



**UNIVERSITÀ DI PISA**

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

**DOTTORATO DI RICERCA IN ESPLORAZIONE MOLECOLARE,  
METABOLICA E FUNZIONALE DEL SISTEMA NERVOSO E  
DEGLI ORGANI DI SENSO**

Tesi

**ESPLORAZIONE CLINICA E MORFO-FUNZIONALE  
DEL PAZIENTE CON IPOACUSIA IMPROVVISA**

Relatore

Chiar.mo Prof. Stefano BERRETTINI

Candidato

Dr.ssa Veronica SECCIA

Anno Accademico 2010-2011

**ESPLORAZIONE CLINICA E MORFO-FUNZIONALE  
DEL PAZIENTE CON IPOACUSIA IMPROVVISA**

**INDICE**

<b>Introduzione</b>	<b>pg.3</b>
<b>Definizione di SSNHL</b>	<b>pg. 4</b>
<b>Eziopatogenesi:</b>	
- ipotesi virale	<b>pg.4</b>
- ipotesi vascolare	<b>pg.6</b>
- ipotesi autoimmune	<b>pg.8</b>
- ipotesi della rottura delle membrane labirintiche	<b>pg.10</b>
<b>Epidemiologia</b>	<b>pg. 13</b>
<b>Inquadramento clinico</b>	<b>pg.13</b>
<b>Fattori prognostici</b>	<b>pg.16</b>
<b>Cenni di terapia:</b>	<b>pg.18</b>
- terapia sistemica	<b>pg.20</b>
- terapia trans-timpanica	<b>pg.22</b>
<b>La Risonanza Magnetica e la SSNHL</b>	<b>pg.25</b>
<b>Materiali e Metodi</b>	<b>pg.33</b>
<b>Risultati</b>	<b>pg.38</b>
<b>Alcuni casi clinici esemplificativi</b>	<b>pg.46</b>
<b>Discussione</b>	<b>pg.57</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>pg.65</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pg.66</b>

## INTRODUZIONE

Le sordità improvvise (Sudden SensoriNeural Hearing Loss, SSNHL) rappresentano un capitolo di estremo interesse per l'otorinolaringoiatra sia per l'importanza clinica del quadro, visto che parliamo di un'emergenza sensoriale che può esitare in un grave handicap, sia per gli aspetti puramente speculativi (una ricerca su PubMed alla voce "*sudden sensorineural deafness*" evidenzia oltre 2500 riferimenti bibliografici) che attengono all'eziologia, alla fisiopatologia, alla prognosi, alla terapia.

La comprensione dell'entità clinica "ipoacusia improvvisa" è ben lungi dall'essere ottenuta, ma crediamo che sia soltanto tramite un approccio multidisciplinare e multidimensionale che la SSNHL possa essere studiata al meglio e forse capita.

Da un lato, l'auto-immunità sembra aver ruolo di grande rilevanza in alcuni pazienti, in particolare nei giovani e senza fattori di rischio cardiovascolari; dall'altro, uno dei filoni di ricerca più promettenti e interessanti è rappresentato dallo studio delle informazioni provenienti dalle tecniche di imaging, quali la Risonanza Magnetica 3 Tesla, ed in particolare dalla sequenza 3D-FLAIR.

Portiamo quindi la nostra esperienza multidimensionale nello studio del paziente con SSNHL, maturata nel triennio 2007-2010 presso l'U.O. Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria di Pisa, diretta dal Prof. Stefano Berrettini.

## **DEFINIZIONE DI SSNHL**

L'ipoacusia improvvisa (Sudden SensoriNeural Hearing Loss - SSNHL) è un segno indiretto di danno cocleare secondario a cause sconosciute.

La SSNHL viene definita come una perdita neurosensoriale di almeno 30 dB, che colpisce almeno 3 frequenze contigue e che si sviluppa in un arco di tempo compreso tra le poche ore ed i 3 giorni <sup>1</sup>. In accordo con la maggioranza degli Autori, la SSNHL è una diagnosi di esclusione <sup>2-3</sup> e può essere formulata solo dopo un'attenta ricerca delle eventuali cause note, che in ogni caso vengono riscontrate in meno del 10% dei casi. La SSNHL è considerata una delle più importanti emergenze otologiche.

## **EZIOPATOGENESI**

I meccanismi fisiopatologici proposti per la genesi della SSNHL fanno capo a differenti ipotesi, di cui le principali sono:

1. l'ipotesi virale;
2. l'ipotesi vascolare;
3. l'ipotesi immunologica;
4. l'ipotesi della rottura delle membrane labirintiche.

## **IPOTESI VIRALE**

L'ipotesi eziologica virale è da sempre una delle ipotesi più popolari. Avanzata per la prima volta da van Dishoek nel 1957 <sup>4</sup>, oggi è considerato confermato il nesso eziologico tra virus e comparsa di SSNHL in corso di alcune malattie infettive, come la mononucleosi, la parotite epidemica, l'herpes zoster oticus, la rosolia ed il morbillo, mentre è ancora ampiamente discusso il legame tra SSNHL e le assai più frequenti flogosi acute delle prime vie aereo-digestive.

La revisione della Letteratura mostra risultati discordanti a seconda dei gruppi di studio presi in considerazione: alcuni studi sono riusciti a evidenziare un tasso significativamente più elevato di sieroconversione nei pazienti con SSNHL rispetto ai controlli sani per il virus dell'influenza B <sup>5</sup>, per l'enterovirus <sup>6</sup> e l'herpes simplex 1 <sup>5</sup>, negando invece nessi statisticamente rilevanti per il virus dell'influenza A1/A3 (H1/H3), e per i virus parainfluenzali 1, 2 e 3 <sup>5</sup>; altri studi, invece, non hanno evidenziato rapporto eziopatogenetico tra la SSNHL e gli enterovirus<sup>7</sup>, il citomegalovirus ed il virus di Epstein-Barr <sup>8</sup>. Il virus dell'epatite C <sup>9</sup>, della rosolia, l'adenovirus, e il virus respiratorio sinciziale<sup>5, 10</sup> sono stati chiamati in causa da differenti Autori, pur non essendo riusciti questi a dimostrare in modo statisticamente evidente un tasso di sieroconversione significativo nei pazienti con SSNHL.

Tra i fattori eziologici non virali, sono stati chiamati in causa lo Streptococcus di Gruppo A <sup>10</sup>, il Treponema Pallidum <sup>11</sup> e il Toxoplasma Gondii <sup>9</sup>; in un interessante studio retrospettivo svizzero, la Borrelia burgdorferi, agente eziologico della malattia di Lyme, è stata esclusa dalla lista dei possibili agenti eziologici <sup>8</sup>.

I virus possono essere responsabili di SSNHL mediante molteplici meccanismi eziopatogenetici.

La teoria della "*viral endolymphatic labyrinthitis*" <sup>12</sup> prevede che i virus possano raggiungere i liquidi endolabirintici per via ematogena, attraverso il liquido cerebrospinale oppure direttamente dall'orecchio medio. Secondo i sostenitori della "*viral neuronitis*" e della "*viral ganglionitis*", invece, virus come quello dell'herpes zoster, dopo aver infettato in un momento precedente i neuroni del ganglio spirale, sono in grado di riattivarsi anche a distanza di anni con conseguente comparsa di neuronite e/o cocleite virale <sup>13</sup> e conseguente SSNHL. A conferma di questa ipotesi, vi sono i noti studi istopatologici effettuati sulle rocche petrose di pazienti con SSNHL in cui venivano evidenziate alterazioni citopatologiche tipicamente virali, dall'identificazione di particelle virali al microscopio elettronico, dalla identificazione di specifici antigeni virali, alla diminuzione del numero delle cellule gangliari spirali <sup>14</sup>. Il ruolo patogenetico dei virus sembra essere secondario ad una alterata microcircolazione cocleare virus-indotta <sup>10, 15</sup>: i virus modificano la permeabilità di membrana delle emazie, determinando ipercoagulabilità, emoagglutinazione, ed edema endoteliale. Conseguentemente, la diminuita

deformabilità dei globuli rossi creerebbe una perturbazione del microcircolo cocleare (effetto “*sludge*” – fanghiglia) che ridurrebbe l’ossigenazione ed altererebbe la composizione ionica dell’endolinfa, con evidente sofferenza dell’organo del Corti.

Altri Autori ancora <sup>16-21</sup> ipotizzano un terzo meccanismo eziopatogenetico virus-indotto su base autoimmunitaria: il virus avrebbe la funzione di trigger nei confronti della produzione di anticorpi che cross-reagiscono con antigeni dell’orecchio interno (*immune-mediated hypothesis*) o che determinano l’attivazione di “*stress pathways*” della coclea (*stress response hypothesis*)<sup>22</sup>.

Il limite intrinseco delle ipotesi finora formulate risiede nella mancata riproducibilità in un modello sperimentale e/o animale. I tentativi finora eseguiti in Letteratura <sup>23-24</sup> di inoculazione diretta del virus nell’orecchio interno della cavia hanno portato a ipoacusie progressive e non improvvise, ed i relativi risultati istopatologici hanno mostrato la presenza di rilievi quali l’infiltrazione leucocitaria, emorragia, degenerazione delle strutture sensoriali e neuronali da fibrosi e da neoformazione ossea, assolutamente non sovrapponibili a quelli ormai considerati acquisiti registrati sulle rocche petrose di pazienti con SSNHL <sup>25</sup>.

## **IPOTESI VASCOLARE**

La natura improvvisa e tipicamente monolaterale della SSNHL ha indotto molti Autori <sup>26-29</sup> a paragonare la SSNHL ad un evento vascolare catastrofico come lo stroke trombo-embolico <sup>30</sup> e l’amaurosi fugace <sup>27</sup>.

L’ipertensione, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, ed elevati livelli sierici di fibrinogeno, omocisteina e colesterolo, sono fattori noti di rischio cardiovascolare e sono stati riconosciuti come possibili fattori di rischio per la SSNHL <sup>9, 14, 26, 31-33</sup>.

In Letteratura, sono quattro gli studi di maggiore significatività che hanno studiato il nesso tra fattori vascolari e la SSNHL <sup>26-29</sup> e i risultati che ne sono derivati non offrono un’interpretazione univoca.

Ballesteros<sup>27</sup> ha studiato i polimorfismi genetici trombofilici e lo stato coagulativo in 99 pazienti con SSNHL, senza però riuscire a dimostrare differenze statisticamente significative tra pazienti e controlli. Capaccio<sup>28-29</sup> è invece riuscito a dimostrare un

nesso statistico tra l'insorgenza della SSNHL e precedenti ischemici cardiovascolari<sup>29</sup> e alcuni polimorfismi genetici trombofilici. Einer<sup>26</sup> ha riscontrato che nel 78% (25/32) dei pazienti con SSNHL erano presenti alterazioni dei meccanismi di emostasi coagulativo e vascolare.

Alla mancanza di dati univoci clinici e statistici, vi sono anche delle considerazioni logiche che limitano il ruolo dell'alterazione ematovascolare nella genesi della SSNHL. Tra queste, la mancata correlazione tra clinica (deficit uditivo, frequenze colpite, presenza o meno di vertigine associate) ed anatomia topografica: infatti, un'eventuale trombosi dell'arteria uditiva interna dovrebbe produrre un deficit associato uditivo-vestibolare, mentre una lesione a carico dell'arteria cocleare propria o dell'arteria vestibolo-cocleare si dovrebbero tradurre rispettivamente in un deficit esclusivamente uditivo sulle frequenze medio-gravi ed in deficit uditivo sulle frequenze acute associato a vertigini. La clinica invece ci insegna che tali correlazioni schematiche sono molto difficili da individuare.

Inoltre, la SSNHL può migliorare significativamente anche dopo alcune settimane di terapia e questo elemento clinico rende poco accettabile una patogenesi vascolare basata sul macrocircolo, in quanto è noto che l'anossia cocleare, in meno di un'ora, induce alterazioni irreversibili<sup>34</sup>.

In considerazione di queste obiezioni, ha preso corpo in tempi recenti una nuova teoria fisiopatogenetica che attribuisce importanza ai fattori che regolano il flusso ematico a livello della stria vascolare. È noto, infatti, che quest'ultima sia costituita da un epitelio altamente vascolarizzato a finalità secretoria caratterizzato da elevato consumo di ossigeno e, quindi, molto sensibile alle variazioni della viscosità ematica<sup>35</sup>, influenzata a sua volta dall'ematocrito, dalla viscosità plasmatica, dall'aggregabilità cellulare e piastrinica e dall'indice di deformabilità dei globuli rossi. Studi recenti denunciano infatti una ridotta deformabilità degli eritrociti ai test di filtrabilità, in una rilevante percentuale di casi<sup>36-37</sup>. Un recente studio<sup>38</sup> ha mostrato come l'influenza di fattori quali stasi, iperglicemia e iperlipidemia siano in grado di ridurre la produzione di monossido di azoto (NO), con conseguente riduzione della vasodilatazione capillare. Ne deriva un'incapacità dell'endotelio di rispondere ad esigenze metaboliche aumentate, come avviene in situazioni di stress funzionale (esposizione al rumore), e quindi un conseguente danno ipossico cellulare con

diminuita produzione di ATP, eccesso di  $Ca^{2+}$ , ed accumulo di radicali liberi. Questa cascata enzimatico-metabolica può essere più adatta rispetto alla classica teoria vascolare della SSNHL nello spiegare la relativa alta incidenza di recuperi precoci e tardivi in corso di SSNHL.

## **IPOTESI AUTOIMMUNITARIA**

L'eziologia autoimmunitaria è un'altra tra le possibili ipotesi che possono essere alla base della SSNHL, ed è stata per la prima volta formulata da Veldman nel 1986<sup>39</sup> e da Mac Cabe nel 1991<sup>40</sup>.

