



- **Terapia della vertigine**

Dr. Aldo Messina (Palermo)

Responsabile centro Otoneurologico "Regina Margherita", Palermo

Dr. Vincenzo Marcelli (Napoli)

Responsabile Diagnostica Audiologica e Vestibolare ASL NA1 P.O. Ospedale del Mare, Napoli

- **Malattia di Menière: clinica e terapia**

Dr. Giampiero Neri (Pescara)

Responsabile dell'UOS di Audio-Vestibologia del P.O. SS Annunziata, Chieti

- **Il deficit vestibolare acuto: clinica e terapia**

Dr. Luigi Califano (Benevento)

Dirigente Responsabile S.S.D. di Audiologia e Foniatria A.O. Gaetano Rummo, Benevento

- **Il deficit vestibolare bilaterale: clinica e terapia**

Dr.ssa Beatrice Giannoni (Firenze)

Dirigente Medico di Audiologia dell'A.O.U. Careggi, Firenze

- **La vertigine parossistica da posizionamento: clinica e terapia**

Dr. Mario Faralli (Perugia)

Responsabile Vestibologia, U.O. di Otorinolaringoiatria Università di Perugia

- **L'emicrania vestibolare: clinica e terapia**

Dr. Roberto Teggi (Milano)

Responsabile Centro Otoneurologia, Unità di Otorinolaringoiatria IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

- **Il compenso vestibolare: come favorirlo**

Dr. Giacinto Asprella Libonati (Matera)

Responsabile U.O.S.D. di Vestibologia, Ospedale Giovanni Paolo II di Policoro, Matera



TERAPIA DELLA VERTIGINE

Prima di trattare l'argomento terapia della vertigine, appare necessario distinguere la vertigine da almeno altri tre sintomi che spesso si confondono con essa quali il disequilibrio, l'instabilità e la "vertigine cronica".

Abbandonato da qualche anno il concetto di vertigine soggettiva, riteniamo che debba riconoscersi solo la forma oggettiva, configurabile quale allucinosa spaziale con erronea sensazione di movimento dell'ambiente circostante.

La obsoleta vertigine soggettiva include gli attuali concetti di disequilibrio, condizione di disorientamento spaziale, senza illusione di movimento dell'ambiente e per la quale sembra di camminare sulla gommapiuma o su una barca che si muove e di instabilità (unsteadiness) che si manifesta come un falso movimento costante del nostro corpo, anche da seduti, prevalentemente in senso anteroposteriore.

Concludiamo descrivendo la Cronic subjective dizziness (CSD). Quanti ne sono portatori riferiscono un vago senso di instabilità aggravato da fattori scatenanti del loro ambiente come luoghi elevati o stando in piedi su oggetti in movimento o in ambienti ricchi di movimento come strade trafficate o folle.

È ben ovvio che la terapia farmacologica dei disturbi dell'equilibrio debba tener conto di questa preliminare distinzione ad evitare che patologie diverse vengano curate, in modo erroneo, allo stesso modo.

Peraltro la vertigine non è una malattia ma un sintomo, in attesa di una definizione eziologica e che può presentarsi in modo acuto, cronico ed episodico.

I farmaci che noi utilizziamo per la terapia della vertigine sono farmaci che agiscono sull'origine della malattia, eziologici, o sintomatici? Se volessimo somministrare dei farmaci eziologici, dovremmo prima capire quale sia l'origine di questo sintomo e questo, almeno nelle prime fasi della patologia, non sempre è possibile. Pertanto molto spesso ci si rivolge a farmaci di tipo sintomatico. Di questi dobbiamo conoscere i siti d'azione, nel caso specifico, analizzare i neurotrasmettitori del sistema dell'equilibrio e prevalentemente quelli attivi sui nuclei vestibolari. Qui sono maggiormente (non esclusivamente) rappresentati due neurotrasmettitori: istamina e acetilcolina. Viceversa nelle vie cerebello-vestibolari è più evidente l'acido gamma amminobutirrico (più noto come GABA) ed a livello del midollo spinale tornano a farla da padrone istamina e acetilcolina.

Accertato, come in premessa, che il paziente soffra effettiva-

mente di vertigini, possiamo affermare che la terapia di questo sintomo è rivolta prevalentemente a questi due neurotrasmettitori ed in particolare all'istamina.

Al tempo stesso si possono utilizzare quali sintomatici della vertigine anche farmaci anticolinergici. Recentemente si è affermata una nuova associazione farmacologica, nata in Germania alcuni decenni fa, tra Cinnarizina e Dimenidrinato.

Per capire però bene i vantaggi e gli svantaggi di questi farmaci appare utile conoscere i concetti di compenso e adattamento, termini che non sono sinonimi tra loro.

Il compenso è una sorta di "patto d'intesa", mediato a livello cerebellare, tra le componenti mediali dei nuclei vestibolari di destra e di sinistra. In definitiva, se un nucleo vestibolare dovesse risultare ipofunzionante il cervelletto inibirebbe quello controlaterale, ristabilendo la condizione di equilibrio. Il compenso, che è un fenomeno fisiologico e rapido, consente un primo grossolano recupero funzionale dopo una lesione vestibolare.

Più lungo a completarsi ma certamente più importante è il fenomeno dell'adattamento. Questo è determinato dalla riorganizzazione neuroplastica di tutte le componenti del Sistema Nervoso Centrale in risposta alla noxa patogena. Fondamentale lo studio sperimentale di Michel Lacour che dimostra che se un primate che ha subito una vestibolopatia viene costretto a non muoversi (nel caso degli umani "allettato"), il suo adattamento e la sua guarigione saranno più lenti e meno completi rispetto a quelli di un soggetto che invece venisse lasciato libero di muoversi e pertanto invitato a riadattarsi alla sua nuova condizione di equilibrio. Il neurotrasmettitore del rimodellamento neuroplastico è prevalentemente l'acetilcolina (Ach). Possiamo pertanto affermare che l'impiego di farmaci anticolinergici equivale ad "allettare" un paziente ed in definitiva rallentare l'adattamento.

Vale anche per ogni otoneurologo il brocardo latino di Scribonius Largus "*primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare*" che può essere tradotto "*in primo luogo non fare del male, in secondo agisci in sicurezza e con attenzione, ed infine favorisci la guarigione*". Se il secondo punto è, dopo secoli, diventato elemento fondamentale della colpa medica (imperizia, negligenza, imprudenza), relativamente agli altri due ogni medico dovrebbe evitare di effettuare terapie che possano rallentare o, peggio, ostacolare il normale processo di guarigione. Nel caso specifico dobbiamo **evitare di utilizzare farmaci che rallentino il compenso, perché ostacoleremmo la guarigione**.



ne spontanea del soggetto e dobbiamo cercare di applicare principi farmacologici che migliorino l'adattamento.

In presenza di una sintomatologia vertiginosa, il quadro (disorientamento spaziale, impossibilità a muovere il corpo e/o la testa, nausea e vomito) risulta talmente eclatante che ne consegue l'insorgenza di un corteo neuropsicologico di paura che, in mancanza di approccio farmacologico, potrebbe cronicizzare. È il quadro che il professor Giorgio Guidetti ha definito "cicatrice vestibolare". Questa risulta particolarmente invalidante in quanto il paziente attua una strategia comportamentale che consiste nell'evitare tutte le situazioni che gli avevano scatenato la vertigine e non vuole riprovare i già conosciuti stati d'animo negativi e di malessere. Assume comportamenti di evitamento per i quali si allontana dallo stimolo ansiogeno, rifiutandosi di fronteggiare l'evento, gli oggetti o le persone che generano angoscia. Il vestibolopatico non trattato assumerà pertanto comportamenti di evitamento. In definitiva non è più padrone della propria vita.

Ad impedire il formarsi della cicatrice vestibolare, nelle prime fasi della sintomatologia vertiginosa è estremamente importante evitare che il paziente possa soffrire e avere un brutto ricordo di questo momento. Il problema, quindi, non è la vertigine, che in ogni caso prima o poi passa, ma non far sì che il paziente possa sviluppare dei comportamenti di evitamento e reazioni neuropsicologiche. Per questi motivi un paziente con grave patologia vestibolare può non saper descrivere la sua condizione perché ha perso i riferimenti del sé corporeo. Pertanto nelle prime fasi della sintomatologia, appare utile utilizzare farmaci che possano avere una azione sedativa e sintomatica e, se disponiamo di una diagnosi eziologica, ai primi aggiungeremo farmaci a questa specifici.

Quello che è comunque importante è prescrivere **farmaci che possano evitare che si sviluppino, anche per il coinvolgimento dell'amigdala, tutto quel corteo di ricordi negativi** che sono alla base della formazione della cicatrice vestibolare. Non basta, dobbiamo **accelerare quanto più possibile il compenso, usando farmaci quali il Piracetam** e non consigliare, in ottemperanza al brocardo di Scribonius Largus, quei farmaci che possano invece rallentarne i normali fenomeni di guarigione alle ore 22 con buon controllo del disagio notturno stesso.

Farmaci che accelerano il Compenso:

- Caffaina (derivato xantinico e vasocostrittore)
- Amfetamine
- ACTH
- Piracetam
- Gingko Biloba
- Istaminoinduttori

Farmaci che rallentano il Compenso:

- Alcool (che non è un farmaco)
- Barbiturici
- Fenotiazine (ma è dubbio)
- ACTH antagonisti (anche i corticosteroidi ed il cortisolo)
- Antistaminici
- Anticolinergici (atropina, scopolamina)

La Cinnarizina (o cinarizina) è un farmaco antistaminico che agisce, prevalentemente a livello periferico, come antagonista dei recettori H_1 dell'istamina. È da tempo impiegata nella terapia di nausea e vomito. Inoltre, inibisce la contrattilità della muscolatura liscia vascolare grazie al blocco dei canali del Calcio.

Gli studi sembrano dimostrare che questa molecola non interferisce in maniera negativa sull'adattamento probabilmente per il prevalere della sua **potentissima azione quale calcioantagonista e pertanto emoreologica**. Peraltro questo fa sì che la cinnarizina svolga, oltre ad un'azione sintomatica, anche un'attività eziologica nei confronti della vertigine se di origine vascolare (per lo più ha questa eziologia anche la Vertigine Parossistica Posizionale Benigna). Pertanto la Cinnarizina è un farmaco che normalizza la conduzione tra gli stimoli tra SNC e SNP, blocca le correnti del Ca^{++} delle cellule vestibolari, migliora il flusso sanguigno cerebrale e non altera la pressione sanguigna e il battito cardiaco.

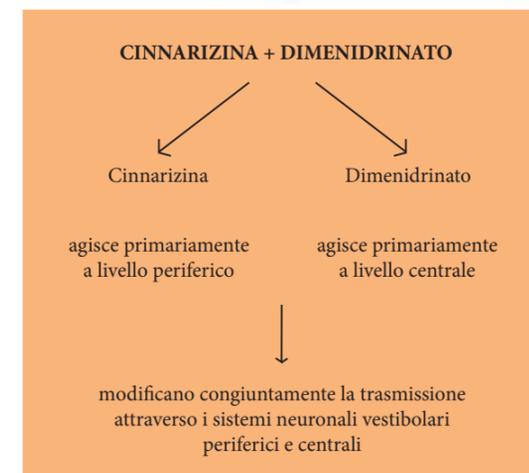
Indicazioni

- **Turbe dell'irrorazione cerebrale**, in particolare da arteriosclerosi, comprendenti tremori, ronzio delle orecchie, disturbi dell'umore (irritabilità e asocialità), perdita della memoria e scarsa concentrazione.
- **Alterazioni dell'equilibrio**, di origine centrale e periferica, comprendenti vertigine, tremori, ronzio delle orecchie, nistagmo, nausea e vomito. Coadiuvante nella terapia delle vasculopatie periferiche.

