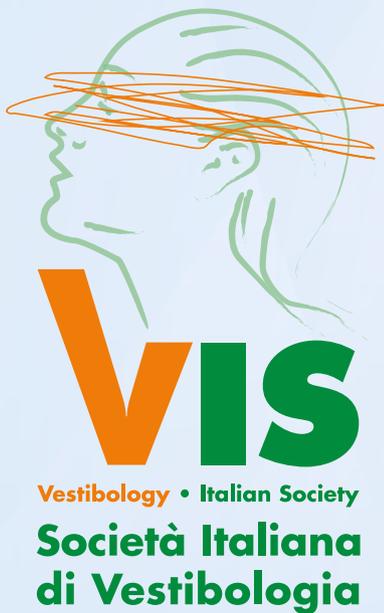


OTO NEUROLOGIA



PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI



7° CONGRESSO NAZIONALE

Adattamento e compenso
del deficit vestibolare:
nuove strategie
diagnostiche e terapeutiche

Aggiornamento periodico:
OTONEUROLOGIA 2000
Aprile 2020 / n.53

ISBN 978-88-8204-313-1

Mediserve S.r.l. Editore
www.mediserve.it

REDAZIONE

Mediserve S.r.l.

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Giorgio Guidetti

Poliambulatorio PCM, Modena
Vertigo Center
e-mail: giorgio.vertigine@gmail.com

Augusto Pietro Casani

Professore Associato
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica
Università degli Studi di Pisa
e-mail: augusto.casani@unipi.it

Marco Manfrin

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

Aldo Messina

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



MEDISERVE
KNOWLEDGE & DIGITALHEALTH

Mediserve Knowledge & Digital Health

© 1999-2020 MEDISERVE S.r.l.

Milano

OTO

NEUROLOGIA

53

PERCORSI PLURIDISCIPLINARI NEL LABIRINTO DEI DISTURBI AUDIO-VESTIBOLARI

7° CONGRESSO NAZIONALE



Cari amici e colleghi la pandemia da Covid19 ci ha sconvolto da mesi ogni genere di attività professionale, ivi compresa quella di aggiornamento.

Nondimeno la passione non è venuta a mancare e eccoci qui a proporre gli abstract relativi a quello che sarà l'edizione del nostro 7° Congresso Nazionale VIS, che avrà luogo purtroppo con qualche mese di ritardo.

Giorgio Guidetti

SOMMARIO

CORSO BEDSIDE EXAMINATION

| | |
|--|---|
| Nistagmo Spontaneo (NyS) e Nistagmo di Posizione (NyP) | N |
| HST, test vibratorio, HIT | N |
| HPN, OTR e test della fistola | N |
| VPP | N |
| La vertigine parossistica dei canali verticali | N |
| Lo studio dei riflessi vestibolo-spinali | N |
| La visita neurologica | N |
| Il video Head Impulse Test (vHIT) | N |
| The functional Head Impulse Test | N |

LA LABIRINTOPATIA IDROPICA

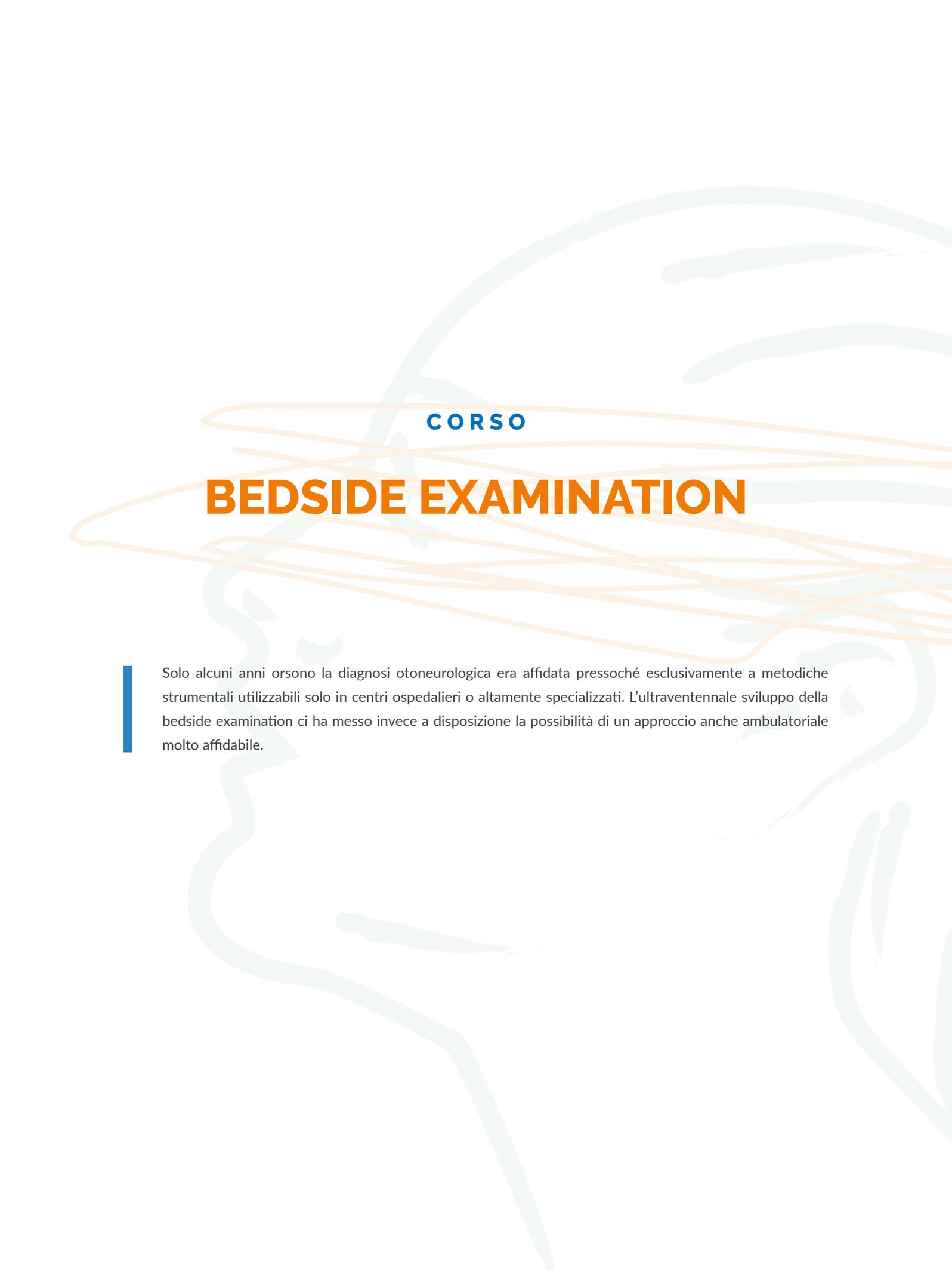
| | |
|--|---|
| La Sindrome Idropica Endolinfatica | N |
| La Labirintopatia idropica. Eziopatogenesi | N |
| La genetica della Malattia di Menière | N |
| Definizione di Malattia di Menière | N |
| Varianti cliniche della Malattia di Menière (MdM) | N |
| La labirintopatia idropica: comorbidità | N |
| Indagine audiologiche nell'idrope endolinfatico | N |
| Semeiotica Vestibolare | N |
| Diagnosi laboratoristica | N |
| L'Imaging nella malattia idropica | N |
| La diagnosi differenziale del primo attacco | N |
| La labirintopatia idropica: la componente emozionale | N |
| La terapia dietetico-comportamentale | N |
| La terapia farmacologica nella fase acuta | N |
| La terapia farmacologica preventiva | N |
| La labirintopatia idropica: la terapia intratimpanica | N |
| La Chirurgia della Vertigine nella Labirintopatia Idropica | N |
| La labirintopatia idropica: riabilitazione protesica | N |
| Impianto cocleare ed idrope | N |
| Problemi medico legali | N |

PPPD

| | |
|--|---|
| Persistent Postural Perceptual Dizziness: La Diagnosi | N |
| Il trattamento della Persistent Postural Perceptual Dizziness (PPPD) | N |
| La diagnosi differenziale | N |
| L'imaging in PPPD | N |

COMUNICAZIONI LIBERE

| | |
|---|---|
| Diagnosi differenziale non strumentale tra vertigine periferica e vertigine centrale | N |
| Intolleranza alimentare e patologie correlate. L'ecog nella overlap tra emicrania e malattia di Meniere | N |
| HIMPs e SHIMPs: Quale ruolo nella diagnostica del deficit vestibolare acuto? | N |
| Moderni aspetti della valutazione strumentale del deficit vestibolare acuto | N |
| Analisi della funzionalità vestibolare nell'impianto cocleare: la nostra esperienza | N |
| Le prove caloriche ed i canali verticali | N |
| Il possibile contributo del video-hit alla corretta interpretazione del nistagmo downbeating da posizionamento | N |
| Upright Head Roll Test: un nuovo contributo alla diagnosi di lato e di forma nella VPPB del canale semicircolare laterale | N |
| Criteri diagnostici Barany per la presbivestibolopatia | N |



CORSO

BEDSIDE EXAMINATION

Solo alcuni anni orsono la diagnosi otoneurologica era affidata pressoché esclusivamente a metodiche strumentali utilizzabili solo in centri ospedalieri o altamente specializzati. L'ultraventennale sviluppo della bedside examination ci ha messo invece a disposizione la possibilità di un approccio anche ambulatoriale molto affidabile.

Nistagmo Spontaneo (NyS) e Nistagmo di Posizione (NyP)

Bepi Agus - Cagliari

Il reperto di un NyS e/o di un NyP rilevato nel corso di un esame clinico-obiettivo otoneurologico non strumentale ("bed-side" examination) in un Paziente affetto da vertigini e/o turbe posturali rappresenta, allo stato attuale, il segno obiettivo di maggiore efficienza clinica per una diagnosi di vestibolopatia in atto.

Le caratteristiche semeiologiche di tale reperto, espresse con modalità descrittive che impieghino una terminologia condivisa dell'aspetto quali-quantitativo del pattern oculomotorio (piano, direzione, coniugazione), temporale (stazionarietà-parossismo, transitorietà-persistenza) e di evocabilità (modalità di presentazione spontanea o a seguito di specifica operatività semeiologica), consentono di acquisire elementi informativi

essenziali sullo stato / alterazione della funzione del Riflesso Vestibolo-Oculomotore nella sua globalità ed in senso più generale sullo stato della funzione vestibolare.

L'osservazione, il rilievo, la documentazione, e l'analisi nel tempo del pattern semeiologico del NyS e del NyP possono permettere spesso di proporre una interpretazione tale da indirizzare verso uno specifico modello patogenetico o fisiopatologico e da consentire un orientamento clinico topo-diagnostico e nosologico della condizione in esame.

Nella presentazione vengono espone sinteticamente le modalità operative semeiologiche applicabili "bed-side", le caratteristiche di pattern semeiologici osservabili ed il razionale sotteso alla loro interpretazione.

HST, test vibratorio, HIT

S. Rigo - Trieste

Nello studio del sistema vestibolare alla "bed side examination", dopo l'esecuzione delle valutazioni dei nistagmi spontanei e di posizione, vengono eseguite le valutazioni ad "alta frequenza", che comprendono il test di Head Shaking, il test Vibratorio e l'Head Impulse Test. Tutti e tre gli approcci testano ambiti di frequenze esclusivamente "vestibolari" con delle differenze sostanziali. L'HST e l'HIT vanno a stimolare il sistema vestibolare su frequenze che variano dai 2 ai 6 Hz ed il loro risultato risulta compromesso dai limiti di movimento del paziente, come la rigidità del collo o l'obesità. Inoltre una alterata visione foveale (maculopatia, cataratta, ipovedente) non consente un corretto esame all'HIT in cui la fissazione della mira visiva è fondamentale.

HEAD SHAKING TEST (HST)

L'esame serve per testare sia la simmetria dei canali semicircolari orizzontali o, indirettamente, delle vie vestibolari centrali, e viene eseguito con paziente seduto a capo possibilmente flesso di 20°- 30° e richiede l'assenza di qualsiasi fissazione visiva da parte del paziente (uso perlomeno di occhiali di Frenzel), per poter osservare il nistagmo che ne può derivare.

L'esame viene condotto mediante scuotimento passivo e rapido del capo del paziente, 20 cicli per 10 secondi, ma se la velocità di scuotimento dovesse essere superiore, non ci sarebbero problemi. La testa deve essere mossa almeno di 30° per lato,

quindi con escursioni di 60°. Alla fine si osserva se compare il nistagmo, che quindi è il risultato della stimolazione bilaterale di CSO asimmetrici nella funzionalità.

Nei pazienti con un **deficit monolaterale delle vie vestibolari periferiche** (con particolare riferimento al canale orizzontale) compare, alla fine dello stimolo di HS, un nistagmo che batte verso il lato sano, di una durata che può raggiungere alcune decine di secondi, talvolta seguito da qualche scossa di inversione del ny diretta verso il lato patologico. Tale nistagmo può essere un orizzontale puro o avere una piccola componente torsionale. In alcune situazioni periferiche (Meniere in fase irritativa, deficit vestibolare in fase iniziale), può comparire dopo HST un nistagmo che batte verso il lato patologico.

Nei pazienti con un **deficit delle vie vestibolari centrali** (patologie del tronco, SM, ecc.) può comparire un nistagmo verticale (upbeating/downbeating) o torsionale puro, che si verifica su un piano diverso da quello in cui si realizza lo stimolo.

La presenza di ny dopo HST, in caso di labirinto deficitario, segue la 2° legge di Ewald, in sintesi, uno stimolo eccitatorio è molto più efficace di uno stimolo inibitorio.

Nei 10 secondi di test, si verifica un accumulo di "energia" fornita dal canale sano, che poi viene restituita dal Velocity Storage Mechanism (VSM), in modo improvviso, slatentizzando la differenza tra sistema sano e sistema deficitario.



Figura 1. La batteria di test nella valutazione del sistema vestibolare ad alta frequenza: HST e HIT si collocano su frequenze intorno a 1-3 Hz, il test vibratorio si avvale di stimoli che raggiungono i 100 Hz.

TEST VIBRATORIO

Lo scopo del test vibratorio è quello di valutare l'asimmetria del guadagno dinamico del riflesso vestibolo-oculomotorio (VOR). Come visto dalla tabella iniziale, lo stimolo è ad altissima frequenza (normalmente si usano i 100 Hz) e l'eventuale nistagmo che ne deriva può essere valutato anche con occhiali di Frenzel.

A paziente seduto, lo stimolo viene applicato per 5-7 secondi, su entrambi i mastoidei e al vertice.

Nei pazienti con un **deficit monolaterale delle vie vestibolari periferiche**, comparirà durante lo stimolo vibratorio un nistagmo prevalentemente orizzontale con una fase rapida diretta verso il lato sano. Nella malattia di Meniere, il ny sarà quasi sempre diretto verso il lato patologico.

Nei pazienti con deiscenza del canale semicircolare superiore, compare spesso, una componente verticale di rilievo.

HEAD IMPULSE TEST (HIT)

L'esame serve per evidenziare una eventuale asimmetria dei canali semicircolari orizzontali e valuta il guadagno immediato nei movimenti rapidissimi del capo.

Viene eseguito con paziente seduto a capo possibilmente flesso di 20°- 30° e richiede estrema attenzione "visiva" da parte del paziente, al contrario dell'HST. Inoltre è di difficile o impossibile esecuzione in soggetti con rigidità del collo o con problemi alla vista.

Il paziente deve fissare il naso dell'operatore mentre egli esegue sulla testa del paziente stesso dei movimenti rapidissimi del capo di 30° su ogni lato cercando di far coincidere il punto di arrivo del capo alla posizione centrale.

I movimenti sul piano orizzontale devono essere rapidissimi, per evitare che si innesti un meccanismo di inseguimento visivo. Quello che deve essere provocato è un riflesso visuo-vestibolo oculomotorio (ViVOR), per testare il guadagno dei canali semicircolari orizzontali. Il guadagno unitario si ha quando il riflesso garantisce, ad ogni movimento del capo, un movimento controlaterale degli occhi, con la stessa ampiezza e frequenza dello scatto del capo, ma in direzione opposta senza esecuzione di alcuna scossa di nistagmo per rifissare il bersaglio.

Nei pazienti con un **deficit monolaterale delle vie vestibolari periferiche** (con particolare riferimento al canale orizzontale) alla fine del movimento del capo, comparirà da lato patologico una saccade correttiva in direzione opposta al movimento, evidente segno che il guadagno, da quel lato, risulta basso.

In caso di deficit bilaterale (ad ex. Pz trattati con aminoglicosidici) le saccade correttive saranno evidenti bilateralmente.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le conclusioni sono che i 3 test sono di rapidissima esecuzione, utili e complementari. L'HST valuta il Velocity Storage Mechanism, l'HIT studia il gain del ViVOR, il test vibratorio lavora su altissime frequenze studiando la capacità vestibolare residua.

HPN, OTR e test della fistola

M. Gufoni

Un test dell'iperpnea positivo è evidenziabile in oltre il 20% dei pazienti, particolarmente nelle forme retrococleari: oltre il 5% nella vertigine parossistica posizionale, circa il 37% nella malattia di Meniere e nella Neurite vestibolare compensata, oltre il 90% dei neurinomi del nervo acustico¹: in particolare la presenza di un nistagmo da iperventilazione diretto verso il lato in deficit è da considerare un segno maggiore di sospetto di neurinoma². Il test è di esecuzione rapida e di scarsissima noia per il soggetto esaminato: viene generalmente eseguito richiedendo atti respiratori profondi e rapidi per una durata di circa un minuto. Il nistagmo può stato osservato direttamente sotto occhiali di Frenzel e registrato in videonistagmografia¹. È stata segnalata la presenza di questo segno anche in caso di conflitto neurovascolare dell'VIII nervo cranico³ ed è ritenuto utile inoltre per seguire l'evoluzione di una patologia in atto⁴.

La fistola perilinfatica consiste nella anomala comunicazione tra la perilinfa e l'aria contenuta nell'orecchio medio, con conseguente ipoacusia (improvvisa, progressiva o fluttuante), vertigine o instabilità posturale. A causa della difficoltà di identificazione certa, la sua stessa esistenza è risultata nel tempo controversa ed ancor più dubbia sembra l'attendibilità del test della fistola⁶, che consiste nell'incrementare artificialmente la pressione nell'orecchio medio (compressione del trago, insufflazione del condotto, insufflazione tubarica) per evocare la comparsa di

un nistagmo, in genere associato a brusco disequilibrio. La sensibilità del test della fistola è molto variabile anche utilizzando test posturali (dal 53 al 100%, con specificità anch'essa molto variabile, dal 56 all'89%)⁷. È probabile che in futuro il test risenta dell'influenza dei nuovi test che si stanno sviluppando (anche se più invasivi!) basati sulla ricerca di proteine specifiche di provenienza perilinfatica⁵.

L'Ocular Tilt Reaction (OTR) è una manifestazione clinica attribuita ad una lesione della macula utricolare, caratterizzata da ipotropia, ex- inciclotorsione dell'occhio ed inclinazione del capo. I segni sono a carico del lato del labirinto leso in fase acuta, ma evolvono in un breve periodo di tempo verso il compenso (occhi allineati) o l'ipercompenso (ipertropia dell'occhio che prima era ipotropico)⁸. Questo segno non è da considerare come tipico delle lesioni centrali ma è segnalato anche per lesioni periferiche che coinvolgano la macula utricolare, specialmente la vertigine parossistica posizionale (VPP)⁹. In questo caso è possibile osservare come nella VPP insorta per migrazione otolitica in concomitanza con l'evento lesivo (*sincrona*) l'occhio più basso è dalla parte della canalolitiasi. Nel caso in cui la migrazione otolitica sia insorta a distanza di tempo (*diacrona*) gli occhi sono alla stessa altezza o l'occhio dal lato ammalato è ipertropico. Questa osservazione può consentire una valutazione dei tempi di insorgenza del danno con caduta degli otoliti e della loro successiva migrazione.

Bibliografia

1. Califano L, Melillo MG, Vassallo A, Mazzone S: Hyperventilation-induced Nystagmus in a Large Series of Vestibular Patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2011 Feb;31(1):17-26.
2. Califano L, Iorio G, Salafia F, Mazzone S, Califano M: Hyperventilation-induced Nystagmus in Patients With Vestibular Schwannoma. Otol Neurotol 2015 Feb;36(2):303-6.
3. Ward B, Gold DR: Tinnitus, Oscillopsia, and Hyperventilation-Induced Nystagmus: Vestibular Paroxysmia. Open J Clin Med Case Rep. 2016;2(7):1100.
4. Mandalà M, Giannuzzi A, Astore S, Tralbalzini F, Nuti D: Hyperventilation-induced Nystagmus in Vestibular Schwannoma and Unilateral Sensorineural Hearing Loss. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Jul;270(7):2007-11
5. Matsuda H et al: A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. ACTA OTO-LARYNGOLOGICA. 2017 VOL. 137, NO. S565, S53-S59.
6. Hornibrook J. Perilymph fistula: Fifty years of controversy. International Scholarly Research Network. ISSN Otolaryngology Volume 2012, Article ID 281248.
7. Shepard NT, Telian SA, Niparko JK, Kemink JL, Fujita S: Platform Pressure Test in Identification of Perilymphatic Fistula. Am J Otol. 1992 Jan;13(1):49-54.
8. Gufoni M: Le manifestazioni cliniche della VPPB del canale laterale. In LA Vertigine Parossistica Posizionale (benigna): stato dell'arte. Atti del LV Raduno del Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale. Siena 5 Dicembre 2009.
9. Halmagyi GM, Gresty MA, Gibson WPR: Ocular tilt reaction with peripheral vestibular lesion. Ann Neurol 1979; 6: 80-83.

VPP

G. Asprella Libonati

La VPPB del canale semicircolare laterale ha una incidenza di circa il 20-25% di tutti i casi di VPPB diagnosticati. La diagnosi precoce del lato affetto nella VPPB del canale semicircolare laterale (CSL) è importante per poter eseguire efficacemente le manovre terapeutiche ma, allo stesso tempo, è spesso impegnativa e resa difficile dagli intensi sintomi neurovegetativi. La strategia del minimo stimolo (SMS) mira a diagnosticare il lato e il canale coinvolti dalla VPPB causando il minor disagio possibile al paziente. La SMS applicata alla VPPB del CSL utilizza nell'ordine la valutazione del nistagmo pseudo-spontaneo, eseguendo l'head pitch test (HPT) in posizione seduta, successivamente il test seduto-supino ed infine la valutazione a paziente supino dell'head yaw test (HYT), rotazione del capo da lato a lato. La valutazione del nistagmo osservato nella esecuzione sequenziale di questi test consente di diagnosticare il lato interessato nella VPPB del CSL. La diagnosi differenziale tra nistagmo spontaneo e nistagmo pseudo-spontaneo si ottiene facilmente eseguendo l'HPT in

posizione seduta: il nistagmo pseudo-spontaneo scompare con la testa piegata in avanti di 30 ° (posizione neutra), inverte la sua direzione con la testa piegata 60 ° in avanti, ritorna visibile portando la testa in asse con il corpo e aumenta la sua intensità estendendo la testa di circa 30° indietro.

