

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

44

Giugno 2014

SURVEY SESTO SENSO VPPB
LA VERTIGINE POSIZIONALE PAROSSISTICA IN ITALIA

Aldo Messina

SINDROME DELL'ACQUEDOTTO VESTIBOLARE LARGO:
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO SVELATO PER IPOACUSIA
IMPROVVISA CONTROLATERALE E VERTIGINE ACUTA

Pasqualina Maria Picciotti, Luca Liberati, Tommaso Tartaglione, Gaetano Paludetti

Focus on

FISIOPATOLOGIA DELL'UNITÀ NEUROVASCOLARE

OTO

NEUROLOGIA

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO
DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

Aggiornamento periodico:

OTONEUROLOGIA

Giugno 2014 / n.44

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

Professore Associato
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica
Università 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

ISSN 2039-5590



MEDISERVE
EDITORIA & FORMAZIONE

Mediserve Editoria & Formazione

© 1999-2014 MEDISERVE S.r.l.

Milano - Napoli

SOMMARIO

Survey Sesto Senso VPPB La Vertigine Posizionale Parossistica in Italia.....	3
Aldo Messina	
Sindrome dell'acquedotto vestibolare largo: presentazione di un caso clinico svelato per ipoacusia improvvisa controlaterale e vertigine acuta.....	11
Pasqualina Maria Picciotti, Luca Liberati, Tommaso Tartaglione, Gaetano Paludetti	
Focus on Fisiopatologia dell'unità neurovascolare.....	15

SURVEY SESTO SENSO VPPB

La Vertigine Posizionale Parossistica in Italia

Aldo Messina – Palermo

E-mail: aldo_odecon@libero.it

Board Scientifico Survey VPPB Sesto Senso

Giorgio Guidetti

Responsabile del Servizio di Audio-Vestibologia e Rieducazione Vestibolare
Azienda USL di Modena, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)

Augusto Pietro Casani

Professore Associato
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica
Università di Pisa

Marco Manfrin

Sezione di Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia ed Acufenologia della Cattedra di Audiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone di Palermo
Gruppo di studio Siciliano - Survey VPPB Sesto Senso

Gruppo di Studio Siciliano – Survey VPPB Sesto Senso

Prof. Francesco Galletti

Dirigente Responsabile
Unità Operativa Complessa di Otolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina

Prof. Enrico Martines

Direttore
Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi,
Unità Operativa di Audiologia, Università degli Studi di Palermo

Dr Aldo Messina

Responsabile Ambulatorio Otoneurologia ed acufenologia della Cattedra di Audiologia, Azienda Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo

Prof. Agostino Serra

Direttore Clinica ORL, Università di Catania

Prof. Riccardo Speciale

Direttore Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Sezione Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Palermo



Sin dal 2011 il coordinamento scientifico della rivista Otoneurologia ha stimolato sul territorio nazionale la raccolta di dati clinici sulla VPPB recidivanti e input raccolto subito dal gruppo di Vestibologia siciliano nel 2012, il quale ha prima redatto una scheda di Survey, quindi raccolto i dati di 700 casi di VPPB dai maggiori centri di Audio-Vestibologia ospedaliera e universitaria di Catania, Messina e Palermo nel periodo compreso tra ottobre 2012 e maggio 2013. I risultati di questa indagine, pubblicati sul n.42 di Otoneurologia nell'estate del 2013, hanno individuato una correlazione fra alcuni

fattori di rischio cardiovascolare e le forme recidive di VPPB, confermando molte delle conclusioni di un precedente registro internazionale, il Revert Registry (2007-2009), la cui sintesi è stata pubblicata sul n.43 di Otoneurologia. Sulla scorta dell'esperienza siciliana, la scheda di raccolta dati Survey VPPB Sesto Senso è stata ulteriormente affinata dal Board Scientifico VPPB e affidata a 158 centri sul territorio nazionale che hanno raccolto i dati di oltre 1.800 casi in una popolazione di pazienti per due terzi di genere femminile.

I introduzione

Fra le diverse forme di vertigine, quelle periferiche sono le più comuni e la VPPB è fra quelle di maggiore riscontro pratico nella clinica quotidiana, prevalente a carico del genere femminile nella fascia di età 40-70 anni. La ricerca sulla VPPB ha indagato a lungo le manovre liberatorie mirate a rimuovere la causa scatenante delle crisi vertiginose, gli otoconi, arrivando solo negli ultimi anni ad approfondire le possibili cause fisiopatologiche all'origine del loro distacco. In particolare sono stati aperti registri nazionali ed internazionali mirati ad indagare i casi di VPPB che recidivano nel tempo, raccogliendo i dati anamnestici ed obiettivi utili a comprendere se esistano comorbidità correlate al ripetersi degli eventi di VPPB.

L'esempio più importante di questo filone di ricerca è il registro internazionale Revert (2007-2009) che ha raccolto i dati di oltre 4.000 casi consecutivi di vertigine osservati in 618 centri ambulatoriali di Vestibologia in 28 paesi nel mondo, confermando l'elevata prevalenza della VPPB, diagnosticata in oltre un quarto dei casi, con un tasso di recidiva del 50,4% (551/1.092 casi di VPPB), in gran parte associati ad un panel ristretto di comorbidità (ipertensione, diabete, osteoartrosi cervicale, osteoporosi, depressione) e con un rischio relativo di recidiva (OR) pari a 2,55 nel caso di presenza della sola Ipertensione Arteriosa e 4,55 in presenza di I.A. e diabete (Figura 1).

Secondo il registro internazionale, i fattori di rischio cardiovascolare risultano essere ben correlati alle forme di VPPB recidivanti.

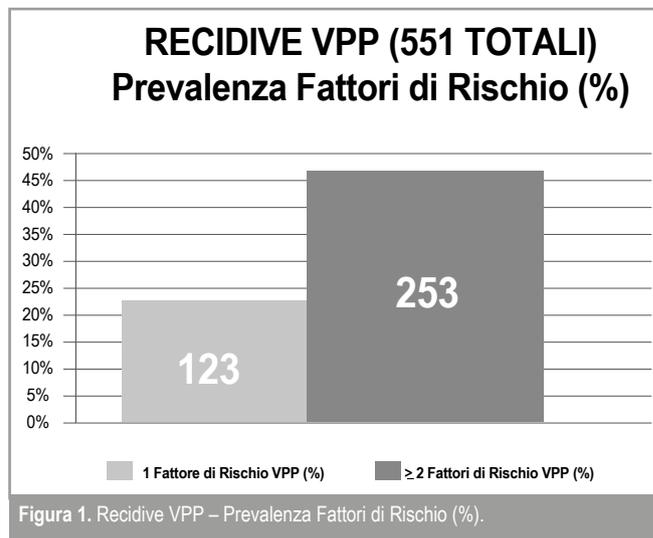
Nella letteratura italiana il ruolo dei fattori di rischio cardiovascolare è ben noto, grazie agli studi di numerosi autori, da Tirelli (TS) a Casani (PI), per arrivare a Guidetti (MO), Panu (CA) e Neri (CH), che hanno costruito il know-how negli ultimi 15 anni, su cui poggiano gli attuali registri VPPB.

La prima fase dell'indagine Sesto Senso sulla VPPB è stata condotta in Italia dal gruppo siciliano di Vestibologia, che ha confermato in 667 pazienti osservati con età media di 58 anni, la prevalenza di casi di VPPB nel genere femminile (57,3%), ed una quota di recidive del 60%, nella maggior parte dei casi (80%) comprese in un range di episodi da 1 a 5 registrati nell'arco di 12 mesi.

Il canale più colpito dal primo episodio di VPPB è risultato quello semicircolare posteriore (CSP) e le crisi successive hanno riguardato lo stesso lato ed il medesimo canale in un caso su due. In particolare i dati regionali siciliani hanno posto l'accento sulla prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici dell'ipertensione (50%) e del diabete (21%) nella popolazione VPPB osservata, che rappresentano tassi percentuali di incidenza doppi rispetto alla popolazione generale italiana. Fra gli esami strumentali, i referti del doppler tronchi sovraortici (ECD-TSA) e la RX cervicale sono risultati positivi per circa un terzo dei pazienti con episodi di VPPB recidivante di lunga data (>12 mesi) e, comunque, molto elevati rispetto alla popolazione generale.

Un altro dato interessante ha riguardato la prevalenza di pazienti in corso di terapia con PPI (inibitori di pompa protonica), pari al 35%.

La seconda fase della Survey VPPB Sesto Senso, è stata condotta da 158 centri ambulatoriali di Vestibologia sul territorio nazionale nel periodo compreso fra settembre 2013 e febbraio 2014, ed ha raccolto 1.863 casi di VPPB, la cui analisi è oggetto della presente trattazione.



La scheda Survey VPP in Italia

La scheda di raccolta dati per l'indagine sul territorio nazionale è stata affinata sulla base dell'esperienza siciliana, cogliendo l'esigenza di integrare i dati vestibolari con quelli audiologici, che mancavano nella prima versione.

La scheda Survey VPPB italiana è divisa in cinque sezioni (Figura 2):

1. Anamnesi del paziente
2. Ipoacusia e acufeni associati alla VPPB
3. Caratteristiche cliniche degli episodi di VPPB
4. Accertamenti diagnostici di laboratorio e strumentali (primo episodio ed eventuali episodi successivi)
5. Trattamento della VPPB (primo episodio ed eventuali episodi successivi)

La prima sezione della scheda riguarda l'anamnesi (familiarità, fattori di rischio cardiovascolare, metabolici, autoimmuni, farmaci ototossici ed altri parametri clinici).

