimale, con implicazioni nella mobilità, nell'attività psichica, sociale e nei processi ideativi.

La MdM è allora di fatto una malattia invalidante, poiché caratterizzata dall'insieme di sintomi che, già da soli, hanno carattere invalidante (ipoacusia, acufeni, instabilità) e che, in associazione sindromica, aumentano esponenzialmente la loro incidenza nello svolgimento delle attività quotidiane del vivere comuni a tutti.

L'ipoacusia più sopra descritta, *in primis* è certamente un fattore invalidante. Non riconoscere un rumore non solo crea disagio al soggetto, ma anche tensione o allarme per timore di un pericolo che può essere vero o presunto; ancor peggio, poi, è non riconoscere la fonte di origine del suono. Ciò ovviamente ha evidenti influenze anche nel (re)inserimento lavorativo di un soggetto menierico, con ulteriori profonde conseguenze socio-familiari ed economiche, cui per dovere di brevità non ci soffermiamo.

Altro problema rilevante è quello della **protesizzazione**, indispensabile e consigliata ai soggetti con sindrome bilaterale, ma a volte indispensabile anche ai monolaterali se il controlaterale presenta un'altra patologia o l'attività lavorativa del malato lo richieda. Ma è estremamente difficile dare una protesi ad un menierico, poiché le continue fluttuazioni dell'udito e la presenza del fenomeno del *recruitment* non rendono semplice l'applicazione del sussidio protesico uditivo che deve essere continuamente adattato alle precise caratteristiche dell'udito.

Malattia di Menière e tutela dell'invalidità civile

Secondo la definizione di legge della invalidità civile che si fonda sulla definizione datane dal Gerin, in termini di unità della "validità" dell'uomo, la legge tutela i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore

ad un terzo (percentuale di invalidità superiore al 33%, dunque), oppure, se minori di anni 18 o maggiori di anni 65, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età. Com'è noto, l'attuale riferimento legislativo è rappresentato dal Decreto del Ministero della Sanità del 5 febbraio 1992 "Approvazione delle nuove tabelle indicative delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti", pubblicato nel supplemento ordinario 47 della GU del 26 febbraio 1992 ed in vigore dal 12 marzo 1992.

La tabella è articolata in cinque parti e si basa sulla classificazione internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, secondo cui la "menomazione" rappresenta una perdita o anomalia di una funzione o di un apparato dell'organismo umano; la *disabilità* è la riduzione di una competenza, o l'assenza della possibilità di esecuzione di una attività secondo la norma e l'*handicap* la condizione di svantaggio sociale che la menomazione e/o la disabilità determinano nel soggetto che ne sia affetto.

Di fatto, nelle tabelle di riferimento del suddetto decreto ministeriale non è presente la voce "Malattia di Menière", ed è quindi logico che una sua corretta valutazione possa avvenire dalla complessiva ponderazione dei singoli danni permanenti secondari alle menomazioni che la malattia porta con sé (ai sensi dell'art. 1, comma 3, e dell'art. 2, comma 2, del D.L. 23/11/88 n.509).

Ciò implica che si dovranno valutare la menomazione a carico dell'apparato vestibolare per ciò che concerne l'equilibrio e la menomazione a carico della funzione uditiva, oltre ad ogni altra menomazione "accessoria" che eventualmente insista, in modo da ottenere una valutazione globale.

- **Sotto l'apparato vestibolare** (pagina 99 del supplemento 47 G.U. 26/2/82) troviamo la voce: "*vertigini in grandi crisi parossistiche*", codice 4107, con una percentuale prevista da un minimo del 31% ad un massimo del 40%. Nella seconda parte della tabella ("Indicazioni per la valutazione dei deficit funzionali"), sempre sotto l'apparato vestibolare, troviamo: "... *Le grandi crisi, parossistiche vertiginose [...]. Frequente l'associazione con ipoacusie di tipo misto e neurosensoriali. In questo quadro rientrano anche la sindrome e le Malattie di Menière*" (pagina 30 supplemento G.U. cit.).
- **La valutazione dell'invalidità determinata dalle crisi vertiginose parossistiche nella MdM è perciò pari a una percentuale oscillante tra il 31% e il 40%**. Una determinazione più precisa si otterrà dal referto dello specialista otorino, meglio se otoneurologo, che perciò deve essere il più dettagliato e preciso possibile specificando, nella documentazione sanitaria prodotta che il paziente dovrà consegnare alla Commissione accertativa, la frequenza, l'intensità e la durata delle crisi pregresse, nonché la loro imprevedibilità e imponderabilità (cioè l'impossibilità di prevedere quando si ripeteranno e con quale intensità). Chiaramente, nella forbice valutativa tutte queste variabili più o meno presenti in condizioni di gravità, possono spingere il medico accertatore ad una percentualizzazione verso la fascia più alta piuttosto che nella quota inferiore.

- **Relativamente alla menomazione dell'apparato uditivo nella MdM**, la seconda parte della tabella specifica: "... Il punteggio relativo ad ipoacusia ad andamento fluttuante è fortemente discontinuo nel tempo (... *Malattia di Menière ecc.*) deve scaturire da un periodo di osservazione di almeno 1 anno mediante l'esecuzione di almeno 3 esami otofunzionali, effettuati ogni 3-4 mesi. Il punteggio deriverà dalla media della perdita fra i tre esami. Inoltre è raccomandata la revisione ogni tre anni. ..." (pagina 25 supplemento G.U. cit.).
- **Nella terza parte della tabella, sotto apparato uditivo**, troviamo la voce: "Perdite uditive mono e bilaterali pari o inferiori a 275 dB", codice 4005 (pagina 96 supplemento G.U. cit.), punteggio da 0 a 59% come da tabelle allegate a pagina 98 del citato supplemento della Gazzetta Ufficiale; tale punteggio viene calcolato con la somma aritmetica delle perdite uditive espresse in decibel (dB) alle frequenze di 500, 1000 e 2000 Hz in ascisse per l'orecchio peggiore e in ordinata per l'orecchio migliore.

Pur se complessa, tale valutazione risulta in genere la più oggettiva per quanto concerne i sintomi della MdM.

- **Per quanto concerne infine gli acufeni**, la percentuale per "acufeni permanenti o sub continui di forte intensità e insorti da più di tre anni", codice 4001, risulta pari al 2% fisso, nonostante questa sia, a nostro avviso, la percentuale più "scorretta" tra quelle considerate per la patologia, proprio in virtù di quella notevole alterazione della qualità della vita che gli acufeni comportano nel malato menierico

La normativa dell'invalidità civile risulta estremamente chiara nella definizione della valutazione globale: essa infatti afferma alla pagina 12 del supplemento G.U. che "... Nel caso di infermità plurime, i criteri per giungere alla valutazione finale sono i seguenti: sono calcolate dapprima le percentuali relative alle singole infermità ... Di seguito, occorre tenere presente che le invalidità dovute a menomazioni multiple per infermità tabellate e/o non tabellate possono risultare da un **concorso** funzionale di menomazioni ovvero da una semplice loro **coesistenza**. Sono funzionalmente in concorso tra loro, le menomazioni che interessano lo stesso organo o lo stesso apparato. ... Sono in coesistenza le menomazioni che interessano organi ed apparati funzionalmente distinti tra loro. In questi casi dopo aver effettuato le valutazioni percentuali di ciascuna menomazione si esegue un calcolo riduzionistico mediante formule espresse in decimali: $IT = IP1 + IP2 - (IP1 \times IP2)$ " dove IP1 è la percentuale invalidante della prima condizione invalidante e così via con le altre.

In virtù di quanto sopra evidenziato, sembra si possa affermare che ipoacusia e vertigini siano minorazioni da intendersi concorrenti, in quanto correlabili allo stesso "apparato", quello uditivo.

Dal punto di vista funzionale (ma anche evolutivo e scientifico) in realtà si potrebbe anche ritenere che la minorazione uditiva **coesista** con la disfunzione dell'apparato vestibolare. L'organo è lo stesso, l'orecchio interno ma le funzioni sono completamente diverse.

Non può tuttavia sottacersi che nel caso le due menomazioni (vertigine ed ipoacusia) venissero considerate coesistenti, si dovrebbe applicare la formula del calcolo riduzionistico sopra riportata. Pertanto questa ultima soluzione è certamente meno vantaggiosa per l'assicurato.

VALUTAZIONE. Pertanto, considerando una forma di MdM al secondo-terzo stadio (raramente giunge richiesta di invalidità al primo stadio ed in ogni caso la non stabilizzazione dei sintomi renderebbe ogni valutazione estremamente complicata), osserveremo una *perdita uditiva* di 65 dB alle frequenze di 500, 1000 e 2000 Hz che è valutata 9% se monolaterale e 36% se bilaterale. Aggiungiamo gli *acufeni* 2% e le *vertigini* 31-40%. A tali valori va aggiunto il 5% determinato dalla *refluenza sulla capacità lavorativa specifica* e la *depressione endoreattiva media* (25%).

1 a) Se il medico legale vorrà considerare la triade sintomatologica quale complesso di **menomazioni concorrenti** in presenza di una *Ipoacusia monolaterale*: $9 + 2 + 35$ (non somma aritmetica, ma valutazione complessiva), onde una valutazione di circa il 45%.

Calcolando inoltre (come coesistente) la *depressione endoreattiva media*, dovremo prima applicare la formula del calcolo riduzionistico e successivamente aggiungere il 5% determinato dalla *refluenza sulla capacità lavorativa specifica*: **Valutazione complessiva = 63% (senza la capacità lavorativa 58%)**.

1 b) In presenza di una *sintomatologia bilaterale* valutata quale conseguenza di **menomazioni concorrenti bilaterali**: $36 + 2 + 35$: **Valutazione complessiva = 70%**. Sommando l'eventuale *stato depressivo* e *refluenza sulla capacità di lavoro*: **82%**.

2 a) Se il medico legale valuterà la *sintomatologia monolaterale* quale conseguenza di **patologia coesistente monolaterale**: Ipoacusia e Acufeni NON potranno essere considerati in quanto valutati in tabella come inferiori al 10%. Si potrà considerare solo la *Sintomatologia vertiginosa*, quindi: **35%**. Sommando eventuale *depressione* e *refluenza sulla capacità di lavoro*: **54%**.

2 b) Se dovremo valutare le *menomazioni coesistenti presenti bilateralmente* gli Acufeni NON verranno valutati. Alla valutazione della *Ipoacusia* (questa volta valutabile in quanto bilaterale) e delle *Vertigini* andrà applicata la formula del calcolo riduzionistico. Pertanto *Ipoacusia* e *Vertigini* verranno valutate **59%**. Sommando eventuale *depressione* e *refluenza sulla capacità di lavoro*: **74%**

La conoscenza della patologia otoneurologica sembra avvalorare la tesi per la quale Ipoacusia e Vertigini vadano considerate *coesistenti*, in quanto solo apparentemente riguardano uno stesso organo. L'ipoacusia è determinata da una patologia del labirinto anteriore cocleare e la vertigine di quello posteriore o vestibolare. Trattasi di due strutture, tra loro "comunicanti" ma che svolgono finalità diverse dal punto di vista sensoriale: udito e percezione del corpo rispetto allo spazio. L'informazione di queste due forme di sensibilità verrà trasmessa a centri corticali differenti e da vie nervose specifiche: non svolgono pertanto la stessa funzione.

Ancor più complesso valutare gli Acufeni. Questi creano notevole disagio nel paziente ed alterano il suo equilibrio psichico. La loro valutazione medico legale è resa complessa dal fatto che non sono obiettivabili, anche se è possibile affermare che essi sono certamente presenti se il paziente è affetto da MdM. Acufeni coesistenti o concorrenti? A nostro avviso *coesistenti*, in quanto vero è che a “suonare” sembra essere l'orecchio, ma oggi sappiamo che la patologia non ha origine periferica ma centrale, probabilmente a livello di amigdala e comunque con il coinvolgimento delle strutture limbiche. Il fenomeno degli acufeni è in tutto assimilabile a quello dell'arto fantasma: una ricostruzione corticale di quello che non c'è. Sappiamo che in pazienti amputati in un arto spesso compare un fastidioso prurito nell'arto asportato. Valutiamo il prurito (ovvio che il prurito non ha una valutazione, stiamo esprimendo un concetto) *concorrente* con l'amputazione dell'arto che non c'è?

Riepilogando, nella MdM se le due infermità - Vertigini ed Acufeni - dovessero essere considerate *concorrenti*, si dovrà effettuare una valutazione globale delle menomazioni, ivi inclusi gli acufeni che, qualora considerati *coesistenti* non verrebbero riportati nella percentuale finale in quanto valutati inferiori al 10%. Viceversa, se si ammette l'ipotesi meno scientifica dell'acufene come *concorrente* la valutazione sarebbe più favorevole.

Va detto che la persona con MdM talvolta preferisce evitare di inoltrare la richiesta per il riconoscimento dell'invalidità civile, per la paura che i dati sulla sintomatologia vertiginosa possano essere contestualmente trasmessi agli uffici della Motorizzazione Civile con il rischio di revoca della patente di guida.

Malattia di Menière e legge 104/92

Certamente importante è infine considerare la MdM nell'ambito della nota legge n. 104 del 5 febbraio 1992 (“*Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate*”), pubblicata in G.U. n. 39 supplemento ordinario del 17 febbraio 1992. Scopo della legge è quello di garantire “...il pieno rispetto della dignità umana e i diritti di libertà e di autonomia della persona handicappata...”, promuoverne “...la piena integrazione nella famiglia, nella scuola, nel lavoro e nella società...”, prevenire e rimuovere “...le condizioni invalidanti che impediscono lo sviluppo della persona umana, il raggiungimento della massima autonomia possibile e la partecipazione della persona handicappata alla vita della collettività, nonché la realizzazione dei diritti civili, politici e patrimoniali...”, ed ancora perseguire “...il recupero funzionale e sociale della persona affetta da minorazioni fisiche, psichiche e sensoriali...” e assicurare “...i servizi e le prestazioni per la prevenzione, la cura e la riabilitazione delle minorazioni, nonché la tutela giuridica ed economica della persona handicappata...”

All'articolo 9, peraltro, la legge specifica la sussistenza del servizio di aiuto personale destinato ai “...cittadini in temporanea o permanente grave limitazione dell'autonomia personale non superabile attraverso la fornitura di sussidi tecnici, informatici, protesi o altre forme di sostegno rivolte a facilitare l'autosufficienza e le possibilità di integrazione dei cittadini stessi...”.

Non è fuori luogo allora considerare che nel caso di soggetti affetti da MdM possa riconoscersi la tutela garantita dalle legge 104 e con essa la possibilità di disporre di tempi più adeguati al proprio percorso di vita e di cura, ma anche alle particolari condizioni di rapporto con il mondo lavorativo e di vita, per garantire quell'integrazione lavorativa e sociale che è lo scopo fondamentale della normativa in esame.

Malattia di Menière e assicurazioni sociali

In ambito previdenziale, la MdM può certamente essere considerata al fine di garantire la finalità sociale della tutela del cittadino che l'INPS si propone. Riferendoci alla legge 222/1984, infatti, è evidente come la complessa clinica della MdM comporti una “*infermità o difetto fisico o mentale*” in grado di ridurre “*in modo permanente a meno di un terzo*” la capacità di lavoro dell'assicurato che, quindi, ha tutte le caratteristiche per definirsi invalido.