Recentemente alcuni Autori hanno proposto un nuovo test che va ad integrare la SMS, in modo specifico nella diagnosi precoce della VPPB del CSL.

Il nuovo test diagnostico è, infatti, complementare all'HPT, ed è denominato Head Roll test in posizione seduta (UHRT), è eseguito in posizione seduta, inclinando il capo del paziente verso ciascun lato, nel piano roll, ed osservando il nistagmo evocato. Un primo studio preliminare, in corso di pubblicazione, suggerisce che l'UHRT può aumentare la sensibilità diagnostica, consentendo già in posizione seduta di diagnosticare correttamente in caso di VPPB del CSL il lato affetto e il braccio coinvolto, vale a dire differenziare fra forme geotrope ed apogeotrope, riducendo così il disagio per il paziente.

La vertigine parossistica dei canali verticali

Paolo Vannucchi - Firenze

Da molti anni è stato osservato e descritto un quadro clinico chiamato Vertigine Parossistica Posizionale Benigna (VPPB) legata a una litiasi dei canali semicircolari. Quella legata al coinvolgimento dei canali verticali insorge in seguito ai cambiamenti di posizione da seduto a supino e viceversa, determinando una breve ma intensa vertigine. Il fenomeno si verifica in quanto materiale più pesante dell'endolinfa, normalmente detriti otoconiali, si deposita nei canali semicircolari posteriore e/o anteriore rendendo la cupola sensibile a stimoli gravitazionali indotti dai cambiamenti di posizione.

I meccanismi fisiopatologici alla base sono sostanzialmente due:

- una canalolitiasi, che è più frequente, in cui i detriti otolitici precipitati nel canale determinano delle correnti ampullifughe o ampullipete in seguito ai movimenti della testa sul piano verticale;
- una cupulolitiasi in cui gli otoliti sono adesi alla cupola che avrà dei comportamenti alterati essendosi modificato il suo peso.

Non mi soffermerò nella descrizione delle manovre di Dix-

Hallpike e del nistagmo della VPPB del CSP tipica (o geotropa) in quanto ormai ben noti a tutti. Mi soffermerò solo sul nistagmo della VPPB del CSA e del CSP in forma apogeotropa.

Le caratteristiche di tale nistagmo sono:

- è evocato da tutti i posizionamenti da seduto/a a testa reclinata;
- non ha latenza;
- ha un andamento simil parossistico più che parossistico,
- è principalmente verticale verso il basso con modesta componente torsionale che può aiutarci a capire quale è il canale interessato;
- è di lunga durata e spesso dura tutto il tempo in cui il/la paziente è declive;
- non inverte la sua direzione quando il/la paziente torna seduto/a;
- non è affaticabile.

Questo nistagmo, che risulta sostanzialmente irricognoscibile fra le due forme, è legato alla presenza di detriti otoconiali o nella zona ampollare del CSA di un lato o nella porzione superiore,

in prossimità della crus comune, del CSP del lato opposto. La diagnosi di tali forme è certamente più complessa di quella della VPPB del CSP soprattutto per la difficoltà di stabilire il lato.

La terapia della VPPB del CSP in forma geotropa sono manovre ormai ben conosciute come quella di Semont e quella di Epley. Per la VPPB del CSA viene usata spesso la manovra di Epley invertita con partenza dal lato sano e rotazione verso quello patologico o la manovra di Yacovino con testa iperestesa centrale, lento movimento del capo fino a portare il mento verso lo sterno e quindi ritorno in posizione seduta. Per la VPPB del CSP in forma apogeotropa consigliamo la manovra proposta dal dott. Pecci

in cui, se ipotizziamo una forma destra, si porta rapidamente il paziente dalla posizione seduta con testa ruotata di 45° verso sinistra, sul lato sano, in modo da cercare di spingere i detriti verso la crus comune.

La diagnosi di queste forme è clinica e molto ci sarebbe da dire su diversi aspetti etiologici, clinici, di diagnosi differenziale etc. Sottolineo solo che negli ultimi anni diversi ricercatori hanno ipotizzato nella carenza di vitamina D una delle cause delle possibili forme recidivanti e pertanto ritengo corretto, in questi pazienti, fare un dosaggio di tale vitamina.

Lo studio dei riflessi vestibolo-spinali

R. Guidetti - Vertigo Center - c/o Poliambulatorio Chirurgico Modenese - Modena

L'apparato vestibolare fornisce un contributo fondamentale per il controllo della funzione oculomotoria e la maggior parte dei test clinici che vengono applicati nello studio del paziente vertiginoso si basano per questo motivo sui test di valutazione dei movimenti oculari volontari e riflessi.

Il labirinto vestibolare ha comunque un ruolo importante anche nel controllo posturale statico e dinamico, attraverso i cosiddetti riflessi vestibolo spinali.

I test per la valutazione della postura e della marcia sono comunque meno specifici rispetto a quelli dell'oculomotricità perché su queste funzioni interagiscono in modo determinante anche meccanismi centrali complessi e non sempre chiaramente distinguibili dalla componente vestibolare in caso di patologia.

I test vestibolo spinali più comunemente utilizzati sono il test di Romberg, la marcia secondo Unterberger, le braccia tese ed il test indice-naso.

Il **test di Romberg** valuta la postura statica e viene effettuato col paziente in posizione eretta, i talloni uniti e le punte lievemente divaricate. In condizione di base ad occhi aperti non dovrebbero esservi oscillazioni; ad occhi chiusi invece nel caso di una patologia vestibolare è possibile osservare una latero deviazione soprattutto verso il lato patologico anche nelle fasi croniche o intercritiche. Una eventuale retropulsione o ampie oscillazioni sul piano sagittale sono più probabilmente indice di una sofferenza centrale, in particolare del verme cerebellare.

Il **test di Unterberger** è quello più comunemente usato per valutare il controllo della marcia. Si tratta di far marciare il soggetto esaminato sul posto per almeno 40 passi. Si rileva l'eventuale rotazione (spin) del soggetto in senso orario o antiorario. Durante il test ad occhi chiusi deviazioni fino a 45° vengono considerate nei limiti di norma. Un soggetto vestibolopatico anche cronico dopo una latenza di vari secondi presenta abitualmente deviazioni superiori a questa misura, generalmente verso il lato malato. Questo stepping test può essere reso più specifico mediante il

test di Fukuda in cui si chiede al paziente di ripetere la marcia sul posto con capo ruotato in un primo tempo verso destra poi verso sinistra. Un soggetto normale presenterà uno spin di direzione opposta alla rotazione del capo. Un soggetto vestibolopatico manterrà invece la deviazione verso il lato malato in ogni condizione di posizione del capo.

Nel **test delle braccia tese** il soggetto viene invitato a mantenere le braccia in avanti, parallele e tese, ad occhi chiusi. In caso di vestibolopatia si osserverà abitualmente una deviazione lenta e simultanea delle braccia verso il lato patologico, senza slivellamenti che sono invece un possibile segno di sofferenza dei meccanismi di controllo centrale.

Il **test di De Cyon** può fornire informazioni più specifiche ma spesso risulta di più difficile esecuzione e interpretazione. Al paziente con le braccia tese in avanti viene richiesto mantenere i pollici alla stessa altezza e di effettuare una rotazione brusca del capo una volta verso destra e una verso sinistra. Durante questo movimento laterale del capo abitualmente si osserva uno slivellamento dei pollici con tendenza a salire di quello dal lato verso cui è ruotata la testa. Questo fenomeno è spesso assente in caso di vestibolopatia omolaterale.

Nel **test indice naso** viene valutata soprattutto la funzione cerebellare emisferica. In caso di patologia in questa sede si evidenzia abitualmente un movimento omolaterale dismetrico dell'indice nel tentativo di raggiungere la punta del naso, associato al tipico tremore intenzionale e al frenage nella fase finale del movimento. Il test risulta generalmente patologico anche ad occhi aperti.

L'eventuale componente di sofferenza del sistema extrapiramidale può essere evidenziata dalla tipica facies, da tremori, da modifiche del tono muscolare e dall'atteggiamento nella marcia ma è possibile evidenziarla in modo più specifico mediante il **Pull test**, provocando una retropulsione con un breve ma deciso tocco sulle spalle del paziente effettuato ponendovisi dietro.

Un altro test utile per evidenziare una componente

extrapiramidale è il cosiddetto **Finger tapping** test in cui viene richiesto al paziente di mettere progressivamente in contatto il pollice con le altre dita nel modo più rapido possibile.

Tutti questi test sono effettuabili in pochi minuti, forniscono una valutazione abbastanza sensibile sul meccanismo di controllo dei movimenti posturali statici e dinamici, informazioni importanti

per la diagnosi differenziale e il monitoraggio delle patologie.

Altri test specifici di valutazione della forza e della sensibilità sia distrettuale che generale forniscono una più completa valutazione del quadro neurologico e consentono quindi una più precisa diagnosi differenziale rispetto alle patologie centrali.

La visita neurologica

G. Guidetti - Vertigo Center - c/o Poliambulatorio Chirurgico Modenese - Modena

Le cause più comuni delle cosiddette vertigini centrali sono: l'ictus cerebellare, l'insufficienza vertebro-basilar, la sclerosi Multipla, i tumori cerebrali, l'emicrania vestibolare, le patologie extrapiramidali e l'epilessia.

Si tratta raramente di vere vertigini oggettive ed in genere la presenza di altri sintomi extralabirintici orienta la diagnosi differenziale. L'anamnesi riveste pertanto un ruolo fondamentale in questi casi.

In presenza di vertigini ricorrenti o di disturbi soggettivi cronici dell'equilibrio è comunque importante ricercare i segni di sofferenza centrale anche solo per avere maggiori informazioni sulle funzioni relative ai circuiti adibiti ai meccanismi centrali di adattamento e compenso.

La valutazione è inizialmente mirata sulla funzione oculomotoria e visiva.

Occorre pertanto testare la funzione dei singoli muscoli oculomotori e la loro coordinazione nell'effettuare movimenti coordinati sui diversi piani dello spazio mediante i test di movimento saccadico volontario, di inseguimento lento e di convergenza.

Si valuta quindi la presenza di un eventuale nistagmo o di movimenti oculari involontari, abnormi, generalmente segno di una patologia troncoencefalica, cerebellare o cerebrale.

Altrettanto importante è la valutazione della parola, alla ricerca di eventuali disartrie, monotonie o alterazione più complesse dell'eloquio.

Si procede quindi a valutare la motilità facciale, la sensibilità del distretto cranico e la funzione degli altri nervi cranici.

L'esame delle modalità elementari di sensibilità si basa sul test della percezione del tatto, del dolore e della temperatura. La degradazione di una di queste sensibilità elementari può essere valutata in senso assoluto per riconoscere un'anestesia o nel confronto con una zona di sensibilità normale per riconoscere un'ipoestesia.

La sensibilità tattile si esplora con un batuffolo di cotone o col tocco digitale. La sensibilità dolorosa si misura con la pressione.

Per la sensibilità termica si usano provette contenenti acqua calda o fredda dai 5 ai 50 gradi.

La sensibilità vibratoria si esplora con un diapason applicato su

una superficie ossea fino a che il soggetto cessa di avvertire la vibrazione.

L'esplorazione della forza muscolare si fa per ogni singolo muscolo ed anche su diverse parti dello stesso muscolo. Si valutano sia il deficit di forza e di tono muscolare che la presenza di eventuali rimbalzi durante il movimento richiesto.

Il risultato è valutato confrontando i due lati e tenendo conto di possibili supplenze da parte dei muscoli sinergici. La valutazione quantitativa fa riferimento alla assenza di contrazione volontaria oppure alla presenza di una contrazione debole o insufficiente.

La semiologia dei riflessi tendinei viene fatta sul tendine del muscolo in esame e vengono valutate l'abolizione del riflesso o la sua esagerazione.

Particolarmente utile può essere la ricerca del segno di Babinski prodotto da una lesione limitata alla via piramidale di cui è segno fedele è costante. Tenendo l'arto inferiore in semiflessione e riscaldando il piede si striscerà una punta smussa sul bordo esterno della pianta del piede da dietro in avanti. Nell'adulto, in condizioni di normalità, si induce la flessione plantare delle dita del piede. In presenza di lesioni a carico dei circuiti piramidali invece lo stesso stimolo evoca la flessione dorsale dell'alluce (fenomeno detto appunto *segno di Babinski*) associato spesso all'apertura "a ventaglio" delle altre dita (fenomeno di Duprè).

L'eventuale componente cerebellare viene ulteriormente valutata mediante i test indice naso e calcagno ginocchio in cui in caso di patologia emisferica omolaterale si evidenzia abitualmente un movimento dismetrico nel tentativo di raggiungere il target, associato al tipico tremore intenzionale e al frenage nella fase finale del movimento. L'incapacità di effettuare con ritmo rapido dei movimenti di direzioni opposte evidenzia invece l'eventuale adiadococinesi.

Si procede quindi a valutare il controllo posturale sia statico che dinamico mediante i test di Romberg e della marcia.

Il test di Romberg valuta la postura statica e viene effettuato col paziente in posizione eretta, i talloni uniti e le punte lievemente divaricate. Una eventuale retropulsione o ampie oscillazioni sul piano sagittale sono più probabilmente indice di una sofferenza centrale, in particolare del verme cerebellare. Oscillazioni laterali sono meno specifiche.

Il test di Unterberger è quello più comunemente usato per valutare il controllo della marcia. Si tratta di far marciare il soggetto

esaminato sul posto per almeno 40 passi. Si rileva l'eventuale rotazione (spin) del soggetto in senso orario o antiorario. Durante il test ad occhi chiusi deviazioni fino a 45° vengono considerate nei limiti di norma.

Nel dubbio di una patologia centrale è comunque preferibile effettuare anche test in cui far marciare per tratti più lunghi il paziente per cogliere in modo più specifico incoordinazione, atassie, pulsioni laterali anche ad occhi aperti.

La camminata dei malati di Parkinson, ad esempio, è spesso caratterizzata da un passo lento, ridotto in altezza e lunghezza, con una limitata rotazione del tronco e con riduzione delle sincinesie pendolari degli arti superiori durante la marcia. Possono presentarsi anche festinazione, cioè un'andatura simile ad una corsa: paziente tende a trascinare i piedi ed accelerare il passo come ad inseguire il baricentro spostato in avanti, presentando

poi difficoltà ad arrestarsi. Un altro fenomeno è il cosiddetto *freezing* (congelamento) cioè un blocco motorio improvviso della marcia; è un fenomeno che si osserva generalmente all'inizio della marcia (*start hesitation*) o nel cambio di direzione del cammino.

La componente di sofferenza del sistema extrapiramidale può essere evidenziata anche dalla tipica facies inespressiva ipotonica, da tremori e da modifiche del tono muscolare ma è possibile evidenziarla in modo più specifico mediante il **Pull test**. Questo test provocando una retropulsione con un breve ma deciso tocco sulle spalle del paziente, valuta la capacità del paziente di recuperare l'equilibrio.

Un altro test utile per evidenziare una componente extrapiramidale è il cosiddetto **Finger tapping test** in cui viene richiesto al paziente di mettere progressivamente in contatto il pollice con le altre dita nel modo più rapido possibile.

Il video Head Impulse Test (vHIT)

Leonardo Manzari - MSA ENT ACADEMY Center, Cassino (FR), Italia

Il cosiddetto segno-spia di un'insufficiente funzione di uno dei canali semicirculari dal lato verso cui la testa è stata ruotata in modo impulsivo è costituito dalla evidenziazione da parte del clinico di un movimento rapido definito saccade. Questo segno clinico rivelato grazie ad un'accelerazione del capo, passiva e dunque non prevedibile da parte del soggetto che si sta esaminando, è stato descritto per la prima volta da Halmagyi e Curthoys nel 1988 e da quel momento ad oggi l'uso clinico del test impulsivo del capo è stato ed è ampiamente utilizzato per valutare la funzione del canale deficitario da parte del clinico (con una valutazione soggettiva), ovvero per determinare se vi sia una "overt saccades" oppure no. Tuttavia, alcuni pazienti vestibolari deficitari non venivano opportunamente valutati e non si era in grado di rivelarle con il test impulsivo del capo, anche da parte di osservatori esperti, probabilmente a causa della presenza delle "saccadi nascoste all'interno della rotazione del capo in corso di esame impulsivo", quelle che venivano definite come "covert saccades".

Chiaramente l'ideale sarebbe quello di avere misure oggettive per entrambi i movimenti della testa e la simultanea risposta del movimento degli occhi, con un sistema sufficientemente veloce ed il più possibile accurato, per la rilevazione delle cosiddette saccadi "nascoste", covert saccades.

Il metodo con search coil è stato per decenni l'unico in grado di ottenere e raggiungere questo scopo, ma è clinicamente del tutto irrealistico da applicare, essendo una metodologia

invasiva e molto costosa, in ambito clinico. Sulla scorta di questa limitazione abbiamo sviluppato anni orsono una nuova procedura strumentale applicabile in ambito clinico grazie al perfezionamento e alla validazione di un leggerissimo sistema video ideato e scoperto da Hamish MacDougall dell'Università di Sydney. Abbiamo chiamato tale test con il nome di video Head Impulse Test (vHIT). Tale metodica è ampiamente e facilmente applicabile in ambito clinico. Ma cosa ancora più importante, abbiamo dimostrato grazie a misurazioni empiriche che l'esattezza del vHIT corrisponde alla tecnica con search coil. Così il vHIT è stato validato da misure dirette in simultanea di performance VOR in soggetti sani e pazienti con i due metodi in maniera indipendente - search coils vs vHIT.

La procedura è essenzialmente come quella descritta sopra a proposito della descrizione originariamente proposta nel 1988, salvo che il paziente indossa un paio di occhiali super leggeri su cui è montata una piccola, ultra-leggera, super veloce, videocamera ad altissima velocità di ripresa (250Hz) e un mezzo specchio che riflette l'immagine dell'occhio del paziente alla telecamera. Un piccolo accelerometro è posto sugli occhiali ed ha il compito di misurare e quantificare il piano ed il movimento della testa. L'intero sistema (maschera) è leggero (pesa circa 60g) e deve essere fissato saldamente alla testa del paziente tramite una piccola cinghia per ridurre al minimo la possibilità di slittamento - scivolamento. Infatti qualsiasi slittamento degli occhiali sarà registrato come un movimento degli occhi ed in tal modo si potranno registrare e generare artefatti.

Lecture consigliate

1. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol 1988; 45(7):737-739.
2. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology 2008; 70(6):454-463.
3. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS (2009) The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurology 73 (14): 1134-1141.
4. Ian S Curthoys , Hamish G MacDougall, Leigh A McGarvie, Konrad P Weber, David Szmulewicz, Leonardo Manzari, Ann M Burgess, G Michael Halmagyi The Video Head Impulse Test (vHIT) 3rd edition, 2020 ,pp. 391-430, "Balance Function Assessment and Management". San Diego, edited by Gary P. Jacobson, Neil T. Shepard, Kamran Barin, Kristen Janky, Devin L. McCaslin. CA: Plural Publishing

The functional Head Impulse Test

Marco Mandalà - University of Siena, Italy

Il functional head impulse test (FHIT) rappresenta un nuovo strumento per la diagnosi e riabilitazione delle patologie vestibolari. Il test esplora la funzionalità del riflesso vestibolo-oculare di mantenere un'immagine stabile sulla fovea quando vengono effettuate delle rapide rotazioni della testa a varie velocità e/o accelerazioni. Il FHIT rappresenta un test percettivo e non misura i movimenti oculari ma solo la rotazione della testa.

I risultati del test non forniscono un guadagno del riflesso vestibolo-oculare

(come il video head impulse test, VHIT) ma delle percentuali di lettura corretta degli ottotipi presentati rapidamente sullo schermo durante le rapide accelerazioni della testa e classificate nei vari range di accelerazione.

Il FHIT rappresenta un test complementare nella valutazione vestibolare strumentale rispetto al test calorico ed al VHIT (in analogia all'audiometria tonale e quella vocale).

Il test è rapido (circa 10 minuti per la valutazione dei 6 canali), semplice, non richiede analisi dei movimenti oculari e può essere eseguito anche in pazienti pediatrici o con dimensione degli occhi ridotta dove la registrazione dei movimenti oculari può essere difficoltosa.

Nel deficit vestibolare unilaterale il VHIT ed il FHIT hanno risultati simili in acuto e 3 mesi. I soggetti con saccadi coperte

sono correttamente identificati con il FHIT. Il FHIT ha dimostrato una maggiore correlazione con la disabilità percepita dal paziente (Dizziness Handicap Inventory test) rispetto al VHIT (McCaslin et al. 2014; Patel et al., 2016) anche nel follow-up a lungo termine. Artefatti da registrazione dei movimenti oculari non sono presenti al FHIT nonostante non sia un test oggettivo.

Il FHIT ha dimostrato anche una buona correlazione anche con la disabilità dei soggetti con deficit vestibolare bilaterale.

Dati promettenti sono rappresentati dall'identificazione dei soggetti affetti da emicrania vestibolare con il FHIT sensibilizzato (utilizzando uno sfondo confondente che ruota).

Lo stesso FHIT con sfondo confondente presenta un'indicazione nella diagnosi della dizziness posturale percettiva persistente.

Recentemente il FHIT è stato adottato anche nella presbiastasia e nello screening dei pazienti anziani con rischio di cadute con risultati incoraggianti.

Infine il FHIT è stato adottato nella valutazione di atleti professionisti e come miglior outcome in pazienti sottoposti ad impianto vestibolare.

Nuove prospettive future per il FHIT sono rappresentate dalla possibile adozione del test come strumento riabilitativo del deficit vestibolare con lo scopo di migliorare le performance della percezione durante attivazione del riflesso vestibolo oculare prevalentemente nei range frequenziali patologici.

LA LABIRINTOPATIA IDROPICA

Vertigini ricorrenti associate a ipoacusia fluttuante, ovattamento auricolare ed acufeni: una triade sintomatologica di frequente riscontro negli ambulatori otoiatrici e audiologici. In questi casi si parla abitualmente di Malattia di Ménière e raramente si indirizza il paziente alla ricerca dell'eziologia; spesso, ciò comporta il convincimento di avere una patologia rara e difficilmente curabile. Oggi l'eziopatogenesi di una labirintopatia idropica può invece essere indagata in modo più approfondito e quindi la patologia può essere curata in modo più selettivo ed efficace rispetto a quanto accadeva ai tempi di Prospero Ménière. Le ricerche degli ultimi decenni hanno fornito infatti notevoli contributi in tal senso, sia per quanto riguarda l'inquadramento generale della malattia, che le possibili strategie terapeutiche, riducendo sempre più i casi in cui ricorrere alla terapia ablativa.