Dr. _____

DATA / /

DATI PAZIENTE (Iniziali) _____ ETÀ _____ SESSO: M F

ANAMNESI DEL PAZIENTE (Possibili Fattori di Rischio)

Familiarità per Malattie Cardiovascolari SI NO per Sintomatologia Vertiginosa SI NO

Vascolari Iperensione arteriosa SI NO Ipercolesterolemia SI NO Ipertrigliceridemia SI NO Cerebrovasculopatia (acuta o cronica) SI NO Cardiovasculopatia (acuta o cronica) SI NO

Metabolici Diabete SI NO Iperuricemia SI NO

Farmaci Uso di farmaci inibitori di pompa SI NO Uso di farmaci ototossici SI NO

Altri farmaci _____

IPOACUSIA E ACUFENI

IPOACUSIA SI NO

Insorgenza dell'ipoacusia Prima degli episodi vertiginosi Durante gli episodi vertiginosi Dopo gli episodi vertiginosi

Lato ipoacusia Destro Sinistro Bilaterale

Tipo ipoacusia Trasmissiva Mista Neurosensoriale

ACUFENI SI NO

Insorgenza dell'acufene: Prima degli episodi vertiginosi Durante gli episodi vertiginosi Dopo gli episodi vertiginosi

Lato: Destro Sinistro Bilaterale

CARATTERISTICHE DELLA VPPB

Frequenza degli episodi di VPPB Primo episodio Altri episodi negli ultimi dodici mesi Altri episodi precedentemente agli ultimi 12 mesi Altri episodi sia negli ultimi 12 mesi che precedentemente agli ultimi 12 mesi Se il paziente ha avuto altri episodi negli ultimi 12 mesi, la frequenza di eventi è stata di: Da 1 a 5 episodi Da 6 a 9 episodi Più di 9 episodi

Caratteristiche degli episodi di VPPB negli ultimi 12 mesi La prima crisi interessava: *Canale semicircolare posteriore (CSP) *Canale semicircolare laterale (CSL) forma geotropa *Canale semicircolare laterale (CSL) forma apogeotropa Altre forme di labirintoliti Le successive crisi hanno coinvolto lo stesso lato? SI NO Le successive crisi hanno coinvolto lo stesso canale? SI NO

INDAGINI ED ANAMNESI NELLA VPPB PREGRESSA

In seguito alla prima crisi sono stati eseguiti i seguenti accertamenti:

	N	P	N	P
Nessun accertamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RX cervicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trigliceridi	<input type="checkbox"/>
Ecocolor Doppler TSA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Transaminasi	<input type="checkbox"/>
Test Tiroidei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	D-dimero	<input type="checkbox"/>
Test per patologia autoimmune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Creatinemia	<input type="checkbox"/>
Visita oculistica con esame fundus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PCR	<input type="checkbox"/>
Emocromo completo con formula e piastrine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fibrinogeno	<input type="checkbox"/>
VES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Proteine totali con elettroforesi	<input type="checkbox"/>
Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antitrombina III	<input type="checkbox"/>
Azotemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Omocisteina	<input type="checkbox"/>
Colesterolo e HDL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d-ROMs Test (radicali liberi)	<input type="checkbox"/>

In seguito alla/e successiva/e crisi sono stati eseguiti i seguenti accertamenti:

	N	P
Nessun accertamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RX cervicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ecocolor Doppler TSA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Test Tiroidei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Test per patologia autoimmune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visita oculistica con esame fundus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

N= Normale P= Patologico

Nel caso il paziente fosse in trattamento con farmaci per altre patologie, e prendendo in esame il principale di questi farmaci utilizzati dal paziente, a quale classe farmacologica appartiene tale farmaco (es. antitrombotico, antinfiammatorio, cortisonico, ecc.)? _____

Tale farmaco era assunto dal paziente: Da 1 a 2 mesi Da 3 a 6 mesi Da 7 a 12 mesi Da oltre 1 anno

IL TRATTAMENTO DELLA VPPB

Trattamento utilizzato per gli episodi di VPPB

Manovre riabilitative	<input type="checkbox"/>
Farmaci antivertiginosi	<input type="checkbox"/>
Farmaci ad azione vascolare	<input type="checkbox"/>
Farmaci sedativi del SNC	<input type="checkbox"/>
Altro	<input type="checkbox"/>

Farmaco prescritto per: Da 1 a 2 mesi Da 3 a 6 mesi Da 7 a 9 mesi Da 9 a 12 mesi

Considerazioni _____

Figura 2. Scheda Survey VPPB.

La nuova sezione dedicata alla sintomatologia audiologica (ipoacusia e acufeni) associata alla VPPB, è mirata a valutare il peso di questi sintomi ed indagare l'eventuale correlazione, registrando posizione e tempi d'insorgenza rispetto all'episodio di VPPB.

La terza sezione considera i principali accertamenti diagnostici di laboratorio e strumentali che vengono prescritti al paziente con VPPB in occasione del primo episodio ed in quelli successivi.

La quarta e ultima sezione raccoglie i dati sul tipo di trattamento adottato per gli episodi di VPPB. In questo caso il confronto fra il trattamento adottato in un primo episodio, rispetto ad episodi di recidiva è definito dalla qualificazione del paziente descritta nelle sezioni precedenti.

I risultati della Survey VPPB

Il monitoraggio degli episodi di VPPB condotto dai 158 centri di Vestibologia sul territorio nazionale italiano, condotto nel periodo fra settembre 2013 e febbraio 2014, ha raccolto 1.863 schede valide per l'elaborazione statistica (Tabella 1).

Pazienti n.	1.863
Sesso	
Maschi n. (%)	637 (34,2%)
Femmine n. (%)	1.226 (65,8%)
Età	
Media (± ds)	59,88 (± 15,1)
Over-65	742 (39,8%)

Tabella 1. Casistica pazienti.

L'organizzazione della scheda di raccolta dati ha permesso di registrare i fattori di rischio associati e le caratteristiche dei pazienti con VPPB (frequenza e sede degli episodi), distinguendo i pazienti che si presentavano all'attenzione clinica per la prima volta con un episodio di VPPB, rispetto a coloro che avevano un'anamnesi

di episodi recidivanti, consentendo l'elaborazione statistica su tre gruppi di pazienti:

1. Pazienti con un primo episodio di VPPB: n. 922 (48,8%)
2. Pazienti con recidive di VPPB negli ultimi 12 mesi: n. 517 (27,4%)
3. Pazienti con recidive di VPPB per un periodo superiore ai 12 mesi: n. 424 (23,8%)

Il risultato dei casi di VPPB recidivante dell'indagine nazionale è in linea con il dato regionale siciliano e riguarda più di un paziente su due, confermando l'importanza di questa indagine nella pratica clinica.

È stata registrata infatti una distribuzione omogenea fra i pazienti che si sono presentati con un primo episodio di VPPB (48,8%) e coloro che presentano un'anamnesi di VPPB recidivante (51,2%), come riportato in Tabella 2 (A,B,C,D). La frequenza degli episodi ricorrenti di VPPB è stata valutata in una quota del campione globale (685/1.863 casi), indicando il range 1-5 episodi/anno come quello più comunemente descritto (82,5%), mentre 1:6 pazienti (17,5%) ha riportato una frequenza annua di episodi di VPPB uguale o superiore a 6 episodi/anno. La sede canalare colpita nel primo episodio

Tabella 2. Caratteristiche degli episodi di VPPB.

Primo Episodio	48,8%
Altri episodi negli ultimi dodici mesi (<12 M)	27,4%
Altri episodi precedentemente agli ultimi 12 mesi (>12 M)	23,8%

Tabella 2A. Gruppi di pazienti VPPB.

Le caratteristiche degli episodi di VPPB in pazienti:

Da 1 a 5 episodi	82,5%
Da 6 a 9 episodi	10,8%
Più di 9 episodi	6,7%

Tabella 2B. Frequenza di recidiva VPPB negli ultimi 12 mesi*.

*La frequenza degli episodi è stata registrata 685/1.863 schede

Il canale semicircolare posteriore (CSP)	60,9%
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma geotropa	29,5%
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma apogeotropa	9,5%

Tabella 2C. Sede interessata nel primo episodio di VPPB*.

*La frequenza degli episodi è stata registrata 685/1.863 schede

Stesso lato	56,9%
Medesimo canale	43,1%

Tabella 2D. Sede interessata negli episodi VPPB successivi al primo*.

*La sede interessata dagli episodi successivi di VPPB è stata registrata 1.080/1.863 schede

di VPPB è risultata, fra anamnesi ed esame obiettivo, prevalente per il canale semicircolare superiore (60,9%), mentre buona parte degli episodi di recidiva sono stati omolaterali ed hanno colpito il medesimo canale dell'orecchio interno.

Fra i fattori di rischio associati a episodi di VPPB, riportati in Tabella 3, quelli vascolari (ad es. ipertensione e ipercolesterolemia) sono rappresentati da tassi percentuali elevati, così come spicca il dato del diabete (15,4%) che si assesta su valori doppi rispetto alla prevalenza nella popolazione generale. Di rilievo il dato della patologia tiroidea (12,2%) che ha la medesima incidenza fra i pazienti con VPPB delle cerebrovasculopatie (12,0%) e delle ernie cervicali (12,8%).

Una novità importante riguarda il dato degli inibitori di pompa (PPI), associati a pazienti con episodi di VPPB nel 24,3% dei casi osservati, valore molto consistente e paragonabile a quello delle cefalee ed emicrania (25,9%), mentre i farmaci ototossici sommano un 6,9%, dato consistente, ma comunque contenuto.

Familiarità	
per Malattie Cardiovascolari	44,2%
per Sintomatologia Vertiginosa	14,0%
Fattori di Rischio e Patologie Vascolari	
Iperensione arteriosa	52,4%
Ipercolesterolemia	34,7%
Ipertrigliceridemia	18,4%
Cerebrovasculopatia (acuta o cronica)	11,6%
Patologia cardiovascolare diagnosticata	11,2%
Patologie Metaboliche	
Diabete	15,4%
Iperuricemia	2,5%
Farmaci	
Uso di farmaci inibitori di pompa (PPI)	24,3%
Uso di farmaci ototossici	6,9%
Altro*	
Disturbi del visus	19,6%
Cefalea e/o emicrania	25,9%
Ernie cervicali	12,8%
Radioterapia	2,3%
Fumatore	24,4%
Patologia tiroidea	12,2%
Patologia autoimmune	4,5%
Patologia infiammatoria e/o autoimmune (acute o cronica)	3,4%

Tabella 3. Anamnesi del paziente (Possibili Fattori di Rischio). Frequenza (%) calcolata su 1.863 pazienti valutati.