Al di là della specifica “a meno di un terzo”, il problema fondamentale riguarda il fatto che in ambito previdenziale la valutazione va fatta caso per caso, guardando non già la percentuale di danno della malattia patita dal soggetto, quanto proprio la sua capacità di lavoro. Questa, infatti, può essere definita come l'idoneità ad utilizzare con profitto le energie lavorative indipendentemente dall'influenza di fattori economico-sociali ed ambientali; il riferimento alle occupazioni confacenti alle proprie attitudini, invero, concerne le disposizioni individuali psico-somatiche spontanee, innate ovvero acquisite nel corso degli anni, che rendono ogni soggetto idoneo a svolgere una prestazione lavorativa (o un gruppo di prestazioni) piuttosto che un'altra. Le occupazioni confacenti, allora, sono quelle che quell'assicurato ha esercitato, in maniera continuativa, durante la propria vita lavorativa e professionale. Pertanto, nell'ambito della MdM, la stessa sintomatologia, in rapporto alla specifica attività lavorativa del soggetto, può giocare un ruolo fondamentale nella concessione o meno delle prestazioni economiche (nello specifico, l'assegno di invalidità e, forse solo in casi estremi, della pensione di inabilità, condizione questa che richiede “*l'assoluta incapacità a disimpegnare qualsivoglia attività produttiva, anche non confacente o usurante*”): non si vede, infatti, come la triade sintomatologica della MdM non possa influire negativamente nello svolgimento di attività lavorative specifiche (pensiamo, ad esempio, all'antennista o, ancor peggio, all'autotrasportatore) ma anche generiche (impiegato del *call center* che, benché operi seduto, risulta certamente infastidito dai continui acufeni).

L'ambito assicurativo INAIL, allora, verrebbe ad essere interessato in misura secondaria, non già per ciò che concerne gli infortuni sul lavoro (manca qui a nostro avviso sia l'accidentalità imprevedibile, sia la causalità violenta, per ciò che concerne gli elementi costitutivi dell'infortunio sul lavoro) o le malattie professionali (ove si richiede un notevole rigorismo valutativo nell'analisi del nesso di causalità), ma essenzialmente per tutto ciò che riguarda la prosecuzione dell'attività professionale in caso di preesistente sindrome e l'ambito della valutazione idoneativa da parte del medico competente. Si rende infatti evidente come l'ambito dell'idoneità lavorativa non sia

secondario, parlando della MdM, poiché di fatto è necessario che il soggetto menierico che intraprenda o continui un'attività lavorativa si trovi nelle condizioni di non costituire un problema, o peggio un pericolo, per sé e gli altri.

Un quesito, però, sorge spontaneo: la persona con MdM deve essere considerata un soggetto a rischio professionale?

Vero è che l'insorgenza della vertigine nell'espletamento di specifici lavori può comportare un incremento del rischio di infortuni, ma la caduta dall'alto, ad esempio, non può essere evitata semplicemente adottando le obbligatorie misure di sicurezza sui luoghi di lavoro?

In definitiva l'obbligo del medico di refertare quanto osservato non può rappresentare un alibi per il datore di lavoro, pubblico o privato, che invece deve garantire la sicurezza del posto di lavoro sia al paziente con MdM sia a quanti di vertigini non soffrono abitualmente.

Malattia di Menière, assicurazioni private e responsabilità civile

Una valutazione dell'invalidità permanente legata alla MdM nel campo dell'assicurazione privata sembra francamente improponibile; la patologia, infatti, per via della sua etiologia rientrerebbe a stretto rigore all'interno dei motivi di esclusione in quanto preesistente alla data di stipulazione della polizza e, comunque, nella maggior parte dei casi, a scanso di equivoci, le compagnie fanno rientrare la MdM tra le "malattie gravi o significative", degli organi di senso, di cui l'assicurato non deve soffrire né all'atto della stipula, né precedentemente ad esso, al fine di validare la polizza stessa. Mentre poi in tale ambito si richiede una causalità diretta ed esclusiva, altrettanto non può dirsi per quanto concerne il danno biologico correlato alla Responsabilità Civile auto. Tuttavia, è bene premettere alcune considerazioni prima di "tentare" una possibile valutazione percentuale specifica.

Le vertigini "post-traumatiche" rappresentano nel novero dell'infortunistica stradale una delle principali cause per richieste di risarcimento. Tuttavia, la complessa organizzazione anatomopatologica, la frequente mancanza di correlazione fra danni anatomici e clinici, l'esistenza di numerosi criteri valutativi, la differente valutazione dell'obiettività e dei riscontri strumentali costituiscono solo alcuni degli elementi che giustificano la notevole difficoltà della valutazione medico legale di questo sintomo, ancor più se considerato all'interno della MdM, problema questo ancora a nostro avviso ben lungi dall'essere codificato e risolto in maniera univoca. Alla luce di queste premesse, sarà pertanto il danno, allo stato o stabilizzato, all'apparato dell'equilibrio originato da disfunzioni delle strutture vestibolari, propriocettive, visive, neurologiche, psichiche, in cui si possa riconoscere dal punto di vista medico legale un'etiologia ascrivibile ad un evento traumatico. Peraltro i disturbi riferiti dal soggetto non sono mai espressione dei "reperti clinici", in quanto la "percezione" del sintomo varia in rapporto a caratteristiche individuali, che comprendono fattori fisici (età, integrità o meno dei sistemi visivo, vestibolare e propriocettivo), psichici (ansia), costituzionali (variabilità inter-individuale). Il danno vestibolare, a diffe-

renza di quello cocleare, non è ancora codificato in maniera unanimemente condivisa. Questo comporta delle significative variazioni in termini di diagnosi, di iter clinico-strumentale, di valutazione medico legale. Oggi il bilancio strumentale si avvale di tecniche molto affidabili, grazie anche all'apporto di software, che garantiscono analisi quali-quantitative ad alta definizione per la standardizzazione, che insieme all'esame obiettivo standard può aiutare l'otoneurologo ad esprimere un giudizio diagnostico accurato.

Senza volersi dilungare eccessivamente nel merito, ricordiamo come il punto cardine della valutazione medico legale in responsabilità civile sia il rapporto di causalità, ovvero il nesso che corre tra due fenomeni che assumono l'uno la qualità di causa e l'altro quella di effetto: perché allora venga dimostrato un "nesso di causalità" occorre che siano soddisfatti tutti i criteri di probabilità scientifica, di esclusione di altre cause, di efficienza lesiva, di sufficienza, di cronologia, di continuità fenomenica, tra l'evento e la sua conseguenza sul soggetto che viene leso.

Se ciò appare complesso già per la semplice sindrome vertiginosa post-traumatica, che nella pratica viene comunque riconosciuta dal medico fiduciario della compagnia assicurativa *pro bono pacis* (considerato anche che questa, di per sé, prevede una minima valutazione percentuale, intorno al 2%), estremamente complessa appare invero innanzitutto riconoscere un valido nesso di causalità tra un trauma e l'insorgenza tout court, o la slatentizzazione, di una MdM e, non ultimo, una sua corretta percentualizzazione medico legale.

Per il giudizio medico legale è fondamentale, infatti, la ricostruzione più accurata possibile dello stato anteriore del leso, ovvero quel complesso di condizioni cliniche individuali, generali o locali, congenite o acquisite, anatomiche, fisiopatologiche o patologiche, preesistenti all'azione del trauma o dell'antecedente di rilevanza giuridica. È logico come in quest'ambito non sia possibile dare giudizi universali ma, ancora una volta, solo una valutazione caso per caso potrà portare ad una corretta epicrisi medico legale, tramite l'esame della letteratura, dalle modalità dello specifico trauma, dal tempo intercorso tra quest'ultimo e l'insorgenza della sintomatologia, dallo stato anteriore del leso.

Va da sé che il medico legale che si trovi a dover decidere riguardo ad un caso di MdM post-traumatica non potrà non indagare accuratamente sullo stato anteriore del soggetto, sulla sua precedente storia clinica, per poter comprendere se effettivamente si tratti di una malattia scaturita improvvisamente a seguito del trauma ovvero se sia stata solo slatentizzata dallo stesso. In questo caso, ovviamente, un conto è basarsi su un oggettivo peggioramento clinico e strumentale di determinati segni e sintomi (un evidente e documentato peggioramento delle prove vestibolari, un notevole scadimento dell'acuità uditiva), con la conseguente necessità di capire se sia stato realmente il trauma a determinare l'aggravamento e non, ad esempio, l'evoluzione clinica della malattia; un conto ben diverso è basarsi su semplici riferite circostanze da parte del malato, senza una prova cartacea che avvalori la sua tesi.

È possibile riportare alcune possibili "giustificazioni" fisiopatologiche alla possibile correlazione tra trauma cranico e MdM. Innanzitutto, va detto che la letteratura non si è espressa in maniera definitiva circa una reale connessione tra MdM e traumi, e ciò

per la carenza di una chiara definizione della malattia e per l'intrinseca difficoltà nella quantificazione del trauma cranico. Sembra comunque essere ragionevole il fatto che la MdM, che alla fine può essere scatenata dallo squilibrio di un largo numero di potenziali meccanismi patogeni, possa essere causata anche da un trauma cranico. Tutti i casi studiati di MdM post-traumatica sono attribuiti a cambiamenti idrodinamici dovuti alla cicatrizzazione seguente al sanguinamento dell'orecchio interno. Sono riportati anche casi di MdM dopo fratture dell'osso temporale, così come anche dopo semplice trauma accelerativo-decelerativo.

Abbiamo tuttavia più sopra riportato alcune possibili "giustificazioni" fisiopatologiche alla possibile correlazione tra trauma cranico e MdM.

La sindrome di E.V.A. (sindrome dell'acquedotto vestibolare largo con canale e sacco endolinfatico largo, detta anche LEDS, *Large Vestibular Aqueduct with large endolymphatic duct and sac syndrome*) è una malformazione congenita, spesso responsabile di ipoacusia neurosensoriale mono/bilaterale, ad evoluzione progressiva, talvolta fluttuante o con insorgenza improvvisa, secondaria a trauma cranico anche minore o ad attività che comportano variazione pressoria del liquido cerebrospinale. Tale sindrome porta a perché il canale slargato sembra determinare un reflusso (per aumenti di pressione e traumi anche minimi) del contenuto iperosmolare sacculare verso il neuroepitelio cocleare con suo danneggiamento e s ipoacusia che non è quindi presente alla nascita. **Sono state riscontrate associazioni tra EVA e MdM**, con un acquedotto vestibolare che presentava in entrambi i casi un diametro superiore a 1,5 mm tra il braccio comune e l'apertura esterna.

Sembra esserci una correlazione anche con le **otiti medie dell'età infantile (anche le labirintiti virali)** che possono influenzare negativamente lo sviluppo della mastoide, contribuendo ad alterazioni delle dimensioni del Triangolo di Trautmann e delle cellule intersinusodurali mastoidee e in particolare quella di Citelli. Queste sarebbero in grado di produrre disturbi di sviluppo e quindi di funzionalità del dotto e del sacco endolinfatico (ipocellularità) e del loro supporto ematico. In alternativa, le alterazioni dello sviluppo della regione del sacco e del dotto endolinfatico potrebbero essere congenite e le infezioni favorire la loro importanza nella produzione dell'idrope e dunque nel manifestarsi clinicamente della MdM.

Ciò significa, in ultimo, che al di là della semplice relazione evento traumatico-MdM, il medico legale che si trovi a dover operare una corretta valutazione deve anche considerare la possibile esistenza di fattori favorevoli che possono, in qualche modo, rendere più plausibile l'insorgenza della malattia a seguito di un trauma cranio-encefalico.

Se è dunque complesso per un medico legale stabilire innanzitutto se può esistere una relazione causale tra un trauma ed il determinismo/aggravamento di una sindrome di Menière, riteniamo lo sia ancor di più per ciò che concerne una possibile valutazione della menomazione dell'integrità psicofisica patita dal soggetto a seguito dell'evento illecito. Prendendo singolarmente le componenti della triade principale della MdM, infatti, l'unica valutazione "oggettiva" ed effettivamente proporzionata alla gravità del sintomo appare il riferimento tabellare al *deficit uditivo, mono- o bilate-*

rale (rispettivamente percentualizzati con il 10% ed il 50%, se completi), menomazione questa che prevede anche specifici calcoli matematici con riferimento alla perdita uditiva in dB a diverse frequenze, qualora il deficit sia solo parziale e come tale proporzionalmente riferito alle percentuali di cui sopra. Tale percentuale, ovviamente, andrà anche proporzionalmente diminuita a seconda dell'eventuale "sordità" preesistente al trauma.

Allo stesso modo, per ciò che riguarda l'apparato vestibolare, tra le voci tabellari che a nostro avviso potrebbero essere prese in considerazione, la *"alterazione di preesistente stato di compenso dell'apparato dell'equilibrio a cagione di valida distorsione cervicale"*, sembra, per analogia, il riferimento tabellare più appropriato nel caso di una slatentizzazione della MdM a seguito di un trauma cranico importante. La forbice valutativa è, in questo caso, oscillante tra l'1% ed il 4%. Si lascia pertanto ampio margine interpretativo oltre che esplicativo al medico legale che deve motivare nelle sue considerazioni epicritiche un punteggio piuttosto che un altro in base ai sintomi del soggetto.

Ciò che, invero, rende più complessa la valutazione corretta della malattia riguarda gli *acufeni*. Non v'è una specifica voce tabellare di riferimento né tra le voci vestibolari né tra quelle uditive, con l'unico parziale "aiuto" dato al medico legale nell'affermazione che, oltre il deficit uditivo, *"a parte andranno valutati eventuali ulteriori componenti del danno all'apparato uditivo quali acufeni, otorree croniche, ecc."*. Più sopra abbiamo visto come in ambito IC, acufeni permanenti o sub-continui di forte intensità e insorti da più di tre anni prevedono una percentuale valutativa stabilita del 2%; pur non essendo una consuetudine tecnicamente corretta, considerata la notevole differenza che intercorre tra l'ambito IC e quello RCA, si potrebbe traslare una percentuale aggiuntiva in quest'ultimo campo pari all'1-2% per ricomprendere anche questo fastidiosissimo sintomo manifestato dal paziente, magari considerando la parte più bassa della valutazione nei casi di peggioramento o aggravamento di un sintomo già presente in precedenza. Si giungerebbe così ad una valutazione medico legale per la quale non è possibile dare dei riferimenti obbligati, ma che necessariamente deve tener conto, come si è già abbondantemente affermato, del singolo caso in esame.

Per dovere di brevità, inoltre, non sono stati volutamente trattati tanti altri aspetti che chiunque, tranne un malato di Menière, definirebbe secondari, come ad esempio la sua correlazione con l'esercizio di pratiche subacquee o, ancor peggio, il controverso campo dell'idoneità alla guida. La pratica sportiva subacquea in particolare rappresenta un aspetto delicato per la patologia in questione, dal momento che gli sbalzi pressori riprodotti a livello di orecchio interno possono comportare turbe molto gravi.

Conclusioni

Gli specialisti non hanno ancora completamente rimosso i numerosi dubbi che la Malattia di Menière presenta relativamente alla eziologia, patogenesi, terapia. Da oggi dovremo aggiungere anche le perplessità sulla sua valutazione medico legale.