L'ipotesi è che analogamente con quanto succede per altre patologie autoimmunitarie, come il lupus eritematosus sistemico, la sindrome di Cogan e la poliarterite nodosa, si possano generare autoanticorpi verso alcuni epitopi antigenici dell'orecchio interno. La causa della SSNHL sarebbe quindi attribuibile ad un meccanismo di riconoscimento immuno-mediato di alcune proteine dell'orecchio interno come non-self, secondo un fenomeno che prende il nome di malattia dell'orecchio interno autoimmune (autoimmune inner ear disease – AIED). Anche se il meccanismo esatto dell'AIED non è ancora completamente noto, sembra che l'autoimmunità che sostiene il processo, possa avere origine o nell'orecchio interno stesso, oppure anche al di fuori dell'organo bersaglio e che poi colpisca l'orecchio interno come risposta secondaria. In alcuni casi, è stato ipotizzato che una noxa patogena (di tipo vascolare, virale, traumatico o chirurgico) su un orecchio determini l'esposizione di antigeni cocleari sensibilizzando il sistema immunitario, che a sua volta mediante una risposta autoimmune cellulo-mediata o anticorpo-mediata, causando un'ipoacusia nell'orecchio controlaterale<sup>41</sup>. Questa condizione nosologica prende il nome di cocleolabirintite simpatetica, ma aspetta ancora conferme sierologiche più approfondite. Per confermare le ipotesi suddette, è necessario individuare gli autoanticorpi o le cellule T auto-reattive per utilizzarle come markers della malattia. Al momento attuale, la AIED viene diagnosticata per esclusione di altre patologie uditive note, quali l'otosclerosi, la Ménière, le patologie retrococleari, la presbiacusia, od altre eziologie autoimmuni note responsive alla terapia immunosoppressiva<sup>42-44</sup>.



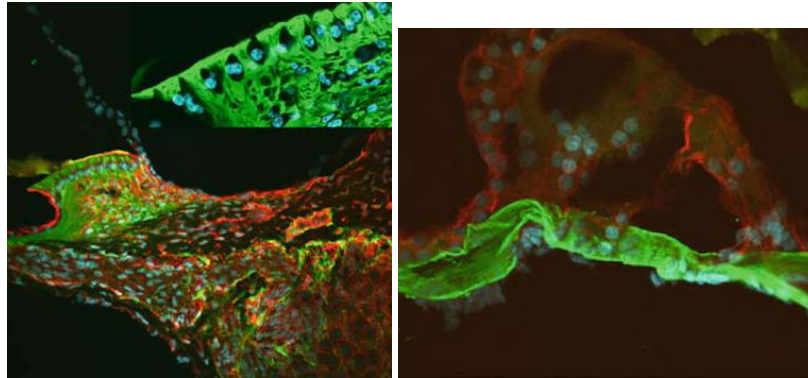
I primi tentativi di individuare antigeni coinvolti nella patogenesi dell'AIED si sono basati su immunoreazioni su tessuti estratti dall'orecchio interno bovino con il siero dei pazienti affetti. Questi primi studi sono stati in grado di fornire le prime evidenze in merito all'AIED. Successivamente, la caratterizzazione degli autoanticorpi è stata eseguita testando il siero dei pazienti con estratti di orecchio interno provenienti da diverse specie mammifere mediante un'analisi Western Blot con numerosi antigeni di vario peso molecolare <sup>45-53</sup>.

L'esatto ruolo degli antigeni finora identificati è ancora da chiarire: tra questi, una heat shock protein (HSP) 70 (HSP70), di 68 kilodalton (kDa), estratta dall'orecchio interno bovino, è stata storicamente considerata il marker per le AIED. Il limite di tale antigene è che è molto rappresentato in numerosi tessuti e anticorpi anti-HSP sono stati riscontrati sia in soggetti sani che in pazienti con diverse malattie infettive <sup>54-55</sup>, per cui il ruolo dell'HSP70 nell'ambito dell'AIED è ancora da chiarire e forse da ridimensionare <sup>55-56</sup>.

Altri antigeni di interesse sono: la Myelin Protein Po, di 30 kDa, estratta dall'orecchio interno della cavia, localizzata nel modiolo e nell'organo del Corti, che a fronte di un iniziale entusiasmo come marker dell'AIED <sup>52, 57</sup> è stata ridimensionata dopo i risultati ottenuti su un campione più ampio di pazienti (129 pts, <sup>56</sup>); la  $\beta$ -tectorina <sup>58-59</sup>, che rappresenta insieme all' $\alpha$ -tectorina una delle proteine più espresse nella membrana tectoria della coclea e nelle cellule ciliate dell'organo del Corti <sup>60-61</sup>; la choline transporter-like protein 2 (CTL-2)<sup>53</sup>, una glicoproteina di membrana di 68-72 kDa, riscontrata in alcuni studi <sup>62</sup> in oltre il 50% dei pazienti con AIED.

La coclina è una proteina codificata dal gene COCH posto sul cromosoma 14 q12-15: nella sua forma mutata, il gene COCH dà luogo a una ipoacusia non-sindromica autosomica dominante (DFNA9) <sup>63</sup>. Questa è caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale che insorge verso i 20-30 anni con iniziale perdita sulle alte frequenze che evolve in cofosi verso i 40-50 anni e con sintomi vestibolari che simulano la malattia di Menière. Le alterazioni istopatologiche che si hanno in questa condizione sono: riduzione della cellularità (i fibroblasti appaiono atrofici) e aggregazione di abbondante materiale eosinofilo nel labirinto.

La coclina è composta da 16 diverse isoforme con carica e peso diversi <sup>64-65</sup> (p63 da 1 a 8, p44 da 1 a 5, p40 da 1 a 3) di cui le p63 sono specifiche dell'orecchio interno <sup>66-67</sup>; essa risulta particolarmente espressa nella matrice extracellulare dell'orecchio interno, nelle regioni dove si trovano i fibrociti del legamento spirale e dello *spiral limbus*, e a livello della membrana basilare <sup>62</sup>.



Li et al <sup>66</sup> ha dimostrato che la coclina rappresenta circa il 70% di tutte le proteine cocleari e quindi, a causa della sua relativa abbondanza nell'orecchio interno, potrebbe rappresentare un target ideale di una risposta immunitaria dell'ospite in virtù di una espressione costitutiva da parte delle cellule presentanti l'antigene (antigen-presenting cell – APCs) nell'orecchio interno. Alcuni Autori <sup>49, 59, 68</sup> hanno già trovato autoanticorpi contro la coclina nei soggetti affetti da ipoacusia neurosensoriale, e la presenza di linfociti T coclina-specifici è stata dimostrata in pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale autoimmune <sup>48, 68</sup>.

## **IPOTESI DELLA ROTTURA DELLE MEMBRANE LABIRINTICHE**

L'improvvisa rottura delle membrane labirintiche della coclea con o senza rottura della membrana della finestra ovale o rotonda è stata ipotizzata come causa di ipoacusia improvvisa.

Juhn and Rybak <sup>69</sup> hanno dimostrato che la barriera emato-labirintica gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi chimica dei fluidi labirintici e quindi nel mantenimento della normale funzione cocleare: in particolare, ha la funzione di

difendere l'orecchio interno dall'azione lesiva di sostanze tossiche limitandone selettivamente l'ingresso<sup>70</sup>.

Hukee and Duval<sup>71</sup> hanno dimostrato che esiste una funzione di barriera tra il sangue e la *stria vascularis*, e che la funzione della stria può essere alterata dalla prolungata esposizione al rumore. Kastenbauer<sup>72</sup> (2001) ha riportato un caso di grave meningite suppurativa complicatasi con rottura della barriera emato-labirintica e ha dimostrato la presenza di una correlazione diretta tra la comparsa dell'ipoacusia e la rottura della barriera suddetta e conseguentemente un rapporto diretto tra il danno uditivo a lungo termine e la perdita di neuroni del ganglio spirale<sup>73</sup>. I primi studi che però hanno evidenziato in modo incontrovertibile la presenza di rottura delle membrane labirintiche sono stati i più recenti studi di RM 3D-FLAIR con Gadolinio<sup>74-76</sup>: con questa metodica, la rottura delle membrane può essere visualizzata come un incremento di intensità di segnale post-contrastografico (vedi capitolo relativo).

È stato ipotizzato che tale rottura sia dovuta ad una improvvisa variazione della pressione intralabirintica come nel corso di esercizi fisici, defecazione, sforzi sessuali, anche se raramente la ricerca anamnestica evidenzia un rapporto causale così diretto tra l'evento e la comparsa di SSNHL. In altri casi, la rottura delle membrane si associa alla presenza di emorragia intra-labirintica, entità anch'essa messa ampiamente in discussione fino alla pubblicazione degli studi relativi all'utilizzo della RM 3D-FLAIR.

L'emorragia intra-labirintica è sempre stata considerata un'entità rara, che colpisce più frequentemente soggetti con aplasia midollare<sup>77</sup>, anemia falciforme<sup>78</sup>, leucemia<sup>79</sup>, oppure può essere secondaria a traumi cranici o a chirurgia per il neurinoma dell'acustico<sup>80</sup>; Kothari<sup>81</sup> è stato il primo a descrivere questa entità nosologica nel 1995, in un paziente con terapia anticoagulante. Salomone<sup>75</sup> ha descritto un caso in un paziente con terapia anticoagulante e sindrome di Marfan. Sugiura<sup>82</sup> ne ha descritto un caso secondario alla presenza di lupus eritematosus sistemicus (LES). Vellin<sup>83</sup> ne ha descritto un caso secondario a terapia anticoagulante per aritmia.

Il meccanismo fisiopatologico sottostante l'emorragia intra-labirintica risiede nel fatto che il sangue nell'endolinfa e nella perilinfa modifica la pressione idrostatica

endococleare, alterando così la funzione cocleare e la stimolazione nervosa <sup>84</sup>. Gli studi di RM 3D-FLAIR ne confermano l'esistenza e conferiscono a questa entità nosologica una dimensione clinica maggiore (vedi capitolo relativo).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Sul piano epidemiologico, la SSNHL può essere considerata un'entità relativamente rara: i dati in nostro possesso dimostrano un'incidenza di circa 5-20 nuovi casi/100000 abitanti/anno, con simili dimensioni in Europa <sup>85</sup>, negli U.S.A. <sup>10</sup> ed in Giappone <sup>86</sup>. Dato che una grande percentuale di sordità improvvise recupera spontaneamente (dal 32% al 65% secondo alcuni Autori<sup>87-88</sup> ) e che un numero elevato di ipoacusie improvvise parziali sono sottovalutate da parte dei pazienti, questi valori sono probabilmente sottostimati.

Individui di tutte le età possono essere affetti da ipoacusia improvvisa, anche se rara è l'incidenza nei bambini ove è possibile che la SSNHL rimanga misconosciuta <sup>88</sup> . Il picco di maggiore incidenza è la sesta decade di vita (età media tra 40 e 54 anni). Il sesso non sembra essere un fattore di rischio essendo la malattia ugualmente distribuita tra uomini e donne.

## **INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

L'inquadramento clinico si basa soprattutto sulla raccolta dei dati anamnestici che generalmente indirizzano verso il sospetto diagnostico in modo abbastanza rapido: il paziente riferisce la comparsa improvvisa di un deficit uditivo monolaterale, bilaterale solo nel 2% dei casi <sup>87</sup>, accompagnato o meno ad altri segni di sofferenza cocleo-vestibolare quali acufeni, *fullness*, vertigine e/o instabilità.

L'algoritmo diagnostico è teso ad identificare le cause note di Ipoacusia Improvvisa (vedi tabella 1), ma la letteratura dimostra che nell'oltre il 90% dei casi l'eziologia rimane ignota e quindi la SSNHL viene definita idiopatica.

<b>Cause Infettive</b>  Meningite Parotite Morbillo Rosolia Sifilide Infezione da Herpes Virus Infezione da CMV HIV Mononucleosi Micoplasma Toxoplasmosi	<b>Tossicosi</b>  Agenti ototossici Punture di serpenti Stupefacenti	<b>Cause traumatiche</b>  Frattura dell'osso temporale Trauma acustico Barotrauma Fistola perilinfatica Esiti chirurgia otologica	<b>Cause neoplastiche</b>  Neurinoma VIII nc Meningioma Linfoma Leucemia Mieloma Carcinomatosi meningea
	<b>Neuropatie</b>  Sclerosi multipla Neurosarcoidosi	<b>Altre cause</b>  Malattia di Ménière Iperostosi cranica Pseudo-ipoacusie	<b>Disturbi circolatori</b>  Accidenti cerebro-vascolari Insufficienza vertebro-basilare Anemia drepanocitica
	<b>Cause Immunologiche</b>  Granulomatosi di Wegener Sindrome di Cogan Arterite temporale		

**Tabella 1: Cause note di Ipoacusia Improvvisa.**

Dal punto di vista anamnestico, si registrano le caratteristiche temporali dell'ipoacusia, quali entità soggettiva, tempo di insorgenza, evoluzione nel tempo, e se ne ricercano gli eventuali nessi con fattori causali noti, come barotraumatismi, esposizione a traumi acustici, traumi cranici, correlazione con interventi chirurgici o con terapia farmacologica recentemente introdotta (in particolare, antibiotici, chemioterapici antineoplastici, FANS, diuretici, antimalarici, antimicotici, interferone, analoghi delle prostacicline) <sup>38, 89-90</sup>. Si ricerca la presenza di fattori di rischio cardiovascolari (sesso maschile, ipercolesterolemia, fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, iperfibrinogenemia) e/o di patologie cardio-vascolari già note (pregresso infarto miocardico acuto, presenza di pacemaker, nefropatie, vasculopatie, emopatie). Risulta abbastanza facile correlare l'insorgere della sintomatologia con recenti o contemporanee patologie virali. Più indaginoso e delicato è invece il ricercare la presenza di malattie a trasmissione sessuale.