La Sindrome Idropica Endolinfatica

M. Manfrin - UOC di Otorinolaringoiatria - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia

L'insieme dei sintomi e segni dovuti ad un aumento del volume dello spazio endolinfatico trova spiegazione nelle mutate condizioni fisiche delle strutture membranose cocleari e labirintiche. L'aumento volumetrico non si accompagna ad un corrispondente significativo aumento della pressione endolinfatica (1); le ripercussioni funzionali dipendono dalle diversità anatomiche e dalle differenti proprietà viscoelastiche (2) dei vari comparti dell'orecchio interno. Non tutti i sintomi e segni sono spiegabili in maniera esaustiva dalla presenza dell'idrope endolinfatica, sia essa primitiva che secondaria, la quale rappresenta spesso una condizione necessaria ma non sufficiente a spiegare la semeiotica clinica e strumentale delle differenti malattie su base idropica (3). Sul versante cocleare possono essere razionalmente correlate alla situazione idropica:

- La componente trasmissiva dell'ipoacusia sui toni gravi nelle fasi iniziali (4)
- La morfologia "peak shape" in oltre la metà dei pazienti
- Le modifiche del timpanogramma nell'impedenziometria

- multifrequenziale (5)
 - L'aumento del rapporto SP/AP nell'ECOG
 - La fullness (6)
 - La distorsione (diplacusia), gli acufeni e il recruitment (7).
- Sul versante vestibolare, legate all'idrope sono:

- L'iporeflettività vestibolare alla stimolazione calorica con integrità dell'vHIT (8)
- La modifica ("tuning") della frequenza di stimolazione e della soglia dei VEMPs (9)
- Il fenomeno di Tullio

Non collegabili con certezza alla situazione idropica sono la fluttuazione uditiva, il progressivo coinvolgimento delle strutture retrococleari, le crisi vertiginose con annessi nistagmi spontaneo-posizionali, le crisi otolitiche di Tumarkin. Le attuali evidenze radiologiche indicano forme e gradi diversi di distensione idropica delle diverse sottosedali dell'orecchio interno, non ultimo anche il riscontro di forme idropiche clinicamente completamente asintomatiche.

Bibliografia

1. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(5): 971-983
2. Pender DJ. A model of viscoelasticity in the cochleo-saccular membranes. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2019; 4: 659-662
3. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB jr. Pathophysiology of Ménière's disease: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005; 26: 74-81
4. Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M et al. The relationship between endolymphatic hydrops in the vestibule and low-frequency air-bone gaps. *Laryngoscope* 2018; 128: 1658-1662
5. Sugawara K, Iwasaki S, Fujimoto C et al. Diagnostic usefulness of multifrequency tympanometry for Ménière's disease. *Audiol Neurotol* 2013; 18: 152-160
6. Levo H, Kentala E, Rasku J et al. Aural fullness in Ménière's disease. *Audiol Neurotol* 2014; 19: 395-399
7. Gluth MB. On the relationship between Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol* 2020; 41:2424-249
8. Cerchiai N, Navari E, Dallon J et al. Assessment of vestibulo-oculomotor reflex in Ménière's disease: defining an instrumental profile. *Otol Neurotol* 2016; 37(4): 380384
9. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, et al. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2004; 25: 333-338

La Labirintopatia idropica. Eziopatogenesi

Francesco Comacchio - Centro Regionale Specializzato Diagnosi e Terapia della vertigine - Regione Veneto - UOC Otorinolaringoiatria, Padova.

L'eziopatogenesi della Malattia di Meniere, nonostante siano trascorsi centocinquanta anni dalla sua descrizione, rimane uno degli argomenti più controversi dell'audiovestibologia. Si devono infatti a Guild e Stacy agli inizi del Novecento le prime

osservazioni sulla circolazione dell'endolinfa e soprattutto a Yamakawa e successivamente a Hallpike e Cairns nel 1938 l'identificazione dell'idrope endolinfatico come momento causale e correlato anatomopatologico della malattia.

Oggi sappiamo con certezza dalle molteplici e moderne

dimostrazioni radiologiche che sfruttano l'iniezione di gadolinio direttamente nell'orecchio che l'idrope è in effetti responsabile della malattia come dimostrato sperimentalmente da Kimura e Schuknecht già nel 1965. Rimangono controverse invece le cause della formazione dell'idrope che probabilmente sono multifattoriali; sono stati infatti documentati i ruoli giocati dall'ADH e dell'aldosterone nella regolazione dell'equilibrio elettrolitico dell'endolinfa, dalla genetica, dagli squilibri dietetici etc. Ma ciò che è più controversa è la causa delle crisi vertiginose. Per anni si è ritenuto che la crisi fosse dovuta alla rottura della membrana di Reissner e alla conseguente intossicazione potassica della perilinfia con conseguente malfunzionamento dell'epitelio neurosensoriale recettoriale.

In realtà più recentemente è stato osservato in lavori sperimentali

sull'animale con l'ausilio di microfotografie del labirinto membranoso che non vi sono rotture di membrana durante la crisi idropica e che un ingresso di potassio nella perilinfia provoca sordità permanente e irreversibile, contrariamente a ciò che accade ai malati di Meniere che talvolta migliorano il loro udito dopo una crisi.

È stata quindi elaborata in anni recenti una diversa e più plausibile teoria sullo sviluppo della crisi idropica che rivaluta in modo sostanziale il ruolo del sacco endolinfatico e della sua complessa regolazione ormonale.

La descrizione di tale teoria e dei complessi meccanismi che regolano produzione, circolazione e riassorbimento endolinfatico saranno l'oggetto della presente relazione.

La genetica della Malattia di Menière

Roberto Teggi - Istituto Scientifico S Raffaele - "Università Vita e Salute"

A distanza di oltre 160 anni dalla originale descrizione di una condizione clinica caratterizzata da un insieme di sintomi fatta da Prospero Menière non sono stati fatti significativi passi in avanti circa la eziologia della stessa. Dati epidemiologici sottolineano come esista una comorbidità tra malattia di Menière (MM) da un lato ed emicrania (secondi alcuni lavori il 50% dei malati di Menière è emicranico) o patologie autoimmuni. Esiste inoltre una familiarità nella malattia di Menière (MM); una percentuale superiore al 10% dei malati presenta almeno un familiare positivo per vertigine episodica nelle 2 generazioni precedenti o collaterali. Ritengo abbia una valenza scientifica elevata il tentativo di stabilire sottogruppi di malati di Menière in base a una "cluster analysis" delle comorbidità/familiarità e che la cosa possa aprire interessanti prospettive di ricerca. L'apporto che la genetica attualmente si pone è quello di stabilire markers per sottogruppi di malati, nei quali si possa prevedere una risposta terapeutica a farmaci specifici.

Di interesse particolare risultano le mutazioni "missense" di geni (introni) che codificano una certa proteina; il risultato sarebbe la codifica di proteine che presentano un aminoacido cambiato nella sequenza, comunque "funzionanti" anche se con caratteristiche specifiche che espongono il portatore ad una maggiore suscettibilità a sviluppare patologie specifiche.

Grosso modo la ricerca recente sulla genetica della MM ha studiato due possibilità, la prima delle quali è quella che geni che caratterizzano l'autoimmunità giochino un ruolo rilevante nello sviluppo / decorso della stessa. Ricordo tra le altre la mutazione del gene che codifica la proteina TLR10, in grado di sopprimere

una risposta infiammatoria eccessiva, che porterebbe secondo gli autori ad una evoluzione più rapida dei sintomi cocleo-vestibolari. Infine recentemente il gene rs4947296, il quale presenta una forte associazione con la MM bilaterale con comorbidità autoimmune; mutazioni missense di tale gene sono stati precedentemente descritti essere associati con l'artrite reumatoide o con una evoluzione più rapida della sclerosi multipla.

La seconda possibilità considerata negli studi di genetica è quella che l'omeostasi idro-elettrolitica dell'endolinfa possa essere la causa degli attacchi idropici. Le Acquaporine sono state le prime ad essere studiate; nei sistemi cellulari, orecchio interno incluso, regolano il passaggio di acqua e piccoli soluti. Cinque differenti tipi sono stati dimostrati nell'orecchio interno, di cui la 2 è sensibile all'attività della vasopressina. Ad oggi gli studi di genetica sulle Acquaporine sono lontani dall'essere conclusivi. Le Acquaporine non sono in grado di trasportare ioni contro un gradiente, e ricordiamo come la perilinfia presenti una concentrazione ionica molto peculiare. Recentemente sono stati proposti due geni (SYK1 e SLC8A1) che codificano trasportatori ionici. Il razionale potrebbe essere che una regolazione errata della concentrazione ionica possa portare ad un incremento della pressione osmotica nell'endolinfa, agevolando la formazione di idrope. Altre possibilità devono essere considerate; ad esempio variazioni della quantità di potassio in un certo tessuto è stato dimostrato essere in relazione a risposte immunitarie differenti, in particolare incrementate concentrazioni dello stesso portare ad incrementata produzione di citochine, determinando un quadro di "neuroinfiammazione".

Bibliografia

1. Lopez-Escamez JA, Batuecas-Caletrio A, Bisdorff A. Towards personalized medicine in Ménière's disease. F1000Res. 2018;7:1295.
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. J Vestib Res. 2015;25:1-7.
3. Frejo L, Martin-Sanz E, Teggi R, et al. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. Clin Otolaryngol. 2017;42:1172-80.
4. Frejo L, Soto-Varela A, Santos-Perez S et al. Clinical Subgroups in Bilateral Meniere Disease.
5. Requena T, Gazquez I, Moreno A, et al. Allelic variants in TLR10 gene may influence bilateral affection and clinical course of Meniere's disease. Immunogenetics. 2013;65:345-55.
6. Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Genetic architecture of Meniere's disease. Hear Res. 2019;13:107872.
7. Frejo L, Requena T, Okawa S et al. Regulation of Fn14 Receptor and NF-κB Underlies Inflammation in Meniere's Disease. Front Immunol. 2017;8:1739.
8. PS Mallur, A Weisstuch, M Pfister et al Aquaporin-2 and-4: single nucleotide polymorphisms in Ménière's disease patients. Audiol Med 2010;8:18-23.
9. Teggi R, Zagato L, Delli Carpini S, et al. Genetics of ion homeostasis in Ménière's Disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:757-63.

Definizione di Malattia di Menière

Roberto Albera - Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università degli Studi di Torino

La malattia di Menière, dal punto di vista clinico, è caratterizzata da crisi di vertigine acute, intense, accompagnate da nausea e vomito e costringono il paziente a letto. Le crisi acute hanno una durata compresa tra 20' e 12-24 ore, sono seguite da benessere e si manifestano in modo imprevedibile e a intervalli non predeterminabili. La ricorrenza delle crisi di vertigine tende a risolversi nel giro di alcuni anni, ma sono possibili riacutizzazioni anche dopo lunghi periodi di quiescenza.

Alla vertigine si associa ipoacusia di tipo fluttuante, associata ad acufene e senso di pienezza auricolare. Con il passare del tempo

i disturbi uditivi tendono a divenire persistenti e irreversibili.

Nella maggior parte dei casi la malattia è monolaterale.

La diagnosi di malattia di Menière si basa su quanto proposto dalla Barany Society nel 2015 sulla base della valutazione della analisi dei sintomi e di un reperto audiometrico che deve essere caratterizzato da un deficit uditivo di tipo neurosensoriale alle basse-medie frequenze caratterizzato da una soglia superiore o pari a 35 dB di soglia su almeno due frequenze contigue inferiori a 2 kHz.

Nella successiva tabella sono riportati i criteri per formulare una diagnosi di Malattia di Menière possibile e probabile.

| DIAGNOSI (GRADO DI CERTEZZA) | QUADRO CLINICO |
|-------------------------------|--|
| Malattia di Menière definita | Due o più episodi di vertigine spontanea di durata compresa tra 20 min e 12 ore. Deficit uditivo neurosensoriale alle frequenze medio-gravi in un orecchio riscontrato in almeno un'occasione prima, durante o dopo un episodio di vertigine Sintomi uditivi fluttuanti (ipoacusia, ovattamento auricolare, acufeni). Altre cause escluse. |
| Malattia di Menière probabile | Due o più episodi di vertigine spontanea di durata compresa tra 20 min e 24 ore. Sintomi uditivi fluttuanti (ipoacusia, ovattamento auricolare, acufeni) senza documentazione audiometrica. Altre cause escluse. |

Rispetto a precedenti classificazioni (AAO-HNS 1995) quest'ultima non prevede più la forma possibile, nella quale si consideravano i casi monosintomatici, cosiddetta Menière cocleare (solo ipoacusia) o vestibolare (solo vertigine).

Si ritiene che questo sia un limite nell'applicazione clinica del criterio in quanto oltre la metà dei pazienti inizia in forma monosintomatica, quasi sempre ipoacusia, con un possibile ritardo diagnostico e dell'applicazione di una terapia.

Bibliografia

1. Albera R, Rossi G. Otorinolaringoiatria. Minerva Medica Torino Edizioni 2016.
2. Lopez-Escamez et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. J Vest Res 2015;25:1-7.

Varianti cliniche della Malattia di Menière (MdM)

A. P. Casani

Nel 1919 **Lermoyez** descrisse una particolare modalità di presentazione delle crisi vertiginose della MdM nella quale il recupero dell'ipoacusia e la scomparsa dell'acufene coincidono con l'insorgenza della vertigine (*le vertige qui fait entendre*) ed ipotizzò che alla base di questa condizione vi fosse un processo ischemico a carico dell'orecchio interno tanto che si è parlato di "fenomeno di Raynaud" del labirinto. Si tratta di una variante d'esordio della MdM dato che tutti questi pazienti evolvono piuttosto rapidamente verso una MdM tipica. La causa potrebbe essere legata al distacco di otoliti saccolari che, bloccando il dotto reuniens, limitano l'idrope alla regione cocleare. In un secondo momento l'incremento della pressione endolinfatica cocleare indurrebbe la liberazione del dotto con estensione dell'idrope alla regione vestibolare (*Sheng e Young, 2018*).

Le **crisi otolitiche di Tumarkin**, presenti nel 2-6% dei pazienti menierici, si caratterizzano per un'improvvisa perdita del tono posturale senza segni prodromici, da cui deriva una caduta a terra del soggetto con possibili gravi conseguenze di tipo traumatico, in assenza di perdita di coscienza e/o di sintomi di tipo neurologico (*Tumarkin, 1936*). Spesso il paziente descrive l'episodio come se avesse avvertito una violenta forza esterna, una spinta che lo ha gettato a terra. L'episodio critico ha una durata non superiore alle poche decine di secondi, generalmente si realizza in pazienti con forma avanzate di MdM ed appare con maggior frequenza nei pazienti con malattia insorta dopo la sesta decade. Si ritiene che il fattore scatenante sia rappresentato da una grave deformazione meccanica delle strutture maculari del sacco e dell'utricolo con rottura delle membrane, indotta da un'improvvisa ed intensa variazione della pressione endolinfatica. Sebbene queste crisi mostrino la tendenza a risolversi spontaneamente in pochi mesi, in virtù del loro carattere fortemente invalidante, si pone spesso l'indicazione a trattamenti con ablazione chimica o neurectomia vestibolare. L'**idrope endolinfatico ritardato (DEH)** è una

condizione patologica caratterizzata da crisi vertiginose ricorrenti e/o ipoacusia fluttuante indotte da IE a carico di uno dei 2 orecchi, in soggetti con un pregresso grave danno neurosensoriale cocleare monolaterale non progressivo (*Schuknecht, 1978*). Quest'ultimo rappresenta l'evento precoce, causato da una infezione virale/batterica oppure da un evento traumatico, che viene poi seguito, con una latenza che va da pochi anni fino a molti decenni, da un evento tardivo caratterizzato da sintomi tipici dell'IE o nell'orecchio ipsilaterale (DEH ipsilaterale), con crisi vertiginose che non si accompagneranno all'ipoacusia fluttuante data l'assenza di funzione cocleare, o, più frequentemente, nell'orecchio controlaterale (DEH controlaterale), con un quadro clinico caratterizzato da crisi di vertigine ricorrente associate ad ipoacusia fluttuante. Si può ipotizzare che nel corso dell'evento precoce l'insulto virale abbia provocato, oltre che la grave ipoacusia neurosensoriale monolaterale, anche un danno subclinico a carico dei meccanismi di produzione e di riassorbimento dell'endolinfa che, aggravandosi con il tempo, può indurre l'insorgenza di IE (*Casani et al., 1993*). Il DEH potrebbe essere anche la conseguenza di un meccanismo autoimmunitario scatenato dalla liberazione di antigeni dell'OI durante l'evento precoce (*Harris e Aframian, 1994*).

Infine meritano alcune considerazioni le varianti cliniche definite come **Menière Cocleare** e **Menière Vestibolare**. Riguardo alla MdM cocleare, va sottolineato che in molti pazienti una MdM tipica si manifesta dopo uno o, più frequentemente, diversi episodi di ipoacusia fluttuante sui toni gravi, indicando quindi che più che una variante clinica si tratta di una particolare modalità d'esordio. Per MdM vestibolare si intende un quadro clinico caratterizzato da episodi vertiginosi ricorrenti con gli aspetti tipici della MdM, in assenza di problematiche uditive. Attualmente non appare corretto parlare di MdM vestibolare, anche in virtù del fatto che molti di essi sono più correttamente inquadrabili nell'ambito di altre patologie quali l'emicrania vestibolare.

Bibliografia

1. Casani A, Fattori B, Berrettini S et al. Delayed endolymphatic hydrops: an analysis of 12 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1993;13:297-303.
2. Harris JP, Aframian D. Role of autoimmunity in contralateral delayed endolymphatic hydrops. *Am J Otol* 1994;15:710-6.
3. Lermoyez M. Le vertige qui fait entendre. *Presse Med* 1919;27:1-3.
4. Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87:743-8.
5. Shen KC, Young YH. Lermoyez Syndrome Revisited: 100-year Mystery. *Acta Otolaryngol* 2018;138:981-6
6. Tumarkin A. The otolith catastrophe: a new syndrome. *Br Med J* 1936;2:175-7.

La labirintopatia idropica: comorbidità

Maurizio Bavazzano - Ospedale Policlinico San Martino - Università degli Studi di Genova

La malattia di Mènière (MD) è una patologia invalidante che colpisce l'orecchio interno e i cui sintomi maggiori sono costituiti da vertigine, ipoacusia, acufeni e sensazione di fullness auricolare o pressione all'interno dell'orecchio. Accanto a questa classica sintomatologia, numerose altre manifestazioni patologiche sembrano associarsi a tale malattia, rendendo in alcuni casi più difficoltosa la diagnosi e riducendo in maniera importante la qualità di vita dei pazienti.

Tra queste, le affezioni della sfera psichiatrica e psicologica sono le più frequenti. È noto come fino a circa il 50% dei pazienti vertiginosi presenti un concomitante problema psichiatrico, con tassi variabili a seconda della patologia labirintica primaria. I pazienti affetti da MD sono tra quelli più colpiti, con un valore di 57%. All'interno di questi, in una percentuale di 25,9% è riportato un disturbo d'ansia o fobico.

Anche l'emicrania vestibolare risulta strettamente correlata alla MD, a tal punto da rendere difficoltoso un corretto inquadramento diagnostico tra queste due entità, in particolare nei pazienti in cui la triade tipica della MD non si è ancora sviluppata in maniera completa, ad esempio in caso di Delayed Endolymphatic Hydrops. Inoltre, non solo queste due entità possono coesistere in alcuni pazienti, ma in tal caso i sintomi risultano essere più severi con conseguente minore qualità di vita e maggiore ansia. Un'altra correlazione importante è stata riportata con le patologie autoimmuni, probabilmente a causa di un simile meccanismo fisiopatologico alla base di entrambe, sebbene non ancora accertato in maniera definitiva per la MD. Un rischio aumentato da due a tre volte di sviluppare l'artrite reumatoide o la spondilite anchilosante e di otto volte per il lupus eritematoso sistemico

è presente nei pazienti menierici rispetto alla popolazione generale. Dati più controversi sono disponibili per altre patologie su base autoimmunitaria, quali asma, tiroidite, dermatite atopica, porpora trombocitopenica idiopatica, diabete mellito di tipo 1, neurite ottica, uveiti ricorrenti, colite ulcerativa, lichen planus e sclerodermia. Le stesse alterazioni del sistema immunitario possono spiegare il fatto che i pazienti con MD presentino un tasso di allergia clinicamente confermata del 41% rispetto al 14-20% della popolazione generale, in particolare per gli alimenti. Inoltre, una terapia allergologica immunoterapica sembra essere efficace anche sulla diminuzione della sintomatologia vestibolare con una riduzione della frequenza e intensità degli attacchi vertiginosi e una stabilizzazione della soglia uditiva.

I pazienti affetti da idrope labirintica, sembrano avere un rischio doppio di sviluppare disfunzioni del sistema nervoso autonomo, quali sindrome da affaticamento cronico, sindrome dell'intestino irritabile, malattia da reflusso gastro-esofageo e psoriasi.

Un tasso lievemente più elevato di incidenza di ipertensione arteriosa sembra essere presente nei pazienti affetti da MD (30,8% rispetto a 26,1% della popolazione generale). Tale dato potrebbe essere dovuto ai comportamenti dietetici seguiti da questi pazienti per curare la malattia idropica.

In ambito otologico, sono descritti casi di associazione tra la MD e l'otosclerosi. Il razionale patologico di questo legame, come dimostrato da reperti autoptici, sembra essere la presenza di un'occlusione del dotto e sacco endolinfatico da parte di foci otosclerotici, con lo sviluppo secondario di idrope endolinfatica conseguente direttamente ad un'alterazione del flusso e riassorbimento dell'endolinfa e, in maniera indiretta, ad un disturbo del drenaggio venoso a livello dell'area periacqueduttale.

Indagine audiologiche nell'idrope endolinfatico

Aldo Messina - Medico specialista in Audiologia, Palermo

Confortati dalle linee guida internazionali del 2015, redatte in tema di diagnosi di Malattia di Menière, potremmo affermare che la diagnosi di idrope è sostanzialmente audiologica.

La diagnosi di Malattia di Menière può essere considerata "definita" se ci si trova "in presenza di una sindrome vertiginosa episodica (durata 20 minuti-12 ore), associata ad ipoacusia neurosensoriale sulle frequenze basse/medie e sintomi uditivi fluttuanti (udito, acufene, e/o fullness) che identifichi l'orecchio affetto in almeno un'occasione prima, durante o dopo uno degli episodi vertiginosi".

Se si considera che il sintomo vertigine non sempre sarà obiettivato dallo specialista in condizione di acuzie e che la durata della sintomatologia vertiginosa è spesso confusa dal paziente con la durata del corteo neurovegetativo, non resta che basare la diagnosi su un dato "quasi" obiettivo: l'audiometria.

Lo stesso fenomeno di Tullio non è patognomonico della Malattia di Menière. Evoca anche altre possibilità diagnostiche come la deiscenza del canale semicircolare superiore (Minor) o l'ipermobilità stapediale costituzionale o la fistola del canale semicircolare orizzontale in soggetti con otite media purulenta cronica colesteatomatosa.