Risulta sempre più auspicabile la continua e proficua collaborazione tra otoneurologo e medico legale, tra mondo accademico ed organi istituzionali periferici, avendo forse il coraggio di abbandonare preconcezioni mediche e medico legali che poco si addicono ad una patologia che riconosciamo essere "capricciosa", ma che dobbiamo anche conoscere nella sua gravità. E questo ci fa ritenere che, allorché si devono studiare le implicazioni sociali

della MdM, il team di esperti della patologia dovrebbe essere allargato agli stessi pazienti.

Non può passare inosservata la necessità di approfondire le conoscenze non solo scientifiche ma anche e soprattutto pratiche su una patologia che si appresta a compiere i suoi primi 150 anni, e che tuttavia è poco nota in ambito medico e, cosa peggiore, ancor meno considerata.

Bibliografia

- Adams J. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol* 2002;23:316-22.
- Albera R, Bonziglia S, Giordano C, Cavalot A. Balance disorders: a proposal of a new diagnostic methodology from the medico-legal standpoint. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002;22:57-65.
- Anderson JP, Harris JP. Impact of Meniere's disease on quality of life. *Otol Neurotol* 2001;22:888-94.
- Andersson G, Haegnebo C, Yardley L. Stress and symptoms of Meniere's disease: a time-series analysis. *J Psychosomat Res* 1997;43:595-603.
- Arnold W, Niedermeyer HP. Herpes simplex virus antibodies in the perilymph of patients with Meniere's disease. *Arch Otol HNS* 1997;123:53-6.
- Beatrice F: Audiometria in medicina del lavoro e medicina legale. Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I., Top Graf, Galatina (LE), 2002.
- Bergomi A. Malattia di Menière e sindromi menieriformi, V Giornata di ORL. Simposi Formenti, 1985.
- Brenner M, Hoistad D, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in Meniere's disease. *Archives of Oto HNS* 2004;130:226-8.
- Brunner G. On vertigo occurring in affections of the ear (auditory vertigo). *Arch Ophthalmol Otol* 1871;2:293-341.
- Cazzato G: Aspetti Medico Legali in ORL. Quaderni Monografici di aggiornamento A.O.O.I., Top Graf, Galatina (Le) 2004.
- Cesarano A, Alpini D. Disturbi dell'equilibrio: aspetti medico legali. Atti III Meeting, dicembre 1991, Milano.
- Cha YH, Cane MJ, Baloh RW. Familial clustering of migraine, episodic vertigo and Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2008;29:93-6.
- Cohen H, Ewel LR, Jenkins HA et al. Disability in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:29-33.
- Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease. *Otolaryngology HNS* 1996;114: 360-5.
- Dibiase P, Arriaga MA. Post-traumatic hydrops. Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:1117-22.
- Galli A, Almadori G, Ottaviani F, Scarano E, Maurizi M. Sulla etiopatogenesi della Malattia di Menière. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 15/4, Piccin, Padova 1995.
- Gant ND, Kampfe CM. Psychosocial challenges faced by people with Meniere's disease. *J Appl Rehab Counseling* 1997;28:40-9.
- Gordon AG. "Hyperacusis" and origins of lowered sound tolerance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:117-8.
- Green K, Saeed S. Accurate diagnosis of Menière's disease. *Practitioner* 2002;246:29-32.
- Guidetti G. Diagnosi e terapia dei disturbi dell'equilibrio. Marrapese editore, Roma 1997.
- Honrubia V. Pathophysiology of Meniere's disease. *Meniere's Disease* (Harris JP ed). Kugler Publications, The Hague, The Netherlands 1999;231-60.
- Knapp H. A clinical analysis of inflammatory affections of the inner ear. *Arch Ophthalmol Otol* 1871;2:204-83.
- Martines F, Pangaro A, Martines E. Malattia di Menière e conflitto neurovascolare: caso clinico. *Otorinolaringoiatria* 2009;59:65-70.
- Merluzzi F, Micheloni GP. Idoneità lavorativa e apparato otovestibolare. I disturbi dell'equilibrio. Springer-Verlag Italia, 1993;31-8.
- Rauch SD, Merchant SN, Thediner BA. Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops: double blind temporal bone study. *Ann ORL* 1989;98:873-83.
- Romano C, De Luca G, Castellino P. Il giudizio di idoneità per il lavoro in altezza. I disturbi dell'equilibrio, Springer-Verlag Italia, 1993;39-49.
- Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, et al. Illness behaviour, personality traits, anxiety and depression in patients with Meniere's disease. *J Otolaryngol* 1996;25:329-33.
- Spiegel JH, Lalwani AK. Large vestibular aqueduct syndrome and endolymphatic hydrops: two presentations of a common primary inner-ear dysfunction? *J Laryngol Otol* 2009;123:819-21.
- Thorp MA, James AL. Prosper Ménière. *Lancet* 2005;366:2137-9.
- Vrabec JT. Herpes simplex virus and Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2003;113:1431-8.
- Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113:815-20.

Corrispondenza:

Dott. Aldo Messina, Ambulatorio di Otoneurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo - Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo
email: aldo_odecon@libero.it

REPORT DALLA BIBLIOGRAFIA PIÙ RECENTE

Focus on

IL GLICOCALICE ENDOTELIALE NEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI SU BASE VASCOLARE

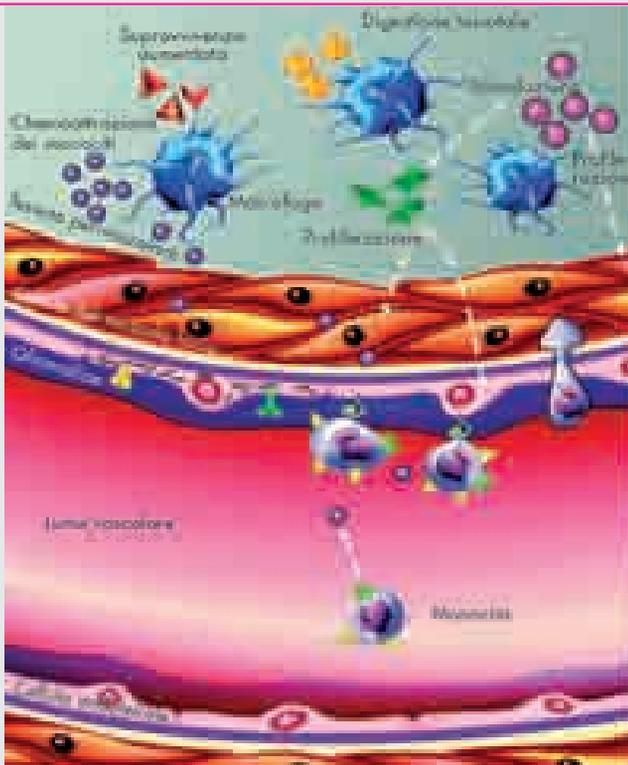
- Endotelio patologico e medicina cardiovascolare: progressi della ricerca
- Un target importante per la terapia causale della labirintopatia vascolare

E ndotelio patologico e medicina cardiovascolare: progressi della ricerca

Cardiopatia ischemica, patologia cerebrovascolare, patologia vascolare periferica costituiscono nel mondo occidentale la più comune causa di morbidità e mortalità, di cui l'aterotrombosi rappresenta l'aspetto peculiare nella loro fisiopatologia. L'identificazione dei fattori di rischio ed un adeguato approccio terapeutico giocano un ruolo fondamentale nel rallentamento della progressione della malattia aterosclerotica, migliorando conseguentemente in modo significativo la prognosi dei pazienti.

Gli studi selezionati in questo focus hanno come obiettivo la valutazione del glicocalice dell'endotelio vascolare come potenziale target terapeutico di prima linea, per la medicina cardiovascolare, allo scopo di contrastare un importante fattore di avvio del processo di malattia aterosclerotica.

GLICOCALICE STRUTTURA FUNZIONALE DELL'ENDOTELIO



Il glicocalice di GAGs, nel lume endoteliale, è una rete organizzata a carica negativa che assicura:

- La permeabilità selettiva.
- La barriera antitrombotica contro l'adesione di leucociti e piastrine (microtrombi).
- La funzione di signaling dei segnalipressori/chimici/enzimatici che modula la risposta vascolare.

Legenda:

- Glicocalice
- Endotelio
- Muscolo liscio
- (HSP) (proteine di shock termico)
- (ICAM-1) (proteina di adesione molecolare 1)
- (PECAM-1) (proteina di adesione molecolare 1)
- (VCAM-1) (proteina di adesione molecolare 1)
- (E-selectin) (proteina di adesione molecolare 1)
- (P-selectin) (proteina di adesione molecolare 1)
- (L-selectin) (proteina di adesione molecolare 1)
- (ICAM-2) (proteina di adesione molecolare 2)
- (ICAM-3) (proteina di adesione molecolare 3)
- (ICAM-4) (proteina di adesione molecolare 4)
- (ICAM-5) (proteina di adesione molecolare 5)
- (ICAM-6) (proteina di adesione molecolare 6)
- (ICAM-7) (proteina di adesione molecolare 7)
- (ICAM-8) (proteina di adesione molecolare 8)
- (ICAM-9) (proteina di adesione molecolare 9)
- (ICAM-10) (proteina di adesione molecolare 10)
- (ICAM-11) (proteina di adesione molecolare 11)
- (ICAM-12) (proteina di adesione molecolare 12)
- (ICAM-13) (proteina di adesione molecolare 13)
- (ICAM-14) (proteina di adesione molecolare 14)
- (ICAM-15) (proteina di adesione molecolare 15)
- (ICAM-16) (proteina di adesione molecolare 16)
- (ICAM-17) (proteina di adesione molecolare 17)
- (ICAM-18) (proteina di adesione molecolare 18)
- (ICAM-19) (proteina di adesione molecolare 19)
- (ICAM-20) (proteina di adesione molecolare 20)
- (ICAM-21) (proteina di adesione molecolare 21)
- (ICAM-22) (proteina di adesione molecolare 22)
- (ICAM-23) (proteina di adesione molecolare 23)
- (ICAM-24) (proteina di adesione molecolare 24)
- (ICAM-25) (proteina di adesione molecolare 25)
- (ICAM-26) (proteina di adesione molecolare 26)
- (ICAM-27) (proteina di adesione molecolare 27)
- (ICAM-28) (proteina di adesione molecolare 28)
- (ICAM-29) (proteina di adesione molecolare 29)
- (ICAM-30) (proteina di adesione molecolare 30)
- (ICAM-31) (proteina di adesione molecolare 31)
- (ICAM-32) (proteina di adesione molecolare 32)
- (ICAM-33) (proteina di adesione molecolare 33)
- (ICAM-34) (proteina di adesione molecolare 34)
- (ICAM-35) (proteina di adesione molecolare 35)
- (ICAM-36) (proteina di adesione molecolare 36)
- (ICAM-37) (proteina di adesione molecolare 37)
- (ICAM-38) (proteina di adesione molecolare 38)
- (ICAM-39) (proteina di adesione molecolare 39)
- (ICAM-40) (proteina di adesione molecolare 40)
- (ICAM-41) (proteina di adesione molecolare 41)
- (ICAM-42) (proteina di adesione molecolare 42)
- (ICAM-43) (proteina di adesione molecolare 43)
- (ICAM-44) (proteina di adesione molecolare 44)
- (ICAM-45) (proteina di adesione molecolare 45)
- (ICAM-46) (proteina di adesione molecolare 46)
- (ICAM-47) (proteina di adesione molecolare 47)
- (ICAM-48) (proteina di adesione molecolare 48)
- (ICAM-49) (proteina di adesione molecolare 49)
- (ICAM-50) (proteina di adesione molecolare 50)
- (ICAM-51) (proteina di adesione molecolare 51)
- (ICAM-52) (proteina di adesione molecolare 52)
- (ICAM-53) (proteina di adesione molecolare 53)
- (ICAM-54) (proteina di adesione molecolare 54)
- (ICAM-55) (proteina di adesione molecolare 55)
- (ICAM-56) (proteina di adesione molecolare 56)
- (ICAM-57) (proteina di adesione molecolare 57)
- (ICAM-58) (proteina di adesione molecolare 58)
- (ICAM-59) (proteina di adesione molecolare 59)
- (ICAM-60) (proteina di adesione molecolare 60)
- (ICAM-61) (proteina di adesione molecolare 61)
- (ICAM-62) (proteina di adesione molecolare 62)
- (ICAM-63) (proteina di adesione molecolare 63)
- (ICAM-64) (proteina di adesione molecolare 64)
- (ICAM-65) (proteina di adesione molecolare 65)
- (ICAM-66) (proteina di adesione molecolare 66)
- (ICAM-67) (proteina di adesione molecolare 67)
- (ICAM-68) (proteina di adesione molecolare 68)
- (ICAM-69) (proteina di adesione molecolare 69)
- (ICAM-70) (proteina di adesione molecolare 70)
- (ICAM-71) (proteina di adesione molecolare 71)
- (ICAM-72) (proteina di adesione molecolare 72)
- (ICAM-73) (proteina di adesione molecolare 73)
- (ICAM-74) (proteina di adesione molecolare 74)
- (ICAM-75) (proteina di adesione molecolare 75)
- (ICAM-76) (proteina di adesione molecolare 76)
- (ICAM-77) (proteina di adesione molecolare 77)
- (ICAM-78) (proteina di adesione molecolare 78)
- (ICAM-79) (proteina di adesione molecolare 79)
- (ICAM-80) (proteina di adesione molecolare 80)
- (ICAM-81) (proteina di adesione molecolare 81)
- (ICAM-82) (proteina di adesione molecolare 82)
- (ICAM-83) (proteina di adesione molecolare 83)
- (ICAM-84) (proteina di adesione molecolare 84)
- (ICAM-85) (proteina di adesione molecolare 85)
- (ICAM-86) (proteina di adesione molecolare 86)
- (ICAM-87) (proteina di adesione molecolare 87)
- (ICAM-88) (proteina di adesione molecolare 88)
- (ICAM-89) (proteina di adesione molecolare 89)
- (ICAM-90) (proteina di adesione molecolare 90)
- (ICAM-91) (proteina di adesione molecolare 91)
- (ICAM-92) (proteina di adesione molecolare 92)
- (ICAM-93) (proteina di adesione molecolare 93)
- (ICAM-94) (proteina di adesione molecolare 94)
- (ICAM-95) (proteina di adesione molecolare 95)
- (ICAM-96) (proteina di adesione molecolare 96)
- (ICAM-97) (proteina di adesione molecolare 97)
- (ICAM-98) (proteina di adesione molecolare 98)
- (ICAM-99) (proteina di adesione molecolare 99)
- (ICAM-100) (proteina di adesione molecolare 100)

RUOLO FIOLOGICO DEL GLICOCALICE DELL'ENDOTELIO VASCOLARE

Il glicocalice rivestimento della membrana citoplasmatica di diverse cellule, il cui spessore può variare fino a 50 nm, è composto da catene polisaccaridiche legate covalentemente alle proteine transmembrana o ai fosfolipidi del foglietto esterno.

Alcune molecole della matrice extracellulare possono contribuire alla formazione di questo rivestimento in cui sono presenti numerosi gruppi con carica negativa come il solfato ed il carbossilico. Il glicocalice è quindi una rete organizzata a carica negativa di glicoproteine, proteoglicani, glicosaminoglicani (GAGs) e proteine plasmatiche associate che ricopre e protegge l'endotelio. In condizioni fisiologiche assicura: permeabilità selettiva; barriera protettiva di cariche negative vs leucociti e piastrine; funzione di "signaling", ovvero mediazione dei segnali pressori, chimici, enzimatici.