L'otoscopia non evidenzia solitamente alterazioni degne di rilievo.

La valutazione audiometrica standard per la SSNHL prevede l'esecuzione di un esame audiometrico tonale liminare (alle frequenze 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz secondo l'*International Organization for Standardization: ISO*), di audiometria vocale, impedenzometria, e lo studio dei potenziali evocati uditivi.

L'esame audiometrico deve porre in luce una perdita uditiva neurosensoriale di almeno 30 dB su almeno 3 frequenze consecutive, che sarà monolaterale nel 95-98% dei casi. L'esame audiometrico tonale liminare costituisce anche la base della monitoraggio del soggetto nelle fasi evolutive del trattamento instaurato dopo la fase diagnostica. Solitamente i test audiometrici sono ripetuti a giorni alterni almeno per i primi 15 giorni di terapia per monitorarne l'efficacia. I controlli proseguono poi ad intervalli più ampi nei primi due mesi dall'attacco acuto.

Nei casi in cui sia presente una sintomatologia suggestiva per una compartecipazione vestibolare si impone lo studio della funzionalità vestibolare: essa generalmente comprende la ricerca del nistagmo spontaneo e provocato, deviazioni segmentarie-toniche, prove caloriche, la VideoNistagmoGrafia (VNG) ove possibile e studio dei VEMPs (*vestibular-evoked myogenic potential*). Alcuni Autori suggeriscono di eseguire test vestibolari in tutti i pazienti con SSNHL a scopo diagnostico, anche in assenza di manifestazioni clinicamente evidenti di sofferenza vestibolare: essi possono svelare un deficit vestibolare asintomatico al momento dell'insorgenza della sintomatologia cocleare (ad esempio nell'ambito della prima manifestazione di un'idrope endolinfatica); la valutazione vestibolare assume anche un significato prognostico perché l'evidenza di una sofferenza vestibolare associata alla SSNHL ne aggrava la prognosi<sup>91</sup>.

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

- Valutazione degli indici di flogosi: emocromo con formula leucocitaria, VES, PCR.

-Valutazione di eventuali emopatie o malattie metaboliche: studio completo della coagulazione, della funzionalità tiroidea, epatica e renale, trigliceridemia, colesterolemia<sup>92</sup>;

- Test sieroconversione per antigeni virali e/o batterici (Herpes simplex tipo 1, Cytomegalovirus, influenza e parainfluenza, Epstein-Barr virus, Coxsackievirus, Epatite B e C virus, Toxoplasma gondii, screening malattie veneree) <sup>5, 7-8, 90</sup>.
- Valutazione di eventuali patologie autoimmuni: ANA, ANCA, ENA, anticitocromo, antimitocondrio, antineurone, anticitrullina, anticorpi anticardiolipina, trasformazione linfocitaria <sup>93</sup>.

Per quanto concerne l'imaging, uno studio accurato dell'angolo ponto-cerebellare e del nervo acustico-vestibolare nel suo tratto intrameatale sono necessari per escludere la presenza di un neurinoma dell'VIII n.c.. Generalmente, il neurinoma dell'VIII n.c. si caratterizza per un'ipoacusia neurosensoriale progressiva, ma nel 10-19% dei casi può manifestarsi con una SSNHL.

La RM nella diagnosi della SSNHL sta acquisendo, grazie alle nuove sequenze 3D-FLAIR, un significato clinico, diagnostico e prognostico completamente nuovo, e pertanto rimando al capitolo relativo.

## **FATTORI PROGNOSTICI**

I fattori prognostici più importanti nel determinare la possibilità di un recupero uditivo sono:

1. Vertigine. La presenza di vertigine viene considerato un fattore prognostico negativo per l'*outcome* uditivo del paziente <sup>94</sup>: infatti, a parità di deficit uditivo iniziale, i pazienti con vertigine recuperano peggio di quelli senza vertigine <sup>95</sup>. Il danno vestibolare associato alla SSNHL può essere causato dalla trasmissione di modificazioni biochimiche nella composizione dei liquidi labirintici dalla coclea verso l'apparato vestibolare. Questa ipotesi viene ampiamente confermata dai più recenti reperti RM 3D-FLAIR associati <sup>96</sup> (vedi capitolo relativo).

2. Intervallo tra esordio e terapia: lo studio di Byl <sup>87</sup>, condotto su 225 pazienti con SSNHL, ha confermato l'impressione clinica che la rapidità con cui si instaura il regime terapeutico rappresenti un fattore importante per l'*outcome*: più nello specifico, il recupero uditivo viene ottenuto nel 56% dei pazienti che viene trattato



entro i primi sette giorni dall'esordio della malattia, contro il 27% dei pazienti che si presentano dopo 30 giorni od oltre.

3. Età: I pazienti con età inferiore ai 15 anni e superiore a 60 anni hanno una prognosi peggiore <sup>87</sup>.

4. Entità della perdita uditiva: i pazienti con SSNHL profonda hanno un tasso di recupero nettamente inferiore (22% con *restitutio ad integrum*) rispetto a quelli con SSNHL più lieve <sup>87</sup>.

## CENNI DI TERAPIA

Come già detto, nel 90% dei casi l'eziologia della SSNHL rimane ignota e questo aspetto è l'elemento che probabilmente giustifica l'elevato numero di protocolli terapeutici esistenti. Ad oggi, non esiste ancora un trattamento standardizzato per la SSNHL, ed i trattamenti a disposizione, e che vengono variamente associati tra loro, comprendono steroidi (per via sistemica e trans-timpanica), anticoagulanti, antiaggreganti, vasodilatatori, prostacicline, istamina (sublinguale, per via endovenosa o sottocutanea), alcune vitamine, i diuretici, la papaverina, gli antivirali, il carbogeno, la terapia iperbarica e molti altri.

Più frequentemente, i pazienti con SSNHL vengono trattati con più regimi terapeutici concomitanti, secondo la cosiddetta "*shotgun therapy*": in una review su più di 100 pazienti con SSNHL, Wilkins et al <sup>97</sup> hanno cercato di valutare l'efficacia della terapia multimodale, ed hanno visto che i pazienti che avevano ricevuto tutti i farmaci previsti dal protocollo avevano ottenuto un beneficio uditivo sovrapponibile a quello dei pazienti che non avevano ricevuto il protocollo intero. Questo dato è in contrasto con quanto visto da Fettermann <sup>98</sup>, che invece ha notato un netto miglioramento uditivo nei pazienti che hanno eseguito la "*shotgun therapy*", con un rapporto direttamente proporzionale tra il numero di farmaci somministrati e il recupero uditivo espresso in decibel.

L'elevato numero di protocolli terapeutici esistenti, le differenti dosi di farmaco utilizzate, e la mancanza di randomizzazione degli studi rende il confronto dei risultati particolarmente difficile: tra il 1966 ed il 1999, sono stati pubblicati circa 2034 articoli sulla terapia della SSNHL, ma solo 94 sono controllati, ed ancora meno sono randomizzati e a doppio cieco <sup>3</sup>.

Anche il concetto di recupero varia da Autore ad Autore: secondo Wilson <sup>1</sup>, viene definito recupero completo un recupero uditivo che comporti una soglia uditiva entro i 10 dB rispetto alla soglia pre-SSNHL; recupero parziale viene definito come raggiungimento del 50% della soglia uditiva media pre-SSNHL, mentre assenza di recupero viene definita come recupero inferiore al 50% rispetto alla soglia uditiva media pre-SSNHL. Siegel <sup>99</sup> propone una scala valutativa del recupero funzionale, utilizzata anche da altri Autori <sup>100</sup>: definisce recupero completo il ritorno ad una soglia uditiva media minore di 25 dB, recupero parziale viene definito come "miglioramento

di almeno 15 dB, ma con soglia uditiva media compresa tra i 25 ed i 45 dB”, recupero lieve viene definito come incremento di più di 15 dB, ma con soglia uditiva media inferiore ai 45 dB, e assenza di recupero quando vi è stato un recupero in dB inferiore ai 15 dB, e con una soglia uditiva media post-terapia inferiore ai 75 dB. Naganawa<sup>101</sup> invece propone di utilizzare una scala valutativa simile a quella di Lee<sup>100</sup>, ma con valori numerici lievemente differenti: si ottiene recupero completo quando tutte le 5 frequenze sull’audiogramma finale sono poste a  $\leq 20$  dB o allo stesso livello della soglia uditiva dell’orecchio controlaterale; recupero significativo corrisponde ad un incremento di 30 dB; incremento lieve corrisponde a incremento di soli 10 dB di media, e nessun recupero corrisponde ad un incremento sulla soglia uditiva media post-trattamento inferiore ai 10 dB. Altre definizioni utilizzate in Letteratura sono riportate nella tabella sottostante.

<b>Autore, anno</b>	<b>Definizione</b>
<b>Siegel, 1976</b> <sup>99</sup>	Recupero completo: soglia uditiva media post-trattamento inferiore ai 25 dB
	Recupero parziale: soglia uditiva media post-trattamento compreso tra 25 e 45 dB, con miglioramento di più di 15 dB
	Recupero lieve: soglia uditiva media post-trattamento inferiore a 45 dB, con miglioramento di più di 15 dB
	No miglioramento: meno di 15 dB di recupero, soglia uditiva media peggiore di 75 dB
<b>Wilson, 1980</b> <sup>1</sup>	Recupero completo: recupero uditivo che comporti una soglia uditiva entro i 10 dB rispetto alla soglia pre-SSNHL
	Recupero parziale: recupero parziale viene definito come raggiungimento del 50% della soglia uditiva media pre-SSNHL
	Nessun recupero: recupero inferiore al 50% rispetto alla soglia uditiva media pre-SSNHL
<b>Stookros, 1996</b> <sup>14</sup>	Si considera recupero uditivo significativo un miglioramento di più di 10 dB sulla soglia uditiva media.
<b>Naganawa, 2002</b> <sup>101</sup>	Recupero completo: quando tutte le 5 frequenze sull’audiogramma finale sono poste a $\leq 20$ dB o allo stesso livello della soglia uditiva dell’orecchio controlaterale
	Recupero significativo: incremento di 30 dB sulla soglia uditiva media calcolata sulle 5 frequenze (250-500-1000-2000-4000)
	Recupero lieve: incremento di più di 10 dB (e meno di 30 dB) sulla soglia uditiva media calcolata sulle 5 frequenze (250-500-1000-2000-4000)
	Nessun recupero: incremento inferiore ai 10 dB sulla soglia uditiva media post-trattamento
<b>Zadeh, 2003</b> <sup>102</sup>	Recupero: soglia uditiva media sull’orecchio affetto deve arrivare almeno al 50% della soglia uditiva media dell’orecchio controlaterale
<b>Chen, 2005</b> <sup>103</sup>	Recupero completo: recupero uditivo che comporti una soglia uditiva entro i 10 dB rispetto alla soglia pre-SSNHL
	Recupero parziale: recupero di almeno 10 dB in 3 frequenze.

## TERAPIA SISTEMICA

Tra i farmaci proposti, la terapia sistemica con steroidi rappresenta il punto cardine di tutti i protocolli esistenti in Letteratura, e da alcuni Autori viene considerata il gold-standard terapeutico per la SSNHL <sup>104</sup>. A dispetto della sua dimostrata efficacia clinica, il suo esatto meccanismo d'azione non è ancora completamente compreso. L'efficacia degli steroidi a livello dell'orecchio interno è mediata dalla presenza di due tipi differenti di recettori, definiti di Tipo I per i glucocorticoidi e di Tipo II per i mineralcorticoidi<sup>105</sup>. I recettori sono localizzati soprattutto a livello del legamento spirale, in misura minore nell'organo spirale e nella *stria vascularis* <sup>105</sup>. Una riduzione della concentrazione di ossigeno a livello della perilinfa può determinare un'interruzione dell'attività di un enzima, la Na, K-ATPasi, ed una conseguente una modificazione nell'osmolarità dei fluidi dell'orecchio interno <sup>106</sup>. Il mantenimento delle normali concentrazioni di elettroliti è il presupposto fondamentale per il normale funzionamento dell'orecchio interno. La modificazione delle concentrazioni relative di sodio e potassio tra le cellule corticali e i fluidi labirintici determina la distruzione delle ciglia delle cellule ciliate interne ed esterne, edema delle cellule stese e rottura delle membrane reticolari <sup>107</sup>. I glucocorticoidi, interagendo con i loro specifici recettori, sono in grado di riattivare l'attività della Na, K-ATPasi e conseguentemente di modificare l'osmolarità nelle cellule ciliate interne <sup>108</sup>. I glucocorticoidi hanno anche un'efficacia antiinfiammatoria e immunosoppressiva dimostrata sperimentalmente <sup>109</sup>, così come un effetto neuroprotettivo, antiossidante e antiapoptotico riportato <sup>2</sup>.

L'efficacia clinica dei glucocorticoidi è stata riportata in numerosi studi, con range di efficacia compresi tra il 63% <sup>98</sup> ed il 46-78% <sup>1, 103</sup>. Chandrasekhar <sup>104</sup> suggerisce di utilizzare il prednisone (1 mg/kg/die) per 7-10 giorni, mentre altri Autori, anche alla luce dei dati sperimentali sulle concentrazioni degli steroidi nei liquidi dell'orecchio interno, utilizzano dosi più elevate: Alexiou <sup>110</sup> e Narozny <sup>107</sup> propongono una terapia a boli di 500-1000 mg di metilprednisolone per via endovenosa per 3 giorni, per poi scalare con prednisone 60 mg per via orale nei giorni successivi. Berrocal <sup>109</sup> limita questo regime ad alto dosaggio solamente ai pazienti con ipoacusia profonda (> 70 dB).