*Patologie genetiche (arterite, crioglobulinemia, macroglobulinemia): non hanno raccolto dati statisticamente significativi.

L'analisi dei dati di associazione fra sintomi audiologici (ipoacusia ed acufeni) ed episodi di VPPB, riportati in Tabella 4, mostra come oltre un terzo dei pazienti con VPPB soffrono di uno o di entrambi i sintomi audiologici valutati. In particolare la registrazione del momento d'insorgenza del sintomo, indica una possibile correlazione in 1:5 dei pazienti VPPB con acufeni ed in 1:8 tra quelli con ipoacusia. Da sottolineare che l'incrocio statistico di questi dati con i fattori di rischio, analizzati in dettaglio nella Tabella 5, produce un'associazione >70% fra l'ipertensione arteriosa e pazienti con VPPB (primo episodio e recidiva) con sintomi audiologici (ipoacusia e/o acufene), suggerendo i sintomi audiologici in pazienti con VPPB come potenziale marker di una fisiopatologia vascolare a carico dell'orecchio interno.

IPOACUSIA (721/1.863 pazienti)	38,7%
Insorgenza	
Prima dell'episodio di VPPB	78,6%
Durante l'episodio di VPPB	12,0%
Dopo l'episodio di VPPB	9,4%
Sede	
Lato destro	10,0%
Lato sinistro	10,2%
Bilaterale	79,3%
Tipologia	
Trasmissiva	1,8%
Mista	11,2%
Neurosensoriale	80,9%
ACUFENE (580/1.863 pazienti)	31,1%
Insorgenza	(%)
Prima dell'episodio di VPPB	79,6%
Durante l'episodio di VPPB	21,6%
Dopo l'episodio di VPPB	16,9%
Sede	
Lato destro	26,7%
Lato sinistro	24,5%
Bilaterale	54,8%
Patologia autoimmune	4,5%
Patologia infiammatoria e/o autoimmune (acute o cronica)	3,4%

Tabella 4. Anamnesi del paziente (Possibili Fattori di Rischio). Frequenza (%) calcolata su 1.863 pazienti valutati.

*Patologie genetiche (arterite, crioglobulinemia, macroglobulinemia): non hanno raccolto dati statisticamente significativi.

Gli accertamenti diagnostici positivi (patologici), registrati tra i pazienti con un primo episodio di VPPB (n. 922) e quelli con episodi di VPPB recidivante (n. 941), sulla quota di pazienti per i quali

Pazienti (1.863)	Primo episodio VPPB	Episodi successivi VPPB
Nessun accertamento (863)	46,3%	39,8%
Indagini strumentali	Referto patologico (%)	
RX cervicale	56,0%	52,8%
ECD-TSA	41,5%	47,5%
Test tiroide	26,7%	24,1%
Test patologie autoimmuni	20,4%	24,2%
Esame oculistico		
Fondus oculi	31,9%	37,0%
Indagini di laboratorio		
Emocromo e piastrine	9,2%	
VES	21,9%	
Glicemia	22,4%	
Azotemia	9,0%	
Colesterolo e HDL	45,9%	
Trigliceridi	37,8%	
Transaminasi	9,0%	
D-dimero	6,4%	
Creatininemia	7,6%	
PCR	18,5%	
Fibrinogeno	16,1%	
Proteine totali	9,0%	
AT-III	0,7%	
Omocisteina	16,7%	
d-ROM test	1,1%	

Tabella 5. Indagini strumentali ed esami di laboratorio*. Frequenza (%) calcolata su 1.863 pazienti valutati.

* I risultati rappresentano le % di referti positivi (patologici) sul totale di esami condotti per ogni singola voce d'indagine

l'indagine strumentale e/o di laboratorio è stata indicata sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, evidenzia valori di positività elevati per la RX cervicale, il Doppler dei tronchi sovraortici (ECD-TSA), test della funzione tiroidea, patologie autoimmuni, fondus oculi, trigliceridi, colesterolo HDL, glicemia, VES, PCR, fibrinogeno, con referti patologici compresi in un range 16-56%, segno di un buon grado di appropriatezza nella pratica ambulatoriale per queste voci d'indagine.

Di particolare interesse il confronto dei dati fra il gruppo con VPPB recidivante ed il 1° episodio VPPB, che mostra valori nettamente superiori di refertazione patologica per l'ECD-TSA e le patologie autoimmuni, suggerendo meccanismi fisiopatologici infiammatori e vascolari a carico dell'orecchio interno nei pazienti con episodi recidivanti di VPPB.

Il trattamento della VPPB, riportato in Tabella 6, è centrato sulle manovre liberatorie (85,9%), che rappresentano l'approccio basilare con il quale approcciare il paziente con VPPB ed impostare la riabilitazione.

Il ricorso a farmaci sintomatici antivertiginosi riguarda un terzo del campione globale, mentre solo nel 4,7% dei casi si è fatto ricorso a farmaci sedativi del SNC. La migliore conoscenza dei fattori di rischio vascolare sistemici a carico dell'orecchio interno, sviluppata negli ultimi vent'anni, si rivela nell'impiego di farmaci ad azione vascolare nel 35% dei casi.

I farmaci, in oltre due terzi dei casi, vengono impiegati per un periodo di 1-2 mesi, mentre un quarto prosegue per 3-6 mesi e solo un caso su venti viene trattato per più di 6 mesi.

Manovre riabilitative	85,9%
Farmaci antivertiginosi	33,0%
Farmaci ad azione vascolare	35,0%
Farmaci sedativi del SNC	4,7%
Periodo di prescrizione medica del farmaco:	
Da 1 a 2 mesi	68,3%
Da 3 a 6 mesi	26,1%
Da 7 a 9 mesi	1,6%
Da 9 a 12 mesi	4,0%

Tabella 6. Il trattamento della VPPB.

Conclusioni

La migliore conoscenza dei fattori di rischio vascolari e sistemici e dei meccanismi infiammatori a carico dell'orecchio interno, sviluppata negli ultimi vent'anni, grazie alla letteratura italiana ed internazionale in Vestibologia ed Audiologia, ha permesso di affinare la mira dell'intera indagine clinica (anamnesi, esame obiettivo, esame strumentale e laboratoristico), stimolando un approccio integrato al paziente con VPPB che punta a risolvere l'episodio, considerando la storia clinica complessiva ed avviando trattamenti medici volti a limitare il numero di episodi nei pazienti con recidive di VPPB e nei portatori di fattori di rischio.

Lo stato dell'arte clinico in merito al trattamento medico dei meccanismi fisiopatologici alla base della liberazione degli otoconi deve ancora oggi essere considerata *ex adjuvantibus*, ma la direzione della ricerca clinica sembra ben indirizzata e i dati raccolti in diverse survey negli ultimi dieci anni avvalorano l'ipotesi di approfondire i meccanismi fisiopatologici vascolari ed infiammatori a carico dell'orecchio interno.

Un contributo molto importante in questo senso arriva dal lavoro di Trune (2012) che ipotizza come i meccanismi infiammatori di qualsiasi noxa siano in grado di incidere sulla funzione della barriera ematolabirintica, attraverso il microcircolo dell'orecchio interno e la rimozione dei GAGs endoluminali (Figura 3).

Questo meccanismo fisiopatologico infiammatorio su base vascolare è oggi validato in letteratura per quasi tutti i distretti microcircolatori e, in chiave VPPB, è collegato all'attivazione di enzimi di rimodellamento vascolare e tissutale, le metallo-proteinasi, in particolare la MMP-9, che degrada il collagene e le proteine strutturali dei tessuti favorendo il rimodellamento dei tessuti. L'attivazione di questi enzimi in condizioni vascolari patologiche è molto rilevante, tanto da essere evidenziabile in tutti i distretti sino ad oggi indagati, con un semplice prelievo di sangue nel siero centrifugato, a prescindere dalla sede del prelievo.

La posizione degli otoconi, mantenuta da una matrice proteica, potrebbe essere l'anello di congiunzione per spiegare come un fattore di rischio vascolare sistemico o autoimmune possa condurre ad un effetto di rilascio massivo degli otoconi analogo ad un trauma, attraverso un processo di risposta infiammatoria collegati all'attivazione di enzimi proteolitici.