La funzione principale del glicocalice è dunque quella di evitare alla cellula contatti con proteine indesiderate, sostanze aggressive chimiche e fisiche. L'altra importante funzione di tale rivestimento cellulare consiste nel fenomeno di riconoscimento cellula-cellula, così come avviene ad esempio fra cellule endoteliali e neutrofilii nella coagulazione del sangue e nelle risposte infiammatorie.

RUOLO PATOGENETICO DEL GLICOCALICE ALTERATO

La perdita del glicocalice endoteliale determina l'instaurarsi di fenomeni flogistici ed espone le cellule endoteliali al flusso ematico, determinando adesione piastrinica, rilascio di fattori trombotogenici e riduzione dell'attività fibrinolitica.

Nelle arteriole si liberano sostanze inducenti il danno vascolare; la formazione di microaggregati leucocitari determina la liberazione di radicali superossido ed ulteriore danno endoteliale. L'eccessiva presenza di radicali liberi o ROS (Specie Reattive Ossigeno), prodotti dall'ossigeno molecolare, con elettroni spaiati e pertanto reattivi, se non compensata dal sistema antiossidante crea apoptosi cellulare. Infatti, possedendo elettroni spaiati, questi gruppi molecolari sono in grado di danneggiare anche i GAGs e di convertire il nitrossido (NO) in perossido nitrico (NO₂- stress nitrosativo) con inibizione della formazione di adenosina trifosfato (ATP) e conseguente apoptosi cellulare, proteolisi ed azione mutagenica sul DNA.

La rimozione del glicocalice di GAGs per cause emodinamiche o trombotogene, provoca:

- La perdita della permeabilità selettiva ai tessuti.
- La perdita della barriera antitrombotica naturale dei vasi (adesione piastrine).
- La risposta infiammatoria dei vasi (adesione leucociti).

In realtà nelle fasi iniziali il glicocalice è in grado di mobilitare dalla matrice endoteliale alcuni enzimi (ad es. mieloperossidasi) che riducono la biodisponibilità di NO, impedendone la produzione. D'altra parte il rischio trombotico che si instaura nei vasi infiammati deprivati del glicocalice di GAGs dipende dalla disponibilità dell'endotelio all'adesione di piastrine e leucociti, per via della esposizione e della massima espressione dei siti di legame (I-CAM; V-CAM; Integrine) che si ottiene con la rimozione dei glicosaminoglicani del lume vascolare. Spesso coesistono condizioni di ipercoagulabilità (frequenti in sindromi nefrosiche, cirrosi epatica, uso di anticoncezionali orali, interventi chirurgici). La sede più frequente dei fenomeni trombotici è quella a basso flusso (cerebrovascolare blood flow), ma spesso è la somma di difetti emodinamici combinati all'afflusso di fattori protrombotici (es. da placche ateromasiche instabili). Parametro fondamentale è la pressione trasmurale (determinata dalla differenza tra la pressione interna e quella esterna tissutale) il cui aumento, "stirando" le junctions tra le cellule endoteliali, causerebbe il passaggio di colloidii ed eritrociti all'origine dei processi flogistici. La variabilità interindividuale a tali insulti dipende da fattori genetici. In ogni caso è accertato che il flusso ematico laminare è benefico per l'endotelio, mentre le turbolenze, tipiche delle biforcazioni dei rami arteriosi, favoriscono l'adesione molecolare sull'endotelio. Recentemente è stata accertata l'azione svolta dall'alterazione emodinamica del flusso arterioso sul gruppo di molecole denominate PAK (chinasi p21 attivate) che attivano il fattore nucleare KB (NF-KB) responsabile della modulazione dell'espressione genica di molecole infiammatorie nella membrana basale extracellulare subendoteliale.

Disfunzione del glicocalice arterioso: primo passo verso l'aterotrombosi

Noble et al. hanno fornito recentemente interessanti evidenze che il glicocalice che riveste la parete interna dei vasi sani costituisce la prima linea di difesa verso la malattia aterotrombotica (QJM 2008), grazie alla sua struttura a forte carica negativa, ricca di siti anionici per lo più rappresentati dalle frazioni di acido sialico delle glicoproteine e dai gruppi solfato e carbossilici dei proteoglicani eparan-solfato. Il flusso sanguigno arterioso è associato allo shear stress sul glicocalice, che manda al sottostante endotelio il segnale di rilasciare nitrossido, il fattore antiaterogeno NO. I tratti arteriosi a basso shear stress sono più suscettibili allo sviluppo di ateroma a causa della mancata generazione di NO attraverso tale meccanismo, mentre l'esercizio fisico, incrementando flusso sanguigno e shear stress, svolge un effetto vasoprotettore. Gli Autori suggeriscono che i fattori di rischio cardiovascolari alterano la funzionalità del glicocalice evento che costituisce il primo passo verso lo sviluppo del processo aterotrombotico nei pazienti con diabete mellito - nei quali è dimostrato che l'iperglicemia danneggia il glicocalice vascolare - e con sindrome metabolica (insulino-resistenza). Vi sono anche evidenze che il glicocalice danneggiato non può svolgere azione protettiva verso l'esposizione alle lipoproteine a bassa densità ossidate (oxLDL).

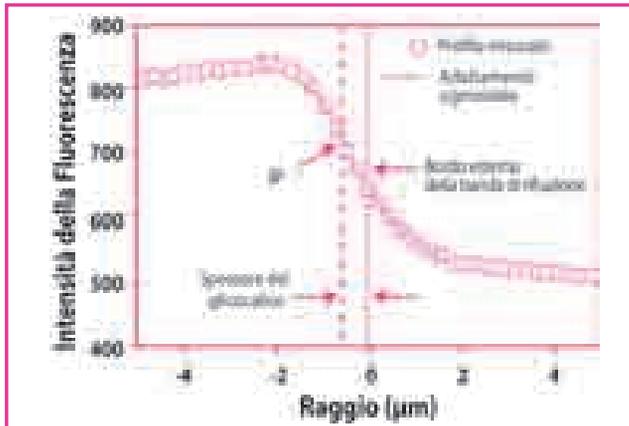


Figura A. Misurazione dello spessore del glicocalice di una venula post-capillare, mediante distribuzione della intensità di fluorescenza (cerchi) lungo una linea radiale di misurazione adattata con curva sigmoideale (linea continua) per determinarne il punto di inflessione (IP). La distanza tra IP e superficie della cellula endoteliale è stata assunta come indice dello spessore del glicocalice.

Fumo, iperlipidemia e iperomocisteinemia sono altri fattori di rischio su cui indagare, individuati come potenzialmente dannosi per la funzionalità del glicocalice endoteliale (Figura A).

Glicocalice dell'endotelio vascolare: promettente target di strategie terapeutiche cardiovascolari

Il processo aterotrombotico coinvolge, come si sa, la patologia endoteliale (primo target terapeutico), la formazione di placche (secondo target terapeutico) e lo sviluppo di trombosi (terzo target terapeutico). Tuttavia recentemente è stato ipotizzato che, ancor prima del danno endoteliale, il primo passo nel processo aterotrombotico è la disfunzione del glicocalice arterioso che si trova tra le cellule endoteliali e il sangue: quindi sono in effetti quattro gli obiettivi terapeutici dei farmaci. Il glicocalice arterioso, quindi, potrà diventare in futuro la più importante prevenzione precoce da attuare nelle persone a rischio. In questa prospettiva, Drake-Holland et al. (Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2009) hanno rivisto i dati disponibili sui rapporti tra disfunzione del glicocalice e fattori di rischio per aterotrombosi, indicando i settori di ricerca che sono

nessari per chiarire questo importante nuovo argomento, al di là del ruolo già ben documentato di iperglicemia e LDL ossidate (oxLDL). Sarà importante che l'industria farmaceutica investa in ricerche su animali di grandi dimensioni come il maiale, per testare su modelli sperimentali la funzionalità del glicocalice.

Danni al glicocalice endoteliale nei diversi distretti vascolari ne riducono la funzione di barriera vascolare e conducono a stravasamento di sostanze proteiche e ad edema tissutale; determinano inoltre impoverimento nutrizionale del flusso sanguigno, e aumento dell'adesione delle piastrine e dei leucociti (Figura B). Per questi motivi, Becker et al. indicano la protezione del glicocalice endoteliale o la ricostituzione delle componenti fisiologiche di un glicocalice danneggiato come un promettente target terapeutico, sia in una fase acuta di terapia intensiva sia nel trattamento delle malattie vascolari croniche (Cardiovasc Res 21010). Occorre ancora intensa attività di ricerca farmacologica sulle molecole che possono in particolare aumentare la sintesi delle componenti del glicocalice, o ristrutturarle, o prevenire selettivamente la degradazione enzimatica.

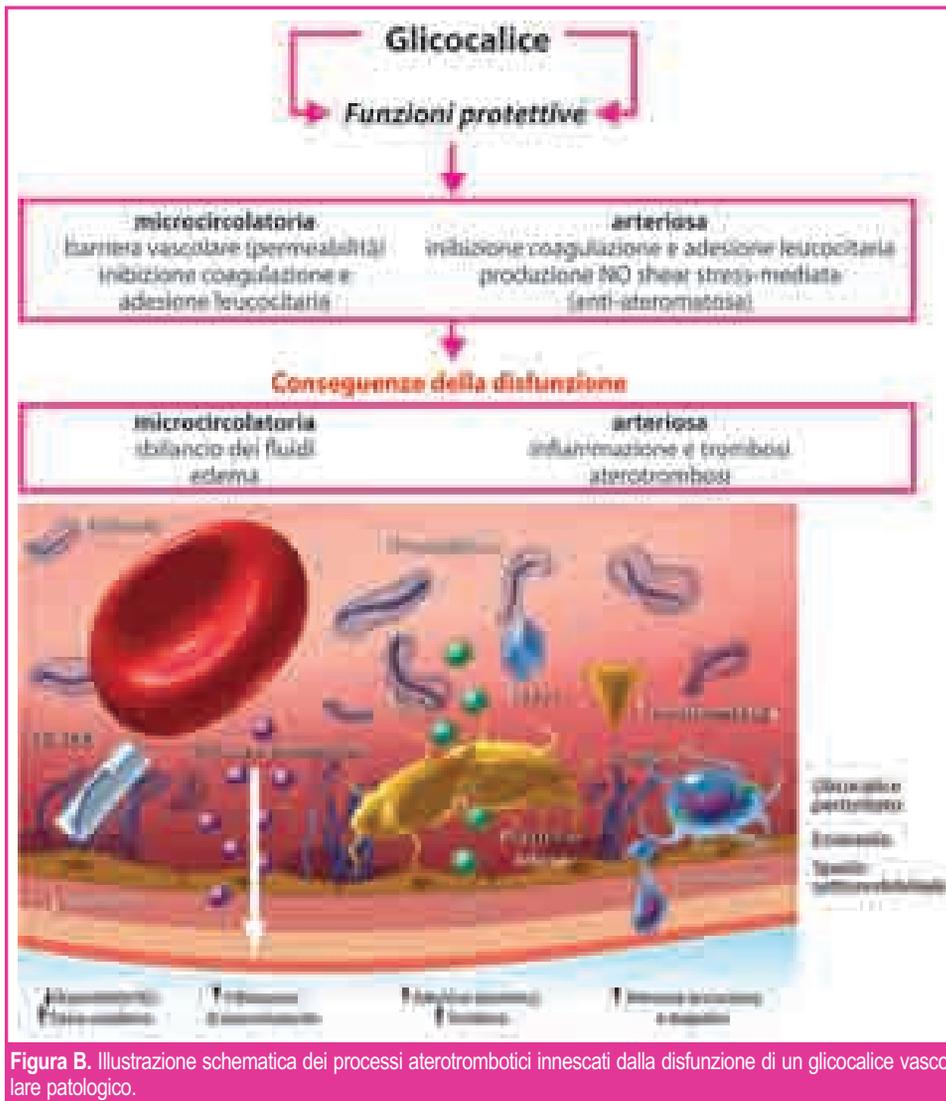


Figura B. Illustrazione schematica dei processi aterotrombotici innescati dalla disfunzione di un glicocalice vascolare patologico.

Effetti del sulodexide sul glicocalice endoteliale e ricadute su attività anticoagulativa e permeabilità vascolare in pazienti con diabete di tipo 2

Il glicocalice di GAGs contribuisce alla emodinamica (shear stress) ed al flusso regolare delle parti corpuscolate (es. globuli rossi) nei letti capillari (Figura C1).

L'alterazione del glicocalice endoteliale contribuisce ad un aumento della permeabilità vascolare. Broekhuizen et al. hanno condotto uno studio clinico controllato su 10 soggetti di sesso maschile affetti da diabete di tipo 2 e 10 soggetti sani, per valutare: (1) se nei soggetti diabetici la funzionalità del glicocalice è alterata e (2) se un trattamento per via orale con un precursore del glicocalice (sulodexide) migliora le proprietà del glicocalice endoteliale (Diabetologia 2010).

Lo studio è stato condotto misurando lo spessore del glicocalice di GAGs in due letti vascolari, quello sublinguale ed il microcircolo retinico, attraverso tecniche fluorangiografiche con fluoresceina ed indocianina (FAG/ICG).

La permeabilità è stata inoltre valutata registrando l'andamento dell'albuminuria e del catabolismo dello ialuronato (proteoglicano endoteliale).

In tabella A sono descritte le caratteristiche dei soggetti arruolati nello studio.

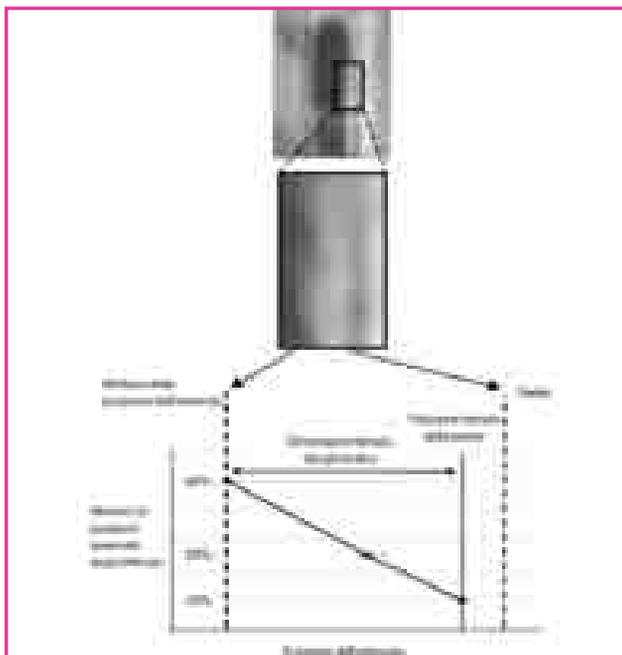


Figura C1. Misurazione della dimensione del glicocalice nel distretto sublinguale in videomicroscopia, mediante scansione SDF (sidestream dark field).