Il **Dimenidrinato** è non solo un antistaminico che, a differenza della cinnarizina, agisce prevalentemente a livello centrale ma soprattutto un anticolinergico. Anche il dimenidrinato pertanto inibisce gli stimoli a livello dei nuclei vestibolari e agisce sul centro del vomito. È pertanto utile come sintomatico. Nelle fasi iniziali della sintomatologia vertiginosa può rallentare il compenso, ma è stato dimostrato che il suo prolungato impiego determina un blocco della inibizione dei fenomeni di adattamento. Al tempo stesso riduce le risposte vestibolari alle accelerazioni lineari e quindi inibisce nel vertiginoso il corteo neurovegetativo e l'instaurarsi della cicatrice vestibolare. Marcatamente sinergica è l'attività delle due molecole, Cin-



narizina e Dimenidrinato, se somministrate in associazione. Pur essendo un'associazione antistaminica e anticolinergica, non determina deficit di compenso e di adattamento probabilmente perché entrambi hanno una **rapida attività d'azione ed effetto sinergico additivo** e questo permette una **riduzione delle dosi con riduzione degli effetti collaterali**. Ne consegue, quindi, un discreto effetto sintomatologico di tipo anti-vertiginoso con la riduzione dei fastidiosi sintomi vagali. La qual cosa può ridurre l'ansia e ricondurla a livelli capaci di non intervenire sui meccanismi del corretto compenso.



A prescindere dalla causa della vestibolopatia periferica, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento del compenso vestibolare, fenomeno plastico spontaneo che deve essere favorito con la terapia farmacologica ma anche soprattutto grazie a una stimolazione fisica che deve essere la più precoce possibile. È necessario ricordare che il nostro sistema dell'equilibrio, e l'apparato vestibolare in particolare, è una struttura estremamente complessa e svolge compiti non solo strettamente correlati al controllo dell'equilibrio, come ad esempio la percezione delle accelerazioni, ma anche compiti molto meno noti, relativi ad esempio alla abilità attentive e visuo-spaziali e la rappresentazione del corpo.

Il primo punto fondamentale è relativo al fatto che il nostro apparato vestibolare è deputato alla percezione delle accelerazioni, quali ad esempio la forza di gravità e la rotazione rapida del capo, fondamentali per controllare la nostra posizione nello spazio e garantire il corretto equilibrio. A tali accelerazioni il sistema risponde con una serie di riflessi, come il riflesso vestibolo oculomotore e il riflesso vestibolo spinale, che sono estremamente importanti dal punto di vista della semeiologia ai fini dello studio del paziente; ma l'errore che non dobbiamo commettere è ritenere che un paziente nel quale non esista un'alterazione di tali riflessi o nel quale non si riscontrino nistagmo debba necessariamente avere una corretta elaborazione dello spazio: dopo una lesione, anche se il recettore dovesse tornare ad una normale funzione, probabilmente quel recettore non sarà più in grado di fornire le giuste informazioni. La conseguenza sarà un disequilibrio cronico.

Il secondo punto riguarda le abilità non correlate direttamente con il controllo dell'equilibrio. Ad esempio, la stimolazione vestibolare incide fortemente su alcune abilità di calcolo: è stato dimostrato che salire in ascensore, e quindi spostarsi verso l'alto, facilita le addizioni, mentre se ci si sposta verso il basso vengono facilitate le sottrazioni. Nel caso di lesione corticale destra e conseguente emineglect, il soggetto perde completamente la capacità di visualizzare tutto ciò che è a sinistra del suo campo visivo; quindi se noi chiedessimo ad un paziente con emineglect di disegnare una casa lui ne riprodurrebbe solo la metà destra. La stimolazione termica per qualche minuto restituisce al soggetto la capacità di ricostruire lo spazio, e da ciò si evince quanto l'apparato vestibolare incida su una serie di aspetti cognitivi. Un altro esempio riguarda la ricostruzione di immagini mentali: se noi facessimo vedere ad un soggetto due oggetti identici, di cui uno orientato diversamente nello spazio, e poi gli chiedessimo se i due oggetti sono uguali, la maggior parte di noi risponderà in modo affermativo, ma dietro questa risposta c'è un ragionamento estremamente complesso, che prevede la manipolazione mentale di quell'oggetto: il soggetto vestibolopatico cronico spesso non è in grado di svolgere questo compito. Da quanto appena riportato emerge come sia estremamente importante riconoscere queste difficoltà per evitare che al danno vestibolare si aggiunga la beffa di trattare il paziente come un paziente psichiatrico. Ciò spiega bene la necessità di ricorrere al Piracetam, che come è noto da tempo è un farmaco derivato ciclico del GABA con un meccanismo d'azione chiaramente differente. È il primo



farmaco nootropo ad essere in grado di modulare la funzione cognitiva senza però determinare alterazioni tipo sedazione o eccitazione. Quali sono le sue capacità?

- ha proprietà neuroprotettive e favorisce il miglioramento della plasticità neurale
- riduce l'aggregazione piastrinica, riduce il vasospasmo, facilita la microcircolazione
- modula la neurotrasmissione colinergica, serotoninergica, noradrenergica e glutamatergica
- ha efficacia documentata nei disturbi cognitivi e nella demenza, vertigini, mioclono corticale, dislessia e acufene.

Qual è il meccanismo d'azione del Piracetam? Interagisce con le teste polari nella membrana dei fosfolipidi e questi complessi sono in grado di riorganizzare e, quindi, di influenzare funzione e fluidità della membrana, comportando un suo miglioramento e consentendo di recuperare, qualora persa, la struttura tridimensionale, fondamentale per la normale funzione.

Il dosaggio consigliato è 6 g per os in 2 somministrazioni al giorno a seconda della patologia, per 2-4 mesi. Il Piracetam mostra un assorbimento estremamente rapido (entro 1 ora si raggiunge la massima concentrazione plasmatica), ha una biodisponibilità vicina al 100% e le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni dalla sommi-

nistrazione. Viene escreto prevalentemente per eliminazione renale dove viene recuperato immutato. Ha un'emivita plasmatica di circa 5 ore dopo somministrazione orale o endovenosa, ed emivita nel liquor di 8,5 ore.

Per i possibili effetti collaterali è necessario informare il paziente che potrebbe andare incontro, soprattutto nella fase iniziale, ad insonnia (per cui può essere prudente assumere la dose serale non oltre le ore 18:00), ad irritabilità e raramente a cefalea.

Le controindicazioni sono insufficienza renale ed epatica gravi, coagulopatie, emorragia cerebrale e nella corea di Huntington. In letteratura sono presenti diversi lavori che confermano l'efficacia di Piracetam: ad esempio in 100 pazienti affetti da vestibolopatia periferica non è stata evidenziata alcuna differenza tra Betaistina e Piracetam relativamente a prognosi e recidiva. Nei pazienti con sofferenza vestibolare periferica i risultati del DHI (Dizziness Handicap Inventory) erano sicuramente migliori nel gruppo trattato con Betaistina e Piracetam rispetto ai risultati del DHI dei pazienti trattati solo Betaistina e l'assenza di sintomi alla visita finale era del 27% nei pazienti trattati con Betaistina, rispetto al 47% nei pazienti trattati anche con Piracetam.

In definitiva, **il Piracetam riveste un ruolo di primo piano nella terapia del paziente vestibolopatico sia ai fini del compenso vestibolare sia per ridurre i rischi di generare una serie di alterazioni cognitive non rare nei nostri pazienti.**

MALATTIA DI MENIÈRE: CLINICA E TERAPIA

Sono passati 150 anni dall'osservazione di Menière e dalla scoperta che la vertigine poteva essere causata da malattie dell'orecchio e tuttora la malattia che porta il suo nome è un rebus clinico. Quello che di certo sappiamo della malattia è che riconosce come elemento determinante l'aumento della pressione dei liquidi endolinfatici dell'orecchio interno e che è caratterizzata dai tre sintomi uditivi fondamentali:

- 1) l'Ipoacusia percettiva fluttuante e la fullness
- 2) le crisi di vertigine oggettiva spontanea ricorrente
- 3) gli acufeni a tonalità acuta che precedono la crisi di vertigine.

Il percorso diagnostico non può prescindere da:

- un'accurata anamnesi, che indagherà attentamente i sintomi di esordio, ricercandoli anche in un passato non recente, la

frequenza e la durata dei singoli episodi e la presenza di comorbidità, tra le quali l'emicrania;

- un'attenta valutazione audiologica, che consideri la fluttuazione uditiva ma anche l'andamento della curva audiometrica in salita e la presenza del tipico deficit trasmissivo sulle basse frequenze;
- la valutazione dell'integrità del sistema vestibolare che tuttavia in fase diagnostica può essere perseguita semplicemente con l'esame bedside, vale a dire la verifica della presenza di un nistagmo spontaneo, posizionale, vibratorio e postimpulsivo. Verificare che il paziente abbia una riduzione della funzionalità del sistema vestibolare, basterebbe per porre una diagnosi di m. di Menière. Test come l'HIT, il VHIT, il FHIT, i Vemps non sono utili alla diagnosi ma all'analisi precisa del danno, e



risultano utili soprattutto nella valutazione della progressione della malattia e nel follow-up.

La RM con Gadolinio somministrato per via intratimpanica, introdotto da Nakanawa, anche se ha permesso di osservare direttamente l'idrope e pur essendo utile per dirimere eventuali dubbi, non ha sostanzialmente modificato il nostro atteggiamento diagnostico che resta tuttora ancorato ai criteri audiologici come risulta anche dai criteri diagnostici della Barany Society. L'uso del gadolinio invece ha permesso da un lato di evidenziare come l'idrope non sia esclusiva della malattia di Menière ma sia presente anche in altre patologie come l'emicrania, dall'altro di distinguere radiologicamente le forme Menière-like ed infine di correlare la Menière ai disturbi del sistema venoso intra ed extracranico.

La definizione diagnostica a cui dobbiamo riferirci è quella data nel 2015 dalla Barany Society che, in assenza di altre diagnosi accertate, distingue la malattia probabile da quella definita. Nella malattia probabile, pur essendo caratterizzata dagli stessi sintomi, questi sono solo riferiti o indefiniti e deve quindi avere qualche criterio in più per poter essere accertata definitivamente. Nella malattia definita, invece, i caratteri dell'ipoacusia sono più precisi, accertati strumentalmente e correlati temporalmente con la crisi vertiginosa.

Criteri per la diagnosi di malattia di Menière definita

- A. Due o più episodi spontanei di vertigine (VERA) di durata da 20 minuti a 12 ore
- B. Ipoacusia neurosensoriale sulle basse e medie frequenze documentata audiometricamente nell'orecchio definito affetto, in almeno un episodio prima, durante o dopo l'episodio vertiginoso
- C. Sintomi uditivi fluttuanti nell'orecchio affetto (ipoacusia, acufeni o fullness)
- D. Nessun'altra diagnosi possibile

Questi criteri sono molto semplici e permettono di classificare la malattia come presente o meno. Se vogliamo però avere una definizione più analitica, dobbiamo riferirci alla classificazione di Pagnini che distingue la malattia di Menière non solo in base ai sintomi, ma anche in base alle fasi di sviluppo della malattia e quindi anche alle diverse espressioni cliniche. I malati, infatti, non sempre giungono alla nostra osservazione all'esordio della malattia e questa classificazione ci aiuta a categorizzarli meglio di quanto non faccia quella della Barany Society.

Questa classificazione spiega come la malattia evolve nel tempo, dalla Menière canalare in cui l'ipoacusia percettiva è in salita sulle frequenze gravi fino alla Menière torpida pantonale

stabile e quando il deficit labirintico è totale e prelude o alla malattia di Tumarkin o alla sindrome di Menière controllata.