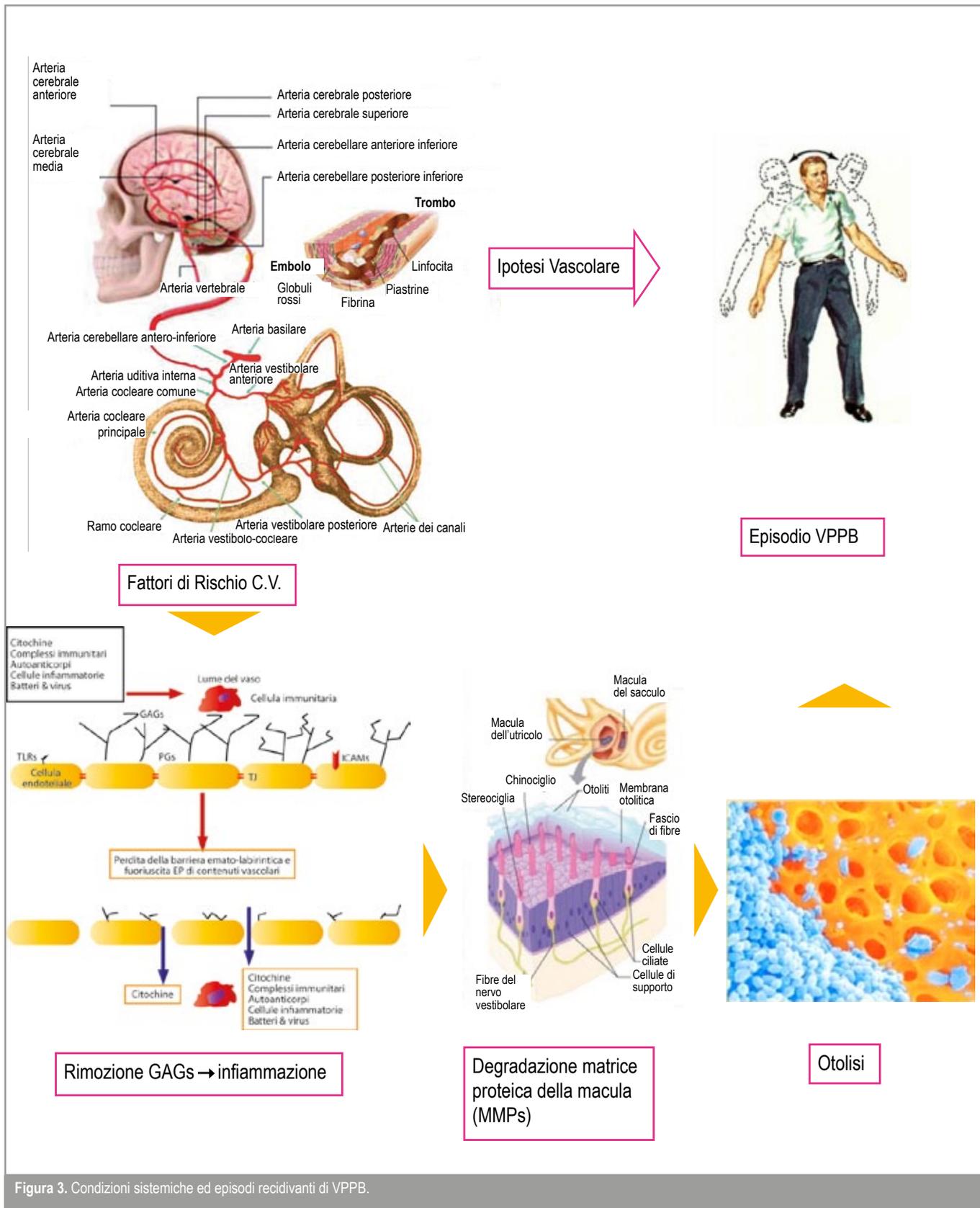


Figura 3. Condizioni sistemiche ed episodi recidivanti di VPPB.

Gruppo di Studio

G. Alberti (RM), L. Alonzi (FR), B. Amaretti (FC), G. Amleto (AQ), F. Anastasi (RM), G. Antoniacomi (VA), E. L. Attinà (CN), B. Autiero (AQ), C. Badanacco (RM), C. Balzanelli (BS), M. Barbieri (GE), R. Barletta (NA), G. Barroni (VA), O. Bernardi (PD), R. Bernardi (CE), C. Bocciolini (BO), L. Boccutto (PD), M. Boninsegna (PD), E. Bracchi (RM), C. Brandolini (BO), G. Briccarello (TO), A. Brighi (FE), S. Brizi (PG), S. Bucolo (TO), C. M. Casali (MN), G. Calabrese (PG), P. Calabrò (MI), G. Caligo (GE), M. Canino (CS), D. Capone (MI), M. Carboni (TR), R. Casadio (RA), I. Casagrande (BO), S. Casotti (RE), M. Ceron (FE), P. Cerritelli (BO), A. Chieffo (FE), G. Ciammetti (IS), M.E. Ciarini (PG), G. Ciferri (RI), A.R. Cilione (IS), A. Ciorba (FE), S. Cittadini (RM), A.C. Colacci (IS), F. Comacchio (PD), M.A. Coscarella (BS), L. Cravero (TO), G. Cunci (RM), N. D'agostino (VT), A. De Angelis (RM), E. De Angelis (RM), P. De Carli (RM), M. D'Emilia (RM), M. L. De Lillo (RM), E. Dell'anna (NA), S. Di Candeloro (PE), L. Di Matteo (LT), C. Di Meo (CE), G. Di Nucci (IS), L. Di Rienzo Businco (RM), F. D'Onofrio (IS), N. Dulcetti (MI), V. Emiliani (BO), G. Fadda (TO), V. Ferrero (TO), M. Ferroni (FE), G. Finco (PD), C. Fiori (MO), R. Fossataro (AQ), A. Frisina (VI), G. Gaggini (CH), P. Gamba (BS), M. Gamerra (NA), I. Ghigna (TO), E. Ghilardotti (PR), S. Giacchini (BO), L. Giordano (RM), R. Gorgoglione (RM), G. Greco (FR), M. Iezza (CE), I. Kherisat (CN), G. La Rosa (VT), R. Lanciani (RM), P. Laurenzi (AP), G. Lavopa (PE), G. Leo (FG), M. Leuzzi (RM), R. Lombardi (RM), N. Lucarelli (RM), R. Marangon (LT), A. Marchetti (RE), R. Martone (CE), A. Mattiazzo (TO), O. Mazzeo (RN), A. Meli (MI), S. Menabue (MO), S. Micci (RM), A. Miconi (RM), P. Mola (TO), S. Monserrino (BO), G. Morgante (VT), M. A. Nisticò (RM), G. Nola (RM), D. Padovani (RA), G. B. Padula (LT), B. Panizzut (TO), M. Pantaleoni (AN), M. Paoletti (CB), B. Pardu (RN), E. Pasetti (PR), G. Petrillo (RM), T. Pozzo (TO), G. Quattrini (FR), M. R. Seyed (NA), R. Re (AT), P. Riccardi (RM), E. Riotino (TO), A. Rollo (RM), F. Ronchetti (RM), R. Ronconi (AV), B. Roseve (NA), A. Rossi (TR), M. Rossi (AP), S. P. Rossi (MI), L. Russo (CE), V. Saginario (FE), D. Salsi (RA), M. Scamarea (PG), A. A. Scaringi (BT), L. Scotto Di Santillo (GE), A. Sinopoli (LT), F. Smarra (CE), A. Solazzo (PD), F. Soprani (RA), G. Sorrentino (NA), C. Squeglia (BS), D. Tassone (VT), E. Tondolo (TO), M. Travagli (FE), M. Trebbi (MO), R. Valboa (CE), P. Vannuccini (BO), M. C. Verdecchia (RM), S. Venè (RI), G. Vingolo (RM), T. Zacchini (VE), G. Zanetidou (RE), M. Zanni (MO), D. Zanon (VE), R. Zilio (MI)

Bibliografia

1. Papi G, Guidetti G, Corsello SM, Di Donato C, Pontecorvi A. The association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis is not related to thyroid status [Letter to Editor]. *Thyroid* 2010; 20:237-8.
2. Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:647-52.
3. Brandt T, Huppert D, Hecht J, Karch C, Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: A long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:160-3.
4. Trune Dennis R, Huynh Anh-Nguyen. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. *Semin Hear* 2012; 33(03):242-50.
5. Nakashima et al. *Brain Res Rev* 2003; 43:17-28.
6. Blanco et al. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:32-9.
7. Vannucci G, Casani AP. Vertigine Parossistica Posizionale e reperti Ecodoppler-Sonografici: qualche utile indice prognostico? *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2003; Suppl.74:46-49.

Sindrome dell'acquedotto vestibolare largo: presentazione di un caso clinico svelato per ipoacusia improvvisa controlaterale e vertigine acuta

Pasqualina Maria Picciotti, Luca Liberati, Tommaso Tartaglione*, Gaetano Paludetti

Istituto di Clinica ORL e Radiodiagnostica*, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli, Roma

Abstract

Viene riportato il caso di un paziente affetto da Sindrome dell'acquedotto vestibolare largo con anacusia omolaterale infantile e comparsa di ipoacusia improvvisa controlaterale e vertigini acute riferibili alla slatentizzazione di una disfunzione vestibolare legata alla sindrome. Si discutono i risultati della valutazione neurologica in riferimento alla letteratura e le conclusioni terapeutiche.

Parole chiave:

acquedotto vestibolare largo, vertigine, ipoacusia improvvisa, VEMPs

Introduzione

La sindrome dell'acquedotto vestibolare largo (SAVL) è una malformazione anatomica mono o bilaterale dell'orecchio interno, descritta per la prima volta da Mondini nel 1791 (1).

La SAVL deriva da un anormale slargamento dell'acquedotto vestibolare evidenziabile alla Risonanza Magnetica e/o alla TC. Il valore numerico del diametro antero-posteriore da considerarsi positivo per la diagnosi è tuttora oggetto di controversie (2); rimane, comunque, attualmente valido il criterio, proposto da Valvassori e Clemis nel 1978 (3), per cui si considera positivo il reperto radiologico di un diametro maggiore di 1,5 mm, a livello del punto di mezzo tra la crus comune e la superficie posteriore della rocca petrosa.

Si tratta di una patologia considerata rara, con una prevalenza fra i bambini affetti da ipoacusia neurosensoriale che oscilla fra l'1 ed il 14% e che interessa maggiormente le donne (4).

Tale malformazione può presentarsi isolatamente o associata ad altre anomalie dell'orecchio interno (dilatazione dei canali semicirculari e/o dei condotti uditivi interni e/o a malformazioni cocleari) o a patologie di altri distretti come avviene nelle sindromi di Pendred (in presenza della mutazione del gene SLC26A4-PDS che codifica per la proteina denominata Pendrina), CHARGE, oto-brachio-renale, acidosi tubulare distale (5) ed altre. Infine, la presenza di un acquedotto vestibolare largo è riportata bilateralmente nel 55-94% dei casi, a seconda delle varie casistiche (6).

Generalmente la SAVL è sporadica, tuttavia una predisposizione genetica è stata documentata in numerosi casi, con un tipo di trasmissione autosomica recessiva. Per quanto concerne le forme sin-

dromiche l'assetto genetico è in relazione alla singola sindrome di cui fa parte.

L'aspetto clinico audiologico è variabile e l'ipoacusia neurosensoriale dal lato affetto può essere di grado variabile ed andamento diverso, da stabile a progressiva a fluttuante o, ancora, essere temporaneamente legata a traumi cranici minori, brusche variazioni della pressione atmosferica, manovre di Valsalva. L'età di insorgenza dell'ipoacusia è variabile dalla nascita all'età adulta, con maggior frequenza nell'infanzia. In alcuni casi (17-59%) viene descritta una componente trasmissiva, legata alla presenza di una terza finestra a livello del labirinto, costituita appunto dall'acquedotto vestibolare dilatato (6). Altri sintomi otologici sono rappresentati da acufeni e *fullness*.

