



ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI
Presidente: GIUSEPPE SPRIANO

LE IPOACUSIE IMPROVISE

a cura di

Emilio Mevio
Matteo Richichi

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

LE IPOACUSIE IMPROVISE

a cura di

Emilio Mevio

Unità Operativa ORL – Ospedale Fornaroli Magenta

Matteo Richichi

Unità Operativa ORL – Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico Milano



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

Realizzazione editoriale e stampa:

TorGraf

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

PRESENTAZIONE

È un piacere ed un onore presentare questo Quaderno Monografico di aggiornamento sull'“Ipoacusia Improvvisa” coordinato da Emilio Mevio e Matteo Richichi.

L'importanza dell'argomento trattato è noto a noi tutti in quanto l'incidenza e la possibilità, anche se rara, della bilateralità, ne fanno una patologia di non trascurabile entità nell'ambito della nostra Disciplina. Questa è una malattia “insidiosa” perché il sospetto clinico nasce da riferimenti anamnestici non sempre indicativi. La tempestività della diagnosi è fondamentale per l'adeguatezza del trattamento. Anche se moltissimi sono i riferimenti in Letteratura, a tutt'oggi in Italia l'ipoacusia improvvisa rappresenta una patologia per la quale la diversificazione dei protocolli di trattamento è estrema, mancando infatti, schemi terapeutici uniformemente accettati da tutti i Centri. Appare quindi opportuno e pertinente poter disporre di un Quaderno Monografico su questa tematica che possa guidare gli Otorinolaringoiatri su un percorso comune e corretto nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia. Lo sforzo compiuto dagli Autori nel coordinare e sintetizzare con rigore scientifico la grande mole di dati della letteratura e presentare le alte esperienze cliniche personali è evidente. L'impegno è particolarmente gravoso per la natura trasversale della ricerca in tale ambito patologico: infatti le varie ipotesi etiopatogenetiche (infettiva, vascolare, traumatica, immunomediata, neurologica, oncologica, ematologica) intersecano linee di ricerca che spesso vengono sviluppate in altri ambiti specialistici. La molteplicità dei trattamenti proposti e l'analisi come la valutazione dei risultati ottenuti rappresentano l'esito di un critico e capillare lavoro.

La sintesi e la trattazione sistematica di tutti gli aspetti clinici, degli esami strumentali necessari, delle possibili diagnosi differenziali, dei principi terapeutici applicati o ancora sperimentali, rappresentano una valida fonte di consultazione per tutti gli specialisti Otorinolaringoiatri Ospedalieri e per specialisti di altre discipline, in assoluta assonanza con i principi di formazione ed aggiornamento dell'AOOI.

Disporre nella propria biblioteca di questo Volume, e la frequente consultazione dello stesso, sarà per gli Autori la migliore ricompensa per lo sforzo fatto. A loro va il ringraziamento di tutti i Soci AOOI con la

consapevolezza di aver aggiunto un nuovo ed importante elemento scientifico di aggiornamento, che va ad aggiungersi ai molti altri Quaderni fino ad ora prodotti.

Giuseppe Spriano

INTRODUZIONE

*Le sordità improvvise (**Sudden SensoriNeural Hearing Loss**, SSNHL) rappresentano un capitolo di estremo interesse per l'otorinolaringoiatra sia per l'importanza clinica del quadro (parliamo di una emergenza sensoriale che può esitare in un grave handicap) sia per gli aspetti puramente speculativi (una ricerca in PubMed alla voce "sudden sensorineural deafness" evidenzia oltre 2500 riferimenti bibliografici) che attengono all'eziologia, alla fisiopatologia, alla prognosi, alla terapia. Tutti questi aspetti risultano ancora indefiniti, quando non contrastanti, e comunque non conformi ai criteri della medicina delle evidenze.*

La "Cochrane Collaboration" considera né possibili né appropriate le meta-analisi, in forza della eterogeneità della popolazione arruolata e dell'esiguità della stessa, delle differenze delle varie formulazioni terapeutiche, dei diversi dosaggi dei farmaci, della durata del trattamento, della diversa valutazione del risultato terapeutico che non soddisfa mai i criteri di univocità.

Le conclusioni delle review condotte dalla "Cochrane", sono sempre le stesse: "The value of... in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss remains unclear since the evidence obtained from randomised controlled trials are contradictory in out come, in part because the studies are based upon too-small a number of patient...". Dunque un quadro poco confortante sulla possibilità che il nostro intervento, empiricamente ispirato alle nostre esperienze personali, possa modificare l'andamento naturale della malattia (1/3 delle ipoacusie improvvise recupera spontaneamente e completamente ma 1/3 evolve in anacusia ed 1/3 esita in un deficit uditivo medio-grave e comunque ai limiti della buona udibilità sociale).

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di rivisitare i principali aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici, per verificarne il livello di validità e di evidenza.

A proposito, una piccola anticipazione!

Avrete notato che il titolo di questo aggiornamento monotematico è "Le ipoacusie improvvise". È convinzione di chi scrive che non esista "una", ma "diverse" sordità improvvise, corrispondenti a distinte entità cliniche (vedi quadri audiometrici) che probabilmente riconoscono momenti patogenetici diversi.

Questa nostra fatica si conclude con la speranza di essere riusciti a proporVi, pur tra luci ed ombre, un approccio quanto meno ragionato al problema, evidenziando i punti di consenso e di dissenso. La convinzione è che il nostro operare, perché sia un buon operare, debba sempre essere aderente ad un coerente e quanto più possibile condiviso percorso diagnostico-terapeutico. Ma ancor prima, ça va sans dir, deve sempre essere vivo in noi il sospetto che l'ipoacusia che abbiamo di fronte sia meritevole di uno studio clinico immediato!

A questo proposito la Regione Lombardia considera l'ipoacusia improvvisa un buon indicatore del livello di educazione sanitaria (grado elevato di sospetto, criteri di autoriferimento) e di efficienza organizzativa (facilità di accesso alle strutture diagnostiche, tempestività dell'intervento).

Emilio Mevio ed il sottoscritto desideriamo ringraziare i nostri Collaboratori, che hanno partecipato in maniera efficace ed entusiastica alla stesura del volume ispirandosi costantemente all'esperienza quotidiana dei nostri due Gruppi di lavoro.

Un grazie particolare al Consiglio Direttivo dell' AOOI che, presidente Pinuccio Spriano, ha ritenuto di affidarci questo stimolante seppur controverso argomento.

Matteo Richichi

AUTORI

Roberto ANDRIANI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Leonardo ARTESI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fornaroli – Magenta

Federico BANCÌ

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Pietro CALABRÒ

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Elio CORGIOLU

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Stefano GIBELLI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Edoardo GORINI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fornaroli – Magenta

Salvatore MAIRA

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Emilio MEVIO

Unità Operativa ORL

Ospedale Fornaroli – Magenta

Mauro MULLACE

Unità Operativa ORL

Ospedale Fornaroli – Magenta

Matteo RICHICHI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Michele SBROCCA

Unità Operativa ORL

Ospedale Fornaroli – Magenta

Giovanni TERMINE

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Fulvio VERUCCHI

Unità Operativa ORL

Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

*“SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS HAS BEEN DESCRIBED
AS A MEDICAL EMERGENCY IN SEARCH OF APPROPRIATE
DIAGNOSTIC TECHNIQUES AND TREATMENTS”*

Matthew R. O'Malley, 2008

INDICE

Presentazione	pag. 3
Introduzione	» 5
Autori	» 7
Cenni storici, etiologia, definizione ed epidemiologia <i>M. Richichi, S. Maira</i>	» 13
Fisiopatologia delle ipoacusiche improvvise: principi fondamentali <i>M. Richichi, R. Andriani, S. Gibelli</i>	» 19
Fisiopatologia delle ipoacusiche improvvise: riscontri clinico-sperimentali <i>S. Maira, R. Andriani, M. Richichi</i>	» 27
Fisiopatologia delle ipoacusiche improvvise: prospettive future <i>M. Richichi, S. Gibelli</i>	» 35
Inquadramento diagnostico <i>E. Mevio, E. Gorini, M. Mullace</i>	» 45
Diagnosi differenziale <i>S. Gibelli, E. Corgioli</i>	» 59
Terapia con corticosteroidi <i>M. Mullace, M. Sbrocca, L. Artesi</i>	» 69
La terapia con farmaci vasoattivi <i>G. Termine, S. Gibelli</i>	» 81
Ossigenoterapia iperbarica (HBOT) <i>E. Mevio, M. Mullace</i>	» 91

La terapia con antivirali	
<i>F. Banci</i>	» 103
La terapia con antiossidanti	
<i>P. Calabrò</i>	» 111
La terapia chirurgica	
<i>E. Mevio, M. Mullace</i>	» 117
Protocollo terapeutico e risultati del Gruppo Fatebenefratelli	
<i>M. Richichi, F. Verucchi</i>	» 125
Metodica personale di trattamento dell'Ospedale Fornaroli, Magenta	
<i>M. Mullace</i>	» 129
Conclusioni	
<i>E. Mevio</i>	» 131

CENNI STORICI, ETIOLOGIA, DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

M. Richichi, S. Maira

Cenni storici

Prospero Menierè è stato probabilmente il primo autore a descrivere clinicamente l'ipoacusia neurosensoriale senza una causa apparente nel 1861. Ma dobbiamo a De Klein, nel 1944, il primo studio clinico su 21 casi di ipoacusia improvvisa¹, seguito da numerosi autori tra i quali mi piace ricordare:

Fowler, van Dishoeck, Rasmussen, Simmons, Byl, Valdeman, Schuknecht, Mattox, Snow, Tran Ba Huy, Marchant. Tutti hanno segnato le più importanti tappe della storia dell'ipoacusia improvvisa e, per questo, Li ritroveremo più volte citati nel testo.

Etiologia

Si stima che solo il 10% delle ipoacusie improvvise riconosca una causa nota. La tabella 1 riassume i dati della letteratura²

Definizione

Con il termine ipoacusia improvvisa si identifica un deficit uditivo di tipo percettivo, insorto improvvisamente o comunque in meno di 24 ore.

La diagnosi, almeno in una prima fase, è relativamente semplice e si fonda sull'anamnesi (in particolare modalità di insorgenza e sintomi associati), la visita ORL (normale), l'esame audiometrico (in urgenza).

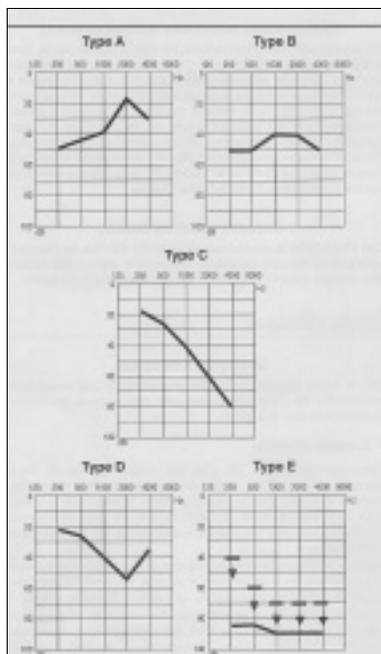
Identificheremo così una sordità insorta in meno di 24 ore, in un soggetto generalmente adulto, in pieno benessere, unilaterale, raramente bilaterale, nella gran parte dei casi isolata. In circa 1/3 dei casi saranno presenti acufeni, vertigini e/o disturbi dell'equilibrio. Diciamo subito che l'associazione di questi ultimi sintomi, in particolare della vertigine, rappresenta un indice prognostico sfavorevole nei confronti della possibilità di un recupero uditivo, tanto più frequente quanto minore è l'entità del danno uditivo iniziale.

Tab. 1: ETIOLOGY

The etiology of SHL can be broken down into broad categories: (1) viral and infectious, (2) autoimmune, (3) labyrinthine membrane rupture/traumatic, (4) vascular, (5) neurologic, and (6) Neoplastic. There are multiple conditions within each of these categories that have been associated with sudden hearing loss. The following is a partial list of reported causes of SHL:

Infectious	<ul style="list-style-type: none"> Meningococcal meningitis Herpesvirus (simplex, zoster, varicella, cytomegalovirus) Mumps Human immunodeficiency virus Lassa fever Mycoplasma Cryptococcal meningitis Toxoplasmosis Syphilis Rubeola Rubella Human spumaretrovirus
Autoimmune	<ul style="list-style-type: none"> Autoimmune inner ear disease (AIED) Ulcerative colitis Relapsing polychondritis Lupus erythematosus Polyarteritis nodosa Cogan's syndrome Wegener's granulomatosis
Traumatic	<ul style="list-style-type: none"> Perilymph fistula Inner ear decompression sickness Temporal bone fracture Inner ear concussion Otologic surgery (stapedectomy) Surgical complication of nonotologic surgery
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> Vascular disease/alteration of microcirculation Vascular disease associated with mitochondriopathy Vertebrobasilar insufficiency Red blood cell deformability Sickle cell disease Cardiopulmonary bypass
Neurologic	<ul style="list-style-type: none"> Multiple sclerosis Focal pontine ischemia Migraine
Neoplastic	<ul style="list-style-type: none"> Acoustic neuroma Leukemia Myeloma Metastasis to internal auditory canal Meningeal carcinomatosis Contralateral deafness after acoustic neuroma surgery

L'esame audiometrico evidenzierà un deficit uditivo neurosensoriale superiore a 30 dB in almeno 3 frequenze contigue (Fig. 1).



- TIPO A ASCENDENTE
- TIPO B PIATTA
- TIPO C DISCENDENTE
- TIPO D A "V"
- TIPO E COFOSI O SUB-COFOSI

Fig. 1: Cinque possibili tipi di ipoacusia improvvisa

Formulata così una prima fondata ipotesi diagnostica, inizieremo un ulteriore percorso diagnostico, al termine del quale avremo un quadro clinico più completo. Ed allora approfondiremo l'anamnesi alla ricerca di antecedenti otologici (interventi chirurgici, sordità preesistente, barotraumatismi, esposizione a rumore industriale), di precedenti patologici (cardiopatie, emopatie, diabete, malattie infettive virali o batteriche), di assunzione di farmaci potenzialmente ototossici (streptomina, gentamicina, furosemide, chinino, cisplatino, salicilati), alla ricerca cioè di situazioni che abbiano reso "più fragile" l'orecchio interno.

Quindi completeremo il bilancio cocleo-vestibolare con l'esecuzione di tutti i test funzionali (audiometria vocale, impedenzometria, potenziali

evocati uditivi, esame vestibolare) e naturalmente non avremo trascurato una buona serie di esami di laboratorio, particolarmente mirati allo studio del rischio tromboembolico e, se il paziente è particolarmente giovane, alla valutazione dell'assetto immunitario. Ed ovviamente avremo già predisposto una TC della rocca petrosa e una RMN dell'encefalo (esami complementari) per uno studio morfologico del sistema uditivo.

Al termine di questa seconda fase diagnostica potremo, con ragionevole certezza, escludere che il paziente in esame sia affetto da una delle seguenti patologie: neurinoma dell'acustico, colesteatoma primitivo o secondario, otosclerosi cocleare, sindrome di Cogan, malattia di Menière, labirintite batterica o virale, ipoacusia post-traumatica, fistola perilinfatica, sclerosi multipla, insufficienza cerebro-vascolare.

Saremo quindi autorizzati a pensare che l'ipoacusia di cui soffre il paziente sia da considerarsi una malattia "idiopatica" che letteralmente vuol dire "condizione patologica spontanea originatasi senza causa riconoscibile".

Epidemiologia

L'incidenza della sordità improvvisa è di circa 5-20/100000 abitanti (in media 1/3000 abitanti nei paesi industrializzati)³. Dato che una grande percentuale di sordità improvvise recupera spontaneamente e che un numero elevato di ipoacusie improvvise parziali sono sottovalutate da parte dei pazienti, questi valori sono probabilmente sottostimati. Individui di tutte le età possono essere affetti da ipoacusia improvvisa, anche se rara è l'incidenza nei bambini ove è possibile rimanga sconosciuta (Gignoux 1963)⁴. Il picco di maggiore incidenza è la sesta decade di vita (età media tra 40 e 54 anni). Il sesso non sembra essere un fattore di rischio essendo la malattia ugualmente distribuita tra uomini e donne¹.

Bibliografia

1. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apprerently normal persons. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1944; 32: 407-429
2. Sudden sensorineural hearing loss. Grand rounds presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngol., june 13, 2001
3. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 573-581
4. Gignoux M., Martin H., Cajgfinger H.: Les surdités brusques. *J. Med. Lyon.* 1973; 44/1043, 1701-1718

FISIOPATOLOGIA DELLE IPOACUSIE IMPROVVISE: PRINCIPI FONDAMENTALI

M. Richichi, R. Andriani, S. Gibelli

Ipotesi ematovascolare

Occorre distinguere tra fattori vascolari propriamente detti e fattori emoreologici.

La vascolarizzazione dell'orecchio interno è di tipo terminale e ciò rende la coclea un organo a particolare rischio per incidenti a carattere iposico-anossico (Fig. 2).⁵

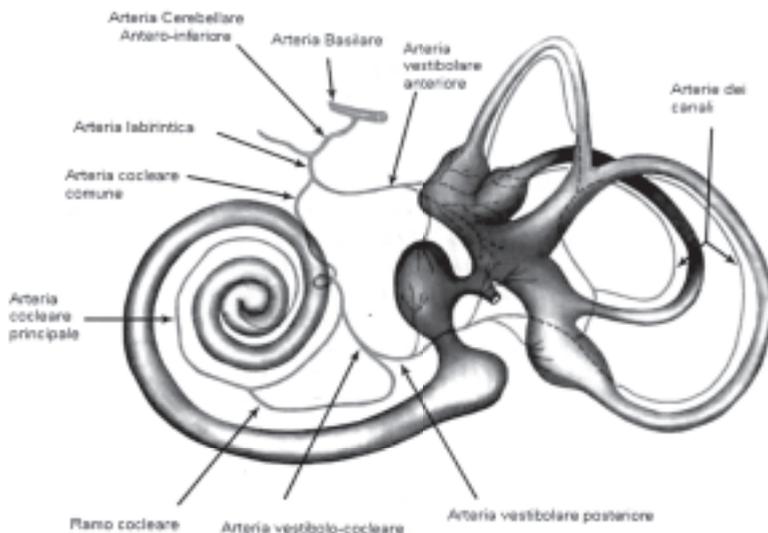


Fig. 2: Vascolarizzazione arteriosa della coclea

L'arteria uditiva interna nasce dall'arteria cerebellare antero-inferiore ed emette tre rami:

- l'arteria vestibolare anteriore (calibro esterno di 0.1 mm);
- l'arteria vestibolo-cocleare (calibro esterno di 0.07 mm) che si divide in un ramo vestibolare ed in un ramo cocleare, quest'ultimo destinato ad irrorare il primo terzo o la prima metà del giro basale della coclea, anastomizzandosi poi a pieno canale con la 1° branca dell'arteria cocleare propria;

- l'arteria cocleare propria che decorre sotto il ganglio spirale e si divide in due branche: la prima discendente, si anastomizza con il ramo cocleare dell'arteria vestibolo-cocleare ed irrorata la metà superiore del giro basale, la seconda, ascendente, irrorata il giro medio e l'apice della coclea.

Può mancare nel 16-17% dei casi ed allora è vicariata da un lungo ramo cocleare dell'arteria vestibolo-cocleare (con diametro di circa 0.08 mm). Le diramazioni vascolari che ne derivano sono composte infine da arteriole radiali superiori e medie che decorrono rispettivamente lungo l'endostio della rampa vestibolare (ad alimentare la stria vascolare e la prominenza spirale) e lungo la lamina spirale ossea, ed arteriole radiali inferiori che vanno ad irrorare il ganglio spirale.

Secondo la maggioranza degli autori esistono numerose anastomosi longitudinali tra le singole arteriole radiali, tanto da poter parlare di un arco vascolare longitudinale centrale, contenuto nella lamina spirale ossea, e di un arco vascolare longitudinale periferico, sito a livello dell'inserzione superiore della membrana di Reissner.

Se tutto ciò può ipotizzare possibilità di compenso vicariante non bisogna però dimenticare in primo luogo che la stria vascolare è l'unico epitelio vascolarizzato con il maggior consumo assoluto di ossigeno del nostro organismo, ed in secondo luogo che l'organo del Corti, così come la membrana basilare, la membrana tectoria e la membrana di Reissner sono privi di vasi e ricevono quindi ossigeno e nutrimento soltanto per diffusione endolinfatica (infatti il capillare più vicino all'organo del Corti dista circa 50 micron)⁶.

Importa anche sottolineare che studi istologici hanno accertato come solo nel tronco principale dell'arteria uditiva interna siano presenti fibre muscolari lisce, con capacità contrattile, mentre nelle arteriole terminali, le medesime fibre siano rare e comunque prive di innervazione simpatica e quindi sensibili solo a fattori umorali locali. Su tale argomento studi di fisiologia cocleare denunciano la scarsa efficacia vasomotoria delle più note sostanze attive in tal senso; ne consegue che la parte più distale del circolo cocleare sia sostanzialmente regolata in modo passivo dalle variazioni della pressione sistemica.⁷

Non meraviglia quindi che le turbe vascolari siano state le prime ad essere prese in considerazione da Rasmussen nel 1949⁸, in analogia a quanto ritenuto di rilievo eziopatogenetico nelle ischemie acute di altri distretti (miocardio, encefalo, ecc..).

Secondo questa interpretazione, quindi, l'insorgenza di un'ipoacusia improvvisa si spiega con l'intervento di una trombosi, di un'embolia, di un'emorragia o di uno spasmo vascolare a carico dell'arteria uditiva interna.

In effetti il danno rapido ed improvviso e la frequente contemporanea presenza di altre patologie primitive vascolari o discrasiche (aterosclerosi, morbo di Burger, poliarterite nodosa, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, leucemia, policitemia, aritmie cardiache, endocarditi batteriche, condizioni di iperaggregabilità piastrinica) rafforzano questa convinzione. D'altro canto l'evoluzione favorevole di alcuni casi si giustificerebbe con l'instaurarsi di un efficace circolo di compenso anastomotico.

Tuttavia sorgono spontanee alcune critiche.

Una lesione a carico dell'arteria uditiva interna comporterebbe un deficit simultaneo della funzione uditiva e di quella vestibolare; viceversa una lesione a carico dell'arteria cocleare propria dovrebbe manifestarsi unicamente con un deficit uditivo localizzato alle frequenze medio-gravi, mentre un ostruzione dell'arteria vestibolo-cocleare causerebbe ancora sintomi vestibolari oltre che uditivi sulle frequenze acute. In realtà la pratica clinica non consente quasi mai una tale distinzione topografica, mentre spesso manca qualsivoglia fattore anamnestico-clinico di rischio cardiovascolare.

Infine, mentre gli studi anatomici dimostrano la scarsità di fibre muscolari capaci di contrarre la parete dei vasi cocleo-vestibolari, risultando così opinabile l'ipotesi dello spasmo arterioso, i recuperi funzionali spontanei anche a distanza di due settimane rendono poco accettabile una patogenesi vascolare basata sul macrocircolo, in quanto è noto che l'anossia cocleare, in meno di un'ora, induce alterazioni irreversibili.⁹

In considerazione di queste obiezioni, ha preso corpo in tempi recenti una nuova teoria fisiopatogenetica che attribuisce importanza ai fattori che regolano il flusso ematico a livello della stria vascolare. È noto infatti che quest'ultima sia costituita da un epitelio altamente vascolarizzato a finalità secretoria caratterizzato da elevato consumo di ossigeno e, quindi, molto sensibile alle variazioni della viscosità ematica.¹⁰

Quest'ultima, a sua volta, è influenzata dall'ematocrito, dalla viscosità plasmatica, dall'aggregabilità cellulare e piastrinica e dall'indice di deformabilità dei globuli rossi.

A tale proposito occorre rilevare in primo luogo che l'ematocrito riveste scarsa importanza nella circolazione capillare dove la concentrazione globulare è comunque uniformata a valori ottimali, e in secondo luogo che la viscosità plasmatica è direttamente proporzionale solo al tasso di proteiene e lipoproteine disciolte nel sangue. Ne risulta quindi che, in assenza di dislipidemia, il fattore più importante nella genesi della sordità improvvisa idiopatica possa essere l'indice di deformabilità dei globuli rossi, termine col quale si intendono quelle caratteristiche fisico-chimiche che permettono all'eritrocita del diametro di circa 8-9 micron di scorrere in capillari di calibro variabile dai 3 ai 12 micron.

Studi recenti denunciano infatti una ridotta deformabilità degli eritrociti ai test di filtrabilità, in una rilevante percentuale di casi.^{11,12}

Il che sposta il discorso dal macro al microcircolo che, sempre di più, sembra rivestire un ruolo chiave negli steps fisiopatologici dell'ipossia cocleare.

Ed in questo ambito fondamentale appare il ruolo svolto dall'organo endoteliale. L'endotelio non è infatti una semplice barriera tra il sangue e la parte extracellulare, ma è un organo estremamente vitale e dinamico. L'endotelio è l'organo che bilancia i fattori pro-aggreganti con quelli anti-aggreganti (bilancia emostatica), produce monossido d'azoto (NO) ad azione vasodilatante e subisce un'azione di vasocostrizione ad opera dell'angiotensina II oppure dell'endotelina.

Esistono poi l'azione anticoagulante svolta dagli anticoagulanti fisiologici come l'eparina ed un'azione pro-coagulante svolta da una serie di fattori dell'emostasi. Ed ancora nella struttura endoteliale vi è una riserva di interleuchine pro-infiammatorie che si liberano sotto l'azione di fattori di rischio vascolari, meccanici, metabolici (iperglicemia-alterazioni ormonali) e trombotici.

Ebbene fattori di rischio vascolari possono influenzare la funzionalità endoteliale. Una recente meta-analisi¹³ ha mostrato come stasi, iperglicemia, iperlipidemia, determinino perdita di produzione del monossido d'azoto e conseguente riduzione della vasodilatazione capillare. La produzione di NO appare fondamentale per l'emodinamica dei distretti vascolari e la sua regolazione sembra essere legata alle proteine che trasmettono alla parete vascolare i segnali meccanici (pressione) chimici (es. glicemia) e biologici (es. enzimi) che circolano nel flusso ematico^{14,15}. Ed ancora periciti e miociti appaiono dotati di granulazioni citoplasmatiche ricche di istamina, serotonina, chinine e soprattutto prostaglandine, tutte sostanze ad azione vasoattiva.

Si determina così una fine modulazione che può adeguare, momento per momento, la risposta vascolare alle esigenze metaboliche locali (autoregolazione del microcircolo), come avviene ad esempio, in situazioni di stress funzionale (esposizione a rumore) quando la perfusione cocleare sembra aumentata.

Dunque una cascata di eventi che, in serie o in parallelo, possono coinvolgere sia il macro che il microcircolo determinando un'ipossia tissutale (tavola 1), che vede nell'acidosi, nell'aumento della permeabilità vasale, nell'incremento della viscosità ematica, nella riduzione di NO, i momenti patogenetici fondamentali. Logica conseguenza sarà il danno ipossico cellulare ove la diminuzione di produzione di ATP, l'acidosi intracellulare, l'eccesso di Ca⁺⁺, l'accumulo di radicali liberi dell'ossigeno, saranno i principali eventi subentranti e determinanti (tavola 2). Il risultato sarà

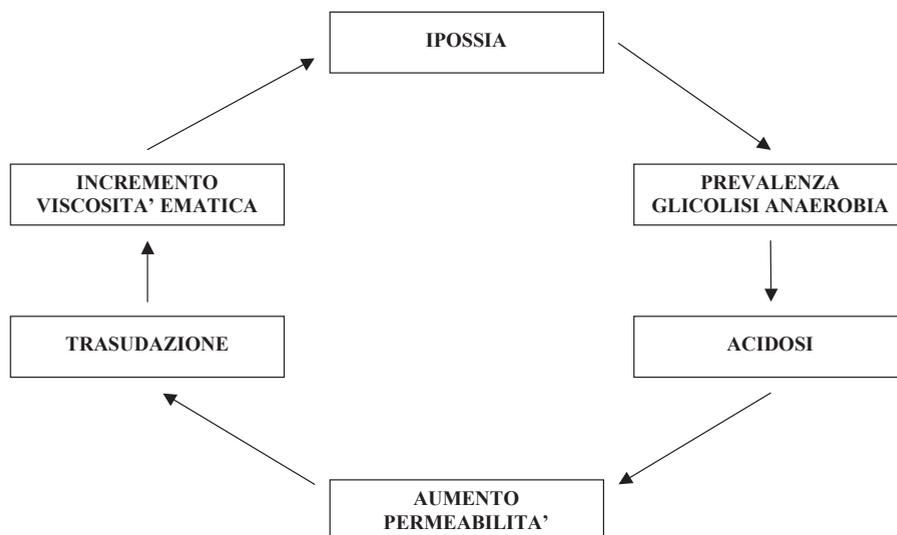


Tavola 1: Danno ipossico a livello tissutale

una riduzione del funzionamento enzimatico cellulare, con conseguente necrosi ed apoptosi.

Solo questo complesso meccanismo patogenetico multifattoriale può spiegare la relativa alta incidenza di recuperi precoci e tardivi poco giustificabili sulla base di accidenti trombo embolici dei vasi di calibro maggiore.

DANNO IPOSSICO A LIVELLO CELLULARE
IPOSSIA DIMINUZIONE ATP ACIDOSI INTRACELLULARE PRODUZIONE RADICALI LIBERI ATTIVAZIONE PEROSSIDASI LIPIDICA ACCUMULO CA++ ENDOCITOPLASMATICO BLOCCO PROCESSI ENZIMATICI LESIONE MITOCONDRI E MEMBRANE CELLULARI DEGRADAZIONE OMEOSTASI CELLULARE MORTE CELLULARE

Tavola 2: Danno ipossico a livello cellulare

Ipotesi virale

Il primo a prenderla in seria considerazione è stato van Dishoeck nel 1957¹⁶. Vedremo più avanti il dettaglio degli aspetti clinici e di laboratorio a favore e quelli contrari. Mentre è fuori di dubbio che l'agente virale riveste un ruolo causale diretto nelle sordità improvvise che si manifestano in corso di mononucleosi, herpes zooster oticus, parotite epidemica, rosolia e morbillo, il nesso causale è molto più sfumato per le assai più frequenti virosi delle vie aerodigestive.

Secondo Jaffe¹⁷ e Miyake¹⁸ i virus possono modificare la microcircolazione cocleare. Uno dei meccanismi potrebbe essere l'ipercoagulabilità, l'emoagglutinazione, l'edema endoteliale, tutti fenomeni secondari all'infezione virale. Nel dettaglio gli autori suggeriscono una diminuzione della deformabilità dei globuli rossi (lesione diretta della membrana citoplasmatica dell'emazia) ed un effetto "sludge". Si creerebbe quindi una perturbazione del microcircolo cocleare che ridurrebbe l'ossigenazione ed altererebbe la composizione ionica dell'endolinfa, con evidente sofferenza dell'organo del Corti. (tavola 3)

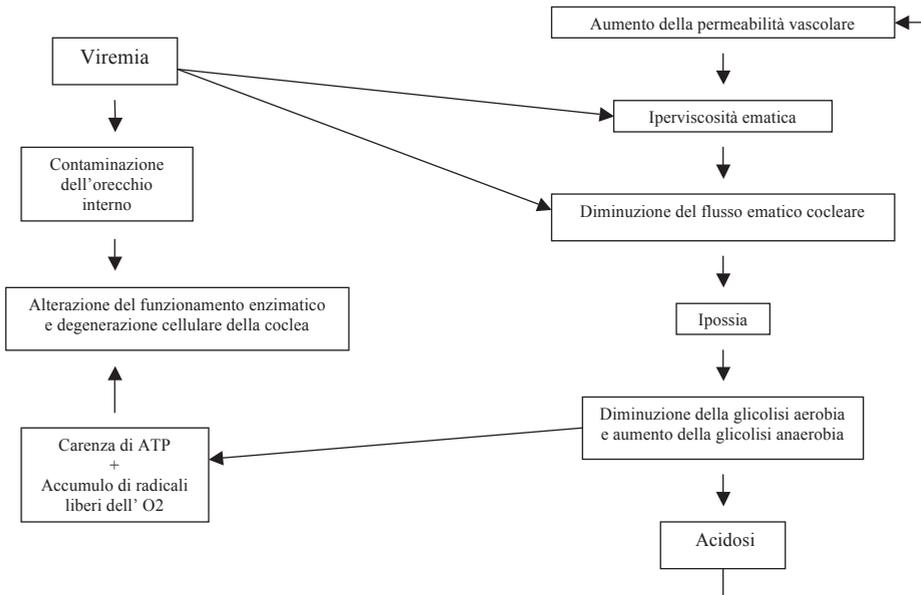


Tavola 3: Perturbazione del microcircolo cocleare secondario ad un'infezione virale (possibile interferenza sulla perfusione cocleare)

Ipotesi immunologica

Si comincia a parlare razionalmente di meccanismo immuno-mediato con Veldman nel 1986 e Mac Cabe nel 1991^{19,20}.

In analogia a quanto accade in altre condizioni patologiche come il lupus eritematosus sistemico, la poliarterite nodosa, o la sindrome di Cogan, si dovrebbero rilevare autoanticorpi specifici per l'orecchio interno, nonché la formazione di immunocomplessi nella stria vascolare, nel sacco endolinfatico e nel dotto. E infatti Therrocha²¹ dimostra anticorpi specifici e non, contro epitopi antigenici dell'orecchio interno in corso di ipoacusia improvvisa (collagene, cardiolipidi, fosfolipidi) ma, attenzione, anche contro le cellule endoteliali, come nelle varie vasculiti autoimmuni sistemiche.

Anche in questo caso ritorna dunque in primo piano l'effetto perturbante della patologia immunomediata sulla microcircolazione cocleare.

Se poi pensiamo al fatto che questi anticorpi possono essere scatenati da agenti virali, sembra dimostrarsi come ciascuna delle ipotesi illustrate non debba necessariamente escludere le altre.