Sempre secondo le linee guida, la sordità neurosensoriale per le frequenze gravi è definita come incremento della soglia di almeno 30 dB nell'orecchio affetto rispetto al controlaterale in due frequenze contigue al di sotto dei 2000 Hz. Nei casi di ipoacusia neurosensoriale bilaterale sulle basse frequenze, le soglie assolute per via ossea devono essere uguali o maggiori di 35 dB HL, ovviamente bilateralmente, in due frequenze contigue al di sotto dei 2000 Hz. Se sono disponibili multipli audiogrammi, il rilievo di recupero della ipoacusia sulle basse frequenze, conferma l'andamento fluttuante del deficit, la qualcosa costituisce un'ulteriore conferma diagnostica di forma idropica.

Forme fluttuanti di ipoacusia nel sesso femminile sono assolutamente fisiologiche in relazione al ciclo ovarulatorio. Deficit uditivo neurosensoriale limitato ai toni gravi è prevedibile nelle patologie dell'arteria cocleare propria o in soggetti ipotesi.

In audiometria medico legale, ai fini del riconoscimento di invalidità civile, il tema delle sordità fluttuanti è affrontato dalla legge 18/80 e successive modifiche. Così recita il testo "Il punteggio relativo ad ipoacusie ad andamento fluttuante e fortemente discontinuo nel tempo deve scaturire da un periodo di osservazione di almeno 1 anno, mediante l'esecuzione di almeno 3 esami oto-funzionali effettuati ogni 3-4 mesi. Il punteggio deriverà dalla media della perdita fra i tre esami. Inoltre è raccomandata la revisione ogni tre anni. Altro argomento meritevole di approfondimento è l'aforisma "La Menière cessa quando l'udito muore". È reale che il deficit uditivo si limiti ai 60 dB e che è lecita supporre una concausa qualora la sordità oltrepassi questo limite?

Alcuni autori confermano questa tesi, documentando una curva piatta con stabilizzazione a 50 dB e percentuale del tasso di discriminazione verbale al 50%. Altri documentano anche casi di Ipoacusia profonda: 1-2%

Stahle ci chiarisce gli stadi clinico-sintomatologici di questa patologia e comprendiamo che "quando l'udito cessa", termina la fase canalare ma dobbiamo ancora attenderci sia una localizzazione maculare con la temibile, improvvisa, ed imprevedibile fase di Tumarkin ed un coinvolgimento controlaterale del processo.

Si intuisce pertanto che l'audiometria tonale liminare è certamente importante ma non esaustiva.

Può essere complementare alla diagnosi per la possibile esecuzione del test al glicerolo/mannitolo?

Le linee guida non prevedono l'effettuazione di questo test che va considerato pertanto off label. In ogni caso il test al glicerolo/mannitolo non è ritenuto utile poiché poco sensibile soprattutto nelle fasi iniziali della malattia.

Tra le altre metodiche audiologiche va citato l'esame impedenzometrico, laddove l'aumentata compressione idropica determina variazioni d'impedenza evidenziabili con la timpanometria, ancor meglio se condotta con metodica multifrequenziale.

Note le implicazioni riflessologiche della malattia di Menière. La sede cocleare del danno necessariamente deve comportare la presenza del fenomeno del recruitment con conseguente test di Metz positivo in questi soggetti. Un test sensibile di basso costo e di semplice esecuzione.

Dal 1965 si è affacciata una nuova ipotesi patogenetica dell'idrope, secondo la quale, in alcuni casi, l'origine dell'idrope endolinfatico sarebbe determinata da ridotto drenaggio venoso nel territorio della vena dell'acquedotto vestibolare. Interessante, in questo doppio(venoso/impedenzometrico) contesto il lavoro di R. Albera et al che hanno studiato le modifiche di impedenza dell'orecchio medio indotte dalla compressione giugulare unilaterale e bilaterale in 12 soggetti normali, in 12 pazienti affetti da otosclerosi, in 3 pazienti con malattia di Menière e in 6 pazienti che dimostrano ipertensione endocranica. La registrazione diretta della pressione liquorale eseguita sui soggetti portatori di ipertensione endocranica ha dimostrato una perfetta sovrapposizione delle modificazioni registrate sia direttamente che tramite impedenzometria in conseguenza del rapporto esistente tra modificazione di impedenza dell'orecchio medio e pressione liquorale.

Relativamente allo studio delle Otoemissioni acustiche, è stato evidenziato che l'idrope determina minime variazioni consistenti in fluttuazioni della soglia DPGram (DPOAE). Viceversa negli stadi successivi si documenta assenza delle DPOAEs, correlabile al deficit numerico delle cellule ciliate esterne. Il processo idropico può provocare lesioni che coinvolgono oltre alle cellule ciliate esterne le terminazioni nervose cocleari e questo giustifica

il fatto di ottenere un diverso risultato al test delle DPOAEs in pazienti che mostrano una perdita uditiva.

Appare pertinente a questo contesto descrivere esclusivamente lo studio dei potenziali uditivi evocati a livello cocleare (Elettrococleografia, ECochG) e del tronco encefalo (A.B.R.).

Relativamente allo studio dei Potenziali evocati Uditivi del tronco encefalo il gold standard per la diagnosi di Malattia di Menière è rappresentato dall'indice Delta5. Questo è basato sul confronto della latenza dell'onda V nell'orecchio esaminato a 90 dB HL con la latenza normale attesa dello stesso orecchio.

Se si vuole ottenere una maggiore sensibilità nella diagnosi differenziale tra idrope endolinfatico e patologie con identica sintomatologia (deiscenza del Canale semicircolare superiore o sindrome di Minor, Sindrome di E.V.A. o dell'acquedotto del vestibolo largo, patologie autoimmuni...) e non si vuole attendere che l'evoluzione naturale della malattia chiarisca il quadro clinico,

l'elettrococleografia può rappresentare al momento un sicuro punto di riferimento.

L'ECochG è infatti una metodica che può differenziare l'attività delle cellule ciliate esterne da quella delle interne.

È ritenuto quasi specifico della Malattia di Menière l'aumento di ampiezza del potenziale d'azione (SP) rispetto a quello d'azione composito (AP).

Di default nei moderni audiometri anche i test audiologici acufenometrici.

Si richiede un'apparecchiatura idonea, poiché, nelle fasi finali, la ricerca sia del pitch che della loudness richiederà l'invio di input molto precisi con differenza di frequenza pari ad un Hertz (e non per ottava) e di un decibel (e non a "scatti" di cinque dB).

I soggetti con tinnito presentano una caratteristica iperacusia. Anche questa è in qualche modo "misurabile". Il test ha il nome di ricerca soglia fastidio (Loudness Discomfort Level, L.D.L.).

Semeiotica Vestibolare

Paolo Gamba - Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery - LAB of Clinical and Instrumental Vestibology
Poliambulanza Foundation Hospital, Brescia, Italy

La storia naturale della Malattia di Menière (MD) è caratterizzata da periodi variabili di esacerbazione e remissione dei sintomi. La presentazione dei sintomi e dei segni in chiave fisiopatologica dovrebbe favorire un approccio razionale alla loro comprensione, nella malattia di Menière, tutto ciò non avviene. La raccolta anamnestica sin da subito, può presentarsi complessa e incompleta. Un dato su tutti, è il tempo che intercorre tra esordio della sintomatologia e diagnosi, su 100 pazienti, a un terzo viene diagnosticata una malattia di Menière, dopo tre anni. Questa variabilità di sintomi e segni è ben rappresentata nei tentativi di stadiazione che si sono succeduti nel tempo, dalle *Linee Guida (AAO-HNS 1995)*, a quella di *Pagnini (2000)*, per finire alle nuove *Linee Guida (Lopez-Escamez JA et al, 2016)* in cui si ridefiniscono due quadri clinici: Malattia di Ménière Definita e Probabile. Resta il fatto che una delle caratteristiche della MD è la sua estrema variabilità da paziente a paziente e, per uno stesso paziente, nel corso della sua vita. Sebbene l'inquadramento del paziente menierico sia fondamentalmente anamnestico, è doveroso impostare una completa valutazione audio-vestibolare al fine di definire lo stadio di malattia, pianificare la terapia ed esprimere un qualche giudizio in termini di prognosi. Clinicamente in fase acuta, è evidente un **Nistagmo Spontaneo**, ma è difficile cogliere questa informazione a causa degli accessi vertiginosi di breve durata; nelle fasi intercritiche il reperto obiettivo è spesso normale. Durante la crisi è presente all'inizio, un nistagmo orizzontale o orizzontale-rotatorio, diretto verso il lato patologico di tipo irritativo, successivamente si osserva un nistagmo di tipo paralitico che batte verso il lato sano divenendo un nistagmo di tipo deficitario (dal 20 al 67% dei casi). Il **Test di Iperventilazione** è importante, a seconda delle fasi della MD, possiamo avere un

pattern deficitario con un rinforzo temporaneo del nistagmo spontaneo oppure un pattern eccitatorio, vale a dire una inibizione temporanea del nistagmo spontaneo, oppure un pattern fortemente eccitatorio con una inversione temporanea del nistagmo spontaneo. I pattern eccitatori si sono dimostrati essere tempo-dipendenti, nel senso che essi sono sempre scomparsi, sostituiti dal pattern paretico, in un tempo massimo di giorni dall'esordio della sintomatologia vertiginosa. Il **Bilancio Vestibolare Calorico (BVC)**, se eseguito all'inizio della fase acuta avremo una ipereccitabilità, successivamente si instaura un deficit labirintico dal lato affetto sino all'areflessia. Le prove termiche sono utili per studiare separatamente i due labirintici, infatti si può riscontrare una iporeflettività labirintica che va dal 42 al 79%. In ambiente ambulatoriale è importante l'associazione di **video Head Impulse Test (vHIT)** e BVC, dal momento che sondano diverse frequenze del VOR e forniscono informazioni complementari per quanto riguarda la funzione di canale laterale. Il BVC deve essere sempre usato per sondare la bassa frequenza mentre il vHIT fornisce una misurazione oggettiva della gamma ad alta frequenza della funzione di canale di disturbi vestibolari. Studi recenti stanno formulando ipotesi sulla dissociazione dei risultati tra BVC e vHIT per la ricerca di un profilo strumentale di patologia e quindi anche una possibile diagnosi strumentale delle patologie vestibolari a seconda del tipo di frequenza, alta o bassa, coinvolta, in particolare nella Malattia di Ménière e nella Vestibular Migraine. Rispetto alle prove caloriche si è rivelato che il vHIT è un test molto specifico, piuttosto che sensibile per la rilevazione ipofunzione vestibolare. Sia la vHIT che il BVC, non sono differenti solo in termini di frequenza, ma anche nel modo di stimolazione: il vHIT provoca, mediante un impulso testa rapida, un flusso endolinfatico fisiologico. Al contrario, il BVC

induce un flusso endolinfatico a causa di un gradiente di temperatura da un solo lato del sistema vestibolare, stimola inoltre l'orecchio interno in modo non-gravità-dipendente. Nel caso di una vHIT normale, condurre un BVC in aggiunta rimane indicata e la vHIT non sostituisce il test calorico. Il risultato dei vHIT è complementare al BVC ed è possibile che i risultati non corrispondano in quanto, similmente allo studio audiometrico tonale liminare a diverse frequenze, si sta valutando la funzione vestibolare a differenti frequenze variando la forza applicata dell'endolinfa sulla cresta ampollare. A tal proposito studi recenti suggeriscono di migliorare maggiormente lo studio del VOR con il sistema vHIT. Attraverso uno studio accurato si potrà così saggiare gran parte delle frequenze fisiologiche in cui si attiva il VOR e permettere un esame che sia sempre più completo di informazioni attraverso il variare della velocità dell'impulso: Per il CSL è stato proposto di osservare il VOR gain medio a 100° - 120° /s; 120° - 180° /s e $>180^{\circ}$ /s. Mentre per lo studio dei CSA e CSP è stato proposto di osservare il VOR gain medio a: 50° - 110° /s; 110° - 140° /s; $>140^{\circ}$ /s. In questo senso, le analisi del VOR canale mediante il Bilancio Vestibolare Calorico (BVC) e il Video Impulse Test (vHIT), atti a saggiare il vestibolo con stimoli rispettivamente a bassa (Low Frequencies - LF) e alta frequenza (High Frequencies - HF), sicuramente costituiscono un approccio valido, completo e complementare al fine di indagare la funzionalità del sistema vestibolare periferico. Questo spiega perché i due test non devono essere considerati ridondanti ma complementari. I **test rotatori** e la **posturografia** rilevano una tendenza a cadere verso il lato malato. Nella diagnostica strumentale vestibolare della MD, i **Potenziali di stimolazione Miogeni Evocati Vestibolari** (c-VEMP's) hanno un ruolo importante. Le onde possono essere assenti, oppure di ampiezza ridotta dal lato colpito (nell'84-94%) e nel 45% dei casi sono molto significativi dopo assunzione di glicerolo o furosemide, oppure si possono notare valori di latenza aumentati. In altri casi, si possono avere un incremento di ampiezza espressione della dilatazione massima dell'Idrope Endolinfatico. Il reperto indicativo

è il notevole aumento dei valori soglia a tutte le frequenze (shift tuning) con una frequenza ottimale verso i 1000 Hz (valore normale intorno ai 500 Hz), chiara espressione della distensione sacculare. Mentre gli O-Vemp's non sono ancora in grado di fornire indicazioni diagnostiche. La semeiotica vestibolare deve incrociarsi con quella audiologica. L'**esame audiometrico** all'esordio la perdita uditiva è monolaterale, nel 45% di casi diventa bilaterale. Raramente nelle forme avanzate si assiste ad una anacusia, forse perché il danno istologico interessa solo parzialmente le cellule ciliate interne. Nella maggior parte dei casi l'ipoacusia tende a stabilizzarsi mediamente dopo cinque anni dall'esordio della sintomatologia assumendo un aspetto pantonale senza più fluttuazioni. La discriminazione vocale rimane buona nelle fasi iniziali, poi tende a deteriorarsi con il progressivo incremento dei fenomeni di distorsione sopraliminare (recruitment) con alterazione della soglia di percezione. Il fenomeno di roll-over si riscontra nel 20% dei casi. I **Potenziali Evocati Uditivi** (ABR) possono dare una alterazione di latenza dell'onda V a 90 dB, mentre le **Emissioni Otoacustiche** (OAE) sono spesso assenti. L'habitus e la familiarità sono importanti, vi sono pazienti menierici che sviluppano sintomi psichiatrici, ansia severa nel 57% dei casi, disturbi di panico dai 5 ai 15 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Nella MD, la depressione d'umore è maggiore rispetto all'emigrania vestibolare. *Nella Malattia di Menière, raccogliere i dati è una operazione molto complessa, occorre pazienza, esperienza e conoscenza (intelligenza). Ogni audiovestibologo utilizza una propria metodologia per raccogliere le informazioni direttamente dal paziente mediante una anamnesi spontanea, un'anamnesi guidata oppure con l'aiuto di protocolli precostituiti, ma deve applicare una regola fondamentale e tassativa che non deve scordare, vale a dire, spiegare al paziente cosa succede prima, dopo e che gli stessi sintomi potrebbero ripresentarsi. Il paziente menierico, necessita di comunicazione ed informazione, deve conoscere la sua patologia e sapere come gestirla, è il concetto di sorveglianza clinica.*

Bibliografia

1. Agrawal Y, Minor LB. Physiologic effects on the vestibular system in Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Oct;43(5):985-93.
2. Agrawal Y, Minor LB. Ménière's disease and other causes of episodic vertigo. In: Bronstein AM, editor. *Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance.* Oxford, UK: Oxford University Press. 2013;241-50.
3. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:181-5.
4. Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr;271(4):681-8.
5. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol.* 2005 Feb;62(2):290-3.
6. Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Otolaryngol.* 2014 Dec;134(12):1239-44.
7. Bell SL, Barker F, Heselton H, MacKenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 May;272(5):1287-94.
8. Casani AP, Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Piaggi P, Sellari-Franceschini S. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: Short- and long-term follow-up of two regimens of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 May;150(5):847-52.
9. Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Sellari-Franceschini S, Casani AP. Assessment of Vestibulooculomotor Reflex in Ménière's Disease: Defining an Instrumental Profile. *Otol Neurotol.* 2016 Apr;37(4):380-4.
10. Curthoys IS, MacDougall HG, Manzari L, Burgess AM, Bradshaw AP, McGarvie L, Halmagyi GM, Weber KP. Clinical application of a new objective test of semicircular canal dynamic function—the video head impulse test (vHIT)—a safe, simple and fast clinical vestibular test, head impulse testing. *Hennig Symposium.* 2011 Nov;53-64.
11. Eza-Nuñez P, Fariñas-Alvarez C, Fernández NP. Comparison of three diagnostic tests in detecting vestibular deficit in patients with peripheral vestibulopathy. *J Laryngol Otol.* 2016 Feb;130(2):145-50.

12. Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing. *Am J Otol.* 1997 Mar;18(2):207-13.
13. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016 Jan-Feb;67(1):1-7.
14. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IM. The video head impulse test. Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 2009 Oct 6;73(14):1134-41.
15. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction. *PLoS One.* 2013 Apr 22;8(4):e61488.
16. Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Mar;271(3):463-72.
17. Maire R, Van Melle G. "Vestibulo-ocular reflex characteristics in patients with unilateral Ménière's disease". *Otol Neurotol.* 2008 Aug;29(5):693-8.
18. Manzari L, Ann M, Burgess, Hamish G, MacDougall HG, Andrew P, Bradshaw, G, Michael Halmagyi, Ian S. Curthoys. Video Head Impulse Test (vHIT): una svolta nella diagnostica del deficit vestibolare. *Otoneurologia* 2000. 2010;33:3-18.
19. McCaslin DL, Rivas A, Jacobson GP, Bennett ML. The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Ménière's disease. *Am J Audiol.* 2015 Mar;24(1):1-10.
20. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Apr;1343:58-62.
21. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the dissociation between the results of video head impulse versus caloric testing reveal about the vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep;135(9):859-65.
22. Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol.* 2003 Nov;24(6):913-7.
23. Rambold HA. Economic management of vertigo/dizziness disease in a county hospital: video-head-impulse test vs. caloric irrigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Oct;272(10):2621-8.
24. Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs. surgery for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989 Jan;100(1):6-16.
25. Zulueta-Santos C, Lujan B, Manrique-Huarte R, Perez-Fernandez N. The vestibulo-ocular reflex assessment in patients with Ménière's disease: Examining all semicircular canals. *Acta Otolaryngol.* 2014 Nov;134(11):1128-33.
26. Gamba P. Vestibular-limbic relationships: Brain mapping. *Insights Depress Anxiety.* 2018;2:7-13.

Diagnosi laboratoristica

Michele Raguso - Responsabile U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale della Murgia - Altamura

Gli esami di laboratorio rivestono grande importanza nella diagnostica, in quanto ci permettono di stabilire con esattezza le cause responsabili della malattia, come accade per le infezioni virali e batteriche; inoltre evidenziano le alterazioni fisiologiche a livello ematico, espressione talvolta di patologie organiche e/o sistemiche.

È ovvio che tutto questo è semplice quando parliamo di patologie la cui eziopatogenesi è nota, ma, se parliamo di idrope endolinfatico (IE), la problematica diventa complessa in quanto, ancora oggi, non si conoscono con esattezza le cause, né i meccanismi patogenetici (1).

Le cause attualmente ritenute responsabili dell'IE sono da ricondurre ad un'origine embriopatica, come avviene nella malattia di Mondini o a cause acquisite come eventi traumatici, flogosi dell'orecchio medio, malattie neoplastiche (neurinomi e paragangliomi), otosclerosi, infezioni virali o batteriche (2), malattie ormonali e dismetaboliche (3).

Purtroppo, però, in un'alta percentuale di casi la malattia si definisce idiopatica, come nel caso della malattia di Ménière, la cui genesi si pensa sia da ricondurre ad un danno immunomediato o ad una riattivazione di infezione virale, danni vascolari, genetici (4).

Altri invocano un alterato meccanismo idroelettrolitico (5, 6), favorito presumibilmente da uno scompenso a carico di alcuni ormoni come la vasopressina, l'aldosterone e gli estrogeni (7).

In questo contesto si comprende l'importanza rivestita dagli

esami di laboratorio. Un banale esame di routine ci fornisce utili indicazioni sullo stato generale del paziente, sull'eventuale presenza di malattie d'organo o sistemiche, sulla possibile genesi infiammatoria, ormonale o coagulativa della patologia. Fondamentali sono gli esami sierologici quando il sospetto è per un'origine virale o batterica, per le quali la ricerca di movimento anticorpale specifico permette non solo una diagnosi di certezza, ma di stabilire anche se la malattia è in fase acuta o pregressa (8). Come già accennato oggi si discute maggiormente sulla possibile origine autoimmune dell'idrope, in quanto sono stati effettuati numerosi studi che evidenziano l'associazione tra malattie autoimmunitarie sistemiche e malattia di Ménière (9).

D'altro canto molti pazienti affetti da IE evidenziano frequentemente un aumento di anticorpi quali ANA, anticollagene tipo II, antifosfolipidi, antilaminina, immunocomplessi circolanti ecc., espressione di un movimento autoimmunitario sistemico che probabilmente determinerebbe alterazioni vascolari da cui l'IE (10, 11).

Esistono altrettante ricerche in cui è stata evidenziata anche la presenza di un movimento autoanticorpale specifico per alcune proteine dell'orecchio interno, come l'HSP70, anche se queste alterazioni non sono patognomoniche; infatti molte volte si assiste ad un aumento di questi valori anche in soggetti normali, in pazienti affetti da malattia di Lyme o in alcune malattie neoplastiche (12).

Si comprende, dunque, che gli esami di laboratorio ad oggi non sono determinanti ai fini diagnostici per IE, ma con il riscontro di alcune alterazioni possiamo ipotizzare la presenza di patologie

che, in maniera diretta o indiretta, possono causare e condizionare l'evoluzione della malattia.