MALATTIA DI MENIÈRE: stadiazione clinica (Pagnini 2006)	
1) Menière canalare	1a) iniziale Ipoacusia monolaterale in salita (gravi) Fluttuazione uditiva con ritorno alla norma Crisi vertiginose oggettive isolate (prolongate) Deficit labirintico assente o modesto Esordio con variante di Lermoyez Esordio bilaterale
	1b) florida Ipoacusia a gobba (gravi e acuti) Fluttuazione uditiva senza ritorno alla norma Crisi vertiginose oggettive subentranti Deficit labirintico parziale
2) Menière maculare	Ipoacusia pantonale Fluttuazione uditiva modesta o assente Crisi vertiginose soggettive (brevi) Labirintoliti episodica Fase di Tumarkin (crisi otolitiche) Deficit labirintico totale o subtotale
3) Menière torpida	Ipoacusia pantonale stabile (60-85 dB) Instabilità posturale ricorrente senza crisi Deficit labirintico totale Sindrome menieriforme controllata

Se la diagnosi è spesso dubbia, la terapia è obiettivamente incerta. La malattia non è mortale ma peggiora pesantemente la qualità di vita del soggetto che a causa della ripetitività e della imprevedibilità delle crisi ha un rapporto difficile con la malattia, che genera un'ansia reattiva anticipatoria che Giorgio Guidetti definiva "cicatrice vestibolare" e che produce uno stato di malattia persistente che purtroppo non possiamo guarire definitivamente. Possiamo cercare però di migliorare la malattia attraverso tutta una serie di presidi terapeutici che nel tempo si sono stratificati e che possiamo utilizzare insieme o alternativamente. Sicuramente il **primo obiettivo** da raggiungere è limitare la sintomatologia della fase acuta sia per evitare l'ansia anticipatoria di cui abbiamo detto sia perché limitare il sintomo significa ridurre anche il danno che non possiamo evitare ma che possiamo diluire nel tempo. A questo scopo gli antivertiginosi di sintesi come la tietilperazina sono molto utili, ma impediscono il compenso vestibolare, per cui, se utilizzati, devono essere limitati ai primi due giorni di malattia. Più utili e sicuramente utilizzabili più a lungo senza problemi di compenso sono invece i farmaci di nuova generazione che combinano un antiemetico, il Dimenidrinato, con un calcio-antagonista, la Cinnarizina. Il **secondo obiettivo** è limitare i danni per cui dopo la fase acuta saranno utili farmaci vasoattivi proendoteliali per migliorare l'apporto ematico microvascolare e farmaci attivi sulle citochine proinfiammatorie e sul TNF- α , che agiscono sulla sempre presente neuroflogosi vascolare associata alle malattie croniche. Se siamo poi in presenza di segni riferibili a disordini autoimmuni come nelle



forme bilaterali, i corticosteroidi, somministrati per via generale o intratimpanica, possono avere una loro efficacia.

Terzo obiettivo è mantenere una omeostasi efficiente e ridurre i danni secondari. Questo è ottenibile con il cambiamento dello stile di vita e quindi con la riduzione dello stress lavorativo, con il miglioramento dell'alimentazione, e con l'associazione di metabolic enhancers cerebrali come il Piracetam che migliora le comunicazioni neurali e aiuta molto nel recupero funzionale.

Sono aperte molte questioni come l'uso del sale, che ormai appartiene alla storia della terapia per la malattia di Menière, che non ha mai avuto un riscontro certo in letteratura e non è provato che abbia un effetto sulla malattia. L'uso dei diuretici, che a mio giudizio è utile nei quadri associati a cefalea non

emicranica in cui il sospetto che la sintomatologia sia legata ad un idrope secondaria, come nella ipertensione endocranica essenziale, è più concreto. Non tutti i diuretici sono adatti però, l'unico utile è l'acetazolamide che ha un'efficacia certa sulla riduzione dei liquidi endocranici. Infine l'uso degli ansiolitici ma ancora meglio gli antidepressivi come la paroxetina, che impediscono la formazione della cicatrice vestibolare. Anche la terapia chirurgica, in particolare la gentamicina intratimpanica, ha un ruolo fondamentale nelle forme non trattabili ed il vestibologo deve utilizzarla al pari delle terapie meno invasive, senza remore ma senza farne una via preferenziale o una scorciatoia perché comunque ha un costo biologico che dobbiamo mettere sul piatto della bilancia terapeutica.

IL DEFICIT VESTIBOLARE ACUTO: CLINICA E TERAPIA

Il deficit vestibolare acuto monolaterale è indicato con diverse terminologie: neurite vestibolare, labirintopatia vascolare acuta, vestibulopatia acuta monolaterale. È un evento improvviso, ad esordio molto rapido che molto spesso determina l'intervento dei servizi sanitari e il ricorso al Pronto Soccorso. Possiamo definirlo come un deficit rapido o improvviso della funzione vestibolare di un lato, tale da non permettere temporalmente (in modo immediato) l'intervento di meccanismi periferici o centrali di compenso.

La sua diagnosi clinica è basata su pochi elementi:

- comparsa di un attacco vertiginoso acuto, improvviso e spontaneo, con durata di oltre 24 ore, accompagnato da nausea e vomito
- difficoltà nel mantenere posizione eretta (fase precoce) con miglioramento progressivo nelle fasi successive
- presenza di nistagmo spontaneo, orizzontale rotatorio, unidirezionale, stazionario e persistente, con geotropismo e "modulabile" mediante alcuni test (HST, Iperventilazione, Test vibratorio, Ice test simultaneo)
- presenza di una disfunzione canalare monolaterale significativa, evidenziabile sia clinicamente sia strumentalmente (Test impulsivo sec. Halmagyi e test calorico) che può essere transitoria o persistente
- otoscopia e valutazione audiologica negative
- assenza di deficit neurologici associati

L'evoluzione clinica è progressivamente migliorativa. Il problema diagnostico principale non è la diagnosi del deficit, quanto la necessità di porre una immediata diagnosi differenziale tra lesione periferica benigna e patologia centrale potenzialmente life-threatening.

Nella pratica clinica italiana abbiamo "ridipinto" il protocollo **HINT** (Head Impulse - Nystagmus - Test of Skew):

► **Head Impulse test:** presenza delle saccadi overt (in fase acuta), che sono quelle che possiamo vedere, dopo impulso verso il lato affetto

► **Video Head Impulse Test:** possibilità di individuazione del deficit canalare, nella sua forma tipica: deficit dei canali laterale ed anteriore, con la possibilità anche di deficit non paradigmatici, ad esempio deficit globali interessanti sia la branca superiore che inferiore del nervo vestibolare; presenza di saccadi overt e covert, determinazione quantitativa del guadagno canalare

► **Nistagmo:** valutiamo non solo il carattere unidirezionale (la ricerca del III grado serve proprio a questo), ma anche delle modulazioni del nistagmo che devono essere congrue per una lesione periferica:

- Rinforzo da HST e Vibrazione
- Rinforzo da supino e sul lato affetto
- Inibizione visiva e sul lato sano



- Inibizione all'Ice test simultaneo (sequenziale)

► La T sta per Test di Skew che abbiamo semplificato rendendolo di più facile fruizione, evidenziando i concetti di:

- Nistagmo "uphill" in cui le fasi rapide "salgono" verso l'occhio ipertropico
- Nistagmo "downhill" in cui le fasi rapide "scendono" verso l'occhio ipotropico. La presenza di un nistagmo "downhill" fa porre forte sospetto di centralità.

Il deficit acuto monolaterale è la seconda più frequente causa di vestibulopatia acuta periferica per la quale sono state indicate due eziologie: una virale da Herpes simplex, una vascolare da ischemia labirintica, sostenuta da dati di tipo epidemiologico: l'etiologia infiammatoria è più probabile nei soggetti più giovani o senza rischio cardiovascolare, quella vascolare più probabile nei soggetti più anziani o con rischio vascolare. La lesione infiammatoria interessa molto più frequentemente il nervo vestibolare superiore, quindi un deficit del canale anteriore, del canale laterale e dell'utricolo, parzialmente o per nulla del sacculo: il deficit vestibolare superiore. È molto più frequente del deficit vestibolare inferiore per un fattore anatomico, la maggiore ristrettezza del canale osseo in cui la branca superiore passa, ma anche per un problema legato al minore numero di fibre afferenti individuate per i canali laterale ed anteriore. Il quadro paradigmatico di deficit vestibolare superiore è quindi dato da: iporefflessia calorica, al VHIT deficit dei canali laterale ed anteriore, con preservazione del canale posteriore (possibilità a distanza della sindrome di Lindsay-Hemenway!), deficit del riflesso utricolo-periocular (assenza dell'Ocular Vemp controlaterale alle lesioni), persistenza del riflesso collico (sacculo-sternocleidomastoideo) e presenza quindi del Cervical Vemp ipsilaterale alla lesione.

È una patologia ad evoluzione benigna, che recidiva raramente.

Da un punto di vista terapeutico nella fase acuta l'unico farmaco che ha una sua valenza è il cortisonico, completamente inutili gli antivirali; lo steroide ha buon effetto nell'outcome a breve termine, ma non migliora l'outcome a lungo termine. I vestibolo-soppressori sono da usare nei primi giorni, per limitare la cicatrice vestibolare, ma non oltre in quanto limitano i fenomeni di compenso a lungo termine. Sicuramente come farmaco sintomatico-patogenetico è utile **l'associazione Cinnarizina 20 mg/Dimenidrinato 40 mg.**

Uno schema temporal-terapeutico

1-3 gg	Vestibulosoppressori, antiemetici, sedativi (Diazepam, tioetilperazina, metoclopramide, ecc.)
1-10 gg	Levosulpiride, associazione Cinnarizina-Dimenidrinato
1-15-30 gg	Cortisonici (accelerano il recupero, minori evidenze sull'outcome a lungo termine)
1-15 gg	Antivirali (???)
10-60 gg	Riabilitazione vestibolare

Nel soggetto anziano con vertigine acuta è necessaria l'osservazione clinica in ambiente ospedaliero, anche per l'impatto che il sintomo vertigine ha sul paziente, sulla sua nutrizione e idratazione e sulla compliance verso le terapie orali già in atto.

Key messages:

- ✓ Il DVA è la seconda causa di vertigine acuta
- ✓ Esso può interessare tutte le fasce di età
- ✓ La diagnosi necessita della presenza di un nistagmo spontaneo deficitario e delle sue "modulazioni"
- ✓ L'evoluzione è benigna nelle forme infiammatorie, a possibile rischio-vita nelle forme centrali (cd pseudoneurite)
- ✓ La diagnosi clinica differenziale è possibile con un idoneo esame vestibolare e neurologico: utile l'algoritmo HINTS, specie in presenza di nistagmi centrali e l'H-CGD
- ✓ La diagnostica per immagini va eseguita in modo mirato ed essa assume grande importanza nel paziente anziano o a rischio vascolare
- ✓ Mai sottovalutare una vertigine acuta in un paziente anziano e/o a rischio cardiovascolare

Le "red flags" in un paziente con disturbi acuti di tipo vestibolare sono:

- Il nistagmo a direzione variabile (ricercare il III grado!)
- Head (e Video Head) Impulse Test normale
- Nistagmo "in discesa"
- Mancata inibizione del nistagmo all'ice test simultaneo
- Ampia Skew deviation
- Presenza di nistagmo di tipo centrale (es: upbeat spontaneo)
- Deviazione coniugata degli occhi in corso di forzata chiusura palpebrale (gli occhi deviano completamente entrambi verso il lato interessato da lesione del tronco)

IL DEFICIT VESTIBOLARE BILATERALE: CLINICA E TERAPIA

Quando parliamo di Deficit Vestibolare Bilaterale parliamo di un disturbo per il quale non è semplice l'inquadramento preciso dal momento che la frequenza di presentazione risulta variabile per la difficoltà di standardizzazione dei criteri e delle metodiche che conducono alla diagnosi. Infatti, la prevalenza di questa patologia, riportata in letteratura, varia dai 28 agli 81 casi per 100.000 abitanti e, in gruppi di pazienti vertiginosi sottoposti a ENG, è riportata una frequenza di diagnosi che dallo 0,6%, raggiunge anche il 13%. Complessivamente il Deficit Vestibolare Bilaterale (DVB) si può descrivere come una sindrome vestibolare cronica caratterizzata da una riduzione o assenza di funzione degli organi, dei nervi vestibolari o di entrambi, che conduce ad una alterazione e/o perdita delle loro funzioni principali: stabilizzazione dello sguardo, del mantenimento dell'equilibrio e del controllo posturale e dell'orientamento spaziale.