Ipotesi metabolica

Recenti lavori (Tiede, 2009) postulano come l'evento finale di tre importanti noxae patogene (rumore, ototossicità, invecchiamento) sia l'apoptosi, la morte delle cellule ciliate. La novità sta nell'aver individuato nell'eccesso di radicali liberi la causa scatenante^{22,23} (tavola 3).

Ricordiamo come i radicali liberi provengono dall'attività enzimatica mitocondriale, che appare molto elevata in condizione di stress funzionale (rumore, ototossicità, invecchiamento).

Bibliografia

(Vedi pag. 39)

FISIOPATOLOGIA DELLE IPOACUSIE IMPROVVISE: RISCONTRI CLINICO-SPERIMENTALI

S. Maira, R. Andriani, M. Richichi

Analizziamo ora in dettaglio, da un punto di vista clinico le quattro ipotesi proposte per spiegare l'etiopatogenesi dell'ipoacusia improvvisa anche se nessuna di queste può essere identificata come patognomonica della malattia^{24,25,26}:

1. Infezioni virali del labirinto
2. Compromissione vascolare del labirinto
3. Rottura delle membrane intracocleari
4. Malattie immuno-mediate dell'orecchio interno
5. Stress response theory.

Ipotesi virale

I virus associati con ipoacusia improvvisa sono morbillo e varicella (meno del 10% dei casi), virus respiratori, adenovirus ed alcuni membri della famiglia delle herpesviridae (approssimativamente il 90% degli adulti sono sieropositivi per HSV-1, 90% per VZV, 70% CMV, 90% per EBV, 95% per HHV)^{27,28,29}.

La sede più frequente di alterazione patologica virus indotta sono la coclea e i componenti del VIII NC descritti come "viral endolymphatic labyrinthitis" e "viral neuronitis e ganglionitis". I virus della parotite, morbillo, gli adenovirus hanno un ruolo determinante nelle forme endolinfatiche mentre il virus dell'herpes zoster è l'unico responsabile di neuronite e ganglionite. Nelle forme endolinfatiche i virus raggiungono l'orecchio interno o per via ematogena o con il liquido cerebrospinale o attraverso l'orecchio medio. Le forme neuronitiche e ganglionitiche sono dovute alla riattivazione di virus latenti. È stato, infatti, ipotizzato che i virus neurotrofici possano infettare i neuroni cocleari, rimanere silenti per anni e quindi riattivarsi con comparsa di neuronite e/o coccleite virale con conseguente ipoacusia improvvisa³⁰.

Si ipotizza un terzo meccanismo etiopatogenetico virus indotto in cui una infezione virale sistemica o periferica determina la produzione di anticorpi che cross-reagiscono con antigeni dell'orecchio interno (immune-mediated hypothesis) o determinano l'attivazione di "stress pathways" della coclea (stress response hypothesis). In quest'ultimo caso non avviene un

azione patogena diretta del virus nell'orecchio interno^{31,32,33,34,35,36}. L'ipotesi che l'etiopatogenesi virale sia riconducibile ad una azione diretta del virus nel labirinto è anche dimostrato, negli studi istopatologici, dall'isolamento del virus nel labirinto, dal riscontro di alterazioni citopatologiche tipicamente virali, dall'identificazione di particelle virali al microscopio elettronico, dalla identificazione di specifici antigeni virali, dalla diminuzione del numero delle cellule gangliari spirali. Questo potrebbe indicare una neuropatia di origine virale a partire da virus estratti dal ganglio spirale. L'HSV è un buon candidato. Rimane da spiegare la rara presenza di un aumento significativo degli anticorpi che potrebbe essere riconducibile al persistere dell'herpes virus nel ganglio spirale dopo l'infezione primaria. Durante questa infezione, il virus colpirebbe i neuroni primari dall'orecchio medio attraverso la perilinfina contaminata o attraverso il liquido cefalorachidiano. Successivamente, in occasione di una riduzione dell'immunità cellulare, avverrebbe una riattivazione del virus con sua replicazione nell'orecchio interno senza aumento degli anticorpi circolanti. A sostegno di questa ipotesi, è stata dimostrata la presenza di aDNA del HSV in nove rocche su 18 soggetti umani sani. Oltre alla replicazione virale nella coclea, potrebbero essere in causa anche altri meccanismi: scatenamento di fenomeni autoimmuni, virus localizzato nella guaina mielinica dell'VIII nc, invasione virale a partire dal liquido cefalorachidiano e dall'acquedotto cocleare. Così il ruolo dei virus potrebbe essere molto più importante di quanto non lascino pensare gli studi sull'uomo^{37,38,39}. Inoltre, da questi studi, emerge che confrontando le alterazioni istopatologiche dell'osso temporale di individui con ipoacusia improvvisa non virale, cioè di individui nei quali non è dimostrabile un'azione diretta del virus nell'orecchio interno, con quelli con sospetta labirintite virale da virus del morbillo, varicella ed herpes zoster, si riscontrano molte analogie quali l'atrofia delle cellule ciliate e delle cellule di sostegno dell'organo del Corti con variabile atrofia della stria vascolare, della membrana tectoria e dei neuroni cocleari.^{39,40,41,42}

Merchant e coll,⁴³ in un interessante studio pubblicato nel 2008, contrastano l'ipotesi di una etiopatogenesi virale della sordità improvvisa attraverso una analisi critica dei dati presenti in letteratura, e in particolare:

- sull'associazione di ipoacusia improvvisa e infezione da morbillo che spesso è basata sull'anamnesi del paziente che spesso riferisce di avere contratto l'infezione anche molti anni prima dell'episodio di ipoacusia improvvisa, dato che non può essere considerato sicuro ai fini di una formulazione diagnostica^{44,45}.
- Se esiste una concomitanza temporale tra infezione virale ed ipoacusia improvvisa non ci sono prove di una reale invasione del virus dell'orecchio interno. Inoltre il danno dell'orecchio interno potrebbe

essere dovuto non ad una azione diretta ma ad un meccanismo immunologico o stress indotto⁴⁶.

- Le lesioni istopatologiche su base virale possono essere presenti anche in caso di una mutazione genetica, di un trauma acustico o di farmaci ototossici^{47,48}.
- Sulle analogie istopatologiche descritte negli studi anatomopatologici dell'osso temporale. In realtà, infatti, in letteratura sono presenti studi istopatologici di ossa temporali di pazienti con ipoacusia improvvisa e di pazienti con grave perdita uditiva dopo infezione da morbillo, rosolia ed herpes zoster che mostrano importanti differenze nel numero dei neuroni cocleari rispetto alle sordità improvvise non virali^{49,50,51,52,53,54}.

Merchant e col.⁴³ sottolineano, inoltre, come molti degli studi si basano sull'inoculazione diretta dei virus patogeni nell'orecchio interno di animali da esperimento. Questi lavori non hanno replicato le caratteristiche cliniche ed istopatologiche osservate nei pazienti con ipoacusia improvvisa; infatti l'inoculazione sperimentale dei virus ha determinato una progressiva e non improvvisa riduzione dell'udito e i risultati istopatologici della coclea sono complessivamente differenti: infiltrazione leucocitaria, emorragia, degenerazione delle strutture sensoriali e neuronali da fibrosi e da neoformazione ossea. In alcuni casi, l'inoculazione sperimentale di virus nel labirinto di animali da esperimento ha dato un minimo se non alcun effetto patogenetico. In conclusione non è possibile stabilire con certezza l'ipotesi di una etiopatogenesi virale dell'ipoacusia improvvisa⁵⁴.

Ipotesi vascolare

L'occlusione vascolare o l'ischemia sono state proposte come meccanismo di ipoacusia improvvisa basata sulla natura catastrofica dell'evento che è simile ad uno stroke tromboembolico⁵⁵.

Esistono molti lavori in letteratura che non supportano l'etiologia vascolare come causa di ipoacusia improvvisa. Innanzitutto eventi tromboembolici che causano ipoacusia improvvisa dovrebbero essere più frequenti in età avanzata o in soggetti con malattie vascolari periferiche, ma non è così poichè la malattia insorge più frequentemente in soggetti giovani ed in soggetti in buona salute. La vascolarizzazione dell'orecchio interno è di tipo terminale da parte dell'arteria labirintica che irrorla la coclea e l'organo vestibolare. Pertanto è difficile pensare che un processo ischemico con conseguente ipoacusia improvvisa non danneggi anche la funzione vestibolare. Inoltre è noto da tempo che l'occlusione sperimentale

dell'arteria labirintica deteriora molto rapidamente e definitivamente la coclea in meno di un 1 ora anche se viene successivamente ripristinato il circolo. L'organo del Corti degenera con comparsa di fibrosi ed ossificazione che non possono spiegare come una sordità improvvisa possa essere recuperata clinicamente⁵⁶.

A favore della teoria vascolare e della possibilità di una reversibilità clinica vi sono alcuni studi su modello animale in cui la coclea poteva tollerare ischemie complete di oltre 5 minuti e recuperare dopo un periodo di disfunzione transitoria. Inoltre anche se l'arteria labirintica è un ramo terminale esistono delle varianti. L'arteria labirintica può essere doppia nel 50% dei casi. L'arteria cocleare propria può essere assente e quindi l'arteria cocleovestibolare irrorare da sola tutta la coclea. L'arteria labirintica può nascere da una grossa arteria cerebellare antero-inferiore o direttamente dal tronco basilare. Viceversa, può nascere da una sottile arteria cerebellare postero-inferiore o direttamente da una arteria ipoplasica. In rapporto alla conoscenza di queste varianti anatomiche è possibile prevedere in qualche modo il tipo audiometrico, la possibile associazione a vertigini a la possibilità di recupero.

I fattori di rischio vascolari abitualmente incriminati a livello delle arterie di medio e grosso calibro perdono di valore nel microcircolo. Tutti gli studi effettuati a tale proposito non hanno mai dimostrato nulla (fumo, alcol, ipertensione arteriosa, diabete ed iperlipidemie). Sicuramente non ci sono placche nei piccoli vasi, ma un embolo di una placca a monte può giustificare il fatto ischemico così come nel caso di valvulopatie cardiache quale il prolasso mitralico⁵⁷.

Uno studio mediante RMN avrebbe dimostrato un rallentamento del flusso sanguigno vertebro-basilare nel 21% dei pazienti con più di 50 anni con una sordità improvvisa. A tale proposito sono state formulate varie teorie⁵⁸:

1. Aumento della viscosità ematica e plasmatica;
2. Effetto "sludge": in caso di stasi inizia una aggregazione intravascolare con formazione di aggregati piastrinici. Questo fenomeno dipende dalla viscosità ematica (funzione dell'ematocrito e della viscosità plasmatica). Questi fenomeni sono favoriti dalla ipotensione arteriosa e dalla iperlipidemia. Questo stato è reversibile. Non avviene lo stesso per le piastrine che formano aggregati irreversibili nel microcircolo. Nei pazienti con ipoacusia improvvisa sono state riscontrate iperaggregabilità piastrinica e ipercoagulabilità. Anche l'alterazione della deformabilità delle emazie come nel caso delle drepanocitosi è responsabile di ischemia per l'incapacità del globulo rosso a deformarsi nel passaggio attraverso vasi di piccolo calibro.

3. Ipotensione arteriosa: fattore aggravante le cattive condizioni circolatorie nell'organo del Corti.
4. Spasmi e sostanze vasoattive: è stata riscontrata nei periciti e nei miociti dei vasi della coclea la presenza di granulazioni citoplasmatiche ricche di istamina, serotonina, chinina e, soprattutto, prostaglandine. Queste sostanze sono vasoattive. In particolare è stata messa in evidenza una prostaciclina in abbondanza a livello della parete esterna del canale cocleare. Essa potrebbe costituire uno dei mediatori della microcircolazione cocleare. In alcune condizioni patologiche compare anche l'endotelina (peptide prodotto dall'endotelio con potere vasocostrittore importante). L'aspirina potrebbe così avere un ruolo tossico inibendo la produzione di prostaciclina.
5. Disturbo della regolazione del flusso cocleare: gran parte del flusso cocleare sembra seguire in maniera passiva le variazioni della pressione arteriosa. Dei recettori $\alpha 1$ ed $\alpha 2$ adrenergici sono stati evidenziati nella coclea ma è ancora controverso il ruolo del sistema neurovegetativo nella regolazione della circolazione cocleare. Tuttavia in modelli sperimentali animali è stato dimostrato che la stimolazione del simpatico cervicale o la simpatectomia potevano provocare nette variazioni del flusso ematico cocleare indipendenti dalla pressione arteriosa. Il nervo trigemino innerverebbe i vasi sanguigni cocleari. È un'altra possibilità per spiegare la maggiore frequenza di sordità improvvise negli emicranici.
6. Emorragia intralabirintica: essa potrebbe rivelarsi per l'importanza delle manifestazioni vestibolari associate e la sua comparsa in corso di trattamenti anticoagulanti, di emopatia o di aplasia midollare.

Anche se l'ipotesi vascolare è accettabile, essa rimane comunque impossibile da dimostrare nella clinica. Non può che essere una presunzione basata sul contesto. Esistono alcune osservazioni su soggetti deceduti che avevano presentato qualche giorno prima una sordità improvvisa e sui quali è stato possibile un esame istologico della rocca. Le lesioni sono le stesse di quelle riscontrate nell'animale dopo occlusione dell'arteria uditiva interna⁵⁸.

Ipotesi immunologica

L'ipotesi immunologica dell'ipoacusia improvvisa si basa sulla circolazione di anticorpi cross-reagenti con antigeni interni o sull'attivazione di cellule T ad azione sull'orecchio interno⁵⁹.

Questi anticorpi possono essere attivati da virus o da altri agenti. Questi anticorpi sono stati proposti come responsabili della cosiddetta "autoimmune inner ear disease"^{60,61}.

Un gruppo di antigeni sono stati proposti come target di questi anticorpi quali il collagene tipo2, β -actina, coclina e β -tectorina, proteine cocleari P30 e P80, cardiolipidi, fosfolipidi, serotonina e ganglioside. La più documentata è la CTL2 (choline transporter-like protein 2). È stata riscontrata anche una riduzione dei linfociti tipo C3, C4, e C8 con un aumento del complemento⁶².

A favore di un processo autoimmune è stata riscontrata una maggiore frequenza degli alleli human leucocyte antigen (HLA) nei pazienti che rispondono bene alla terapia con corticosteroidi, anomalie dei linfociti T helper 1 e 2 ed un aumento delle cellule natural killer^{62,63,64,65,66,67,68}.

Ipotesi della rottura delle membrane intracocleari⁵²

L'improvvisa rottura delle membrane labirintiche della coclea con o senza rottura della membrana della finestra ovale o rotonda è stata ipotizzata come causa di ipoacusia improvvisa. È stato ipotizzato che tale rottura sia dovuta ad una improvvisa variazione della pressione intralabirintica come nel corso di esercizi fisici, defecazione, sforzi sessuali, È inoltre ipotizzato il mixing di endolinfa e perilinfina nel sito della rottura della membrana con alterazione della funzione coclearie^{59,69,70}.

In letteratura sono stati riportati dati che non confermano l'ipotesi di una rottura delle membrane come causa di ipoacusia improvvisa. Innanzitutto molti pazienti riferiscono la comparsa di ipoacusia improvvisa durante l'inattività fisica. Inoltre soggetti sottoposti a notevole incremento della pressione intraddominale ed intracranica quali le donne durante il parto, non hanno un'incidenza superiore di ipoacusia improvvisa. È dimostrato, in studi su animali da esperimento, in studi istopatologici sull'osso temporale come anche in pazienti con sindrome di Meniere che una rottura localizzata nelle membrane labirintiche e la fistola del dotto cocleare non evolvono necessariamente in una disfunzione coclearie⁷⁰.

Stress response theory

La stress response theory afferma che l'ipoacusia improvvisa può originare da una anormale attivazione di stress pathway nel contesto della coclea in seguito all'attivazione di fattori di trascrizione quali il nuclear factor κ -B. (Nf κ B)⁷¹.

L'attivazione patologica del NFκB determina la produzione di citochine infiammatorie e altre proteine stress-related che compromettono il bilancio omeostatico delle cellule e dei tessuti e giustificano l'improvvisa e spesso catastrofica natura dell'ipoacusia improvvisa. L'NFκB è presente, nella coclea, nelle cellule di sostegno dell'organo del Corti e nel legamento spirale^{71,72}.

Si ipotizza che molti differenti eventi stressanti possano scatenare una stress response nell'orecchio interno con conseguente ipoacusia improvvisa: ad esempio un'infezione virale, una malattia infiammatoria sistemica, uno stress metabolico, fisico o mentale. Questi vari fattori possono determinare la produzione di citochine con conseguente attivazione del NFκB nella coclea⁷¹.

La cellular stress response hypothesis può spiegare alcune delle caratteristiche cliniche ed istopatologiche dell'ipoacusia improvvisa. L'attivazione transitoria del sistema può risultare in una spontanea risoluzione dell'ipoacusia, contrariamente ad una grave distruzione che evolve in un danno irreversibile e permanente dell'ipoacusia. Infatti è dimostrato che i corticosteroidi hanno un'azione inibente sull'attivazione del NFκB come dimostrato dalla risposta clinica dei pazienti agli steroidi e della mancata azione degli antivirali in quanto l'invasione virale della coclea non attiva l'NFκB. Questa ipotesi, inoltre, spiega le alterazioni istopatologiche riscontrate nella coclea umana di soggetti affetti da ipoacusia improvvisa quali l'atrofia dell'organo del Corti^{71,72}.

L'osservazione clinica evidenzia che l'ipoacusia improvvisa è spesso unilaterale. È possibile che un fattore circolante determini l'attivazione del NFκB. Merchant et coll.⁵ descrivono, in seguito all'iniezione di un endotossina lipopolissaccaride intraperitoneale, l'attivazione del NFκB in fibrociti di tipo II nel legamento spirale dell'orecchio interno del topo, ma stranamente l'attivazione nell'orecchio interno è asimmetrica tra le due coclee. Secondo gli autori i fibrociti di tipo II sono un componente chiave del sistema di ricircolo degli ioni potassio nella coclea e la loro integrità è fondamentale per il mantenimento dei livelli endolinfatici degli ioni potassio essenziali per il corretto funzionamento delle cellule sensoriali. Gli autori ipotizzano che l'NFκB cocleare è attivato da citochine circolanti prodotte da cellule peritoneali in risposta al lipopolissaccaride, restando sconosciuto il motivo dell'asimmetrica attivazione del NFκB in risposta allo stimolo sistemico. Gli autori ipotizzano l'esistenza di un "secondo fattore" nel sistema, oltre al NFκB, responsabile del danno cellulare e quindi dell'insorgenza di ipoacusia improvvisa^{71,72}.

Bibliografia

(Vedi pag. 39)

**FISIOPATOLOGIA DELLE IPOACUSIE IMPROVVISE:
PROSPETTIVE FUTURE**

M. Richichi, S. Gibelli

Take home messages

Abbiamo analizzato la particolare situazione anatomico-funzionale dell'orecchio interno (vascolarizzazione terminale, autoregolazione del microcircolo) ed i possibili momenti fisiopatogenetici (vascolare, virale, immunologico, metabolico) che possono sfociare in un danno cocleare, reversibile o permanente.

Abbiamo visto anche come la review dei lavori clinici tesi a validare le ipotesi eziologiche siano poco conclusivi e comunque con una scarsa aderenza alle regole della medicina delle evidenze.

Ma allora quale messaggio dobbiamo acquisire?

Allo stato attuale è opinione di chi scrive che non giovi più di tanto discutere di eziologia vascolare, virale, autoimmune, metabolica, dal momento che l'evento finale scatenante il danno cocleare, è comunque sempre lo stesso: l'ipossia.

Piuttosto dobbiamo ricercare spunti che possano informare la nostra scelta terapeutica.

- a. Non vi è dubbio che la conversione dello stimolo meccanico in segnale bioelettrico sia un processo ad elevato consumo energetico. Le pompe ioniche, la sintesi dei neurotrasmettitori necessari alla trasformazione, sono ossigeno dipendenti.
- b. Non vi è dubbio che l'ossigeno utilizza per il suo trasporto due carrier: l'emoglobina ed il plasma. Ebbene la quota disciolta nel plasma, prontamente e totalmente disponibile, a differenza di quella legata all' Hb può essere strumentalmente e direi facilmente incrementata respirando O₂ ad una pressione superiore rispetto a quella atmosferica.
- c. Non vi è dubbio che l'O₂, il cui serbatoio cocleare è essenzialmente la stria vascolare, venga ceduto alle cellule neurosensoriali per diffusione dalla perilinfa; e come, nella stessa perilinfa, la pressione parziale di O₂ risulti ridotta rispetto ai soggetti sani in corso di ipoacusia neurosensoriale⁷³. Ma attenzione, sembra esistere un meccanismo di riserva che può essere artificialmente attivato in caso di necessità. L'ipotesi fondata è che l'orecchio medio possa essere considerato una sorta di "camera di compensazione", attra-

verso cui l'O₂ può diffondere direttamente ai liquidi endolabirintici e segnatamente alla perilinfa.

- d. Non vi è dubbio che un deficit di ossigeno su base ematovascolare, virale, immunomediata, metabolica, inneschi un circolo vizioso (tavola 4) che attraverso l'accumulo di CO₂ conduca alla glicolisi anaerobica, all'acidosi, all'edema tissutale, ad un'ulteriore riduzione di flusso ed in ultima analisi ad un debito di O₂ sempre più grave, con conseguenze evidenti sull'omeostasi delle cellule ciliate esterne ed interne e dei liquidi endolabirintici. Si determinano così lesioni ischemiche parcellari della coclea, che saranno transitorie qualora il debito di O₂ sia prontamente corretto dal sistema di autoregolazione cocleare e/o da un intervento terapeutico.

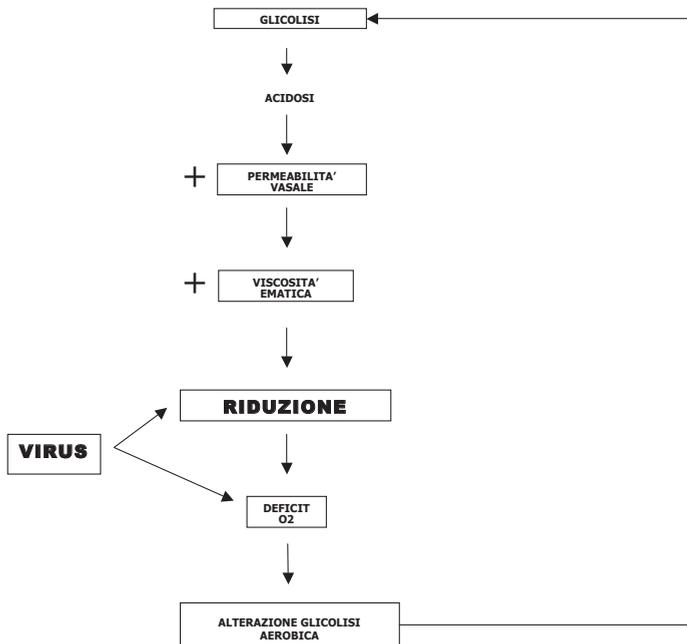


Tavola 4: Possibile patogenesi del danno ischemico cocleare

- e. Come non vi è dubbio che l'autoregolazione cocleare in situazioni di stress funzionale sia un meccanismo a tempo determinato che, in carenza di un trattamento integrativo di supporto, non sarà in grado di prevenire l'instaurarsi di una lesione ischemica permanente. Dunque il concetto di reversibilità del danno cocleare è da considerarsi motivazione fondamentale ad una terapia immediata e non un alibi che giustifichi il non intervento.

Da queste poche certezze (fino a prova contraria) emerge la possibilità di razionalizzare le nostre opzioni terapeutiche (tavola 5):

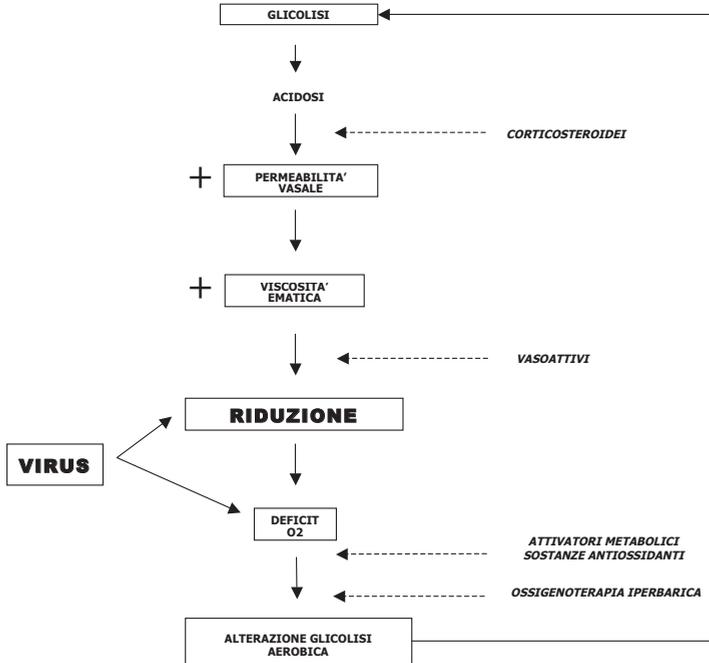


Tavola 5: Razionale delle opzioni terapeutiche possibili per correggere il danno ischemico cocleare

1) Ripristino corretta tensione O₂

Ossigenoterapia iperbarica: aumenta la quantità di O₂ disciolta nel plasma e quindi prontamente disponibile a livello cocleare. Inoltre attiva, attraverso le tube di Eustachio, quella speciale camera di compensazione che è l'orecchio medio.

Carbogeno: è proprio la PCO₂ ad incrementare il flusso ematico e a determinare una maggiore cessione di O₂ ai tessuti.

2) Correzione insufficienza micro circolatoria

Emodiluizione normovolemica: importanti effetti emoreologici migliorano il coefficiente di O₂.

Farmaci vasoattivi (emoreologici, antiaggreganti, farmaci di parete): aumentano la deformabilità eritrocitaria, riducono la viscosità ematica e plasmatica, diminuiscono il tasso di fibrinogeno, potenziano le fisiologiche proprietà di barriera dell'endotelio.

Farmaci corticosteroidi: inibiscono la sintesi dei mediatori chimici dell'infiammazione e delle citochine e attraverso l'attivazione del Na⁺, K-ATPase regolano l'osmolarità intra ed extra cellulare⁷⁴.

3) *Recupero elementi neurosensoriali*

Farmaci calcioantagonisti: all'azione vasoattiva associano un effetto neuroattivo, riducendo l'ingresso dei Ca⁺⁺ nelle cellule ischemiche. Ricordiamo come l'over-attivazione dei canali ionici, in condizione di privazione di ossigeno e glucosio, determini livelli tossici di Ca⁺⁺ intracellulari e quindi l'avvio di processi enzimatici degenerativi^{75,76}.

4) *"Scavenging" radicali liberi*

Sostanze antiossidanti: inibiscono l'azione dei radicali liberi, scorie del metabolismo mitocondriale, riducendo così il possibile danno cellulare.

Le tecniche di biologia cellulare e molecolare ed i progressi realizzati nella comprensione dei meccanismi implicati nella omeostasi cellulare e dei liquidi labirintici, potranno permettere, in un prossimo futuro, di aprire nuove strade terapeutiche per la cura delle sordità improvvise. Ma già oggi possiamo disporre di markers di rischio vascolare (ben più appropriati dei classici colesterolo totale, trigliceridi, fibrinogeno ecc.) quali livelli serici di sICAM-1 e sVCAM-1, cioè delle molecole che mediano l'adesività dei leucociti alle cellule endoteliali, ritenute espressione di danno endoteliale⁷⁷. Ed ancora potremmo utilizzare gli anticorpi antifosfolipidi, anticardiolipina, anti beta2-glycoproteina-1, come marcatori di infezione virale (la loro espressione può essere attivata dai virus)⁷⁸. Due nuovi filoni di ricerca che promettono molto, arrivando anche ad indicarci trattamenti farmacologici più selettivi rispetto agli attuali.

Bibliografia

1. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apperently normal persons. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1944; 32: 407-429
2. Sudden sensorineural hearing loss. Grand rounds presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngol., june 13, 2001
3. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 573-581
4. Gignoux M., Martin H., Cajgfinger H.: Les surdités brusques. *J. Med. Lyon.* 1973; 44/1043, 1701-1718
5. Tran Ba Huy P., Bastian D., Ohresser M.: Anatomie de l'oreille interne. *Encycl. Med. Chir. Paris, ORL* 20020 A 10, 1980
6. Del Bo M., Giaccai F., Grisanti G.: *Manuale di Audiologia.* Ed. Masson Italia 1995
7. Martin H., Martin CH.: Les surdités brusques et fluctuantes. *Encycl. Med Chir. Paris, ORL*
8. Rasmussen H.: Sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 37: 65-70, 1949
9. Nadol G.B., Wilson W.R.: Treatment of sudden hearing loss is illogical. *Controvers Otolaryngology.* Snow J.B. Ed. Comp. Philadelphia, 23-32, 1980
10. Ushisako J., Morimitsu T.: Study of amidotrizoate therapy in sudden deafness (1978-1987). *Acta Otolaryngol. (Stockh) Suppl.* 456, 37-42, 1988
11. Ciuffetti G., et. All.: Whole-blood filterability in sudden deafness. *Laryngoscope*, 101, 65-67, 1991
12. Hall S.J., McGuigan J.A., et all: Red blood deformability in sudden sensorineural deafness: another aetiology. *Clin. Otolaryngol.* 16, 3-7, 1991
13. Sigala S., Parini F., Spano P.F.: La ricerca del razionale della terapia medica nelle vertigini vascolari. *Otoneurologia*, 29, 23-32, 2000
14. Scheibe F. et all. Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic espouse. *Hear Res.* 63 (1-2): 19-25; 1992
15. Hoshijima H., Makimoto K., Noi O. et all. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on cochlear blood flow. *Hear. Res.* 171 (1-2): 32-42; 2002
16. van Dishoeck H., Bierman T.: Sudden perceptive deafness and viral infection (report of the first one hundred patients). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 66: 963-980, 1957
17. Jaffe BF: Hypercoagulation and other causes of sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North AM:* 8: 395-403, 1975
18. Miyake H, Yanagita N. Therapy of sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh) suppl.*, 456: 27-30; 1988
19. Veldman JE: Cochlear and retrocochlear immune-mediated inner hear disorders. Pathogenetic mechanisms and diagnostic tools. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95: 535-540; 1986
20. Mac Cabe, Brian F. Autoimmune inner ear disease: results and therapy. *Adv Otorhinolaryngol* 46: 78-81; 1991

21. Therrocha JR, Ramirez-Camacoj IR Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 989-997; 2002
22. Tiede L. et al. Metabolic imaging of the organ of Corti – A window on cochlea bioenergetics *Brain Res*, doi: 10.1016; 2009
23. Cotanche DA: Genetic and pharmacological intervention for treatment/prevention of hearing loss. *J. Commun Disord.* 41, 421-443; 2008
24. Wilson WR. The relationship of the herpes-virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope.* 1986;96:870-877.
25. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol.* 1968;88:41-48.
26. Veldman JE. Cochlear and retrocochlear immune-mediated inner ear disorders. Pathogenetic mechanisms and diagnostic tools. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95:535-540.
27. Rivers TM. Viruses and Koch's postulates. *J Bacteriol.* 1937;33:1
28. Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med* 1976;49: 175-195.
29. Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol.* 1962;55:231-236.
30. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rod-man SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:137-141.
31. Yanagita N, Murahashi K. A comparative study of mumps deafness and idiopathic profound sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243: 197-199.
32. Nomura Y, Harada T, Sakata H, Sugiura A. Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:9-11.
33. Nomura Y, Harada T, Hara M. Virai infection and the inner ear. *ORL J Olorhinolaryngol Relat. Spec.* 1988;50:201-211.
34. Okamoto M, Shitara T, Nakayama M, Takamiya H, Nishiyama K, Ono Y, Sano H. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:45-48.
35. Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:49-51.
36. Pitkaranta A, Vasama JP, Julkunen I. Sudden deafness and viral infections. *Otorhinolaryngol Nova.* 1999;9:190-197.
37. Koide J, Yanagita N, Hondo R, Kurata T. Serological and clinical study of herpes simplex virus infection in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:21-26.
38. Fukuda S, Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Inuyama Y, Nagashima K. The significance of herpes viral latency in the spiral ganglia. *Acta otolaryngol Suppl.* 1994;514: 108-110
39. Takasaki T, Higashikawa M, Motoyama S, Sugita K, Kurane I. Serum antibodies to

- human herpesvirus 7, human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in patients with idiopathic facial nerve palsy or sudden deafness. *J Laryngol otol.* 1998; 112:617-621.
40. Straus SE. Introduction to Herpesviridae. In: Mandell GL, Bennett IE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of infections Diseases Vol. 6.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp. 1756-1761.
 41. Pitkaranta A, Julkunen I. Sudden deafness: lack of evidence for systemic viral infection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118:397-399.
 42. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:463-480.
 43. Merchant SN., Durand ML., Adams SC.: Sudden Deafness: Is It Viral?. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008; 70 (1): 52-62.
 44. Azimi PH, Cramblett HG, Haynes RE. Mumps meningoencephalitis in children. *JAMA* 1969;207:509-512.
 45. Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *BMJ.* 1979; 1: 14-15.
 46. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JE. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol.* 1995; 191:101-118.
 47. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Takasaka T, Adams JC. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;32:163-166.
 48. Nair TS, Prieskorn DM, Miller JM, Mori A, Gray J, Carey TE. In vivo binding and hearing loss after intracochlear infusion of KHRI-3 antibody. *Hear Res.* 1997; 107:93-101.
 49. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope.* 1990; 100:707-715.
 50. Vasama JP, Linthicum FH., Jr Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109:527-532.
 51. Khetarpal U, Nadol JB, Jr, Glynn RJ. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and postnatal viral labyrinthitis: a statistical comparison of temporal bone findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:969-976
 52. Nomura Y, Hiraide F. Sudden deafness: a histopathological study. *J Laryngol Otol* 1976;90: 1121-1142.
 53. Ishii T, Toriyama M. Sudden deafness with severe loss of cochlear neurons. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:541-548.
 54. Sando I, Harada T, Loehr A, Sobel JH. Sudden deafness: histopathologic correlation in temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:269-279.
 55. Gussen R. Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85 :94-100.
 56. Perlman HB, Kimura RS, Fernandez C. Experiments on temporary occlusion of the internal auditory artery. *Laryngoscope.* 1959;69:591-613.
 57. Perlman HB, Kimura R. Experimental obstruction of the venous drainage and arterial supply of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1957;66:537-546.
 58. Beial A. The effects of vascular occlusion on the human inner ear. *J Laryngol Otol.* 1979;93:955-968.