La sintomatologia audiologica può associarsi a diversi sintomi vestibolari quali vertigini, instabilità e disturbi della coordinazione motoria con possibile rilievo di ipofunzione vestibolare (2,7).

Case Report

Si tratta di un uomo di 48 anni, affetto da modesta ipertensione arteriosa ed emicrania familiare, giunto alla nostra osservazione per ipoacusia improvvisa destra. All'anamnesi il paziente riferiva anacusia sinistra dall'età infantile per cause ignote e la comparsa da 20 giorni di sordità a destra associata a vertigini oggettive ed acufeni. L'esame audioimpedenzometrico confermava la presenza dell'anacusia sinistra ed evidenziava la presenza di un'ipoacusia

neurosensoriale di grado medio-grave per le frequenze 4000 ed 8000 Hz. I timpanogrammi risultavano nella norma, con assenza dei riflessi stapediale di sinistra e di destra a 4 KHz. I potenziali evocati uditivi risultavano nella norma a destra e non evocabili a sinistra.

La valutazione vestibolare evidenziava clinicamente uno scompenso vestibolare sinistro con: nistagmo spontaneo orizzontale diretto a destra, Head Shaking test positivo (nistagmo diretto a destra), positività del test della fistola a sinistra, positività del test vibratorio (accentuazione del nistagmo spontaneo); Test di Halmagyi (Head Impulse test) positivo a sinistra, a fronte di una simmetria delle risposte labirintiche. La registrazione dei VEMPS cervicali evidenziava: una riduzione della soglia a sinistra (80 dB vs 90 dB nHL a destra), con valori di latenza delle onde p13 ed n23 sostanzialmente simmetrici e nella norma, valori di ampiezza assoluti lievemente aumentati a sinistra con ratio delle ampiezze nei limiti della norma (23.6%).

Il paziente veniva ricoverato in regime di DH per essere sottoposto a terapia corticosteroidica e osmotico-depletiva con beneficio sulla sintomatologia vertiginosa e scomparsa del nistagmo spontaneo e sostanziale stabilità del quadro audiologico. Proseguiva quindi a domicilio una terapia con betaistina (24 mg/3 volte al dì) sotto stretto follow-up audiovestibolare.

La RM cranio evidenziava a sinistra una grossolana dilatazione del sacco e del dotto endo-linfatico, con segnale isointenso al resto del labirinto membranoso. Nella chiocciola di sinistra erano identificabili tutti i giri, di morfologia normale. Solo in fase tardiva dopo MDC – con le immagini FLAIR – si dimostrava un'abnorme impregnazione del labirinto cocleare ed anche del labirinto posteriore, indicativi di labirintopatia cronica degenerativa (Figura 1). La TC delle piramidi temporali evidenziava a sinistra un aspetto lievemente disomorfico del vestibolo con marcato slargamento dell'acquedotto del vestibolo su base malformativa congenita (Figura 1). La diagnosi radiologica definitiva era dunque: "Condizione malformativa con acquedotto vestibolare largo a sinistra, con associati segni di cocleopatia degenerativa".

Ad una valutazione successiva, in seguito alla ricomparsa delle vertigini "da sforzo" anche minimo, veniva evidenziata nuovamente la comparsa di nistagmo spontaneo orizzontale diretto a destra, di II-III grado con una frequenza di 80 scosse/min. Veniva, dunque, intrapresa una terapia inizialmente con osmotico depletivi per os (glicerolo) e quindi con diuretici (anche in considerazione dell'effetto ipotensivo) con risoluzione delle vertigini "da sforzo".

In seguito il paziente ha presentato ulteriori sporadici episodi di vertigini in assenza di segni di scompenso vestibolare ma seguiti da intensa emicrania. Sulla base della concomitante cefalea è stata quindi consigliata una terapia antiemcranica (indometacina) da assumere precocemente alla comparsa delle vertigini e che ha condotto all'arresto dell'ulteriore prosecuzione degli attacchi vertiginosi.

Attualmente il paziente sta bene, presenta sfumati segni clinici di scompenso vestibolare a sinistra (Head Shaking test positivo, positività del test della fistola a sinistra e del test vibratorio) prosegue la terapia diuretica cronica e antiemcranica al bisogno ottenendo un buon controllo degli attacchi vertiginosi.

Il quadro audiologico è stabile pur persistendo l'acufene a destra.

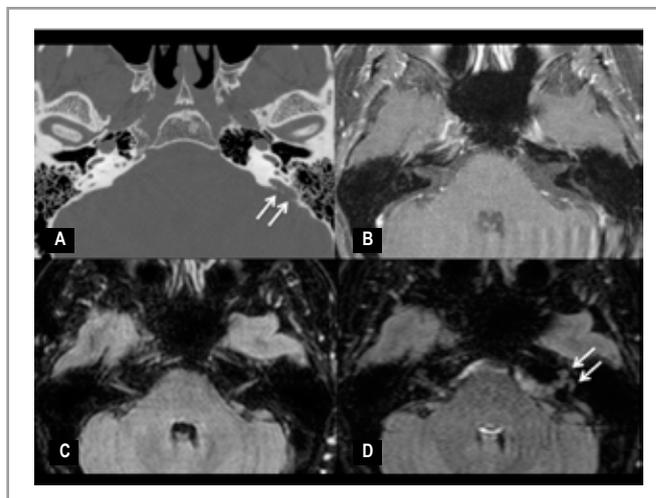


Figura 1. L'immagine assiale TC documenta marcato slargamento dell'acquedotto del vestibolo di sinistra (freccie in A). L'immagine RM T1-dipendente (B) dopo somministrazione di m.d.c., conferma lo slargamento dell'acquedotto del vestibolo, ma non mostra significative aree di impregnazione patologica. L'immagine RM FLAIR ottenuta dopo m.d.c. (D) a confronto con quella senza m.d.c. mostra un marcato enhancement del segnale del vestibolo (freccie in D).

Discussione

I programmi di screening uditivo neonatale, unitamente alla disponibilità di metodiche di studio per immagini più sofisticate ed, in particolare, l'utilizzo della RM ad alta risoluzione per lo studio delle strutture dell'orecchio interno, hanno permesso l'identificazione di un numero più elevato di SAVL in età infantile rispetto al passato. Inoltre, il miglioramento delle tecniche di neuroimaging ha portato ad una più precoce identificazione di queste anomalie ed un aumento dei casi diagnosticati in età adulta. Il nostro caso clinico è un esempio di diagnosi misconosciuta fin dall'infanzia, etichettata come sordità da causa ignota, e giunta ad un'identificazione casuale in seguito ad un'indagine radiodiagnostica eseguita per l'ipoacusia improvvisa controlaterale.

Per quanto concerne la prevalenza delle vertigini nelle SAVL esse vengono riportate in circa un terzo dei casi ed hanno un'entità ed una tipologia variabile andando da episodi di vertigine acuta intensa a instabilità occasionale nell'adulto (8-10). Nel nostro paziente la vertigine, che potremmo definire labirintica, ha avuto un esordio improvviso in età adulta, contrariamente a quanto accaduto sul versante cocleare. La nostra ipotesi è che la stessa causa scatenante l'ipoacusia improvvisa controlaterale (che tuttavia rimane sconosciuta) possa aver slatentizzato una disfunzione labirintica legata alla SAVL, manifestatasi con cosiddette vertigini "da sforzo" in presenza di una positività del segno della fistola e di alterazioni della soglia dei VEMPs. Tale situazione già riportata da Sheykholeslami et al nel 2004 (11), nella descrizione di tre casi clinici di SAVL con riduzione della soglia dei VEMPs, vertigini e fenomeno di Tullio è riconducibile alla teoria della terza finestra pur in assenza di segni radiologici di deiscenza canalare come nel caso da noi descritto.

Gli studi della letteratura dedicati al trattamento delle SAVL si

rivolgono principalmente alla terapia chirurgica (chirurgia del sacco endolinfatico) e, tranne qualche riferimento alla terapia corticosteroidica (12,13) ed all'ossigeno-terapia iperbarica (14) nelle forme con esordio improvviso della sordità, non esistono studi specifici riguardanti la terapia delle vertigini. Il nostro trattamento efficace sul controllo della vertigine si basa su due teorie eziopatogenetiche, la prima proposta da Spiegel nel 2009 (15), secondo la quale la SAVL e l'idrope endolinfatica sono dovuti ad una comune primaria disfunzione dell'omeostasi dei liquidi endolinfatici; la seconda è la teoria del reflusso di liquido iperosmolare nell'orecchio interno (16) con aumento della pressione endolinfatica. La comparsa di vertigini episodiche e il miglioramento delle stesse con la terapia osmotico depletiva nel nostro paziente potrebbero sostenere questa ipotesi patogenetica.

Un'ultima considerazione riguarda la concomitante emicrania familiare presente nel caso clinico ivi descritto, tale patologia incide sicuramente sull'insorgenza degli episodi vertiginosi pur non essendo la sola causa delle stesse. Il criterio *ex adiuvantibus* della terapia con indometacina ci suggerisce un elemento a favore della vertigine considerata aura dell'emicrania o equivalente emicranico, come descritto nel 66.6% dei pazienti in uno studio sui segni e sintomi vestibolari nelle anomalie volumetriche dell'acquedotto del vestibolo (17).

Conclusioni

In conclusione, sembra opportuna l'indicazione ad un'adeguata indagine radiologica in tutti i pazienti con ipoacusia monolaterale di qualsiasi età, al fine di escludere una patologia malformativa congenita. Si ritiene, inoltre, fondamentale una completa valutazione otoneurologica (includendo sicuramente lo studio dei VEMPs) in tutti i pazienti affetti da SAVL per valutare la normale funzionalità dell'apparato vestibolare. Infine, il trattamento delle vertigini in questi casi deve essere assolutamente personalizzato anche in base alle possibili patologie concomitanti.