Bibliografia

1. Zhang W, Hui L, Zhang B, Ren L, Zhu J, Wang F, Li S. The Correlation Between Endolymphatic Hydrops and Clinical Features of Meniere Disease. *Laryngoscope*. 2020 Feb 21. doi: 10.1002/lary.28576.
2. Abuzeid WM1, Ruckenstein MJ. Spirochetes in otology: are we testing for the right pathogens? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jan;138(1):107-9. doi: 10.1016/j.otohns.2007.10.012.
3. Wu V, Sykes EA, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Approach to Ménière disease management. *Can Fam Physician*. 2019 Jul;65(7):463-467.
4. Gazquez I, Lopez-Escamez JA. Genetics of recurrent vertigo and vestibular disorders. *Curr Genomics*. 2011 Sep;12(6):443-50. doi: 10.2174/138920211797248600.
5. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol*. 2005 Jan;26(1):74-81.
6. Teggi R, Zagato L, Delli Carpini S, Citterio L, Cassandro C, Albera R, Yang WY, Staessen JA, Bussi M, Manunta P, Lanzani C. Genetics of ion homeostasis in Ménière's Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb;274(2):757-763. doi: 10.1007/s00405-016-4375-9. Epub 2016 Nov 11.
7. Asmar MH, Gaboury L, Saliba I. Ménière's Disease Pathophysiology: Endolymphatic Sac Immunohistochemical Study of Aquaporin-2, V2R Vasopressin Receptor, NKCC2, and TRPV4. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;158(4):721-28. doi: 10.1177/0194599818756829. Epub 2018 Feb 13.
8. Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Ménière's disease. *PLoS One*. 2011;6(10):e26759. doi: 10.1371/journal.pone.0026759. Epub 2011 Oct 28.
9. Caulley L, Quimby A, Karsh J, Ahrari A, Tse D, Kontorinis G. Autoimmune arthritis in Ménière's disease: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug;48(1):141-147. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.11.008. Epub 2017 Nov 29. Review.
10. Ralli M, D'Aguanno V, Di Stadio A, De Virgilio A, Croce A, Longo L, Greco A, de Vincentis M. Audiovestibular Symptoms in Systemic Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2018 Aug 19;2018:5798103. doi: 10.1155/2018/5798103. eCollection 2018. Review.
11. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):879-83.
12. Rauch SD. Clinical hints and precipitating factors in patients suffering from Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):1011-7. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.003. Review.

L'Imaging nella malattia idropica

Giampiero Neri - Dip. Di Neuroscienze Imaging e Scienze Cliniche, Università G.d'Annunzio Chieti-Pescara

La complessità anatomica del labirinto, la sua inaccessibilità all'osservazione diretta e le complesse connessioni con le strutture encefaliche superiori non hanno permesso per lungo tempo di studiare direttamente l'organo e lo studio delle patologie cocleo-vestibolari si è pertanto indirizzato verso la pura semeiotica e l'interpretazione delle caratteristiche sintomatologiche dell'idrope endolinfatico che resta anche oggi la sua alterazione anatomopatologica cardine.

L'avvento della radiologia computerizzata, in particolare della TC nel 1971 e della RM nell'1983, ha dato un nuovo impulso alla ricerca sulle malattie labirintiche dapprima con la conferma dei dati anatomopatologici conosciuti e poi con la ricerca diretta dei segni radiologici dell'idrope. Syed, nel 1981, osservò che nei pazienti idropici il sacco endolinfatico appariva di dimensioni ridotte e la mastoide poco pneumatizzata, mentre Yazawa nel 1994 osservava che la distanza del CSP dalla fossa cranica media fosse ridotta a meno di 3 mm. Tutti i dati riportati dalla letteratura tuttavia erano solo indicativi di idrope, la cui diagnosi rimaneva

pertanto ancora confinata alla clinica. Solo nel 2007 Nakashima riuscì a visualizzare l'idrope endolinfatico dei malati di Ménière mediante l'infiltrazione transtimpanica di Gadolinio che, per la sua diffusione perilinfatica, mostrava le aree idropiche come immagine di minus all'interno del mezzo di contrasto.

Questo risultato, sebbene straordinario in quanto per la prima volta veniva visualizzata l'idrope in un soggetto vivente, non ha avuto un parallelo utilizzo estensivo nella pratica clinica.

I motivi di questo insuccesso possono essere legati primariamente al fatto che l'infiltrazione rimane comunque un atto invasivo, anche se le evidenze scientifiche non documentano lesioni cocleari o vestibolari, in secondo luogo in quanto il farmaco è tutt'ora off label per la procedura endotimpanica, ed infine perché la conferma della malattia di Ménière rimane tuttora clinica ed affidata alle procedure elettrofisiologiche ed audiologiche che ci permettono di monitorare la progressione della malattia con più accuratezza, più frequentemente ed a minori costi.

In effetti sembra che la progressione della malattia e l'espressione radiologica non procedano simmetricamente; i potenziali evocati

vestibolari, ad esempio, possono essere presenti anche se l'idrope è radiologicamente significativa così come la ratio SP/AP della prima onda dell'ABR che non aumenta anche se l'idrope cocleare è visibile alla RM.

Allora è lecito chiedersi quale sia stato il reale contributo dell'Imaging nella diagnostica dell'idrope. A mio giudizio il maggiore contributo è stato quello di dissociare la malattia di Menière dall'idrope, di cui è sempre stata l'eponimo.

In effetti, sebbene l'idrope sia il quadro anatomopatologico correlato alla malattia di Menière, è in realtà correlabile a numerosi altri quadri patologici che danno spesso sintomi assimilabili alla Menière. È il caso dell'emigrania vestibolare, in cui il 20% dei soggetti mostra quadri di idrope (Gurkov 2013) o dell'ipertensione endocranica essenziale, spesso confusa con la malattia di meniere, oppure con la CCSVI, correlabile ad una

sintomatologia idropica e la cui risoluzione migliora la fullness. Infine, l'imaging nei pazienti con sintomatologia menieriforme sta contribuendo significativamente a svelare associazioni con quadri clinici del tutto sconosciuti in passato come le malformazioni venose endocraniche, in particolare del seno sigmoide e del seno trasverso, francamente associate al binomio cefalea non emicranica e sintomi menieriformi. Nella casistica della nostra clinica infatti abbiamo reclutato 33 pazienti di età compresa tra 12 e 89 anni con cefalea e sintomi menieriformi (ipoacusia fluttuante, vertigine acufeni). Dai nostri dati solo il 12% dei soggetti non mostrava alla RM alterazioni del seno trasverso e solo il 3% dei pazienti non aveva evidenza di idrope. Inoltre la concordanza tra lato affetto da anomalie venose e lato affetto da idrope mostrava che in tutti i casi quest'ultima era presente nel lato in cui il seno era pervio.

La diagnosi differenziale del primo attacco

Marcelli

Un episodio di vestibolopatia acuta di lunga durata che si manifesti in un soggetto senza elementi predisponenti o evidenti fattori di rischio rappresenta spesso una sfida diagnostica per il medico e un elemento di particolare preoccupazione per il paziente. E questo perché, come è noto, la vertigine da lesione a carico dell'apparato vestibolare periferico (AVP) è indistinguibile dalla vertigine da lesione a carico dell'apparato vestibolare (AVC) a meno che non siano concomitanti, in entrambi i casi, segni e sintomi di accompagnamento che possano chiarire o comunque orientare la diagnosi.

Paradossalmente, il problema minore è proprio la diagnosi differenziale tra lesione dell'AVP o dell'AVC: la "semplice" semeiologia bed-side consente infatti di orientare perfettamente la diagnosi di sede. Esclusa una forma centrale, e con essa l'emigrania vestibolare, le possibili cause periferiche di una vestibolopatia acuta di lunga durata senza altri segni e sintomi di accompagnamento sono sostanzialmente riconducibili ad un deficit vestibolare acuto (DVA) da interessamento virale del

ramo superiore della componente vestibolare del nervo VIII o da interessamento dell'arteria vestibolare superiore. Naturalmente l'anamnesi ed un follow-up avranno un ruolo decisivo per poter affinare la diagnosi. La presenza di pregressi sintomi cocleari transitori quali fullness, acufeni, fluttuazioni della soglia uditiva sarà fortemente indicativa del possibile esordio di una malattia di Menière. D'altro canto, anche con anamnesi muta, non si può escludere un esordio monosintomatico della stessa, ed in questo caso il follow up del paziente sarà decisivo.

Da un punto di vista della semeiologia cocleare e oto-neurologica vi sono poche possibilità di riscontrare segni suggestivi per la diagnosi di Malattia di Menière. Ci sembra però interessante ricordare una possibile alterazione dei reperti elettrococleografici e soprattutto il riscontro di un nistagmo spontaneo-posizionale monodirezionale che inverte direzione all'head-shaking test, suggestivo di una forma irritativa che caratterizza spesso le crisi di malattia di Menière e che, in assenza di sintomi cocleare, potrebbe dare comunque una prima indicazione di lato.

La labirintopatia idropica: la componente emozionale

Giorgio Guidetti - Vertigo Center – c/o Poliambulatorio Chirurgico Modenese - Modena

La labirintopatia idropica è una condizione caratterizzata da crisi ricorrenti e che quindi richiede particolare attenzione perché mette a dura prova la resilienza del paziente. Anche per questo motivo da oltre 70 anni gli autori si pongono la domanda di quale sia la causa dell'idrope, al punto da aver inizialmente distinto la sindrome di Meniere da una presunta “vera” malattia di Meniere con causa “conosciuta e definita”. Da sempre comunque è parso chiaro il rapporto tra labirintopatia idropica, stato emozionale e livelli di stress psico-fisico. Per il paziente si tratta infatti di vertigini inspiegabili, imprevedibili, incontrollabili e queste sono tra le principali caratteristiche considerate in grado di favorire ansia anticipatoria, fobia e evitamento sociale (Yardley 2001, Staab 2003, Eckhardt-Henn 2008, Wiltink 2009).

A ciò si aggiunga che il distress psicologico è maggiore quando si teme di avere una patologia grave, potenzialmente cronica, non facilmente controllabile e vi è una certa tendenza a identificarsi con la patologia stessa (“io sono un menierico”) (Kirby 2009).

Già nel 1953 Fowler descrisse come tratti spesso comuni a questi pazienti una certa aggressività, perfezionismo, comportamenti ossessivo-compulsivi, isterici, ipocondriaci, schizoidi (Fowler 1953: Psychophysiological factors in Meniere Disease). Osservò inoltre una certa difficoltà nelle relazioni sociali e familiari e difficoltà nelle relazioni sessuali.

Da allora numerosi studi hanno confermato la presenza di disturbi di questo tipo. Si è discusso in particolare se siano da riferire a tratti caratteriali o alle condizioni acquisite e si è aperto un dibattito tra le ipotesi di patologia psicosomatica e somatopsichica (Hinchcliffe 1967, Stephens 1974, Guidetti 1985, Rigatelli 1987, Filipo 1988, Coker 1989, Grigsby 1989, Hagnebo 1993, Anderson 1997, Celestino 2003, van Cruijsen 2006, Eckhardt-Henn 2006, Savastano 2007, Furukawa 2013, Yuan 2015, Patel 2020).

Ricordiamo che un disturbo da somatizzazione (300.81 DSM IV) richiede almeno 4 sintomi dolorosi a sede varia, 2 sintomi gastrointestinali, 1 sintomo sessuale, 1 sintomo pseudoneurologico (comprese dizziness) ed è caratterizzato da Alessitimia, cioè dalla difficoltà a verbalizzare le emozioni e tendenza ad esprimerle invece nella sfera corporea o comportamentale.

Nel 209 Kirby ha riferito che 800 membri della Meniere's Society mostravano livelli di ansia e depressione e, in particolare, disturbi da stress post-traumatico superiori a norma (2009).

È stata segnalata inoltre la frequenza di problemi del sonno e di elevati livelli di arousal che possono creare una ulteriore spirale negativa di stress psico-fisico (Nakayama 2010) contraddistinto da un aumento conseguente del cortisolo ematico (van Cruijsen 2005). Situazioni con un elevato o intollerabile livello di stress precedono inoltre spesso le crisi (Orij 2014).

La stessa semplice variazione di pressione atmosferica o di umidità pare in grado di esacerbarle (Schmidt 2017).

Anche a proposito dell'interferenza dello stress si è discusso sulla sua natura patogenetica o reattiva, indagando gli eventuali rapporti con le funzioni neuroendocrine e neurochimiche (Lim 2003, Horner 2003, van Cruijsen 2007, Aoki 2005 e 2007, Seo 2016).

Allo stato attuale delle conoscenze potremmo concludere che probabilmente i pazienti con labirintopatia idropica hanno tratti psichici che facilitano lo svilupparsi della patologia a prescindere dal meccanismo eziopatogenetico specifico di ogni individuo. Le caratteristiche del quadro clinico facilitano un ulteriore distress psicologico.

Queste caratteristiche caratteriali, di tratto o acquisite, rendono più difficile l'adattamento alla malattia, facilitano la reazione da stress cronico e quindi richiedono spesso un approccio non solo mirato sul labirinto.

La terapia dietetico-comportamentale

Silvia Quagliari

La terapia dietetico-comportamentale è considerata attualmente come prima linea di trattamento, insieme a diuretici e betaistina, nell'idrope endolinfatica sebbene non vi siano evidenze scientifiche e studi randomizzati controllati riguardo la sua efficacia.

Nel 1934, anno antecedente alla descrizione dell'idrope endolinfatica, Albert C. Furstenberg propose per primo la dieta iposodica nei pazienti menierici. Da allora l'introduzione di norme dietetiche viene raccomandata nelle fasi intercritiche della malattia di Meniere. Una riduzione di sodio e un maggiore

apporto idrico, comportano una serie di modifiche ormonali quali un aumento dell'Aldosterone e una riduzione della Vasopressina con effetti sia sistemici che sull'omeostasi endolinfatica. Recettori dell'Aldosterone e della Vasopressina, localizzati nel sacco endolinfatico e in altre strutture dell'orecchio interno

attivano rispettivamente i trasportatori ionici e il sistema delle acquaporine mantenendo così un corretto equilibrio idro-elettrolitico.

Nei pazienti con idrope endolinfatica associata a emicrania si consiglia l'esclusione dalla dieta di alimenti contenenti la tiramina.

Bibliografia

1. Hussain K, Murdin L, Schilder AGM Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Menière's disease or syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018,12
2. Shim T, Strum DP, Mudry A, Monfared A. Hold the Salt: History of Salt Restriction as First-line Therapy for Menière's disease. Otol Neurotol 2020 Mar 19
3. Quaranta N, Picciotti P, Sterlicchio B, Danesi G, Petrone P, Asprella Libonati G. Therapeutic strategies in the treatment of Menière's disease: the Italian experience. Eur Arch 2019;276:1943-1950.
4. Eckhard AH, Zhu M, O'Malley JT, Williams GH et al. Inner ear pathologies impair sodium-regulated ion transport in Menière's disease. Acta Neuropathol 2019;137:343-357
5. Nevoux J, Teixeira M, Viengchareun S, Cosson C, et al. Vasopressine, ATP and catecholamines differentially control potassium secretion in inner ear cell line. FEBS 2011;585(17):2703-8.

La terapia farmacologica nella fase acuta

C. Balzanelli - UOC Otorinolaringoiatria - ASST Spedali Civili di Brescia

È noto come un'affezione di cui si descrivono sintomi, decorso e ipotesi eziopatogenetiche da 160 anni, sia tuttora oggetto di intenso dibattito scientifico, in particolare in merito alla gestione del trattamento a breve e lungo termine. Le linee guida delle varie Società Scientifiche rimaste sostanzialmente invariate dagli anni '90 in poi, sono state recentemente riformulate, nell'intento di uniformarne l'inquadramento diagnostico e terapeutico alla luce delle sempre nuove acquisizioni tecnologiche in ambito diagnostico, non senza difficoltà classificative e interpretative. La gestione del trattamento farmacologico nella fase

acuta di questa malattia dipende strettamente dalla natura eziopatogenetica che ne sta alla base. Verrà presa pertanto in esame la revisione della letteratura in merito alle varie ipotesi formulate, da quella idropica, a quella infiammatoria autoimmune, a quella vascolare, nonché alla relazione con l'emicrania, di più recente proposta. Nella relazione congressuale si analizzeranno principalmente le pubblicazioni relative al discusso utilizzo dei diuretici, degli steroidi, dei vestibolosoppressori, degli osmotici e dei farmaci sintomatici, in modo da fornire ai discendenti una panoramica il più completa e aggiornata possibile.

Bibliografia

1. Basura GJ et al. Clinical Practice Guideline: Meniere's Disease. 2020 Otolaryngology-Head and Neck Surgery 162(2S).
2. Foster CA. Optimal management of Meniere's Disease. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015 (Feb):301-307.
3. Lopez-escamez JA et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. 2015 Journal of Vestibular Research 25 (2015) 1-7
4. Oberman BS et al. The aetiopathologies of Meniere's disease: a contemporary review. Acta Otorhinolaryngol Ital. Eupub 2017 Feb.
5. Magnan J et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. Int Adv Otol 2018; 14(2): 317-21

La terapia farmacologica preventiva

Rudi Pecci

La terapia preventiva della malattia di Menière (MM) si colloca temporalmente nella fase inter-critica ed ha lo scopo di ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi di vertigine, alleviare i sintomi cronici (instabilità e acufene) e prevenire la progressione della malattia, con particolare riguardo all'ipoacusia e alla perdita dell'equilibrio. I farmaci più utilizzati a questo fine sono i diuretici, compresi gli iperosmolarali (urea, glicerolo e mannitolo) e la betaistina; a questi si possono aggiungere i vasoattivi e, nel sospetto di un'eziologia autoimmune, i corticosteroidi.

Secondo l'International Consensus, che nel 2017 ha riunito a Parigi sei esperti di MM provenienti da Asia, America, Europa e Australia, i diuretici (idroclortiazide, acetazolamide e clortalidone) rappresentano il trattamento farmacologico di prima linea più comunemente utilizzato; altra molecola molto impiegata, in Europa in generale e in Francia in particolare, è la betaistina, per la quale gli Autori raccomandano una dose di 48-96 mg/die. Anche l'European Position Statement, secondo le Linee Guida redatte nel 2018 dal gruppo di lavoro dell'European Academy of Otolaryngology and Neurotology, prevede come trattamento farmacologico di prima linea la betaistina, alla dose di 48 mg x2/die per 3-6 mesi. In Italia, secondo uno studio condotto presso l'Unità di Otorinolaringologia dell'Università degli Studi di Bari e pubblicato nel 2019, in fase inter-critica il 52.8% degli otorinolaringoiatri prescrive i diuretici, soprattutto l'acetazolamide (32.8%), l'idroclortiazide (27.1%) e l'associazione amiloride-idroclortiazide (20%); il 78.4% prescrive la betaistina (nel 68.37% dei casi alla dose di 48 mg/die); il 20% prescrive la flunarizina e il 21.6% la cinnarizina; il 25.6% usa l'associazione cinnarizina/dimenidrinato e il 19.4% usa una combinazione di vari farmaci. Per quanto riguarda, in particolare, l'uso della betaistina, nel dicembre del 2015 si è svolta a Roma una Consensus Conference, organizzata da 13 opinion leader e condotta con il metodo Delphi: i 78 esperti vestibologi coinvolti hanno raggiunto un consenso sull'uso della

betaistina come farmaco di prima scelta per il controllo delle crisi vertiginose nella fase intercritica della MM, soprattutto in monoterapia, ad una dose di 32-48 mg/die e per una durata variabile da 3 mesi ad 1 anno. Allo stesso consenso sono giunti 80 esperti vestibologi europei, provenienti da 10 diverse nazioni, e consultati sullo stesso argomento e con lo stesso metodo.

Nel complesso, la maggior parte delle strategie di trattamento proposte si basa su criteri empirici (è difficile, infatti, condurre studi di classe A, stante la naturale tendenza della MM a fluttuare, con periodi di remissione anche molto lunghi). Oltre a questo, negli ultimi anni è stata proposta una maggiore cautela nell'uso dei diuretici: l'orecchio interno, infatti, ha un circolo terminale e un elevato metabolismo, ha una ridotta capacità di autoregolazione del flusso sanguigno e ha una non trascurabile rappresentazione di fibre peri-vascolari adrenergiche; tutto questo lo renderebbe molto sensibile alle alterazioni emodinamiche, che già di per sé ne influenzerebbero la perfusione, che potrebbe essere ulteriormente compromessa dalla vasocostrizione simpatico-mediata in risposta alla riduzione del flusso. Analogamente, alcuni Autori richiamano ad una maggiore attenzione nell'uso dei vasoattivi, in particolare dei vasodilatatori: l'ipotensione indotta da questi farmaci, infatti, potrebbe aggravare un'ipoacusia attraverso l'imbalance emodinamico che, associato ad una insufficiente autoregolazione del flusso, determinerebbe una ipoperfusione periferica e un danno recettoriale. È stato segnalato, infine, un effetto protettivo nei confronti dell'idrope endolinfatica da parte degli inibitori della pompa protonica (la cui espressione nell'orecchio interno è stata dimostrata con tecniche di polymerase chain reaction, immunoblot e immunoistochimica). Il futuro potrebbe essere quello di una terapia personalizzata: con l'analisi dei gruppi (cluster analysis) è stato possibile individuare alcuni fenotipi di MM, che potrebbero essere riconducibili a meccanismi tra loro diversi e che, pertanto, potrebbero giovare di terapie tra loro diverse.

La labirintopatia idropica: la terapia intratimpanica

Elena Navari - Specialista in Otorinolaringoiatria - PhD in Fisiopatologia clinica - Dirigente medico USL Toscana Nord Ovest

Come noto la malattia di Menière (Mm) rappresenta un disturbo ancora non perfettamente definito, in termini diagnostici ma, soprattutto, terapeutici. All'incerta comprensione del substrato eziopatogenetico del disturbo, infatti, consegue la difficoltà nell'impostare

un trattamento. La maggioranza dei pazienti affetti da Mm può essere gestita con relativo successo attraverso un trattamento medico che, seppure non curativo, appare perlopiù utile ad accompagnare il naturale decorso della malattia che tende progressivamente a dar luogo a una remissione della

sintomatologia dopo 7 anni dall'esordio. Tuttavia, il 10% circa dei pazienti menierici risulta refrattario alla terapia convenzionale di tipo medico presentando crisi di vertigine subentranti e inabilitanti e a questi pazienti è doveroso proporre un approccio alternativo, di tipo chirurgico. Tra gli approcci chirurgici meno invasivi e a minor rischio di complicazioni troviamo le terapie intratimpaniche. Nelle ultime due decadi si è assistito a un progressivo interesse verso questo tipo di trattamento che consente di applicare direttamente all'orecchio interno (OI) una quantità di farmaco notevolmente superiore rispetto alla somministrazione sistemica, evitando peraltro potenziali effetti tossici associati a quest'ultima via. Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile stabilire con esattezza la quantità di farmaco che giunge effettivamente all'OI, poiché il suo passaggio attraverso la finestra rotonda dipende da molti fattori: peso molecolare e idrosolubilità della molecola, grado di permeabilità della membrana della finestra rotonda, tempo di persistenza del farmaco nell'orecchio medio ecc. Per la MdM, attualmente, vengono utilizzati due tipi di farmaci: steroidi e aminoglicosidi (principalmente gentamicina). I principali effetti degli steroidi nell'OI sono riconducibili all'azione antiinfiammatoria-immunosoppressiva e all'interferenza sull'omeostasi ionica. Nei vari studi effettuati sulla terapia steroidea intratimpanica della MdM è stato utilizzato prevalentemente il metilprednisolone (MPS), la cui scelta si basava sull'evidenza che in studi su animali da laboratorio la concentrazione del suddetto farmaco a livello endolinfatico era molto elevata. Una reinterpretazione dei risultati ha tuttavia evidenziato che potrebbe piuttosto essere il desametasone (DMZ) il farmaco di scelta in virtù di un più rapido raggiungimento di elevate concentrazioni a livello della stria vascolare e dei tessuti circostanti. Poiché gli steroidi agiscono a livello intracellulare, trovare alti livelli di MPS nell'endolinfa indicherebbe un basso livello intracellulare, per cui l'efficacia del DMZ sarebbe sicuramente maggiore. A oggi, comunque, non esistono evidenze cliniche che supportino chiaramente l'utilizzo di una molecola piuttosto che dell'altra. Riguardo all'efficacia del cortisone intratimpanico nella MdM, i risultati della letteratura sono discordanti e non facilmente comparabili tra loro vista la notevole diversità in termini di tipo e dosaggio di steroide usato,

protocollo di applicazione, tempi di follow-up. Una ridotta o assente risposta alla terapia con cortisone intratimpanico può trovare spiegazione in un impiego dello steroide a concentrazioni non sufficienti o in una non corretta selezione dei pazienti. È spesso riportata la necessità di dover trattare i pazienti più volte per poter ottenere una risposta, aspetto che fa del cortisone una terapia on demand. Il ritrattamento permetterebbe, infatti, di ottenere una concentrazione cumulativa più alta e tale da risultare efficace. Non tutti i menierici, infine, potrebbero essere responsivi al trattamento, risultando più sensibili quelli con una più probabile variante autoimmune della malattia.