59. Simmons FB. The double membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1979;89:59-66.
60. Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1993; 113 :303-306
61. Garcia Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 989-99
62. Yoo TJ, Tomoda K, Hernandez AD. Type II collagen-induced autoimmune inner ear lesions in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1984; 113:3-5.
63. Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *elin Otolaryngol Clin Sci*. 2000;25 :535-541.
64. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol*. 2001; 121: 28-34.
65. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, Tuohy VK. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004; 113: 1210-1217.
66. Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, Kommareddi PK, Ueda Y, Gong TW, Lomax MI, Lansford CD, Telian SA, Satar B, Arts HA, El-Kashlan HK, Berryhill WE, Raphael Y, Carey TE. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody induced hearing loss. *J Neurosci*. 2004;24: 1772-1779.
67. Adams LE. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol*. 2002;23:316-322.
68. Disher MJ, Ramakrishnan A, Nair TS, Miller JM, Telian SA, Arts HA, Sataloff RT, Altschuler RA, Raphael Y, Carey TE. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to a phylogenetically conserved inner ear supporting cell antigen. *Ann NY Acad Sci* 1997;830:253-265.
69. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. *Arch Otolaryngol*. 1981; 107:598- 600.
70. Gussen R. Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures. *Am J Otolaryngol*. 1983;4:27-32.
71. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005;26:151-160
72. Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM. The pathology of sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1973;76:75-97.
73. Nagahara K., Fisch U., Yagi N.: Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorinaural hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stock)* 96: 57-68; 1983
74. Alexiou C. et all: Sudden sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 127, 253-258; 2001
75. Baskys A., Hou A.: Vascular dementia. *Pharmacological treatment approaches and perspectives. Clinical Interventions on aging*. 2: 327-335; 2007

76. Choi DW: The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic ischemic neuronal death. *Ann. Rev. Neurosci.* 13: 171/182; 1990
77. Quaranta N. et al: Soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble vascular cell adhesion molecule 1 in suddenhearing loss. *Otol. Neurotol.* 29: 470-4; 2008
78. Gross M. et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein-1 and anti-heat shock protein-70 autoantibodies in sudden sensorineural hearing loss. *Audiol. Neurootol* 13: 231-8; 2008

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

E. Mevio, E. Gorini, M. Mullace

La sordità improvvisa è caratterizzata da una perdita repentina della funzione uditiva, di tipo neurosensoriale, solitamente localizzata ad un solo orecchio e dall'evoluzione variabile. Infatti, la perdita uditiva si manifesta diversamente nel volgere di qualche secondo fino ad alcune ore, o al massimo tre giorni. L'entità del danno può delinearci immediatamente nella sua massima entità, oppure manifestarsi come un peggioramento progressivo. L'evoluzione, al di fuori di un trattamento terapeutico, è imprevedibile, infatti, la perdita può rimanere tale oppure si può avere una remissione spontanea, parziale o più raramente completa. La ripresa totale della funzione uditiva viene segnalata in circa il 25% dei casi, in un 50% si ha un parziale recupero e in un 25% il danno invece permane definitivamente^{1, 2, 3}.

L'inquadramento clinico si basa innanzitutto sui dati anamnestici. Il paziente denuncia la comparsa di una sordità unilaterale manifestatasi nel volgere di minuti o di poche ore, al massimo tre giorni. La perdita di udito può essere accompagnata da altri segni di sofferenza cocleovestibolare: infatti possono associarsi acufeni, fullness, vertigine o instabilità.

L'indagine anamnestica indirizza solitamente in modo immediato verso la diagnosi: infatti caratteristica è l'insorgenza improvvisa, "a ciel sereno", di una ipoacusia monolaterale; meno frequenti sono i casi associati in modo palese ad altre patologie in atto. Non si segnalano evidenti differenze tra i due sessi, mentre la fascia di età più interessata è quella tra i 40 e i 55 anni. Il soggetto classicamente lamenta ipoacusia associata a fullness e spesso ad acufene (70% dei casi), mentre la sintomatologia vertiginosa interessa solo un 30-50% dei casi⁴. Oltre a evidenziare le caratteristiche della ipoacusia (entità soggettiva, tempo di insorgenza, evoluzione nel tempo, etc) si devono porre in evidenza eventuali antecedenti otologici correlabili alla perdita acuta (barotraumatismi, esposizione a traumi acustici, traumi cranici, correlazione con interventi chirurgici o con terapia farmacologica recentemente introdotta). A riguardo dei farmaci va ricordata la possibile tossicità di molecole quali: antibiotici, chemioterapici antineoplastici, FANS, diuretici, antimalarici, antimicotici, analoghi delle prostacicline, interferone^{5, 6, 7, 8, 9, 10}.

Risulta abbastanza facile correlare l'insorgere della sintomatologia con recenti o contemporanee patologie virali. Più indaginoso e delicato è invece il ricercare la presenza di malattie a trasmissione sessuale.

Va indagata anche la presenza di patologie sistemiche che possono essere correlabili all'insorgere della sintomatologia (cardiopatie, emopatie, vasculopatie, diabete, neuropatie, malattia infettive, neoplasie, malattie autoimmuni)^{11, 12}. La presenza di fattori di rischio cardiovascolari (ipercolesterolemia, fumo, ipertensione arteriosa, diabete, iperfibrinogenemia) espone i soggetti anche al rischio di un'ipoacusia improvvisa. Più discusso è il ruolo inverso, vale a dire se la ipoacusia improvvisa possa essere considerata indice di pericolo per ischemia cardiaca o cerebrale¹³. Non si deve trascurare anche l'indagine su possibili antecedenti allergici o manifestazioni anafilattiche. Seppur raramente infatti vengono segnalati casi di ipoacusia dopo reazione allergica¹⁴.

Negli ultimi anni la diffusione dell'uso di stupefacenti ha portato alla segnalazione di ipoacusie improvvise bilaterali conseguenti all'uso combinato di alcune droghe, ed è importante perciò indagare anamnesticamente anche in tal senso^{15, 16}.

Purtroppo il paziente, nella maggioranza dei casi, sottovaluta la sintomatologia attribuendola spesso alla supposta presenza di cerume o catarro tubarico conseguente a flogosi delle vie aeree superiori. Si ha così un ritardo nella diagnosi che può limitare, quando non inficiare, i risultati che si otterrebbero con un immediato approccio terapeutico, decisivo di fronte a lesioni ischemiche come quelle che generalmente sostengono la patologia in causa. A tale proposito sono da sottolineare le difficoltà rapportabili all'età del soggetto. Infatti risulta difficile che un bimbo in tenera età segnali la comparsa di una ipoacusia improvvisa monolaterale, generalmente conseguente ad una virosi. La diagnosi è poi posta solitamente in età scolare quando sarà il soggetto stesso o gli educatori a segnalare l'anomalia. Allo stesso modo in soggetti anziani scarsamente collaboranti il fenomeno può non essere inizialmente rilevato.

L'otoscopia od otomicroscopia non evidenzia nella maggioranza dei casi alterazioni dell'orecchio esterno e medio. Rari sono i pazienti con ipoacusie conseguenti ad infezioni virali che danno luogo anche a manifestazioni cutanee a livello del condotto uditivo esterno. Anche in seguito a traumi parieto-temporali si possono avere alterazioni del quadro otoscopico caratterizzato dal versamento ematico nella cassa timpanica.

Indagini audiometriche e vestibolari

La batteria di test audiometrici inizialmente proposta prevede: un esame audiometrico tonale liminare (alle frequenze 125, 250, 500, 1000, 2000,

4000, 8000 Hz secondo l'International Organization for Standardization: ISO), audiometria vocale, audioimpedenzometria, potenziali evocati uditivi. Si può ampliare l'indagine ricorrendo alla ricerca delle emissioni otoacustiche e all'esecuzione dell'elettrococleografia.

L'esame audiometrico tonale liminare deve porre in luce la presenza di un'ipoacusia di percezione che deve essere >30 dB e interessare almeno 3 frequenze consecutive. Questo costituisce la diagnosi fondamentale dell'ipoacusia improvvisa. Per valutare l'entità della perdita uditiva si usa solitamente la seguente classificazione: lieve, > 20 a ≤ 40 dB HL; moderata, > 40 a ≤ 70 dB HL; severa, > 70 a ≤ 90 dB HL; e profonda, > 90 dB HL. Soprattutto nelle forme profonde i residui uditivi fanno sì che il paziente spesso lamenti la percezione di un suono gracchiante e distorto. L'ipoacusia è monolaterale nel 95-98% dei casi. L'importanza maggiore della perdita uditiva e l'eventuale bilateralità sono considerati indici prognostici negativi^{17, 18, 19, 20}. La bilateralità dell'ipoacusia deve far sospettare la presenza di lesioni centrali neoplastiche, infettive o correlate a sindromi paraneoplastiche. Non va sottovalutata in questi casi anche la possibilità di un patologia psichiatrica.

Una ipoacusia improvvisa di breve durata può anche far seguito ad un improvviso calo della pressione endocranica in seguito a punture lombari per prelievo di liquido cefalorachidiano o a interventi neurochirurgici.

Nei casi di sordità con marcata caduta sulle frequenze gravi può essere considerata l'opportunità di un test con glicerolo o con diuretico al fine di svelare eventuali casi correlabili a idrope endolinfatica²¹. Non si deve infatti dimenticare che almeno un 10% di paziente affetti da sindrome di Menière presentano come prima manifestazione una ipoacusia improvvisa.

L'esame audiometrico tonale liminare costituisce anche la base della monitoraggio del soggetto nelle fasi evolutive del trattamento instaurato dopo la fase diagnostica. Solitamente i test audiometrici sono ripetuti a giorni alterni almeno per i primi 15 giorni di terapia per monitorarne l'efficacia. I controlli proseguono poi ad intervalli più ampi nei primi due mesi dall'attacco acuto.

La valutazione prosegue con lo studio del timpanogramma e la ricerca dei riflessi stapediai. Tutto ciò può avere un valore orientativo nella diagnosi differenziale con patologie dell'orecchio medio e/o retrococleari.

I test audiometrici sono infine completati, quando la soglia uditiva lo consente, con lo studio dei potenziali evocati acustici (ABR), con lo studio delle otoemissioni acustiche e con l'elettrococleografia.

I potenziali evocati acustici, quando eseguibili, possono avere un significato orientativo per quanto riguarda il sito della lesione causa della ipoacusia. In particolare possono essere una delle prime indicazioni di una

patologia a carico del pacchetto acustico-facciale che sarà poi eventualmente confermata dall'imaging. Ricordiamo infatti che più del 10% dei casi di neurinoma dell'VIII nervo cranico hanno come prima manifestazione una ipoacusia improvvisa.

Le otoemissioni acustiche non sono evocabili per la maggior parte delle perdite uditive superiori ai 35dB; tuttavia la loro presenza o la ricomparsa a distanza dall'episodio acuto ha un significato prognostico positivo^{22, 23}. Ove possibile si possono completare i test audiometrici con la Elettrococleografia (EcochG). Di questa è segnalata l'importanza, eventualmente in associazione con i potenziali evocati uditivi per la localizzazione della lesione, cocleare o retrococleare, in attesa di conferma da parte dell'imaging²⁴. Si è trovato anche un valore prognostico nella valutazione in contemporanea della EcochG e della elettrocochleografia. Sembra infatti che questi esami siano particolarmente alterati in soggetti con tendenza alla recidiva della ipoacusia improvvisa, probabilmente per una patologia idropica in via di evoluzione²⁵.

Nei casi in cui sia presente una sintomatologia suggestiva per una compartecipazione vestibolare si impone lo studio della funzionalità vestibolare che generalmente comprende la ricerca del nistagmo spontaneo e provocato, deviazioni segmentarie-toniche, prove caloriche, ENG ove possibile e studio dei VEMPs (vestibular-evoked miogenic potential).

Va però sottolineato come alcuni autori suggeriscano di eseguire tali test:

- a scopo diagnostico, anche in assenza di manifestazioni di sofferenza vestibolare perché possono svelare un deficit vestibolare asintomatico al momento dell'insorgenza della sintomatologia cocleare (ad esempio nell'ambito della prima manifestazione di un'idrope endolinfatica);
- a scopo prognostico perché l'evidenza di una sofferenza vestibolare associata alla ipoacusia improvvisa aggrava la prognosi²⁶.

Allo stesso modo secondo alcuni AA viene attribuito un significato prognostico positivo del recupero uditivo del paziente al rilievo di normali risposte VEMPs²⁷.

In caso di sospetta fistola perilinfatica si può verificare semplicemente in videonistagmoscopia la comparsa di nistagmo in seguito a compressione pneumatica del timpano. Alcuni Autori hanno affinato tale test abbinandolo alla stabilometria²⁸.

Valutazione radiologica: basata sull'impiego della tomografia computerizzata (TC) e ancor meglio della risonanza magnetica nucleare (RM) contrastata con gadolinio è irrinunciabile nell'inquadramento del soggetto. La TC con mezzo di contrasto è più che sufficiente per lo screening di eventuali neoformazione benigne o maligne a carico delle vie

uditive, di eventuali aree ischemico-emorragiche encefaliche oppure nel caso di malformazioni (sindrome dell'acquedotto allargato) o di esiti flogistici (sclerosi postmeningite)^{29, 30}. La RM, specie con le ultime evoluzioni tecniche, può assumere maggior significato nelle patologie degenerative e nella ricerca delle patologie emorragiche labirintiche^{31, 32, 33}. Le cause più comuni di enhancement delle strutture cocleari sono date dalla presenza di flogosi virali, lesioni immuno-mediate o di fistola perilinfatica. Qualora l'enhancement sia limitato al sacco endolinfatico si hanno alte probabilità di trovarsi di fronte ad una malattia di Menière in evoluzione. Alterazioni del segnale sono riportate nel 66% dei pazienti con patologie immuno-mediate poi accertate, nel 40% delle patologie virali. Particolari sequenze di indagine con RM (3D-FLAIR) sono in grado di fornire una valutazione sull'entità dell'emorragia endococleare e quindi di fornire una valutazione prognostica della malattia (34). Si può sicuramente affermare che di fronte a una malattia ad eziologia così spesso non identificabile e che richiederebbe, invece, una terapia mirata da impostare già nelle primissime ore per evitare l'evoluzione del danno cocleare, la RM può essere di notevole aiuto nella definizione del danno^{35, 36}.

Esami di laboratorio

Le indagini di laboratorio vanno pianificate in stretta correlazione con la sintomatologia lamentata dal paziente, la storia clinica e di conseguenza con le cause eziologiche sospette. Per i pazienti in cui non emerge nessuna indicazione eziologica particolare, è opportuno pianificare una serie di test che includano:

- *Valutazione indici di flogosi:* emocromo con formula leucocitaria, VES, PCR.
- *Valutazione di eventuali emopatie o malattie metaboliche:* studio completo della coagulazione, della funzionalità tiroidea, epatica e renale, trigliceridemia, colesterolemia³⁷.
- *Test sierconversione per antigeni virali e/o batterici* (Herpes simplex tipo 1, Cytomegalovirus, influenza e parainfluenza, Epstein-Barr virus, Coxsackievirus, hepatitis B e C virus, Toxoplasma gondii, screening malattie veneree).
- *Valutazione di eventuali patologie autoimmuni o sindromi paraneoplastiche:* ANA, ANCA, ENA, anticitocromo, antimitocondrio, antineurone, anticitrullina, anticorpi anticardiolipina trasformazione linfocitaria³⁸.

Valutazioni particolari

Soprattutto per quanto riguarda le ipoacusie improvvise nell'infanzia non va dimenticato come possono essere espressione di un disagio psicologico. Come tali vanno classificate nelle forme da simulazione. La diagnosi differenziale oltre che con i classici test audiometrici per identificare le ipoacusie psicogene richiede senza dubbio l'ausilio dei colleghi psicoterapeuti^{39, 40}. Negli adulti ci si può imbattere in veri e propri simulatori volontari, ad esempio per cause risarcitorie, che richiedono una diagnosi attraverso test audiometrici specifici (es. test di Azzi, riflesso stapediale, potenziali evocati uditivi, etc.). Nella maggior parte dei casi tuttavia ci si trova di fronte a pazienti con disturbi di conversione associati spesso a depressione, schizofrenia ed ansia

Riassumiamo ora le correlazioni fra le possibili cause di ipoacusia improvvisa e i test diagnostici ad esse maggiormente correlati.

Labirintiti virali

L'origine virale è naturalmente sospettabile qualora il soggetto riporti in anamnesi una recente virosi o, a maggior ragione, una forma in atto. La conferma è possibile attraverso i test di sierconversione significativamente alti soprattutto in caso di morbillo, varicella, influenza, citomegalovirus, parotite.

Sifilide

Questi pazienti hanno una sierologia con chiara evidenza di sifilide attiva.

Menière

La diagnosi viene posta in questo caso per la presenza di precedenti fluttuazioni della soglia uditiva correlate a acufeni e vertigini della durata di ore. Secondo alcuni Autori un ECoChG con rapporto tra potenziale di sommazione e potenziale d'azione > di 0.5 va considerato come fortemente suggestivo per la presenza di idrope endolinfatica¹⁴.

Labirintite Immuno-Mediata

In soggetti affetti da malattie autoimmuni non è infrequente il riscontro di casi di ipoacusia improvvisa bilaterale. Probabilmente il processo viene scatenato dalla sintesi di autoanticorpi agenti sulle strutture dell'orecchio interno. Il sospetto diagnostico deriva dalla osservazione di positività dei test sierologici per una nota malattia autoimmune, o dai dati anatomico-clinici come quelli che si possono ricavare da biopsie, ad esempio nella sindrome di Sjogren^{41, 42}. La presenza di particolari anticorpi, quali quelli anticardiolipina, che va scemando dopo i primi giorni di malattia suggerisce che la sintesi degli stessi possa essere indotta da patologie virali scatenanti così la reazione⁴³.

Malattie cardiovascolari

Diagnosi sospetta per sofferenza microcircolatoria si ha in tutti i casi con emopatie e in particolare macroglobulinemia, leucemie, policitemie o difetti della coagulazione. Lo stesso si può dire per quanto riguarda i pazienti con anamnesi di disturbi cardiocircolatori (ipertensione arteriosa,) e vasculopatie sistemiche (Morbo di Burger, dislipidemie, diabete, etc). La diagnosi per le forme vascolari troncoencefaliche viene posta per evidenza radiologica di ischemia cerebrale.

Schwannoma

La diagnosi in questi casi si basa sull'imaging con RMN suggestiva per la presenza della neoformazione a carico del pacchetto acustico-facciale

Sclerosi multipla

Questi pazienti presentano alla RMN aree di enhancement tipiche a livello della regione pontina e spesso la ipoacusia improvvisa rappresenta il primo segno della malattia che è poi confermata dalle successive indagini neurologiche.

Fistola perilinfatica

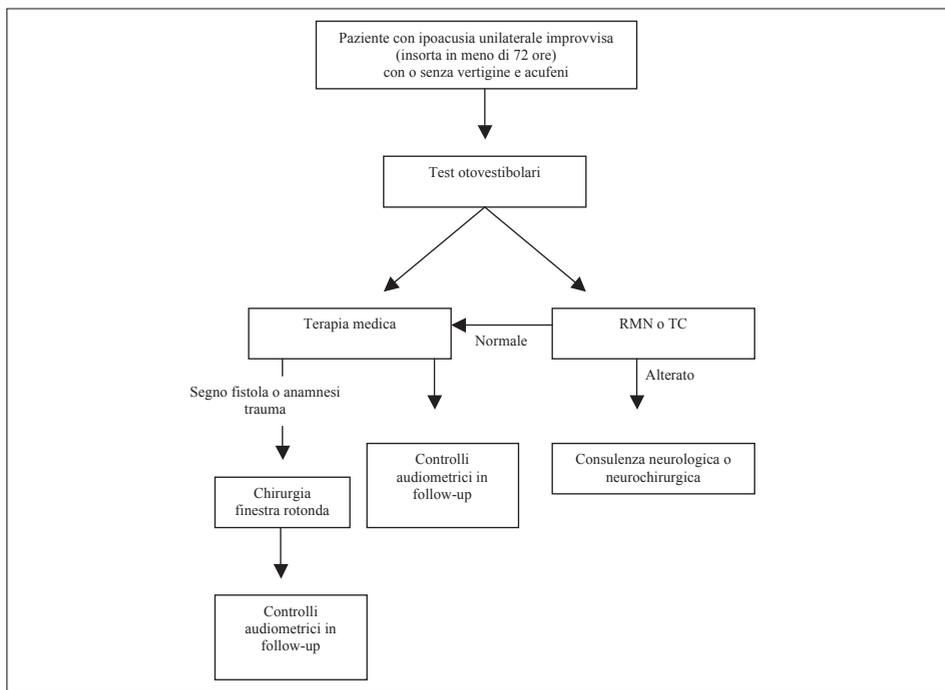
Sospettata generalmente in seguito ai dati anamnestici suggestivi per barotrauma o trauma cranico. Tuttavia non vanno dimenticate le forme spontanee che possono essere svelate dal platform test⁴⁴.
pressure test e confermate in sede di successiva timpanotomia esplorativa.

Idiopatiche

Infine quando nessuno degli elementi sopra riportati viene individuato si ricade nelle forme idiopatiche per mancata individuazione del fattore causale. È opportuno segnalare che tali forme arrivano a costituire il 45% dei casi³⁷.

<p>Cause infettive Meningite Parotite Morbillo Rosolia Sifilide Infezione da herpesvirus Infezione da citomegalovirus HIV Mononucleosi Micoplasma Toxoplasmosi</p>
<p>Tossicosi Agenti ototossici Punture di serpenti Stupefacenti</p>
<p>Cause immunologiche Granulomatosi di Wegener Sindrome di Cogan Arterite temporale</p>
<p>Cause neoplastiche Neurinoma acustico Meningioma Linfoma Leucemia Mieloma Carcinomatosi meningea</p>
<p>Neuropatie Sclerosi muntipla Neurosarcodidosi</p>
<p>Disturbi circolatori Accidenti cerebrovascolari Insufficienza vertebrobasilare Anemia drepanocitica</p>
<p>Cause traumatiche Fratture temporali Trauma acustico Barotrauma Fistola perilinfatica Esiti chirurgia otologica</p>
<p>Altre cause Malattia di Menière Iperostosi cranica Pseudoipoacusie</p>

Tab. 1: Fattori eziologici della Ipoacusia improvvisa



Flow Chart: anamnesi e trattamento delle ipoacusie improvvise

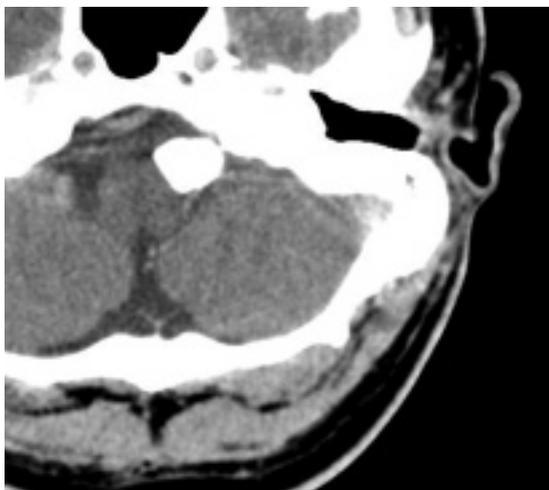


Foto 1: TC di paziente con ipoacusia improvvisa sinistra che evidenzia la presenza di voluminoso meningioma calcifico a livello della regione angolo pontocerebellare omolaterale

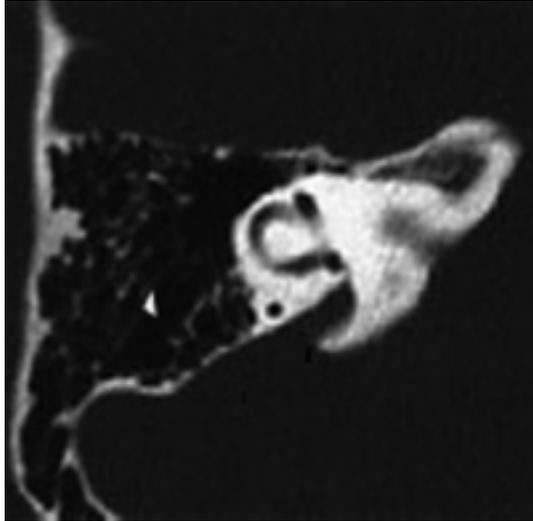


Foto 2: TC di paziente con ipoacusia improvvisa destra correlata a una sindrome dell'acquedotto allargato (LVA)

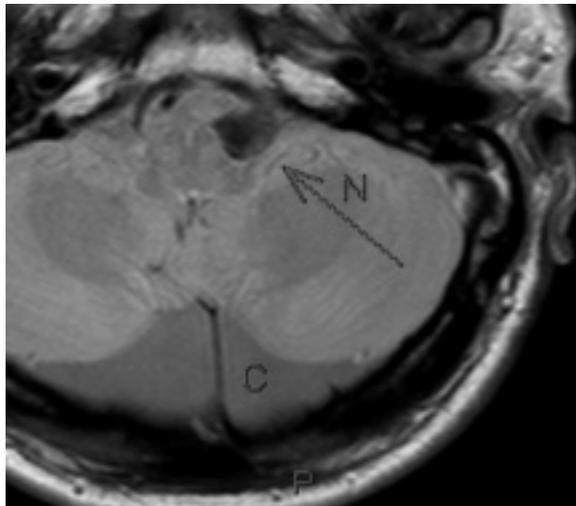


Fig 3: RMN (DUAL TSE): neurinoma pacchetto acustico-facciale sin (N) in paziente con ipoacusia improvvisa. Collateralmente si segnala megacisterna (C)

Bibliografia

1. Lazarini PR, Camargo AC. *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects*. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72:554-61.
2. O'Malley MR, Haynes DS. *Sudden hearing loss*. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41:633-49.
3. Rauch SD. *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. N Engl J Med. 2008; 359:833-840.
4. Kiris M, Cankaya H, Icli M, Kutluhan A. *Retrospective analysis of our cases with sudden hearing loss*. J Otolaryngol 2003;32:384-7.
5. Dursun E, Dogru S, Cincik H, Cekin E, Gungor A, Poyrazoglu E *Iloprost-induced sudden hearing loss*.. J Laryngol Otol. 2007;121:609-10.
6. Rybak LP, Ramkumar V. *Ototoxicity*. Kidney Int. 2007;72:931-5..
7. Buszman E, Wrzeński D, Trzcionka J. *Interaction of neomycin, tobramycin and amikacin with melanin in vitro in relation to aminoglycosides-induced ototoxicity*. Pharmazie. 2007; 62:210-3.
8. Crepaldi de Almeida EO, Umeoka WG, Viera RC, de Moraes IF. *Braz High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin*. J Otorhinolaryngol. 2008; 74:382-90.
9. Li H, Steyger PS. *Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics*. Noise Health. 2009;11:26-32.
10. Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, Romito A, Manna R, Ottaviani F. *Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis*. J Laryngol Otol. 1998; 112:962-3.
11. Wilson WR, Laird N, Moo-Young G, Soeldner JS, Kavesh DA, MacMeel JW *The relationship of idiopathic sudden hearing loss to diabetes mellitus*. Laryngoscope. 1982; 92:155-60
12. Campbell KC, Klemens JJ. *Sudden hearing loss and autoimmune inner ear disease*. J Am Acad Audiol. 2000; 11:361-7.
13. Wu CS, Lin HC, Chao PZ *Sudden sensorineural hearing loss: evidence from Taiwan*. Audiol Neurootol. 2006;11:151-6.
14. Escada PA, Capucho C, Madeira da Silva JF. *Sudden sensorineural hearing loss following intramuscular administration of penicillin*. J Laryngol Otol. 2004;118:143-5.
15. Schrock A, Jakob M, Wirz S, Bootz F. *Sudden sensorineural hearing loss after heroin injection*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265:603-6.
16. Fowler CG, King JL. *Sudden bilateral sensorineural hearing loss following speedballing*. J Am Acad Audiol. 2008;19:461-4.
17. Yimtae K, Srirompotong S, Kraitrakul S. *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. J Med Assoc Thai. 2001;84:113-9.
18. Sauvage JP. *Surdités brusques et fluctuantes*. Enc Med Chir 20-183 A10, 2004.
19. Chang NC, Ho KY, Kuo WR. *Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133:916-22

20. Xenellis J, Nikolopoulos TP, Stavroulaki P, Marangoudakis P, Androulakis M, Tsangaroulakis M, Ferekidis E. *Simultaneous and sequential bilateral sudden sensorineural hearing loss: are they different from unilateral sudden sensorineural hearing loss?* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2007;69:306-10.
21. Nozawa I, Imamura S, Mizukoshi A, Honda H, Okamoto Y. *Clinical study of acute low-tone sensorineural hearing loss: survey and analysis of glycerol test and orthostatic test.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002;111:160-4.
22. Chao TK, Chen TH. *Distortion product otoacoustic emissions as a prognostic factor for idiopathic sudden sensorineural hearing loss.* Audiol Neurootol. 2006;11:331-8.
23. Amiridavan M., Nemati S., Hashemi S.M., Jamshidi M., Saberi A. and Asadi M. *Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses in patients with sudden sensorineural hearing loss. Do otoacoustic emissions have prognostic value?* Journal of Research in Medical Sciences. 2006; 11: 263-269 .
24. Ota Y, Oda M. *Lesion site in sudden deafness: study with electrocochleography and transiently evoked otoacoustic emission.* Acta Otolaryngol. 1999;119:33-41
25. Fushiki H, Junicho M, Aso S, Watanabe Y. *Recurrence rate of idiopathic sudden low-tone sensorineural hearing loss without vertigo: a long-term follow-up study.* Otol Neurotol. 2009;30:295-298.
26. Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y. *Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo.* Otol Neurotol. 2008;29:905-9.
27. Wang CT, Huang TW, Kuo SW, Cheng PW. *Correlation between audiovestibular function tests and hearing outcomes in severe to profound sudden sensorineural hearing loss.* Ear Hear. 2009;30:110-4.
28. Shepard NT, Telian SA, Niparko JK, Kemink JL, Fujita S. *Platform pressure test in identification of perilymphatic fistula.* Am J Otol. 1992 ;13:49-54.
29. Sugiura M, Naganawa S, Ishida IM, Teranishi M, Nakata S, Yoshida T, Nakashima T. *Vestibular aqueduct in sudden sensorineural hearing loss.* J Laryngol Otol. 2008;122:887-92.
30. Bartel-Friedrich S, Amaya B, Rasinski C, Fuchs M, Kösling S. *Large endolymphatic duct and sac syndrome (LEDS) : part I: analysis of imaging findings.* HNO. 2008;56:219-24.
31. Chon KM, Goh EK, Lee WI, Lee BJ, Roh HJ, Wang SG. *Magnetic resonance imaging and sudden deafness.* Int Tinnitus J. 2003;9:119-23.
32. Salomone R, Abu TA, Chaves AG, Bocalini MC, Vicente Ade O, Riskalla PE. *Sudden hearing loss caused by labyrinthine hemorrhage.* Braz J Otorhinolaryngol. 2008;74:776-9.
33. Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, Scipione S, Tartaglione T, Galli J, Colosimo C. *Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss.* J Otolaryngol. 2006;35:310-6
34. Yoshida T, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T. *Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss.* Laryngoscope. 2008;118:1433-7.

35. Fitzgerald DC, Mark AS. *Sudden hearing loss: frequency of abnormal findings on contrast-enhanced MR study.* AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1433-1436.
36. Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. *Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness.* Otol Neurotol. 2004 ;25:245-9.
37. Nakamura M, Whitlock G, Aoki N, Nakashima T, Hoshino T, Yokoyama T, Morioka S, Kawamura T, Tanaka H, Hashimoto T, Ohno Y. *Japanese and Western diet and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls.* Int J Epidemiol. 2001;30:608-15
38. Dayal VS, Ellman M, Sweiss N. *Autoimmune inner ear disease: clinical and laboratory findings and treatment outcome.* J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;37:591-6.
39. Ban JH, Jin SM. *A clinical analysis of psychogenic sudden deafness.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134:970-4.
40. Vlaski L, Dragicević D, Dankuc D, Kljajić V, Lemajić-komazec S, Komazec Z. *Psychogenic hearing impairment in differential diagnosis of sudden hearing loss* Med Pregl. 2008;61 Suppl 2:31-5.
41. Kanzaki J. *Immune-mediated sensorineural hearing loss.* Acta Otolaryngol Suppl. 1994;514:70-2
42. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, Halas K, Sabo E, Luntz M. *Immune-mediated disorders associated with idiopathic sudden sensorineural hearing loss.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 ;113:445-9.
43. Kosaka K, Yamanobe S, Tomiyama S, Yagi T. *Inner ear autoantibodies in patients with sensorineural hearing loss.* Acta Otolaryngol Suppl. 1995;519:176-7
44. Goto F, Ogawa K, Kunihiro T, Kurashima K, Kobayashi H, Kanzaki J. *Perilymph fistula—45 case analysis.* Auris Nasus Larynx. 2001;28:29-33.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

S. Gibelli, E. Corgiolu

L'ipoacusia improvvisa è per definizione idiopatica, non riconoscendosi mai una causa certa. È dunque nell'ambito della diagnostica differenziale che si inserisce la problematica delle patologie rivelate da una sordità improvvisa. Alcune di queste sono molto rare, ma è comunque importante concepirne il sospetto (Tab. 1).