I vantaggi offerti dai corticosteroidi in termini di efficacia clinica sono però limitati dagli importanti e numerosi effetti collaterali, di cui ricordiamo, tra i più importanti, la

ritenzione di sodio e potassio, l'incremento della pressione arteriosa, l'aumento del catabolismo proteico con astenia e perdita di massa muscolare, osteoporosi, e più raramente la necrosi asettica della testa del femore; eventuali complicanze gastrointestinali includono incremento della produzione acida gastrica, con conseguente comparsa di ulcera peptica, reflusso gastroesofageo, ed esofagite erosiva. Dal punto di vista metabolico, i corticosteroidi possono diminuire la tolleranza ai carboidrati ed eventualmente slatentizzare un diabete mellito. Le controindicazioni alla terapia con steroidi per via sistemica prevedono la gravidanza, il diabete, il glaucoma, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi, le vaccinazioni recenti, la tubercolosi inattiva e la malattia peptica inattiva: in tutte queste condizioni, gli steroidi non possono essere somministrati per via sistemica, e trova una forte indicazione la terapia trans-timpanica (vedi dopo). Bracken <sup>111</sup>, però, ha dimostrato che gli effetti collaterali maggiori sopramenzionati sono più rari in caso di somministrazione di elevate dosi di metil-prednisolone in lassi di tempi minori rispetto a dosi anche inferiori ma somministrate per più giorni.

Altrettanto numerosa è l'esperienza in letteratura circa l'utilizzo di farmaci vasoattivi, in cui rientrano i vasodilatatori, il carbogeno, e alcune sostanze ad attività emoreologia come gli anticoagulanti. Vengono tutti utilizzati per tentare di ristabilire una corretta vascolarizzazione ed una sufficiente ossigenazione all'organo del Corti, per cui trovano particolare indicazione in quei pazienti in cui i dati anamnestici possono far sospettare una causa vascolare di SSNHL.

Il carbogeno rappresenta uno dei principali vasodilatatori utilizzati nella terapia della SSNHL. La terapia a base di carbogeno è basata sulla inalazione ripetuta (10 minuti, 6 volte al dì, per 3 giorni <sup>2</sup>) di una miscela gassosa composta da anidride carbonica (5%) e ossigeno (95%). Il meccanismo fisiopatologico sfruttato dal carbogeno è che l'incremento della concentrazione parziale di anidride carbonica nel sangue rappresenta uno degli stimoli maggiori alla vasodilatazione, senza che si abbia l'effetto "furto" che si nota invece con altri vasodilatatori <sup>112</sup>. Ne deriva l'indicazione all'uso del carbogeno in tutti i casi in cui si può sospettare una causa ischemica di SSNHL. La letteratura non dimostra dati univoci circa l'efficacia del carbogeno nella SSNHL: Fisch <sup>112</sup> ha dimostrato un risultato significativamente migliore nei pazienti trattati con carbogeno rispetto ai pazienti in cui erano stati utilizzati altri vasodilatatori, come la papaverina o il destrano a basso peso molecolare in un follow-up a lungo

termine (1 anno). Altri Autori, come Russolo <sup>113</sup>, Grandis <sup>114</sup> e Cinamon <sup>115</sup>, invece, non riescono a dimostrarne l'efficacia, pertanto l'uso del carbogeno rimane limitato ai centri che ne possono disporre con forti dubbi circa l'effettiva utilità.

Per quanto concerne gli anticoagulanti, il primo ad utilizzarli è stato Fisch nel 1984<sup>116</sup>, ma il loro uso è divenuto routinario a partire dagli anni '90, quando nel mercato sono state introdotte le eparine a basso peso molecolare (p.m.). Le eparine a basso peso molecolare mantengono lo stesso potere anticoagulante ed antiembolico delle eparine non frazionate, ma con minore incidenza di sanguinamento<sup>117</sup>. Nell'ambito della terapia della SSNHL, Yue <sup>118</sup> ha utilizzato la Livaracina (5000 unità somministrate per via sottocutanea, 1 volta/die per 10 giorni, poi 2500 unità ogni 12 ore) nell'ambito di una *shotgun therapy*, con significativi risultati rispetto al gruppo di controllo in cui l'eparina a basso p.m. non veniva utilizzato. Mora <sup>117</sup> con l'enoxaparina (2000 U.I. due volte/die per 10 giorni) e Kallinen <sup>119</sup> con eparina sodica per via endovenosa (2 ml, 4 volte/die per 2 giorni, poi warfarin per os per 30-90 giorni), rispettivamente, hanno ottenuto risultati positivi nei pazienti con eparina a basso p.m.

Il possibile nesso tra processo infettivo virale e la comparsa di SSNHL ha suggerito ad alcuni Autori la possibilità di utilizzare farmaci antivirali nel protocollo terapeutico della SSNHL, con risultati discordanti: mentre Tucci <sup>120</sup> nel suo studio prospettico randomizzato multicentrico condotto in doppio cieco su 68 pazienti non è risultato a dimostrare un miglior recupero uditivo nei pazienti in terapia con Valacyclovir, e con lui Westerlaken con Acyclovir <sup>121</sup>, Zadeh <sup>102</sup> invece ha provato che l'associazione tra antivirali e steroidi per via sistemica contribuivano in modo significativo sull'*outcome* dei pazienti.

## **LA TERAPIA TRANS-TIMPANICA**

Recentemente, molti Autori hanno suggerito una via di somministrazione alternativa allo scopo di raggiungere la più alta concentrazione di steroidi nell'orecchio interno: la via trans-timpanica. Come dimostrato da Parnes nel 1999 <sup>122</sup>, gli steroidi sono in grado di superare la membrana della finestra rotonda e di penetrare nei liquidi dell'orecchio interno, raggiungendo concentrazioni molto elevate.

La sicurezza dell'utilizzo dello steroide per via trans-timpanica nasce dallo studio sperimentale effettuato da Shirwany nel 1998 <sup>123</sup> nella cavia: sono stati studiati gli effetti dello steroide topico (desametasone -4mg/mL-) sul flusso ematico cocleare e sulla funzione uditiva e ne è stata cercata correlazione con rilievi istopatologici post-mortem. Dopo l'applicazione dello steroide, è stato ottenuto un incremento del 29% del flusso ematico cocleare, mantenutosi tale per circa 1 ora, nessuna modificazione della funzione uditiva (misurata con i potenziali evocati acustici) e nessuna alterazione istopatologica dimostrabile. Nel 1999, Parnes <sup>122</sup> ha ulteriormente studiato la concentrazione nel plasma, nell'endolinfa e nel liquido cefalo-rachidiano, dell'idrocortisone, desametasone, e metilprednisolone somministrati per via orale, endovenosa e trans-timpanica. La maggiore concentrazione di steroidi nell'endolinfa e nella perilinfia è stata ottenuta solo tramite la via trans-timpanica, confermandone ulteriormente la *safety* nel suo utilizzo clinico.

Non esistono al momento linee guida internazionali che regolino l'uso della terapia trans-timpanica nella SSNHL, e molti Autori riservano questa via di somministrazione ai casi in cui si non è ottenuto un miglioramento significativo nelle prime due settimane di terapia (*salvage therapy*) <sup>124</sup>; altri Autori <sup>125</sup> utilizzano lo steroide per via trans-timpanica come terapia primaria (*rescue therapy*), mentre altri ancora la associano alla terapia sistemica come "*adjunctive therapy*" <sup>126</sup>. Sono ancora oggetto di discussione il tipo di steroide e la concentrazione utilizzata: mentre Chandrasekhar <sup>104</sup>, Siverstein <sup>127</sup> e Gianoli <sup>128</sup> utilizzano il desametasone a varie concentrazioni, Kopke <sup>129</sup> e Lefebvre <sup>130</sup> utilizzano il metilprednisolone. Il range di concentrazione varia tra i 4 mg/dl <sup>104</sup> ed i 25 mg/dl <sup>128</sup> per quanto concerne il desametasone, ed è intorno ai 62,5 mg/dl per quanto concerne il metilprednisolone.

In letteratura, vi sono anche variazioni di tecnica e di numero di somministrazioni: Chandrasekhar <sup>104</sup> consiglia un'unica iniezione trans-timpanica, mentre Gianoli <sup>128</sup> posiziona un drenaggio trans-timpanico per poter somministrare lo steroide in modo topico più volte al dì. Kopke <sup>129</sup> utilizza un microcatetere connesso ad una pompa elettronica che somministra lo steroide per due settimane continuativamente, mentre Silverstein <sup>127</sup> ha sviluppato un sistema simile, chiamato MicroWick, che si applica in anestesia generale e mediante un intervento chirurgico.

I vantaggi offerti dalla terapia trans-timpanica sono numerosi: prima di tutto, riduce i rischi correlati all'assunzione di elevate dosi di cortisone per via sistemica (quali incremento della pressione arteriosa, la necrosi asettica della testa del femore, sanguinamenti gastrici, diabete mellito, iperglicemia); rappresenta per definizione la cura più adatta all'organo leso, senza influire sull'organismo; le concentrazioni di steroide raggiunte nei liquidi labirintici è elevata; è caratterizzata da una invasività minima e da minime complicanze locali (vertigini- in genere lievi- dopo la somministrazione, dolore, perforazione timpanica residua); ha un basso costo; non necessita di ospedalizzazione.

I risultati ottenuti con la terapia trans-timpanica sono sovrapponibili a quelli già in nostro possesso sulla terapia sistemica; un miglioramento uditivo si osserva nel 55% dei casi <sup>131</sup>.



## LA RISONANZA MAGNETICA (RM) NELLA SSNHL

La RM ha sempre rivestito un'importanza fondamentale nel percorso diagnostico del paziente con SSNHL, vista la sua capacità di individuare con elevata accuratezza lesioni retrococleari e/o centrali. Il contributo che la RM "standard" può offrire all'identificazione della causa di SSNHL è però ridotto al 5-7% dei pazienti <sup>132</sup>.

L'introduzione di macchine a più elevata risoluzione (3T versus 1,5T), l'applicazione di nuove sequenze (3D-FLAIR) e lo studio attento del significato del mezzo di contrasto (gadolinio) hanno permesso di incrementare l'accuratezza diagnostica anche nei confronti di lesioni intracocleari fino ad ora raramente visualizzate, quali l'emorragia cocleare o la rottura delle membrane labirintiche, e di considerare quindi la RM come metodica di scelta nell'ambito delle indagini radiologiche delle affezioni dell'orecchio interno, del sistema vestibolo-cocleare e del SNC <sup>133-134</sup>.

La sequenza FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) è parte del protocollo routinario per la RM delle lesioni cerebrali <sup>135</sup>: è un tipo di sequenza che permette di visualizzare l'encefalo con una pesatura ponderata in T2 e soppressione del segnale del liquido cefalorachidiano. Si tratta di una sequenza della famiglia *inversion recovery*, in cui il tempo di inversione (TI) successivo all'impulso di inversione di 180° ha una durata di circa 2000 ms nei sistemi RM da 1.5 T. Dopo questo tempo di inversione, il segnale dato dal liquido cefalorachidiano si trova ad attraversare lo zero, quindi la successiva eccitazione non coinvolgerà questo tessuto. Le immagini risultanti dall'impiego di questa sequenza sono caratterizzate da un basso rapporto segnale/rumore; materia bianca e grigia si presentano sostanzialmente grigie/nere mentre, come già detto, il liquor cefalo-rachidiano, il cui segnale è stato soppresso, risulta completamente nero. In questo contesto, le modificazioni della concentrazione proteica del liquido cefalorachidiano e dei liquidi endolabirintici diventano facilmente visibili perché iperintensi.

Le sequenze FLAIR 2-D mostrano numerosi artefatti legati all'afflusso di liquido cefalorachidiano al di fuori del volume in esame, elemento che talora può oscurare la diagnosi. È stato dimostrato in Letteratura <sup>135</sup> che tali artefatti sono significativamente diminuiti dal più recente utilizzo delle ricostruzioni 3-Dimensional -FLAIR (3D-FLAIR).

La sequenza 3D-FLAIR deve gran parte del suo successo all'impiego nella diagnosi della sclerosi multipla cerebrale <sup>136</sup>. Per la sua elevata sensibilità nei confronti della dimostrazione di piccole aree emorragiche o di alta concentrazione proteica, di difficile visualizzazione nelle sequenze T1 e T2 pesate, è stata applicata in modo esponenziale nella diagnostica per immagini della SSNHL nel corso degli ultimi 5 anni.

La revisione della letteratura evidenzia infatti un numero sempre maggiore di studi di RM 3D-FLAIR. Uno dei primi Autori a riportare la sua esperienza in merito è stato Cadoni <sup>137</sup>, il cui protocollo RM prevede l'esecuzione di sequenze T1- e T2-pesate, ad alta risoluzione, con mezzo di contrasto, FLAIR e con soppressione del grasso (*fat suppression*): la *fat suppression* permette di incrementare l'accuratezza in questa regione anatomica, diminuendo l'intensità del segnale di fondo, e può escludere la presenza di un seppur raro lipoma cocleare <sup>138</sup>.