Se su modalità ed efficacia del trattamento intratimpanico con cortisone vi sono ancora dati incerti, sicuramente più sicurezze, in termini di risposta alla terapia, si hanno sul trattamento intratimpanico ablativo che prevede l'utilizzo di antibiotici aminoglicosidici, quali la gentamicina, dotati di attività primariamente vestibolotossica. Il rationale dell'utilizzo degli aminoglicosidi si basa sull'assunto che il compenso vestibolare si realizza molto meglio nel caso di un deficit labirintico totale o subtotale stabile piuttosto che fluttuante. Naturalmente la terapia ablativa deve avere come scopo la riduzione o scomparsa delle crisi vertiginose assieme alla conservazione dell'udito: per questo è indicata solo nelle forme monolaterali di MdM che non abbiano risposto positivamente alla terapia medica e laddove sia già presente un significativo danno cocleare. Le procedure ablative sarebbero sconsigliate nel paziente anziano per le potenziali difficoltà di compenso del deficit labirintico. Dalle prime esperienze terapeutiche si è assistito a una progressiva riduzione del numero e della frequenza delle iniezioni che, pur garantendo un buon controllo della vertigine, assicurano un basso rischio di danno cocleare (titration protocol, low dose protocol). Non sarebbe, infatti, necessario raggiungere una totale distruzione delle strutture neurosensoriali del vestibolo per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Specie se vengono utilizzati bassi dosaggi, la gentamicina mostra una tossicità selettiva per le cellule ciliate di I tipo; la conservazione dell'attività sinaptica delle cellule di tipo II può mantenere una residua attività afferente del nervo vestibolare che potrebbe rivelarsi utile per favorire i meccanismi di compenso centrale.

Bibliografia

1. Casani AP. La malattia di Menière. In Casani AP, Nuti D, Pagnini P. Vestibologia clinica. Eureka ed. Lucca. pp. 383-409.

La Chirurgia della Vertigine nella Labirintopatia Idropica

Nicola Quaranta, Giada Cavallaro - UOC Otorinolaringoiatria Universitaria, AOU Policlinico di Bari, Bari

La diffusione dei trattamenti intra-timpanici con steroidi e gentamicina nel trattamento della malattia di Meniere ha ridotto il ricorso alla terapia chirurgica è indicato in caso di fallimento delle terapie convenzionali.

La chirurgia della Sindrome di Meniere (SM) viene classificata in chirurgia conservativa e chirurgia distruttiva. La prima mira al mantenimento sia della funzione uditiva che vestibolare con l'obiettivo di interferire con i meccanismi eziopatogenetici dell'idrope cocleo-vestibolare, la seconda alla ablazione vestibolare con o senza conservazione della funzione uditiva. La chirurgia conservativa è rappresentata dalla chirurgia del Sacco Endolinfatico (SE), il cui razionale, empirico e non supportato da evidenze sperimentali, è quello di ridurre gli effetti sintomatologici dell'idrope interferendo con la funzione del SE. I tipi di intervento sul SE sono fondamentalmente quattro: shunt endolinfatico mastoideo, lo shunt endolinfatico subaracnoideo, la decompressione del SE e la escissione del SE. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata i risultati ottenuti sembrerebbero dimostrare che la chirurgia del SE riduca la sintomatologia vertiginosa nel 70% dei casi e riduca significativamente i tempi di guarigione. Questo rilievo deve far preferire la chirurgia del SE alla chirurgia ablattiva, particolarmente nei soggetti anziani e nella SM bilaterale.

La chirurgia distruttiva mira alla ablazione della funzionalità vestibolare con o senza la conservazione della funzione uditiva. La neurectomia vestibolare selettiva mira alla deafferentazione vestibolare con la conservazione della funzione uditiva. Le principali vie di accesso al nervo vestibolare sono l'approccio retrosigmoideo, retrolabirintico o della fossa cranica media. Gli approcci più utilizzati sono il retrosigmoideo e retrolabirintico che permettono di controllare la vertigine nel 97% dei casi con conservazione dell'udito pre-operatorio in oltre il 95% dei casi.

I procedimenti distruttivi sono rappresentati dalle cosiddette labirintectomie, interventi di distruzione del labirinto posteriore a cui si può associare sia la neurectomia vestibolare dopo apertura del condotto uditivo interno sia la fresatura della coclea.

Queste tecniche vengono utilizzate in caso di anacusia o comunque di udito non socialmente utile. La efficacia della tecnica è molto alta (>95%), tuttavia gli otochirurghi hanno abbandonato quasi completamente tale approccio chirurgico distruttivo allo scopo di risparmiare il più possibile le strutture anatomiche in particolare cocleari che vanno incontro ad ossificazione dopo labirintectomia. Una recente variante alla tecnica è rappresentata dalla contemporanea labirintectomia e applicazione di impianto cocleare nei soggetti affetti da SM bilaterale o in casi selezionati monolaterale.

Bibliografia

1. Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2014;35(6):1033-1045. doi:10.1097/MAO.0000000000000324
2. Quaranta A, Onofri M, Sallustio V, Iurato S. Comparison of long-term hearing results after vestibular neurectomy, endolymphatic mastoid shunt, and medical therapy. *Am J Otol*. 1997;18(4):444-448.
3. Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(3):393-398. doi:10.1016/j.anl.2017.07.016
4. Canzi P, Manfrin M, Perotti M, et al. Translabyrinthine vestibular neurectomy and simultaneous cochlear implant for Ménière's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):123-130. doi:10.1007/s00701-016-2996-9
5. Quaranta N, Picciotti P, Porro G, et al. Therapeutic strategies in the treatment of Ménière's disease: the Italian experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(7):1943-1950. doi:10.1007/s00405-019-05423-7

La labirintopatia idropica: riabilitazione protesica

Claudio Mariuzzo

La protesizzazione dei pazienti con idrope non è semplice, perché l'aumento della pressione sulle cellule acustiche produce fastidiosi fenomeni di distorsione. È interessante notare come in seguito alla strategia protesica adottata, spesso si apprezzi un miglioramento significativo della capacità di comprendere le parole (audiometria vocale), pur non modificando la sensibilità ai toni puri (audiometria tonale). Le protesi acustiche digitali, oltre ad assicurare una ottima qualità del suono permettono una programmazione fine che può anche adattarsi alle fluttuazioni uditive. Tutto questo però non può prescindere da una scrupolosa valutazione delle capacità residue del soggetto.

Spesso i dati forniti dall'audiometria tonale liminare sono insufficienti, in quanto essi si soffermano soltanto a quantificare il deficit uditivo, tralasciando informazioni che possono fare la differenza nella fase decisionale del corretto iter protesico da applicare.

Le prove di audiometria tonale sopraliminare sono un gruppo di test che vengono eseguiti con stimolazioni acustiche di intensità superiore rispetto alla soglia di minima udibilità, tali prove consistono in un insieme di test avanzati che hanno il compito di rilevare l'espressione dell'intero campo dinamico residuo.

Spesso i pazienti affetti da malattia di Ménière, hanno difficoltà nell'utilizzare gli apparecchi acustici dovute a rimbombo, fastidio in presenza di suoni medi o di elevata entità e distorsioni vocali. Una delle ragioni legate a queste condizioni potrebbe essere la zona cocleare morta RCM.

Talvolta, il paziente quando gli viene presentato uno stimolo la cui frequenza cade all'interno di una zona morta, può riferire di percepirlo distorto o come un suono più simile ad un rumore che ad un tono puro si tratta di *ascolto fuori frequenza*. Quando lo stimolo è molto elevato, lo spostamento della membrana basilare coinvolge regioni di frequenza caratteristica progressivamente più ampie rispetto a quelle dello stimolo. Pertanto, per intensità elevate possono rispondere le cellule cigliate ancora funzionanti delle regioni limitrofe alle RCM, generando così una sensazione sonora (S. Prosser, 2014).

Moore presenta il test specifico, capace di identificare la presenza di una zona cocleare morta, è il TEN test (Threshold Equilizing Noise Test), creato da egli stesso insieme ad altri autori nel 2000 (Moore BCJ, Huss M, Vickers DA, et al. 2000). Attualmente esistono due versioni del TEN test, una in dB SPL e una sviluppata successivamente (2004), calibrata in dB HL. Le due versioni si differenziano in termini di range frequenziale e caratteristiche di ampiezza del rumore. La precedente versione in dB SPL era molto scomoda, in quanto i livelli del TEN e del tono per misurare la soglia mascherata erano diversi dai livelli mostrati sull'audiometro creando così molta confusione nell'interpretazione dei dati. Invece nella nuova versione del test, il rumore è progettato per produrre soglie mascherate quasi uguali in dB HL, rendendo così l'interpretazione più rapida e semplice. I risultati di questi test sono fondamentali per una corretta applicazione protesica in questa tipologia di pazienti.

Impianto cocleare ed idrope

Diego Zanetti, Federica Di Bernardino - U.O.S.D. Audiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Cà Granda, Osp.le Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Nonostante le varie terapie disponibili (Di Bernardino et al, 2018 -1, 2), una percentuale di soggetti affetti da Malattia di Ménière (MD) (1-11%) evolve verso una ipoacusia severa/profonda bilaterale con grave compromissione della discriminazione verbale, divenendo candidati ad un impianto cocleare (IC). Numerose obiezioni sono state sollevate verso l'IC nella MD: le fluttuazioni uditive rendono incerta l'indicazione; i risultati sono discordanti; l'associazione con chirurgia del labirinto e le conseguenze sulla funzione vestibolare sono assai controverse. La ridotta numerosità dei pazienti in ogni studio e la disomogeneità dei

dati ha finora impedito di individuare delle indicazioni certe e prospettive di risultato condivise.

Il nostro gruppo ha recentemente completato una revisione sistematica (Di Bernardino et al. 2020), prendendo in considerazione i risultati dell'IC nella MD in termini di percezione verbale, effetti sulla funzione vestibolare, sull'acufene e sulla qualità della vita (QoL). Essa comprende l'analisi aggregata (pooled extraction analysis = PEA) dei dati presenti in letteratura, condotta secondo le linee guida PRISMA; ha identificato 11 studi con uno score di qualità \geq "buono" secondo il NICE (National Institute for Clinical Excellence), tra 239 pubblicati. Nella PEA

condotta su 152 IC, alcuni fattori prognostici sono stati incrociati con i risultati: età al momento dell'IC, durata e fase di attività della malattia, precedenti trattamenti, concomitante labirintectomia.

Tutti gli studi hanno riportato un netto miglioramento del riconoscimento verbale post-IC (media 50.8%, range 34.6–67.1%). In 3 studi sono state segnalate ripetute fluttuazioni della mappa dell'IC nei 12 mesi successivi all'IC. Non erano invece riportati dati sulla conservazione dei residui uditivi. La MD era bilaterale nel 78% dei casi, e durava da 1 a 48 anni; solamente 5 pazienti sono stati operati entro i primi 5 anni dall'insorgenza dei sintomi. L'orecchio peggiore è stato impiantato in 146/152 casi. Circa la metà dei pazienti accusavano ancora crisi vertiginose all'atto dell'IC (più giovani della media). Tra i 6,1 ed il 10,2% dei pazienti avevano ricevuto trattamenti intratimpanici prima dell'IC; 3,4% e 2% avevano ricevuto rispettivamente una labirintectomia o una sezione del nervo vestibolare. Il 73% dei casi sono stati trattati con una labirintectomia concomitante all'IC. Nessuno di questi fattori ha influito significativamente sui risultati.

Gli effetti dell'IC sulla disfunzione vestibolare sono eterogenei:

il 67% dei pazienti non ha più lamentato vertigini (75–83%), ma il 29% lamentava ancora instabilità ad 1 anno di distanza, indipendentemente dall'età. La concomitante labirintectomia non ha influito sull'equilibrio.

L'acufene, non sempre descritto nei vari studi, è migliorato nella maggioranza dei casi e, in alcuni pazienti, è anche scomparso. La qualità della vita è significativamente migliorata per tutti i pazienti, soprattutto in termini di partecipazione sociale; tuttavia la maggior parte degli studi non ha esplorato specificamente i disturbi vestibolari.

In conclusione, le abilità percettive dei soggetti MD con IC sono simili a quelle della media dei pazienti adulti post-verbali, indipendentemente dall'età del paziente, dalla durata e dalla fase di attività della malattia, e dall'asimmetria della soglia uditiva. L'analisi dei dati aggregati di tutti gli studi presenti in letteratura ha identificato un trend di miglioramento del compenso vestibolare dopo l'IC, seppur non statisticamente significativo, ed un complessivo miglioramento della QoL.

Bibliografia

1. Di Berardino, F., Zanetti, D. 2018. "Delayed Immunomodulatory Effect of Cow Milk-Free Diet in Ménière's Disease." *J Am Coll Nutrition*, 37 (2): 149–153. doi:10.1080/07315724.2017.1364181.
2. Zanetti, D., N. Nassif, and R. De Zini. 2015. "Factors Affecting Residual Hearing Preservation in Cochlear Implantation." *Acta ORL Italica* 35: 433–441. doi:10.14639/0392-100X-619.
3. Di Berardino F, Conte G, Turati F, Ferraroni M, Zanetti D. 2020 Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *Int J Audiology*, Feb 6:1-10. DOI:10.1080/14992027.2020.1720922

Problemi medico legali

Mario Maida

NLa malattia di Menière (MdM) insorge solitamente con ovattamento auricolare, acufeni e vertigini oggettive, talvolta con sintomatologia vagale. La crisi si risolve in genere dopo 20 minuti - 3 ore, con ripresa della funzione udiva, vestibolare e la scomparsa degli acufeni. La MdM può, in diversi casi, evolvere fino a determinare grave ipoacusia ed instabilità permanente, con conseguente incapacità del soggetto a svolgere le normali attività lavorative. Il D.M. 05/02/1992 riporta la tabella delle infermità invalidanti

sulla capacità lavorativa generica, nei soggetti tra i 18 ed i 65 anni. L'autore esamina i barèmes della valutazione dei vari stadi della MdM arrivando alla conclusione che, anche nei casi più gravi, i pazienti menierici non riescono ad avere riconosciuta una percentuale d'invalidità tale da poter godere di alcun beneficio economico, come avviene per infermità che danno analoghe menomazioni, ed auspica che possa essere riconosciuta una indennità ad hoc, come già avviene per il sordomutismo.



PPPD

Spesso la vertigine cronica presenta aspetti che attirano l'attenzione su possibili o probabili coinvolgimenti emozionali. Nel tempo sono stati proposti vari termini per definire le sindromi con queste caratteristiche. L'ultimo termine proposto è Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): una sindrome suggerita ma non ancora del tutto chiarita e che necessita di ulteriori esperienze, confronti e discussioni.

Persistent Postural Perceptual Dizziness: La Diagnosi

Faralli M. - Perugia

La Persistent Postural Perceptual Dizziness (PPPD) viene definita come un disordine vestibolare cronico di tipo funzionale. Non è una condizione strutturale o psichiatrica, sebbene entrambe possono coesistere con la sindrome. I processi fisiopatologici chiamati in causa nel determinismo della PPPD non sono del tutto noti. Recenti ricerche invocano il ruolo di cambiamenti funzionali nei meccanismi di controllo posturale, nella processazione di informazioni multisensoriali o di integrazione corticale dell'orientamento spaziale e nella valutazione dello stato di minaccia (1). Recentemente i criteri diagnostici della PPPD sono stati formulati in un consensus paper redatto dalla Barany society (2). Anche se la nomenclatura è nuova, tale entità clinica raccoglie in sé aspetti già descritti in varie precedenti sindromi come la Phobic Postural Vertigo (Brandt) (3), la Space motion discomfort (Jacobs) (4), La Visual Vertigo (Bronstein) (5) e la Subjective chronic dizziness (Stabb) (1). Attualmente la PPPD viene definita da cinque criteri che devono essere tutti soddisfatti per la formulazione della diagnosi: A) Uno o più sintomi tra dizziness, instabilità o vertigine non rotatoria devono essere presenti nella maggior parte dei giorni per almeno tre mesi B) I sintomi sono presenti spontaneamente ma vengono esacerbati dalla stazione eretta, da movimenti attivi o passivi di sé stessi e dalla esposizione a stimoli visivi in movimento o patterns visivi complessi C) Il disordine è preceduto da fattori precipitanti che causano vertigine, instabilità, dizziness o disequilibrio D) I sintomi causano significativo stress e compromissione funzionale E) I sintomi non sono giustificati da altri disordini o malattie. In riferimento alla qualità dei sintomi va sottolineato il carattere non rotatorio del disturbo che può essere descritto in maniera variegata come disorientamento spaziale, instabilità statica/dinamica, sensazione di stordimento, ondeggiamento e dondolamento di sé stessi o dell'ambiente. Di solito non è oggettivamente rilevabile una vera perdita di equilibrio. Il criterio temporale, purché rispettato, prevede, in molti casi, una fluttuazione con attenuazione ed esacerbazione dei sintomi che possono anche non essere presente per tutto l'arco della

giornata. In altri casi la sintomatologia è continua e progressiva. I fattori aggravanti possono essere responsabili di diversi gradi di disabilità ed indurre strategie di evitamento che rappresentano, a loro volta, una conferma dei requisiti diagnostici. In generale, i sintomi sono correlati con la postura, nel senso che sono avvertiti in piedi, molto meno da seduti e tendono a scomparire da sdraiati. Alcuni pazienti preferiscono camminare piuttosto che stare fermi in piedi, purché vengano evitati movimenti cefalici. Quest'ultima condizione induce una strategia posturale rigida che, unitamente alla condotta di evitamento, favorisce ulteriormente l'aumento dello stato di vigilanza con potenziamento della sindrome. Tra i fattori precipitanti vanno annoverati i disordini vestibolari come la neurite vestibolare, la vertigine posizionale parossistica, la malattia di Meniere e l'emicrania vestibolare. A questi, vanno aggiunti tutti quei disordini extra-vestibolari in grado di indurre una turba dell'equilibrio a carattere acuto. Cause extra-vestibolari più comuni in grado di precipitare la sindrome sono: Traumi cranici, Aritmie cardiache, Attacchi di panico e sindromi disautonomiche. La diagnosi nasce dalla descrizione dei sintomi posturali e dai fattori attivanti il disturbo. L'esame clinico del paziente e tutta la batteria di test strumentali, compresi gli esami per immagini, come la Risonanza Magnetica dell'encefalo, non sono decisivi per identificare la sindrome. Sono altresì importanti per identificare la presenza di malattie coesistenti e per effettuare la diagnosi differenziale con altre affezioni potenzialmente responsabili dei sintomi. Le più importanti diagnosi otoneurologiche da considerare nella diagnosi differenziale sono il deficit vestibolare bilaterale, la emicrania vestibolare, il tremore ortostatico, la neuropatia periferica, le malattie neurodegenerative (ataxia spino cerebellare, atrofia multi sistemica), tutte le sindromi vestibolari centrali, e le disautonomie. Alcune di esse sono molto facili da riconoscere in quanto si accompagnano ad evidenti alterazioni otoneurologiche. Altre richiedono maggiore impegno e, come detto, possono coesistere. Si sottolinea, pertanto, l'importanza, ancora una volta, della scrupolosa ricerca anamnesica dei suddetti criteri diagnostici classificativi.

Bibliografia

1. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of dizziness. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133:170-176
2. Stabb JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the classification of the Vestibular Disorders of the Barany Society. Journal of Vestibular Research 2017; 27:191-208
3. Brandt T. Phobic postural vertigo. Neurology 1996; 46:1515-1519
4. Jacob RG, Redfern MS, Furman JM. Space and motion discomfort and abnormal balance control in patients with anxiety disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:74-78
5. Bronstein AM. Visual vertigo syndrome: Clinical and posturography findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:472-476

Il trattamento della Persistent Postural Perceptual Dizziness (PPPD)

Giuseppe Chiarella, Pasquale Viola, Davide Pisani - Università Magna Graecia di Catanzaro, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, U.O.C. di Audiologia e Foniatria

I meccanismi alla base della PPPD sono ancora oggetto di ricerca. In sintesi, il modello fisiopatologico, attualmente più accreditato indica che un circolo vizioso basato sul maladattamento porta alla persistenza dei sintomi evidenziata in questi pazienti.