<p>Cocleari</p> <ul style="list-style-type: none">Infiammatorie: batteri, spirocheti, virusTraumaticheVascolariEmatologiche (anemia, embolia, disturbi della coagulazione)Malattie autoimmuni, vasculitiIdrope endolinfatica compreso la malattia di MenièreMalattie metabolicheMalattie ossee della capsula oticaOtotossiciVarie: sclerodermia, colite ulcerativa, sarcoidosi <p>Retrococleari e sistema nervoso centrale</p> <ul style="list-style-type: none">Meningite in tutte le sue formeSclerosi o placcheAtassia di FriedreichSclerosi laterale amiotroficaSindrome di Vogt-Koyanagi-KoyanagiXeroderma pigmentosoTumori della fossa cranica posteriore (schwannoma vestibolare)Sordità centrale <p>Idiopatica</p>

Tabella 1: Cause di ipoacusia neurosensoriale improvvisa

Il neurinoma del nervo acustico

Il neurinoma del nervo acustico deve essere la prima preoccupazione per l'otorinolaringoiatra che si trova a gestire un'ipoacusia improvvisa. La sua incidenza è molto diversa nella letteratura; le cifre variano da 1 al 33%¹⁻². Il recupero completo della soglia uditiva non esclude assolutamente que-

sta diagnosi ed invita ad essere particolarmente vigili, soprattutto in caso di ipoacusia improvvisa recidivante³⁻⁴⁻⁵⁻⁶.

Qualunque sia il meccanismo patogenetico, ischemico o tumorale, due conclusioni meritano di essere sottolineate: 1- un recupero uditivo anche totale non esclude la possibilità di un neurinoma. Questo può essere confermato dai risultati recenti di Nageris e Popovtzer che hanno mostrato come il recupero completo dell'udito dopo un episodio di sordità improvvisa è identico sia in caso di neurinoma dell'acustico che di ipoacusia improvvisa idiopatica⁷; 2- la RMN con gadolinio deve essere un esame sistematico⁴⁻⁸.

Altre patologie tumorali

Un tumore primitivo o secondario del tronco cerebrale, un meningioma della fossa posteriore è possibile che si rivelino con una sordità improvvisa⁹. Una sordità improvvisa è stata descritta anche come primo sintomo in una meningite carcinomatosa metastatica di un tumore polmonare primitivo¹⁰. Esistono certo degli elementi clinici che permettono di sospettare una o l'altra di queste patologie. In realtà, è ancora la risonanza magnetica nucleare che permette la diagnosi di questi tumori.

Patologie neurologiche

Raramente la sclerosi multipla si manifesta attraverso un'ipoacusia improvvisa¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴. Questa è in linea di massima di lieve entità e spesso reversibile. È la constatazione di anomalie neurologiche associate, anche minori, che devono orientare verso questa diagnosi. La diagnosi è confermata su un insieme di dati: innanzitutto l'RMN che conferma la diagnosi quando rivela degli ipersegnali periventricolari in T2. Una puntura lombare può essere utile qualora mostri una formula infiammatoria (bande oligoclonali). I potenziali evocati uditivi mostrano un tracciato disorganizzato. Il meccanismo implicato potrebbe essere un'inflammazione acuta demielinizante periferica del nervo cocleare¹⁵⁻¹⁶.

Patologie vascolari

L'insufficienza vertebro-basilare si manifesta con manifestazioni vertiginose. Possono tuttavia associarsi ad una sordità percettiva talvolta bilaterale¹⁷, spesso severa, ma con un calo peggiore nell'audiometria vocale

che l'audiometria tonale non lascerebbe sospettare. Le otoemissioni acustiche sono in linea di massima negative¹⁸. Può trattarsi di un meccanismo acuto, come la dissezione arteriosa dei vasi vertebro-basilar¹⁹ che può sopraggiungere dopo manipolazioni del rachide cervicale²⁰. L'ipoacusia improvvisa può riscontrarsi anche nel quadro di patologie subacute: insufficienza vertebro-basilare emodinamica²¹, o di malformazioni congenite: "megadolico basilare"²². Nel dubbio di una tale eziologia l'esecuzione di un'angio-RMN e/o di un eco-doppler possono dirimere eventuali dubbi. Bisogna inoltre sottolineare il valore di una sordità improvvisa bilaterale come predittiva di un infarto dell'AICA¹. Basandosi su dei dati necroscopici, Gussen ha proposto un meccanismo fisiopatogenetico secondo cui un'arteriosclerosi vertebro-basilare prolungata potrebbe essere all'origine di una rottura prematura della membrana di Reissner²³.

Patologie infettive batteriche

Una labirintite batterica di origine otitica, meningea, o ematogena può causare un abbassamento improvviso dell'udito. Ma il contesto differisce notevolmente dal quadro clinico dell'ipoacusia improvvisa idiopatica. Un'otite media acuta o cronica può causare anche sordità improvvisa per diffusione. L'esame del timpano e la ricerca di sintomi generali di infezione costituisce una tappa fondamentale del bilancio clinico.

Patologie traumatiche

I traumi della rocca e fistole perilinfatiche: realizzano una comunicazione anomala tra i compartimenti liquidi e perilinfatici dell'orecchio interno e l'orecchio medio. La perilinfa filtra attraverso una deiezione della finestra rotonda od ovale o di uno dei canali semicircolari²⁴⁻²⁵. Questa perdita di liquidi altera la trasmissione meccanica dello stimolo sonoro. Il trauma può essere esterno con iper-pressione o ipo-pressione improvvisa trasmessa o dallo spazio cefalorachidiano all'orecchio medio (tipo esplosivo) o dall'interno attraverso la tuba di Eustachio in occasione di un starnuto violento o dall'esterno grazie ad una perforazione traumatica in occasione o di uno schiaffo (tipo implosivo). Secondo quest'ultimo meccanismo, è stato descritto un caso di sordità improvvisa dopo salto da una scogliera²⁶. Questo stesso meccanismo è proposto per le sordità improvvise che sopraggiungono nel quadro di un incidente automobilistico con esplosione di "air bag"²⁷. La fistola può essere diagnosticata dal test audiometrico di Frazer che paragona le curve raccolte in posizione

seduta ed in decubito laterale sul lato sano. Questo test è positivo se si ottiene una variazione delle soglie di almeno 10 dB su due frequenze. È soprattutto l'associazione di manifestazioni vertiginose o di instabilità breve scatenate dai cambiamenti di posizione, dalle variazioni di pressione (immersione, starnuti, tosse, sforzi) o per suoni forti che depongono in favore di tale diagnosi. Il segno della fistola è particolarmente utile ma ritrovato raramente.

Le diminuzioni di pressione intracranica

Una sordità improvvisa può osservarsi dopo una diminuzione della pressione intracranica secondaria ad una puntura lombare, ad una mielografia, o secondaria a chirurgia del rachide²⁸. Il meccanismo supposto è quello di una perdita di liquido cefalorachidiano che abbassa la pressione intra-cranica sotto i 60 mm H₂O. A causa della permeabilità dell'acquedotto cocleare, questa diminuzione di pressione provoca una diminuzione di pressione perilinfatica che a sua volta induce una iperpressione endolinfatica relativa, realizzando un'idrope endolinfatica di origine perilinfatica. Lo stesso meccanismo è alla base della fistola perilinfatica. La diagnosi si basa sulla misurazione diretta della pressione del liquido cefalorachidiano o sulle misurazioni indirette di spostamento timpanico (apparecchio di Marchbranks), sui segni radiologici nella RMN. Il trattamento terapeutico consiste empiricamente nel riposo a letto, nell'assunzione di caffeina e di corticosteroidi e nella tecnica definita "blood-patch" che consiste nell'iniezione di sangue autologo nello spazio epidurale nelle vicinanze del sito della puntura lombare precedente realizzando così un coagulo che colma la breccia.

Altre patologie labirintiche

La sordità improvvisa può essere la prima ed unica manifestazione di una patologia labirintica che si paleserà più tardi: è il caso della malattia di Menière ad inizio monosintomatico cocleare che deve essere sospettata, soprattutto davanti ad una curva audiometrica ascendente di tipo A.

Malattie autoimmuni

L'insorgenza di sordità improvvisa è descritta in un certo numero di malattie autoimmuni non organo specifiche.

Lupus eritematoso sistemico

È una patologia infiammatoria a carico del tessuto connettivo di origine sconosciuta che colpisce le giovani donne ed anche i bambini. Il siero di tali pazienti contiene anticorpi antinucleo. Sordità improvvise bilaterali e deficit cocleovestibolari improvvisi sono stati riscontrati in questa patologia con livelli elevati di anticorpi anti-cardiolipina solitamente correlati a episodi di trombosi arteriosa o venosa³².

Sindrome di Cogan

Associa una sordità a una cheratite con lacrimazione (cryng deafness). Le sindromi deficitarie cocleovestibolari mono o bilaterali rapidamente progressive, perfino repentine, fanno parte del quadro clinico. La RMN³³ e l'esame anatomopatologico³⁴ suggeriscono che si tratti di una vasculite ostruttiva della stria vascolare.

Granulomatosi di Wegener

Caratterizzata all'inizio da lesioni infiammatorie granulomatose delle vie aeree superiori, è stata descritta una sordità improvvisa allo stadio di vasculite disseminata. Il trattamento comprende la ciclofosfamide associata ai corticosteroidi.

Vasculiti sistemiche

Sono attualmente in piena riclassificazione in funzione della grandezza dei vasi colpiti, dell'introduzione di test per gli autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), le loro sottoclassi in tipo c (citoplasmatica), di tipo p (perinucleare) e gli autoanticorpi cellulari antiendoteliali circolanti (AECA)

La sordità improvvisa è stata descritta come il sintomo rivelatore di una *sarcoidosi*²⁹⁻³⁰ o di una *periartrite nodosa*³¹.

Patologie infiammatorie

Batteriche

Febbre tifoide

La sordità, a volte bilaterale, compare tra la 2° e la 3° settimana. Il recupero è incostante.

Brucellosi

L'VIII paio è uno dei nervi cranici più spesso colpito dalla neuro brucellosi. La lesione può comparire tardivamente, diversi mesi dopo l'esordio dei sintomi, ed essere accertata con un'emocoltura positiva per *Brucella melitensis*. I pazienti che presentano una neuro brucellosi hanno un'alterazione dei potenziali evocati uditivi, anche in assenza di

sordità improvvisa³⁵. La terapia antibiotica con tetraciclina e rifampicina è abitualmente inefficace.

Mycoplasma pneumoniae

È una causa comune di infezioni respiratorie. Una lesione neurologica si verifica nel 5% dei casi. Numerose pubblicazioni dimostrano la coesistenza di un'infezione polmonare, seguita da otite media e da sordità profonda che più o meno regredisce con la doxiciclina. Le miringiti bollose si associano a sordità di percezione nella quasi totalità dei casi³⁶. La sordità è quasi sempre moderata ma alcuni postumi persistono nel 20% circa dei casi. Il ruolo del *mycoplasma pneumoniae* è stato dimostrato solo raramente, ma bisogna sottolineare la difficoltà di avere prelievi utili.

Virali

Parotite

Era responsabile di sordità nello 0,1 % dei casi. La sordità può apparire qualunque sia la gravità della parotite e anche in sua assenza. Nella maggior parte dei casi è una cofosi o una sordità grave monolaterale sembrerebbe di origine ematogena, colpirebbe la stria vascolare, creando gravi alterazioni nel sistema endolinfatico. Il virus della parotite è stato messo in evidenza nella perilinfia di soggetti deceduti che hanno presentato negli anni precedenti una sordità improvvisa.³⁷

*Morbillo e rosolia*³⁸

La sordità improvvisa si sviluppa di solito contemporaneamente all'eruzione. Tipicamente è bilaterale e asimmetrica e predomina sui toni acuti. È stato riportato un caso di sordità bilaterale dopo vaccinazione contro morbillo e parotite.³⁹

Varicella

Sono state descritte sordità bilaterali definitive.

Herpes zoster otico

Comporta sordità improvvisa, vertigini, paralisi facciale ed eruzione nella zona di Ramsay-Hunt. La sordità è molto spesso totale. Generalmente, la diagnosi è precoce e si può intraprendere una terapia adeguata con acyclovir. Le sequele tuttavia sono molto frequenti. La RMN in T1 con gadolinio dimostra che si può avere un enhancement non soltanto del nervo facciale ma anche dei nervi vestibolare e cocleare.⁴⁰

Ototossicità

Oltre ad aminoglicosidi e diuretici, sono stati incriminati numerosi farmaci e molecole chimiche. L'interferone è responsabile di sordità correlata

alle dosi ricevute ma reversibile dopo sospensione del trattamento. Gli anticoncezionali orali sono stati ritenuti responsabili di molti casi di sordità improvvisa con un meccanismo di trombosi⁴¹. La sordità è di norma reversibile. La sieroterapia antitetanica è responsabile di neuropatie periferiche e sono stati descritti casi di sordità improvvisa anche dopo 48h dall'iniezione³³. L'intossicazione da monossido di carbonio è una causa di sordità improvvisa, il gas combinato con l'emoglobina forma la carbossiemoglobina che causa un'anossia cocleare. In caso di intossicazione acuta la sordità è bilaterale, spesso asimmetrica⁴².

Bibliografia

1. CHAIMOFF M, NAGERIS BI, SULKES J, et al. Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol* 1999 ; 20 : 157-60.
2. FARES G, AIDAN P, BOUCCARA D, et al. Sudden deafness disclosing acoustic neuroma. Apropos of 16 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996 ; 117 : 167-70.
3. BERENHOLZ LP, ERIKSEN C, HIRSH FA. Recovery from repeated sudden hearing loss with corticosteroid use in the presence of an acoustic neuroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 ; 101 : 827-31.
4. SAKAKIBARA A, AOYAGI M, KOIKE Y. Acoustic neuroma presented as repeated hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1994 ; 511 : 77-80.
5. BERG HM, COHEN NL, HAMMERSCHLAG PE, et al. Acoustic neuroma presenting as sudden hearing loss with recovery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 ; 94 : 15-22.
6. CHOW JM, GARCIA J. Acoustic neuroma presenting as sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1985 ; 6 : 115-9.
7. NAGERIS BI, POPOVTZER A. Acoustic neuroma in patients with completely resolved sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112 : 395-7.
8. SAUNDERS JE, LUXFORD WM, DEVGAN KK, et al. Sudden hearing loss in acoustic neuroma patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 ; 113 : 23-31.
9. BUCHSTEINER I, HEERMANN R, BRANDIS A, et al. Primary intra-meatal invasion of meningioma into the left meatus acusticus internal in a 49-year-old woman. *Laryngorhinootologie* 1997 ; 76 : 252-7.
10. UPPAL HS, AYSHFORD CA, WILSON F. Sudden onset bilateral sensorineural hearing loss : a manifestation of occult breast carcinoma. *J Laryngol Otol* 2001 ; 115 : 907-10.
11. GURTUBAY GALLIGO IG, ARECHAGA ORUE O. Unilateral neurosensory hearing loss as a manifestation of multiple sclerosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999 ; 50 : 147-9.
12. DRULOVIC B, RIBARIC -JANKES K, KOSTIC VS, et al. Sudden hearing loss as the initial monosymptom of multiple sclerosis. *Neurology* 1993 ; 43 : 2703-5.
13. FRANKLIN DJ, COKER NJ, JENKINS HA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of multiple sclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 ; 115 : 41-5.
14. SHEA JJ 3RD, BRACKMANN DE. Multiple sclerosis manifesting as sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987 ; 97 : 335-8.
15. YAMASOBA T, SAKAI K, SAKURAI M. Role of acute cochlear neuritis in sudden hearing loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997 ; 146 : 179-81.
16. BERGAMASCHI R, ROMANI A, ZAPPOLI F, et al. MRI and brainstem auditory evoked potential evidence of eighth cranial nerve involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 1997 ; 48 : 270-2.
17. LEE H, YI HA, BALOH RW. Sudden bilateral simultaneous deafness with vertigo as a sole manifestation of vertebrobasilar insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 539-41.

18. HULSE M. Cervicogenic hearing loss. *Hno* 1994 ; 42 : 604-13.
19. NAGAHATA M, HOSOYA T, FUSE T, et al. Arterial dissection of the vertebrobasilar systems : a possible cause of acute sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1997 ; 18 : 32-8.
20. BROWNSON RJ, ZOLLINGER WK, MADEIRA T, et al. Sudden sensorineural hearing loss following manipulation of the cervical spine. *Laryngoscope* 1986 ; 96 : 166-70.
21. YAMASOBA T, KIKUCHI S, HIGO R, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993 ; 102 : 873-7.
22. DZIEWAS R, SCHILLING M, FALLENBERG EM, et al. The megadolichobasilar artery — a clinical chameleon. *Nervenarzt* 2003 ; 74 : 172-4.
23. GUSSEN R. Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures. *Am J Otolaryngol* 1983 ; 4 : 27-32.
24. KANZAKI J. Idiopathic sudden progressive hearing loss and round window membrane rupture. *Arch Otorhinolaryngol* 1986 ; 243 : 158-61.
25. GRUNDFAST KM, BLUESTONE CD. Sudden or fluctuating hearing loss and vertigo in children due to perilymph fistula. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978 ; 87 : 761-71.
26. HARDIN MF, BARKER M, NEIS PR. Sensorineural hearing loss as the result of cliff jumping. *J Ark Med Soc* 2003 ; 99 : 327-30.
27. BONELLI A, FONTANELLA WM, PASSERINI S, et al. Airbag and hearing loss : our experience. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2002 ; 123 : 53-4.
28. PORTIER F, DE MINTEGUIAGA C, RACY E, et al. Spontaneous intracranial hypotension : a rare cause of labyrinthine hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002 ; 111 : 817-20.
29. SOULIERE CR JR , KAVA CR, BARRS DM, et al. Sudden hearing loss as the sole manifestation of neurosarcoidosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 ; 105 : 376-81.
30. GARCIA BERROCAL JR, TRINIDAD A, VARGAS JA, et al. Sudden hearing loss and uveitis as a form of presentation of neurosarcoidosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998; 49 : 488-90.
31. TSUNODA K, AKAOGI J, OHYA N, et al. Sensorineural hearing loss as the initial manifestation of polyarteritis nodosa. *J Laryngol Otol* 2001 ; 115 : 311-2.
32. VYSE T, LUXON LM, WALPORT MJ Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol* 1994 ; 108 : 57-59
33. BOOTH JB Sudden and fluctuant sensorineural hearing loss. *A Kerr Scott-Brown's otolaryngology*. London: Butterworth-Heinemann: 1997; 1-82.
34. SCHUKNECHT HF, NADOL JB Temporal bone pathology in a case of Cogan syndrome. *Laryngoscope* 1994 ; 104 : 1135-1142
35. THOMAS R, KAMESWARAN M, MURUGAN V, OKAFOR BC Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. *J Laryngol Otol* 1993 ; 107 : 1034-1036
36. HARIRI MA Sensorineural hearing loss in bullous myringitis. A prospective study in eighteen patients. *Clin Otolaryngol* 1990 ; 15 : 351-353
37. WESTMORE GA, PICKARD BH, STERN H Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J* 1979 ; 1 : 14-15

38. KOBAYASHI H, SUSUKI A, NOMURA Y Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol [suppl]* 1994 ; 514 : 49-51
39. HULBERT TV, LARSEN RA, DAVIS CL, HOLTOM PD Bilateral hearing loss after measles and rubella vaccination in an adult. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 134
40. DOWNIE AC, HOWLETT DC, KOEFMAN RJ, BANERJEE AK, TONJE KA Prolonged contrast enhancement of the inner ear on magnetic resonance imaging in Ramsay Hunt syndrome. *Br J Radiol* 1994 ; 67 : 819-821
41. HANNA GS Sudden deafness and the contraceptive pill. *J Laryngol Otol* 1986 ; 100 : 701-706
42. BAKER SR, LILLY DJ Hearing loss from acute carbon monoxide intoxication. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977 ; 86 : 323-328

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI

M. Mullace, M. Sbrocca, L. Artesi

L'ipoacusia improvvisa è una patologia la cui diagnosi è prettamente clinica e si caratterizza per l'improvvisa perdita uditiva di origine cocleare o retrococleare che si presenta nella maggior parte dei casi in assenza di cause evidenti (ipoacusia improvvisa idiopatica). Il "US National Institute for Deafness and Communication Disorder" definisce tale patologia come una perdita uditiva improvvisa, verificatasi al massimo nell'arco di 3 giorni, di almeno 30dB coinvolgente almeno tre frequenze testate contigue¹.

Si stima che l'incidenza della ipoacusia improvvisa vari da 5 a 20 nuovi casi per anno ogni 100.000 persone, è segnalata un'incidenza di circa 4000 casi/anno negli USA^{2,3}. Dopo i traumi acustici l'ipoacusia improvvisa idiopatica è la causa più frequente di forme simili a carattere neuro-sensoriale.

Uno dei temi più controversi della letteratura scientifica otorinolaringoiatrica è la terapia della ipoacusia improvvisa, soprattutto per quanto concerne la forma idiopatica. Il polipragmatismo nel trattamento della terapia della ipoacusia improvvisa riflette la mancanza di sicure conoscenze sulla fisiopatologia di questa malattia. Tra i numerosi trattamenti proposti i glucocorticoidi sono, in tutto il mondo, generalmente i più adottati. In letteratura la maggioranza dei lavori riguarda la terapia cortisonica adottata da sola o in associazione con altri trattamenti per la cura delle ipoacusie improvvise, qualsiasi ne sia la natura supposta o accertata. Inoltre quasi tutti i nuovi trial terapeutici che impiegano altri farmaci o metodiche (terapia iperbarica, terapia chirurgica, etc) fanno riferimento, per la loro valutazione, a popolazioni statisticamente paragonabili trattate con steroidi^{4, 5}.

I corticosteroidi sono i più potenti farmaci antinfiammatori. I cortisonici di sintesi hanno la stessa struttura di quelli endogeni con la presenza di un anello ciclopentanoperitrofenantrenico, e la sostituzione a livello degli atomi di carbonio; ciò ne aumenta la potenza antiflogistica e ne riduce gli effetti collaterali sul metabolismo intermedio.

Agiscono sul metabolismo glucidico aumentando la gluconeogenesi a partire dagli aminoacidi, e ciò causa iperglicemia, glicosuria e aumento del glicogeno muscolare. Intervengono inoltre sul metabolismo proteico aumentandone il catabolismo, tranne nel cuore e nel sistema nervoso

centrale, e ciò è causa di atrofia muscolare, fragilità capillare, ritardo di crescita e cicatrizzazione delle ferite molto più lenta; agiscono inoltre sul ricambio idrico-salino determinando ritenzione di sodio, aumentando l'escrezione di calcio e riducendo l'assorbimento dall'intestino in quanto antagonizzano il trasporto mediato dalla vitamina D. Interferiscono sul metabolismo dei lipidi aumentandone il catabolismo, per cui incrementano gli acidi grassi liberi e i corpi chetonici, aumentano inoltre la mobilitazione e redistribuzione dei lipidi (addome, e facies a luna piena). La loro azione sul sistema nervoso centrale può dare origine a fenomeni psicotici per elevazione del tono dell'umore, insonnia mattutina e, alla sospensione, possono verificarsi gravi sintomi depressivi (si segnalano anche casi di suicidio). L'azione sulla crasi ematica può configurare quadri di policitemia, aumento dei globuli rossi ed emoglobina, aumento di neutrofili, degli eosinofili e dei monociti, e riduzione del numero dei linfociti (azione antilinfoblastica).

Più importante ai fini della presente trattazione è l'azione antinfiammatoria. I corticosteroidi ostacolano la dilatazione capillare, l'edema locale, la migrazione leucocitaria e la deposizione del collagene da parte dei fibroblasti a seguito di stimoli meccanici, immunologici, infettivi e chimici. A dosi elevate hanno anche un potere linfocitolitico, per cui vengono impiegati nelle malattie immunitarie e nella terapia antirigetto dei trapianti. Inibiscono la sintesi della prostaglandine, tramite il blocco della fosfolipasi, riducendo la liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi. Il meccanismo di azione diverso dai FANS (che agiscono sulla ciclo ossigenasi bloccandola) spiega anche il blocco dei leucotrieni.

I corticosteroidi sono assorbiti a livello gastrointestinale e dopo 1-2 ore dalla somministrazione raggiungono il picco della concentrazione ematica. Vengono metabolizzati per l'80% a livello epatico.

Gli effetti collaterali che possono comparire anche dopo breve durata della terapia sono di solito di lieve entità e comprendono un aumento dell'appetito, incremento del peso corporeo anche per ritenzione idrica, ipertricosi e strie purpuree, petecchie e aumento della pressione endoculare. Quando invece la terapia viene prolungata a dosi maggiori si possono verificare effetti collaterali di media gravità quali diabete steroideo, ipocaliemia, aggravamento di ulcere, aggravamento di infezioni e disproteinemia. Effetti collaterali ancor più gravi sono il verificarsi di emorragie, insufficienza renale acuta, osteoporosi con fratture, polinevriti, inibizione dell'asse ipotalamo ipofisario. La molecola steroidea più maneggevole, per avere minori effetti collaterali da soppressione ipofisaria, è il Prednisone che ha una durata di azione di circa 48 ore ed un effetto soppressivo ipofisario di 24 ore.

La somministrazione degli steroidi in genere è preferibile alle 8 del mattino quando l'asse ipotalamo-ipofisario è inibito dalla produzione endogena di corticosteroidi. Si evita inoltre così l'insorgenza di ansia e insonnia.

Al fine di evitare la soppressione ipotalamo ipofisaria è importante sospendere gradualmente e non interrompere mai bruscamente la terapia.

È necessario somministrare i corticosteroidi sempre a stomaco pieno associandoli a inibitori di pompa ionica per instaurare una adeguata profilassi contro ulcere e sanguinamenti gastrici.

Il Prednisone è riconosciuto universalmente quale molecola di riferimento per quanto riguarda la valutazione dell'azione, dell'emivita in genere di tutte le principali caratteristiche delle molecole steroidee via via immesse sul mercato. La tabella lo pone in confronto con gli altri steroidi più comunemente adottati.

Farmaco	Dosi Equivalenti	Potere antinfiammatorio	Potere mineralcorticoide	Vita media
<i>Idrocortisone</i>	4,1	1	1	< 12 ore
<i>Cortisone</i>	5,2	0,8	0,8	< 12 ore
<i>Prednisone</i>	1	4	0	12-36 ore
<i>Desametazone</i>	0,15	25	0	> 48 ore
<i>Metilprednisolone</i>	0,8	4	0	12-36 ore
<i>Fluprednisolone</i>	0,31	15	0	12-36 ore
<i>Betametazone</i>	0,125	25	0	> 48 ore
<i>Betametazone</i>	0,41	10	0	> 48 ore
<i>Deflazacort</i>	1,16	3,5	0,25	> 12 ore

Tab1: i principali cortisonici messi a confronto con il prednisone.

I glucocorticoidi nella ipoacusia improvvisa idiopatica

Gli steroidi sono i farmaci più comunemente somministrati nella terapia della ipoacusia improvvisa idiopatica⁶. Le principali linee guida pubblicate a livello internazionale suggeriscono l'impiego di glucocorticoidi ad alto dosaggio per via sistemica come terapia iniziale, ma nella realtà dei fatti allo stato attuale non esiste consenso assoluto sulla loro efficacia.

Differenti fattori potrebbero essere coinvolti nella responsività dell'orecchio interno alla terapia con glucocorticoidi. Tra questi sono inclusi: la percentuale di farmaco attiva sulle cellule bersaglio, la attivazione di recettori cellulari per i glucocorticoidi e la trascrizione del fattore NFκB⁷. Sono stati pubblicati alcuni studi che ipotizzano l'esistenza di un effetto protettivo-curativo dei glucocorticoidi nei casi di ipoacusia: da rumore^{8,9,10}, conseguente alla meningite pneumococcica¹¹, associata a

patologie autoimmuni¹², da farmaci ototossici (aminoglicosidi)¹³, e successiva a traumi o a procedure chirurgiche per impianti cocleari^{14,15}.

Inizialmente i lavori scientifici hanno sostenuto l'efficacia dei glucocorticoidi somministrati per via sistemica nel trattamento della ipoacusia improvvisa evidenziando differenze altamente significative tra le popolazioni trattate con steroidi verso quelle trattate con placebo, sia per quanto riguarda la guarigione completa che il miglioramento della sintomatologia. Nella maggioranza dei casi i planning terapeutici si basano sulla somministrazione per os del farmaco da solo per un intervallo di giorni variabile a secondo dei vari autori^{16, 17, 18}.

Panda¹⁹ per testare l'efficacia di una terapia maggiormente aggressiva eseguì uno studio di tipo prospettico su 42 pazienti. I pazienti ricevettero Prednisolone per os ad un dosaggio di 1 mg/kg corporeo per 2 settimane e applicazioni percutanee di 10 mg di nitroglicerina per 1 settimana. Risultò un significativo miglioramento clinico uditivo nel 36,2% dei pazienti. I pazienti più giovani mostrarono un più spiccato miglioramento. La gravità dell'ipoacusia non ha influito sul miglioramento uditivo. Un fattore determinante risultò invece il tempo intercorso tra l'insorgenza della ipoacusia e l'inizio della terapia. Risultati non confortanti erano stati ottenuti invece da Wilkins con una associazione di steroidi con destrano, istamina, diuretici, vasodilatatori, e carbogeno per via inalatoria²⁰.

Allo stato attuale, due recenti revisioni della letteratura concludono che l'efficacia degli steroidi nella terapia della ipoacusia improvvisa resta non completamente acclarata in quanto i trial di studi randomizzati controllati forniscono risultati contraddittori in parte perché i campioni studiati sono troppo piccoli, in parte perché l'ipoacusia improvvisa presenta nella sua storia naturale una alta percentuale di guarigione spontanea che può creare delle discrepanze nelle valutazioni statistiche^{21,22}.

La revisione pubblicata dalla Cochrane²² rileva che solo due studi clinici soddisfano i criteri di inclusione, ma entrambi sono caratterizzati da scarsa qualità metodologica. Da uno di questi studi emerge che non vi è differenza nel recupero uditivo nei pazienti trattati con steroidi orali rispetto ai pazienti trattati con placebo²³. Cinamon utilizzava prednisone (1mg/kg di peso die) o lo confrontava con placebo. L'altro trial, eseguito da Wilson nel 1980¹⁶, invece mostra un significativo incremento dell'udito (61%) nei pazienti trattati con steroidi rispetto al placebo (32%). Wilson impiegava Desametasone (da 0,75mg a 4,5 mg due volte al giorno). In entrambe i lavori non si segnalano effetti collaterali durante la terapia.

Alcuni studi mettono a confronto l'impiego di steroidi con altri farmaci. Cinamon²³ trattò un gruppo di pazienti con carbogeno per inalazione (5% carbogeno diossido e 95% ossigeno) per 30 minuti 6 volte al giorno per 5 giorni e un secondo gruppo di pazienti con prednisone

(1mg/kg di peso al giorno per 5 giorni). Non rilevò alcuna significativa differenza riguardo ai risultati uditivi nei due diversi gruppi. Kubo²⁴ divise due gruppi di trattamento: ad un gruppo somministrò Botroxobina (80U e.v., un enzima proteolitico, usato come agente litico del fibrinogeno e per il rilevamento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno) e placebo per os, mentre all'altro gruppo somministrò Beta-metasone e placebo e.v.. Kubo conclude per una maggiore efficacia del trattamento con agenti fibrinolitici rispetto agli steroidi, ma una rivalutazione successiva del suo studio mostrò come i dati non avessero rilevanza statistica.

Somministrazione locale (intratimpanica) dei glucocorticoidi

Molti fattori possono determinare le variazioni dei risultati e il fallimento di una terapia. Tra questi importantissimo risulta la concentrazione del farmaco sul sito di azione. È stato dimostrato, sia nell'animale che nell'uomo, che la somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica determina solo basse concentrazioni dei farmaci a livello della perilinfa. Ci si aspetta invece una maggiore efficacia da un trattamento con applicazioni locali rispetto a una somministrazione per via sistemica. L'infusione locale, bypassando la barriera ematoencefalica, fa sì che si abbia una maggiore concentrazione di glucocorticoidi a livello dei liquidi dell'orecchio interno, somministrando una quantità di farmaco inferiore e riducendo quindi gli effetti collaterali indesiderati dei glucocorticoidi. Per questa ragione è stata proposta la somministrazione per via transtimpanica degli steroidi con una metodica simile a quella già suggerita per il trattamento di altre affezioni dell'orecchio interno^{25, 26, 27, 28, 29, 30}.

La somministrazione intratimpanica di farmaci nella terapia di patologie dell'orecchio interno fu descritta negli anni '50 trattando l'impiego di anestetici e aminoglicosidi in pazienti affetti da Sindrome di Menière^{31,32}. La tecnica ha successivamente dimostrato la sua efficacia e affidabilità ed è ormai entrata nella routine del trattamento della Menière non responsiva alla terapia medica per os. Durante l'ultima decade è stato pubblicato un crescente numero di studi clinici sulla iniezione di glucocorticoidi intratimpanici nella ipoacusia improvvisa idiopatica. Vengono impiegati sia il desametasone che il metilprednisolone, sia come terapia primaria (rescue therapy) o secondaria (salvage therapy)³³. In alcuni casi viene anche proposta una modalità terapeutica "adjunctive treatment" nel corso della quale lo steroide locale viene associato a una corticoterapia sistemica³⁴. È emerso che questa via di somministrazione è relativamente esente da rischi e effetti collaterali.