Bibliografia

1. Mondini C. Minor works of Carlo Mondini: the anatomical section of a boy born deaf. *Am J Otol* 1997; 18 (3):288-93.
2. Gopen Q, Zhou G, Whittemore K, Kenna M. Enlarged vestibular aqueduct: review of controversial aspects. *Laryngoscope* 2011; 121(9):1971-8.
3. Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 1978; 88:723-8.
4. Antonelli PJ, Varela AE, Mancuso AA. Diagnostic yield of high-resolution computed tomography for pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1999; 109:1642-7.
5. Berrettini S, Neri E, Forli F, Panconi M, Massimetti M, Ravecca F, Sellari-Franceschini S, Bartolozzi C. Large vestibular aqueduct in distal renal tubular acidosis. High-resolution MR in three cases. *Acta Radiol* 2001; 42(3):320-2.
6. Berrettini S, Forli F, Bruschini L, Fortunato S. "La valutazione radiologica delle ipoacusie neurosensoriali dell'infanzia". In: *Ipoacusie Infantili: dalla diagnosi alla terapia*. A cura di G. Paludetti. Omega Eds, 2011; pp. 371-96.
7. Berrettini S, Forli F, Bogazzi F, Neri E, Salvatori L, Casani AP, Franceschini SS. Large vestibular aqueduct syndrome: audiological, radiological, clinical, and genetic features. *Am J Otolaryngol* 2005; 26(6):363-71.
8. Griffith AJ, Arts HA, Downs C et al. Familial large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 1996; 106:960-5.
9. Yetiser S, Kertmen M, Özkaptan Y. Vestibular disturbance in patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119:641-6.
10. Okumura T, Takahashi H, Honjo I et al. Vestibular function in patients with large vestibular aqueduct. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; Suppl 520:323-6.
11. Sheykholeslami K, Schmerber S, Habiby Kermany M, Kaga K. Vestibular-evoked myogenic potentials in three patients with large vestibular aqueduct. *Hear Res* 2004; 190(1-2):161-8.
12. Welling C, Slater P, Martyn M, et al. Sensorineural hearing loss after occlusion of the enlarged vestibular aqueduct. *Am J Otol* 1999; 20: 338-43.
13. Lin C, Lin S, Kao C, Wu J. The remediation of hearing deterioration in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32:99-105.
14. Shilton H, Hodgson M, Burgess G. Hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss in large vestibular aqueduct syndrome. *J Laryngol Otol* 2014; Suppl. 128:50-4.
15. 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(8):919-21.
16. Krombach GA, Honnef D, Westhofen M, Di Martino E, Günther RW. Imaging of congenital anomalies and acquired lesions of the inner ear. *Eur Radiol* 2008; 18(2):319-30.
17. Manzari L. Vestibular signs and symptoms of volumetric abnormalities of the vestibular aqueduct. *J Laryngol Otol* 2008; 122(6):557-63.

Corrispondenza:

Dott.ssa Pasqualina Maria Picciotti

Istituto di Clinica ORL, Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma-Italy

E-mail: pmpicciotti@rm.unicatt.it

Focus on FISIOPATOLOGIA DELL'UNITÀ NEUROVASCOLARE

Report dalla letteratura

Premesse

Le patologie neuronali si accompagnano comunemente alla fisiopatologia delle unità neurovascolari (NVU), caratterizzate da ipossia tissutale, infiammazione e angiogenesi, con il coinvolgimento di cellule endoteliali, astrociti, periciti, citochine infiammatorie e neuroni, che conducono ad iperpermeabilità della barriera emato-encefalica (BBB), edema, disaccoppiamento neurovascolare, con conseguente disfunzione neuronale. La prova di un ruolo vascolare cerebrale nella patogenesi neuronale ha sollevato il dibattito sul ruolo causale o consequenziale della fisiopatologia vascolare nelle malattie neuronali.

Studi epidemiologici mostrano un elevato grado di comorbidità tra patologia vascolare e demenze, così come tra cefalee ed epilessia, dati che suggeriscono come la patologia vascolare primaria possa essere il fattore eziologico che causa la disfunzione neuronale. La disfunzione della NVU potrebbe dunque essere l'innescò delle manifestazioni neurologiche successive.

Unità neurovascolare

Il concetto di unità neurovascolare (NVU) nasce dal noto accoppiamento tra attività neuronale (*domanda di energia*) e il flusso locale di sangue (fornitura di energia) per l'apporto energetico al SNC. Nell'ultimo decennio questo concetto si è evoluto e comprende oggi la fine regolazione dell'omeostasi.

L'evoluzione del concetto funzionale si è accompagnata ad un'estensione degli elementi strutturali anatomici considerati, che comprende oggi le cellule infiammatorie, i macrofagi e la microglia, che insieme al glicocalice del lume endoteliale, che partecipano alla risposta infiammatoria della NVU (Neuwelt et al, 2011), secondo processi di adattamento funzionale agli stimoli fisiologici e patologici che si realizzano interazioni cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare.

Le principali funzioni integrate nella NVU comprendono la regolazione del flusso sanguigno (CBF), la permeabilità della barriera emato-encefalica (BBB), le risposte infiammatorie ed il rimodellamento neurovascolare.

Le principali caratteristiche fisiopatologiche delle NVU che si riscontrano in diverse patologie neuronali comprendono l'ipossia, l'infiammazione ed il rimodellamento neurovascolare (Figura 1).

L'ipossia cerebrale è spesso il *trigger* di una cascata di eventi fisiopatologici a carico della NVU. L'ipossia cerebrale può essere secondaria ad eventi vascolari acuti (ad es. TIA), ma più spesso è correlata a patologie vascolari croniche, che comprendono i classici fattori di rischio cardiovascolare, come l'aterosclerosi, l'ipertensione e il diabete.

I leucociti vengono selettivamente reclutati attraverso una sequenza di interazioni con molecole di adesione del lume endoteliale (Greenwood et al., 2011), che comprende il rolling sul lume endoteliale e l'adesione definitiva, di solito in corrispondenza delle venule postcapillari dove la spinta emodinamica è minore, con conseguente diapedesi attraverso la parete vascolare ed invasione dello spazio extracellulare.

Nella matrice extracellulare i leucociti stimolano la produzione di ulteriori mediatori infiammatori, quali i ROS e le metalloproteinasi (MMPs), entrambi coinvolti nel danno neuronale, nella degradazione della membrana basale e nella iperpermeabilizzazione della BBB (Stanimirovic, 2001; del Zoppo, 2010).

Anche la composizione della matrice extracellulare cambia e riflette la nuova condizione infiammatoria, caratterizzata da pattern di produzione proteica differenti ed un grado di turnover proteico maggiore, collegato all'iperattività delle MMPs (Arai et al, 2009; Candelario-Jalil et al, 2009).

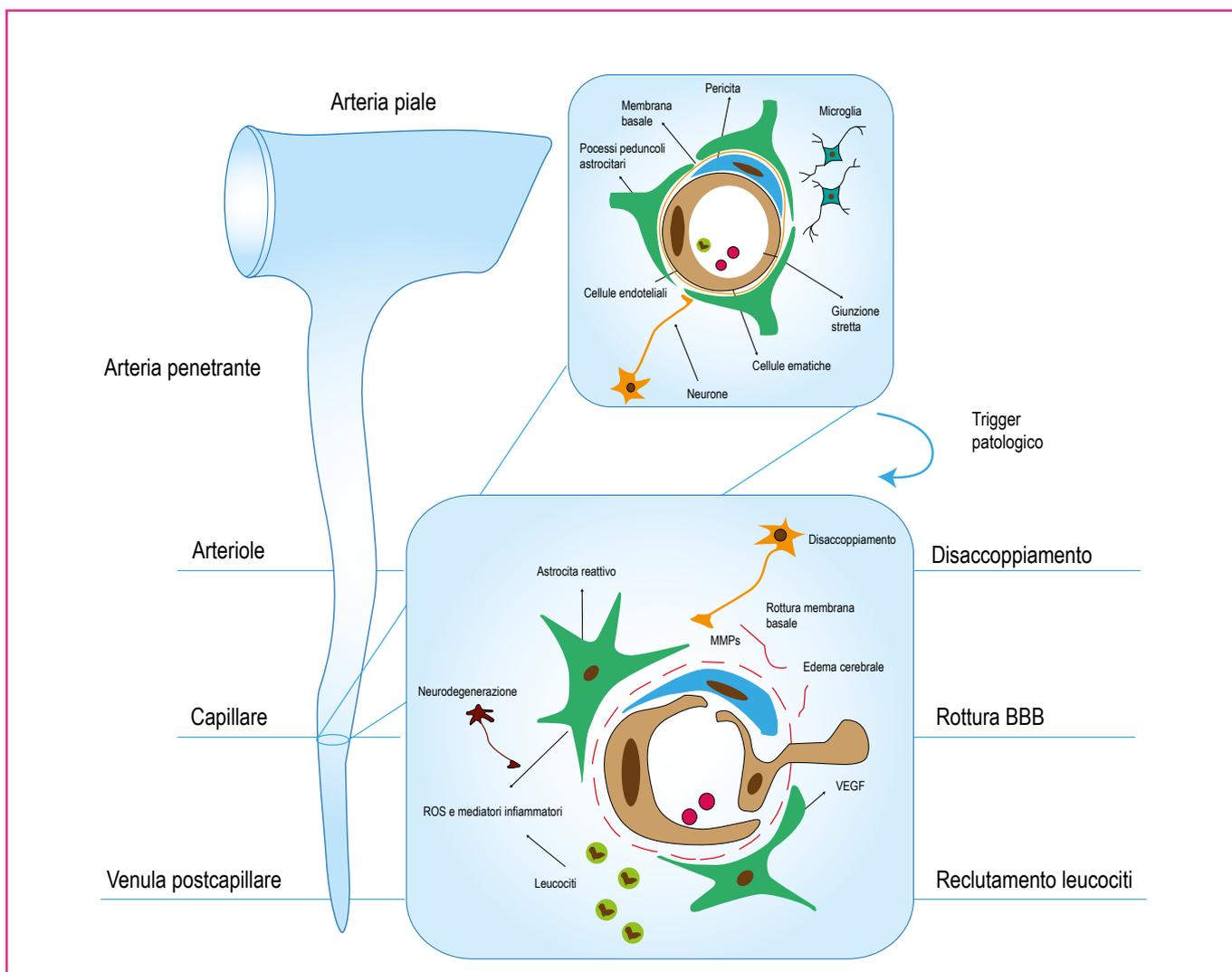


Figura 1. Degenerazione neuro-vascolare in condizioni di ipossia cerebrale.