Secondo l'esperienza di Cadoni <sup>137</sup>, le sequenze T1-pesate, FLAIR, a strato sottile (2mm) possono essere considerate molto sensibili nei confronti delle modificazioni della composizione chimica del liquido labirintico (che può essere idealmente comparato al liquido cerebrospinale in condizioni normali), divenendo così un metodo di indagine molto utile nell'identificare l'emorragia o la flogosi dell'orecchio interno. Un segnale iperintenso nelle immagini FLAIR è, infatti, suggestivo di un processo infiammatorio labirintico per l'aumentata concentrazione di proteine nei liquidi labirintici o di emorragia; un segnale iperintenso sulle sequenze T1-pesate è più specifico di emorragia labirintica subacuta, per la presenza di metaemoglobina intra- ed extra-cellulare. Quindi, un segnale normale del labirinto su una sequenza T1 non contrastata con un *enhancement* post-contrastografico è indicativo di un processo infiammatorio labirintico, in genere imputabile ad una noxa virale. Nello studio di Cadoni <sup>137</sup>, le sequenze T1-pesate post-Gadolinio sono state fondamentali per l'identificazione dell'infiammazione cocleare. L'esperienza di Cadoni <sup>137</sup> si basa sulla RM di 54 pazienti con SSNHL, in cui sono state riscontrate anomalie radiologiche nel 57% dei casi, ma con un rapporto diretto tra reperto radiologico e quadro clinico dimostrabile solo nell'11% (6 pazienti su 54). I reperti di Cadoni <sup>137</sup> sono: 2 casi di ipersegnale in T1 a carico del labirinto, senza *enhancement* post-contrastografico, compatibile con emorragia labirintica; 1 caso di *enhancement* cocleare (giro medio e giro apicale) in T1, con contrasto, compatibile con infiammazione; 1 caso di

neurinoma dell'ottavo n.c. che coinvolgeva il condotto uditivo interno e l'angolo ponto-cerebellare; 1 cisti aracnoidea che esercitava un affetto massa sul pacchetto acustico facciale; 1 caso di lesione aspecifica della materia bianca a livello pontino, compatibile con il reperto di placca demielinizzante lungo le vie acustiche centrali, come primo segno di sclerosi multipla. Cadoni<sup>137</sup> è stato quindi tra i primi ad evidenziare in modo netto alcune alterazioni intracocleari, quali l'emorragia, che altri Autori in passato, a causa della limitatezza delle tecniche di imaging, avevano ipotizzato, visualizzato in modo incerto<sup>80, 101, 139</sup>, o riportato sotto forma di semplici *case reports*<sup>75, 140</sup>.

Cadoni<sup>137</sup> riporta inoltre il caso di 4 pazienti (7,4%) in cui è stato evidenziato un loop dell'arteria cerebellare antero-inferiore a contatto con l'VIII n.c. nel condotto uditivo interno. Il rilievo è presente nella stessa percentuale nella popolazione asintomatica<sup>133</sup> e il suo significato clinico è da chiarire. Anche se la decompressione microvascolare dell' VIII n.c. è stata descritta con successo nella risoluzione di sintomi cocleari<sup>141</sup>, e nel gruppo di pazienti di Cadoni<sup>137</sup> in tutti i casi il loop dell'arteria cerebellare antero-inferiore era omolaterale alla SSNHL, si può dedurre che un semplice contatto tra una struttura vascolare e l' VIII n.c. può non essere diagnostico di un conflitto neurovascolare.

Ramos<sup>134</sup> ha studiato 49 pazienti con RM (1,5 Tesla) ed ha eseguito sequenze T1-pesate, Turbo Spin Echo (TSE), su piani assiali e coronali, con e senza contrasto, in sezioni di 2,5 mm di spessore, sequenze T2-pesate, TSE, con sezioni di 2,5 mm di spessore, e ricostruzioni 3-D (0,7 mm). L'esame è stato poi completato con l'acquisizione delle sequenze FLAIR per lo studio del SNC. Ramos<sup>134</sup> ha trovato alterazioni periferiche (intendendo per periferiche lesioni non a carico del SNC) in 5 pazienti su 49 (10,29%, oppure 21,73% dei pazienti con alterazioni RM). Tali alterazioni di segnale sono rappresentate da: 2 casi di *enhancement* post-Gadolinio in sede vestibolo-cocleare nelle scansioni coronali con sequenza T1 pesata, e 3 casi di ipersegnale vestibolo-cocleare in sequenza T2 pesata, senza e con mezzo di contrasto. L'ipersegnale in T2, segnalato anche in precedenza da Kano<sup>142</sup> nei pazienti con SSNHL, suggerisce la presenza di un incrementato quantitativo di liquidi a carico dell'orecchio interno, compatibile con la diagnosi clinica di idrope endolinfatico. In questi casi, la RM permette di attribuire l'origine della SSNHL allo scompenso idropico dell'orecchio interno.

Sugiura <sup>76</sup> ha studiato 8 pazienti con SSNHL mediante RM 3 Tesla, senza/con mezzo di contrasto, sequenze T1- pesate 3D FLASH (*fast low-angle shot*), 3D-FLAIR, ed sequenze T2-pesate 3D CISS (*constructive interference in the steady state*) senza contrasto. La RM è stata eseguita 14,8 gg  $\pm$  5,4 gg dopo l'esordio della SSNHL. I suoi reperti sono stati: due pazienti con elevato segnale sia nella coclea che nel vestibolo nelle immagini 3D-FLAIR (correlabili al quadro clinico di SSNHL con vertigine), e due pazienti con elevato segnale al 3D-FLAIR solo nella coclea (ed assenza di vertigine in entrambi i casi). In nessuno dei 4 pazienti in esame, le sequenze T1- e T2-pesate erano riuscite ad individuare lesioni percepibili. In uno dei 4 pazienti con solo interessamento cocleare, si è notato un *enhancement* post-contrastografico nelle immagini 3D-FLAIR. Con la sua esperienza, quindi, Sugiura <sup>76</sup> è stato uno dei primi a dimostrare la superiorità delle sequenze 3-D FLAIR rispetto alle sequenze T1 e T2 nella diagnostica delle affezioni dell'orecchio interno. Secondo Sugiura <sup>76</sup>, il significato che possiamo attribuire alla presenza di un elevato segnale pre-contrastografico nella sequenza 3D-FLAIR è quello della presenza di un evento emorragico minore, di un incremento della concentrazione delle proteine nei fluidi dell'orecchio interno per un'aumentata permeabilità dei vasi, oppure di una distruzione di elementi cellulari dell'orecchio interno. Tutte e tre le ipotesi correlano bene con quanto già acquisito in letteratura circa le ipotesi vascolare, virale ed auto-immunitaria, rispettivamente.

Secondo Sugiura <sup>76</sup>, inoltre, l'*enhancement* post-Gadolinio osservato in uno dei pazienti in esame suggerisce la presenza di un'interruzione di barriera emato-labirintica. Come già affermato nel capitolo relativo all'eziopatogenesi, e al quale rimando, Juhn and Rybak <sup>69</sup> hanno dimostrato che la barriera emato-labirintica, la cui funzione ricorda da vicino quella della barriera emato-encefalica, gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi chimica dei fluidi labirintici e quindi nel mantenimento della normale funzione cocleare. La rottura di tale membrana, e la conseguente alterazione della composizione dei liquidi endolabirintici, potrebbero determinare una minore possibilità di recupero uditivo sul piano clinico, come visto nell'unico paziente di Sugiura <sup>76</sup>.

Tagaya <sup>143</sup>, con la sua esperienza su 10 pazienti con SSNHL studiati con RM 3D-FLAIR e con doppia dose di Gadolinio somministrata dopo 4 ore, conferma le impressioni di Sugiura <sup>76</sup> circa l'importanza dell'utilizzo del Gadolinio nella

diagnostica delle affezioni dell'orecchio interno. Parimenti, Sone <sup>74</sup> ha studiato 5 pazienti con SSNHL secondaria a processi flogistici acuti noti, quali l'otite media acuta, la meningite batterica e la granulomatosi di Wegener, con RM 3T, con e senza perfusione di gadolinio, sequenze T1, T2 e FLAIR. In tutti i casi era possibile evidenziare un ipersegnale nella coclea, nel vestibolo, nei canali semicircolari, mentre con il contrasto si dimostrava l'*enhancement* nelle aree affette. Si conferma ulteriormente che l'*enhancement* post-contrastografico può essere considerato segno indiretto di rottura della barriera emato-labirintica <sup>70, 144</sup>. L'*enhancement* post-contrastografico può mantenersi per alcuni mesi <sup>144</sup>.

Successivamente a queste esperienze iniziali, in letteratura sono state prodotte numerose nuove esperienze, sia sotto forma di case reports che di casistiche più ampie, che hanno confermato i reperti finora illustrati e che stanno provando a proporre una nuova dimensione per la RM 3D-FLAIR.

Ishida <sup>145</sup> ha eseguito uno studio morfologico ed anatomico nei pazienti affetti da ipoacusia improvvisa con MRI 1,5 T, analizzando retrospettivamente un gruppo di 78 pazienti, di cui 26 con SSNHL e vertigine, 26 con SSNHL ma senza vertigine, e 26 considerati controllo, con paralisi di Bell. Il suo principale rilievo è che nella coclea affetta da SSNHL, il rapporto area/liquido era maggiore rispetto alla coclea senza SSNHL; in aggiunta a ciò, l'orecchio interno dei pazienti con SSNHL mostrava un modiolococleare osseo più piccolo e un'area ossea del canale semicircolare laterale minore. Considerando che le caratteristiche anatomiche dell'orecchio interno, soprattutto la dimensione, sono alla nascita più o meno simili a quelle dell'adulto, se una piccola anomalia, come quella riscontrata in questo studio, si rende evidente, allora può essere imputabile a cause accorse durante la gestazione o a fattori ambientali <sup>146</sup>. La riduzione dell'area modiolococleare e dell'area riempita di liquido nel canale semicircolare laterale può essere indicativa di un'insufficiente maturazione dell'orecchio interno <sup>147</sup>. È possibile che quindi i pazienti con ipoacusia improvvisa nascano con delle strutture dell'orecchio interno più "fragili", e poi, per un motivo non noto, nel corso della vita adulta sviluppano improvvisamente l'ipoacusia, associata a vertigine e/o a acufeni. Nel lavoro di Ishida <sup>145</sup> le modificazioni volumetriche riscontrate non erano significativamente associate ai livelli uditivi iniziali, all'entità del recupero uditivo, e alla presenza /assenza di vertigine.

Yoshida<sup>148</sup> ha valutato 48 pazienti con SSNHL monolaterale con RM 3T e sequenze T1, T2 pesate e 3D-FLAIR, pre e post somministrazione di Gadolinio. 31 pazienti su 48 (64,5%) avevano alterazioni nella sequenza 3D-FLAIR e in sedici è stata riscontrata la presenza di *enhancement* post-contrastografico. Yoshida<sup>148</sup> è stato uno dei primi ad utilizzare la RM 3D-FLAIR a distanza come metodica di follow-up del paziente con SSNHL: nei pazienti seguiti (11/48), il segnale iperintenso 3D-FLAIR pre- e post- contrastografico risultava risolto dopo 90-150 giorni. Nella discussione dei suoi risultati, Yoshida<sup>148</sup> arriva alla conclusione che i reperti 3D-FLAIR rappresentano un fattore prognostico sfavorevole per il recupero uditivo, indipendente dagli altri fattori prognostici noti quali la vertigine e/o la perdita uditiva iniziale.

Tanigawa<sup>149</sup> ha studiato con RM 3T, senza e con contrasto, in sequenza 3D-FLAIR, cinque pazienti con SSNHL sulle basse frequenze con caratteristiche cliniche non idropiche (senza ricorrenza episodica, né aggravamenti periodici). Considerando che la SSNHL che interessa le basse frequenze viene considerata un idrope<sup>150</sup>, e considerando che secondo Abe et al<sup>150</sup> questa si può presentare in due modalità (ricorrente e non ricorrente), Tanigawa<sup>149</sup> ipotizza che la SSNHL che interessa le basse frequenze e che non è ricorrente sia un sottotipo di SSNHL che differisce dalla idrope tipica della malattia di Ménière da un punto di vista fisiopatologico. In due pazienti non è stato possibile riscontrare alcuna alterazione (40%), in un paziente era presente un ipersegnale in entrambi i giri basali delle 2 coclee (anche se la SSNHL era solo a sinistra), e in due pazienti era stato possibile visualizzare un ipersegnale in sequenza 3D-FLAIR, senza *enhancement* post contrastografico. In nessun paziente l'ipersegnale era a carico del vestibolo o dei canali semicircolari. Secondo l'Autore<sup>149</sup>, quindi, la RM correla molto bene per quanto concerne il rapporto tra sede e clinica; in aggiunta, si potrebbe ipotizzare sulla base del riscontro di un'iperintensità bilaterale in caso di SSNHL monolaterale che la 3D-FLAIR sia così sensibile nell'individuare un'aumentata permeabilità di membrana che è capace di evidenziarla anche nell'orecchio sano, dove questa probabilmente c'è ma non è ancora clinicamente evidente.