In questo modello di generalizzato sovraccarico sensoriale cross-modale, un aumento dell'autocontrollo interferisce con gli automatismi del controllo motorio conducendo ad una sorta di sovracompenso capace di determinare disturbi della postura. Allo stesso tempo, l'instaurarsi del timore costante per l'insorgenza di vertigini e instabilità può intervenire negativamente ed alterare il processing delle informazioni sensoriali in ingresso, con una scarsa azione di filtro ed integrazione. Infine, per completare il circolo, la sensazione di cadere e la dizziness possono generare ulteriore ansia e comportamenti di evitamento e quindi un inconscio rinforzo dell'anomalo controllo posturale. La disabilità causata dalla PPPD sembra variare ampiamente, da pazienti con poche limitazioni nelle attività quotidiane ad altri con problemi importanti che non sono affatto in grado di lavorare. Senza trattamento, è verosimile che la maggior parte dei pazienti con PPPD, indipendentemente dall'evento scatenante, potrebbero rimanere sintomatici. Questo modello fisiopatologico indica come non possa essere univoco l'approccio terapeutico per questi pazienti e che diverse strategie terapeutiche possano e debbano essere utilizzate per interrompere questo loop di "maladattamento". In un percorso ideale, è necessario riconoscere nel singolo individuo quali elementi costituiscano il "core" della PPPD, valutando poi in che misura eventuali altre comorbidità comuni (ad esempio disturbi vestibolari in corso, personalità ansiose o disturbi dell'umore reattivi, alterazioni funzionali dell'andatura o anche un semplice dolore al collo) possano intervenire complicando il quadro. In primo luogo, il momento del counseling è fondamentale ed imprescindibile per questi pazienti. Essi devono essere informati trasmettendo con chiarezza il messaggio che la loro condizione è potenzialmente reversibile in linea di principio, che non si tratta di stress o ansia,

possibilmente chiarendo nei limiti del possibile i meccanismi di base e la diagnosi. Il primo degli strumenti utilizzabili è la riabilitazione vestibolare che comprende esercizi indirizzati a ricalibrare le strategie posturali e riabilitare i sistemi vestibolare, motorio ed oculomotore. Altre forme di terapia fisica possono contribuire a questo riadattamento intervenendo sui problemi secondari eventualmente presenti. Un elemento imprescindibile da associare già a questa modalità di trattamento è la terapia cognitivo-comportamentale (TCC). Nei pazienti in cui i fattori psicologici o le comorbidità psichiatriche risultino fattori determinanti, la TCC dovrà assumere un ruolo prioritario. Dal punto di vista farmacologico i presidi principali per la gestione dei pazienti con PPPD sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SSRI/SNRI). In realtà non abbiamo disponibilità di esperienze di trattamento su larga scala, randomizzate e controllate, per la PPPD. Molti dati provengono da studi non controllati e su pazienti con Chronic subjective dizziness e Vertigine posturale fobica. Le poche esperienze, comunque, dimostrano l'efficacia e la tollerabilità degli SSRI e SSNRI: l'85% dei pazienti che completa almeno 8-12 settimane di trattamento ottiene una riduzione dei sintomi da parzialmente invalidanti a non compromettente. L'associazione della TCC a quella farmacologica ottiene migliori risultati e consente di utilizzare dosi inferiori di farmaco. Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti con PPPD non mostra miglioramenti, o almeno essi non si rivelano stabili nel tempo, in risposta alla terapia farmacologica standard e in molti casi anche alla TCC. Quest'ultima, però, ha dimostrato di ottenere risultati migliori e più stabili al follow-up se intrapresa precocemente. La stimolazione neurale elettrica rappresenta un nuovo approccio terapeutico che necessita di ulteriore validazione clinica. Di certo, i risultati terapeutici passano inevitabilmente attraverso un maggiore riconoscimento della PPPD che consenta una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici e riduca questo alto livello di morbilità.

Bibliografia

1. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017;27(04):191-208
2. Staab JP. Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):130-137. doi: 10.1055/s-0039-3402736. Epub 2020 Jan 14.
3. Chiarella G, Petrolo C, Riccelli R, Giofrè L, Olivadesi G, Gioacchini FM, Scarpa A, Cassandro E, Passamonti L. Chronic subjective dizziness: analysis of underlying personality factors. *J Vestib Res* 2016; 26(04):403-408
4. Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Oct 13;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0.
5. Nigro S, Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Reduced cortical folding in multi-modal vestibular regions in persistent postural perceptual dizziness. *Brain Imaging Behav*. 2019 Jun;13(3):798-809. doi: 10.1007/s11682-018-9900-6.
6. Riccelli R, Passamonti L, Toschi N, Nigro S, Chiarella G, Petrolo C, Lacquaniti F, Staab JP, Indovina I. Altered Insular and Occipital Responses to Simulated Vertical Self-Motion in Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Front Neurol*. 2017 Oct 17;8:529. doi: 10.3389/fneur.2017.00529. eCollection 2017.

La diagnosi differenziale

Ralli

È La maggior parte dei pazienti con disequilibrio e vertigini presentano di una singola patologia. Le diagnosi più comuni comprendono la vertigine parossistica posizionale benigna, l'emicrania vestibolare, la Persistent Postural-Perceptual Dizziness, la neurite vestibolare, la malattia di Menière, la sindrome da discesa del canale superiore e l'invecchiamento dell'apparato vestibolare. In questi casi la diagnosi differenziale non presenta problemi ma esiste un certo numero di pazienti in cui la diagnosi differenziale può essere difficoltosa poiché sono presenti nello stesso soggetto più di una patologia per esempio una crisi di vertigine parossistica posizionale benigna in un soggetto con malattia di Menière. Per contro la difficoltà di una diagnosi differenziale aumenta

poiché alcune affezioni vestibolari presentano alcuni sintomi simili. Questo rende complessa la differenziale tra la Persistent Postural-Perceptual Dizziness e quella dell'emicrania vestibolare. In entrambi le patologie esistono alcuni sintomi simili quali una esacerbazione dei sintomi vestibolari se sottoposti a stimoli visivi complessi, una particolare ipersensibilità auto-segnalata nei diversi domini sensoriali ed una dominante presenza dell'ansia. Oggetto della presentazione è quello di presentare i risultati di uno studio finalizzato a stabilire se i test di funzionalità vestibolare quali le prove caloriche, il c-VEMP, il v-HIT, il test della vibrazione e il f-HIT compreso il f-HIT sensibilizzato possano essere utili alla diagnosi differenziale tra la Persistent Postural-Perceptual Dizziness e la vertigine emicranica.

L'imaging in PPPD

Iole Indovina - *Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Laboratorio di Fisiologia Neuromotoria, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma, Italia*

La dizziness percettiva posturale persistente (PPPD) è un disordine vestibolare definito recentemente che unifica le sindromi di disequilibrio soggettivo cronico (CSD), vertigine posturale fobica (PPV), dizziness indotta visivamente (VID) e disagio da movimento spaziale (SMD). È caratterizzata da dizziness persistente esacerbata dalla posizione eretta e dalla visione di stimoli complessi o in movimento. Le condizioni precipitanti più comuni per la PPPD sono disturbi vestibolari periferici o centrali (25-30% dei casi), attacchi di emicrania vestibolare (15-20%), attacchi di panico o ansia che manifestano vertigini prominenti (15% ciascuno), concussione alla testa o colpo di frusta al collo (10-15%) e disturbi autonomici (7%) [1]. La PPPD presenta sintomi altamente sovrapponibili a quelli della sindrome da "mal de débarquement" (MdDs). La differenza fondamentale tra questi disturbi è nel trigger, poiché i pazienti con MdDs sviluppano i sintomi dopo lo sbarco da un viaggio durante il quale non hanno sofferto di cinetosi. Per individuare i marcatori biologici cerebrali della PPPD abbiamo analizzato tutti gli studi di neuroimaging effettuati su tale sindrome focalizzandoci sulla corteccia cerebrale.

Metodi: Abbiamo eseguito un'analisi comparativa su tutti gli studi di neuroimmagini pubblicati su PPPD includendo quelli su CSD, PPV, VID e SMD. Infine li abbiamo confrontati con studi sulla sindrome

da Mal De Debarquement (MdDs) e emicrania vestibolare.

Risultati: Emerge dagli studi di imaging di PPPD che le aree vestibolari corticali mostrano una riduzione di attività, connettività e indici di materia grigia. Al contrario, le aree regolatorie frontali / emotive mostrano una maggiore connettività alle aree visive e motorie primarie, probabilmente mediate dall'ansia. Una maggiore connettività alle aree visive può essere indice di dipendenza visiva mentre una maggiore connettività alle aree motorie può indicare un controllo anormale della postura legato ad una preoccupazione eccessiva sulla possibilità di mantenere l'equilibrio.

I pazienti con MdDs hanno mostrato un aumento del metabolismo dell'amigdala e della corteccia entorinale e una ridotta connettività di queste regioni con aree prefrontali, temporali e insulari. È stata anche trovata una maggiore connettività dell'amigdala e della corteccia entorinale con aree parietali visive e superiori.

Conclusioni: I risultati mostrano che nei pazienti con PPPD c'è un deficit della rete vestibolare multimodale e un tentativo di compensazione da parte del sistema visivo, particolarmente negli individui ansiosi.

Sono necessari ulteriori studi per differenziare questi correlati neurali da quelli del MdDs e per essere in grado di usarli come marcatori neurali per la diagnosi differenziale dei disturbi.

Bibliografia

1. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2017. <https://doi.org/10.3233/VES-170622>.

A stylized, light green line drawing of a person's head in profile, facing right. The drawing is composed of thick, hand-drawn lines. Overlaid on the head are several horizontal, overlapping scribbles in a light orange color, which partially obscure the features of the face. The background is plain white.

COMUNICAZIONI LIBERE

Diagnosi differenziale non strumentale tra vertigine periferica e vertigine centrale

Giuseppe Pellitteri

Tutti noi spesso chiamati a visitare un paziente con vertigine acuta ci poniamo la domanda alla quale è necessario dare una risposta precisa ed immediata: Siamo di fronte ad un problema periferico o ad un problema di tipo centrale? Ovvero è possibile durante una Bed Side Examination senza l'aiuto dei mezzi della tecnologia, con il solo ausilio della semeiotica clinica vestibolare, distinguere una vertigine periferica da una vertigine centrale?

La risposta è ovviamente "Sì", il protocollo che ci viene incontro a risolvere questo quesito si chiama HINTS test.

HINTS è un esame otoneurologico a che si avvale a sua volta di tre momenti diagnostici differenti, infatti HINTS è un acronimo che sta per: Head Impulse - Nystagmus - Test of Skew.

HINTS raggiunge valori di sensibilità del 100% (Capacità del test di identificare come tale una vestibolopatia centrale) e specificità del 96% (Capacità del test di escludere uno stroke quando questo non è presente), valori superiori anche alla Risonanza Magnetica con immagini in diffusione (Diffusion Weight Imaging-Magnetic Risonance - DWI-MR) eseguita nelle prime 48 ore. La forza di tale associazione è così alta che, qualora fossimo in presenza di una RM negativa nelle prime 48 ore dalla insorgenza della sintomatologia, è imperativo il ricovero del paziente presso reparto di emergenza, uno scrupoloso follow-up e la ripetizione dell'imaging a distanza di 48 ore.

L'esame è utilizzato nella diagnosi differenziale tra forme periferiche (neurite vestibolare) e forme centrali (stroke) sia esso ischemico che emorragico con interessamento cerebellare o del tronco. Il test ha la sua validità solo in presenza di DVA (Deficit vestibolare acuto). In pazienti con DVA, con nistagmo persistente di qualsiasi tipo (ad esempio, spontaneo o evocato da manovre oculari), il risultato normale dell'HIT clinico (Test di Halmagyi) è un

potente e quasi perfetto indicatore di una lesione centrale, di solito stroke. Se usassimo questo approccio nei pazienti con vertigine transitoria o posizionale avremmo molti HINTS "falsi positivi", dal momento che un risultato negativo del test di Halmagyi è considerato il segno predittivo fondamentale.

Test of skew (Cover test) Si esegue coprendo con la mano un occhio del paziente passando questa, dopo qualche secondo, sull'altro occhio. Bisogna osservare cosa succede nell'occhio appena scoperto: se il test è positivo sono presenti dei movimenti verticali sull'occhio appena scoperto.

Quando eseguire il test: Quando il paziente presenta da molte ore o da giorni di una vertigine continua accompagnata dalla nausea e vomito difficoltà nella deambulazione. Dove è possibile osservare un nistagmo spontaneo, o evidenziato da manovre oculari.

Come eseguire il test: Nella fase acuta del DVA il nistagmo spontaneo e così intenso da non essere inibito dalla fissazione e quindi tale da poter essere osservato anche senza occhiali di Frenzel. Nel DVA di tipo periferico il nistagmo è di tipo Monodirezionale Persistente e Stazionario. Nelle forme centrali assistiamo ad un altro fenomeno: Il Gaze Nystagmus: il cambiamento della direzione del nistagmo al variare della posizione dell'occhio ha un significato prognostico peggiore rispetto a nistagmo a direzione fissa, indica una sofferenza centrale.

Come interpretare i risultati:

- Depongono per un problema periferico: Nistagmo monodirezionale stazionario e persistente - Vertical Skew Test Negativo - Presenza di saccadi di rifissazione all'HIT eseguito verso il lato deficitario.
- Depongono per un problema centrale: Nistagmo pluridirezionale a direzione variabile - Vertical Skew Test positivo - Assenza di saccadi di rifissazione all'HIT.

Intolleranza alimentare e patologie correlate. L'ecog nella overlap tra emicrania e malattia di Meniere

La Gumina R.

Gli studi sull'associazione fra istamina e sintomi vertiginosi sono da molti anni oggetto di studio, circa il rilascio massiccio di istamina sui recettori H1-H2-H3 e H4, ben rappresentati nell'orecchio interno. Da anni la mia attenzione si è concentrata sulle intolleranze

alimentari e su un potenziale collegamento eziopatogenetico fra iperpermeabilità intestinale, intolleranza all'istamina (HIT), emicrania e MdM. Per intolleranza alimentare, s'intende una ipersensibilità all'HIT esogena ed endogena, con sintomi analoghi alle reazioni allergiche. Contrariamente all'allergia alimentare,

l'intolleranza all'HIT non è IgE mediata. Due forme d'intolleranza: permanente e temporanea. Comune in tutte e due le forme, in seguito all'assunzione di alimenti liberatori(HIT) è una sindrome intestinale caratterizzata da: dolori addominali violenti, crampi e diarrea a volte irrefrenabile (come per l'allergia) spassatezza mal di testa, prurito, orticaria palpitazioni e tachicardia. **Il mio studio è partito dalla ricerca di quei pazienti emicranici e/o menierici con questa sintomatologia intestinale.** La relazione fra stress psicogeno, disturbi alimentari e iperpermeabilità intestinale in soggetti predisposti (carenza DAO: diaminossidasi) potrebbe rappresentare il primo step di una cascata di eventi che, può avere un ruolo nel determinismo dell'emicrania e della Malattia di Menière.

Comunque com'è noto, all'inizio le due patologie, non sono distinguibili, né dal punto di vista sintomatologico, né da quello strumentale. La batteria di test vestibolari: cVEMP-oVEMP-vHIT-Test vibratorio e test calorico, non sono predittivi di patologia specifica, in quanto negativi. Quindi, al momento della comparsa dei sintomi, quando la diagnosi è incerta, l'Ecog mostra un pattern tipico in presenza di idrope (Levine 1992, Aso 1991) quale l'allargamento del potenziale di sommazione, correlato all'idrope endolinfatica, utile nella d.d. Le due principali domande di ricerca dello studio sono state:

1. *L'Ecog, come strumento nella d.d, è dirimente nel distinguere soggetti emicranici, altrimenti diagnosticati come menierici?*
2. *Le misure dell'Ecog possono aiutare come l'esame audiometrico, il monitoraggio della MdM ed avere un valido criterio prognostico?*

Vediamo qual è la variante di presentazione dell'idrope all'Ecog:

- a. **Sola idrope endolinfatica**, senza segni evidenti cocleo vestibolari. Turbe posturali e disturbi uditivi transitori: turba dell'idrodinamica cocleare.
- b. **Idrope cocleare iniziale che rimane tale**, con ipoacusia

neurosensoriale fluttuante, con caduta > per i toni gravi, fullness ed acufeni o grave caduta pantonale: ipoacusia improvvisa.

- c. **Idrope cocleo-vestibolare, cioè MdM**, pertanto bisogna distinguere all'inizio, pazienti con ipoacusia fluttuante, da quelli con MdM.

Caratteristiche demografiche dei 203 pazienti osservati (153 F, 48 M; età fra i 15-79 anni)

- a. 38 donne e 8 uomini emicranici, hanno sviluppato un overlap con la MdM, non presentando sin dall'inizio una evidente perdita uditiva per MdM.
- b. 35 pazienti su 110 emicranici, hanno sviluppato una M.M nell'intervallo di tempo da 1 a 3 anni. (pazienti in terapia con cinnarizina o lamitrigina: monitorati periodicamente in questo arco di tempo)
- c. In 20 pz, emicrania e M.M sono comparse quasi contemporaneamente.
- d. In 10 pz l'emicrania era alterna agli attacchi di M.M(intercritica) o alla fine di essa MdM epigona). In conclusione, la metodica Ecog, ha messo in luce negli ultimi anni, reperti di rilevante importanza diagnostica e prognostica, soprattutto per quanto riguarda la condizione idropica e nei casi di sordità improvvisa e nella diagnostica differenziale della vertigine emicranica, ad esordio "menierico." Va considerato comunque che questa metodica non invasiva, offre attualmente quella sensibilità che richiedono le gravi ipoacusie. Alla luce di quanto descritto penso che all'Ecog vada riconosciuto un giusto peso ed importanza nella valutazione del paziente affetto da ipoacusia neurosensoriale e che la tecnica peritimpanica vada promossa, nonostante la diffidenza di molti, e trovi sempre nell'interesse del paziente, una vasta e sempre più frequente indicazione.

HIMPs e SHIMPs: Quale ruolo nella diagnostica del deficit vestibolare acuto?

R.Canelli, E. Navari, M. Vianini, A.P Casani - Clinica ORL Audiologia e Fonoraria, Università di Pisa, Ospedale di Cisanello, AOUP, Pisa, Italia

La vestibolopatia acuta unilaterale (DVA) è una condizione clinica caratterizzata da vertigini di lunga durata associata a nausea, vomito, instabilità posturale e tendenza alla caduta verso il lato interessato in assenza di segni/sintomi associati al sistema cocleare o al sistema nervoso centrale. Attualmente lo studio di DVA si avvale delle metodiche del Video Head Impulse Test (vHIT) e del test vestibolare calorico (CVT) che combinato alla metodica dei potenziali miogenici evocati vestibolari oculari e cervicali (o-VEMP e c-VEMP) forniscono un quadro relativo lo stato della funzione vestibolare periferica di ciascun organo di senso e delle due branche, superiore e inferiore, del nervo vestibolare (VN).

Recentemente è stato introdotto un nuovo paradigma, il suppression head impulse (SHIMP) come alternativa all'HIMP (head impulse paradigm) convenzionale. La principale differenza tra le due metodiche risulta nella posizione del bersaglio che si muove (SHIMP) o rimane fisso (HIMP) durante la rotazione della testa. Pazienti sani non presenteranno movimenti saccadici correttivi all'HIMP mentre saranno presenti i movimenti saccadici anti-compensatori allo SHIMP. Entrambi i paradigmi forniscono due indicatori della funzione del canale semicircolare: guadagno VOR e presenza di movimenti saccadici correttivi. Mentre le misure del guadagno del VOR sono simili in entrambi i paradigmi, le saccadi correttive sono complementari: infatti mentre con il

paradigma HIMP, le saccadi correttive sono indice diretto della perdita vestibolare, con lo SHIMP le saccadi anti-compensatorie sono indice diretto della funzione vestibolare. Tuttavia ad oggi l'unico studio in merito alla valutazione del paziente affetto da DVA unilaterale ha analizzato pazienti affetti da DVA unilaterale entro tre giorni dall'insorgenza della vertigine. Nel presente contributo ci proponiamo di descrivere le caratteristiche dello SHIMP nel DVA unilaterale, confrontandolo con l'HIMP, e di stabilire se tale test possa essere utile per prevedere l'evoluzione della malattia e la scelta dei pazienti da sottoporre a riabilitazione vestibolare. Sono stati valutati in modo retrospettivo 30 pazienti affetti da Vestibolopatia acuta unilaterale (DVA), afferiti presso l'unità operativa di Otorinolaringoiatria Audiologia e Foniatria di Pisa. Riportiamo i risultati ottenuti a 4 settimane dall'evento acuto valutati tramite Dizziness Handicap Inventory (DHI) e Video

Head Impulse Test (vHIT). Sono stati sottoposti a riabilitazione vestibolare (VR) i soggetti che presentavano un recupero incompleto dell'equilibrio e/o incapacità di tornare alle normali attività di vita quotidiana dopo 4 settimane dall'evento acuto. In base ai dati riportati nel seguente studio possiamo concludere che sia l'HIMP che lo SHIMP si sono dimostrati due test molto utili nella rilevazione del deficit vestibolare acuto unilaterale (DVA). Lo SHIMP ha dimostrato una sensibilità più elevata rispetto all'HIMP nell'evidenziare il DVA. Pertanto la misura del guadagno del VOR eseguita tramite SHIMP e il conteggio del numero di saccadici correttivi di tipo OVERT costituiscono informazioni utili ed essenziali per prevedere l'evoluzione del recupero del paziente affetto da AVU. Proponiamo quindi che la metodica SHIMP entri a far parte della diagnostica del deficit vestibolare acuto unilaterale.

Bibliografia

1. Park J.S, Lee J.Y, Nam W, Noh S, Chang S, Kim M-B. Comparing the Suppression Head Impulse Paradigm and the Head Impulse Paradigm in Vestibular Neuritis. *Otology & Neurotology* 2019; Vol. 40, No. xx
2. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, et al. A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. *Neurology* 2016;87:410-8.

Moderni aspetti della valutazione strumentale del deficit vestibolare acuto

Matteo Vianini, Elena Navari, Rachele Canelli, Augusto Pietro Casani

Il deficit vestibolare acuto (unilaterale) è caratterizzato da vertigini di lunga durata associate a nausea e vomito, instabilità posturale statica e durante la deambulazione e tendenza alla caduta verso il lato interessato, in assenza di segni e sintomi cocleari o del sistema nervoso centrale.

L'eziologia non è del tutto chiara nonostante siano riportati in letteratura dati riguardo l'interessamento vascolare o virale nell'insorgenza del deficit, così come non è chiaro se i sintomi siano conseguenza di un danno diretto a livello del nervo vestibolare o degli organi vestibolari del labirinto.

Attualmente è possibile ottenere informazioni riguardo la funzionalità del vestibolo e delle branche del nervo vestibolare tramite diversi esami di diagnostica strumentale vestibolare: i potenziali vestibolari miogenici evocati oculari (oVEMPs) per lo studio della funzionalità utricolare e del nervo vestibolare superiore, i cervicali (cVEMPs) per la funzionalità sacculare e del nervo vestibolare inferiore, il video head impulse test (vHIT) ed il test calorico (CVT) per esaminare il canale semicircolare laterale ed il nervo vestibolare superiore. Il vHIT inoltre permette di testare i canali semicircolari anteriore e posteriore.

In questo studio sono stati analizzati retrospettivamente attraverso CVT, vHIT, cVEMPs e oVEMPs 59 pazienti con diagnosi di deficit vestibolare acuto unilaterale dopo dieci giorni dall'insorgenza dei sintomi. 28 pazienti mostravano un deficit vestibolare acuto destro, 31 DVA sinistro. Molti pazienti (97%) con un aumento patologico del gain del VOR e (90%) paresi canalare. Alcuni pazienti presentavano un bilancio vestibolare calorico normale nonostante fosse presente un patologico gain del VOR per il canale semicircolare orizzontale ma nessun paziente al contrario aveva un bilancio vestibolare calorico patologico a fronte di un normale vHIT per il canale semicircolare laterale. La seconda sede maggiormente colpita era il canale semicircolare anteriore (83%) seguito dall'utricolo (73%) e dal canale posteriore (46%), per ultimo il sacculo (44%). 19 dei 59 pazienti (32%) mostravano un coinvolgimento di tutti e 5 gli organi vestibolari, 13 (22%) un'afezione del canale semicircolare laterale, dell'anteriore e dell'utricolo tra cui un caso con normale velocità angolare della fase lenta e patologica velocità della fase rapida nello studio della funzionalità del canale laterale. I pazienti rimanenti (46%) mostravano un'afezione selettiva nei confronti di una componente vestibolare: 13 (22%) compromissione

di componenti vestibolari innervate dalla branca superiore e inferiore del nervo vestibolare, 14 (24%) dalla branca superiore, 13 (22%) interessamento selettivo di un canale semicircolare e solo 1 coinvolgimento otolitico.