Battaglia³⁵ ha eseguito uno studio in cui ha messo a confronto 3 gruppi di pazienti somministrando al primo gruppo Desametasone per via transtimpanica, a un secondo gruppo Prednisone ad alte dosi per via sistemica, al terzo gruppo una associazione di prednisone ad alte dosi per via sistemica e desametasone per via intratimpanica. I pazienti trattati con la associazione farmacologica presentano migliori risultati uditivi rispetto ai pazienti trattati con i soli cortisonici ad alto dosaggio.

Plontke³⁶ ha pianificato di recente uno studio randomizzato in doppio cieco in cui ha somministrato, in continua mediante posizionamento di un catetere transtimpanico, a un gruppo di pazienti desametasone fosfato per via intratimpanica e placebo ad un secondo gruppo. I pazienti venivano sottoposti a timpanotomia esplorativa dal lato affetto. Inizialmente si indagava la eventuale presenza di fistola perilinfatica e poi, esclusa questa eventualità, si procedeva a posizionamento sulla finestra rotonda di un catetere di 1,5 mm che, attraverso apposita canalizzazione ricavata nella parete posteriore ossea del condotto, fuoriusciva da questo. Al catetere veniva collegata una pompa per somministrazione in continua del farmaco o del placebo (Fig. 1). Lo studio non ha dimostrato però una differenza statisticamente significativa tra l'uso dei corticosteroidi e del placebo.

Dagli studi fin ora eseguiti è emerso che questa via di somministrazione è relativamente esente da rischi e effetti collaterali. Come per la somministrazione per via sistemica è difficile stimare però la reale efficacia della terapia, considerato che una certa percentuale di pazienti va incontro a guarigione o miglioramento spontaneo, e che solo pochi studi clinici, con campione insufficiente, eseguono confronti con gruppi di controllo randomizzati³⁴.

Metodica personale di trattamento

Il nostro approccio, in prima battuta, al paziente affetto da ipoacusia improvvisa prevede la somministrazione di steroide per os in associazione a vasoattivi. Per quanto concerne la molecola di prima scelta, facciamo abitualmente uso di Prednisone. Ad una iniziale dose di 50 mg/die segue una progressiva riduzione della quantità di farmaco. In particolare si somministrano 50mg per 3 giorni, 25mg per 3 giorni, 12,5mg per i successivi 3 giorni. La terapia prevede in associazione alla somministrazione di steroide quella di Pentossifillina (400 mg e.v. in un minimo di 6 ore al mattino e 400mg per os la sera). I pazienti sono sottoposti ad una accurata anamnesi, otomicroscopia, audiometria tonale iniziale ed audiometriche tonali seriati (ogni 2 giorni), timpanometria e studio dei riflessi stapediai, potenziali evocati uditivi, TEOAE, ed imaging (RM/TC encefalo e

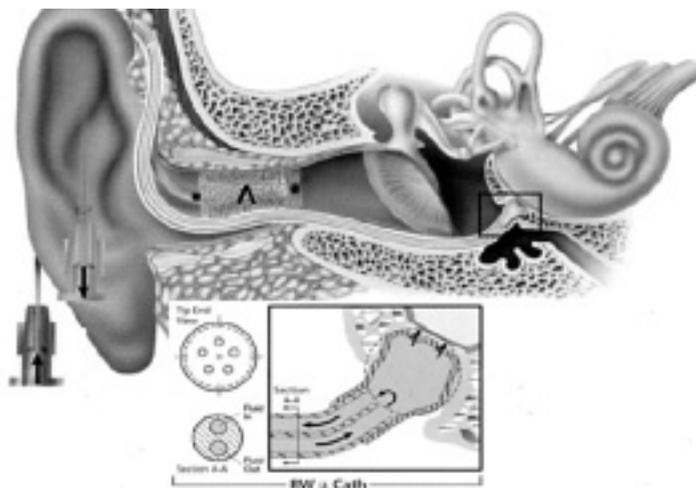


Fig 1.: sistema di somministrazione continua transtimpanica del cortisonico attraverso catetere impiantato sulla finestra rotonda. Il farmaco viene infuso sotto controllo di una pompa meccanica attraverso il cateterino posizionato con intervento di timpanotomia esplorativa.

fossa cranica posteriore con m.d.c.). Tutti i pazienti vengono sottoposti a valutazione vestibolare con prove calorimetriche secondo Fitzgerald Halpike. Casi selezionati sono sottoposti anche a Eco color Doppler TSA. Al termine del ciclo terapeutico, qualora non si abbia un miglioramento significativo, in termini più qualitativi che quantitativi, o una completa restitutio ad integrum della funzione uditiva, inviamo solitamente il paziente al trattamento iperbarico. In ogni caso la terapia iperbarica è iniziata non oltre i 10-12 giorni dalla prima osservazione. Non abbiamo invece esperienze sulla terapia steroidea intratimpanica.

Conclusioni

Una delle difficoltà che si presenta nella valutazione dei diversi studi sui trattamenti proposti per la ipoacusia improvvisa è dovuta alla elevata percentuale (40-70%) di recupero uditivo completo o parziale anche senza terapia^{37,38}. Inoltre non vi è uniformità tra i vari autori nella valutazione del recupero uditivo essendo possibile una valutazione assoluta (miglioramento rispetto alla perdita uditiva) o relativa (recupero rispetto alla teorica funzione uditiva prima dell'insorgenza della ipoacusia improvvisa). Un'accurata revisione della letteratura attualmente non permette di rilevare significative differenze nei risultati uditivi nei pazienti affetti da ipo-

acusia improvvisa idiopatica trattati con corticosteroidi rispetto ad altre terapie o alla non terapia^{22, 39}.

La terapia steroidea, finora considerata in esclusiva al riguardo della ipoacusia improvvisa idiopatica, in realtà si presta al trattamento anche di forme a eziopatogenesi nota. Nei pazienti con ipoacusia conseguente a lesioni espansive i corticosteroidi intervengono grazie al loro potere antiedemigeno: ne è un esempio la riduzione di massa da essi indotta in neurinomi con fenomeni emorragici al loro interno che hanno indotto la comparsa di sintomatologia svelando una massa da prima silente⁴⁰. Allo stesso modo il trattamento viene proposto nelle forme idropiche, anche se il meccanismo d'azione non risulta totalmente chiarito⁴¹. D'altra parte è noto come la terapia con steroidi per via generale o locale è suggerita anche nel caso di malattia di Menière conclamata. Ma è soprattutto nelle forme autoimmuni che la terapia corticosteroidica trova la sua indicazione⁴². Va ricordato che le forme autoimmuni si manifestano in una buona parte dei casi con sordità improvvisa bilaterale o unilaterale che si bilaterizza a breve termine. La letteratura è concorde nel suggerire in questi casi il trattamento steroideo che esplica la sua azione sia sul danno cocleare che sui danni diffusi ad altri organi. Nel caso di forme a genesi virale si potrebbe supporre che l'effetto antiflogistico importante del corticosteroide possa avvantaggiare il paziente trattato contemporaneamente con farmaci antivirali. In realtà tutti i lavori relativi a trial terapeutici in merito non rilevano differenze significative tra gruppi trattati con il solo steroide e gruppi trattati con l'associazione steroide-antivirale^{21,43,44,45}.

Non va dimenticato che l'uso degli steroidi trova indicazione non solo nel trattamento della perdita uditiva, ma anche dell'acufene eventualmente ad essa associato⁴⁶. È noto che uno dei farmaci maggiormente attivi nei casi di tinnito sia la carbamazepina e proprio due gruppi di pazienti trattati con l'uno e l'altro farmaco sono stati comparati. Gli effetti dei due trattamenti sono risultati sovrapponibili.

Lo studio dell'evoluzione della malattia ha dimostrato come la risoluzione spontanea è possibile in un grande numero di casi e avviene generalmente nei primi 15 giorni dall'instaurarsi del problema³⁷. Allo stesso modo un numero cospicuo di autori ha dimostrato come i migliori risultati con il trattamento corticosteroidico si verificano se questo è instaurato il prima possibile o quanto meno entro 2 settimane dalla comparsa dei sintomi, mentre i minori risultati si hanno qualora il trattamento inizi 4 o più settimane dopo la comparsa della sintomatologia^{47,48}. Alcuni pazienti hanno un recupero totale rapido nelle prime 48-72 ore dall'inizio del trattamento altri recuperano piano piano, ma costantemente fino alla fine del trattamento, in modo più o meno completo, altri ancora non rispondono

alla terapia. Molto diverse nelle varie casistiche sono le proporzioni dei tre gruppi citati. Una discussione in merito non è statisticamente proponibile. Di sicuro prima si ottiene una risposta al trattamento e migliore è la prognosi. Altrettanto certo è che i pazienti che non presentano miglioramento dopo il trattamento corticosteroidico hanno tendenzialmente una cattiva evoluzione. È da sottolineare come fullness e acufeni eventualmente associati migliorano più lentamente rispetto all'eventuale recupero uditivo. Non è necessario attendere l'apporto dell'imaging per iniziare la terapia, proprio perchè deve essere somministrata il prima possibile. Tanto più che il trattamento con il corticosteroide non trova controindicazioni qualsiasi possa essere la causa della ipoacusia. D'altra parte, è da sottolineare come di fronte ad una risposta positiva alla terapia corticosteroidica sia egualmente mandatario ricorrere agli esami radiologici. Infatti lesioni demielinizzanti possono avere una temporanea risposta positiva al trattamento corticosteroidico, così come l'aumento acuto della massa di un neurinoma dell'acustico, per esempio da emorragia, può indurre l'insorgere della sintomatologia e regredire altrettanto bruscamente dopo l'inizio della terapia corticosteroidica per l'azione antiflogistica.⁵

È convinzione diffusa che i corticosteroidi costituiscono, al momento attuale, il farmaco di prima scelta nella terapia della ipoacusia improvvisa. Questo deriva dal fatto che la maggior parte degli studi evidenzia una tendenza al miglioramento uditivo, nei gruppi sottoposti a terapia con corticosteroidi, spesso superiore a quelli trattati con altre terapie o con placebo. Va detto che molti di questi lavori sono stati condotti su casistiche statisticamente inadeguate per scelta ed entità numerica del campione e per metodologia statistica applicata. Ne consegue che senza nulla togliere alle indicazioni terapeutiche di questi farmaci che rimangono, come detto, un pilastro della terapia della ipoacusia improvvisa, è opportuno estendere i lavori di review e cercare di implementare altri studi su ampie popolazioni e con standard metodologici adeguati così da validarne i risultati.

Bibliografia

1. National Institute of Health. *Sudden Deafness*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2000. NIH publication 00-4757.
2. O'Malley MR, Haynes DS. *Sudden hearing loss*. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;4:633-49.
3. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) *Sudden deafness*. March, 13 2008. Available at: www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.asp.
4. Plontke S. *Therapy of hearing disorders – conservative procedures*. In Beleites E, Gudziol H, eds. *Restoring Methods of Functional Defects in Head and Neck*. 1st ed. Koln, Germany: scientias Verlag; 2005, 1-65.
5. Rauch SD. *Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):833-40.
6. Shemirani NL, Schmidt M, Friedland DR. *Sudden sensorineural hearing loss: an evaluation of treatment and management approaches by referring physicians*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:86-91.
7. Canlon B, Meltser I, Johansson P, Tahera Y. *Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma*. *Hear Res*. 2007 Apr;226(1-2):61-9.
8. Sendowski I, Abamrane L, Raffin F, Cros A, Clarençon D. *Therapeutic efficacy of intra-cochlear administration of methylprednisolone after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs*. *Hear Res*. 2006;221:119-27.
9. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. *Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig*. *Hear Res*. 2004;196:58-68.
10. Wang Y, Liberman MC. *Restraint stress and protection from acoustic injury in mice*. *Hear Res*. 2002;165:96-102.
11. Kim HH, Addison J, Suh E, Trune DR, Richter CP. *Otoprotective effects of dexamethasone in the management of pneumococcal meningitis: an animal study*. *Laryngoscope*. 2007;117:1209-15.
12. Trune DR, Wobig RJ, Kempton JB, Hefeneider SH. *Steroid treatment improves cochlear function in the MRL.MpJ-Fas(lpr) autoimmune mouse*. *Hear Res*. 1999;137:160-6.
13. Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, Takemura K, Yagi M, Weiping Y, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. *Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig*. *Hear Res*. 2002;167:61-70.
14. Eshraghi AA, Adil E, He J, Graves R, Balkany TJ, Van De Water TR. *Local dexamethasone therapy conserves hearing in an animal model of electrode insertion trauma-induced hearing loss*. *Otol Neurotol*. 2007;28:842-9.
15. James DP, Eastwood H, Richardson RT, O'Leary SJ. *Effects of round window dexamethasone on residual hearing in a Guinea pig model of cochlear implantation*. *Audiol Neurootol*. 2008;13:86-96.
16. Wilson WR, Byl FM, Laird N. *The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study*. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:772-6.

17. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. *Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Laryngoscope. 1984;94:664-6.
18. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. *Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis*. Otol Neurotol. 2003;24:728-33.
19. Panda NK, Verma RK, Saravanan K. *Sudden sensorineural hearing loss: have we got a cure?* Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;37:807-12.
20. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. *Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1987;97:474-80.
21. Conlin AE, Parnes LS. *Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133:573-81.
22. Wei BP, Mubiru S, O'Leary S. *Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Cochrane Database Syst Rev. 2006 25.
23. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. *Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2001;258:477-80.
24. Kubo T, Matsunaga T, Asai H, Kawamoto K, Kusakari J, Nomura Y, Oda M, Yanagita N, Niwa H, Uemura T. *Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114:649-52.
25. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. *Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph*. Otol Neurotol. 2007;28:1124-30.
26. Niedermeyer HP, Zahneisen G, Luppä P, Busch R, Arnold W. *Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone*. Audiol Neurootol. 2003;8:316-21.
27. Bachmann G, Su J, Zumegen C, Wittekindt C, Michel O. *Permeability of the round window membrane for prednisolone-21-hydrogen succinate. Prednisolone content of the perilymph after local administration vs. systemic injection HNO*. 2001;49:538-42.
28. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. *Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application*. Laryngoscope. 1999;109:1-17.
29. Herr BD, Marzo SJ. *Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:527-531.
30. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. *Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133:251-9.
31. Earsner MS, Spiegel EA, Alexander MH. *Transtympanic injection of anesthetics for the treatment of Ménière's syndrome*. AMA Arch Otolaryngol. 1951;54:43-52.
32. Sala T. *Transtympanic administration of aminoglycosides in patients with Menière's disease*. Arch Otorhinolaryngol. 1988;245:293-6.
33. Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. *Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss*. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;37:263-8.

34. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. *Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy*. Laryngoscope. 2007;117:3-15.
35. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. *Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Otol Neurotol. 2008;29:453-60.
36. Plontke SK, Löwenheim H, Mertens J, Engel C, Meisner C, Weidner A, Zimmermann R, Preyer S, Koitschev A, Zenner HP. *Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy*. Laryngoscope. 2009;119:359-69.
37. Mattox DE, Simmons FB. *Natural history of sudden sensorineural hearing loss*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1977;86:463-80.
38. Jones N, Ludman H. *Acquired sensorineural hearing loss*. In: Ludman H, Wright T Eds. Disease Hear. 6th ed, London, England: Arnold Publishers.
39. Hamid M, Trune D. *Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;16:434-40.
40. Berenholz LP, Eriksen C, Hirsh FA. *Recovery from repeated sudden hearing loss with corticosteroid use in the presence of an acoustic neuroma*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101:827-31.
41. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. *Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: a pilot study*. Otol Neurotol. 2005;26:1022-6.
42. Dayal VS, Ellman M, Sweiss N.J *Autoimmune inner ear disease: clinical and laboratory findings and treatment outcome*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;37:591-6.
43. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. *Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Apr;128(4):544-9.
44. Tucci DL, Farmer JC Jr, Kitch RD, Witsell DL. *Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir*. Otol Neurotol. 2002;23:301-8.
45. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW. *Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112:993-1000.
46. She W, Dai Y, Du X, Chen F, Ding X, Cui X . *Treatment of subjective tinnitus: a comparative clinical study of intratympanic steroid injection vs. oral carbamazepine*. Med Sci Monit. 2009;15:135-9
47. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. *Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application*. Laryngoscope. 1999;109:1-17.
48. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. *Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss*. Am J Otol. 1996;17(4):529-36.

LA TERAPIA CON FARMACI VASOATTIVI

G. Termine, S. Gibelli

Introduzione

La vascolarizzazione dell'orecchio interno è di tipo terminale ed ogni rallentamento o interruzione del flusso ematico cocleare provoca un'anossia cocleare. È noto da molto tempo che l'occlusione sperimentale dell'arteria labirintica deteriora molto rapidamente e definitivamente la coclea¹⁻² in meno di un'ora. Meccanismi di ischemia: embolie, trombosi, rallentamento del flusso ematico cocleare, emorragia intralabirintica.

I protocolli terapeutici applicati negli ultimi anni nell'approccio dell'ipoacusia improvvisa sono stati numerosi e a tutt'oggi non standardizzati. La incodificabilità eziologica, la multifattorialità patogenetica, la ingravescenza fenomenologica sono i fattori che principalmente sottendono il carattere di emergenza di tale patologia, condizione che richiede un variegato e tempestivo approccio diagnostico e terapeutico.

In ogni caso scopo del trattamento terapeutico è il miglioramento del flusso ematico cocleare con aumento di apporto di O₂, la riduzione dell'infiammazione e dell'elevata pressione endolinfatica, il controllo dell'infezione virale. Questo capitolo si occuperà dei farmaci che possono aumentare il flusso ematico a livello cocleare.

Farmaci vasoattivi

Attraverso meccanismi differenti mirano a ristabilire la vascolarizzazione normale e a ristabilire l'ossigenazione dell'organo del Corti. Si possono suddividere in:

- Vasodilatatori
- carbogeno
- emodiluizione normovolumetrica
- sostanze a proprietà emoreologica

FARMACI VASODILATATORI

Avrebbero lo scopo da aumentare il flusso di sangue a livello cocleare e di aumentare le pressioni parziali di O₂ nei liquidi endo e perilinfatici. Un vasodilatatore che agisce per via sistemica dovrebbe poter aumentare

il flusso cocleare senza fare abbassare il flusso ematico cerebrale. Tale effetto tuttavia non è mai stato provato sull'uomo.³

Gli esperimenti sugli animali hanno invece dimostrato che farmaci vaso-costrittori come l'angiotensina producono paradossalmente un leggero aumento della PO₂ nei liquidi perilinfatici; all'inverso una vasodilatazione provocata da questi farmaci è seguita da un effetto opposto sulla pressione di O₂. Pertanto sembra esserci una correlazione diretta fra ossigenazione dell'orecchio interno e pressione arteriosa.⁴

Fra i vasodilatatori potenzialmente utilizzabili citiamo:

1. *gli alfa-bloccanti*: derivati della segale cornuta la diidroergotossina e la nicergolina; sono dei vasodilatatori cerebrali, farmaci vasoattivi dotati di azione alfa-adrenergica e metabolicocoattivante. A livello del SNC determinano una riduzione delle resistenze vascolari, aumento del flusso arterioso, aumento dell'utilizzazione di ossigeno e glucosio;
2. *Gli alfa-agonisti dopaminergici*: piribèdil;
3. *Vasodilatatori diretti*: trimetazidina, papaverina, procaina, vincamina;
4. *Ca-antagonisti*: un incremento nell'afflusso di ioni calcio dal compartimento extracellulare a quello intracellulare in cellule nervose depolarizzate può indurre necrosi cellulare. Il calcio è indispensabile per i meccanismi di comunicazione cellulare e per la sopravvivenza delle cellule nervose. Un incremento dell'afflusso di Ca a livello della cellula nervosa, comune in situazioni di ischemia, si accompagna ad un aumento dei fenomeni che portano alla morte della cellula stessa. La nimodipina è il calcio antagonista tra i più studiati a livello cerebrovascolare; la sua attività neuroprotettiva si basa su un duplice meccanismo d'azione: microcircolatorio, con conseguente miglioramento della perfusione cerebrale in aree ischemiche e di protezione delle cellule nervose determinata dal blocco dei canali di tipo L con conseguente riduzione dell'ingresso dell'eccesso di ione Ca che ha attività neurotossica.⁵

CARBOGENO

Il carbogeno è una miscela composta per il 95% di O₂ ed il 5 % di CO₂, si tratta di un vasodilatatore che a differenza di quelli sovracitati, non provoca calo della pressione ematica. L'aumento del flusso cocleare si associa ad un aumento delle pressioni parziali di O₂ nei liquidi endo e perilinfatici; tale aumento è proporzionale alla dose inalata di CO₂ e al tempo di esposizione.

Effetti benefici sono quindi possibili ma non ancora chiaramente provati⁶. Cinamon e coll. trattarono 10 pazienti con inalazione di carbogeno

(diossido di carbone al 5% ed ossigeno al 95%) per 6 volte per 30 minuti per 5 giorni ed un altro gruppo di 11 pazienti furono trattati con solo prednisone, 1 mg/kg quotidiano per 5 giorni. Non furono trovate differenze significative tra trattamento con carbogeno rispetto allo steroide⁷.

EMODILUIZIONE NORMOVOLUMETRICA

Ha una doppia azione:

1. sul flusso sanguigno, diminuendo la viscosità ematica, aumenta l'afflusso collaterale e diminuisce l'aggregazione degli eritrociti;
2. sul trasferimento di O₂, perché l'aumento del flusso ematico e l'aumento di disponibilità di O₂ a causa della ridotta affinità con l'emoglobina bilanciano la diminuzione della concentrazione nell'emoglobina.

Consiste nel prelievo di sangue, centrifugare le emazie, e reiniettare nel paziente il suo stesso plasma. In alcuni protocolli il sangue prelevato è sostituito da soluzioni ad alto peso molecolare al fine di mantenere la normovolemia. Il monitoraggio dell'emodiluzione si fa pesando le sacche di sangue e misurando con regolarità l'ematocrito. L'emodiluzione determinerà una riduzione dell'ematocrito e quindi della viscosità ematica e una riduzione della resistenza alla circolazione di ritorno e, quindi, un aumento della frequenza cardiaca. Nel microcircolo, la riduzione del numero di globuli rossi provoca un aumento della perfusione. L'ossigenazione fornita dal plasma è aumentata. Se si analizza la curva del flusso in ossigeno in rapporto al valore dell'ematocrito, riducendo progressivamente quest'ultimo, si aumentano progressivamente le capacità di trasporto dell'ossigeno. Questo si fa fino ad un valore ottimale che si pone nell'uomo tra 28 e 31%.⁸ Tale approccio terapeutico sembrerebbe dare buoni risultati come dimostra Klemm E. et al. nello studio multicentrico a doppio cieco realizzato nel 2007 su 210 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa monolaterale²⁰. È controindicata in gravidanza, nel postoperatorio immediato e nel bambino.⁸

SOSTANZE A PROPRIETÀ EMOREOLOGICA

Sono farmaci destinati a favorire la circolazione degli eritrociti, a ridurre l'aggregazione piastrinica e a diminuire la viscosità ematica.

Si suddividono in:

1. anticoagulanti (eparina)
2. farmaci vasoattivi (ginkgo-biloba, pentossifillina)
3. fibrinolitici (batroxobin)
4. prostaglandine

1. Farmaci anticoagulanti

L'organismo possiede anticoagulanti fisiologici – le eparine ed altri glicosaminoglicani (GAGs) – che sono definiti “farmaci da parete” perché permettono di mantenere l'integrità dell'endotelio attraverso un'azione che si esplica con: riduzione di adesione di piastrine e di leucociti al lume endoteliale; inibizione dell'attivazione piastrinica; inibizione dell'accrescimento del trombo; lisi di un trombo già costituito; hanno inoltre un'attività pro-fibrinolitica. Esistono due forme di eparina: le eparine ad alto peso molecolare (eparina calcica 30.000 Dalton) ed eparine a basso peso molecolare (Low Molecular Weight -LMW- 3-6.000 Dalton). La principale differenza nel meccanismo d'azione fra anticoagulanti orali e antitrombotici di parete consiste nel fatto che i primi inibiscono in maniera marcata i processi di coagulazione, mentre sia l'eparina LMW che i GAGs sono preferenzialmente antitrombotici. Le eparine inibiscono infatti, selettivamente, il fattore Xa, mentre i GAGs hanno un'azione prevalentemente antitrombotica e fibrinolitica. Le eparine LMW hanno il pentasaccaride strettamente specifico per il fattore Xa; tutti i GAGs a basso e medio peso molecolare, cui fanno parte le LMW, a differenza dell'eparina calcica (ad alto peso molecolare), hanno un'attività limitata sul fattore IIa (antiaggregante)⁹. L'eparina comunemente in commercio viene estratta dalla mucosa intestinale di suino o dal polmone del bovino. L'eparina aumenta di almeno 1000 volte la velocità di reazione fra trombina, fattore coagulativo, e antitrombina, proteina sintetizzata dal fegato che inibisce fattori coagulativi attivati delle vie intrinseca e comune comprendenti la trombina, i fattori Xa, IXa, XIa, XIIa e la callicreina. Quando la concentrazione di eparina nel plasma è di 0.1-1 U/ml, trombina, fattore IXa e fattore Xa sono rapidamente inibiti dall'antitrombina. Questo effetto dà luogo ad un allungamento dell'aPTT e del tempo di trombina; il tempo di protrombina è influenzato in maniera minore.¹⁰

Un'analisi retrospettiva sull'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia dell'ipoacusia improvvisa è stata effettuata da Yue WLL et al. in cui un gruppo di 100 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa furono divisi in 2 gruppi: 50 pazienti ricevettero la comune terapia (gruppo 1) agli altri 50 pazienti venne aggiunta l'eparina di basso peso molecolare (gruppo 2). I risultati mostrarono un miglioramento significativo nel gruppo 2 in rapporto al gruppo 1 ($P < .05$).¹¹

2. Farmaci vasoattivi

Ginkgo biloba: il ginkgo è un estratto vegetale del ginkgo biloba, utilizzato in oriente, europa e nord america per il trattamento dell'insufficienza circolatoria cerebrale cronica. All'estratto di ginkgo biloba sono attribuite proprietà emoreologiche, antiaggreganti, vasodilatatorie e antiossidanti, oltre che effetti nootropi. Si tratta, nel complesso, di un insieme di prin-

cipi attivi che hanno una certa efficacia, ma il cui meccanismo di azione è poco noto. Va ricordato che il trattamento con ginkgo non è scevro da rischi, essendo stati riportati, nell'anziano, episodi di emorragia subaracnoidea ed altre complicanze emorragiche (ematoma subdurale, sanguinamento intracranico e oculare) a seguito della somministrazione del composto. Tali elementi suggeriscono di evitarne l'impiego in pazienti con diatesi emorragiche o in terapia anticoagulante.⁵

Pentossifillina: è una metilxantina (gruppo a cui fanno parte la teofillina e la caffeina). Si ritiene che le risposte cliniche conseguenti alla prolungata somministrazione orale siano essenzialmente dovute al miglioramento della flessibilità degli eritrociti ed alla ridotta viscosità ematica; quest'ultima sembra in parte dovuta ad una riduzione della concentrazione di fibrinogeno. Potrebbe essere coinvolta anche una ridotta funzionalità delle piastrine e dei granulociti. Tuttavia il meccanismo d'azione della pentossifillina non sembra a tutt'oggi ben definito.¹⁰

Alcuni studi hanno comparato l'efficacia di questi due farmaci nella terapia dell'ipoacusia improvvisa separatamente o in combinazione fra loro non riportando tuttavia significative differenze fra i gruppi in esame.¹²⁻¹³⁻¹⁴

Piracetam: è un farmaco nootropo. Con il termine nootropo, coniato nel '62, si intendono farmaci in grado di migliorare le capacità cognitive stimolando il metabolismo neuronale e incrementando la biosintesi da adenosintrifosfato (ATP). Il prototipo di tale classe di farmaci è appunto il piracetam. A basse dosi piracetam aumenta l'utilizzo di O₂ e di glucosio, la produzione di ATP e la liberazione di neurotrasmettitori a livello delle cellule nervose. Dosi elevate si accompagnano ad effetti reologici e antiaggreganti piastrinici con attività antitrombotica con miglioramento del microcircolo determinato da una più facile deformabilità degli eritrociti e da una loro ridotta adesione alle pareti endoteliali.⁵ Il razionale della terapia dell'ipoacusia improvvisa con piracetam sembrerebbe essere dovuto agli effetti del farmaco sulla viscosità del sangue come dimostra lo studio di García Callejo FJ et al., seppur su di un numero ristretto di pazienti, in cui la gravità dell'ipoacusia è stata messa in correlazione con i seguenti parametri ematici: viscosità ematica e aggregabilità degli eritrociti. La terapia è stata piracetam + cortisonico per un gruppo e vasodilatatori + cortisonico nel secondo gruppo. Dopo 7 giorni il gruppo in terapia con piracetam ha mostrato un miglioramento dell'ipoacusia nell'82,3% rispetto al 68,7% del gruppo di controllo. È stato dimostrato come nel primo gruppo valori aumentati di viscosità ematica e di aggregabilità degli eritrociti prima della terapia siano tornati nella norma dopo i primi 7 giorni di terapia; fenomeno non accaduto nei pazienti appartenenti al secondo gruppo.¹⁵

3. Farmaci fibrinolitici (batroxobin)

Una riduzione del fibrinogeno ematico riduce la viscosità del sangue. Tali farmaci hanno come primo effetto quello di abbassare il livello di fibrinogeno nel sangue. Lo scopo non è quello di sciogliere un trombo ma di ridurre la viscosità ematica: è un modo per aumentare il flusso nel microcircolo¹⁰. In qualche studio l'efficacia di tali farmaci nella terapia dell'ipoacusia improvvisa sono stati comparati con la terapia con corticosteroidi con dei risultati significativi. In questo studio di Suzuki H et al del 2003 sono stati valutati 88 pazienti con perdite di udito > di 40 dB e che aveva manifestato l'ipoacusia da 30 o meno giorni; di questi pazienti 40 sono stati sottoposti ad alte dosi di terapia steroidea (PSL) e 48 a terapia fibrinolitica (gruppo BX). Il recupero uditivo dei due gruppi è stato più o meno equivalente. Tuttavia, è stato notato che per quanto riguarda i pazienti con livelli di udito iniziale < 80 dB, il grado di miglioramento dell'udito del gruppo BX è stata significativamente peggiore rispetto a quella del gruppo PSL (61,2% +/- 7,3% vs 88,7% +/- 8,9%; $p < 0,05$), mentre nei pazienti con livelli di ipoacusia iniziale > o = a 80 dB i risultati non differiscono tra i 2 gruppi. Tre pazienti nel gruppo PSL iperglicemia manifesta mentre non gravi effetti indesiderati sono stati osservati nel gruppo BX. Questi risultati sembrerebbero indicare che alte dosi di terapia steroidea possono essere impiegati preferibilmente rispetto alla terapia fibrinolitica per i pazienti con una moderata perdita di udito, mentre i fibrinolitici sembrerebbero avere un migliore effetto su pazienti con grave perdita di udito¹⁶. Non vanno tuttavia dimenticati gli effetti secondari che non sono certo secondari: dolori toracici, vertigini, nausea.¹⁷

4. Prostaglandine

Esse sono sintetizzate dalla parete vascolare dei vasi della striavascolare e del legamento spirale. In caso di sordità improvvisa, la somministrazione di prostaglandina E1 e di prostaciclina è stata tentata nella speranza di ottenere l'effetto antiaggregante delle piastrine e vasodilatatore che si è dimostrato efficace nella malattia di Raynaud grave. I risultati di tale terapia restano dubbi come dimostra il lavoro di Ahn JH et al. in cui gli autori hanno condotto uno studio su 128 pazienti sull'efficacia della terapia con lipo-prostaglandina E1, in quantità di 10 microL, associata a metilprednisolone, 48 mg, per 5 giorni versus il gruppo di controllo sottoposto alla sola terapia cortisonica. Il tasso di recupero totale dopo il trattamento è stato 67,2%. Ci sono stati il 70,5% di livello di recupero in lipo-PGE gruppo 1 e 60,5% il livello di recupero nel gruppo di controllo. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nei miglioramenti dei toni puri medi e tra i sintomi

soggettivi lipo-PGE 1 e gruppi di controllo. In conclusione i risultati non sono riusciti a dimostrare un effetto benefico della lipo-PGE 1 nel trattamento dell'ipoacusia improvvisa a dispetto del suo superiore tasso di guarigione¹⁸. Sono tuttavia tuttora in corso altri studi sull'effetto delle prostaglandine sulla sordità fluttuante¹⁹.

Bibliografia

1. Martin C, Mosnier I, Robier A, Bertholon P, Dubreuil C, Chobaut JC et al. La pathologie vasculaire en ORL. Part du vasculaire dans les manifestations cochléo-vestibulaires. Rapport de la société française d' ORL 2000; 237-258
2. Mom T, Avan P, Bonfils P, Gilain L Vulnerability of the gerbil coclea to sound exposure during reversible ischemia. *Hear Res* 1999;136:65-74
3. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102: 65-68
4. Wilkins SA, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a shotgun regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97: 474-480
5. Armenta F. Malattia cerebrovascolare e funzioni cognitive. 2008 Wolters Kluwer Health
6. Kallinen J, Laurikainen E, Bergroth L, Grenman R, A follow-up study of patients suffering from sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol* 2001; 121: 818-822
7. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:477-480.
8. Dauman B, Poisot D, Cross AM, Mehsen M. Hémodilution, oxigénotherapie hyperbare et vasodilatateurs dans les surdités brusques. *J Fr ORL* 1985; 34: 93-96
9. Sigala S, Parini F, Spano PF, Strategie terapeutiche. La ricerca del rationale della terapia medica nelle vertigini vascolari. *Otoneurologia* 2000, marzo 2009, n°29
10. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Le basi farmacologiche della terapia. IX edizione, McGraw-Hill
11. Yue WL, Li P, Qi PY, Li HJ, Zhou H. Role of low-molecular-weight heparins in the treatment of sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2003 Sep-Oct;24(5):328-33
12. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1992;112:435-443.
13. Burschka MA, Hassan HAH, Reineke T, van Bebber L, Caird DM, Mosges R. Effect of treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:213-219.
14. Reisser CH, Weidauer H. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double blind study. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:579-584.
15. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Morant Ventura A, Orts Alborch MH, Marco Algarra J, Blay Galaud L. Pathophysiological rationale for the use of piracetam in sudden deafness *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000 May;51(4):319-26
16. Suzuki H, Furukawa M, Kumagai M, Takahashi E, Matsuura K, Katori Y, Shimomura A, Kobayashi T. Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. *Acta Otolaryngol.* 2003 Jan;123(1):46-50

17. Shiraishi T, Kubo T, Okumura S, Naramura H, Nishimura M, Okusa. Hearing recovery in sudden deafness patients using modified defibrinogenation therapy. *Acta Otolaryngol (suppl)* 1993; 501: 46-50
18. Ahn JH, Kim MR, Kim HC. Therapeutic effect of lipoprostaglandin E1 on sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2005 Jul-Aug;26(4):245-8
19. Booth JD. Sudden and fluctuant sensorineural hearing loss. In: Kerr A, ed Scott-Brown's otolaryngology. London: Butterworth-Heinemann, 1997; 1-82
20. Klemm E, Bepferling F, Burschka MA, Mösges R; Study Group. Hemodilution therapy with hydroxyethyl starch solution (130/0.4) in unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a dose-finding, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial with 210 patients. *Otol Neurotol*. 2007 Feb;28(2):157-70.

OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (HBOT)

E. Mevio, M. Mullace

Alcuni disturbi del microcircolo dell'orecchio interno possono provocare un'ischemia cocleare in seguito alla diminuzione della pressione parziale di ossigeno nella perilinfa come dimostrato da Nagahara in uno studio su 34 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa¹. La maggioranza dei casi di ipoacusia improvvisa è legata a patologie del microcircolo conseguenti a ischemia ad eziologia trombo-embolica, traumatica o infettiva. In conseguenza ad un blocco improvviso del microcircolo dell'orecchio interno la coclea mostra segni di sofferenza più precoci e di maggiore entità rispetto alle strutture vestibolari. In particolare le cellule ciliate interne ed esterne e la stria vascolare evidenziano i danni maggiori².

L'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) si propone di aumentare la pressione parziale di ossigeno nel sangue e, di conseguenza, anche nei fluidi dell'orecchio interno che nutrono le cellule delle strutture cocleo-vestibolari³. Si segnala inoltre come la HBOT consente di stimolare il metabolismo delle cellule dell'orecchio interno anche in condizioni di scarsa vascolarizzazione⁴. Nello stesso lavoro gli Autori evidenziano come qualora si inalasse aria ad 1 atmosfera assoluta (ATA) solo lo 0,32% dell'ossigeno totale si ritrova disciolto nel sangue. Se invece si inala una miscela satura del 100% di ossigeno prima ad 1 e poi a 2 atmosfere la percentuale di ossigeno disciolto sale rispettivamente al 2,09% e al 4,44%. Inoltre se l'inalazione della miscela satura avviene in ambiente iperbarico la pressione parziale di ossigeno nella perilinfa si incrementa significativamente e rimane a livelli elevati per almeno 60 minuti.

In contrapposizione a questi effetti positivi va detto che la HBOT può indurre effetti citotossici per la modificazione degli agenti antiossidanti normalmente presenti nei tessuti. Tuttavia è dimostrato come tali effetti collaterali siano minimizzati qualora la HBOT avvenga in ambiente compreso tra le 2 e le 3 atmosfere e per un tempo inferiore ai 60 minuti⁵.

In seguito a queste considerazioni la HBOT è stata proposta quale terapia in caso di ipoacusia improvvisa. Il razionale della terapia si basa sull'ipotesi che il deficit uditivo e l'eventuale acufene siano conseguenti ad una lesione ipossica delle strutture cocleari e che la somministrazione di ossigeno iperbarico possa indurre una regressione del danno⁶.

L'apparato fondamentale per praticare la terapia iperbarica è costituito da una camera di decompressione che è un apparato in grado di soppor-

tare una elevata pressione di aria al suo interno e che permette di ospitare persone che abbiano la necessità di essere sottoposte al trattamento iperbarico perchè affette da ipoacusia improvvisa come da altre diverse patologie per le quali tale terapia è stata inizialmente proposta (infezioni da germi anaerobi, avvelenamento da monossido di carbonio, patologie da decompressione in subacquei, etc). La camera di decompressione deve il suo nome al fatto che la sua invenzione è conseguente alla necessità di effettuare le soste di decompressione da parte dei palombari; in seguito ha assunto altri nomi a seconda dell'utilizzo: camera di ricompressione, camera per terapia iperbarica o camera iperbarica, quest'ultimo è il nome tecnico dell'apparato tuttora più utilizzato e viene così denominata ufficialmente.

La camera di decompressione venne inventata nel 1916 da Alberto Gianni, noto palombaro, dopo una grave embolia, e stanco di dover fare le lunghe soste di decompressione in acqua, alla quale erano costretti tutti i palombari all'epoca dopo avere superato determinati limiti di profondità e durata di immersione.

Il trattamento viene effettuato introducendo i pazienti in camera iperbarica, fornendoli di una mascherina a circuito chiuso che eroga ossigeno puro, e incrementando la pressione interna della camera così da provocare un aumento della pressione parziale di ossigeno nei tessuti. Il trattamento non è standardizzato, ma il protocollo di terapia può essere diversificato tra i vari centri. Il paziente viene sottoposto a una o due sedute giornaliere della durata di 60/120 minuti, con intervalli di alcuni minuti per evitare effetti collaterali, a pressioni variabili tra 1,5 e 3 ATA.

La HBOT può indurre la comparsa di effetti collaterali anche se generalmente si sono presentati in un numero limitato di casi e, in ogni caso, i pazienti hanno dimostrato una buona accettazione del ciclo terapeutico. Vengono segnalati alcuni effetti collaterali considerati minori: disturbi del visus caratterizzati solitamente da una riduzione della acuità visiva; l'insorgere di sinusopatie e disfunzioni tubariche correlate alle variazioni pressorie a carico delle vie aeree superiori in soggetti predisposti per la presenza di flogosi di tali mucose; disturbi neurologici di lieve entità. Tutte queste reazioni collaterali sono segnalate come rapidamente reversibili al termine della terapia e non richiedono interventi particolari. Effetti collaterali maggiori possono essere rappresentati da pneumotorace, reazione a farmaci somministrati in contemporanea alla HBOT, gravi ustioni o morte in seguito a incendio della camera iperbarica.

I primi studi sulla applicazione di tale terapia nel caso di ipoacusie improvvise risalgono agli anni settanta. Riguardano il trattamento al quale venivano sottoposti lavoratori che avevano riportato barotraumatismi con

conseguente ipoacusia e che avevano dimostrato un miglioramento della sintomatologia dopo il trattamento. Successivamente degli studi riportano un miglioramento anche in pazienti presentanti ipoacusia e acufeni^{7,8}. Tuttavia la valutazione di tale miglioramento si basa non su una analisi statistica approfondita ma su scale audiologiche soggettive visive. Non vi sono dati confortanti nel caso di acufeni presenti da lunga data⁹. Malgrado in questi trent'anni si possa ritrovare una cospicua letteratura in merito, l'assenza di una accurata metodica nella selezione della popolazione, nelle modalità di trattamento e nella elaborazione statistica dei risultati fa sì che venga a mancare una effettiva evidenza clinica della efficacia del trattamento.

Al momento attuale il miglior lavoro di review è quello presentato dalla Cochrane Library nel 2008¹⁰. È a questo lavoro che faremo riferimento nei passi successivi sia per l'analisi dei dati fino ad ora a disposizione, sia per valutare le implicazioni che ne derivano, in particolar modo per standardizzare le indicazioni e le metodiche del trattamento oltre che per valutarne le possibili reali aspettative.

Revisione della letteratura

Per la revisione della letteratura che riguarda il trattamento delle ipoacusie improvvise idiopatiche con l'ossigeno terapia iperbarica in senso lato ci siamo riferiti all'ultima metanalisi pubblicata dalla Cochrane nel 2008. Sostanzialmente in questo studio vengono considerati i lavori secondo particolari valutazioni relative alla presentazione della casistica del trattamento e della elaborazione dei dati così che sostanzialmente si possono suddividere i lavori più importanti in tre gruppi fondamentali: i trials con controllo randomizzato (RCT) che forniscono apparentemente i dati più significativi per completezza e accuratezza metodologica. Un gruppo di altri studi con una metodologia meno raffinata (altri studi non RCT) e un gruppo relativo a lavori dedicati solo all'ipoacusia improvvisa da trauma acustico trattata con ossigenoterapia iperbarica. Presentiamo negli schemi sottostanti una sintesi della casistica, del trattamento eseguito e dei risultati ottenuti.

A. Gli RCT (Randomized Controlled Trials) e le Metanalisi

L'analisi di questo primo gruppo di 6 lavori consente di affermare come vi sia un'evidenza scientifica che l'ossigenoterapia iperbarica migliora significativamente l'udito in pazienti con ipoacusia improvvisa idiopatica

anche se il significato clinico del livello di miglioramento non è chiaro. Al contrario non c'è *evidenza* dell'efficacia del trattamento nelle forme croniche di perdita dell'udito e nel tinnito.

1. Cavallazzi G., Pignataro L., Capaccio P., 1996 (11): Studio RCT (HBOT + Mix Farmacologico vs Mix farmacologico = 34/30 pz.); risultati: recupero >50% = 53/43%; recupero >25% = 74/57%. Non è noto il tempo trascorso dall'insorgenza dell'ipoacusia. Non risulta chiaro il metodo di randomizzazione.
2. Fattori B., Berrettini S., Casani A., 2001 (4): Studio RCT (HBOT+ Buflomedil cloridrato vs Buflomedil cloridrato = 30/20 pz. Risultati: Recupero >50% = 57/25%; recupero 25-50% = 26,7/30%; recupero >25% = 16,7/45%). Tempo di insorgenza dell'ipoacusia <48 ore. Non risulta chiaro il metodo di randomizzazione.
3. Hoffmann G., Bohmer D., Desloovere C., 1995⁸: Studio RCT (HBOT+terapia standard vs terapia standard = 10/10 pz. In questo studio l'HBOT veniva somministrata come trattamento di seconda scelta (dopo 15 gg di terapia medica) in pazienti con ipoacusia iniziata entro 14 gg. Risultati: I pazienti trattati con HBOT recuperavano a 3 mesi il 30% della soglia uditiva rispetto a nessun recupero dei controlli.
4. Hoffmann G., Bohmer D., Desloovere C., 1995⁹: Studio RCT (HBOT+ terapia standard vs terapia standard = 10/10 pz.). In questo studio l'HBOT veniva somministrata in pazienti con ipoacusia iniziata oltre 6 mesi prima. Risultati: I pazienti trattati con HBOT recuperavano/miglioravano il 33% della soglia uditiva rispetto al 50% dei controlli.
5. Schwab B., Flunkert C., Heermann R., Lenarz T., 1998⁷: Studio RCT (HBOT+pentossifillina/ pentossifillina = 37/38 pz). Risultati: recupero soglia uditiva pz. HBOT/no HBOT= 15,6/10,7% (Differenza n.s.).
6. Topuz E., Yigit O., Cinar U., Seven H., 2004: Studio RCT (HBOT+prednisone + rheomacrodex + diazepam vs prednisone + rheomacrodex + diazepam = 25/25 pz.). Risultati: Recupero soglia uditiva pz. HBOT/no HBOT = 33,3dB/17,4dB. T di insorgenza dell'ipoacusia < 15 gg.

B. Altri Studi Non RCT (Prospettici, Retrospektivi e Review)

1. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N., 2002¹³. Studio Retrospektivo Controllato.
Gli Autori dimostrano che nel gruppo HBOT il miglior guadagno uditivo rispetto al controllo (HBOT /nonHBOT=37,9/20 dB) sia legato all'età del paziente (>50 aa. = 23,3 dB, <50 aa. = 51,4 dB).
2. Horn CE, Himel HN, Selesnick SH, 2005¹⁴. Studio Prospettico non controllato.
In questo studio l'HBOT veniva somministrata come trattamento di 2^a scelta(dopo 15 gg di terapia medica: antivirali e/o steroidi sistemici). Risultati: 3/9 pazienti presentano un miglioramento drammatico.
3. Desloovere C, Knecht R, Germonpré P., 2006¹⁵. Studio Retrospektivo Controllato.
In questo studio l'HBOT veniva somministrata come trattamento di 2^a scelta. Struttura dello studio: 3 gruppi (HBOT 2,5 ATA vs HBOT 1,5 ATA vs Controllo). Risultati: Guadagno sulla soglia uditiva rispettivamente di $19,7 \pm 23/3,1 \pm 9/2,6 \pm 15$. I risultati sono migliori minore è l'intervallo tra inizio terapia e insorgenza dell'evento.
4. Inci E, Erişir F, Ada M, Oztürk O, Güçlü E, Oktem F, Toprak M., 2002¹⁶. Studio Prospettico non controllato. In questo studio l'HBOT veniva somministrata come trattamento di seconda scelta. Risultati: di 51 Pazienti (guarigione 3,9%, miglioramento moderato 3,9%, miglioramento lieve 25%, invariato 54,9%).
5. Narozny W, Sićko Z, Przewoźny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J., 2004¹⁷. Studio Retrospektivo Controllato con HBOT come trattamento primario della sordità improvvisa. Risultati: gli Autori dimostrano un migliore guadagno uditivo nei pz trattati con HBOT rispetto ai controlli ($p < 0.05$). Inoltre i migliori risultati si ottengono se l'HBOT viene iniziata il più precocemente possibile.
6. Racic G., Maslovara S., Roje Z., Dogas Z., Tafra R., 2003¹⁸. Studio Retrospektivo Controllato con HBOT come trattamento primario della sordità improvvisa. Struttura dello studio: sono trattati 115 pz di cui 51 con HBOT e 64 (gruppo controllo) no HBOT. I risultati mostrano un significativo miglioramento della funzionalità uditiva ($p < 0.001$) pari a $46,35 \pm 18,58$ vs $21,48 \pm 13,5$ nei controlli.

7. Satar B., Hidir Y., Yetiser S., 2006¹⁹. Studio Prospettico Controllato. Risultati: pazienti migliorati HBOT/non HBOT = 60/76,4%. Non viene specificato nello studio il tempo di insorgenza dell'ipoacusia nei 2 gruppi, l'inizio della terapia rispetto all'evento e lo schema terapeutico attuato.
8. Lamm K., Lamm H., Arnold W., 1998¹. Review. In questo studio l'HBOT veniva somministrata come trattamento di 2° scelta. Sono considerati 50 studi per un totale di 4109 pazienti. Dei pazienti trattati entro le prime 6 settimane dalla comparsa dell'evento, almeno l'87% mostra un miglioramento della funzione uditiva; dei pazienti trattati tardivamente ma comunque entro 3 mesi dalla comparsa dell'evento, almeno il 38% mostra un miglioramento della funzione uditiva. Si conclude che l'HBOT deve effettuarsi entro 3 mesi dall'insorgenza dei sintomi. Lo studio è escluso dalla revisione Cochrane in quanto la review non apporta nuovi dati.
9. Barthelemy A. et al., 2002²⁰. Studio prospettico non controllato su 229 pz trattati simultaneamente con HBOT, cortisonici e vasodilatatori. Risultati: gli Autori sostengono che il miglior risultato di guadagno uditivo sia correlato alla terapia HBOT iniziata entro 7 gg ($p=0.01$) dall'insorgenza dei sintomi.
10. Fujimura T et al., 2007²¹. Studio Retrospektivo Controllato. Inizio terapia < 30 gg dall'inizio dell'ipoacusia. Risultati: il recupero è maggiore nel gruppo trattato anche con HBOT rispetto al gruppo trattato con soli steroidi (59,7% vs 39,7% $p<0.05$). Il miglioramento è statisticamente maggiore per i pazienti con perdita uditiva ≥ 80 dB (OTI/No OTI = $51,1 \pm 7\%$ vs $27,1 \pm 7,8\%$ $p<0,05\%$).

C. RCT sull'ipoacusia da trauma acustico trattata con HBOT (solo su modelli animale)

L'eziologia traumatica è solo una fra le possibili cause dell'ipoacusia improvvisa soprattutto in ambito lavorativo. Gli studi sperimentali sono stati tutti condotti sull'animale provocando un danno cocleare da trauma acustico a seguito della rottura delle membrane cellulari e diminuzione del flusso ematico cocleare. In entrambi gli studi di Pilgramm vi è recupero della funzione uditiva maggiore nei soggetti trattati con HOT.

1. Pilgramm M et Al, 1985 (22). RCT. Trauma acustico <48 ore, senza recupero di almeno 20 dB entro le precedenti 24 ore. Metodologia: HBOT+terapia medica vs terapia medica=61/59 pz.. Risultati: a 7gg = 75,8/52,7%; a 42 gg. 87,7/76,2%.
2. Pilgramm M, 1991²³. RCT. Trauma acustico <48 ore, senza recupero di almeno 20 dB entro le precedenti 24 ore. Metodologia: HBOT+terapia medica vs terapia medica. Risultati: HBOT>noHBOT. Non è specificato il numero di pazienti e la % di miglioramento.

Effetti collaterali: generalmente i pazienti hanno dimostrato una buona accettazione del ciclo terapeutico. Negli studi considerati si segnalano alcuni effetti collaterali considerati minori: riduzione della acuità visiva; 3 casi di effetti collaterali maggiori: un pneumotorace, una reazione a farmaci somministrati in contemporanea alla HBOT e una morte per ustioni in seguito a incendio della camera iperbarica.

Casistica personale

Dal 2004 ad oggi abbiamo inviato a trattamento con HBOT 21 pazienti, di cui 14 femmine e 7 maschi, di età compresa tra i 41 e i 68 anni. 15 pazienti presentavano ipoacusia improvvisa e 6 ipoacusia improvvisa associata ad acufeni. Tutti questi pazienti erano stati ricoverati al momento della diagnosi e trattati per 7 giorni con Pentossifillina (400mg/die e.v. in 500 di fisiologica + 1 cpr 400mg la sera) e Prednisone 25mg (2 cpr, al mattino, per 3 giorni e in dosi decrescenti fino alla decima giornata). Non avendo ottenuto risposta con tale trattamento farmacologico venivano inviati a un centro di terapia iperbarica. Il protocollo di HBOT prevede un ciclo iniziale di 8 sedute della durata di 85' (2 fasi, intervallate, ciascuna con erogazione di ossigeno puro della durata di 36') a 2,5 ATA. Dopo il primo ciclo si procedeva a rivalutazione audiometrica e, ove vi fossero i margini di ulteriori effetti positivi si proseguiva la terapia per altre 8 sedute.

Abbiamo avuto una risposta positiva in 10 soggetti con miglioramento del PTA dal 20 al 40% (minimo recupero totale 10 dB). L'acufene è scomparso in 2 dei 6 soggetti considerati e gli stessi due soggetti hanno presentato contestuale miglioramento uditivo. Non abbiamo da segnalare alcun effetto collaterale. Un soggetto ha rinunciato al prosieguo della terapia per ragioni psicologiche (claustrofobia).

Conclusioni

L'ipoacusia improvvisa è una sordità parziale o totale, ad eziologia ignota, nella maggioranza dei casi attribuita a ischemia a eziologia tromboembolica, traumatica o infettiva, che interessa le strutture dell'orecchio interno sviluppandosi in un tempo limitato da poche ore a 2-3 giorni. Il danno ipossico conseguente alla ischemia interessa in modo particolare le strutture cocleari, con danni alle cellule ciliate e alla stria vascolare, mentre di minore interesse risultano i danni al labirinto vestibolare. La particolare distribuzione delle lesioni giustifica in parte la clinica che è generalmente caratterizzata da sofferenza cocleare con ipoacusia e acufeni e più raramente da sintomatologia vertiginosa. Per tali ragioni è logico pensare che una diagnosi precoce possa portare ad un intervento immediato e così a limitare i danni o a riabilitare le strutture inizialmente sofferenti.

La maggior parte degli Autori sembra concordare sull'efficacia della terapia iperbarica nella ipoacusia improvvisa proprio perché tale trattamento mira a risolvere alla radice il problema rimediando alle condizioni di ipossia delle strutture cocleari e favorendone il ripristino funzionale. Rimane da considerare ed approfondire con ulteriori ricerche quale sia eventualmente il vantaggio di associare tale trattamento con l'uso di altri presidi terapeutici ed in particolare con l'impiego di steroidi in concomitanza. Alla ricostruzione delle normali condizioni di ossigenazione si associa infatti, in tal caso, anche un'efficace antagonizzazione del processo flogistico conseguente al danno iniziale. Sono molteplici le segnalazioni della superiorità dei trials di trattamento comprendenti ossigenoterapia e steroidi rispetto a quelli basati solo sull'uso dei cortisonici.

Malgrado l'importanza della letteratura in campo non è ancora chiaro quale sia effettivamente il momento opportuno per iniziare il trattamento o, ancor meglio, con quale trattamento dare inizio alla terapia (steroidi, steroidi-ossigenoterapia, ossigenoterapia sola) e quale sia il limite oltre il quale si debba ritenere inutile un tentativo terapeutico in caso di mancata risposta e neppure per quanto tempo si debba protrarre la terapia nei soggetti che non presentino un sostanziale recupero tempestivo. Molti autori sostengono che nella grande maggioranza dei casi il miglioramento inizia entro la prima settimana di terapia (83%) e comunque non oltre le due settimane dall'esordio dell'evento, indipendentemente dalla durata del trattamento. Tale periodo di tempo sembra perciò rappresentare un termine critico nell'evoluzione della malattia e quindi un ragionevole riferimento su cui basare il planning terapeutico. La problematica viene ulteriormente complicata in modo non trascurabile dalle remissioni spontanee pari, a seconda delle casistiche, al 25-68% dei casi e

ciò significa che nel numero totale dei pazienti migliorati dopo la terapia medica, andrebbe considerata una percentuale considerevole di remissioni spontanee^{24,25,26}.

L'abitudine a determinati schemi terapeutici, alcune diffidenze legate a possibili gravi complicanze occorse in passato, associata ai tempi ragionevoli (2 settimane dall'evento) necessari per aspettare un eventuale successo della terapia medica, inducono molti a ritardare l'uso della terapia iperbarica. Questa è la ragione per cui molti dei lavori presenti in letteratura si riferiscono al trattamento con HBOT "ritardato" di pazienti "non responders" alla terapia medica come indicato anche nella review della Cochrane. Anche la nostra casistica si basa su di una popolazione inviata al centro di terapia iperbarica solo dopo un trattamento medico di 10 giorni senza dei risultati soddisfacenti. Tuttavia Uzun²⁷ sottolinea come, se si considera l'ipoacusia improvvisa come danno ipossico cocleare, logica vorrebbe che la terapia iperbarica fosse iniziata appena possibile.

La problematica non risulta di facile soluzione anche perché richiederebbe una considerazione basata su studi accurati nella pianificazione e nella casistica che attualmente non sono a disposizione. Per ora dobbiamo limitarci a prendere atto dell'esistente e a considerare, per il nostro atteggiamento terapeutico alcune linee guida proposte dalla Società di Medicina Subacquea e Iperbarica che riportiamo a seguire²⁸.

- A. L'Ossigenoterapia iperbarica deve essere attuata il più precocemente possibile dall'insorgenza del sintomo e comunque in un tempo non superiore a 30 gg. I lavori della letteratura dimostrano che un recupero della funzionalità uditiva sia possibile fino a 3 mesi dall'evento; la maggior parte dei lavori sono condotti applicando l'HBOT come terapia secondaria al fallimento della terapia medica. Va tuttavia considerato che, sebbene l'associazione terapia medica-HBOT porti a risultati più positivi rispetto alla sola terapia medica, il recupero della funzione uditiva spesso non risulta funzionalmente utile. Questo probabilmente perché il risultato ottimale è possibile qualora la terapia sia applicata precocemente in un tempo "critico" entro cui sussista ancora l'integrità anatomica delle cellule cocleari, cioè prima della loro morte ipossica.

- B. Perciò si suggerisce che la HBOT, qualora utilizzata come terapia secondaria, debba essere avviata entro 7 gg dall'inizio della terapia medica, quando questa non mostri segni clinici di efficacia sotto forma di guadagno uditivo. È riportato infatti da Yamamoto M et al. (29) che, dopo l'inizio della terapia medica, sono sufficienti 7 gg di

attesa per valutare l'evoluzione della malattia, senza compromettere il possibile recupero della stessa.

- C. L'Ossigenoterapia iperbarica deve essere attuata in presenza di perdite uditive gravi. Il miglioramento è statisticamente maggiore per i pazienti con perdita uditiva grave, anche =80 dB²¹.
- D. La HBOT ha maggiori possibilità di successo nei pazienti di età <50 aa. Nel lavoro di Aslan, nei pz. >50 aa. si segnala, infatti, un recupero medio di 23,3 dB per pz.; in pazienti <50 aa. si ottiene invece un recupero medio di 51,4 dB.
- E. Per quanto sia possibile un recupero spontaneo, non si può escludere che il trattamento precoce con HBOT dia luogo a risultati complessivamente migliori rispetto a quelli spontanei (è riportato infatti che gran parte dei pazienti non responders alla terapia medica abbiano dei recuperi anche dopo 30 gg dall'inizio della malattia), né che i recuperi ottenibili con la terapia medica standard associata ad HOT siano di misura maggiore con possibile restitutio ad integrum, anche in casi di perdite uditive gravi.

Bibliografia

1. Nagahara K, Fisch U, Yagi N. *Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss*. Acta Otolaryngol. 1983;96:57-68.
2. Kimura RS. Animal model of inner ear vascular disturbances. Am J Otolaryngol. 1986;7: 130-139.
3. Lamm K, Lamm C, Arnold W. *Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear*. Adv Otorhinolaryngol. 1998;54:59-85.
4. Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. *Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study*. Ear Nose Throat J. 2001;80:655-60.
5. Takahashi H, Kobayashi S. *New indications for hyperbaric oxygen therapy and its complication*. Adv Otorhinolaryngol. 1998;54:1-13.
6. Lamm K., Lamm H., Arnold W. *Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey*. Adv Otorhinolaryngol 1998;54:86-99.
7. Schawb B, Flunkert C, Heermann R, Lenarz T. *HBO in the therapy of cochlear dysfunction – first result of a randomized study*. EUBS Diving and Hyperbaric Medicine. Collected Manuscripts of XXIV Annual Scientific Meeting of the European Underwater and Baromedical Society. Stockholm: EUBS, 1998: 40-42.
8. Hoffmann G, Bohmer D, Deslovere C. *Hyperbaric oxygenation as a treatment for sudden deafness and acute tinnitus*. Proceedings of the Eleventh International Congress on Hyperbaric Medicine. Flagstaff, Az: Best Publishing, 1995: 146-151.
9. Hoffmann G, Bohmer D, Deslovere C. *Hyperbaric oxygenation as a treatment of chronic forms of inner ear hearing loss and tinnitus*. Proceedings of the Eleventh International Congress on Hyperbaric Medicine. Flagstaff, Az: Best Publishing, 1995: 141-145.
10. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. *Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus*. Cochrane Database Syst Rev. 2008:24.
11. Cavallazzi G, Pignataro L, Capaccio P. *Italian experience in Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine. Bologna: Grafica Vittoria, 1996: 647-649.
12. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H. *Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss?* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261:393-6.
13. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. *Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness?* Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;126:121-6
14. Horn CE, Himel HN, Selesnick SH. *Hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss: a prospective trial of patients failing steroid and antiviral treatment*. Otol Neurotol. 2005;26:882-9.

15. Desloovere C, Knecht R, Germonpré P. *Hyperbaric oxygen therapy after failure of conventional therapy for sudden deafness*. B-ENT. 2006;2(2):69-73.
16. Inci E, Erişir F, Ada M, Oztürk O, Güçlü E, Oktem F, Toprak M. *Hyperbaric oxygen treatment in sudden hearing loss after unsuccessful medical treatment*. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2002;9:337-41.
17. Narozny W, Sićko Z, Przewoźny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. *Sudden sensorineural hearing loss: a treatment protocol including glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy*. Otolaryngol Pol. 2004;58:821-30.
18. Racic G., Maslovara S., Roje Z., Dogas Z., Tafra R. *Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Sudden Hearing Loss* ORL 2003; 65:317-320.
19. Satar B., Hidir Y., Yetiser S. *Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden hearing loss* J. Laryngol. Otol. 2006;120:665-669
20. Barthelemy A, Bergmann E, Sainty JM. *Oxygenotherapie hyperbare et surdités brutales de perception*. Bull Medsubhyp Suppl. 2002 ; 12 :153-157.
21. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. *Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Aug;264(8):861-6.
22. Pilgramm M, Schumann K. *Hyperbaric oxygen therapy for acute acoustic trauma*. Arch Otorhinolaryngol. 1985;241(3):247-57
23. Pilgramm M *Clinical and animal experiment studies to optimise the therapy for acute acoustic trauma*. Scand Audiol Suppl. 1991;34:103-22.
24. Bennett M, Kertesz T, Yeung P. *Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus: a systematic review of randomized controlled trials*. J Laryngol Otol. 2005;119:791-8.
25. Jadczyk M, Rapiejko P, Kantor I, Szczygielski K, Usowski J, Piechocki J, Jurkiewicz D. *Evaluation of hyperbaric oxygen and pharmacological therapy in sudden hearing loss*. Otolaryngol Pol. 2007;61:887-91.
26. Suzuki H, Fujimura T, Ikeda K, Shiomori T, Udaka T, Ohbuchi T, Nagatani G. *Prostaglandin E1 in combination with hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Acta Otolaryngol. 2008 ;128:61-5.
27. Uzun G, Yildiz S. *Therapeutic window for the use of hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Auris Nasus Larynx. 2008;35:318.
28. Nasole E, Cucci L. *L'ossigenoterapia iperbarica nell'ipoacusia improvvisa: le evidenze della letteratura*. Medicina subacquea e iperbarica. 2008;2:19-23.
29. Yamamoto M, Kanzaki J, Ogawa K, Ogawa S, Tsuchihashi N. *Evaluation of hearing recovery in patients with sudden deafness*. Acta Otolaryngol Suppl. 1994;514:37-40.

LA TERAPIA CON ANTIVIRALI

F. Banci

Introduzione

I meccanismi proposti per spiegare come una infezione virale possa portare ad una ipoacusia improvvisa sono due.^{1,2}

Il primo prevede l'invasione dei fluidi cocleari e/ o dei tessuti molli della coclea (cocleite) o l'invasione del nervo cocleare (neurite) da parte del virus. Si presume che il virus raggiunga l'orecchio interno per via ematica sebbene siano possibili anche altre strade come il liquor o l'orecchio medio.

Il secondo meccanismo è la riattivazione di un virus latente nei tessuti dell'orecchio interno. È stato ipotizzato che virus neurotropi possano infettare i neuroni cocleari, vi rimangano dormienti e possano riattivarsi determinando una neurite od una cocleite che porta all' ipoacusia improvvisa.

C'è anche un terzo processo per il quale un virus può indirettamente causare una ipoacusia improvvisa: una infezione virale sistemica o distante stimola una reazione anticorpale che provoca una cross-reazione con un antigene dell'orecchio interno (ipotesi della reazione immuno-mediata) o stimola un ligando circolante che causa l'attivazione patologica di processi di stress cellulare all'interno della coclea (ipotesi della reazione da stress). In questo terzo scenario non vi è una azione di attacco diretta del virus sull'orecchio interno.

L'ipotesi virale proposta dalla maggior parte degli Autori implica i primi due meccanismi.

I classici concetti di nesso di causalità nelle malattie infettive elaborati da Henle e Koch nel 1800 per batteri e parassiti sono stati successivamente modificati ed adattati per le infezioni virali^{3,4}.

Questi postulati stabiliscono che:

1. uno specifico virus deve essere regolarmente presente nella malattia;
2. il virus deve trovarsi nell'individuo affetto come causa della malattia e non come reperto occasionale;
3. si deve poter dimostrare che l'infezione è trasmissibile inoculando del materiale da un paziente malato ad un ospite sperimentale idoneo.

In accordo con questi criteri la prova immunologica della infezione richiede che:

1. un anticorpo virale specifico sia assente prima della malattia;
2. l'anticorpo appaia durante la malattia accompagnato dalla presenza del virus nei tessuti bersaglio;
3. l'assenza dell'anticorpo indica la suscettibilità alla malattia;
4. la presenza dell'anticorpo determina l'immunità dalla malattia;
5. la produzione di anticorpo da un processo di immunizzazione previene la malattia.

Ci sono delle eccezioni a questi postulati. Ad esempio la presenza di anticorpi non indica immunità dalla malattia in alcune infezioni virali come quella da HIV o da HCV così come in altre infezioni la sieroconversione può essere causata da riattivazione di virus latenti precedentemente acquisiti.

Studi epidemiologici e sierologici

Il paramixovirus è ritenuto uno dei virus responsabili della ipoacusia improvvisa e studi basati su dati clinici e sierologici hanno dimostrato una successiva sieroconversione e comparsa di anticorpi IgM in casi di sordità improvvisa^{5, 7}. Anche morbillo e rosolia sono stati temporalmente e sierologicamente associati a casi di ipoacusia improvvisa^{6, 8}. Con l'avvento delle vaccinazioni su vasta scala si è osservata una drastica diminuzione di casi di malattia ma l'incidenza dei casi di ipoacusia improvvisa è rimasta sostanzialmente invariata⁹.

Membri della famiglia degli Herpes virus sono ritenuti potenziali responsabili di ipoacusia improvvisa. Molti soggetti adulti sono sieropositivi per parecchi di questi virus avendo contratto l'infezione nell'infanzia; per esempio il 90% circa dei soggetti è positivo per HSV-1, il 90% per VZV, il 70% per CMV, il 90% per EBV^{9, 10, 11, 12}. Tuttavia essi non sono più suscettibili di nuove infezioni acute da parte di questi virus e l'ipotesi che una ipoacusia improvvisa possa essere causata da uno di essi può essere spiegata dalla riattivazione di un virus latente. Sfortunatamente non vi sono buoni tests sierologici per diagnosticare la riattivazione virale.