Caratteristiche	Partecipanti con diabete tipo 2			Controlli			
	Basale (N=10)	Dopo Sulodexide 8 sett. (N=10)	<i>p</i> ^a	Basale (N=10)	<i>p</i> ^b	Dopo Sulodexide 8 sett. (N=10)	<i>p</i> ^c
Età (anni)	51.9±8.4	51.9±8.4	<i>p</i> =NS	56.3±8.5	<i>p</i> =NS	56.3±8.5	<i>p</i> =NS
Durata del diabete (anni)	5.1±5.6	5.1±5.6	<i>p</i> =NS				
BMI (kg/m ²)	29.7±5.5	29.6±5.3	<i>p</i> =NS	27±2.1	<i>p</i> =NS	26.9±1.8	<i>p</i> =NS
SBP (mmHg)	141±14	139±18	<i>p</i> =NS	135±15	<i>p</i> =NS	141±27	<i>p</i> =NS
DBP (mmHg)	87±8	84±9	<i>p</i> =NS	82±8	<i>p</i> <0.05	81±6	<i>p</i> =NS
Glucosio (mmol/l)	7.1±2.0	7.3±2.4	<i>p</i> =NS	4.9±0.4	<i>p</i> =0.002	5.2±0.6	<i>p</i> =NS
HbA1c (%)	7.1±1.2	7.1±1.2	<i>p</i> =NS	5.6±0.3	<i>p</i> <0.001	5.5±0.2	<i>p</i> =NS
TC (mmol/l)	5.6±1.0	5.3±1.4	<i>p</i> =NS	6.3±1.3	<i>p</i> =NS	5.5±0.9	<i>p</i> =NS
LDL-C (mmol/l)	3.4±0.8	3.1±1.3	<i>p</i> =NS	4.4±1.1	<i>p</i> =NS	3.5±1.0	<i>p</i> =NS
HDL-C (mmol/l)	1.1±0.3	1.0±0.3	<i>p</i> =NS	1.4±0.1	<i>p</i> =0.001	1.4±0.3	<i>p</i> =NS
TG (mmol/l)	2.0 (1.4–3.5)	2.1 (1.1–3.0)	<i>p</i> =NS	1.0 (0.9–1.3)	<i>p</i> =0.001	1.3 (0.8–1.4)	<i>p</i> =NS
PCR (mg/l)	1.9 (0.5–5.5)	1.5 (0.5–4.4)	<i>p</i> =NS	1.2 (0.5–1.4)	<i>p</i> <0.05	2.6 (0.8–14)	<i>p</i> =NS

Valori espressi come media ± SD

I valori di trigliceridi e PCR sono presentati come mediana (range interquartile) per la distribuzione anomala.

BMI, indice di massa corporea; SBP, pressione sistolica; DBP, pressione diastolica; HbA1c, emoglobina glicata; HR, frequenza cardiaca; TC, colesterolo totale; LDL-C, colesterolo LDL; HDL-C, colesterolo HDL; TG, trigliceridi; PCR, proteina C-reattiva.

a Pazienti diabetici al basale vs pazienti diabetici dopo 8 settimane di trattamento con Sulodexide.

b Pazienti diabetici al basale vs Controlli al basale.

c Controlli al basale vs Controlli dopo 8 settimane di trattamento con Sulodexide.

TABELLA A. Caratteristiche dei partecipanti al basale.

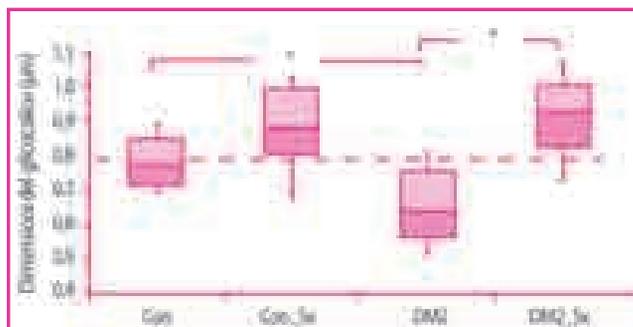


Figura C2. Effetto del Sulodexide (Sx) sulle dimensioni del glicocalice microvascolare sublinguale nei controlli sani (n=10; Con e Con_Sx) e nei soggetti diabetici (n=10; DM2 e DM2_Sx) partecipanti allo studio. Nei soggetti diabetici trattati con Sx (DM2_Sx) per 2 mesi è stato osservato il ripristino delle dimensioni del glicocalice (ridotte al basale), fino ai valori dei controlli sani.

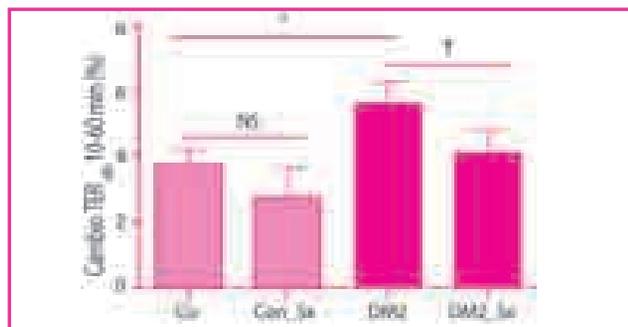


Figura C3. Effetto del Sulodexide (Sx) sulla permeabilità capillare nei controlli sani (n=10; Con e Con_Sx) e nei soggetti diabetici (n=10; DM2 e DM2_Sx) partecipanti allo studio. Nei soggetti diabetici trattati con Sx per 2 mesi è stato osservato un trend di normalizzazione dell'indice di fuoriuscita transcapillare dell'albumina (TER_{alb}).

I risultati dello studio hanno evidenziato nei soggetti diabetici dimensioni ridotte del glicocalice vascolare, nel letto arterioso sublinguale e della retina, associato ad aumentata permeabilità vascolare, parametri parzialmente migliorati dopo trattamento con sulodexide per 2 mesi (Figure C2,C3).

Bibliografia

Disfunzione del glicocalice arterioso: primo passo verso l'aterotrombosi

- Noble MIM, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. QJM 2008;101:513-8

Glicocalice dell'endotelio vascolare: promettente target di strategie terapeutiche cardiovascolari

- Drake-Holland AJ, Noble MI. The important new drug target in cardiovascular medicine--the vascular glycocalyx. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2009;9:118-23.
- Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. Cardiovasc Res 2010;87:300-10.

Effetti del sulodexide sul glicocalice endoteliale e ricadute sulla permeabilità vascolare in pazienti con diabete di tipo 2

- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, Schlingemann RO, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2010;53:2646-55.

Un target importante per la terapia causale della labirintopatia vascolare

CONTROLLO DELL'EQUILIBRIO E BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA VERTIGINE

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 (utrículo, 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.

Alla base del meccanismo di controllo dell'equilibrio vi è il corretto funzionamento della via vestibolare, che trae origine dai recettori labirintici; questi propriocettori spaziali altamente specializzati, situati nell'utrículo, nel sacco e nei canali semicircolari, rispondono a stimoli scatenati da movimenti di accelerazione rotatoria e lineare della testa e contribuiscono a mantenere il tono muscolare e la corretta posizione degli occhi durante i movimenti del capo. Le creste dei tre canali semicircolari rispondono ad accelerazioni angolari, le macule dell'utrículo e del sacco ad accelerazioni lineari. I recettori delle creste dei canali semicircolari vengono attivati dal movimento dell'endolinfa, mentre le macule dell'utrículo e del sacco dallo spostamento degli otoliti in relazione alla forza di gravità. Tali impulsi vengono trasportati lungo la via vestibolare attraverso l'ottavo paio dei nervi cranici, nella sua porzione vestibolare, fino ai nuclei vestibolari del tronco.

Altri meccanismi che intervengono nella regolazione dell'equilibrio provengono dalle retine, dai muscoli e dalle articolazioni. Gli impulsi visivi, provenienti dalla retina, oltre ad essere importanti per valutare la distanza degli oggetti dal nostro corpo, partecipano con le afferenze labirintiche e del collo a stabilizzare lo sguardo durante i movimenti della testa e del corpo. Gli impulsi provenienti dai recettori articolari e muscolari sono essenziali per il controllo dei movimenti riflessi, posturali e volontari. L'insieme di queste afferenze è collegato con il cervelletto, i nuclei tronco-encefalici (oculomotori e vestibolari), il nucleo rosso, il fascicolo longitudinale mediale, il midollo spinale, la corteccia cerebrale che provvedono alla coordinazione degli impulsi sensitivi e al mantenimento dell'equilibrio, così come agli aggiustamenti posturali.

Alla base di questi meccanismi di controllo e integrazione delle informazioni periferiche, si trova la centrale più di registrazione dei segnali uditivi e posturali, rappresentata dal sistema delle cellule cigliate (OHC/IHC) distribuite nella perilinfa ed endolinfa del sistema cocleo-vestibolare. Le cellule funzionano grazie a precise variazioni del gradiente di potenziale elettrico creato dal flusso di ioni K^+ e Ca^{2+} , flusso che viene controllato da numerosi sistemi di compensazione, su tutti la *stria vascularis* (Figura 1).

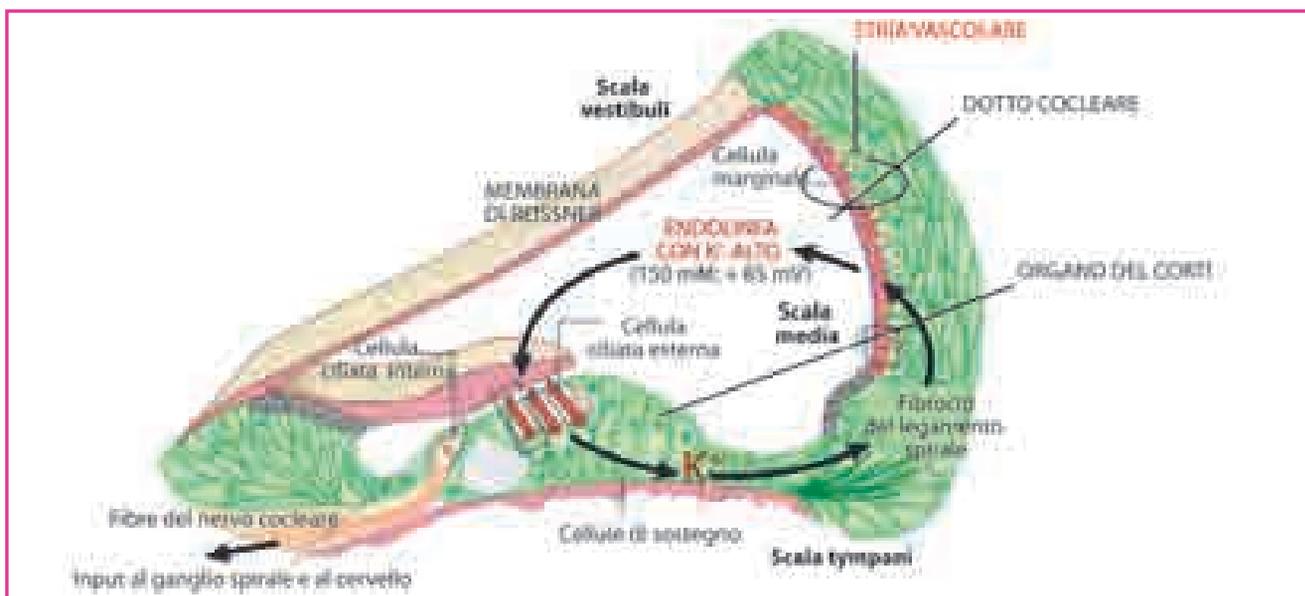


Figura 1. Nell'endolinfa della scala media avviene il riciclaggio del potassio (K^+), modulato da complessi meccanismi di secrezione e di riassorbimento, il cui equilibrio mantiene costante il volume del fluido.

L'alterazione del flusso (CBF), della permeabilità selettiva (infiammazione) e della ossigenazione (microtrombi) a carico del letto microcircolatorio, possono ripercuotersi sulle fini strutture vestibolari (neuroni, endolinfa, perilinfia) coinvolte nel mantenimento dell'equilibrio, dando luogo a disturbi audio-vestibolari su base vascolare.

QUALE VERTIGINE? COMPLESSITÀ DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA

Le vertigini possono rappresentare la prima espressione di processi morbosi molto diversi – sistemici, neurologici, otologici, vestibolari, oculistici, psicopatologici – e di diversa gravità. Presentazioni cliniche simili possono essere sostenute da cause molto diverse (otologiche, neurologiche o sistemiche); viceversa, ad una stessa patologia lesionale possono corrispondere quadri clinici diversi.

Una delle difficoltà maggiori nell'inquadramento diagnostico e, di conseguenza, nel corretto trattamento delle vertigini è costituita proprio dal fatto che il sintomo "vertigine" risulta comune a numerose affezioni di apparati diversi.

L'efficacia degli Indirizzi Terapeutici Dipende Molto dalla Precisione Diagnostica.

È, infatti, l'identificazione dei meccanismi eziopatogenetici della vertigine, che può indirizzare la scelta di una terapia il più possibile mirata. La diagnosi eziologica delle vertigini è però complessa, perché, come già illustrato, complessa è la rete neuronale che sovrintende alla funzione dell'equilibrio; vari sono gli organi interessati e che possono provocarne una disfunzione e altrettanto numerose sono le possibili cause di patologia di ciascuno di questi elementi del sistema.

La ricerca di specifici fattori eziopatogenetici può richiedere uno studio multidisciplinare, che comporta il coinvolgimento di diverse specialità e specifiche competenze e l'impiego di esami clinici e strumentali specialistici. Tuttavia, resta fondamentale l'approccio clinico al paziente vertiginoso. Per poter valutare il ruolo delle diverse possibili cause di vertigine ed individuare singoli settori disciplinari di approfondimento, l'attenzione del medico deve concentrarsi in prima battuta sulla *interpretazione dei sintomi* riferiti dai pazienti e dei *segni clinici* non strumentali, rilevabili mediante manovre semeiologiche praticabili al letto del paziente (*bedside examination*), nel contesto del quadro anamnestico e delle disfunzioni evidenziate all'*esame clinico*.

UN PROTOCOLLO OTONEUROLOGICO PER LA VERTIGINE DI ORIGINE VASCOLARE

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, compromettendo l'autoregolazione del flusso, non consentono un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti, ed i *fattori trombogenetici* (Figura 2).

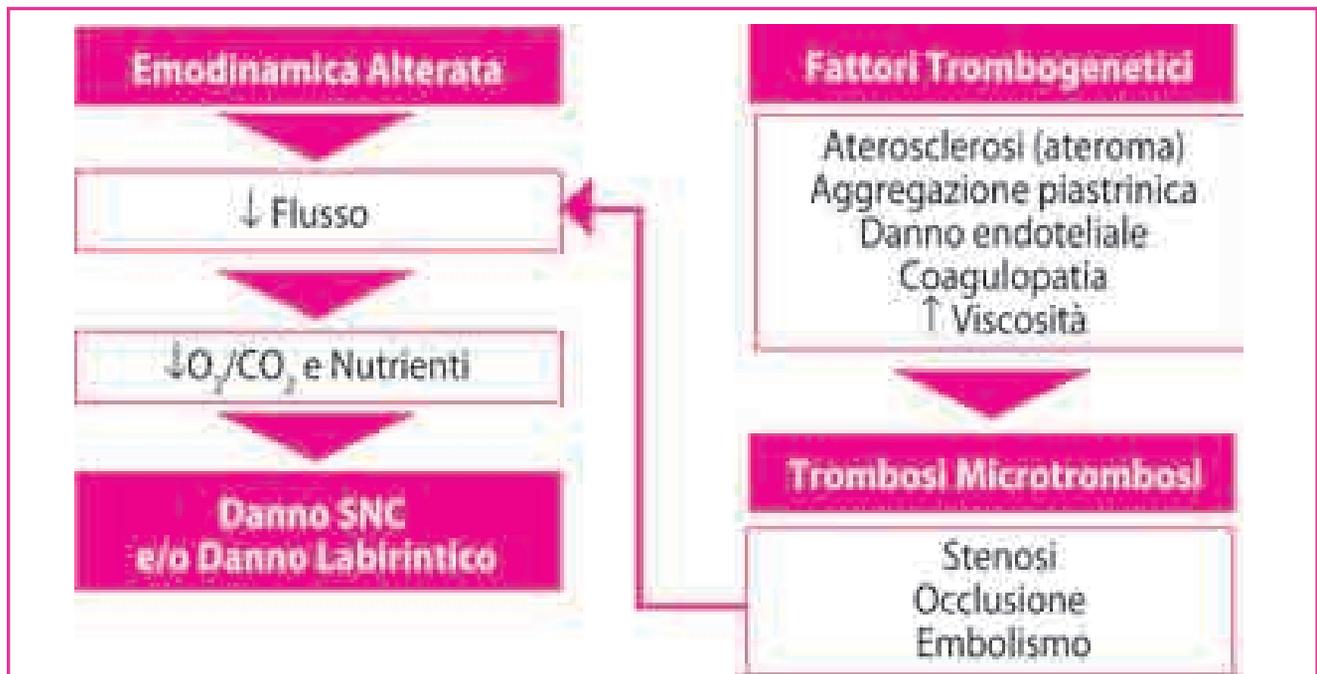


Figura 2. Meccanismi patogenetici nelle vertigini vascolari.