Ryu<sup>96</sup> ha analizzato 35 pazienti con SSNHL, con 3D FLAIR 3T, T1 e T2 fast spin echo, precontrast 3D-FLAIR, postcontrast T1 con soppressione del grasso. Su 35 pazienti, 12 (34,3%) mostravano alterazioni al 3D-FLAIR, in assenza di alterazioni

visibili in T1 e T2. Di questi 12 pazienti, 4 avevano un *enhancement* post contrastografico (30%). Da un punto di vista delle sedi, 7 (58,3%) mostravano un ipersegnale nella coclea e nel vestibolo, 4 (33,3%) solo nella coclea (e tra questi pazienti, due riferivano vertigini); un paziente (8,3%) aveva un ipersegnale solo nel vestibolo. L'Autore <sup>96</sup> suddivide i pazienti in due gruppi: quelli che lui chiama 3D-FLAIR positivi e quelli 3D-FLAIR negativi. Confronta i sintomi e le caratteristiche 3D-FLAIR tra i due gruppi: i 3D-FLAIR + avevano una maggiore incidenza di vertigine (83,3% versus 30,4%;  $p=0.003$ ), una perdita uditiva iniziale maggiore ( $98\pm 31,1$  dB vs  $64,1 \pm 26,7$  dB;  $p=0.005$ ), e un peggiore *outcome* ( $97,7\pm 33,1$  versus  $30,2\pm 24$ ,  $p<0.05$ ). La vertigine era presente nel 100% dei pazienti che avevano un ipersegnale nel vestibolo; i pazienti con un ipersegnale sia nella coclea che nel vestibolo avevano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con solo ipersegnale nella coclea. Sulla base dei risultati ottenuti, Ryu <sup>96</sup> riesce ad affermare che vi è un'elevata corrispondenza tra localizzazione del segnale 3D-FLAIR e sintomi clinici; inoltre dimostra che la distribuzione dell'ipersegnale in 3D-FLAIR rappresenta un elemento prognostico sfavorevole in quei pazienti che presentano più sottosedimenti interessate rispetto ai pazienti che hanno ipersegnale in una sola sede. Inoltre, l'esperienza di Ryu <sup>96</sup> conferma che la vertigine è un elemento prognostico sfavorevole per il recupero uditivo.

Lee <sup>100</sup> ha effettuato uno studio retrospettivo su 120 pazienti con SSNHL sottoposti a RM 3T e all'analisi delle sequenze T1, T2 pesate e 3D-FLAIR, pre e post somministrazione di Gadolinio; la sua casistica comprende anche i pazienti di Yoshida <sup>148</sup> perché i due Autori fanno parte dello stesso gruppo di studio. La presenza di alterazione al 3D-FLAIR, riscontrata nel 25,8% dei pazienti, correla con un recupero statisticamente peggiore nel gruppo di pazienti con RM alterata ( $p=0.037$ ), confermando la RM 3D-FLAIR come elemento prognostico a sé stante.

La RM può essere utile anche nell'individuazioni di lesioni centrali: Cadoni <sup>137</sup> ha identificato lesioni cerebrali concomitanti, non-SSNHL correlate, in una percentuale pari al 46,2% dei pazienti studiati. Lesioni subcorticali e periventricolari iperintense nelle sequenze FLAIR possono state riscontrate nel 68,4% dei pazienti di Ramos <sup>134</sup>, e nel 22% del gruppo di pazienti di Schick <sup>133</sup>: sono espressione di lesioni cerebrali microangiopatiche, che potrebbero rappresentare un elemento a favore dell'ipotesi eziologica vascolare nella genesi della SSNHL.

La SSNHL rappresenta il sintomo di esordio di circa il 10% dei neurinomi del nervo acustico <sup>151</sup>: nello studio di Inoue <sup>151</sup>, il 20,8% dei pazienti con neurinoma ( a cui possiamo aggiungere il caso clinico di Ramos <sup>134</sup>, rappresentativo del 33,3% dei pazienti con diagnosi di schwannoma vestibolare ed il 2% del suo campione di 49 pazienti) aveva avuto una risposta clinica favorevole alle terapie intraprese. Questo elemento sottolinea l'importanza della RM in tutti i pazienti affetti da SSNHL indipendentemente dal decorso clinico della SSNHL.



## MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato 23 pazienti con SSNHL monolaterale, di cui 12 donne e 11 uomini (età media 49 anni, deviazione standard 19, range 20-78) giunti a nostra valutazione presso l'U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia e Foniatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana in un periodo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2010.

La definizione utilizzata per la diagnosi di SSNHL è quella di più comune uso in letteratura e corrisponde a "perdita uditiva neurosensoriale maggiore di 30 dB in tre frequenze contigue comparsa in meno di 3 giorni"<sup>1</sup>.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo diagnostico unificato, teso ad identificare potenziali cause di ipoacusia (vedi tabella sottostante).

<b>Raccolta anamnestica</b>	<b>Anamnesi Familiare</b> Sordità ereditarie a carattere progressivo
	<b>Anamnesi Fisiologica</b> Tipo di lavoro (esposizione al rumore...) Abitudini voluttuarie (fumo, alcool)
	<b>Anamnesi patologica remota</b> Trauma cranico; interventi chirurgici, anche non otologici; comorbidità (mal. vascolari, mal. immunologiche, mal. metaboliche); farmaci (Interferone, Aminoglicosidi, Cisplatino, etc.); terapia radiante pregressa; stress psichico.
	<b>Anamnesi patologica prossima</b> Sordità preesistente (simulazione); valutazione esatta dell'inizio della sordità; sintomi otologici concomitanti (vertigini, acufeni, <i>fullness</i> ); sintomi neurologici concomitanti; terapia farmacologica in atto.
<b>Esame obiettivo ORL</b>	Otomicroscopia Ricerca di segni vestibolari spontanei Test della fistola
<b>Esami ematochimici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinari (emocromo, elettroliti, ALT, AST, ALP, uricemia, creatinemia, urea, proteine totali e protidogramma, T3, T4, TSH, VES, mucoproteine, <math>\gamma</math>-GT)</li> <li>- Fattori di rischio vascolare (glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, LpA, D-dimero, fibrinogeno, Fattore V, omocisteinemia, PCR, proteina C, proteina S, resistenza PC)</li> <li>- Alterazioni immunologiche (Fattore Reumatoide, ANA, ANCA, AMA, LAC, ICC)</li> <li>- Sierologia virale e batterica (Parotite, rosolia, morbillo, VZV, HSV, micoplasma, lue, borrelia)</li> </ul>

<b>Valutazione Strumentale</b>	Audiologica: Audiometria tonale, Impedenzometria, ABR, Otoemissioni; Vestibolare: Esame vestibolare completo, Vemps; Cardiologica: Visita cardiologica, ECG, Ecocardiogramma trans-toracico o trans-esofageo; Vascolare: Ecocolor doppler dei vasi cerebro-afferenti Neuro-Immagine: TC rocche petrose, RM cranio encefalo con mdc
--------------------------------	--

**Tabella 2: Flow-chart diagnostica del paziente con SSNHL.**

La ricerca anamnestica è stata indirizzata verso la ricerca di pregressi traumi cranici, patologie cardiovascolari, discrasie emocoagulative, alterazioni del profilo lipidico, e la presenza di malattie immunologiche, neurologiche e/o otologiche. È stata inoltre ricercata l'eventuale pregressa assunzione di farmaci ototossici (interferone, aminoglicosidi, cisplatino) e/o pregresse terapie radianti a carico del distretto cervico-cefalico.

In caso di ipoacusia pregressa a carico dell'orecchio controlaterale, è stato applicato il protocollo di ricerca per lo studio della ipoacusia progressiva a carico dell'unico orecchio udente. In questo sottogruppo di pazienti si raccolgono i dati circa l'inizio, la durata e la causa dell'ipoacusia controlaterale, l'intervallo di tempo intercorso tra la prima e la seconda ipoacusia e le caratteristiche cliniche dell'andamento della seconda ipoacusia. Inoltre, in aggiunta a quanto già previsto nel protocollo di studio per la SSNHL, vengono anche eseguiti prelievi ematochimici per la ricerca di mutazioni genetiche causa di ipoacusia (geni Cx26, Cx30 e DNA mitocondriale) e per la ricerca di autoanticorpi verso la coclina. Questa analisi è stata condotta presso il Laboratorio di Biologia Molecolare della sezione di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica del Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia dell'Università di Pisa, coordinato dalla dr.ssa Silvia Pellegrini. Il siero dei pazienti è stato congelato e conservato a -80°C in attesa di essere usato nell'esperimento di "Western Blotting". La Coclina umana è stata espressa in cellule di batterio E. Coli ed è stata purificata. Il vettore plasmidico mediante il quale la proteina è stata espressa nelle cellule batteriche contiene una "tag" di istidine all'estremità N-terminale (che ha permesso la purificazione con colonnine) e una sequenza detta "Xpress" riconosciuta da anticorpi primari commerciali. Mediante corsa su gel di poliacrilammide e colorazione con blu di

Comassie abbiamo verificato di aver espresso una proteina delle dimensioni attese, poi, mediante “Western Blotting”, ci siamo accertati che la proteina da noi purificata fosse riconosciuta da un anticorpo primario specifico per la sequenza “Xpress”. Successivamente, la Coclina così ottenuta viene testata con il siero dei pazienti per la ricerca degli autoanticorpi.

In tutti i pazienti è stata effettuata una registrazione più accurata possibile dell’inizio della sordità rispetto alla valutazione ORL, la ricerca di eventuali sintomi audiologici concomitanti (come vertigini, *fullness* ed acufeni) e lo studio di eventuali sintomi neurologici associati.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita orl, otomicroscopia e a audiometria tonale liminare con impedenzometria, effettuata con strumentazione standard in cabina silente. La valutazione audiometrica è stata eseguita al momento della diagnosi, ogni due giorni per tutta la durata della terapia e a tre mesi, considerando l’esame audiometrico a tre mesi come il risultato definitivo della terapia applicata. La soglia uditiva media è stata calcolata sulla media delle frequenze 500, 1000, 2000, e 3000 Hz. Tutti i pazienti sono stati sottoposti anche allo studio dei Potenziali evocati Acustici, e a valutazione vestibolare con la videonistagmografia (VNG) e le prove caloriche.

Tutti pazienti sono stati sottoposti all’esecuzione di esami ematochimici routinari (emocromo, elettroliti, ALT, AST, ALP, uricemia, creatininemia, urea, proteine totali e protidogramma, fT3, fT4, TSH, VES, mucoproteine,  $\gamma$ -GT), per la ricerca di fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, LpA, D-dimero, fibrinogeno, Fattore V, omocisteinemia, PCR, proteina C, proteina S, resistenza PC), per la presenza di alterazioni immunologiche (Fattore Reumatoide, ANA, ANCA, AMA, LAC, ICC), per la ricerca di modificazioni del titolo anticorpale verso alcun virus e batteri (parotite, rosolia, morbillo, VZV, HSV, micoplasma, lue, borrelia). Come già detto in precedenza, unitamente al prelievo per gli esami ematochimici routinari, in alcuni pazienti è stato eseguito anche il prelievo per la ricerca di autoanticorpi verso la coclina.

Sul piano strumentale, i pazienti sono stati sottoposti a ECG, visita cardiologica ed ecocolordoppler dei vasi cerebroafferenti.

Tutti pazienti sono stati studiati con RM cranio 3 Tesla (3T), con infusione di Gadolinio (0,2 ml/Kg; flusso 1 ml/sec) secondo il seguente protocollo:

1) FIESTA 3D (Fast Inflow Steady State Acquisition): TR (tempo di ripetizione) 6.1; TE (echo time) 2.4; Flip angle 60°; Isotropic voxel 0.4 mm; Slice thickness 0.4; TA (Acquisition time) 10' 28"; Nex 2; Band width 62,50: Field of view 14;

2)FLAIR 3D: TR 11.000; TE 134; TI (tempo di inversione ) 2581; BW 41.7; FOV 25.6; TA 10'53"; Isovoxel 1mm; Matrice 256x256 (zip 512x512); ET (Echo Train) 180; Parallel Imaging ; Acquisizione sagittale; F/S.

3)T1 FSE (Fast Spin Echo): TR 600 ; TE 18 ; ET 3 ; FOV 16 ; Spessore 2.5 mm gap 0.3 ; TA 3'29 » ; Matrice 320 x 256 ; Nex 4.

Tutti i pazienti in cui è stato possibile individuare la causa della SSNHL (ad es.: neurinoma dell'VIII n.c.) sono stati esclusi dallo studio.

L'*outcome* a tre mesi valutato sull'esame audiometrico è stato misurato sia come variazione sulla soglia uditiva media sia in termini di recupero clinicamente evidente secondo i criteri di Siegel <sup>99</sup>.

<b>Siegel, 1976</b> <sup>99</sup>	Recupero completo: soglia uditiva media post-trattamento inferiore ai 25 dB
	Recupero parziale: soglia uditiva media post-trattamento compreso tra 25 e 45 dB, con miglioramento di più di 15 dB
	Recupero lieve: soglia uditiva media post-trattamento inferiore a 45 dB, con miglioramento di più di 15 dB
	No miglioramento: meno di 15 dB di recupero, soglia uditiva media peggiore di 75 dB

I protocolli terapeutici utilizzati nella SSNHL sono:

- *rescue therapy* con terapia trans-timpanica esclusiva: metilprednisolone (5 mg/dL), iniettato mediante ago 22G nel quadrante antero-inferiore della membrana timpanica del lato affetto, invitando il paziente a mantenere la posizione per 10 minuti senza deglutire; iniezione in giorno 1-3-5, da ripetere anche in giorno 7 e 9 in caso di miglioramento uditivo (>10-15 dB) e/o soggettivo (miglioramento dell'acufene e/o del *fullness*);

- terapia sistemica – *shotgun therapy*: metilprednisolone (1 mg/Kg/die per 3 giorni, e poi a scalare di 0,2mg/Kg ogni 2 giorni), eparina a basso p.m. (0,4 U.I. sottocute, 1 volta/die per 7 giorni), glicerolo 10% (250 cc; 1 fiala/die per 7 giorni), Aciclovir (200 mg 5 volte/die per 15 giorni);

- terapia sistemica – *shotgun therapy*- con *adjunctive therapy* trans-timpanica: i due protocolli vengono abbinati.

La scelta del protocollo terapeutico veniva fatta sulla base delle condizioni cliniche del paziente, in particolare secondo la presenza controindicazioni alla terapia con steroidi per via sistemica; sulla base delle preferenze del paziente, che veniva ampiamente informato dei vantaggi e dei benefici dell'uno e dell'altro protocollo; sulla base dell'andamento clinico nei primi 3-5 giorni (un aggravamento della ipoacusia imponeva l'associazione di due trattamenti concomitanti).