Altri tipi di virus come i virus respiratori, gli adenovirus e gli arenavirus sono stati implicati nelle ipoacusie improvvise sulla base di dati clinici e sierologici. D'altra parte alcuni studi hanno riportato scarsi incrementi anticorpali contro i diversi virus testati. In pazienti con ipoacusia improvvisa Pitkaranta e Julkunen⁹ non hanno potuto individuare produzione di interferone o espressione di geni indotti dall'interferone nei campioni ematici, elementi che sono ritenuti utili markers diagnostici

per infezioni virali sistemiche. Il loro studio sostiene l'ipotesi che la sordità improvvisa non è comunemente associata ad infezioni virali sistemiche.

Farmaci antivirali e loro meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione dei farmaci antivirali variano molto. Talvolta, per inibire la replicazione virale, il farmaco deve essere attivato da enzimi cellulari; i farmaci più selettivi sono attivati da enzimi codificati dal virus nella cellula infettata.

I farmaci antivirali possono essere divisi in:

- A. analoghi dei nucleosidi
- B. analoghi dei nucleotidi
- C. inibitori della trascrittasi inversa
- D. inibitori della proteasi

Gli antivirali più comunemente usati nella terapia della ipoacusia improvvisa sono l'acyclovir ed il valacyclovir. Si tratta di analoghi nucleosidici che inibiscono la replicazione degli acidi nucleici bloccando l'attività del metabolismo delle purine, delle pirimidine o delle polimerasi. Gli analoghi dei nucleosidi possono inibire enzimi cellulari e virali.

L'**acyclovir** è un analogo della guanosina o desossiguanosina che inibisce fortemente diversi herpesvirus mentre ha un effetto minimo su altri virus a DNA e sulle cellule ospiti. In clinica è usato per trattare le infezioni da herpes simplex di tipo 1 e 2 e da herpes zoster. Il farmaco viene fosforilato dalla timidina chinasi codificata dal virus e causa una inibizione della DNA polimerasi virale molto maggiore rispetto a quella degli enzimi corrispondenti della cellula ospite. Dopo essere stato inserito nel filamento di DNA neosintetizzato blocca la sintesi di DNA. Gli herpesvirus che codificano la loro timidina chinasi (herpes simplex e varicella zoster) sono molto più sensibili di quelli che non la codificano (CMV e virus di Epstein-Barr). I mutanti di herpes virus che non codificano la timidina chinasi non fosforilano il farmaco e sono resistenti ad esso.

Il **valacyclovir** è un profarmaco dell'acyclovir che ha maggiore disponibilità orale; produce livelli plasmatici 3-5 volte superiori a quelli ottenuti dalla terapia con acyclovir somministrato per os e simili a quelli dell'acyclovir somministrato per via endovenosa. Dopo essere stato assorbito viene rapidamente convertito in acyclovir e quindi ha lo stesso meccanismo d'azione. È efficace nel trattamento dell'herpes zoster.

Studi clinici sull'impiego di antivirali nell'ipoacusia improvvisa

Sono riportati in letteratura quattro studi clinici randomizzati , di cui tre condotti in doppio cieco con controllo placebo, nei quali sono stati impiegati antivirali in associazione a corticosteroidi per la terapia della ipoacusia improvvisa^{13, 14, 15, 16, 17, 18}.

Nel 1998 Stokroos e coll.¹⁵ hanno pubblicato uno studio prospettico randomizzato multicentrico condotto in doppio cieco su 43 pazienti con ipoacusia improvvisa. Ventidue di essi sono stati trattati con prednisolone e.v. alla dose di 1 mg/Kg il primo giorno quindi con dose decrescente nei successivi 6 giorni associando acyclovir e.v 10 mg/Kg in tre somministrazioni giornaliere per 7 giorni. Il secondo gruppo è stato trattato con prednisolone e placebo. I controlli clinici ed audiometrici sono stati eseguiti al ricovero, dopo una settimana e dopo 3,6 e 12 mesi. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative fra i due gruppi trattati pertanto gli Autori concludono che non è stato ottenuto alcun beneficio dall'associazione di acyclovir alla terapia corticosteroidica nel trattamento della ipoacusia improvvisa.

Nel 2002 Tucci e coll.¹⁶ hanno pubblicato uno studio prospettico randomizzato multicentrico condotto in doppio cieco su 68 pazienti. Trentanove di essi sono stati trattati con valaciclovir alla dose di un grammo 3 volte al giorno per 10 giorni associando prednisone 80 mg e.v. per i primi 4 giorni quindi con dosaggio decrescente per i successivi 8 giorni. Un secondo gruppo di 28 pazienti è stato trattato con prednisone e placebo. I risultati dello studio non hanno evidenziato alcun beneficio dall'impiego del valaciclovir in associazione al prednisone.

Nel 2003 Westerlaken e coll.¹⁸ hanno presentato i risultati di uno studio prospettico randomizzato condotto in doppio cieco su un gruppo di 70 pazienti reclutati fra il 1994 ed il 1999; 37 sono stati trattati con acyclovir alla dose di 10 mg/Kg e.v. 3 volte al giorno per 7 giorni associando prednisolone 1 mg/Kg 3 volte al giorno per 7 giorni mentre il gruppo di controllo ha assunto prednisolone e placebo. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nei risultati conseguiti dai due gruppi trattati.

Nel 2003 Uri e coll.¹⁷ hanno pubblicato uno studio prospettico randomizzato condotto su sessanta pazienti reclutati fra il 1991 ed il 1999 affetti da ipoacusia improvvisa. Ventinove pazienti sono stati trattati con idrocortisone (100 mg tid per 7 giorni) ed acyclovir (15 mg/Kg/die per 7 giorni); 31 pazienti sono stati trattati solo con idrocortisone. Gli Autori concludono che probabilmente non vi è alcun beneficio dall'aggiunta di acyclovir alla terapia corticosteroidica.

AUTORE	N. PAZIENTI	TRATTAMENTO
Stokroos et al. 1998	43	Prednisolone (1 mg/Kg il 1° giorno quindi a scalare per 7 giorni) + Acyclovir (10 mg/Kg x 3) Vs Prednisolone + placebo
Tucci et. al. 2002	68	Prednisone (80 mg per 4 giorni quindi a scalare per 8 giorni) + Valacyclovir (1 gr x 3 per 10 giorni) Vs Prednisone + placebo
Uri et al. 2003	60	Idrocortisone (100 mg tid per 7 giorni) + Acyclovir (15 mg/Kg al giorno per 7 giorni) Vs Idrocortisone
Westerlaken et al. 2003	70	Prednisolone (1 mg/kg x 3 per 7 giorni) + Acyclovir (10 mg/Kg x 3 per 7 giorni) Vs Prednisolone + placebo

Conclusioni

L'ipotesi formulata da più Autori secondo la quale l'ipoacusia improvvisa può essere determinata da una infezione virale è plausibile ma non sufficientemente supportata dall'evidenza. È comunque chiaro che una infezione virale può essere chiamata in causa solo per una piccola parte di tutti i casi di ipoacusia improvvisa, infatti l'evidenza che supporta l'ipotesi virale è per lo più indiretta e circostanziale. D'altra parte gli elementi di evidenza contrari all'ipotesi virale non sono conclusivi.

L'unico dato ad oggi certo è che tutti gli studi riportati in letteratura che hanno impiegato antivirali per la terapia della ipoacusia improvvisa non hanno evidenziato vantaggi statisticamente significativi rispetto al trattamento con corticosteroidi che rimane a tutt'oggi quello più comunemente utilizzato.

Bibliografia

1. Wilson W.R.: The relationship of the herpes-virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986;96: 870-877
2. Merchant Saumil N., Durand Marlene L., Adams Joe C. Sudden Deafness: Is It Viral ?. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2008; 70 (1): 52-62.
3. Rivers T.M.: Viruses and Koch's postulates. *J. Bacteriol.* 1937; 33:1
4. Evans A.S.: Causation and diseases: the Henle-Koch postulates revisited. *Yale J. Biol. Med.* 1976; 49:175-195
5. Vuori M., Lahikainen E.A., Peltonen T.: Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol.* 1962;55:231-236
6. Veltri R.W., Wilson W.r. et al.: The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses ? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981;89:137-141
7. Okamoto M., Shitara T. et al.: Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1994;514:45-48
8. Kobayashi H., Suzuki A., Nomura Y.: Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1994;514:49-51
9. Pitkararanta A., Vasama J.P., Julkunen I.: Sudden deafness and viral infections. *Otorhinolaryngol. Nova.* 1999;9:190-197
10. Koide J., Yanagita N. et al.: Serological and clinical study of herpes simplex virus infection in patients with sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:21-26
11. Takasaki T., Higashikawa M. et al.: Serum antibodies to human herpesvirus 7, human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in patients with idiopathic facial nerve palsy or sudden deafness. *J. Laryngol. Otol.* 1998;112:617-621
12. Straus S.E.. Introduction to Herpesviridae. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 6. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp. 1756-1761
13. Conlin Anne Elizabeth, Parnes Lorne S. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. I. A Systematic review. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* Vol 133 June 2007 573-581
14. Conlin Anne Elizabeth, Parnes Lorne S. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. II. A Meta-analysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* Vol. 133, June 2007 582-586
15. Stokroos R. J., Albers F. W., Tenvergert E. M. Antiviral Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1998; 118: 488-495
16. Tucci Debara L., Farmer Joseph C. et al. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss with Systemic Steroids and Valacyclovir. *Otology & Neurotology* 23: 301-308 2002

17. Uri Nechama, Doweck Ilana et al. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* April 2003 Vol 128 Number 4 544-549
18. Westerlaken Boris Olivier, Stokroos Robert Jan et al. Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss with Antiviral Therapy: a Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112: 2003 993-1000

LA TERAPIA CON ANTIOSSIDANTI

P. Calabrò

Introduzione

Gli antiossidanti sono sostanze chimiche o agenti fisici che rallentano o prevengono l'ossidazione di altre sostanze. Le reazioni di ossidazione possono produrre radicali liberi i quali determinano l'inizio di una reazione a catena che danneggia le cellule agendo in particolare a livello del DNA, delle proteine e dei lipidi. Gli antiossidanti intervengono su queste reazioni a catena reagendo con i radicali intermedi ed inibendo le altre reazioni di ossidazione facendo ossidare se stessi.

L'ossigeno, pur essendo una molecola indispensabile per la vita, possiede capacità reattive molto spiccate che possono danneggiare gli organismi viventi producendo ossidanti come il perossido di idrogeno o l'acido ipocloroso e radicali liberi come il radicale ossidrilico e l'anione superossido.

Gli organismi tuttavia contengono una rete di metaboliti ed enzimi che agiscono in sinergia cercando di prevenire il danno ossidativo a livello cellulare. In generale, i sistemi antiossidanti o prevengono la formazione di queste specie ossidanti o le rimuovono prima che possano danneggiare i componenti vitali delle cellule.

Gli antiossidanti sono classificati in due grandi divisioni, a seconda che siano solubili in acqua (idrofili) o nei lipidi (idrofobi). In generale, gli antiossidanti idrosolubili reagiscono con gli ossidanti nel citoplasma cellulare e nel plasma, mentre quelli liposolubili proteggono le membrane cellulari dalla perossidazione lipidica. Questi composti possono essere sintetizzati dal corpo umano o ottenuti dalla dieta^{1, 2, 3, 4, 5}. Gli antiossidanti metaboliti sono il glutatione, la vitamina E, la vitamina C, la melatonina; gli antiossidanti enzimatici sono l'enzima superossido dismutasi, l'enzima catalasi, le perossiredossine; i sistemi tireodossina e glutatione.

Numerosi studi hanno evidenziato l'insorgenza di radicali di anioni superossido nell'orecchio interno di animali da esperimento dopo esposizione a rumori intensi, dopo somministrazione di farmaci ototossici o in seguito a patologie infiammatorie⁶; la presenza di questo radicale libero potrebbe creare un danno a carico del distretto cellulare di questa regione. Pertanto, alcuni autori ritengono che l'utilizzo di sostanze antiossidanti come la vitamina E, la vitamina C e il Glutatione possono ridurre il danno cellulare nell'orecchio interno e favorire la guarigione.

Vitamina E

Con il nome di vitamina E si fa riferimento ad un pool di otto composti che sono i tocoferoli ed i tocotrienoli. Biologicamente l'alfa tocoferolo è la forma più potente ed attiva. Si tratta di un nutriente vitaminico essenziale e vitale per l'uomo, un potente antiossidante liposolubile, presente in molti vegetali, ad esempio nella frutta, nell'olio di canapa, nell'olio d'oliva e soprattutto nell'olio di germe di grano.

Non sono ancora del tutto chiare le azioni ed i meccanismi con cui la vitamina E agisce nell'organismo. La vitamina ha un ruolo importante, quale fattore antiossidante, nella prevenzione dell'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi, evento chiave nello sviluppo del processo di perossidazione lipidica. Tale evento, scatenato dall'azione di radicali liberi, si sviluppa attraverso delle reazioni a catena che continuano il processo. La vitamina E è in grado di bloccare questo fenomeno donando un elettrone ai radicali perossilipidici, rendendoli in tal modo meno reattivi e bloccando di fatto la perossidazione lipidica. Tale reazione di ossido-riduzione trasforma la vitamina E in un radicale α -tocoferossilico che è piuttosto stabile e che può reagire con la vitamina C o con il glutatione per riformare l' α -tocoferolo⁷.

Vitamina C

L'acido L-ascorbico (o vitamina C) è una vitamina idrosolubile antiossidante che svolge nell'organismo molteplici funzioni. Assunta con la dieta, viene assorbita a partire dalla bocca, nello stomaco e soprattutto a livello dell'intestino tenue. La vitamina C possiede una forte azione riducente; in presenza di ossigeno e metalli l'acido ascorbico tende ad ossidarsi ed a formare acido deidroascorbico ed acqua ossigenata. Per la spiccata azione antiossidante della vitamina C e grazie alla sua capacità di mantenere stabili le vitamine A, E, l'acido folico e la tiamina, viene utilizzata dalle industrie che la usano come additivo nei cibi. La vitamina C è importante per il corretto funzionamento del sistema immunitario e per la sintesi di collagene nell'organismo. Il collagene rinforza i vasi sanguigni, la pelle, i muscoli e le ossa. L'uomo non può creare collagene senza la vitamina C. Sembra che la vitamina C abbia un ruolo importante nelle reazioni di ossidoriduzione catalizzate da ossigenasi, e che inoltre svolga un'azione antistaminica. La vitamina C è presente in alcuni alimenti, insieme a bioflavonoidi, soprattutto nei vegetali a foglia verde, peperoni, pomodori, kiwi e negli agrumi. La vitamina può perdersi nel caso in cui questi alimenti vengano tenuti all'aria per molto tempo o dentro contenitori di metallo (es: rame). La cottura può comportare perdita di vitamina (in taluni casi fino al 75%).

Glutazione

Il glutazione è un tripeptide naturale costituito dalla combinazione di tre aminoacidi: cisteina, acido glutammico e glicina. Questa particolare composizione chimica conferisce al glutazione un'elevata capacità di ossidarsi o ridursi, proteggendo le proteine e gli altri composti ossidabili dall'azione deleteria dei radicali liberi. Insieme al selenio, forma l'enzima glutazione-perossidasi, un potente antiossidante a livello intracellulare; il glutazione-perossidasi svolge anche la funzione detossicante (specificatamente chelante dei metalli tossici). Una volta esplicata la sua azione antiossidante, il glutazione ossidato, per riacquistare la sua azione antiossidante necessita di un enzima nicotinammide adenina dinucleotide fosfato dipendente chiamato glutazione reduttasi. Questa capacità di rigenerarsi continuamente ha contribuito a considerare il glutazione come il più potente antiossidante presente nell'organismo umano.

Melatonina

La melatonina è un ormone prodotto dalla ghiandola pineale o epifisi, minuscola ghiandola endocrina posta posteriormente al terzo ventricolo. Agisce sull'ipotalamo ed ha la funzione di regolare il ciclo sonno-veglia. Viene secreta poco dopo la comparsa dell'oscurità e le sue concentrazioni aumentano progressivamente durante la notte per poi ridursi gradualmente all'approssimarsi del mattino. La melatonina è inoltre l'ormone antagonista degli ormoni gonadotropi ipofisari, infatti gli elevati quantitativi di melatonina nell'individuo in età prepuberale, ne impediscono la maturazione sessuale.

Discussione

Diversi studi eseguiti su animali da esperimento hanno evidenziato che i meccanismi che determinano un'ipoacusia neurosensoriale indotta da esposizione a rumore possono essere classificati in due categorie: da trauma meccanico diretto o da danneggiamento di tipo metabolico attraverso un incremento dei processi ossidativi a carico dell'organo del Corti. La produzione di radicali liberi fa parte del secondo meccanismo. È stato visto infatti che i radicali liberi e le sostanze ossidanti sono generati nella coclea e che i loro livelli aumentano in seguito ad esposizione di rumori intensi. D'altro canto l'esposizione a rumore incrementa l'attività di alcuni enzimi antiossidanti. È stato visto che in quelle condizioni in cui vi è una

riduzione dei livelli di glutazione nella coclea vi è un aumento del danno cocleare da rumore. Ricerche hanno indicato che il danno alla coclea può essere ridotto da sostanze antiossidanti come l'enzima superossido dismutasi, il glutatione, la melatonina la vitamina E ed altri. In particolare la vitamina E protegge il danneggiamento delle cellule ciliate probabilmente o bloccando il radicale perossido ed interrompendo la reazione di perossidazione lipidica, oppure per azione diretta sul radicale anione superossido⁸. Sebbene la causa che determina un'ipoacusia neurosensoriale improvvisa non sempre è conosciuta, si può comunque ritenere che vi possa essere, nel momento in cui la causa colpisce la coclea, una produzione di radicali liberi che possono determinare un danno ossidativo alle cellule dell'orecchio interno⁹. Recenti lavori hanno supposto che vi è un'attività sinergica tra la vitamina E e la vitamina C, le quali agiscono come protettori lipidici, proteici e delle membrane cellulari dal danno ossidativo. La vitamina E sembra agire sui radicali di ossigeno nelle membrane cellulari, mentre l'attività della vitamina C sembra rivolta verso l'ambiente acquoso che circonda la membrana cellulare. Inoltre la vitamina C sembra giocare un ruolo importante nella riattivazione dell'attività antiossidante della vitamina E. È stato infatti visto che l'attività antiossidante è stata più efficace in quei casi in cui la vitamina C e la vitamina E sono state somministrate insieme^{9, 10, 11}. Si ritiene che una delle cause dell'ipoacusia improvvisa idiopatica possa essere il danno di tipo vascolare (ischemia o ipoperfusione ematica). Il ripristino della normale perfusione ematica dopo un periodo di ischemia attiva una varietà di sostanze e di sistemi che determinano la formazione di radicali liberi. È stato visto che la terapia antiossidante con vitamina C e vitamina E ha avuto efficacia terapeutica nei modelli animali con ischemia cerebrale, lesioni polmonari acute o danni muscolari^{9, 12, 13}. L'efficacia della vitamina C e della Vitamina E è stata anche descritta nei casi di infarto miocardico e nei casi di lesioni epatiche. Pertanto alcuni Autori ritengono che la somministrazione di Vitamina E e di Vitamina C possano avere un ruolo terapeutico importante nei casi in cui vi sia un danno di tipo vascolare transitorio nell'orecchio interno, specie durante la fase di ripristino del flusso ematico quando si ritiene che vi sia la liberazione di radicali liberi. Per contro, se il danno vascolare è permanente l'efficacia terapeutica delle vitamine antiossidanti potrebbe non essere ottimale⁹. Su animali da esperimento inoltre è stato visto che bassi dosaggi di Glutazione nell'orecchio interno favoriscono il danneggiamento delle cellule ciliate in seguito ad esposizione a rumori intensi e quindi una maggiore perdita uditiva rispetto, per contro, ai soggetti con livelli normali di Glutazione in cui il danno cellulare è ridotto. È stata quindi supposta l'importanza di adeguati livelli di Glutazione nell'orecchio interno per prevenire o ridurre il danno cocleare in

quei casi in cui vi possa essere la produzione di radicali liberi in seguito a una noxae patogena¹⁴. Alcuni Autori ritengono importante anche il ruolo della melatonina, infatti essa agisce stimolando la produzione di enzimi antiossidanti come il glutatione perossidasi, glutatione reduttasi e superossido dismutasi, inibisce inoltre, insieme al metilprednisolone, la perossidazione lipidica riducendo quindi il danno cellulare^{15, 16, 17, 18}.

Conclusione

Dagli studi effettuati emerge che i radicali liberi possono determinare il danneggiamento delle cellule agendo sul DNA, sulle proteine, sui lipidi e sulla membrana cellulare. È stato inoltre dimostrato che vi è la formazione di questi ossidanti nella coclea di animali da esperimento esposti a rumori intensi, a terapie con farmaci ototossici, in seguito ad ischemie. È stata quindi supposta l'efficacia terapeutica degli antiossidanti, in particolare la vitamina A, la vitamina E, il Glutatione, la melatonina i quali, inibendo l'azione dei radicali liberi, riducono il danno cellulare determinato da queste sostanze favorendo quindi la ripresa della normale attività cellulare.

Bibliografia

1. Bjelakovic G, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Annu Rev Biochem* 2007; 297: 842-57.
2. Davies K. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995; 61: 1-31.
3. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82 (2): 291-295.
4. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des* 2004; 10 (14): 1677-94.
5. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (1): 44-84
6. Joachims HZ, Segal J, Golz A et al. Antioxidants in treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss. *Otology & Neurotology* 2003; 24: 572-575.
7. Aldo Mariani Costantini, Carlo Cannella, Giovanni Tomassi, *Fondamenti di Nutrizione Umana, Il Pensiero Scientifico Editore*
8. Fenxia Hou et al.: Effects of α -tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hearing Research Volume 179, Issues 1-2 May 2003, Pages 1-8.*
9. Vitamin E and Vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Miyako Hatano et al. *Acta Oto – laryngological*, 2008; 128: 116 – 121.
10. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidant: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Arch. Biochem. Biophys* 1993; 300: 535-543.
11. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
12. Chaudhary G, Sinha K, Gupta YK. Protective effect of exogenous administration of α -tocopherol in middle cerebral artery occlusion of cerebral ischemia in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003; 17: 703-707.
13. Kearns SR, Kelly CJ, Barry M, et al. Vitamin C reduces ischaemia-reperfusion-induced acute lung injury. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1999; 17: 533-536.
14. Tatsuya Y et al. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. *Brain Research* 1998, Vol. 784: 82-90.
15. Turgut Karlida et al. The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29, 147-152.
16. Koc RK et al. Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and Vitamin E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999; 37, 29-32.
17. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol. Signals Recept.* 1999; 8, 56-63.
18. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler A, Menendez Pelaez A, Chen LD and Saarela S. Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age related disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994; 31, 1-12.

LA TERAPIA CHIRURGICA

E. Mevio, M. Mullace

Volendo usare una terminologia un poco provocatoria, ma con buone dosi di critica razionale, si può affermare che la maggior parte delle terapie proposte nel caso della ipoacusia improvvisa siano assolutamente empiriche. Infatti a eziologia supposta, ma non accertata, fanno da contrastare terapie mirate a contrastare patologie ipotetiche o possibili. Il possibile danno ipossico, conseguente a disturbi del microcircolo dell'orecchio interno, viene dai più considerato la causa principale della ipoacusia improvvisa. Ne derivano difetti dell'irrorazione e edema post-anossico: a contrastarli si propone l'impiego di vasoattivi, di cortisonici, di ossigenoterapia iperbarica. Qualora dai dati anamnestici si possa sospettare una patologia virale farmaci antivirali e antiflogistici vengono somministrati al paziente. Tuttavia la letteratura non fornisce fino ad ora dati univoci sulla efficacia delle terapie e soprattutto estremamente difficile appare la identificazione corretta dell'agente patogeno da antagonizzare. Se si considera poi che è dimostrato come sia importante ridurre il più possibile l'intervallo tra la comparsa della malattia e l'inizio del trattamento così da ridurre i danni strutturali e innescare processi di reversibilità appare evidente l'importanza di una corretta e quanto più precoce programmazione terapeutica.

A frustrare ulteriormente le ricerche cliniche, rivolte ad individuare il meglio in fatto di trattamento, sta la guarigione, o il miglioramento spontaneo che nel caso delle ipoacusie improvvise si ha in percentuali variabili dal 25 al 65% dei casi.

Chirurgia della finestra rotonda

Pochi sono i pazienti nei quali si è, ad oggi, in grado di individuare con sicurezza la causa dell'improvviso deficit uditivo e quindi agire di conseguenza instaurando prontamente la terapia sicuramente opportuna. Tra le possibili cause di una ipoacusia improvvisa si elenca anche la presenza di una fistola perilinfatica dovuta alla rottura della membrana della finestra rotonda (timpano secondario) conseguente a barotraumi o traumi acustici, ma possibile anche senza causa apparente^{1, 2}. Negli anni '60 con lo sviluppo della chirurgia della staffa si notò come l'eccessiva per-

dita di perilinfia in corso di stapedectomia poteva indurre la comparsa di vertigini, acufeni e soprattutto perdita uditiva. La stessa sintomatologia era riconoscibile in altre occasioni, soprattutto traumatiche, che potevano causare deplezione del liquido perilinfatico. Gli studi di Goodhill sui traumi implosivi ed esplosivi sull'orecchio enfatizzarono l'importanza delle lesioni della membrana della finestra rotonda, con conseguente fistola perilinfatica, nell'instaurarsi della sintomatologia post-barotrauma³. La creazione di una fistola perilinfatica può conseguire nella maggior parte dei casi a una lesione della finestra rotonda ma, talvolta, a lesione della finestra ovale. A livello della membrana della finestra rotonda e dell'anulus della finestra ovale una struttura connettivale separa l'orecchio medio dagli spazi perilinfatici. La presenza di questo tessuto con caratteristiche di elasticità consente una compensazione nelle variazioni pressorie tra i due spazi, tuttavia, delle forze pressorie eccessive e improvvise possono dar luogo a lesioni di queste strutture e di conseguenza creare una fistola perilinfatica. Oltre al legamento anulare stapediale e alla membrana timpanica secondaria la fistola perilinfatica può avere altre sedi conseguenti a lesioni, o malformazioni della parete mediale della cassa timpanica. Lesioni della parete ossea possono conseguire a traumi cranici. Le malformazioni sono più frequenti in soggetti che presentano anomalie congenite (es. Mondini).

A generare la lesione che dà luogo alla perdita di liquido perilinfatico possono essere delle forze implosive ed esplosive³. Un aumento improvviso della pressione del liquido cerebrospinale può trasmettersi attraverso l'acquedotto cocleare o la lamina cribrosa ai liquidi endolabirintici e di conseguenza creare la breccia della membrana o del legamento anulare. Queste forze esplosive possono anche essere innescate da colpi di tosse, starnuti o violenti sforzi muscolari o barotraumi da decompressione violenta. Il meccanismo implosivo è conseguenza di un rapido aumento della pressione dell'orecchio medio conseguenti le violente forze compressive sul legamento o sulla membrana (barotraumi, violenti traumi acustici etc.). Non è ancora acclarato il meccanismo preciso che induce la perdita uditiva, ma sembra dovuto a un danno sull'organo del Corti conseguente all'idrope endolinfatica secondaria alla perdita di perilinfia. La sintomatologia è caratterizzata da perdita uditiva improvvisa, vertigine parossistica, instabilità e acufeni. In letteratura non vi sono delle precise indicazioni sulla frequenza della patologia, sull'iter diagnostico e sul trattamento. La perdita di liquido perilinfatico altera l'equilibrio di pressioni sulle strutture del labirinto membranoso tra perilinfia ed endolinfia. Se nella fistola perilinfatica è la perdita di liquido perilinfatico a innescare questo sbilanciamento, nella Menière, invece, è un aumento dell'endolinfia a indurre l'alterazione. Pur con questa differenza nel meccanismo

eziopatogenetico l'esito del danno porta nelle due patologie a una medesima evoluzione finale e a una presentazione clinica quasi sovrapponibile che può creare dei problemi diagnostici.

Un intervento mirato alla riparazione della breccia e al blocco della perdita perilinfatica, causa della sofferenza cocleare, appare come una soluzione ovvia e auspicabile. La tecnica venne proposta nel 1975 da Freeman⁴ e ripresa successivamente da altri Autori che ne sottolineavano l'efficacia^{1, 5, 6, 7}.

Freeman⁴ ebbe modo di osservare la lesione della membrana della finestra rotonda in due palombari e in un caso di trauma cranico. Praticata la timpanotomia esplorativa e l'occlusione della finestra rotonda ottenne risultati più che soddisfacenti in termini di recupero uditivo e di scomparsa di acufeni e sintomatologia vertiginosa. Sekula nel 1982⁶ ebbe dei risultati analoghi dopo aver evidenziato il danno alla membrana in 4 su 5 soggetti affetti da ipoacusia improvvisa. Nel 1986 Mertens segnalò promettenti risultati dopo terapia chirurgica in 39 pazienti trattati per ipoacusia improvvisa post-barotrauma e non responsivi ad un primo approccio con terapia medica⁷.

Tecnicamente per l'espletamento della tecnica chirurgica non sono evidenti particolari criticità. Si tratta di praticare una timpanotomia esplorativa secondo i canoni classici. L'intervento può essere eseguito previa anestesia generale o locale. Dopo la preparazione di un lembo timpanomeatale, e l'esecuzione di atticotomia a minima si localizzano la finestra rotonda e l'ovale e si indaga visivamente, con o senza l'impiego di ottiche, la eventuale fuoriuscita di perilinfa dal timpano secondario o dall'anulus della finestra ovale, dopo stimolazione del movimento della catena ossiculare e la conseguente pressione sulla perilinfa provocata dal fisiologico infossamento della platina. Alcuni autori suggeriscono l'impiego di fluorescina che miscelandosi con il liquido perilinfatico renderebbe più evidente la sua perdita attraverso la breccia della membrana della finestra rotonda. Più specifico del test alla fluorescina sarebbe la ricerca della $\beta 2$ transferrina. Tuttavia, il tempo necessario per l'analisi della eventuale otorrea rende problematico l'impiego di tale test durante l'atto chirurgico⁸. È generalmente sconsigliata l'esecuzione di test della fistola (Valsalva, Trendelburg, compressione giugulare, aumento della pressione intratoracica) in corso di intervento poiché è segnalato un incremento della perdita uditiva postoperatoria in questi casi.⁹

Individuata la breccia e la perdita di perilinfa si procede alla riparazione del danno. Si procede ad asportazione della mucosa della cassa in corrispondenza della lesione e successivamente al tamponamento della finestra rotonda o ovale con fascia muscolare, pericondrio tragale o muscolo fissato eventualmente con colla di fibrina. Si sottolinea l'importanza di

valutare sempre la funzionalità e l'integrità della finestra ovale perchè non rare sono state le segnalazioni della presenza contemporanea di una fistolizzazione perilinfatica a tale livello⁷. Più controversa è l'indicazione posta da alcuni autori che in assenza di fistole evidenti eseguono comunque il grafting sia sulla finestra rotonda che sulla ovale in via profilattica. Tutti gli Autori sono concordi nel ritenerla una tecnica chirurgica semplice, di scarsa invasività e sostanzialmente priva di possibili complicazioni¹¹. Maggiore risulta l'impegno in fase diagnostico-propositiva. La diagnosi si basa sul rilievo audiometrico della comparsa di una ipoacusia neurosensoriale. La vertigine e il nistagmo possono essere innescati o enfatizzati dalla manovra di Valsalva o dal test della fistola con aumento della pressione sulla membrana timpanica (es. digitopressione tragale). La posturografia può confermare la presenza di alterazioni dell'equilibrio enfatizzate in corso di test pressori sul timpano. I reperti degli esami possono variare notevolmente tra caso e caso e, nello stesso soggetto, in momenti diversi. L'indicazione all'approccio chirurgico venne dapprima riservata solo ai casi nei quali i dati anamnestici erano particolarmente suggestivi per la concomitanza di un barotrauma o di un trauma acustico con l'insorgere della ipoacusia unita o meno ad acufeni e vertigine^{3, 4, 5}. A tale proposito la maggior parte degli autori considerano più suggestivi per il sospetto diagnostico di fistola i dati anamnestici che non la semeiologia audiovestibolare che in molti casi non è significativa.

Altri Autori estesero successivamente l'indicazione anche a casi di ipoacusia idiopatica sostenendo che una buona parte di questi mascheravano una rottura spontanea della finestra. In particolare Arndt¹ su 27 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa idiopatica e sottoposti ad intervento esplorativo ha evidenziato il 60% di perforazioni della membrana della finestra rotonda. Di recente una ricerca retrospettiva su 97 pazienti ha portato Maier e Coll. alle seguenti conclusioni: si consiglia sempre la timpanotomia esplorativa sia in pazienti con storia clinica indicativa per fistola perilinfatica, sia negli altri pazienti purchè l'intervento sia compiuto ad almeno sette giorni dall'insorgenza della patologia.¹²

A questo riguardo va segnalato come sia altrettanto importante la scelta del momento chirurgico, cioè quando proporre la timpanotomia esplorativa rispetto al manifestarsi della ipoacusia. Ormai è convinzione diffusa che tale opzione vada riservata solo ai casi che, sottoposti dapprima ad una terapia medica non invasiva, non vadano incontro a miglioramento dopo almeno 10 giorni di trattamento. Si può discutere sul fatto che tale miglioramento sia farmacologicamente indotto o da collegare ad una spontanea riparazione del danno, ma questo non influisce sulle nostre indicazioni. La timpanotomia precoce, dapprima proposta, viene ora unanimemente sconsigliata perchè potrebbe aggravare l'ipoacusia

sovrapponendo agli effetti del trauma iniziale quelli del trauma chirurgico.¹⁰ Si è visto, a tale proposito, come solo nei pazienti trattati almeno dopo 15 giorni dal trauma si abbia una percentuale di miglioramento significativamente più elevata rispetto alle guarigioni/miglioramenti spontanei in una corrispondente popolazione.⁷

Non vi sono controindicazioni assolute alla timpanotomia esplorativa con eventuale “grafting” della finestra rotonda se si esclude la presenza di concomitanti infezioni dell’orecchio esterno e medio. Rimangono molti dubbi su un eventuale approccio chirurgico nel caso di unico orecchio udente. Pochissime sono le segnalazioni di complicazioni postoperatorie. Perforazioni residue della membrana timpanica sono segnalate nell’1% dei casi. Disgeusie da sofferenza o lesione della “chorda tympani” sono talvolta riportate. Può conseguire un’ipoacusia trasmissiva di lieve entità. Il rischio di un peggioramento della ipoacusia fino alla cofosi è segnalato in rarissimi casi, in genere collegati a presenza di malformazione congenita (Mondini).