VERTIGINI E LESIONI VASCOLARI DEL DISTRETTO VERTEBRO-BASILARE

Una lesione da causa vascolare ischemica o emorragica nel territorio di irrorazione vertebro-basilare, in fossa cranica posteriore, si accompagna con frequenza elevata a vertigini. Quando questo sintomo è accompagnato da sintomi neurologici, la diagnosi è facilitata. Il sospetto di una lesione di tipo vascolare che si manifesti con una vertigine isolata (non correlabile in genere a patologia vascolare) diventa ammissibile solo in presenza di sintomi neurologici associati, che rendano possibile identificare un interessamento della sede colpita (tronco, lobi occipitali, ecc.).

Nei casi caratterizzati da un quadro sintomatologico chiaro, può essere ricercata la causa vascolare, che può risiedere in una occlusione di una o di entrambe le arterie vertebrali, nel tratto extracranico o intracranico o, più perifericamente, in una occlusione di un'arteria cerebellare. Si tratta di lesioni vascolari importanti che, in assenza di adeguato compenso, forniscono quadri clinici eclatanti.

La vertigine isolata, abitualmente legata a patologia extravascolare, può rappresentare un sintomo di causa vascolare in caso di lesione periferica, quale l'occlusione di un'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA) o postero-inferiore (PICA). L'evoluzione di queste lesioni cerebellari è per lo più benigna, ma l'individuazione tempestiva della causa è essenziale per prevenire eventuali maggiori recidive. Il problema maggiore si pone quando le vertigini siano isolate e brevi, al punto da far pensare a episodi di ischemia transitoria (TIA). Ma nel territorio vertebro-basilare i TIA, molto più eterogenei rispetto a quelli del territorio carotideo, possono riconoscere due principali cause: tromboembolica ed emodinamica. L'estrema mancanza di certezza diagnostica fa sì che la vertigine isolata di breve durata non sia interpretabile come TIA del sistema vertebro-basilare, diagnosi che diviene probabile solo se la vertigine sia associata ad altri disturbi transitori, come alterazioni di tipo motorio o sensitivo o della vista o atassia, ecc.

L'orientamento diagnostico deriva da un protocollo che, a partire da una accurata ricerca anamnestica, deve prendere in esame tutti gli elementi, tra i quali l'età del soggetto è un fattore di primo piano. Il maggior problema di diagnosi differenziale si pone infatti nei pazienti oltre la quinta decade d'età e con associati fattori di rischio o patologie cardiovascolari. Non sempre lesioni vascolari correlate all'età sono responsabili di un quadro acuto in esame.

L'introduzione della diagnosi strumentale del color-doppler transcranico ha consentito di valutare più precisamente l'emodinamica del tronco basilare e dei compensi intracranici.

Per identificare il meccanismo eziopatogenetico specifico della vertigine di supposta origine vascolare occorre anzitutto indagare i più importanti fattori clinici di rischio mediante l'anamnesi ed eventualmente confermarli mediante i markers specifici. Non tutti i fattori hanno però la stessa probabilità di essere presenti nel paziente e pertanto non tutti andranno ricercati o dimostrati se non in casi particolari (ad esempio qualora i principali e più frequenti e probabili fattori di rischio risultassero assenti). Se l'iter diagnostico richiede la collaborazione di più specialisti, può comportare ulteriori esami e consulenze (esami di sangue, accertamenti cardiologici, internistici, angiologici, oftalmologici, neurologici e otorinolaringoiatrici, TC o Risonanza Magnetica, esame Doppler, ecc.).

In caso di sospetto diagnostico ristretto al microcircolo terminale labirintico, l'eziologia rimane spesso più un'ipotesi che una certezza e la diagnosi di vertigine vascolare viene formulata frequentemente solo in base ai dati anamnestici o a markers bioumorali e neuro-radiologici.

FISIOPATOLOGIA DEL MICROCIRCOLO TERMINALE LABIRINTICO

L'inquadramento delle caratteristiche anatomiche del microcircolo dell'orecchio interno è rilevante, ai fini dell'approccio otoneurologico alle patologie audio-vestibolari su base vascolare (vertigine, ipoacusia o sordità improvvisa e acufeni) che in gran parte riguardano disturbi del circolo posteriore mal compensati dal circolo di Willis e che ricadono sul microcircolo cocleo-vestibolare, per sua definizione (termino-terminale) privo di un sistema compensatorio sufficiente. Per le sue caratteristiche fisiologiche e strutturali, il microcircolo cocleo-vestibolare può facilmente risentire delle turbe ischemiche del circolo vertebro-basilare, con disturbi di matrice otoneurologica e cocleare (Figura 3). La fisiopatologia di questa porzione del sistema vascolare che, attraverso l'endotelio, finalizza il trasporto del sangue ai tessuti delle strutture deputate alle funzioni dell'udito e dell'equilibrio ha evidentemente un ruolo centrale, nei disturbi audio-vestibolari di pazienti con storia di stroke, TIA, deficit neurologico ischemico reversibile, ma anche di soggetti affetti da malattie sistemiche quali patologia carotidea, vasculopatia cerebrale, cardiomiopatia.

Inoltre, diverse cause possono influenzare, a livello di coclea e vestibolo, la fisiologia del flusso ematico dell'orecchio interno che è condizionata da una stretta interazione tra effetti locali e sistemici: regolazione metabolica locale, controllo neurogeno, controllo umorale. 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, con danno selettivo o totale delle aree recettoriali.

Le funzioni fisiologiche vestibolari (equilibrio) e cocleari (udito) sono assicurate da un peculiare doppio equilibrio omeostatico di perilinfra ed endolinfra fra loro e con la rete di capillari terminali del microcircolo cocleo-vestibolare. Qualunque alterazione di questi meccanismi regolatori comporta l'interruzione dell'omeostasi, espressa da uno squilibrio ionico, osmotico o metabolico tra i fluidi dell'orecchio interno, tali da condurre a perdita della capacità uditiva neuro-sensoriale, acufeni e vertigini.

In qualsiasi distretto microcircolatorio, il danno dell'endotelio vascolare – associato alla rimozione/degradazione del glicocalice di GAGs dalla faccia endoluminale dei vasi – costituisce lo stimolo di processi infiammatori caratterizzati dall'adesione di leucociti e piastrine, che promuovono una cascata di citochine, l'espressione genica di fattori di crescita e il rilascio di fattori pro-trombotici. La con-

comitante alterazione della permeabilità vascolare che ne deriva provoca una modifica della perfusione di ossigeno ai tessuti, dei parametri emoreologici e del tono vascolare (legato alla produzione NO) e, quindi, della emodinamica del distretto interessato. Nel caso del distretto cocleo-vestibolare, tali condizioni possono compromettere il funzionamento delle strutture recettoriali (cellule ciliate) e/o l'equilibrio del potenziale Na⁺/K⁺ fra perilinfa ed endolinfa (150-180 mV) che garantisce la corretta trasmissione dei segnali.

UNA STRATEGIA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA PER LA VERTIGINE VASCOLARE

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.

L'esigenza di una linea guida per la diagnosi e la terapia dei disturbi dell'equilibrio di natura vascolare era avvertita da tempo in campo otoneurologico. Su queste basi, negli ultimi anni diversi ricercatori hanno sviluppato flow-chart diagnostico-terapeutiche che sintetizzano l'esperienza clinica maturata, affinando così i percorsi classificativi. Già nel 2001 uno studio di Tirelli et al. sulla ipotesi di vertigine vascolare sottolineava l'importanza di una terapia impostata su base eziologica (risposta positiva nel 69% dei casi entro il primo mese di trattamento). Un successivo studio retrospettivo (Tirelli et al 2004) rilevava l'assenza di diagnosi su base eziologica in 1039/1975 casi di dizziness, di cui oltre il 40% sarebbero stati inquadrabili come "vascolari" utilizzando una flow-chart diagnostica ad hoc.

Nel 2005 una Consensus Conference nazionale sui criteri diagnostici della vertigine vascolare ha portato all'attenzione della comunità scientifica un protocollo diagnostico-terapeutico per le vertigini vascolari, elaborato nell'ambito dello studio VascVert, indagine retrospettiva condotta su pazienti con sindrome vertiginosa di verosimile origine vascolare (Guidetti, Otolaringol 2005) (Figura 4).

Scopo della valutazione è stato verificare l'affidabilità dei criteri abitualmente utilizzati per la diagnosi di vertigine vascolare e l'efficacia di alcuni farmaci largamente utilizzati in questo campo per la loro attività antiaggregante piastrinica o antitrombotica.

L'esperienza dello studio VascVert ha formulato un percorso diagnostico basato sulla probabilità di correlazione fra i fattori di rischio cardiovascolari e le vertigini vascolari (Figura 5). Per quanto attiene l'impostazione terapeutica, lo studio ha marcato la differenza fra una terapia limitata all'azione antiaggregante, rispetto ad una causale più completa che comprenda la trombogenesi, il microcircolo e la viscosità ematica. Si è inoltre evidenziata l'importanza in termini di risultati conseguiti nell'avviare una terapia causale completa con particolare riguardo ai pazienti a basso e medio rischio trombotico.

Fra le classi farmacologiche utilizzate nelle vertigini vascolari, quella degli eparinici (es. Sulodexide) è risultata la più idonea.

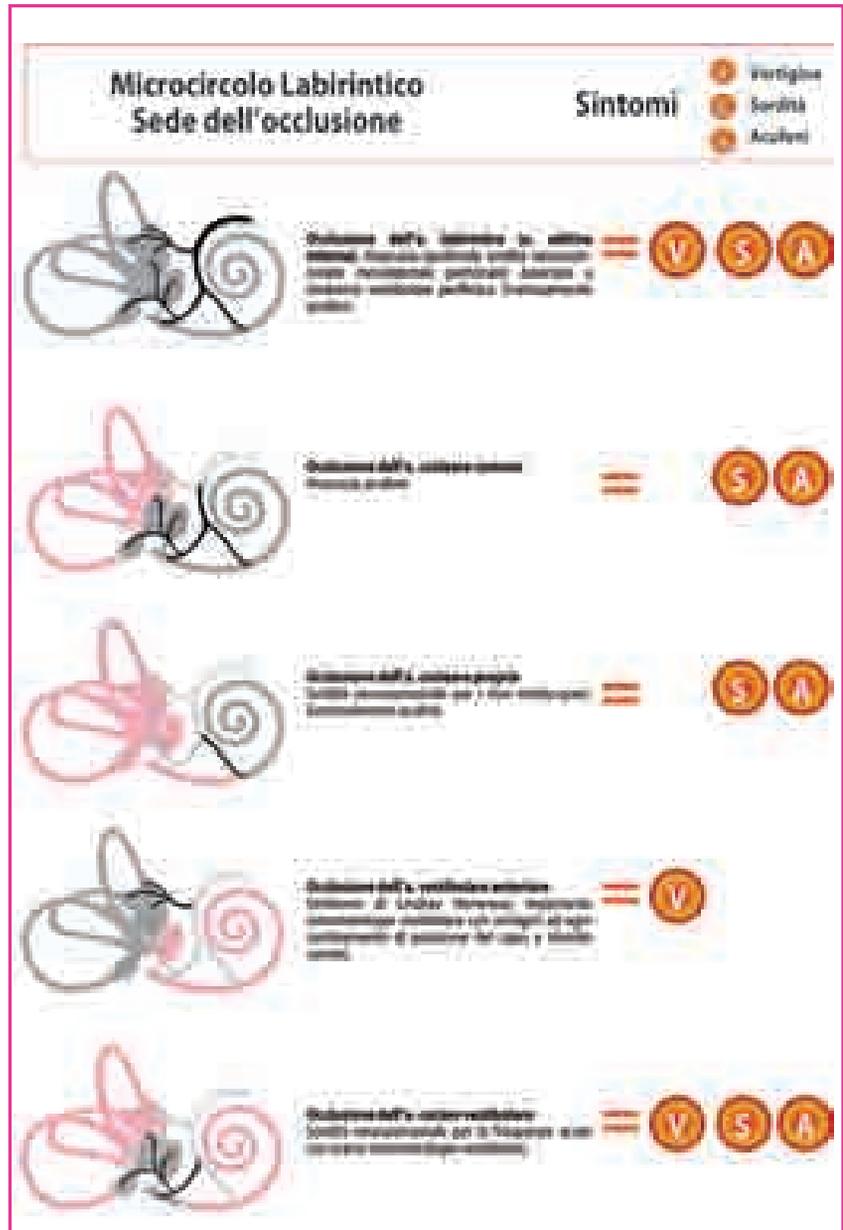


Figura 3. Differenti sedi di occlusione della perfusione cocleo-vestibolare.

VASCVERT: STUDIO EPIDEMIOLOGICO POLICENTRICO ITALIANO SULLA VERTIGINE VASCOLARE

Nello studio VascVert sono stati coinvolti 46 Centri italiani di Vestibologia, con il coordinamento del Servizio di Vestibologia e Rieducazione Vestibolare dell' Azienda USL di Modena. La casistica considerata, inerente al periodo luglio 2002-febbraio 2006, è stata di 315 pazienti ambulatoriali con disturbi cronici dell'equilibrio (44,1% di sesso maschile, 55,9% di sesso femminile), di età compresa tra i 41 e i 94 anni (età media: 66 anni).

Nell'indagine retrospettiva, 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 (sulodexide) e antiaggregante (aspirina, ticlopidina).

Diagnosi - L'eziologia vascolare è stata dedotta da:

1. *Rilevazione anamnestica di almeno tre dei fattori di rischio cardiovascolari* 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). 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%).

2. *Chiara positività per patologia vascolare di almeno uno dei seguenti esami:* eco-Doppler dei vasi sovra-aortici, TC o RM cerebrale.

Strategia terapeutica - Sono stati valutati gli effetti del trattamento di due mesi con farmaco antitrombotico (gruppo SDX: sulodexide) o antiaggregante (gruppo AAG: aspirina, ticlopidina).

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%).