In pratica si tratta di un disordine funzionale eterogeneo con differente associazione di deficit isolato o combinato degli organi canalari o otolitici.

Possiamo ripercorrere alcune tappe storiche per vedere che progressi si sono fatti in questi anni nella diagnosi. Addirittura il primo a parlare di DVB è stato Bárány, nel 1907, che aveva visto che, nei sordi preverbal, si poteva avere una ridotta risposta calorica bilaterale. Nel 1941 Dandy comincia a descrivere i sintomi del DVB riportando oscillopsia e instabilità posturale, esacerbata dalla carenza di visione, nei pazienti che erano stati sottoposti a neurectomia vestibolare bilaterale per malattia di Menière. Nel 2005 è stato pubblicato un lavoro molto importante di Brandt che dimostra come nel DVB si abbiano una alterazione della memoria spaziale e una atrofia ippocampale. Negli anni successivi sono state riportate forme di DVB particolari nelle quali, in presenza di una normale risposta calorica, si ha riduzione o assenza della risposta cVEMP e, nel 2011, in un lavoro fondamentale Szmulewicz viene descritta l'associazione di un DVB con atassia cerebellare e neuropatia periferica, nella sindrome che viene chiamata CANVAS.

Ancora oggi l'etiologia del DVB deve considerarsi non determinabile in oltre la metà dei casi; tra le etiologie note si trovano quelle descritte nelle figure seguenti.

ETIOLOGIA	→ IDIOPATICA: 51%
Tossico/metabolica (13-21%)	Antibiotici, furosemide, cisplatino, aspirina, alcool, deficit vit. B12, e folati, ipotiroidismo, avvelenamento da stirene, combinazione di FANs e penicillina, amiodarone
Infettiva (3,8-12%)	Meningite/encefalite/cerebellite, lue, Behçet, Borrelia, HSV, neurite bilaterale
Autoimmune (10%)	Cogan, Susac, Sarcoidosi, Wegener, Sjögren, colite, celiachia, poliarterite nodosa, s. antifosfolipi, altre forme sistemiche
Neurodegenerativa	CANVAS, siderosi superficiale, atassia episodica, MSA, polineuropatia, SCA3, SCA6, neuropatia sensoriale e autonoma tipo IV, altre atassie
Genetica	DFNA 9, 11, 15, DFNB4, mutazioni cromosoma 5q, 6q, 22q, s. Muckle Wells

ETIOLOGIA	
Vascolare	Lesioni sopra-infratentoriali, dolicoectasia vertebrobasilare
Neoplastica	Schwannoma vestibolare bilaterale, neurofibromatosi 2, metastasi di linfoma, tumori maligni
Traumatica	Trauma cranico, iatrogena (IC bilaterale)
Altre patologie dell'orecchio	M. di Menière bilaterale, otosclerosi, labirintite bilaterale, colesteatoma
Congenita sindromica genetica	CHARGE, Usher, Turner, EVA, Alport
Altre	Atelelettasia vestibolare, presbiastasia, disordini dello spettro della neuropatia uditiva

Recentemente il Comitato ad Hoc della Bárány Society per la definizione dei disturbi vestibolari ha stabilito i criteri diagnostici per la vestibolopatia deficitaria bilaterale «sicura» e «probabile».

Tali criteri si basano sulla presenza di alcuni sintomi associati ad alcuni segni, questi ultimi, nel caso della diagnosi di certezza, di natura strumentale.

Il **primo criterio** è quello che prevede la **presenza di un disequilibrio durante la deambulazione o la stazione eretta** che si associa ad almeno un altro sintomo tra:

- visione offuscata indotta dal movimento o di oscillopsia durante la deambulazione o i movimenti rapidi della testa o del corpo
- peggioramento dell'instabilità al buio e/o su superfici irregolari.

L'oscillopsia non è lamentata da tutti i pazienti ma varia come incidenza dal 26% all'85% dei casi; il grado di disturbo non sembra correlato con l'entità del deficit vestibolare (dipendendo anche dal compenso attuato da parte di altri sistemi).

Il **secondo criterio** si fonda sull'**assenza di sintomi quando il soggetto si trova fermo, in posizione supina o seduta**; in

tali condizioni, infatti, non vi è alcuna necessità di un VOR ben funzionante. In alcune forme gravi di DVB il difetto può essere tale da creare disturbo anche per i piccoli movimenti della testa che sono provocati dal battito cardiaco o dalla masticazione.

Il **terzo criterio** prevede la **documentazione di un VOR angolare sul piano orizzontale ridotto o assente, bilateralmente**.

L'ipofunzione può emergere dalla misurazione di un guadagno del VOR orizzontale inferiore a 0,6 con il V-HIT o mediante rilevazione con scleral search coil; il guadagno del VOR sul piano dei canali verticali non viene preso in considerazione dai criteri diagnostici sia perché di rilevazione più difficoltosa, sia perché il DVB sembra preservare la funzionalità dei canali anteriori, come accade anche per la malattia di Menière e per l'ototossicità da aminoglicosidi.

Il precedente rilievo strumentale può essere associato o alternativo alla ridotta risposta alla prova stimolatoria bitermica, nella quale sia misurata una velocità angolare massima della fase lenta del nistagmo calorico, da stimolo caldo e freddo, inferiore a 6°/sec (in ciascun orecchio). La iporeflettività calorica dovrebbe essere verificata anche con la prova con acqua ghiacciata, confermando l'assenza di stimolazione recettoriale con la mancanza di inversione di un eventuale nistagmo (dovuto, invece, ad una stimolazione termica diretta del nervo e quindi gravità-indipendente) nella posizione «nose down». La riduzione di guadagno del VOR angolare orizzontale può essere validata, anche o in alternativa, dalla misurazione di valori inferiori a 0,1 alle prove roto-acceleratorie con stimolazione sinusoidale a 0,1 Hz e con velocità massima di 50°/sec, in associazione con un ritardo di fase di almeno 68° (e una costante di tempo minore di 5 secondi).

Come accade nel caso di altri criteri, ogni altra possibile causa di patologia vestibolare dovrebbe essere esclusa.

La Bárány Society ha stabilito anche i criteri con cui si può fare diagnosi di DVB probabile: A) sindrome vestibolare cronica specifica con disequilibrio durante la deambulazione o la stazione eretta, visione offuscata indotta dal movimento o oscillopsia durante deambulazione o movimenti rapidi di testa/corpo, peggioramento dell'instabilità al buio e/o su superfici irregolari; B) nessun sintomo con soggetto seduto o sdraiato in condizioni statiche; C) c-HIT clinico patologico bilateralmente; D) esclusa qualsiasi altra causa.

D'altra parte, il paziente con ipofunzione vestibolare periferica bilaterale spesso lamenta altri sintomi che non sono annoverati nei criteri diagnostici, ma sono molto importanti perché

potenzialmente invalidanti.

A causa della dipendenza visiva, questi soggetti possono riferire una «visual vertigo» cioè un disturbo vertiginoso innescato da contesti visivi impegnativi, come potrebbe essere muoversi in un centro commerciale affollato, dall'esposizione allo schermo del PC o anche solo dal movimento del tergicristallo dell'auto.

I **disturbi cognitivi** si verificano spesso e sono costituiti da difficoltà di concentrazione, stanchezza, testa offuscata; questo accade perché i soggetti affetti da DVB sono continuamente sotto sforzo, nel tentativo di compensare il deficit, cercando principalmente di non cadere; il camminare, per esempio, diventa prioritario rispetto ad altre attività cognitive: è tipico lo «stop walking when talking» per l'incapacità di attendere al doppio compito di camminare conversando.

Altro importante deficit cognitivo è l'alterazione della memoria spaziale e dell'orientamento che, nei pazienti con DVB, si realizza a causa delle alterazioni morfostrutturali che si verificano al livello dell'ippocampo che è la struttura connessa con queste funzioni. L'alterazione dell'ippocampo sembra responsabile anche di alcune manifestazioni emozionali perturbate che si verificano in questi pazienti.

Il non riuscire ad attendere alle proprie attività ed il disequilibrio cronico ingenerano nei pazienti che sono affetti da DVB un senso di frustrazione e ansia che limita le attività e peggiora il **quadro psichiatrico** anche eventualmente pre-esistente, generando un «loop» dalla quale non è facile uscire, specie se questi sintomi non vengono messi in rapporto causale col DVB.

Si è visto come il DVB si possa associare a **patologie neurodegenerative** (come l'atrofia spino-cerebellare, la CANVAS, l'atrofia multisistemica) o infettive (come la meningite o la cerebellite) o anche vascolari o tumorali, i cui sintomi neurologici possono sovrapporsi a quelli della patologia vestibolare. Tra tutti, il sintomo più comunemente associato al DVB è l'atassia. In alcuni casi accade anche che il deficit funzionale vestibolare bilaterale preceda di anni l'esordio dell'atassia: di qui l'opportunità di seguire nel tempo questo tipo di pazienti.

L'associazione di disturbi neurologici e DVB sembra essere riscontrata addirittura nel 39% dei casi.

Una volta che un deficit vestibolare periferico bilaterale si è instaurato non è possibile ripristinare una normale funzionalità e pertanto è necessario, ove possibile, adottare delle norme di prevenzione. Queste prevedono l'individuazione e il monitoraggio dei soggetti a rischio di sviluppo di questa patologia perché predisposti geneticamente, sottoposti a terapie ototosiche o ad altre sostanze con questo effetto o perché pazienti con patologie neurologiche alle quali il DVB si può associa-



re. Si rende quindi necessario limitare i danni sospendendo o non somministrando le terapie oto e/o neurotossiche ed evitando l'esposizione.

Quando il deficit si è ormai sviluppato, la **rieducazione vestibolare** è la scelta terapeutica raccomandata in quanto è in grado di migliorare la stabilità dello sguardo, l'instabilità posturale e della marcia sfruttando l'eventuale funzionalità residua del

VOR e tutti i meccanismi del compenso vestibolare. Questi ultimi, insieme ai meccanismi di adattamento, **possono essere promossi e potenziati dall'azione del Piracetam**.

Gli impianti vestibolari sono un'altra opzione terapeutica del futuro; tuttavia i benefici pratici di questi apparecchi sulla qualità di vita del paziente devono ancora essere dimostrati.

LA VERTIGINE PAROSSISTICA DA POSIZIONAMENTO: CLINICA E TERAPIA

La vertigine posizionale parossistica (VPP) è una malattia labirintica ad elevata prevalenza, caratterizzata da brevi e parossistiche crisi vertiginose oggettive causate dai movimenti della testa sul piano verticale e/o orizzontale. Le crisi vertiginose sono ripetitive e si raggruppano generalmente in un periodo limitato di tempo (fase attiva) con tendenza a recidive dopo intervalli silenti di durata imprevedibile (fase inattiva). Può manifestarsi in qualsiasi età, ma è del tutto eccezionale nell'adolescenza diventando frequente negli adulti e negli anziani, con un picco d'incidenza verso i 55-60 anni. Colpisce con maggiore frequenza le donne. Epidemiologicamente, si può dire che la VPP è la patologia periferica di più frequente riscontro nella pratica otoneurologica.