In alcuni casi il deficit percettivo non presenta un recupero immediato ma graduale con risoluzione solo dopo 3 – 6 mesi.

Per quanto concerne la prognosi vengono segnalati miglioramenti in percentuali variabili dal 40 al 70% dei casi^{1, 11}. Possono presentarsi recuperi della funzione uditiva limitati ad alcune frequenze e questo può essere l’espressione di danni reversibili delle strutture cocleari dedicate a tali frequenze e di lesioni irreparabili a carico degli elementi sensoriali specifici per le frequenze non recuperabili. Qualche perplessità suscitano i dati presentati nell’ultima ampia casistica relativa a tale trattamento nella quale si annuncia una percentuale di miglioramento maggiore nelle ipoacusie improvvise idiopatiche (70.3%) rispetto alle forme legate a barotrauma (63.1%) o a trauma acustico (50%)¹¹. La prognosi si rivela poco promettente qualora non si abbia un miglioramento della soglia uditiva nella prima settimana dopo l’intervento. In genere i risultati migliori si hanno quando il difetto della membrana non è di notevole entità e soprattutto se non coesiste un danno anche a carico della finestra ovale¹³. Un miglioramento dell’udito, qualora si manifesti, viene a stabilizzarsi intorno alla terza settimana dall’atto chirurgico.

Terapia steroidea per via transtimpanica

Facciamo qui un breve accenno alla tecnica di somministrazione di steroidi per via transtimpanica che è stata trattata in un precedente capitolo. In seguito all’apparente evidenza di efficacia del trattamento steroideo nel caso delle ipoacusie improvvise alcuni autori hanno pensato di som-

ministrare gli steroidi per via transtimpanica. La somministrazione del farmaco avviene attraverso un apposito catetere posizionato, previa timpanotomia e controllo della integrità della membrana della finestra rotonda, a contatto con questa. Il farmaco viene successivamente somministrato con l'impiego di una apposita pompa. I vantaggi di tale metodica sono quelli di poter impiegare quantità minori di cortisonico pur ottenendo concentrazioni elevate a livello perilinfatico ed evitando gli effetti collaterali possibili con la somministrazione per via sistemica.¹⁴

Impianti cocleari

Altra soluzione chirurgica che trova la sua indicazione in casi particolari è quella che prevede la utilizzazione di un impianto cocleare in caso di ipoacusia bilaterale profonda. Si tratta non più di una terapia mirata sulla eziopatogenesi, come la precedente, ma indirizzata verso il ripristino della funzione, qualsiasi sia la causa del suo degrado. Tale soluzione può essere prevista nel caso di insorgenza bilaterale, simultanea o a breve distanza, di ipoacusia improvvisa conseguente per lo più a infezioni virali¹⁵, patologie coinvolgenti l'unico orecchio udente¹⁶, a malattie autoimmuni o sindromi paraneoplastiche a rapida evoluzione^{17, 18}. L'impianto cocleare sostituisce nella loro funzione di stimolazione del nervo acustico le strutture nobili dell'orecchio interno variamente danneggiate riabilitando la funzione uditiva. Naturalmente non possono beneficiare di tale trattamento i casi con lesione del nervo acustico per i quali può essere preso in considerazione l'impiego di impianti a stimolazione delle vie acustiche a livello centrale: *Auditory brainstem implant* per il nucleo cocleare, o *Auditory midbrain implant* per il collicolo inferiore¹⁹.

Bibliografia

1. Arndt HJ. *Spontaneous perforation of the membrane of the round window—a major cause of sudden deafness?* Laryngol Rhinol Otol. 1984;63:439-44.
2. Foster PK, Luebke AE. *A model for perilymphatic fistula induced hearing loss in the guinea pig cochlea.* Hear Res. 2002;167:175-9.
3. Goodhill V. *Sudden deafness and round window rupture.* Laryngoscope. 1971;81:1462-74.
4. Freeman P. *Rupture of the round window membrane.* Acta Otorhinolaryngol Belg. 1975;29:783-94.
5. Meyerhoff WL, Pollock KJ. *A patient-oriented approach to perilymph fistula.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:1317-9.
6. Sekuła J, Włodyka J. *The round window in acute hearing loss.* Audiology. 1982;21:55-60.
7. Mertens J, Rudert H. *Sudden deafness caused by rupture of the round window membrane. Surgical indications, course and prognosis.* HNO. 1986;34:320-4.
8. Bassiouny M, Hirsch BE, Kelly RH, Kamerer DB, Cass SP. *Beta 2 transferrin application in otology.* Am J Otol. 1992;13:552-5.
9. Black FO, Pesznecker S, Norton T, Fowler L, Lilly DJ, Shupert C, Hemenway WG, Peterka RJ, Jacobson ES. *Surgical management of perilymphatic fistulas: a Portland experience.* Am J Otol. 1992 ;13:254-62.
10. Simmons FB. *The double-membrane break syndrome in sudden hearing loss.* Laryngoscope. 1979;89:59-66.
11. Gedlicka C, Formanek M, Ehrenberger K. *Analysis of 60 patients after tympanotomy and sealing of the round window membrane after acute unilateral sensorineural hearing loss.* Am J Otolaryngol. 2009;30:157-61.
12. Maier W, Fradis M, Kimpel S, Schipper J, Laszig R. *Results of exploratory tympanotomy following sudden unilateral deafness and its effects on hearing restoration.* Ear Nose Throat J. 2008;87:438-51.
13. De Ridder D, Ryu H, De Mulder G, Van de Heyning P, Verlooy J, Møller A. *Frequency specific hearing improvement in microvascular decompression of the cochlear nerve.* Acta Neurochir. 2005;147:495-501.
14. Plontke SK, Löwenheim H, Mertens J, Engel C, Meisner C, Weidner A, Zimmermann R, Preyer S, Koitschev A, Zenner HP. *Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy.* Laryngoscope. 2009;119:359-69.
15. Wang Y, Cao K, Yang W, Wei C, Zheng Z. *Bilateral total deafness due to mumps and the outcome of cochlear implantation* Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2003;17:602-3.
16. Hawkins DB. *Hearing rehabilitation in a patient with sudden sensorineural hearing loss in the only hearing ear.* J Am Acad Audiol. 2008;19:267-74.

17. Sweetow RW, Rosbe KW, Philliposian C, Miller MT. *Considerations for cochlear implantation of children with sudden, fluctuating hearing loss.* J Am Acad Audiol. 2005;16:770-80.
18. Vishwakarma R, Shawn TJ. *Cochlear implant in Cogan's syndrome.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264:1121-4.
19. Lenarz Th. *Sudden hearing loss, deafness, cochlear implant and central auditory implants* Med. Welt 2007; 58:149-155.

**PROTOCOLLO TERAPEUTICO E RISULTATI
DEL GRUPPO FATEBENEFRAPELLI**

M. Richichi, F. Verucchi

Il paziente che giunge alla nostra osservazione lamentando la comparsa di ipoacusia improvvisa viene sottoposto ai seguenti accertamenti: anamnesi accurata, otomicroscopia, audiometria tonale (che viene ripetuta ogni 2 giorni) e vocale, esame impedenzometrico con studio dei riflessi stapediai, potenziali evocati uditivi, esame otovestibolare con stimolazione calorica sec. Veits modificata, imaging (RMN encefalo con mezzo di contrasto per studio fossa cranica posteriore e angolo pontocerebellare / TC rocche comparata con mezzo di contrasto).

Il trattamento da noi previsto in fase acuta, in regime di ricovero, è il seguente:

- METILPREDNISOLONE: 40 mg die per 4 GG, ridotto a 20 mg die per altri 4 GG e.v. in bolo
- PENTOSSIFILLINA: 200 mg (2 fiale) in 200 ml di soluzione fisiologica NaCl in 90 min 2 volte die e.v. per la durata del ricovero
- EPARINA CALCICA (12.500 UI): 1 fiala s.c. die per 10 GG
- OTI (2,5 BAR): 1 seduta die per 15 GG
- Nel sospetto di un'etiologia virale, in pazienti immunocompetenti, somministriamo:
- ACICLOVYR 5 mg/kg/ev ogni 8 h per 5 gg
- La terapia di mantenimento domiciliare si avvale di:
- PENTOSSIFILLINA CPR. 600 mg: 2 cp die a cicli di 20 GG al mese

Risultati

Motivi etico-professionali non consentono di poter applicare un corretto disegno sperimentale al fine di stabilire il miglior schema terapeutico possibile.

Abbiamo preso in esame gli ultimi cento pazienti giunti alla nostra osservazione in un lasso di tempo compreso fra il 2007 ed il maggio 2009.

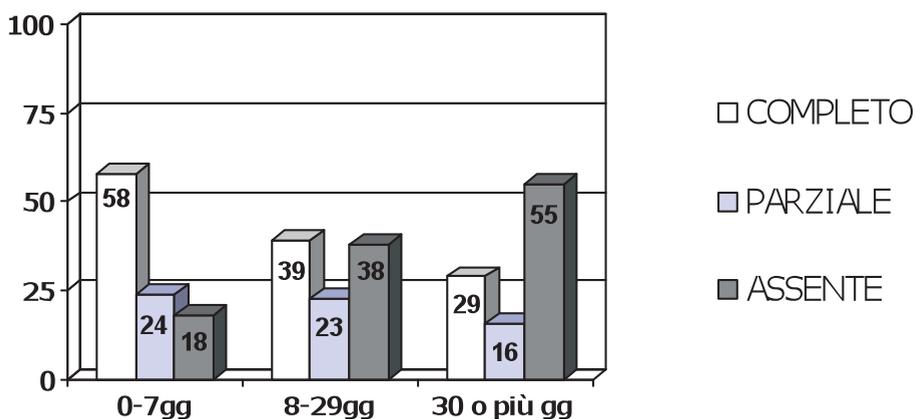
I risultati sono soddisfacenti. Dalla nostra esperienza emerge che il recupero uditivo appare direttamente correlato alla precocità del trattamento (grafico 1), alla morfologia della curva audiometrica (grafico 2), all'entità

dell'ipoacusia (grafico 3), all'assenza della vertigine (grafico 4) e, in modo meno significativo, all'età (grafico 5).

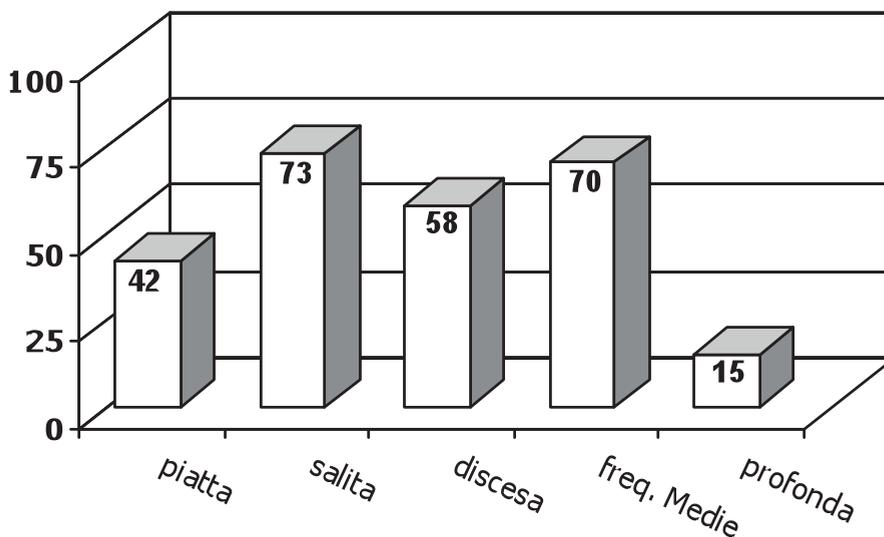
Certo tutto ciò è opinabile e criticabile, ed allora alla fine ci troveremo d'accordo solo sullo scetticismo di Snow (1991), un po' datato ma ancora attuale:

“...EACH FORM FOR THERAPY APPEARS TO BE EFFECTIVE IN A LARGE NUMBER... AND NO FORM OF THERAPY HAS BEEN FOUND TO BE EFFECTIVE IN ALL...”

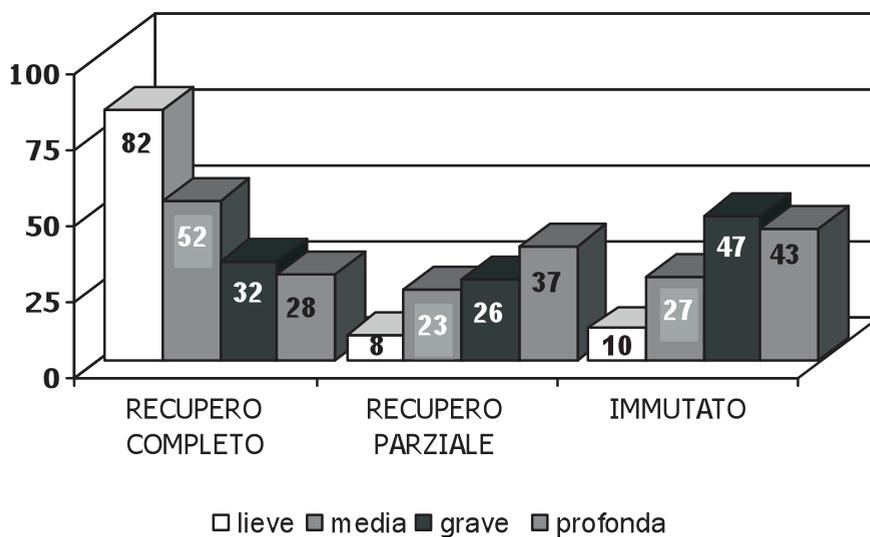
1. Recupero uditivo in rapporto all'intervallo esordio/prima visita



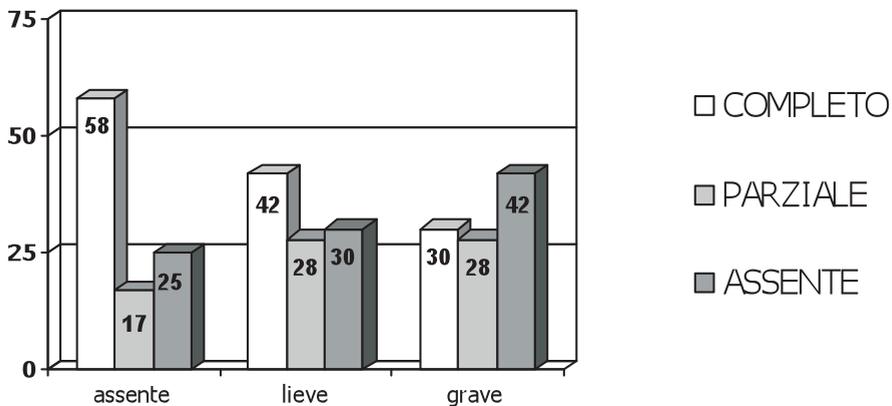
2. Recupero uditivo completo in rapporto alla curva audiometrica



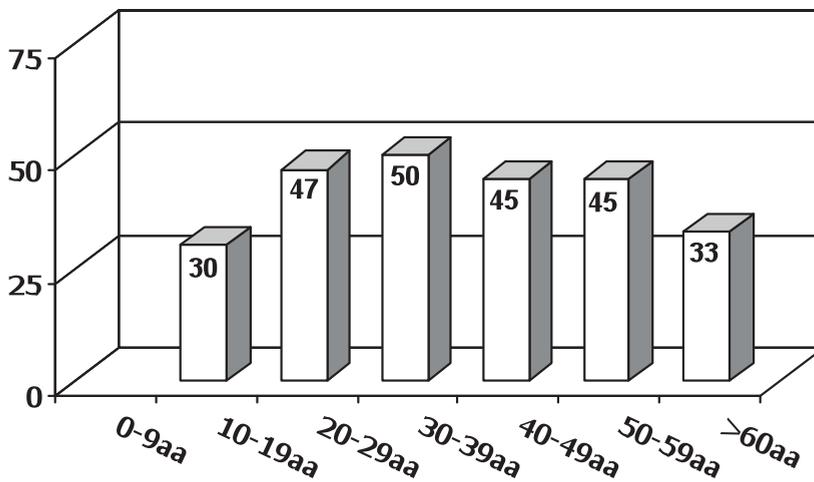
3. Recupero uditivo in rapporto al grado di ipoacusia



4. Recupero uditivo in rapporto alla presenza di sintomatologia vertiginosa



5. Recupero uditivo completo in rapporto all'età



**METODICA PERSONALE DI TRATTAMENTO
DELL'OSPEDALE FORNAROLI, MAGENTA**

M. Mullace

Il nostro approccio, in prima battuta, al paziente affetto da ipoacusia improvvisa prevede che i pazienti siano sottoposti ad una accurata anamnesi, otomicroscopia, audiometria tonale iniziale ed audiometrici tonali seriati (ogni 2 giorni), timpanometria e studio dei riflessi stapediai, potenziali evocati uditivi, TEOAE, ed imaging (RM/TC encefalo e fossa cranica posteriore con m.d.c.). Tutti i pazienti vengono sottoposti a valutazione vestibolare con prove calorimetriche secondo Fitzgerald Hallpike. Casi selezionati sono sottoposti anche a Eco color Doppler TSA. Il sospetto di fistola labirintica suggerisce indagini accurate in tale senso (ricerca del segno della fistola, TC mirate a strato sottile, etc.). Egualmente nel dubbio di una patologia a sfondo autoimmunitario si procede ad indagare in tal senso in modo specifico.

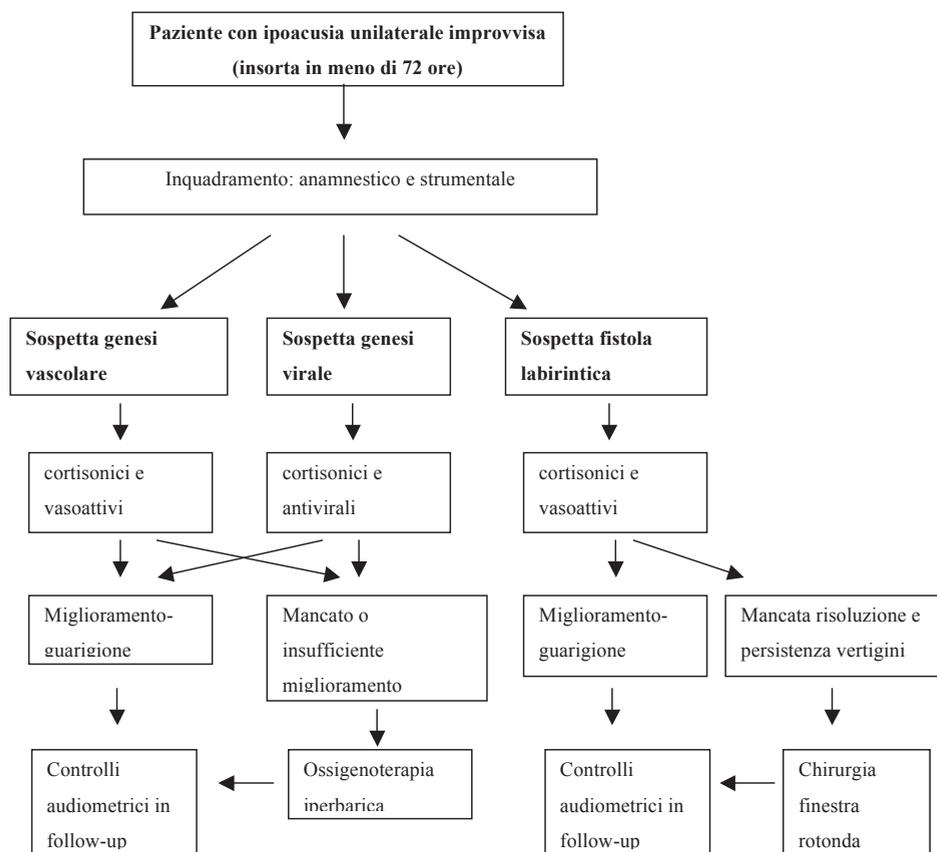
Qualora il sospetto eziologico sia per una patologia "vascolare" si prevede la somministrazione di steroide per os in associazione a vasoattivi. Per quanto concerne la molecola di prima scelta, facciamo abitualmente uso di Prednisone. Ad una iniziale dose di 50 mg/die segue una progressiva riduzione della quantità di farmaco. In particolare si somministrano 50mg per 3 giorni, 25mg per 3 giorni, 12,5mg per i successivi 3 giorni. La terapia prevede in associazione alla somministrazione di steroide quella di Pentossifillina (400 mg e.v. in un minimo di 6 ore al mattino e 400mg per os la sera). Al termine del ciclo terapeutico, qualora non si abbia un miglioramento significativo, in termini più qualitativi che quantitativi, o una completa restitutio ad integrum della funzione uditiva, inviamo solitamente il paziente al trattamento iperbarico. In ogni caso la terapia iperbarica è iniziata non oltre i 10-12 giorni dalla prima osservazione. Non abbiamo invece esperienze sulla terapia steroidea intratimpanica.

Se si sospetta la genesi virale per la comparsa della patologia, in concomitanza o in stretta successione, ad una flogosi di tale specie nella terapia di prima istanza ai cortisonici si associa la somministrazione di antivirali. Viene solitamente usato l'aciclovir cpr 1 cpr da 200 mg 5 volte al dì per una durata di 5 giorni. In caso di mancato miglioramento si suggerisce la terapia iperbarica.

Qualora si sospetti la presenza di una fistola labirintica si procede in prima istanza con il protocollo usato nelle forme “vascolari” eventualmente integrato da antivertiginosi, trattando il paziente per almeno 10 giorni.

La risoluzione o la comparsa di un soddisfacente miglioramento ci porta a sospendere la terapia in atto al termine del ciclo stabilito e a seguire poi il paziente con controlli seriatî nel tempo fino alla sicurezza di una stabilizzazione del risultato.

Se non si ottiene un adeguato risultato dopo il primo ciclo di trattamento (10gg), si consiglia l’esecuzione di una timpanotomia esplorativa per eventuale oblitterazione della fistola.



Flow Chart trattamento delle ipoacusie improvvise (Magenta)

CONCLUSIONI

E. Mevio

La difficoltà nell'individuare, tra le molteplici, la reale causa eziologica, la possibilità dell'intervento di innumerevoli fattori, l'incertezza della strategia terapeutica, anche alla luce dell'alta percentuale di risoluzioni spontanee, sono alcuni dei fattori che rendono estremamente difficile lo studio delle ipoacusie improvvise e delle strategie terapeutiche più opportune per il loro trattamento. Nello stesso tempo, però, può essere entusiasmante la sfida interpretativa di fronte al ventaglio di possibilità diagnostiche e terapeutiche proposte.

Alcuni punti meritano un ulteriore lavoro di focalizzazione:

- Esiste ancora una discussione aperta su quali siano in realtà i casi da considerare nelle ipoacusie improvvise. Alcuni fanno rientrare nelle casistiche sia le forme da causa nota che quelle ad eziologia non definita; altri considerano solo le forme strettamente idiopatiche. La discussione appare un poco forzata, infatti l'evoluzione delle metodiche diagnostiche (imaging, indagini immunostochimiche, etc) consente di catalogare eziologicamente casi in passato considerabili solo come idiopatici e ci si deve attendere una simile evoluzione anche nel futuro per la ben nota ragione che il termine "*idiopatico*" nasconde molto spesso solo un deficit di conoscenza. D'altro canto se tale dibattito viene giudicato dal punto di vista delle possibilità terapeutiche non si vede quale grande influenza possa avere sulla pianificazione di un trattamento. Questo, nella stragrande maggioranza dei casi, si limita, per così dire, all'uso degli steroidi che, bontà loro, presentano un'ampia possibilità d'azione sia sulle forme flogistiche, che su quelle autoimmuni, sia anche, in parte, su patologie neoplastiche.
- Le innumerevoli casistiche presentate sono difficilmente comparabili tra loro soprattutto per quanto concerne un punto fondamentale qual'è quello della interpretazione del risultato terapeutico. Sembra inconcepibile, ma non vi è uniformità di vedute su cosa significhi per i vari Autori il concetto di *recupero funzionale*. Da più parti vengono usati senza distinzione i termini inglesi "improvement" e "recovery" e di questi vengono elencate delle sottocategorie, arbitrariamente identificate, quali minimo, parziale o effettivo recupero. Già si riscon-

tra un mancato consenso sulla identificazione della entità minima del miglioramento uditivo identificabile come recupero. Più comunemente il recupero uditivo è espresso in valore assoluto e quantizzato in un incremento minimo di 10dB del PTA (pure-tone average) o un miglioramento minimo del 10-15% della SDS (speech discrimination score). Altri classificano invece come recupero minimo il verificarsi di un miglioramento di almeno 20dB del PTA o di almeno un 20% della SDS. In altre ricerche si fa invece riferimento ad un valore relativo espresso come percentuale del recupero uditivo ottenuto rispetto al valore iniziale inteso come funzionalità uditiva precedente l'insorgenza dell'ipoacusia.

L'utilizzo di una valutazione in termini assoluti presenta il vantaggio della semplicità di calcolo e di essere applicabile a prescindere della conoscenza o meno della funzione uditiva del soggetto ante malattia. Di contro è il fatto che l'utilizzo di un valore assoluto può portare a considerazioni ingannevoli. Ad esempio un paziente con una perdita sui 90 dB PTA e 10% SDS potrebbe essere considerato migliorato dopo aver raggiunto la soglia degli 80dB PTA e 10% SDS, pur non presentando, ovviamente, un apprezzabile miglioramento soggettivo. Analizzando invece i risultati in valore percentuale si giunge a una migliore rappresentazione della realtà clinica del paziente pur andando incontro a una complicazione nella elaborazione dei dati. Quasi mai, infatti, è disponibile una valutazione audiometrica del soggetto prima della insorgenza della malattia. Ci si rifà perciò ad una stima presunta di normalità o alla situazione audiometrica dell'orecchio controlaterale. Da quanto detto è facile desumere quanto sia spesso aleatoria la considerazione di un effettivo recupero post-trattamento.

- Risulta opinabile valutare l'efficacia di un trattamento quando si sa con certezza che una gran parte dei casi, anche se non trattato, andrebbe spontaneamente incontro ad una risoluzione. E non si tratta di percentuali di poco conto, ma bensì di stime variabili tra il 20 e il 65% dei casi a seconda dei vari ricercatori. Questi dati hanno indotto alcuni autori a considerare in modo concreto la possibilità di escludere qualsiasi trattamento del quale, considerando la possibilità di guarigione spontanea e quella di un semplice effetto placebo, è decisamente posta in dubbio la reale efficacia.

È disarmante pensare, alla luce di questi dati, di impostare una corretta discussione sulla validità o meno di un trattamento pur rispettando nella pianificazione tutte gli impegni di una corretta analisi statistica. Alla luce di questo fatto potrebbero, inoltre, essere considerate aleatorie alcune classiche affermazioni quali: prima si fa la diagnosi e

si inizia la terapia e maggiori sono le possibilità di successo; la terapia con cortisonici intratimpanici deve essere effettuata entro 2 settimane per sperare di ottenere risultati; prima si procede al trattamento iperbarico e migliori sono le possibilità di recupero, etc.

- L'incidenza relativamente bassa della malattia, la mancanza di univocità nella definizione della stessa, la mancanza di omogeneità della valutazione del recupero uditivo e infine l'alta e imprevedibile percentuale di guarigione spontanee rendono estremamente difficoltoso individuare delle popolazioni adeguate ad uno studio di sicuro valore statistico. Infatti pur supponendo di avere a disposizione, magari implementando studi multicentrici, una consistente popolazione omogenea e immaginando di concordare in modo sicuro sull'iter diagnostico e terapeutico e su un unico sistema di valutazione, l'incognita *guarigione spontanea*, che può raggiungere valori elevati, e di entità variabile, tende ad invalidare statisticamente qualsiasi pur accurato studio.

- Una considerazione particolare va fatta in merito alle ipoacusie improvvise bilaterali che costituiscono un mondo a parte nella galassia delle ipoacusie improvvise idiopatiche e non. L'incidenza della ipoacusia bilaterale è circa del 5% di tutti i pazienti affetti da ipoacusia improvvisa percettiva. È una percentuale relativamente alta. Si tratta in genere di pazienti che manifestano una ipoacusia bilaterale, rapidamente progressiva, spesso fluttuante che raggiunge il suo culmine nel volgere di settimane o mesi, distinguendosi in questo modo dalla classica ipoacusia improvvisa.

L'indagine clinica deve prendere in considerazione sia patologie locali che sistemiche. Piuttosto vario è il panorama delle patologie che si possono riscontrare in questi pazienti, e anche se, generalmente, i sintomi associati orientano il clinico verso la corretta diagnosi talvolta sono necessari particolari approfondimenti ematologici, immunologici e di imaging. Il paziente che non presenta altri sintomi, oltre a quelli uditivi, in prima istanza, deve essere indagato per una patologia immunomediata a carico dell'orecchio interno. Circa l'80% delle forme autoimmuni cocleovestibolari si presentano come ipoacusia bilaterale. Ma va considerato che più raramente l'ipoacusia bilaterale può essere espressione di altre patologie. Talvolta il quadro clinico cela una sindrome paraneoplastica, che a sua volta si ipotizza possa essere causa del danno cocleare tramite un'azione immunomediata, in seguito all'induzione, da parte del tumore, alla produzione di anticorpi che indurrebbero il danno cocleare. La neoplasia non sempre si

palesa prima o in concomitanza alla sintomatologia uditiva. Si segnalano casi in cui il tumore si manifesta a distanza di mesi (metacrono). Nella nostra casistica segnaliamo un caso di adenocarcinoma gastrico clinicamente evidente solo dopo 3 mesi dall'insorgenza di una ipoacusia bilaterale improvvisa associata a sintomi vestibolari. La RMN escludeva la presenza di emorragia dell'organo del Corti o di metastasi a livello dell'orecchio interno, evenienza possibile come descritto in letteratura.

Altre cause di ipoacusia improvvisa bilaterale da considerare sono: simulazione correlata a disturbi della psiche; l'assunzione di farmaci ototossici per via sistemica o di droghe; gravi traumi cranici; sclerosi multipla; l'insufficienza cerebrovascolare acuta o infarto cerebrale; anemia falciforme; morbo di Waldenstrom; improvvisa ipotensione endocranica successiva a prelievo di liquido cefalorachidiano o anestesie spinali; leucemia; malformazioni e patologie genetiche cocleari; mutazioni cromosomiche con alterazioni mitocondriali.

Va sottolineato che l'eziologia di alcune di queste patologie è ancora ignota o dubbia e che una delle ipotesi eziopatogenetiche è quella autoimmune, a causa del riscontro di immunocomplessi circolanti o di anticorpi come nel caso della sclerosi multipla. Ciò rafforzerebbe l'ipotesi che anche la patologia cocleare associata in questi casi sarebbe da riferire ad un processo autoimmunitario.

L'incidenza della patologia autoimmune dell'orecchio interno è difficile da stimare in quanto l'esistenza di questa entità clinica è stata riconosciuta solo alla fine degli anni '80 e la diagnostica si è affinata negli ultimi anni e di conseguenza le casistiche sono ancora numericamente limitate. Alcuni autori segnalano un'incidenza inferiore al 1%. I test diagnostici per la patologia autoimmune stanno diventando sempre più numerosi e specifici, ne deriva che il numero di pazienti riconosciuti affetti è in continua crescita. Si tratta di una patologia più frequente nel sesso femminile che in un 15-30% dei casi si può associare a concomitanti patologie sistemiche della stessa natura: artrite reumatoide, colite ulcerosa, lupus eritematoso sistemico (LES) e poliarterite nodosa, vasculiti autoimmuni, sindrome di Cogan, sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria. L'età media di esordio è di 20-50 anni. Molto rari sono i casi in età pediatrica. La perdita uditiva percettiva bilaterale non è necessariamente simmetrica. Il 20-25% dei pazienti presenta acufeni. In circa il 50% dei pazienti si associa una sintomatologia vestibolare (instabilità, atassia, vertigine di tipo parossistico o della durata di ore di tipo menierico).

In passato è stato suggerito che il meccanismo sottostante potesse dipendere da una reazione immunomediata di tipo I coinvolgente

immunoglobuline IgE che innesca una vasodilatazione a livello del sacco endolinfatico con conseguente idrope endolinfatica. Più recentemente è stato rilevato, in un campione di pazienti affetti da ipoacusia improvvisa, la positività di un anticorpo (68 kd antibody) nel 35% dei pazienti, dato che suggerisce a sua volta l'ipotesi eziologica autoimmune.

Tuttavia il meccanismo che lega la patologia autoimmune alla perdita uditiva, e quindi al danno vestibolo-cocleare, ancora non risulta totalmente chiarito e l'elemento diagnostico attualmente più rilevante resta la risposta positiva iniziale alla terapia immunosoppressiva.

torgraf

Finito di stampare nel mese di Settembre 2009
presso lo stabilimento tipografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it