Ad oggi, lo sviluppo della diagnostica vestibolare ha permesso al medico di studiare tutte le componenti vestibolari utilizzando gli strumenti citati: cVEMPs, oVEMPs, CVT e vHIT. La capacità di rilevare il sito di origine del deficit vestibolare acuto, potrebbe non solo ampliare le conoscenze sulla malattia stessa ma anche migliorare l'approccio terapeutico e riabilitativo, quindi la prognosi finale e chiarire l'eziopatogenesi.

I nostri dati suggeriscono che la maggior parte dei pazienti con DVA presentava un danno completo degli organi vestibolari terminali che può significare un danno completo all'intero labirinto o più probabilmente una neurite vestibolare che coinvolge entrambe le divisioni del nervo vestibolare. Il secondo

pattern più frequente che abbiamo riscontrato era più probabile che fosse correlato ad una neurite vestibolare superiore. Diversamente rispetto altri studi non abbiamo identificato casi di DVA con disfunzione isolata del canale posteriore e/o del sacculo. A supporto di questa evidenza ci sono dati in letteratura che riportano una maggiore suscettibilità al danno da parte della branca superiore del nervo vestibolare, che può essere spiegata da un tropismo selettivo di alcuni agenti virali o da peculiarità anatomiche del canale uditivo osseo. Possiamo pertanto ipotizzare che la neurite coinvolga entrambe le branche del nervo vestibolare e le lesioni meno gravi coinvolgano quasi esclusivamente la branca superiore. I pazienti che hanno subito un danno selettivo degli organi terminali vestibolari possono essere inquadrati come soggetti a lesioni parziali del nervo, tuttavia è più probabile un quadro di lesione intralabirintica.

Analisi della funzionalità vestibolare nell'impianto cocleare: la nostra esperienza

Elisabetta Rebecchi - UO di Otorinolaringoiatria, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

I pazienti con sordità neurosensoriale profonda sottoposti a impianto cocleare (IC) possono presentare danni vestibolari dopo l'intervento chirurgico. Le cause possono essere varie: un'alterazione vestibolare acuta, prodotta da un trauma intraoperatorio diretto (coceleostomia o approccio attraverso la finestra rotonda), o progressiva a causa dei cambiamenti morfologici locali per la presenza del multielettrodo (fibrosi, ossificazione, distorsione della membrana basilare, idrope endolinfatica, stimolazione elettrica).

È quindi importante un'accurata analisi della funzionalità vestibolare prima e dopo l'IC analizzando i risultati dei test diagnostici e valutando quali tra questi sono più affidabili.

Materiali e metodi

Viene effettuata un'attenta valutazione otoneurologica sia pre-operatoria che post-operatoria a 4 mesi dall'intervento. Dopo un accurato esame della letteratura presente, è stato scelto un corredo di test che include un esame clinico ovvero la bed side examination, test strumentali (vHIT, test calorico sec. Fitzgerald-Hallpike e cVEMP), e un questionario (DHI). Per valutare l'utilità dei test è stato fatto uno studio osservazionale prospettico su un gruppo di soggetti sottoposti a IC con tecnica di chirurgia mini-invasiva e un approccio attraverso la finestra rotonda. Non ci sono state complicanze intra e postoperatorie.

Risultati

I risultati hanno mostrato che prima dell'impianto alcuni soggetti avevano riferito almeno un episodio di disturbo dell'equilibrio durante la loro vita, di cui una parte ancora in fase attiva al momento della valutazione. Nel post operatorio questi ultimi non hanno riportato variazione della sintomatologia; si è però avuta l'insorgenza di nuovi casi con disturbi vestibolari per cui la totalità delle patologie vestibolari (VPPB, dizines, crisi menieriformi) è stata del 35%, in pieno accordo con la letteratura. E' emerso che HST, test di Unterberger, DHI, vHIT e test calorico sono le prove che meglio sottolineano i cambiamenti della funzione vestibolare del paziente. I cVEMPs non sono molto affidabili poiché spesso già assenti vista l'anamnesi audiologica. Il DHI ha come peculiarità il fatto di essere fortemente soggettivo. L'età può influenzare il comportamento della funzione vestibolare dopo IC. Le alterazioni vestibolari sono indipendenti dall'eziologia della sordità e dalla stimolazione elettrica.

Conclusioni

La chirurgia dell'IC può avere un impatto sulla funzione vestibolare secondo la nostra esperienza in circa il 35% dei casi. L'età è da considerare un fattore di rischio. Le alterazioni vestibolari sono indipendenti dall'eziologia della sordità e dalla stimolazione elettrica. HST, test di Unterberger, DHI, vHIT e test calorico sono indicatori affidabili dei cambiamenti avvenuti dopo IC.

Le prove caloriche ed i canali verticali

Enrico Armato

Il test calorico bitermico classico richiede circa una mezz'ora per la sua esecuzione. Per non provocare disturbi neurovegetativi, la temperatura e il tempo di irrigazione possono essere ridotti. Tuttavia ciò può determinare la scomparsa della componente verticale del nistagmo, legata alla stimolazione del canale anteriore, che è superiore per l'irrigazione fredda ed inferiore per quella calda. Questo perché i canali anteriori rispondono meno allo stimolo termico rispetto ai canali laterali.

L'HIT ha consentito un grande passo avanti: finalmente i 6 canali semicirculari vengono testati singolarmente alle alte frequenze in pochi minuti. Contemporaneamente il test calorico classico, che esplora solo le frequenze molto basse dei canali laterali, ha perso una parte del suo interesse.

Si descrive qui di seguito un test calorico (test calorico freddo simultaneo, testa in posizione mediana) che richiede solo pochi minuti nella sua forma più semplice e che consente di testare: (1) la riflettività di un canale laterale; (2) l'ipovalenza dei canali laterali; (3) la riflettività di almeno un canale anteriore.

Se necessario, si può continuare il test (test bilaterale simultaneo della posizione calorica: testa a destra e poi a sinistra) e dopo alcuni minuti si valutano: (1) la riflettività di ciascun canale anteriore e quindi la sua possibile ipovalenza.

Questo test calorico molto rapido consente quindi di testare la riflettività dei canali laterali e anteriori. I canali posteriori non sono accessibili con questa tecnica.

Svolgimento del test: (1) eseguiamo un'irrigazione calda da un lato ma molto debole: 42°C/15 sec e generalmente otteniamo un nistagmo reazionale poco intenso (tra 3 e 10°/sec) che è sufficiente per confermare che il canale laterale testato è funzionale, ovvero che non siamo di fronte ad un'areflessia bilaterale; (2) senza attendere la fine del nistagmo irrighiamo entrambi i lati contemporaneamente con acqua fredda 23°C per 40 sec circa, la testa essendo perfettamente mediana nella

classica posizione calorica; si hanno le seguenti possibilità: (2a) se i canali laterali sono simmetrici, non vi è nistagmo orizzontale, anche se l'irrigazione si prolunga per molto tempo; d'altra parte, in caso di loro asimmetria, appare un nistagmo che esprime la differenza di riflettività dei canali laterali: destro nel caso di ipovalenza destra e viceversa; (2b) comparsa di un nistagmo verticale superiore che riflette la somma della riflettività dei due canali anteriori (almeno uno dei due canali anteriori deve essere funzionale); (3) la testa viene mantenuta al centro 30 sec dopo la fine dell'irrigazione, a seguire (3a) prima la testa è ruotata verso la spalla destra: in questa posizione il canale anteriore destro è orizzontale e quindi diventa funzionalmente muto, d'altra parte il canale anteriore sinistro è verticalizzato e quindi il nistagmo verticale superiore è l'espressione solo della riflettività del canale anteriore sinistro; (3b) poi la testa è ruotata verso la spalla sinistra 30 sec dopo: il canale anteriore sinistro è orizzontale e quindi la sua risposta si spegne, tuttavia il canale anteriore destro è verticalizzato e il nistagmo verticale superiore è l'espressione della sua funzione. Se i canali anteriori sono funzionalmente simmetrici, l'intensità del nistagmo verticale superiore con la testa ruotata a destra ed a sinistra sarà identica.

Con la testa in posizione mediana, in caso di simmetria dei canali anteriori, l'irrigazione fredda simultanea provoca solo un nistagmo verticale superiore senza componente torsionale.

Con la testa ruotata appare un componente torsionale in aggiunta al nistagmo verticale superiore: torsionale in senso antiorario per il canale anteriore sinistro (testa a destra) e in senso orario per il canale anteriore destro (testa a sinistra).

Questo test calorico può anche essere eseguito senza sofisticati irrigatori poiché la differenza di temperatura non gioca più alcun ruolo, le due orecchie vengono irrigate allo stesso tempo.

Va notato che anche l'inibizione centrale non ha alcun effetto poiché si applica a entrambe le orecchie contemporaneamente.

Il possibile contributo del video-hit alla corretta interpretazione del nistagmo downbeating da posizionamento

Andrea Castellucci - UO Otorinolaringoiatria, Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL - IRCCS, Reggio Emilia

Pasquale Malara - Servizio di Audiologia e Vestibologia, Centro Medico, Bellinzona

Salvatore Martellucci - UOC Universitaria di Otorinolaringoiatria, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

Il nistagmo downbeating da posizionamento (NyDP) rappresenta un reperto relativamente frequente nella clinica vestibologica. Classicamente "etichettato" come di origine centrale, grazie alle recenti innovazioni in ambito di imaging e di diagnostica vestibolare, è stato possibile accertare come il NyDP sia spesso in realtà espressione di patologie periferiche. Tuttavia, la componente torsionale, unitamente ad altre caratteristiche che dovrebbero caratterizzare il nistagmo posizionale periferico, come la latenza ed il parossismo, risulta talvolta dubbia o assente nel NyDP, rendendo incerta e disagiata la diagnosi differenziale con le forme centrali e, nell'ambito delle forme periferiche, ostacolando la precisa individuazione del canale interessato da labirintoliti (forma apogeotropica di un CSP vs litiasi del CSA controlaterale). È stato recentemente evidenziato come alcuni pazienti con NyDP da litiasi di un canale verticale presentino al video-HIT una riduzione selettiva del guadagno del VOR a carico del canale affetto. Tale alterazione sarebbe reversibile, ovvero si assisterebbe ad un ripristino di normali valori di funzionalità canalare dopo manovre di posizionamento con conversione in forma classica geotropica del CSP ipsilaterale o dopo regressione della sintomatologia. In questi casi, contrariamente alle forme classiche di litiasi con nistagmo posizionale parossistico in cui i detriti sono liberi di transitare all'interno del lume canalare, nel caso di NyDP è stato ipotizzato che i detriti possano posizionarsi in aree di naturale restringimento del canale membranoso (ad es. a livello del braccio non-ampollare del CSP in prossimità del crus comune o in aree stenotiche del CSA, come dimostrato da deficit di segnale in alcune RM) ed ostruirne parzialmente il lume alterando la meccanica canalare, similmente a quanto già

descritto per il CSL. In altri termini, è verosimile che si possa instaurare una sorta di "jam incompleto" che funge da "filtro passa-basso", ovvero che consente un lento movimento dei detriti lungo il canale impedendo al tempo stesso le risposte cupolari in alta frequenza. Questo studio si propone di determinare la sensibilità del video-HIT nell'individuare il canale affetto da litiasi nei pazienti che presentano NyDP. È stata quindi effettuata una revisione dei dati clinici di 51 pazienti consecutivi con recente insorgenza di vertigine posizionale e NyDP. Ogni paziente è stato sottoposto a video-oculo-scopia e video-HIT durante la prima visita e dopo risoluzione dei sintomi o dopo la trasformazione in una forma classica di litiasi con nistagmo parossistico. In alcuni pazienti sono stati anche effettuati VEMPs cervicali ed oculari per via aerea. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a manovre di riposizionamento per litiasi del canale deficitario al video-HIT o, in caso di deficit canalare assente, del canale presunto affetto. Tutti i pazienti con guadagno del VOR alterato hanno sviluppato una normalizzazione dei reperti dopo le manovre, dimostrando il legame tra la disfunzione selettiva canalare e la presenza di materiale otoconiale all'interno del lume. Secondo i nostri dati preliminari, il video-HIT ha mostrato una sensibilità diagnostica pari al 75%, che incrementa ad oltre il 90% considerando unicamente i pazienti con NyDP persistente, ovvero i casi in cui l'ipotesi di un "plug incompleto" è più probabile. Riteniamo quindi che il video-HIT possa essere routinariamente utilizzato nei casi di NyDP per trarne utili indizi alla diagnosi differenziale con patologie centrali, in quanto in grado di individuare rapidamente il canale interessato da litiasi. Tale dato offrirebbe inoltre la possibilità di eseguire da subito le manovre idonee, riducendo i tempi ed i costi relativi ad una diagnosi incerta.

Bibliografia

1. Agus G, Puxeddu R, Demontis GP, Puxeddu P. Atypical "reversed" paroxysmal positioning nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;520 Pt 1:143-7.
2. Califano L, Salafia F, Mazzone S, Melillo MG, Califano M. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34:189-97.
3. Cambi J, Astore S, Mandalà M, Trabalzini F, Nuti D. Natural course of positional down-beating nystagmus of peripheral origin. *J Neurol* 2013;260:1489-96.
4. Casani AP, Cerchiai N, Dallan I, Sellari-Franceschini S. Anterior canal lithiasis: diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:412-8.
5. Castellucci A, Malara P, Delmonte S, Ghidini A. A Possible Role of Video-Head Impulse Test in Detecting Canal Involvement in Benign Paroxysmal Positional Vertigo Presenting With Positional Downbeat Nystagmus. *Otol Neurotol* 2020;41:386-91.
6. Vannucchi P, Pecci R, Giannoni B. Posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo presenting with torsional downbeating nystagmus: an apogeotropic variant. *Int J Otolaryngol* 2012;2012:413603.
7. Vannucchi P, Pecci R, Giannoni B, Di Giustino F, Santimone R, Mengucci A. Apogeotropic posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo: some clinical and therapeutic considerations. *Audiol Res* 2015;5:130.

Upright Head Roll Test: un nuovo contributo alla diagnosi di lato e di forma nella VPPB del canale semicircolare laterale

Pasquale Malara - Servizio di Audiologia e Vestibologia, Centro Medico, Bellinzona

Andrea Castellucci - UO Otorinolaringoiatria, Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL - IRCCS, Reggio Emilia

Salvatore Martellucci - UOC Universitaria di Otorinolaringoiatria, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

La diagnosi di lato affetto e la successiva identificazione della forma geotropa o apogeotropa nella vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) del canale semicircolare laterale (CSL) viene tradizionalmente affidata al Supine Head Roll Test (SHRT), anche noto come Head Yaw Test o manovra di Pagnini-McClure. Tale test tuttavia può essere mal tollerato da soggetti ansiosi o nei casi di importanti sintomi vegetativi, i quali possono essere così invalidanti da non consentire al medico l'identificazione del lato affetto. Per migliorare la sensibilità diagnostica del SHRT sono stati descritti dei "segni secondari di lateralità"¹ quali la ricerca del nistagmo pseudo-spontaneo (PSN), del nistagmo indotto dall' Head Pitch Test (HPT) ed evocato dal posizionamento da seduto a supino (SSPT)². L' Upright Head Roll Test (UHRT) proposto dagli Autori è un test complementare allo HPT che consente di diagnosticare il lato affetto e la variante geotropa o apogeotropa nella VPPB del CSL in posizione, limitando il fastidio per il paziente

Metodi

L'UHRT si esegue in posizione seduta dopo lo HPT, flettendo il capo del paziente lateralmente di circa 30° prima da un lato e poi dall'altro. Una volta raggiunta la posizione, si osserva la direzione, geotropa o apogeotropa, degli eventuali nistagmi orizzontali evocati. La posizione raggiunta viene mantenuta per

circa 30 secondi. I nistagmi osservati durante l'UHRT vengono quindi confrontati con i nistagmi elicitati durante lo HPT.

Nella nostra esperienza preliminare sono stati osservati venti pazienti affetti da VPPB del CSL i quali sono stati sottoposti al protocollo diagnostico tradizionale (PSN, HPT, SSPT e SHRT) con l'aggiunta dell'UHRT. Tutti i pazienti sono stati esaminati in un primo momento in posizione seduta, ricercando il PSN ed eseguendo lo HPT e l'UHRT. Dopo aver eseguito i test in posizione seduta i pazienti sono stati portati in posizione supina eseguendo il SSPT e quindi il SHRT. La sensibilità del protocollo diagnostico formato dai test eseguibili in posizione seduta (PSN+HPT+UHRT) è stata quindi comparata con quella del protocollo diagnostico tradizionale (PSN+HPT+SSPT+SHRT).

Risultati

Nel nostro studio non sono state rilevate differenze relative alla sensibilità diagnostica fra i due protocolli. Grazie all'introduzione dell'UHRT, tutti i casi di VPPB del CSL sarebbero stati correttamente diagnosticati direttamente in posizione seduta.

Conclusioni

L'UHRT si è rivelato un test di semplice interpretazione che opportunamente integrato con lo HPT consente la diagnosi di lato e di forma nella VPPB del CSL a paziente seduto, permettendo di procedere direttamente al trattamento senza ricorrere ai test diagnostici in posizione supina.

Bibliografia

1. Califano L, Melillo MG, Mazzone S, Vassallo A. "Secondary signs of lateralization" in apogeotropic lateral canalolithiasis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2010;30:78-86.
2. Asprella Libonati G. Diagnostic and treatment strategy of lateral semicircular canal canalolithiasis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005;25:277-283

Criteri diagnostici Barany per la presbivestibolopatia

Eugenio Mira - Università di Pavia

Presbivestibulopathy: diagnostic criteria è un documento della Barany Society sul Journal Vestibular Research 2019 in cui vengono definiti e classificati una serie di disturbi vestibolari riscontrabili nell'anziano sano, ossia non affetto da patologie vestibolari o altre comorbidità significative. Presbivestibolopatia (PVP) è una sindrome vestibolare cronica della durata di almeno 3 mesi caratterizzata da instabilità, dizziness, disturbi del cammino e/o cadute ricorrenti, in presenza di un deficit vestibolare moderato. Per la diagnosi è richiesta, in un soggetto di età superiore ai 60 anni, la presenza di 2 su 4 dei seguenti sintomi: instabilità, disturbi del cammino, dizziness cronica, cadute ricorrenti. La moderata ipofunzione vestibolare periferica bilaterale deve essere documentata o da una riduzione del guadagno del VOR al video-HIT o alle stimolazioni sinusoidali rotatorie oppure da una riduzione della risposta alla stimolazione calorica bitermica. Al video-HIT, la metodica più comune in Italia, il guadagno del VOR (canali semicirculari laterali), deve essere compreso tra 0.6 e 0.8: 0.8 è il valore normale dei soggetti adulti mentre

un guadagno inferiore a 0.6 è indicativo di una vestibolopatia bilaterale. Ovviamente segni e sintomi non devono essere riferibili ad altre patologie.

Il Classification Committee ha volutamente escluso altri indicatori di una ipofunzione vestibolare, quali i VEMPs, il DHI, il Dynamic Gait Index, la Falls Efficacy Scale o i test cognitivi relativi alla memoria spaziale, alla navigazione spaziale, all'orientamento spaziale, per una loro insufficiente standardizzazione al momento attuale. Potranno essere inclusi in occasione di successive revisioni.

La prevalenza di dizziness e disequilibrio riferibili a presbivestibolopatia è del 20-30% nella popolazione di età superiore ai 65 anni e raggiunge l'85% al disopra degli 80 anni.

Presbivestibolopatia è espressione dell'invecchiamento fisiologico del sistema vestibolare, periferico e centrale, parallelo a quello di altri sistemi sensoriali come il sistema visivo (presbiopia) e il sistema uditivo (presbiacusia), ed è parte dell'invecchiamento fisiologico del sistema di controllo posturale o sistema dell'equilibrio ossia della presbistasia.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jares 16 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Jares 16 mg contiene 16 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa di Jares 16 mg contiene 140 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B16 impressa su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

Il trattamento orale iniziale prevede l'assunzione di 8-16 mg tre volte al giorno, durante i pasti.

La dose di mantenimento solitamente è compresa fra 24 e 48 mg al giorno. La dose può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jares non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jares con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jares non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$)].

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H₁-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H₂).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H₁.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della ¹⁴C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nell'urina nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albin non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, crospovidone e acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezioni da 20, 30, 42, 50, 60 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

16 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840056

16 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840068

16 mg compresse 42 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840070

16 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840082

16 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840094

16 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC – AIC 038840106

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 8 agosto 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jares 16 mg Compresse, 20 compresse € 10,30

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jares 8 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Jares 8 mg contiene 8 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa di Jares 8 mg contiene 70 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B8 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

Il trattamento orale iniziale prevede l'assunzione di 8-16 mg tre volte al giorno, durante i pasti.

La dose di mantenimento solitamente è compresa fra 24 e 48 mg al giorno. La dose può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jares non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jares con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jares non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$)].

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H₁-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H₂).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H₁.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della ¹⁴C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albin non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, crospovidone e acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezione da 30, 50, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840017

8 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840029

8 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840031

8 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840043

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 8 agosto 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jares 8 mg Compresse, 30 compresse € 9,00

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jarapp 24 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 24 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa contiene 210 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, con linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

12-24 mg due volte al giorno, durante i pasti.

La posologia può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jarapp compresse non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia.

Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi.

Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose.

Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsone e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B).

Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jarapp con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jarapp non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se la betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$)].

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Patologie del sistema nervoso

È stata riportata sonnolenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H₁-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H₂).

Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo.

La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H₁.

Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti.

La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La betaistina è assorbita completamente dopo la somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della ¹⁴C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

Eliminazione

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico.

Biotrasformazione

Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albini non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90,
Cellulosa microcristallina,
Lattosio monoidrato,
Silice colloidale anidra,
Crospovidone,
Acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alluminio/PVC/PVDC.
Disponibile in confezione da 20, 30, 40, 50, 60 e 100 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

24 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836019
24 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836021
24 mg compresse 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836033
24 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836045
24 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836058
24 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL – AIC 038836060

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 31 agosto 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15 maggio 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Jarapp 24 mg Compresse, 20 compresse € 13,70



MEDISERVE
KNOWLEDGE & DIGITALHEALTH