La cascata di eventi, secondari all'ipossia tissutale, che conducono al danno neuronale, comprende una risposta infiammatoria con rilascio di fattori pro-angiogenici (ad es. VEGF), proliferazione e migrazione endoteliale, interruzione delle giunzioni strette (*tight junctions*), aumento della permeabilità emato-encefalica (BBB), oltre al rilascio di metalloproteinasi (MMPs) che svolgono attività proteolitica sulla membrana basale, provocando iperpermeabilità a componenti del siero che attivano la reazione degli astrociti, con ulteriore rilascio di fattori infiammatori sia dagli astrociti attivati che dalle cellule endoteliali, con effetto chemiotattico che provoca danno ossidativo e proteolitico ai neuroni. Le lesioni secondarie ad ipossia, se ripetute e/o prolungate nel tempo, provocano il disaccoppiamento delle NVU e la successiva degenerazione neuronale. Generalmente il disaccoppiamento neurovascolare si verifica a livello delle arteriole, l'interruzione della barriera emato-encefalica (BBB) a livello dei capillari, ed il reclutamento dei leucociti a livello delle venule postcapillari.

In sintesi, i processi di riorganizzazione neuro-vascolare in risposta agli stimoli ipossici e infiammatori, che si avviano con la degradazione del glicocalice endoteliale di GAGs, comprendono la parziale perdita delle giunzioni strette intercellulari (*tight junctions*) collegate all'integrità della BBB, l'inibizione dell'attività muscolare dei periciti che garantisce il flusso capillare cerebrale (CBF), la degradazione della membrana basale, lo stravasamento plasmatico e l'infiltrazione di cellule infiammatorie collegate alla proliferazione endoteliale ed alla neoangiogenesi.

La migliore comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la fisiologia e la fisiopatologia delle NVU hanno chiarito che la NVU non è semplicemente un 'risponditore passivo', ma partecipa attivamente alla patogenesi cerebrale (Neuwelt et al, 2011). Queste nuove informazioni hanno aperto il dibattito su di un possibile ruolo causale vascolare nelle patologie neuronali e di conseguenza sullo spettro di target terapeutici da considerare, nel quale potrebbe essere considerata oggi anche la NVU (Figura 2).

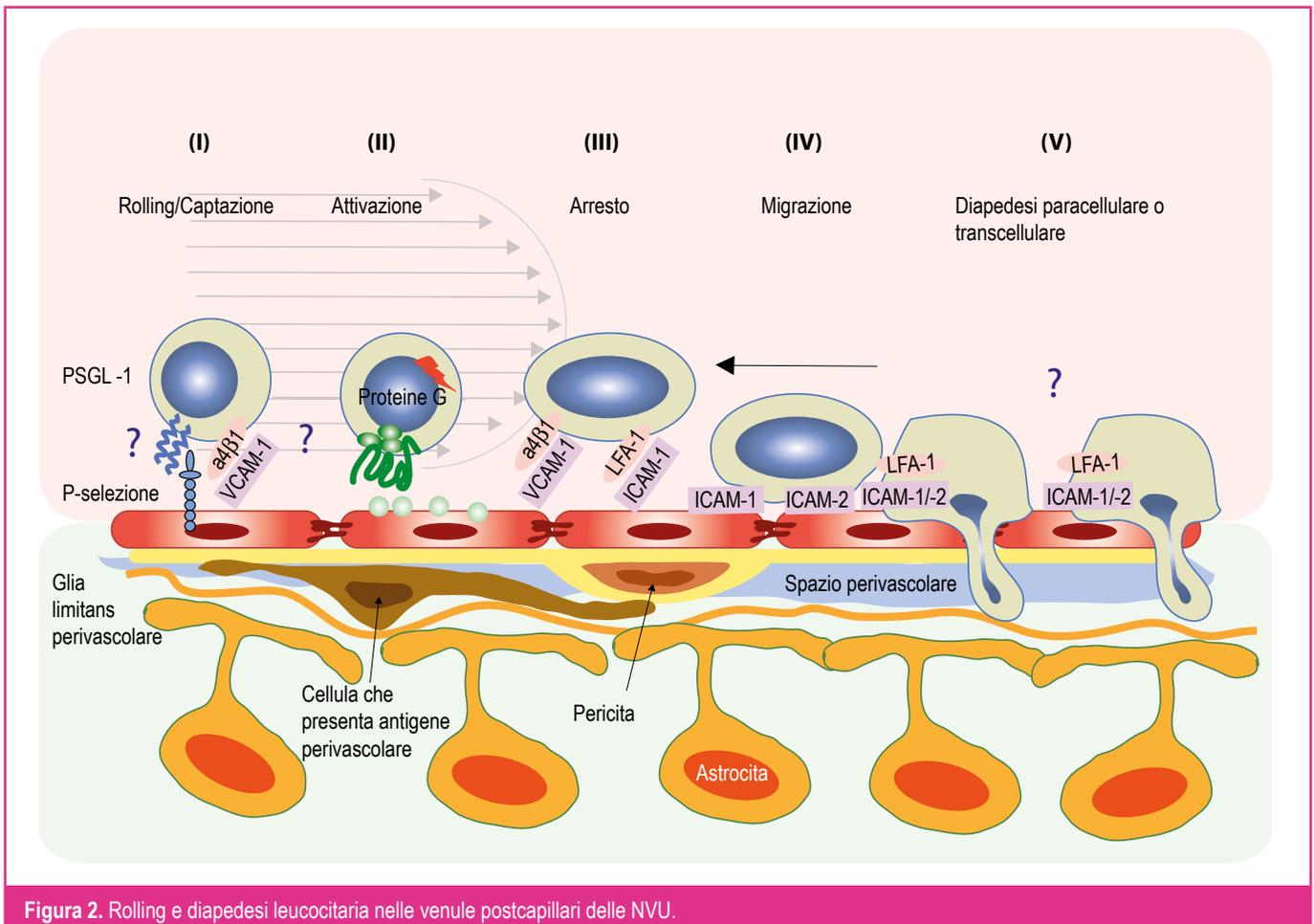


Figura 2. Rolling e diapedesi leucocitaria nelle venule postcapillari delle NVU.

Il glicocalice endoteliale è una fonte di *biomarker* infiammatori ed ischemici (ad es. MMPs) nella circolazione sanguigna e, allo stesso tempo, di target terapeutici per il danno neurovascolare (Figura 3). Questa struttura, costituita di GAGs e proteoglicani, è eccezionalmente spessa (90 μm) nei distretti cerebrali, rispetto a quelli periferici (30-40, 90 μm) e partecipa attivamente alle funzioni essenziali delle NVU, come la permeabilità della BBB, la regolazione del flusso sanguigno, l'adesione dei leucociti alla parete capillare, oltre ai processi di trombogenesi e angiogenesi. L'attivazione delle proteasi di membrana, causata dallo stimolo ipossico e/o infiammatorio, provoca un rapido degrado del glicocalice endoluminale che rilascia in circolo uno specifico *pool* di *biomarker* endoteliali.

Nuovi studi test sperimentali con inibitori delle MMPs sono stati condotti con l'obiettivo di proteggere l'integrità della BBB in condizioni patologiche ed in corrispondenza di un trattamento trombolitico secondario a stroke (Wang et al, 2008).

Ipotesi neuro-vascolare per i disturbi cognitivi

Le patologie cerebrovascolari sono comuni in diversi disturbi cognitivi, come ad esempio la demenza multifattoriale, la demenza post-stroke e fra i pazienti con disturbi cognitivi lievi. Inoltre, si rileva un'incidenza di malattia di Alzheimer superiore nei pazienti con stroke, ed in particolare in coloro che sono portatori di fattori di rischio cardiovascolare (Jellinger, 2008; Iadecola, 2010).

L'ipotesi vascolare per la malattia di Alzheimer parte da comuni fattori di rischio cardiovascolari (ad es. ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertensione, ecc.) che conducono in età avanzata a forme croniche di ipoperfusione, disfunzione della BBB, alterazione delle funzioni e disaccoppiamento delle NVU e degenerazione delle terminazioni neuronali colinergiche (Zlokovic, 2010; Iadecola, 2010). La costante attivazione della microglia che si accompagna a questi processi conduce a forme di infiammazione cronica che amplificano l'area interessata da neurotossicità, con progressivo sviluppo di manifestazioni cliniche di deficit cognitivo. Inoltre, le cellule endoteliali cerebrali vanno incontro a rapida senescenza, passando in poco tempo da uno stato di risposta proliferativa pro-angiogenetica, ad uno stato di regressione vascolare insensibile agli stimoli ipossici (Zlokovic 2010). Il circolo vizioso di insufficienza vascolare e degenerazione neuronale, favorisce il declino cognitivo ed il passaggio da forme lievi a forme severe (Figura 4).