## RISULTATI

	<b>Gruppo complessivo</b>	<b>Gruppo RM alterata</b>	<b>Gruppo RM normale</b>	<b>P</b>
<b>N pazienti</b>	23	13	10	Non significativo (p=0.133)
<b>Lato affetto (L/R)</b>	13/10	9/4	4/6	Non significativo (p=0.161)
<b>Vertigine (N; %)</b>	10 (43,5%)	8 (61,5%)	2 (20%)	<b>Significativo (p=0.03 *)</b>
<b>Acufeni (N; %)</b>	20 (86,9%)	13 (100%)	8 (80%)	Non significativo (p=0.104)
<b>Sesso (F/M)</b>	13/10	5/8	7/3	Non significativo (p=0.133)
<b>Età</b>	49±19	46±20	54±16	Non significativo (p=0.307)
<b>PTA iniziale</b>	77 ± 21	85,7 ± 23,1	66,6 ± 12,5	<b>Significativo (p=0.042 *)</b>
<b>PTA finale</b>	63 ± 24	68 ± 28,8	57,5 ± 17,1	Non significativo (p=0.410)
<b>ΔPTA</b>	14 ± 14	17,5 ± 15,4	9,3 ± 11,6	Non significativo (p=0.343)
<b>Nessun Recupero (N; %)</b>	14 (60,9%)	7 (53,8%)	7 (70%)	Non significativo (p=0.448)
<b>Recupero lieve (N; %)</b>	2 (8,7%)	0 (0%)	2 (15,4%)	
<b>Recupero parziale (N; %)</b>	6 (26,1%)	3 (30%)	3 (23,1%)	
<b>Guarigione (N; %)</b>	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (7,7%)	
<b>Onset e RM (media ± DS)</b>	17 ± 12	13 ± 6	22 ± 15	Non significativo (p=0.057)
<b>Solo Terapia trans-timpanica (N; %)</b>	10 (43,5%)	8 (61,6%)	2 (20%)	<b>Significativo (p= 0.05 *)</b>
<b>Terapia trans-timpanica + terapia sistemica</b>	9 (39,1%)	3 (23%)	6 (60%)	Non significativo (p=0.072)
<b>Solo Terapia Sistemica</b>	4 (17,4%)	2 (15,4%)	2 (20%)	<b>Significativo (p= 0.05 *)</b>

Le caratteristiche dei 23 pazienti sono elencate nella tabella n. 3 per maggiore schematicità e qui di seguito dettagliate.

Nell'ambito dei 23 pazienti reclutati in questo studio, in 13 casi (56,5%) sono state riscontrate delle anomalie visibili alla RM 3D-FLAIR prima della somministrazione del contrasto nell'orecchio colpito dalla SSNHL. In nessun caso è stato visualizzato un ipersegnale a carico dell'orecchio non colpito. Sulla base del risultato alla RM 3D-FLAIR, abbiamo suddiviso il campione complessivo di 23 pazienti in due differenti gruppi: un gruppo, composto da 10 pazienti, con RM normale ed un gruppo di 13 pazienti con alterazioni alla RM 3D-FLAIR.

Mediante un'analisi  $\chi^2$ , è stata ricercata la presenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi individuati e rispetto al gruppo complessivo: non esistono differenze significative tra i due gruppi in relazione all'età ( $p=0.307$ ), il sesso ( $p=0.133$ ), la lateralità dell'affezione ( $p=0.161$ ), la presenza o meno di acufeni ( $p=0.104$ ). Risulta invece differentemente presente la vertigine ( $p=0.03$ ), con una maggiore incidenza statisticamente significativa nel gruppo con RM alterata.

Per quanto riguarda il quadro audiologico, la perdita uditiva media calcolata sul campione complessivo è di  $77 \pm 21$  dB, con una differenza significativamente peggiore ( $p=0.042$ ) nel gruppo con RM alterata. Non sussistono invece differenze statisticamente rilevanti tra i due gruppi per quanto concerne la soglia uditiva media calcolata a 3 mesi e per la differenza in decibel tra la soglia uditiva media di partenza e quella finale ( $\Delta$ PTA).

Stratificando i risultati uditivi a tre mesi secondo i criteri di Siegel<sup>99</sup>, i due gruppi non mostrano differenze statisticamente rilevanti.

Per quanto riguarda la terapia, gli schemi terapeutici adottati sono stati: terapia trans-timpanica primaria ed esclusiva (*rescue therapy*), eseguita in 10 pazienti; terapia sistemica esclusiva, eseguita in 4 casi; terapia combinata sistemica-trans-timpanica, in cui lo steroide trans-timpanico veniva utilizzato in modo aggiuntivo alla terapia sistemica (*adjunctive therapy*), effettuata in 9 casi. Lo studio statistico non dimostra differenze statisticamente rilevanti tra i regimi terapeutici in relazione ai tre gruppi.

L'esame è stato eseguito 17 giorni ( $\pm 12$ ; range 1-60) dopo l'insorgenza della ipoacusia, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi in esame.

Nell'ambito dei pazienti con RM alterata (N=13), l'ipersegnale in 3D-FLAIR è risultato localizzato in modo variabile, schematizzato in tabella n.4. La distribuzione dell'ipersegnale ha dimostrato localizzazioni multiple in 7 casi (53,8%) e singole in 6 casi (46,2% - solo nella coclea in 5 casi e con esclusiva localizzazione al nervo cocleare nel restante caso). In 3 pazienti (23%) è stato possibile identificare un ipersegnale in T1, ed in 8 pazienti (61,5%) è stato visualizzato un *enhancement* post-contrastografico.

Paziente n (età/sex)	3D-FLAIR	T1	T2	GD Enhancement	Sedi					Possibile diagnosi
					Coclea	Vestibolo	Canali semicircolari	N. Vestibolare	N.Cocleare	
1 (78/M)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	ICH
2 (21/M)	1	1	0	0	1	0	1	1	1	ICH
3 (60/M)	1	0	0	1	0	0	0	0	1	Flog con rottura delle membrane
4 (74/F)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	Flog
5 (39/M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	ICH con rottura delle membrane
6 (20/F)	1	0	0	1	1	1	1	0	0	Flog con rottura delle membrane
7 (54/M)	1	0	0	1	1	1	1	0	0	Flog con rottura delle membrane
8 (64/M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Flog
9 (21/F)	1	0	0	1	1	1	1	0	0	Flog con rottura delle membrane
10 (39/M)	1	0	0	1	1	0	0	0	0	Flog con rottura delle membrane
11 (30/F)	1	0	0	1	1	0	0	0	1	Flog con rottura delle membrane
12 (54/M)	1	0	0	1	1	1	1	0	0	Flog con rottura delle membrane
13 (41/F)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Flog

**Tabella 4: Distribuzione dell'ipersegnale nei pazienti con RM alterata [1= presenza; 0=assenza; T1: sequenza T1-pesata; T2: sequenza T2-pesata; GD enhancement : enhancement post-somministrazione di Gadolinio; ICH: intracochlear hemorrhage - emorragia intracocleare; FLOG: quadro flogistico].**

Dall'analisi della presenza di segnale in T1, T2, in FLAIR, e dalla presenza o meno di *enhancement* con Gadolinio, e in accordo con la letteratura esistente, abbiamo formulato le seguenti ipotesi diagnostiche:

- Quadro RM compatibile con PROCESSO FLOGISTICO ACUTO: è un quadro radiologico caratterizzato dalla presenza di ipersegnale visibile nelle sequenze 3D-



FLAIR, legato all'incremento della concentrazione proteica nei liquidi labirintici, imputabile ad un essudato infiammatorio. L'essudato flogistico può rendersi visibile anche nella sequenza T1 pesata nei casi di flogosi maggiore. In tal caso, la sequenza FIESTA non mostrerà alterazioni del segnale.

- quadro RM compatibile con EMORRAGIA INTRACOCLEARE: è un quadro radiologico caratterizzato dalla presenza di ipersegnale visibile in T1 (per la presenza di metaemoglobina), e in 3D-FLAIR (per l'aumento della concentrazione proteica nei liquidi labirintici, data dalla metaemoglobina). La sequenza FIESTA conferma scomparsa dell'iperintensità di segnale nella sede di interesse.

- quadro RM compatibile con ROTTURA DELLA MEMBRANA EMATO-LABIRINTICA: è un quadro radiologico caratterizzato dalla presenza di *enhancement* post-contrastografico e che si associa ad una delle due diagnosi precedenti.

L'analisi statistica è stata poi indirizzata verso la ricerca di variabili cliniche e/o radiologiche che potessero predire l'*outcome* uditivo, espresso sia come variazione in decibel ( $\Delta$ PTA) che secondo i criteri di Siegel<sup>99</sup>: le variabili prese in esame sono state la sede dell'ipersegnale, la vertigine, il PTA iniziale, la presenza di rottura delle membrane labirintiche, di emorragia intracocleare o di flogosi. La ristrettezza numeraria del campione (N<30) e la stratificazione in tre gruppi secondo la terapia, hanno reso non conclusiva l'analisi statistica effettuata.

Abbiamo pertanto eseguito un'analisi T-test di Student per campioni indipendenti per studiare quali fossero gli elementi RM che potevano correlarsi all'*outcome*, e quale fosse la loro significatività statistica.

Dal T-test di Student, il  $\Delta$ PTA non risulta influenzato in modo statisticamente significativo dal reperto RM di flogosi versus emorragia intracocleare (p=0.255) (tabella 5).

<b>Diagnosi</b>		N	Mean	SD	SEM	Sig. (Flog vs. ICH)
<b><math>\Delta</math> PTA</b>	flog (aspecifico)	10	<b>20,30</b>	15,889	5,024	p=0.255
	ICH (Emorragia intracocleare)	3	<b>8,33</b>	11,150	6,438	

Tabella 5: Influenza della diagnosi in RM (emorragia cocleare vs flogosi) sul recupero uditivo espresso in dB, T-test di Student per campioni indipendenti.

Parimenti, il  $\Delta$ PTA non risulta statisticamente influenzato dalla presenza o meno della rottura della membrana emato-labirintica ( $p=0.468$ ) (tabella 6).

<b>Rottura membrane ematolabirintiche</b>		N	Mean	SD	SEM	Sig. (Flog vs. ICH)
$\Delta$ PTA	Assenza di rottura	5	<b>13,40</b>	12,442	5,564	$p=0.468$
	Presenza di rottura	8	<b>20,13</b>	17,291	6,113	

Tabella 6. Influenza della diagnosi in RM (rottura della membrana vs non rottura membrane) sul recupero uditivo espresso in dB, T-test di Student per campioni indipendenti.

Si osservano invece delle correlazioni statisticamente significative tra la sede e la sintomatologia: la presenza di un ipersegnale nel vestibolo e/o nel canale semicircolare correla in modo statisticamente significativo con il riscontro clinico di vertigine (vedi tabella 7 – figura 1 e 2). Eventuali correlazioni tra la sede e la presenza di acufeni non sono possibili perchè in tutti i pazienti con RM alterata erano presenti acufeni.

		<b>Presenza di vertigine</b>				Sig. (Vertigo)	<b>Acufeni</b>				Sig. (Acufeni)
		No vertigine		Vertigine			No acufeni		Presenza di acufeni		
		Count	%	Count	%		Count	%	Count	%	
<b>cochlea</b>	Segnale normale	0	0,0%	2	25,0%	$p=0.273$	0	0,0%	2	16,7%	N.A.
	Ipersegnale	4	100,0%	6	75,0%		0	0,0%	10	83,3%	
<b>vestibule</b>	Segnale normale	4	100,0%	3	37,5%	$p=0.038$	0	0,0%	7	58,3%	N.A.
	Ipersegnale	0	0,0%	<b>5</b>	62,5%		0	0,0%	5	41,7%	
<b>SC</b>	Segnale normale	4	100,0%	2	25,0%	$p=0.014$	0	0,0%	6	50,0%	N.A.
	Ipersegnale	0	0,0%	<b>6</b>	75,0%		0	0,0%	6	50,0%	
<b>VN</b>	Segnale normale	4	100,0%	7	87,5%	$p=0.460$	0	0,0%	11	91,7%	N.A.
	Ipersegnale	0	0,0%	1	12,5%		0	0,0%	1	8,3%	
<b>CN</b>	Segnale normale	4	100,0%	6	75,0%	$p=0.273$	0	0,0%	10	83,3%	N.A.
	Ipersegnale	0	0,0%	2	25,0%		0	0,0%	2	16,7%	

Tabella 7: Analisi T-test di Student per campioni indipendenti per la ricerca della correlazione tra la SEDE dell'ipersegnale in RM 3D-FLAIR e la sintomatologia clinica.

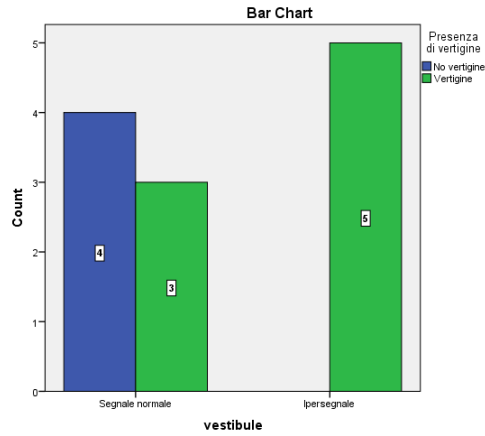


Figura 1: Bar chart della relazione tra ipersegnale nel vestibolo e presenza di vertigine.