Per spiegare l'insorgenza della VPP sono state ipotizzate varie teorie, le più accreditate delle quali sono quella della cupulolitiasi e della canalolitiasi. La teoria della cupulolitiasi venne introdotta da Schucknecht nel 1969 che ipotizzò che i depositi basofili ritrovati a livello del CSP fossero otoconi distaccati dall'utrículo e che, posizionandosi sulla sua cupola, la renderebbero sensibile alla gravità in seguito ad un movimento sul piano del canale. Secondo la teoria della canalolitiasi (Hall 1979), invece, particelle a densità elevata, disperse nel lume del canale semicircolare, sarebbero libere di muoversi sotto l'azione della forza di gravità, andando a posizionarsi nella zona più declive del canale durante ogni movimento del capo. Queste particelle devono avere una densità e dimensioni tali da conseguire un peso specifico critico in grado di indurre correnti endolinfatichie significative.

VPP del Canale semicircolare posteriore

La VPP del canale semicircolare posteriore è la forma più fre-

quente. Nella maggior parte dei casi l'ammasso otoconiale è localizzato nel braccio ampollare del canale.

Diagnosi clinica

La manovra clinica che ci consente di fare la diagnosi di VPP del canale semicircolare posteriore è la manovra di Dix-Hallpike. L'esecuzione di tale manovra comporta un'attivazione del canale circolare posteriore in quanto si genera al suo interno una corrente endolinfatica eccitatoria in seguito allo spostamento dell'ammasso otolitico. Il canale semicircolare posteriore di un lato è accoppiato funzionalmente con il muscolo obliquo superiore dello stesso lato e con il muscolo retto inferiore controlaterale. Pertanto, l'attivazione del canale semicircolare posteriore comporta la contrazione di questi muscoli extra-oculari e la conseguente risposta oculomotoria sarà rappresentata da un nistagmo verticale e torsionale. Quest'ultima sarà più evidente nell'occhio ipsilaterale all'orecchio stimolato (anti-orario o orario rispettivamente per la manovra di Dix-Hallpike destro o sinistro). Sarebbe buona norma andare sempre a ricercare le caratteristiche morfologiche e temporali che definiscono il pattern oculomotorio tipico del nistagmo. Esso ha sempre una **latenza**, cioè un periodo di tempo (secondi) che intercorre tra l'esecuzione della manovra e l'insorgenza del nistagmo; un **parossismo** che riguarda ovviamente anche la vertigine, con un periodo di crescita, di plateau e di lento decremento del nistagmo; una **durata**, si parla di secondi al massimo di 1 minuto; il nistagmo è **dissociato** perché prevale una componente torsionale nell'occhio ipsilaterale e prevale la componente verticale nell'occhio controlaterale; è caratterizzato da **geotropismo** essendo upbeatando quando il soggetto è orientato verso il basso in Dix-Hallpike. Se completiamo la manovra di Dix-Hallpike, al ritorno vediamo che si ha un'in-



versione di questo nistagmo perché la massa otoconiale, tornando indietro, ha creato una corrente ampullipeta inibitoria con induzione di caratteristiche opposte (nistagmo down-beating). È un nistagmo **faticabile** perché ripetendo la manovra più volte l'intensità del nistagmo tende a decrescere.

Terapia

La terapia si basa sulle manovre classiche di Epley e di Semont. La manovra di Epley mira a determinare una progressione della massa otoconiale dal braccio ampollare verso il braccio non ampollare fino a determinarne la fuoriuscita attraverso la crus comune ed il riposizionamento nell'utrículo dove dovrebbe avvenire l'eliminazione della stessa. La manovra consiste in una rotazione progressiva della testa con paziente in posizione supina fino a raggiungere la posizione speculare rivolta verso il basso. L'ultimo step è rappresentato dalla risalita del paziente in posizione seduta dalla posizione di decubito sul fianco opposto a quello affetto con testa ruotata di 45° verso il basso. Ricordiamo che il nistagmo deve avere sempre la stessa direzione durante le varie fasi indicando una progressione degli otoliti in senso ampullifugo, altrimenti è un chiaro segno predittivo negativo.

La manovra di Semont ha lo stesso principio, un soggetto con VPP del canale semicircolare posteriore destro viene portato sul fianco destro con la testa ruotata di 45° verso l'alto e ciò evoca il nistagmo up beating torsionale destro. La manovra si completa con il basculamento del paziente e con il posizionamento a 180°. In questa posizione, la testa sarà rivolta di 45° verso il basso e si evocherà il nistagmo "liberatorio" che va sempre ricercato ed atteso, anche facendo dei piccoli movimenti di roll o pitch della testa per permettere il deflusso della massa otoconiale attraverso la crus comune. Anche in questo caso il nistagmo liberatorio deve avere stessa direzione del nistagmo di partenza.

VPP del Canale semicircolare laterale

La vertigine parossistica del canale semicircolare laterale è meno frequente di quella del posteriore, presenta una componente unica del nistagmo perché i muscoli che entrano in azione sono i retti orizzontali, retto mediale e laterale. Si tratta di un nistagmo bidirezionale, geotropo od apogeotropo in rapporto alla localizzazione a carico rispettivamente del braccio posteriore (non ampollare) od anteriore (ampollare) del canale circolare laterale.

Diagnosi clinica

La manovra diagnostica è quella di Pagnini McClure che va effettuata verso destra e sinistra. Ricordiamoci che la posizione di partenza è di latero-deviazione della testa, tale da deter-

minare movimenti simmetrici di 180° verso sinistra o verso destra. La diagnosi di lato si basa sulla interpretazione della II legge di Ewald secondo cui un flusso ampullipeto eccitatorio determina una risposta più intensa di un flusso ampullifugo inibitorio nel canale semicircolare laterale. Se ipotizziamo una localizzazione dell'ammasso otoconiale a carico del braccio non ampollare (localizzazione più frequente) del canale semicircolare laterale (ad esempio di sinistra), la manovra di Pagnini-McClure effettuata a sinistra avvicina l'ammasso otoconiale alla cresta ampollare determinando, nel canale semicircolare di sinistra, una corrente ampullipeta eccitatoria. La manovra di Pagnini McClure eseguita a destra allontana l'ammasso otoconiale dalla cresta ampollare, creando una corrente ampullifuga inibitoria nel canale semicircolare laterale sinistro. In entrambi i casi si evoca un nistagmo geotropo (diretto verso il basso) bidirezionale (diretto a destra in Pagnini McClure destro e diretto a sinistra in Pagnini McClure sinistra). Poiché la corrente ampullifuga eccitatoria prevale sulla corrente **amullifuga** inibitoria (II legge di Ewald), il nistagmo sarà più intenso quando il labirinto affetto è messo in posizione declive rispetto al labirinto sano. Nel caso specifico di VPP del canale semicircolare laterale sinistro con localizzazione a carico del braccio non ampollare, il nistagmo sarà più intenso in Pagnini-McClure sinistro e meno intenso in Pagnini McClure destro. Al contrario nella forma con localizzazione ampollare dell'ammasso otoconiale, ad esempio del canale semicircolare sinistro, la situazione è tale per cui l'esecuzione della manovra di Pagnini McClure a sinistra determina un allontanamento dell'ammasso otoconiale dalla cresta ampollare con conseguente induzione di una corrente ampullifuga inibitoria e, viceversa, l'esecuzione della stessa manovra verso destra determina un avvicinamento degli otoliti verso la cresta ampollare con conseguente induzione di una corrente ampullipeta eccitatoria sempre nel canale semicircolare laterale sinistro. La risultante risposta oculomotoria sarà un nistagmo apogeotropo (diretto verso l'alto), bidirezionale (nistagmo diretto a destra in Pagnini McClure sinistro ed a sinistra in Pagnini McClure destro), più intenso quando l'orecchio affetto è posto più in alto rispetto al controlaterale (Pagnini McClure destro). Oltre alla forma (geotropo, apogeotropo), è importante identificare il lato affetto per orientare correttamente la successiva manovra terapeutica. Tuttavia, non è sempre semplice identificare il lato, soprattutto per le forme apogeotrope. In questi casi possono guidarci i segni diagnostici secondari come il nistagmo pseudospontaneo che nella forma geotropo batte verso il lato sano e nella forma apogeotropo batte verso il lato affetto. Possiamo verificare l'intensità e la direzione del nistagmo nel BOW and LEAN test che ci consentono di distinguere spesso in maniera abbastanza chiara tra forma geotropo



e apogeotropa e di identificare il lato affetto. Un altro segno utile è rappresentato dal nistagmo transitorio che si genera nel passaggio dalla posizione seduta alla posizione supina. Quando il nistagmo batte verso sinistra ci indica che è colpito il lato destro in una forma geotropa, mentre nelle forme apogeotrope batterà verso l'orecchio affetto e quindi verso il lato destro.

Nel laterale la **latenza** del nistagmo tende a essere minore, a volte è veramente breve. Inoltre il nistagmo è **coniugato**, presentando una unica componente orizzontale, è **meno affaticabile** del posteriore, ha una **durata superiore** a quella del canale posteriore (soprattutto nelle forme apogeotrope) ed è più intenso dal lato affetto nelle forme geotrope e dal lato sano nelle forme apogeotrope.

Terapia

La manovra più utilizzata per la VPP del canale semicircolare laterale in forma geotropa (variante più frequente) è quella di Gufoni in cui il soggetto viene portato sul lato sano a partenza dalla posizione seduta. In questo modo l'orecchio affetto viene posto in alto ed il braccio non ampollare in posizione verticale con lo sbocco nell'utricolo nella parte più declive. Questo rappresenta una condizione estremamente favorevole alla mobilitazione e progressione per gravità dell'ammasso otoconiale, alla fuoriuscita dal canale ed al riposizionamento definitivo in utricolo. Lo step finale con la rotazione della testa verso il basso orienta il braccio non ampollare in una posizione non più verticale tale da favorire ulteriormente il passaggio definitivo in utricolo. È una manovra poco stressante in quanto effettuata sempre dal lato meno sintomatico e, pertanto, ripetibile più volte nella stessa sessione.

Per quanto riguarda le forme geotrope ricordiamo che la manovra (posizione coatta o decubito prolungato) di Vannucchi è sempre utile e pratica, soprattutto in soggetti allettati ed obesi e nei pazienti traumatizzati. Il semplice posizionamento su un fianco (lato sano) per poche ore permette il deflusso della massa otoconiale dal canale all'utricolo.

Nelle forme apogeotrope può essere utilizzata la manovra di Gufoni inversa: il soggetto viene portato sul lato meno sintomatico (lato affetto) a partenza dalla posizione seduta. In questo modo l'orecchio affetto è posizionato in basso con il braccio ampollare orientato in senso verticale e la cresta ampollare collocata superiormente. Tale decubito comporta una discesa della massa otoconiale dal braccio ampollare al braccio non ampollare del canale semicircolare laterale affetto. L'ultimo step rappresentato dalla rotazione della testa verso l'alto favorisce una ulteriore progressione dell'ammasso otoconiale in senso ampullifugo. La manovra può sortire, a questo punto, un doppio effetto: la risoluzione, confermata dalla manovra

di Pagnini McClure di controllo, indice di una migrazione definitiva degli otoliti nell'utricolo attraverso il braccio non ampollare oppure la trasformazione in una forma geotropa (così abbiamo la certezza che sia una VPP del canale circolare laterale), espressione di una migrazione degli otoliti nel braccio non ampollare. In questo caso si procederà alla esecuzione delle manovre precedentemente menzionate per le forme geotrope. Anche per le forme apogeotrope può essere utile nei pazienti poco mobilizzabili eseguire la manovra di Vannucchi. In questo caso è lecito attendersi una geotropizzazione del nistagmo, espressione della migrazione degli otoliti nel braccio non ampollare, pertanto si dovrà procedere alla inversione della manovra. In altri termini, nelle forme apogeotrope il paziente viene invitato al decubito prolungato sul lato affetto e successivamente, verificata la geotropizzazione, si procederà al decubito prolungato sul lato sano.