Per entrambi i trattamenti è stato registrato un miglioramento dell'handicap nella vita quotidiana (valutazione realizzata con due scale autocompilative: Dizziness Handicap Inventory-DHI e Disability

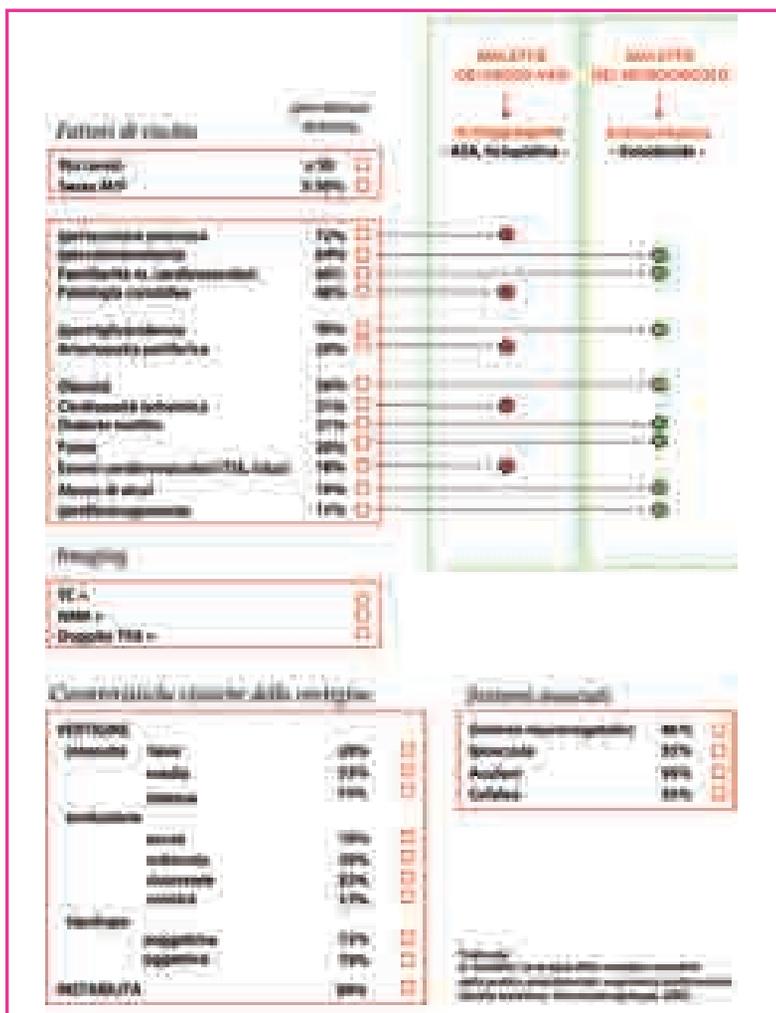


Figura 4. Protocollo diagnostico-terapeutico realizzato in base ai risultati dello studio VascVert.

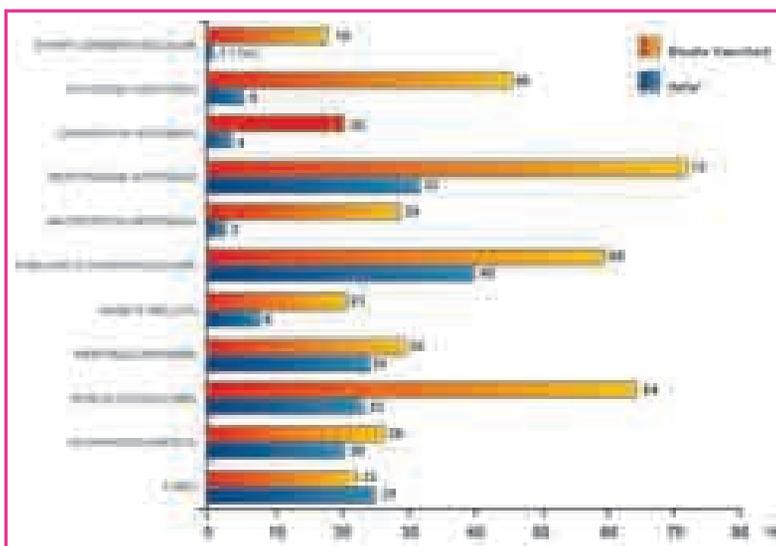


Figura 5. Prevalenza dei fattori di rischio cerebrovascolari nella popolazione generale e nel campione di pazienti dello studio VascVert

Questionnaire), 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.

Conclusioni - I criteri clinico-anamnestici risultano affidabili per supportare un'ipotesi di vertigine vascolare. 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 dopo il trattamento: in particolare migliorano i sintomi soggettivi.

Per quanto riguarda la prevenzione, non appare utile modificare la terapia con antiaggreganti nei pazienti con maggior rischio vascolare legato a precedenti o concomitanti patologie cardiovascolari, poiché l'eventuale sostituzione dell'acido acetilsalicilico (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.

AUTOREGOLAZIONE DEL MICROCIRCOLO: IL RUOLO DELL'ENDOTELIO VASCOLARE

La caratteristica emodinamica peculiare della microcircolazione cerebrale è l'autoregolazione del flusso che, in base a due principali componenti (una statica e l'altra dinamica), si traduce nel controllo delle resistenze vascolari intracraniche. Anche il flusso ematico dell'orecchio interno mostra gli stessi meccanismi di autoregolazione, indispensabili per il mantenimento di una corretta omeostasi dell'endolinfa. Un elemento fondamentale nell'autoregolazione del microcircolo è rappresentato dalla parete vascolare e, in particolare, dall'endotelio, che si presenta come un singolo strato di cellule di rivestimento della superficie luminale della parete vascolare, costituita da cellule muscolari lisce, fibroblasti e fibre collagene ed elastiche.

Il ruolo dell'endotelio non è relegabile a quello di interfaccia passiva tra contenente (parete vascolare) e contenuto (sangue), poiché le cellule endoteliali esplicano molteplici e complesse funzioni che giustificano la definizione di "organo endoteliale" o "laboratorio endoteliale" per questa struttura. L'endotelio, infatti, rende la superficie endoluminale atrombogenica (non attiva la coagulazione; non consente l'adesione delle piastrine); svolge attività antitrombotica, fibrinolitica, antinfiammatoria, vasomotoria; modula la regolazione piastrinica e gli scambi sangue-tessuti nel microcircolo. L'endotelio riveste un ruolo centrale in processi biologici essenziali, quali aggregazione piastrinica, coagulazione, attivazione leucocitaria (quindi interazione con i meccanismi che regolano la flogosi), e microregolazione del flusso ematico. In condizioni di danno dell'endotelio, i leucociti aderiscono alla parete, provocando lesioni che vanno dall'aumento della permeabilità alla morte cellulare con esposizione del subendotelio.

Sistema capillare, tessuto pericapillare, arteriole e venule costituiscono il microcircolo. La maggior parte delle cellule endoteliali si trovano nei capillari, vasi formati da uno strato di cellule endoteliali allungate secondo l'asse longitudinale del vaso, unite tra loro da una sostanza cementante di tipo reticolare. L'endotelio poggia su una membrana basale con l'interposizione di fibre collagene. La superficie endoluminale è tappezzata da un rivestimento molecolare a diretto contatto con le cellule endoteliali, definito film endoteliale, in cui sono presenti glicosaminoglicani (GAGs) – polisaccaridi naturali presenti nei vasi nel coat endoteliale, nelle membrane basali e nella sostanza interstiziale e che contribuiscono all'atrombogenicità dell'endotelio – e monomeri di fibrina in continuo rinnovamento, grazie ad un equilibrio costante tra fibrino-formazione e fibrinolisi.

La capacità autoregolatoria del microcircolo è compromessa dai meccanismi di risposta al danno dell'endotelio, sensibile (soprattutto nei distretti microcircolatori) agli stimoli ischemici di carattere aterotrombotico e/o emodinamico che degradano lo strato di GAGs del glicocalice della parete vascolare, con conseguenze tissutali ed emoreologiche.

La complessa organizzazione di elementi di emodinamica, di gradienti di concentrazione, elettrochimici e di pressione oncologica, che caratterizza la circolazione nei capillari, è in funzione del reale bisogno di scambi gassosi e nutritivi tra sangue e tessuti. Il flusso sanguigno è più lento, quanto più ci si avvicina alla parete vascolare e risulta quasi immobile a contatto con lo strato endoteliale (flusso laminare). Il film endoteliale rappresenta dunque un'interfaccia tra la zona quasi immobile del flusso sanguigno e l'endotelio.

Il glicocalice di GAGs riesce a modulare la risposta della parete vascolare con un meccanismo detto "signaling", con lo scambio di informazioni flusso-parete. Si tratta di un elemento centrale nella stabilità fisiologica del microcircolo: tono vascolare, permeabilità e bilancia emostatica vengono regolati dai GAGs a seconda degli stimoli (ad es. pressori).

Il ruolo chiave del glicocalice nei processi fisiopatologici dei distretti microcircolatori si può riassumere considerando che ogni alterazione circolatoria, quale ipertensione, ipotensione, diabete, processi aterotrombotici, conducono ad una scorretta risposta endoteliale che, in ultima analisi, si traduce in un processo ischemico a carico delle strutture cocleo-vestibolari. Un aspetto particolare delle patologie vestibolari di origine vascolare è quello della ipotensione, che può essere legata alla stasi, dunque ad un problema del circolo venoso, che come l'iperviscosità e l'iperlipemia creano alterazioni del glicocalice, delle cellule endoteliali e a cascata: un aumento della adesione piastrinica e dei leucociti alla parete vascolare, alterazioni di permeabilità e microtrombi che hanno come esito finale il processo ischemico. Un aspetto fondamentale del funzionamento del glicocalice di GAGs è rappresentato dalla carica negativa, cioè dai gruppi solfato (SO_4^-), che respingono le piastrine e i leucociti e inibiscono l'adesione di questi mediatori infiammatori e trombogenici, garantendo le condizioni fisiologiche della parete vascolare.

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici, inquadrati nel cosiddetto *modello di risposta al danno* su base flogistica endoteliale, orienta l'approccio terapeutico più recente alla patologia vestibolare di origine vascolare. La **reintegrazione dei GAGs di parete (glicocalice)** viene oggi considerata un passaggio chiave per stabilire un effetto-barriera ai processi flogistici che sostengono la disfunzione endoteliale e i processi ischemici e trombotici connessi: eventi che, come qualsiasi processo infiammatorio, sono caratterizzati dalla capacità di

autoalimentarsi al di là della correzione dei fattori di rischio cardiovascolari (CV) che li hanno innescati. Le soluzioni terapeutiche improntate a questo razionale, perciò, integrano i classici schemi terapeutici – mirati alla correzione dei fattori di rischio CV e delle singole disfunzioni tissutali (quali l'ischemia) ed emoreologiche (quali la trombosi) – con protocolli farmacologici in cui trovano spazio anche agenti con specifiche attività anti-atero-trombotiche a livello della parete vascolare, quali i glicosaminoglicani.

Un piccolo studio retrospettivo, monocentrico, in aperto di Panu et al. – condotto nel periodo novembre 2005-novembre 2006 su pazienti ricoverati nella Clinica ORL dell'Ospedale "San Giovanni di Dio" di Cagliari per ripetuti episodi di instabilità posturale, vertigine rotatoria a eziologia incerta e associati fattori di rischio cardiovascolari (CV) – ha avuto come obiettivo la verifica dell'efficacia clinica di una terapia causale con un farmaco di parete quale sulodexide, a base di glicosaminoglicani (GAGs).

I parametri di valutazione di efficacia del trattamento sono stati di tipo clinico-soggettivo (vertigine, instabilità, segni neuro-vegetativi e cefalea) e di tipo clinico-oggettivo (*bedside examination*), includenti *head shaking test* (RST), prova indice-naso, rilievo del nistagmo spontaneo-posizionale oltre che il questionario *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), che hanno confermato il miglioramento dei sintomi iniziali: riduzione significativa delle vertigini, con completa ripresa delle normali attività quotidiane in 21 pazienti, a fronte della persistenza, solo in 5 pazienti, di lieve instabilità posturale nella marcia. Nella vertigine di presunta eziologia vascolare, l'utilizzo terapeutico di sulodexide, attivo a livello endoteliale con effetto antitrombotico e pro-fibrinolitico, può essere considerato un approccio di prima scelta per efficacia, rapidità d'azione, ottima compliance per il paziente e scarsi effetti collaterali.

I GAGS NELLA REGOLAZIONE DEL FLUSSO E DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE

L'orecchio interno è un organo altamente specializzato caratterizzato da un metabolismo ad elevato consumo energetico che necessita di una fine regolazione del flusso cerebro-vascolare per garantire l'apporto di ossigeno richiesto. La regolazione continua del flusso cerebro-vascolare comprende meccanismi endotelio-dipendenti che vengono mediati dall'interfaccia del glicocalice. Il rilascio di numerosi composti vasoattivi come l'NO è strettamente correlato allo shear stress (scorrimento del flusso ematico sul lume vascolare) e rappresenta una fine regolazione del flusso cerebro-vascolare.

Di recente diversi modelli sperimentali hanno messo in luce come la permeabilità capillare si modifica al variare del flusso. Ulteriori studi hanno chiarito come i sensori meccanici (integrine) presenti nel glicocalice endoteliale, capaci di rilevare lo shear stress emodinamico (stress meccanico prodotto dal flusso ematico sulle pareti dei vasi) siano in grado di modulare la permeabilità capillare. Ulteriori prove hanno confermato il ruolo di gatekeeper del glicocalice di glicosaminoglicani (GAGs) nel modulare la permeabilità vascolare in rapporto al flusso sanguigno ed è stato possibile osservare come la deplezione enzimatica del glicocalice (eparinasi) provochi iperpermeabilità capillare.

Diverse linee di studi indipendenti confermano che il glicocalice che riveste il lume endoteliale funziona come una barriera semi-permeabile attiva e dinamica, in rapporto al flusso e alle esigenze metaboliche tissutali. Esperimenti su capillari e venule mesenteriche hanno evidenziato come la permeabilità capillare sia sotto controllo (flusso-dipendente) in condizioni fisiologiche e si perda (iperpermeabilità) in condizioni di rimozione del glicocalice.

Il glicocalice è una pellicola di GAGs, proteoglicani e plasma-proteine assorbite che riveste il lume endoteliale. Si tratta di una struttura dinamica che funziona da interfaccia fra il flusso ematico e l'endotelio in grado di regolare la permeabilità capillare.

Il contenuto in GAGs del glicocalice endoteliale, caratterizzati da gruppi solfato (SO₄⁻), conferisce al lume endoteliale una carica negativa la cui densità è molto importante nella regolazione della permeabilità della barriera emato-encefalica. Tale permeabilità è fortemente influenzata (iperpermeabilità) dalla adesione alla parete endoteliale dei leucociti, condizione che si verifica con la deplezione del glicocalice di GAGs in molte condizioni fisiopatologiche vascolari. La perdita di cariche anioniche (glicocalice) a livello cerebrovascolare si accompagna a disfunzione della barriera emato-encefalica in numerosi modelli sperimentali di ipertensione, iperglicemia e infezione.

SULODEXIDE: RAZIONALE D'USO DEI FARMACI DI PARETE NELLA TERAPIA MEDICA DELLE VERTIGINI VASCOLARI

Su queste basi, quando un paziente arriva all'osservazione con una vertigine di tipo vascolare, bisogna certamente trattare il sintomo, ma se esiste il razionale per una vertigine vascolare, è molto importante procedere con una terapia di tipo causale.