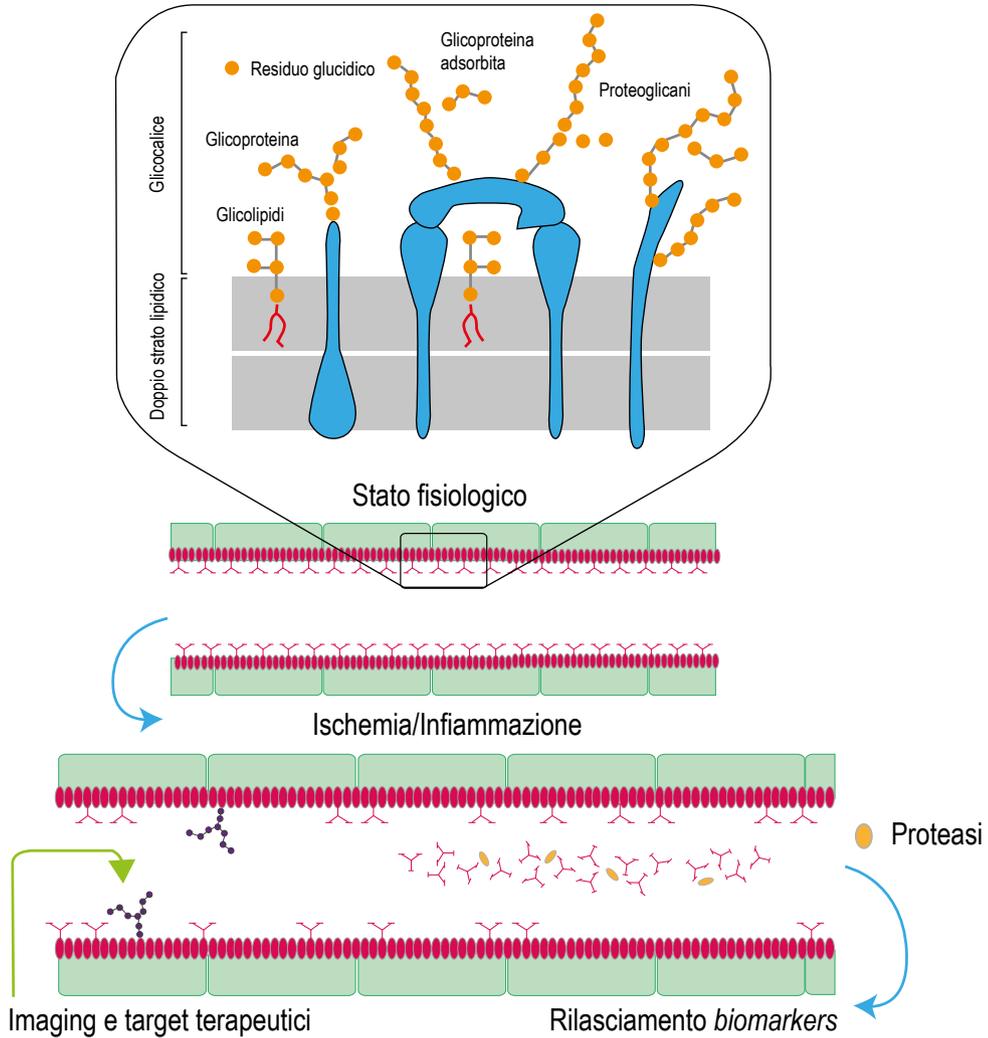


Figura 3. Biomarkers endoteliali.

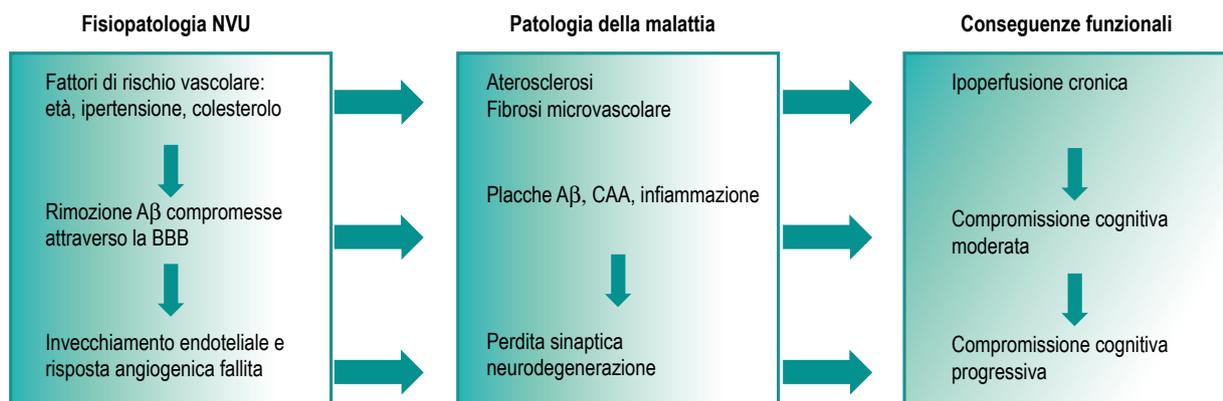


Figura 4. Ipotesi vascolare di neurodegenerazione nei disturbi cognitivi.

I comuni fattori di rischio cardiovascolari (età, ipertensione, ipercolesterolemia, aterosclerosi, microangiopatie) sono *trigger* precoci di uno sbilancio nell'omeostasi cerebrale, che favorisce condizioni di ipoperfusione, che fungono da stimolo ipossico, attivando la cascata infiammatoria ed attivando il rimodellamento tissutale. Contemporaneamente l'accumulo di sostanza amiloide-b (Ab), collegato alla disfunzione della BBB innesca un circolo vizioso di senescenza endoteliale e neurodegenerazione, che amplificandosi, stimola l'esordio e la successiva progressione dei disturbi cognitivi.

La disfunzione della barriera emato-encefalica come *trigger* patogenetico

La ricerca sulle patologie neurodegenerative, oltre ai meccanismi di insufficienza cerebrovascolare e di ipossia, si è di recente orientata ad indagare il ruolo di *trigger* fisiopatologico della BBB, sulla scorta delle evidenze cliniche acquisite nei pazienti sottoposti a trombolisi post-stroke. Nuovi dati sperimentali supportano l'ipotesi che le lesioni vascolari primarie che alterano l'osmosi ematoencefalica, siano il primo passo di una cascata di eventi che conduce a degenerazione neuronale ed all'esordio di sintomi neurologici, che comprendono l'epilessia e la demenza (Friedman et al, 2009; Marchi et al, 2007; van Vliet et al, 2007).

I meccanismi molecolari attraverso i quali la perdita di integrità della BBB conduce ad alterazioni neuro-gliali sembra risiedere, secondo i dati in letteratura, nella iperpermeabilità che altera l'ambiente ionico extracellulare (aumento degli ioni K e riduzione del Ca e del Mg), aumentando l'eccitabilità neuronale (Ivens et al., 2007; Marchi et al., 2007). Inoltre il progressivo break-down della BBB favorisce lo stravasamento plasmatico in ambiente extracellulare di proteine sieriche (ad es. trombina), che favoriscono l'edema e stimolano la risposta infiammatoria della glia, innescando attraverso la chemiotassi un circolo vizioso che danneggia i tessuti neuronali ed aumenta il loro grado di scarica (Fabene et al, 2008; Maggio et al, 2008).

Secondo diversi autori la disfunzione della BBB gioca un ruolo eziologico nei disturbi neurologici caratterizzati da spasmi, suggerendo per questo un approccio combinato fra antiepilettici e farmaci cerebrovascolari, con lo scopo di ottimizzare il controllo sugli spasmi (Marchi et al. 2011).

In conclusione, i dati in letteratura suggeriscono di considerare la perdita di integrità della BBB non come un semplice epifenomeno o *biomarker* del danno neuronale, ma piuttosto come parte integrante della risposta infiammatoria della glia che ha un impatto sulla funzione neuronale e potrebbe essere di per sé causa sufficiente di una manifestazione clinica neurologica.

Un ultimo aspetto importante da sottolineare riguarda i *biomarkers* vascolari, che vengono espressi sin dalle fasi precoci delle patologie neurovascolari e possono essere rilevati nel siero in circolo (ad es. MMPs), al contrario di quelli neurologici, che rimangono nel compartimento del SNC sino agli stadi avanzati della malattia, quando il break-down neurovascolare è sufficientemente ampio da renderli rilevabili in circolo.

Bibliografia

- Arai K, Jin G, Navaratna D, Lo EH. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke. *FEBS J* 2009; 276:4644-52.
- Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009; 158:983-94.
- del Zoppo GJ. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1207:46-9.
- Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M, Rossi B, Merigo F, Ottoboni L, Bach S, Angiari S, Benati D, Chakir A, Zanetti L, Schio F, Osculati A, Marzola P, Nicolato E, Homeister JW, Xia L, Lowe JB, McEver RP, Osculati F, Sbarbati A, Butcher EC, Constantin G. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med* 2008; 14:1377-83.
- Friedman A, Kaufer D, Heinemann U. Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 85:142-9.
- Greenwood J, Heasman SJ, Alvarez JI, Prat A, Lyck R, Engelhardt B. Review: leucocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37:24-39.
- Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120:287-96.
- Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, Seiffert E, Heinemann U, Friedman A. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain* 2007; 130(Pt 2):535-47.
- Jellinger KA. The pathology of 'vascular dementia': a critical update. *J Alzheimer Dis* 2008; 4:107-23.
- Maggio N, Shavit E, Chapman J, Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *J Neurosci* 2008; 28:732-6.
- Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, Hallene K, Diglaw T, Franic L, Najm I, Janigro D. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia* 2007; 48:732-42.
- Marchi N, Granata T, Freri E, Ciusani E, Ragona F, Puvenna V, Teng Q, Alexopolous A, Janigro D. Efficacy of anti-inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics. *PLoS One* 2011; 6:e18200.
- Neuwelt EA, Bauer B, Fahlke C, Fricker G, Iadecola C, Janigro D, Leybaert L, Molnar Z, O'Donnell ME, Povlishock JT, Saunders NR, Sharp F, Stanimirovic D, Watts RJ, Drewes LR. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12:169-82.
- Stanimirovic DB. Inflammatory activation of brain cells by hypoxia: transcription factors and signaling pathways. In: Inflammation and Stroke (Feuerstein G, ed), Basel: Birkhauser Verlag AG 2001; pp 101-11.
- van Vliet EA, da Costa Araujo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130(Pt 2):521-34.
- Wang X, Rosell A, Lo EH. Targeting extracellular matrix proteolysis for hemorrhagic complications of tPA stroke therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7:235-42.
- Zlokovic BV. Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nat Med* 2010; 16:1370-1.