Forme meno comuni di VPP dei canali semicircolari verticali

Come abbiamo visto, la forma tipica di VPP dei canali verticali è quella che riguarda il braccio ampollare del canale semicircolare posteriore. Si caratterizza per un nistagmo torsionale up beating evocato dalla manovra di Dix-Hallpike. Esistono, tuttavia, forme in cui si realizzano dei nistagmi down beating ed il primo ad essere descritto è quello sostenuto da una litiasi del canale semicircolare circolare anteriore. In questo caso il nistagmo down beating può creare delle problematiche di tipo diagnostico differenziale, soprattutto riguardanti patologie cerebellari. Quando studiamo un canale semicircolare anteriore dobbiamo considerare la complanarità e l'identificazione dei piani **LARP** (Left Anterior, Right Posterior) e **RALP** (Right Anterior, Left Posterior): il canale semicircolare anteriore di un lato è complanare a quello posteriore controlaterale, pertanto se si esegue una manovra di Dix Hallpike a destra viene studiato il canale semicircolare posteriore di destra ed il canale semicircolare anteriore di sinistra. In caso di VPP del canale semicircolare anteriore, l'attivazione di questo comporta la contrazione dei muscoli peri-oculari funzionalmente ad esso accoppiati: il muscolo retto superiore ipsilaterale ed il muscolo obliquo inferiore controlaterale. Pertanto, in caso di una VPP del CSA di sinistra, il nistagmo evocato in Dix-Hallpike dx presenterà una componente torsionale oraria ed una componente verticale down-beating. Come detto il posizionamento specifico in grado di evocare al meglio il nistagmo sarebbe il Dix-Hallpike controlaterale, tuttavia nella maggior parte dei casi qualsiasi posizione declive della testa appare in grado di elicitarlo da litiasi del canale semicircolare anteriore. Per quanto riguarda le ulteriori caratteristiche del



nistagmo, ci sono diversità rispetto alla forma tipica di VPP del canale semicircolare posteriore. Mentre in quest'ultimo si induce costantemente una corrente ampullipeta che inverte il nistagmo, quando ritorniamo dal Dix Hallpike, nella litiasi dell'anteriore quasi mai otteniamo un nistagmo da inibizione. Pertanto, un nistagmo down beating resta tale anche nella posizione di ritorno in posizione seduta. In più, manca spesso la latenza e la componente torsionale è assente o poco evidente. Manca un parossismo chiaro ed il nistagmo è lentamente o poco esauribile. La dizziness è molto evidente tanto che spesso

i pazienti si lamentano più di questo sintomo che delle crisi di vertigine. Per concludere il discorso sulle forme torsionali down beating ovviamente occorre fare un breve richiamo a quella che è stata descritta dalla scuola di Firenze come variante apogeotrica della VPP del canale semicircolare posteriore. In questo caso, i posizionamenti diagnostici evocano un nistagmo sostanzialmente con le stesse caratteristiche, rendendo pressoché indistinguibile, dal punto di vista semeiologico una VPP del CSP da quella del CSA controlaterale.

L'EMICRANIA VESTIBOLARE: CLINICA E TERAPIA

Tra emicrania e vertigine esiste una sorta di attrazione fatale, già nel 1873 si favoreggiava che emicrania e vertigine potessero avere delle associazioni, e che nei malati di Menière il 40-50% in realtà abbia una comorbidità emicranica e come la cupololitiasi sia circa tre volte più frequente nei pazienti emicranici rispetto ai pazienti non emicranici.

Forse la prima vera associazione dimostrata è la vertigine parossistica benigna dell'infanzia (VPB), la manifestazione tipica avviene in bambini che normalmente al risveglio hanno attacchi di vertigine brevi della durata di mezz'ora, associati a sintomi neurovegetativi. Normalmente la sintomatologia è limitata nel tempo, dura qualche mese, poi si autoesaurisce; è importante tranquillizzare i genitori e non mancare la diagnosi per evitare una serie di esami probabilmente inutili. Esistono tanti dati che dicono come negli emicranici la vertigine sia tre volte più frequente rispetto ai non emicranici e nei vertiginosi l'emicrania è 1,6 volte più elevata rispetto alla cefalea muscolotensiva.

Il primo lavoro che ha ipotizzato che l'emicrania avesse come manifestazione differente dalla cefalea la vertigine è di Kayan e Hood, i quali hanno dimostrato come delle alterazioni cocleovestibolari fossero presenti nel 77,5% dei pazienti con emicrania. La diagnosi di emicrania si basa sulle caratteristiche della cefalea, che deve durare se non trattata oltre 4 ore ed essere pulsante, unilaterale (colpire mezza testa), associata a fastidio per luci e suoni forti (foto e fonofobia) e peggiorare se si effettuano sforzi fisici. Sappiamo che l'età della prima cefalea è normalmente minore dei 40 anni, e le donne sono affette da emicrania in misura tre volte superiore rispetto agli uomini, l'emicrania è una patologia invalidante, tanto che il 75% dei

pazienti durante un attacco di cefalea emicranica dice di non essere capace di svolgere i normali lavori di casa, il 67% dice di avere una produttività inferiore al 50%, il 59% dice di non presenziare ad appuntamenti familiari/attività sociali e il 51% dice di avere una riduzione >50% dell'attività studio/lavoro. Inoltre, il 53% dice di avere un mal di testa forte, il 39% dice di avere qualcosa di un pochino più leggero rispetto al forte disturbo.

Diagnosi di emicrania vestibolare

La diagnosi di emicrania si basa sulle caratteristiche della cefalea la quale deve essere superiore alle 4 ore. Per essere definito emicranico, un paziente nella vita deve avere 5 attacchi di cefalea, quindi non deve avere un mal di testa emicranico una volta al mese. Quindi deve avere una durata tipica > 4 ore, la cefalea deve presentare due delle seguenti quattro caratteristiche:

- deve essere pulsante
- deve essere unilaterale
- deve essere associata a fotofobia e fonofobia
- deve essere aggravata da attività fisiche.

Quindi normalmente un paziente che ha un attacco di cefalea emicranica dice "tento di prendere qualcosa, mi metto in un ambiente poco illuminato, se qualcuno fa rumore chiedo di smettere e sento pulsare in testa". I primi lavori che hanno categorizzato l'emicrania vestibolare sono quasi tutti partiti da una constatazione di tipo epidemiologico: la prevalenza dell'emicrania è attorno al 16% della popolazione, la prevalenza della vertigine è attorno al 7%, se le due cose avessero un'associazione casuale noi vedremmo l'1,1% della popolazione che ha en-



trambe, in realtà un lavoro tedesco condotto su migliaia di casi ha dimostrato una comorbidità del 3,2%. Quella che noi oggi chiamiamo emicrania vestibolare è una condizione tutt'altro che rara e il dato 1-2% secondo gli ultimi lavori si avvicina molto di più al 2% della popolazione generale. La Bàrany nel tentativo di categorizzare qualsiasi diagnosi possibile, ovviamente, ha categorizzato anche l'emicrania vestibolare categorizzandola in due gruppi: la DEFINITA e la PROBABILE.

EMICRANIA VESTIBOLARE DEFINITA

Il paziente deve avere:

- A. almeno 5 episodi con sintomi vestibolari di intensità da moderata a severa della durata da 5 minuti a 72 ore (condizione definita camaleontica)
- B. una diagnosi di emicrania con o senza aura secondo i criteri diagnostici IHS
- C. una delle caratteristiche emicraniche in almeno il 50% degli episodi vestibolari: a) cefalea con caratteristiche emicraniche, b) foto o fonofobia, c) aura visiva
- D. altre cause escluse (necessità di RM per escludere patologie neurologiche) e non deve avere un esame audiometrico suggestivo di forma idropica.

EMICRANIA VESTIBOLARE PROBABILE

Il paziente deve avere:

- A. almeno 5 episodi con sintomi vestibolari di intensità da moderata a severa della durata da 5 minuti a 72 ore
- B. solo uno dei precedenti criteri B e C presenti (storia emicranica oppure caratteristiche emicraniche durante la vertigine)
- C. altre cause escluse

Anomalie vestibolari

Secondo la letteratura, una percentuale non elevata presenta nistagmo al di fuori dell'attacco acuto, un nistagmo spontaneo è descritto in un numero variabile tra 0 e 11%, un nistagmo posizionale che cambia direzione è presente in un numero variabile dal 7% al 18% dei casi, disordini del pursuit dei saccadici sono presenti in un numero variabile e una perdita di funzionalità vestibolare al test calorico è presente in una percentuale <20% nella maggioranza dei casi.

Reference	n	Spontaneous nystagmus (%)	Central positional nystagmus (%)	Saccadic pursuit (%)	Central oculomotor disorder (%)	Unilateral caloric paresis (%)
Cutrer and Baloh	91	7	7	n.r.	n.r.	21
Cass et al.	100	7	13	3	n.r.	18
Dietrich and Brandt	90	11	11	48	66	8
Bir et al.	53	0	n.r.	24	n.r.	12
Celebisoy et al.	35	0	n.r.	9	12	20
Wang et al.	62	26	n.r.	21	n.r.	21
Teggi et al.	30	3	10	9	23	20
Casani et al.	22	n.r.	9	14	18	18
Radtke et al.	61	2	18	8	28	16
Neugebauer et al.	30	3	n.r.	57	63	7
Boldingh et al.	38	5	19	13	54	16

n.r. not reported

Ricordo anche un lavoro di Casani e un altro lavoro di un gruppo turco i quali hanno dimostrato una frequenza di anomalie vestibolari identica in soggetti emicranici senza e con vertigine riferita.

Durante la fase acuta esistono pochi lavori, il più completo è dell'Università di Miami (Tusa et al.) i quali hanno evidenziato durante la fase acuta nistagmo in 14 pazienti, la maggior parte dei quali presentavano un nistagmo spontaneo o meglio ancora un nistagmo posizionale a genesi centrale. Solo tre pazienti di questi venti presentavano un nistagmo spontaneo con caratteristiche periferiche. Tra i sintomi descritti, il nistagmo posizionale è quello più ricorrente, tanto che negli stessi criteri diagnostici di Lempert e Olesen dicono che gli episodi ricorrenti di vertigine indotta dall'assunzione di una posizione di durata breve possono in qualche modo assomigliare alla VPPB, anche se sono due entità cliniche separate c'è evidenza di legame tra le due, tra emicrania e VPPB, e l'emicrania è tre volte più frequente nei pazienti che hanno VPPB idiopatica.

Terapia dell'emicrania vestibolare

La prima terapia da mettere in atto riguarda le misure di vita: dieta povera di tiramina, quindi evitare vino rosso, birra, cioccolato, cacao, limitarsi con i caffè, assumendolo con regolarità piuttosto che alternando momenti di non assunzione a momenti di eccessiva assunzione, pomodori, formaggi stagionati, carni stagionate, dado con glutammato, aspartame e cercare di mantenere un ritmo sonno-veglia regolare.

Un bel lavoro di Furman (2005) dice che la riabilitazione vestibolare e il counselling cognitivo comportamentale sono misure che servono a ridurre gli attacchi sia di cefalea emicranica, sia di vertigine emicranica.

Quando questo non è sufficiente, abbiamo quattro categorie di farmaci che si sono rivelate utili nel ridurre, anche se non riescono ad azzerare, gli attacchi di cefalea emicranica e sono state studiate anche nell'emicrania vestibolare.