Farmaci di parete. L'organismo possiede *anticoagulanti fisiologici* – le eparine e i glicosaminoglicani – che sono definiti "farmaci di parete" perché permettono di mantenere l'integrità dell'endotelio attraverso un'azione che si esplica con: riduzione di adesione di piastrine e di leucociti al lume endoteliale; inibizione dell'attivazione piastrinica; inibizione dell'accrescimento del trombo; lisi di un trombo già costituito; hanno inoltre un'attività pro-fibrinolitica (Tabella 1).

- Esistono due forme di eparina: le *eparine ad alto peso molecolare* (eparina calcica – 30.000 Dalton) ed *eparine a basso peso molecolare* (EBPM) (3-6.000 Dalton). La differenziazione in base al peso molecolare delle eparine si traduce in clinica nell'utilizzo delle EBPM per via iniettiva, come anticoagulanti in fase acuta, e dei glicosaminoglicani (es. sulodexide), per via iniettiva e/o orale, come antitrombotici di parete.
- La principale differenza nel meccanismo d'azione fra anticoagulanti (EBPM) e antitrombotici di parete (GAGs) consiste nel fatto che i primi inibiscono selettivamente il Fattore Xa, importante nella fase acuta di embolizzazione (distacco dalla parete vascolare) del trombo formato, mentre i secondi inibiscono anche gli altri fattori della cascata coagulativa, fondamentali nella formazione del trombo sulla parete vascolare danneggiata.

FARMACI DI PARETE: EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) e GLUCOSAMINOGLICANI (GAGs)

- Conferiscono atrombogenicità al lume vasale (ridotta adesione di piastrine e leucociti)
- Inibiscono la formazione del trombo (inibizione dell'attivazione piastrinica)
- Inibiscono l'accrescimento del trombo (inibizione del Cof Eparinico II)
- Favoriscono la lisi di un trombo già costituito (attività anti-Xa)
- Stimolano la fibrinolisi (azione emoreologica su tPA e PAI)

TABELLA 1. Anticoagulanti fisiologici: eparine e glucosaminoglicani.

Le EBPM hanno il pentasaccaride, strettamente specifico per il fattore Xa, e un numero inferiore a 13 di unità di saccaridiche. Tutti i GAGs a basso e medio peso molecolare (3-9.000 Dalton) (Chest ACCP 2008) a differenza della Eparina calcica, hanno un'attività limitata sul Fattore IIa (antiaggregante), determinante per il rischio emorragico delle eparine.

Tali caratteristiche rendono, da un punto di vista pratico (sicurezza e maneggevolezza), le EBPM e gli Antitrombotici di Parete (es. Sulodexide) rispettivamente utili nel Tromboembolismo Arterioso (TEA) e nel trattamento/prevenzione delle microtrombosi a carico dei sistemi microcircolatori.

Nuove prospettive terapeutiche dell'associazione GAGs/Eparina

Eparine e glicosaminoglicani giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità della funzione endoteliale. L'associazione GAGs/eparina inibisce la flogosi endoteliale e l'adesione delle piastrine andando a rivestire il glicocalice e creando una barriera di cariche negative che respingono i leucociti (ricchi di cariche negative) grazie ai gruppi SO₄⁻.

• **Sulodexide è un'associazione tra eparina e glicosaminoglicani.**

È costituito per l'80% da eparina a basso e medio peso molecolare (6-8.000 Dalton) e per il 20% da dermatansolfato (antitrombotico fisiologico).

• **Presenta attività farmacologiche che sono da ricondurre all'attività di entrambe le componenti** che lo costituiscono (Figura 6).

1. **Alla frazione eparinica (80%) spetta l'azione antitrombotica di parete** che Sulodexide esplica mediante l'inibizione sui fattori IIIa e Xa, e l'inibizione dell'adesione piastrinica all'endotelio, attraverso la ricostituzione del glicocalice di parete.
2. **Alla frazione dermatanica spetta un'azione antitrombotica** dovuta all'inibizione specifica del Cofattore II dell'eparina, determinante nel deposito di trombina al trombo in formazione adeso alla parete endoluminale e importante anche nel rilascio di un fattore pro-trombotico come il Tissue Factor (TF).
3. **La componente dermatanica presenta anche una potente azione fibrinolitica** perché aumenta la liberazione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e riduce la liberazione dell'inibitore del plasminogeno attivato (PAI), che insieme costituiscono la bilancia fibrinolitica fisiologica.

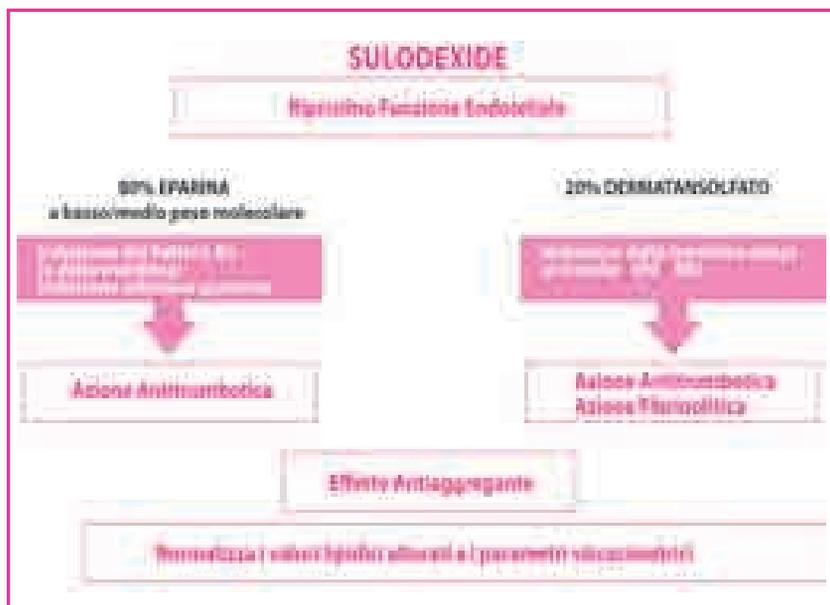


Figura 6. Attività farmacologiche del Sulodexide riconducibili alle componenti: eparina (80%) e dermatansolfato (20%).

L'azione più importante, evidenziata con gli studi più recenti, riguarda l'inibizione dei processi infiammatori a carico della parete vascolare, che sono quasi sempre alla base dei processi ischemici (iperpermeabilità e riduzione del tono vascolare) e trombotici (adesione piastrinica e cascata coagulativa).

Un effetto indiretto, ma di fondamentale importanza riguarda l'azione antiaggregante per la riduzione dell'aggregazione piastrinica mediata dai leucociti.

Infine è da sottolineare che una delle prime azioni scoperte per questo farmaco di origine biologica riguarda l'attività di normalizzazione dei valori lipidici, per aumento della liberazione delle lipoproteinlipasi, dal quale deriva l'unità di misura ULS (Unità Lipasemiche Sistemiche).

Una prova dell'azione antiflogistica di parete (ridotta adesione dei leucociti alla parete vascolare) del Sulodexide riguarda

l'inibizione dei valori di proteina C-reattiva (PCR) in circolo, cioè di un marker specifico di rischio cardiovascolare. Uno studio del 2005 nel ha valutato la capacità del Sulodexide di inibire il valore di PCR, dimostrando una riduzione della sua produzione e del suo deposito a livello dell'endotelio. Analoga inibizione avviene per le frazioni di complemento che costituiscono il MAC, per cui *si riduce l'attivazione del complemento e il suo deposito a livello delle cellule endoteliali*. Sulodexide si è dimostrato inoltre efficace anche nella riduzione della percentuale di zona infartuata suscettibile a riperfusione cardiaca, indicando un'altra possibile indicazione nella riduzione del rischio di riperfusione in seguito ad ischemia.

Altri studi recenti hanno inoltre dimostrato un'azione favorevole del Sulodexide nelle microangiopatie diabetiche, per la *capacità di ridurre la proteinuria*, riconosciuta a livello internazionale (Società di Diabetologia e Ipertensione) come importantissimo biomarker del Rischio Cardio-Vascolare per tutti i letti vascolari e non più solo per quello renale. La proteinuria rappresenta la quantità di albumina che passa dal microcircolo alle urine ed è un indice affidabile della permeabilità endoteliale. Nei soggetti microalbuminurici (30- 300 µg/dl) e macroalbuminurici (> 300 µg/dl) l'eccesso di albumina che passa nelle urine indica una iperpermeabilità microcircolatoria.

Per i soggetti diabetici e/o ipertesi l'aumento della proteinuria è un marker del danno endoteliale su tutti i letti vascolari, compreso quello sovraortico cerebrale, che muove il Rischio CV di eventi acuti, TIA ed Ictus compresi da 2 a 8 (odd ratio) rispetto ai pazienti ipertesi e/o diabetici con normoalbuminuria.

Da un punto di vista farmacocinetico, Sulodexide presenta due picchi ematici, segno che viene captato da organi di deposito come l'endotelio e viene lentamente rilasciato. Presenta infatti un volume di distribuzione di 71 lt, elevato quindi, tipico dei farmaci che vengono accumulati negli organi di deposito; l'escrezione è prevalentemente urinaria. Da sottolineare inoltre la scarsità degli effetti collaterali soprattutto in termini di un basso rischio di sanguinamento.

In conclusione, per una terapia causale nei disturbi audio-vestibolari di origine vascolare, è da considerare il ruolo dell'endotelio e del glicocalice dove il Sulodexide mostra un razionale in termini di mantenimento dell'integrità dell'endotelio.

Da un punto di vista clinico, il razionale è stato testato da diversi studi, fra i quali il Vascular Vertigo, (Vasc Vert Study) che ha mostrato l'efficacia del Sulodexide nell'ambito delle vertigini vascolari. I soggetti con diagnosi di vertigine vascolare studiati, dopo essere stati stratificati in base ai fattori di rischio, sono stati suddivisi in base al trattamento: quelli già trattati con ASA o con ticlopidina hanno continuato questa terapia; quelli non ancora in trattamento sono stati messi in terapia con Sulodexide. Dopo due mesi di terapia, sia gli antiaggreganti sia il Sulodexide si sono dimostrati efficaci nella riduzione dei sintomi, intesi come stabilità posturale e anche sintomi neurovegetativi.

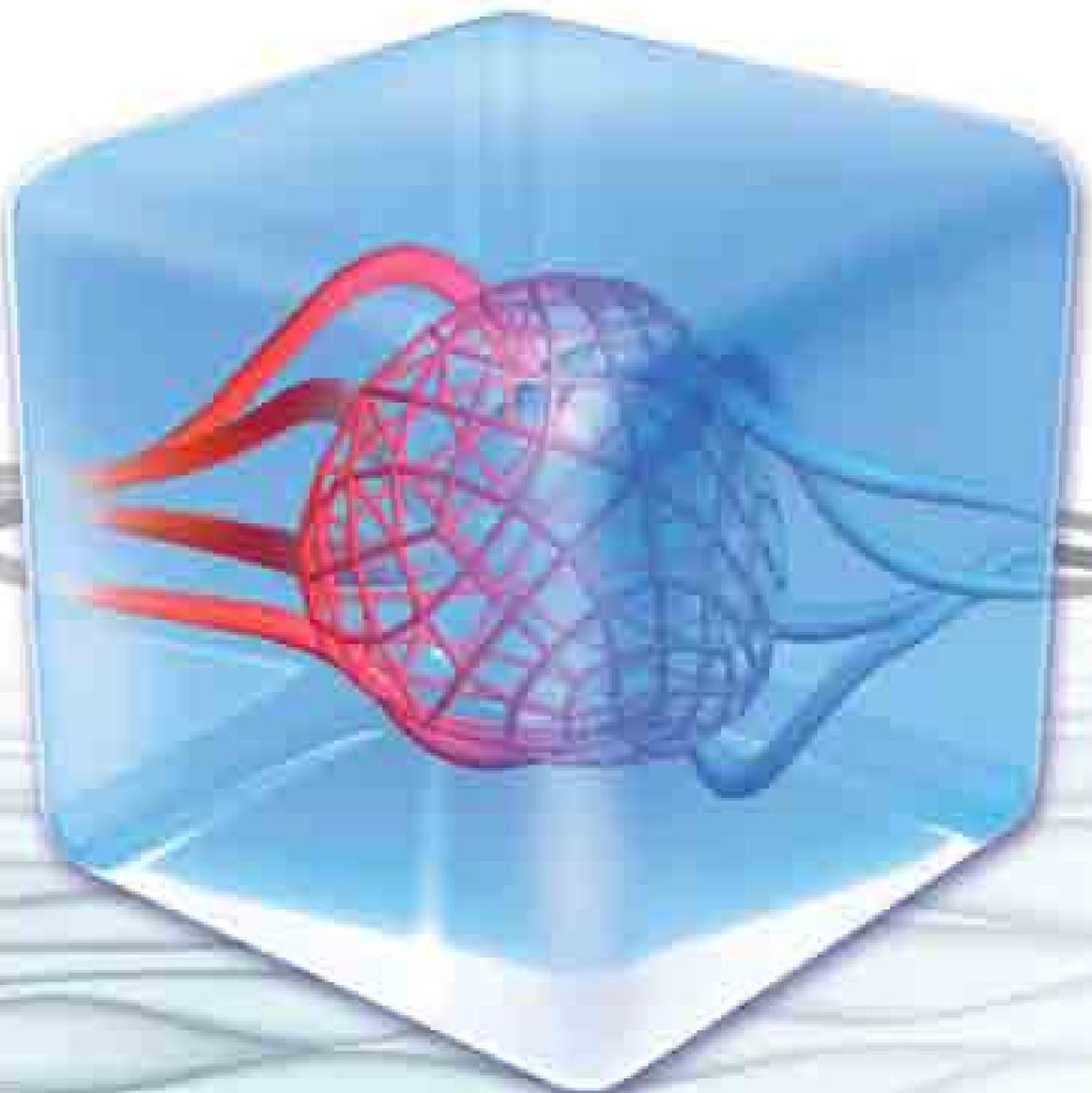
Bibliografia

Un target importante per la terapia causale della labirintopatia vascolare

- Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:630S-669S.
- Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. BMB Rep 2008;41:345-52.
- Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (Studio VascVert). Otorinolaringol 2005;55:237-46.
- Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. Curr Opin Neurol 2007;20:40-6.
- Nieuwdorp M, van Haften TW, Gouverneur MCLG, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. Diabetes 2006;55:480-6.
- Noble MIM, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. QJM 2008;101: 513-8.
- Panu F, Manca T, Cauli S, Sechi S, Proto E. Efficacia del trattamento con sulodexide nei pazienti affetti da vertigine di origine vascolare. Otorinolaringologia 2008;58:159-64.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, Oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch-Eur J Physiol 2007;454:345-59.
- Tirelli G, Meneguzzi C. Orientamento clinicodiagnostico sulla vertigine da causa vascolare. Otorinolaringol 2004;54:1-10.
- Tirelli G, Zarcone O, Giacomarra V, Bianchi M. La vertigine da causa vascolare: ipotesi patogenetiche e considerazioni terapeutiche. Otorinolaringol 2001;51:61-8.
- van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. Circ Res 2003;92:592-4.
- Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. J Physiol 2006;576.1 pp 11-21 11.

Vessel[®]

SULODEXIDE



FACCE CLINICHE VASCOLARI⁽¹⁾