ANTIPILETTICI: topiramato, lamotrigina, sodio valproato, gabapentin

ANTIDEPRESSIVI: amitriptilina è la più usata anche a dosaggio basso, sono stati proposti anche fluoxetina e venlafaxina

BETA BLOCCANTI: metoprololo e propranololo

CALCIO ANTAGONISTI: flunarizina, cinnarizina e nimodipina.

Come scegliere? La regola degli effetti collaterali è la più importante, di fronte a un paziente obeso sceglierei il topiramato che è l'unico tra i farmaci proposti con un'azione dimagrante, nel caso invece in cui ci fosse una comorbidità di tipo depressivo userei l'amitriptilina o serotoninergici (SSRI o SNRI) possono essere utili, di fronte a un paziente iperteso i beta



bloccanti possono essere il farmaco di prima scelta, tra i Calcio antagonisti personalmente io utilizzo Cinnarizina perché ha meno effetti collaterali rispetto alla flunarizina, la quale in caso di assunzione prolungata più facilmente può dare parkinsonismo. In caso di utilizzo di Calcio antagonisti bisogna ricordare di osservare una pausa tra un ciclo e l'altro.

Nel 2015 ho pubblicato un lavoro sull'associazione Cinnarizina e Dimenidrinato nella terapia profilattica della emicrania vestibolare in cui abbiamo incluso 33 pazienti con emicrania vestibolare, definita secondo i criteri di Lempert, di età compresa tra 18 e 65 anni e li abbiamo divisi in due gruppi: un gruppo di 22 soggetti che assumeva Cinnarizina/Dimenidrinato 2 cpr/die per 1 mese, pausa di un mese e 3 cicli in totale. E abbiamo misurato l'efficacia terapeutica vs soggetti che avevano chiesto di non effettuare terapia per ragioni varie (n=11) ed erano pazienti con minore frequenza di attacchi di vertigine, 3,5 mese vs 5,3 mese dei soggetti che hanno scelto di assumere la terapia. Durante il trattamento in entrambi i gruppi gli episodi vertiginosi erano diminuiti consistentemente, ma abbiamo osservato che sia la vertigine che la cefalea erano consistentemente ridotte in frequenza maggiormente nei soggetti che avevano assunto Cinnarizina/Dimenidrinato e avevano osservato le norme igieniche di vita rispetto a quelli che ave-

vano unicamente osservato norme igieniche di vita.

	Vertigo frequency pre treatment	Vertigo frequency during treatment	Headache frequency pre treatment	Headache frequency during treatment	Classes of therapeutic response for vertigo	Classes of therapeutic response for headache
Subjects performing drug therapy (n=22)	5.3±2.1	2.1±1.9 (p<0.0001)	4.3±2	1.7±1.3 (p<0.0001)	Class A: 10 Class B: 5 Class C: 3 Class D: 4	Class A: 9 Class B: 5 Class C: 4 Class D: 4
Subjects performing lifestyle measures (n=11)	3.5±1.2	2.2±0.9 (p=0.005)	2.6±0.9	2±0.9 (p=0.06)	Class A: 1 Class B: 1 Class C: 4 Class D: 5	Class A: 0 Class B: 3 Class C: 1 Class D: 7

Quando è necessario fare terapia? Fino a qualche anno fa, i cefalologi dicevano che chi aveva più di tre attacchi di cefalea emicranica al mese, possiamo trasporre questo per la vertigine, aveva necessità di una terapia; oggi il key point è la disabilità, in qualche modo io credo che la scelta della terapia debba essere decisa dal medico insieme al paziente, così come probabilmente succede per la malattia di Menière, in cui vengono prospettate delle terapie e il medico decide prospettando pro e contro al paziente il quale decide in autonomia.

IL COMPENSO VESTIBOLARE: COME FAVORIRLO

Il risultato della risposta del sistema vestibolare deriva dall'elaborazione centrale di 3 input periferici, in particolare quello vestibolare, visivo e propriocettivo. Quando la stretta cooperazione di questi input viene persa si crea un conflitto sensoriale, definito mismatch, che si manifesta in maniera più evidente da un punto di vista sintomatologico nella vestibulopatia acuta, quando cioè questa discrepanza nell'ingresso degli input avviene in maniera molto rapida. Meno frequente, e senz'altro meno intensa, è la risposta in termini sintomatologici ad uno scompenso vestibolare cronico, sia periferico che centrale. L'instaurarsi di una perdita del corretto equilibrio dei tre input promuove l'avvio di un compenso spontaneo, sia statico che dinamico, che possiamo definire come "un fenomeno spontaneo centrale che consente la riorganizzazione funzionale delle competenze posturali attraverso meccanismi diversi" (Lacour). I meccanismi principalmente implicati e conosciuti sono:

- la sostituzione
- l'adattamento

- l'abitudine
 - il recupero funzionale.
- Per approfondire nello specifico ogni meccanismo possiamo ricordare che la **sostituzione** aumenta input differenti da quello vestibolare divenuto deficitario, utilizzando un'azione che possiamo definire vicariante. L'**adattamento** aumenta il guadagno della funzione residua, laddove sia presente, attraverso ricalibrazione. L'**abitudine** attenua il fastidio percepito dal paziente causato dal conflitto di informazioni, attraverso una procedura di desensibilizzazione. Il **recupero funzionale** consente il ripristino della funzione del recettore in caso di danno funzionale reversibile in tutto o in parte. L'esempio più eclatante di compenso vestibolare è quello di un deficit vestibolare monolaterale acuto periferico, altrimenti definito come neurite vestibolare. Questo presenta caratteri clinici specifici, con sintomi soggettivi e segni clinici oggettivi.



I sintomi possono essere vestibolari, quali vertigine rotatoria o instabilità, sostanzialmente il paziente ha impossibilità a mantenere la posizione eretta nell'immediatezza dell'esordio della sintomatologia, o neurovegetativi, quali vomito, nausea, pallore e sudorazione a freddo. Tra i segni clinici quello più conosciuto è il nistagmo spontaneo, che è un nistagmo a direzione fissa, pluri-posizionale, in genere misto orizzontale-rotatorio, con caratteri clinici come il rinforzo apogeotropo, e l'evidenza di un HIT clinico positivo.

Come favorire il compenso vestibolare? Lo si può fare utilizzando il conflitto sensoriale, il mismatch tra gli input sensoriali consente, infatti, di stimolare nell'ordine: il recupero funzionale, laddove ovviamente ci sia una residua funzione dell'organo periferico leso, l'adattamento, la sostituzione e l'abitudine, cioè i meccanismi del compenso centrale. Come si realizza questo? Mobilizzando il paziente quanto prima, cioè avviando il paziente ad un percorso di "sofferenza" attraverso la stimolazione di quei sintomi che sicuramente lo spaventano, ma che vanno usati attraverso un programma di esercizi specifici, che prevedano innanzitutto la riabilitazione del VOR (riflesso vestibulo oculomotorio), integrandosi poi con programmi riabilitativi possibilmente personalizzati, volti a favorire il rimodellamento neuronale attraverso la plasticità, quindi l'apertura di vie neuronali alternative, e la riparazione neuronale. La terapia farmacologica mirata svolge un ruolo chiave in questi processi, ed il Piracetam può trovare utilizzo a questo scopo, attraverso la sua nota funzione neuro-vestibulo-trofica.

Cosa non bisogna fare? Azzerare il conflitto sensoriale, assecondando il paziente e, purtroppo, ascoltando i consigli non sempre corretti di parenti, amici e talvolta del medico di famiglia. Sedare nausea e vomito, come richiesto dal paziente, va fatto solo per quanto strettamente indispensabile, il consiglio di "stare a letto e aspettare che la vertigine passi, per poi andare a farsi fare una diagnosi dallo specialista otorino una volta risolta la fase acuta" è da bandire definitivamente.

Cosa riduce il mismatch sensoriale, e quindi il compenso? Terapie farmacologiche non appropriate e prolungate, quindi l'utilizzo di vestibulo soppressori, come antiemetici a effetto centrale, benzodiazepine e neurolettici, mantenere il paziente a letto e ridurre la mobilità cervicale e del capo; l'utilizzo del collare cervicale deve essere assolutamente sconsigliato, anche se, purtroppo, a volte è ancora prescritto.

Approccio al paziente acuto

L'approccio al paziente acuto prevede:

- una mobilizzazione precoce
- l'abolizione di farmaci sedativi, se non a scopo sintomatico nei primi 2-3 giorni

-un precoce trattamento farmacologico appropriato
La riabilitazione del VOR a domicilio nel letto del paziente è molto semplice, gli esercizi sono a basso costo, facili da comprendere e ripetere e sono eseguibili ovunque.

Le tecniche di riabilitazione vestibolare possono essere distinte in:

-tecniche specifiche per il controllo posturale statico e dinamico

-tecniche mirate alla rieducazione del controllo oculomotorio
Possono essere strumentali o non strumentali.

Nell'immaginare un programma di riabilitazione personalizzato non bisogna mai prescindere dalla valutazione dell'efficienza dei sottosistemi che concorrono all'equilibrio, ricercando comorbidità e concause di difficoltà nel raggiungere l'adattamento, quali patologie centrali, disfunzioni muscolo-scheletriche e tensione muscolare, fattori psicologici, spesso il rifiuto psicologico del paziente a intraprendere la riabilitazione, disfunzioni senili rientranti nella presbiastasia, deficit sensitivi e somatosensoriali, terapie farmacologiche che spesso fanno parte del quotidiano, anche in autosomministrazione, di tanti pazienti nella terza età.

È necessario anche favorire il compenso centrale con adatte terapie con neurotrofici e procognitivi. Ancora una volta il ruolo del Piracetam trova certamente una corretta indicazione in associazione alla terapia riabilitativa.

Le strategie possono quindi essere mirate a vari target che sono:

-favorire il compenso vicariante, con riprogrammazione del VOR

-favorire la sostituzione funzionale, con esercizi di fissazione durante i movimenti del capo e durante la marcia

-favorire processi centrali come il learning, con marcia su percorsi memorizzati

-favorire l'habituazione, con point de mire e VHT di Norrè

-favorire il transfer, con stimoli NOC per cercare di sopprimere il nistagmo spontaneo.

Gli stessi esercizi per il VOR possono essere migliorati con un livello di complicazione crescente, per esempio amplificando il livello di attenzione con l'incremento del contrasto mirasfondo durante l'esecuzione degli esercizi per i canali orizzontali e verticali, e ottimizzando, ovviamente, le condizioni di esecuzione. Infatti, non basta dire al paziente di eseguire delle oscillazioni del capo fissando una mira, ma bisogna pensare alle condizioni ambientali, se il paziente indossa degli occhiali, ad esempio, al tipo di correzione diottrica, a quanto questa sia stabile, a quanto sia efficace rispetto alla distanza della mira di fissazione, all'illuminazione ambientale, verificando la temperatura di colore delle lampade che utilizziamo, se usiamo un neon o una lampada a incandescenza, e il comfort di assetto,



per esempio se il paziente abbia a disposizione una sedia con schienale alto dove possa poggiare la schiena.

I protocolli vanno personalizzati, cercando di semplificare l'approccio in base a quelle che sono le capacità cognitive e culturali del paziente, riducendo tempi e costi e adattandosi alle variabili individuali di ogni singolo paziente. Questo è importante per fare una scelta individualizzata in cui il paziente deve essere al centro del programma riabilitativo. La riabilitazione va iniziata il più precocemente possibile, se possibile a casa del paziente, programmando incontri periodici di addestramento e integrazione al protocollo e prevedendo un monitoraggio costante dei risultati, che può essere, per chi possiede i mezzi, di tipo strumentale oggettivo oppure semplicemente soggettivo, utilizzando, per esempio, dei test di autovalutazione con scala numerica come il DHI.

COSA NON FARE

- Allettare il paziente o ridurre l'attività motoria
- Prescrivere vestibulo soppressori e/o sedativi centrali
- Sorvegliare su autoprescrizione di farmaci sedativi centrali o su terapie già assunte dal paziente, che soprattutto nel paziente anziano possono passare misconosciuti

COSA FARE

- Mobilizzare precocemente
- Riabilitazione del VOR subito, basso costo e facilità
- Valutazione globale sulle comorbidità e su associazione di deficit sensoriali-motori
- Stimolare l'adattamento centrale attraverso la plasticità e riorganizzazione, instaurare quindi precocemente una terapia mirata a favorire il recupero cognitivo e trofismo neurale.

Enzaver

Cinnarizina e Dimenidrinato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Enzaver 20 mg/40 mg compresse
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Una compressa contiene 20 mg di cinnarizina e 40 mg di dimenidrinato Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA Compressa. Compresse di colore bianco, di forma rotonda e convessa
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Trattamento dei sintomi vertiginosi di varia origine Enzaver è indicato negli adulti
4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia *Adulti*: 1 compressa tre volte al dì. *Anziani* Posologia come per gli adulti *Danno renale* Enzaver deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. I pazienti con una clearance della creatinina < 25 ml/min (danno renale grave) non devono utilizzare Enzaver *Compromissione epatica*: Non sono disponibili studi in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica grave non devono utilizzare Enzaver *Popolazione pediatrica*: La sicurezza e l'efficacia di Enzaver nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. In genere la durata del trattamento non deve superare le quattro settimane. Spetta al medico decidere circa la necessità di un trattamento più prolungato. **Modo di somministrazione** Le compresse di Enzaver devono essere assunte dopo i pasti, senza masticare, con un po' di liquido.
4.3 Controindicazioni Ipersensibilità ai principi attivi, alla difenidramina o ad altri antistaminici con struttura simile, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La difenidramina viene escreta totalmente attraverso il rene e i pazienti con danno renale grave sono stati esclusi dal programma di sviluppo clinico. I pazienti con una clearance della creatinina ≤ 25 ml/min (danno renale grave) non devono utilizzare Enzaver. Entrambi i componenti attivi di Enzaver sono ampiamente metabolizzati dagli enzimi epatici del citocromo P450; quindi, nei pazienti con compromissione epatica grave le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci immo modificati e le loro emivite aumentano. Ciò è stato dimostrato per la difenidramina nei pazienti cirrotici. Di conseguenza i pazienti con compromissione epatica grave non devono utilizzare Enzaver. Enzaver non deve essere somministrato a pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, convulsioni, sospetto aumento della pressione intracranica, abuso di alcol o ritenzione urinaria legata a disturbi uretro-prostatici.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Enzaver non riduce in modo significativo la pressione arteriosa e tuttavia deve essere usato con prudenza nei pazienti ipotensi. Enzaver deve essere assunto dopo i pasti per ridurre al minimo l'eventuale irritazione gastrica. Enzaver deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che potrebbero aggravarsi a causa della terapia anticolinergica, ad es. innalzamento della pressione intra-oculare, ostruzione piloro-duodenale, ipertrofia prostatica, ipertensione, ipertiroidismo o grave coronaropatia. È necessario essere prudenti nel somministrare Enzaver a pazienti con morbo di Parkinson.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Non sono stati effettuati studi di interazione. Gli effetti anticolinergici e sedativi di Enzaver possono essere potenziati dagli inibitori della monoamminossidasi. La procarbazine può intensificare l'effetto di Enzaver. Come gli altri antistaminici, Enzaver può potenziare gli effetti sedativi dei depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi alcol, barbiturici, analgesici narcotici e tranquillanti. È necessario avvertire i pazienti che devono evitare l'assunzione di bevande alcoliche. Enzaver può inoltre potenziare gli effetti degli antiipertensivi, dell'efedrina e degli anticolinergici come l'atropina e degli antidepressivi triciclici. Enzaver può mascherare i sintomi ototossici associati agli antibiotici aminoglicosidici e la risposta della pelle ai test allergici cutanei. Si deve evitare la somministrazione concomitante dei medicinali che prolungano l'intervallo QT dell'ECG, come gli antiaritmici di classe Ia e di classe III. Le informazioni sulle possibili interazioni farmacocinetiche della cinnarizina e della difenidramina con altri medicinali sono limitate. La difenidramina inibisce il metabolismo mediato dal CYP2D6; si consiglia cautela nell'associare Enzaver con substrati di questo enzima, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ridotto.
4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento *Gravidanza* La sicurezza di cinnarizina/dimenidrinato durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio teratogeno dei singoli principi attivi, dimenidrinato/difenidramina e cinnarizina è basso. In studi su animali non sono stati osservati effetti teratogeni Non ci sono dati relativi all'uso di cinnarizina/dimenidrinato nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono

sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati sull'uomo si ritiene che il dimenidrinato possa avere un effetto ossitocico e accorciare il travaglio. Enzaver non è raccomandato durante la gravidanza. **Allattamento** Il dimenidrinato e la cinnarizina sono escreti nel latte materno. Enzaver non deve essere usato durante l'allattamento. **Fertilità** Nessun dato disponibile **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Enzaver può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Enzaver può provocare torpore, in particolare all'inizio del trattamento. I pazienti che manifestano torpore non devono guidare o utilizzare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riscontrate negli studi clinici sono sonnolenza (inclusi torpore, stanchezza, spossatezza, stordimento) nell'8% circa dei pazienti e secchezza delle fauci nel 5% circa dei pazienti. Queste reazioni sono solitamente di lieve entità e scompaiono nell'arco di alcuni giorni pur continuando il trattamento. La tabella seguente elenca la frequenza delle reazioni avverse di cinnarizina /dimenidrinato emerse dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee. Elenco tabellare delle reazioni avverse.

Frequenza delle reazioni avverse	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000
Classificazione sistemica organica				
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, Trombopenia, Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità (ad es. reazioni cutanee)	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, Cefalea	Parestesia, Amnesia, Tinnito, Tremore, Nervosismo, Convulsioni		
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista	
Patologie Gastrointestinali	Secchezza delle fauci, Dolori addominali	Dispepsia, Nausea, Diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione, Eruzioni cutanee	Fotosensibilità	
Patologie renali e urinarie			Difficoltà iniziale alla minzione	

Si riportano inoltre le seguenti reazioni avverse riscontrate in associazione al dimenidrinato e alla cinnarizina (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Dimenidrinato: eccitazione paradossale (in particolare nei bambini), peggioramento di una condizione preesistente di glaucoma ad angolo chiuso, agranulocitosi reversibile. Cinnarizina: stipsi, aumento ponderale, tensione al petto, ittero colestatico, sintomi extrapiramidali, reazioni cutanee simil-lupus, lichen planus. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** I sintomi di sovradosaggio da Enzaver includono torpore, capogiro e atassia con effetti anticolinergici come secchezza delle fauci, arrossamento del volto, dilatazione delle pupille, tachicardia, piresia, cefalea e ritenzione urinaria. Possono verificarsi convulsioni, allucinazioni, eccitazione, depressione respiratoria, ipertensione, tremore e coma, specialmente in caso di massiccio sovradosaggio.

Gestione del sovradosaggio: è necessario adottare misure generali di supporto per il trattamento dell'insufficienza respiratoria o circolatoria. Si raccomanda l'esecuzione della lavanda gastrica con soluzione isotonica di sodio cloruro. Occorre monitorare con attenzione la temperatura corporea poiché può manifestarsi piresia come conseguenza dell'intossicazione da antistaminici, in particolare nei bambini. È possibile controllare i sintomi simili a crampi attraverso la somministrazione attenta di barbiturici ad azione rapida. In caso di marcati effetti anticolinergici centrali, è necessario somministrare fisostigmina (dopo relativo esame) lentamente per via endovenosa (o, se necessario, per via intramuscolare): 0,03 mg/kg di peso corporeo (max. 2 mg negli adulti e max. 0,5 mg nei bambini). Il dimenidrinato è dializzabile e tuttavia il trattamento del sovradosaggio mediante questa procedura non è considerato soddisfacente. L'emoperfusione con carbone attivato consente l'eliminazione del dimenidrinato in misura sufficiente. Non vi sono dati sulla dializzabilità della cinnarizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: preparati anti vertigine. Codice ATC: N07CA52. Il dimenidrinato, il sale clorotefillinico della difenidramina, è un antistaminico con proprietà anticolinergiche (antimuscariniche), che esercita effetti parasimpatici e depressivi sul sistema nervoso centrale. Il dimenidrinato ha effetti antiemetici e anti vertiginosi poiché influenza la zona trigger dei chemiorecettori nella regione del IV ventricolo, agendo pertanto in misura predominante sul sistema vestibolare centrale. La cinnarizina, per le sue proprietà di calcio-antagonista, esercita prevalentemente un'azione sedativa sul sistema vestibolare inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule sensoriali vestibolari, e pertanto agisce in misura predominante sul sistema vestibolare periferico. È nota l'efficacia della cinnarizina e del dimenidrinato nel trattamento delle vertigini. Nella popolazione studiata il prodotto di associazione è più efficace dei singoli componenti. Il prodotto non è stato studiato nella cinetosi. **5.2 Proprietà farmacocinetiche**
Assorbimento e distribuzione Dopo somministrazione orale il dimenidrinato rilascia rapidamente la sua componente di difenidramina. La difenidramina e la cinnarizina vengono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale. Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche massime (Cmax) della cinnarizina e della difenidramina vengono raggiunte in 2 - 4 ore, mentre l'emivita di eliminazione plasmatica di entrambe è compresa tra 4 e 5 ore, dopo la somministrazione sia del singolo principio attivo sia del prodotto di associazione. **Biotrasformazione** La cinnarizina e la difenidramina vengono ampiamente metabolizzate nel fegato. Il metabolismo della cinnarizina comporta reazioni di idrossilazione dell'anello in parte catalizzate dal CYP2D6 e reazioni di N-dealchilazione da parte degli

enzimi del CYP a bassa specificità. La via principale del metabolismo della difenidramina è la N-demetilazione sequenziale dell'amina terziaria. Studi *in vitro* su microsomi epatici umani indicano il coinvolgimento di diversi enzimi del CYP, compreso il CYP2D6. **Eliminazione** La cinnarizina viene eliminata principalmente attraverso le feci (40-60%) e in minore misura anche nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti coniugati con l'acido glucuronico. La principale via di eliminazione della difenidramina è nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti, con una predominanza (40-60%) del composto deaminato, l'acido difenilmetossiacetico. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute con l'associazione della cinnarizina e del dimenidrinato, sulla fertilità con la cinnarizina o il dimenidrinato e sullo sviluppo embrionale/fetale con il dimenidrinato e sulla teratogenicità con la cinnarizina. In uno studio sui ratti la cinnarizina ha determinato una riduzione delle dimensioni della cucciolata, un aumento del numero dei feti riassorbiti e una riduzione del peso alla nascita dei cuccioli. Il potenziale genotossico e cancerogeno della associazione cinnarizina/dimenidrinato non è stato completamente valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti Cellulosa microcristallina Amido pregelatinizzato Ipromellosa Sodio croscarmellosa Talco Magnesio stearato
6.2 Incompatibilità Non pertinente
6.3 Periodo di validità 3 anni
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione
6.5 Natura e contenuto del contenitore < e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PVdC+ Alluminio/PVdC contenenti 20 o 50 compresse È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Tecnigen S.r.l. Via Galileo Galilei, 40 20092 Cinisello Balsamo (MI)
8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO 044184012 - "20MG/40MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC 044184024 - "20MG/40MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC
9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 31/07/2016
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2020

Denominazione e confezione di riferimento	A.I.C.	Regime di rimborsabilità e classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico
ENZAVER 20mg/40mg compresse 20 Compresse in Blister Pvc/Pvdc/Al/Pvdc	044184012	Classe C - RR	€ 11,29