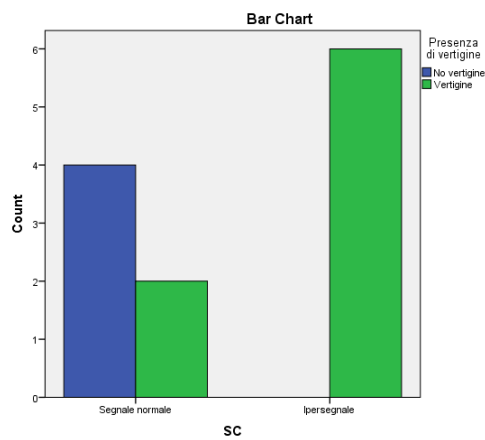


Figura 2. Bar chart della relazione tra ipersegnale nel canale semicircolare e presenza di vertigine.

Abbiamo poi cercato una correlazione tra l'entità del segnale, che noi abbiamo calcolato come "numero di sedi con ipersegnale alla RM", e la soglia uditiva all'esordio, ma l'analisi T-test di Student non ha mostrato differenze statisticamente significative ( $p=0.157$ ), così come non lo ha mostrato comparando lo stesso elemento, cioè numero di sedi, con l'*outcome* espresso come  $\Delta$ PTA ( $p=0.952$ ) (tabella 8).

Localizzazione ipersegnale	N	Mean	SD	SEM	Sig.
<b>PTA_pre</b> Ipersegnale in SINGOLA sede Ipersegnale in PIU' sedi	6	95,67	11,877	4,849	p=0.157
	7	77,14	27,643	10,448	
<b>DELTA PTA</b> Ipersegnale in SINGOLA sede Ipersegnale in PIU' sedi	6	17,83	13,571	5,540	p=0.952
	7	17,29	17,932	6,778	

Tabella 8. Correlazione di numero di sedi con segnale 3D-FLAIR alterato con soglia uditiva media pre-trattamento e con recupero uditivo espresso in dB (DELTA PTA).

Eseguendo la medesima analisi statistica, l'*outcome* non risulta influenzato dalla presenza di vertigine (0.346) (Tabella 9) né dalla presenza di acufeni (p=0.261) (Tabella n 10).

<b>Presenza di vertigine</b>		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Sig.
<b>DELTA PTA</b>	No vertigine	12	11,00	11,086	3,200	p=0.346
	Vertigine	10	17,00	17,845	5,643	

Tabella 9: Correlazione tra presenza di vertigine e entità del recupero uditivo espresso in dB.

<b>Acufeni</b>		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Sig.
<b>DELTA PTA</b>	No acufeni	2	2,50	3,536	2,500	p=0.261
	Presenza di acufeni	20	14,85	14,734	3,295	

Tabella 10: Correlazione tra presenza di acufeni e entità del recupero uditivo espresso in dB.

La ricerca degli autoanticorpi verso la coclina è stata eseguita in due pazienti del nostro gruppo iniziale, facenti parte di uno studio più ampio su 19 pazienti affetti da ipoacusia progressiva a carico dell'unico orecchio udente.

Il gruppo risulta costituito da 10 maschi e 9 donne, di età media di 59,3 anni (range 35-76), e si caratterizza per la presenza di anacusia o grave ipoacusia da un lato che poi inspiegabilmente si associa dopo un periodo prolungato di tempo ad una ipoacusia neurosensoriale progressiva dell'unico orecchio udente.

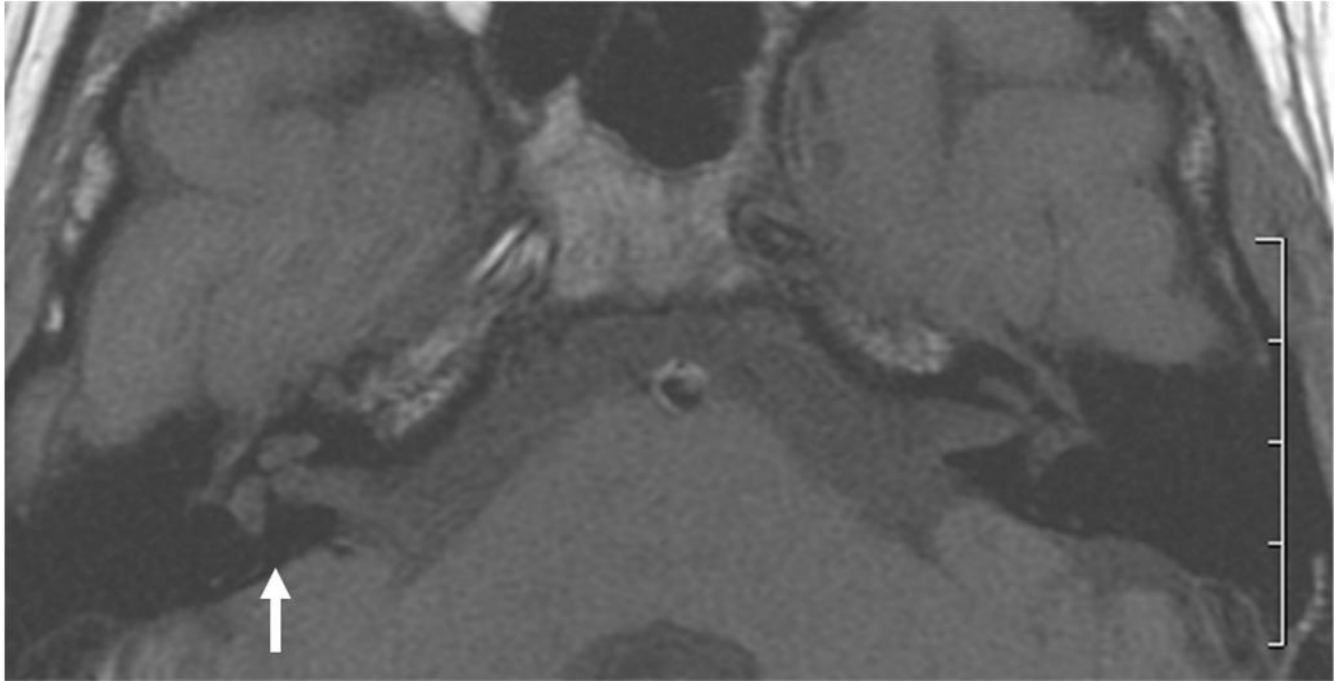
Per quanto concerne la causa della “prima” ipoacusia, abbiamo osservato 2 casi di ipoacusia traumatica, 4 casi di ipoacusia post-chirurgica, 3 casi di ipoacusia su base virale e in 10 casi non è stato possibile identificare una causa nota di ipoacusia, che è stata pertanto definita idiopatica. L’intervallo tra la prima ipoacusia e quella successiva controlaterale è stato in media di 23,9 anni, con un range di 2-55 anni. La “seconda” ipoacusia è comparsa in modo fluttuante “a crisi” in 10 casi, in modo progressivo in 5 casi, ed sotto forma di SSNHL in 4 casi.

Due dei 4 casi di SSNHL appartengono al nostro gruppo di studio sulla RM e la SSNHL e sono risultati entrambi RM negativi, così come è risultata negativa in entrambi i casi la ricerca di autoanticorpi verso la coclina.

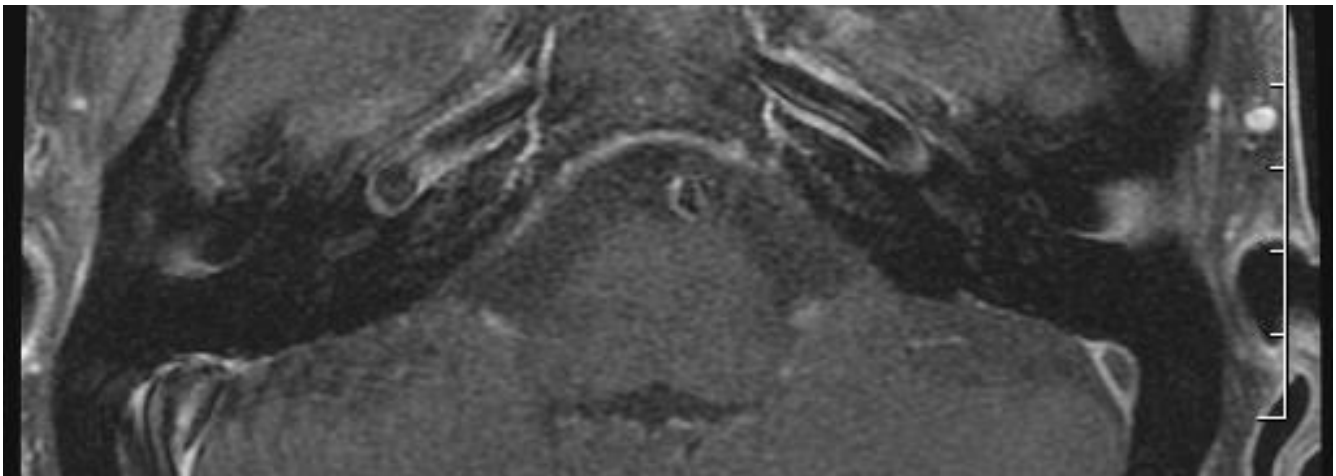
## ALCUNI CASI CLINICI ESEMPLIFICATIVI

**CASO CLINICO N.1:** Uomo, 39 anni, con comparsa improvvisa di ipoacusia orecchio (Au) destro, con acufeni (“fischio”), in assenza di vertigini e/o di *fullness* auricolare. L’anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima non permettono l’identificazione di possibili cause di SSNHL, ad eccezione di episodio influenzale circa 3 settimane prima. L’otomicroscopia risulta nella norma; esegue esame audiometrico tonale liminare che mostra un’ipoacusia profonda a destra (PTA pre: 108,75 dB), normoacusia sinistra, Timpanogramma (Ty) nella norma, esame vestibolare (VideoNistagmoGrafia – VNG) e prove vestibolari caloriche nella norma, Potenziali Evocati Uditivi (ABR) non indicativi di patologia retro-cocleare. Gli esami ematochimici, ed in particolare la sierologia per virus e batteri, risultano nella norma. L’ECG e la visita cardiologica non hanno evidenziato elementi patologici.

Secondo protocollo, viene sottoposto a RM cranio con / senza Gadolinio 18 giorni dopo l’esordio della sintomatologia uditiva, con i seguenti reperti: assenza di alterazioni morfologiche o di segnale dei pacchetti acustico-facciali e dei labirinti membranosi di entrambi i lati (Fig. 3), assenza di impregnazioni contrastografiche dopo somministrazione di gadolinio (Fig. 4).

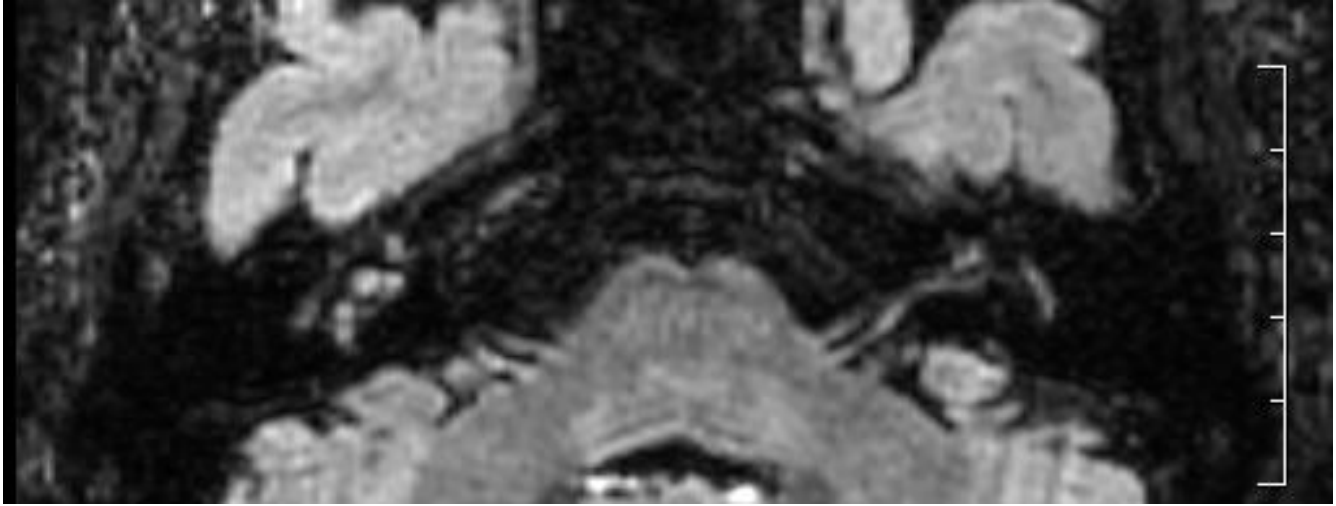


**Figura 3: Caso clinico 1 - SSNHL destra: sequenza T-1 pesata, senza m.d.c., scansione assiale: isointensità coclea dx e sx.**



**Figura 4 – Caso Clinico 1 - SSNHL destra:: RM 3T, sequenza T1-pesata, con gadolinio, scansione assiale: nessun *enhancement* post-contrastografico visibile.**

Si nota un'iperintensità di segnale nelle sequenze 3D-FLAIR a carico del complesso endo-perilinfatico cocleare destro, con incremento di segnale dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Fig. 5-6).



**Figura 5- caso clinico 1- SSNHL destra:: RM 3T, sequenza 3D-FLAIR, senza m.d.c., scansione assiale: iperintensità a carico del giro medio e apicale della coclea destra. Nessuna alterazione di segnale a carico della coclea sinistra.**



**Figura 6- caso clinico 1- SSNHL destra:: RM 3T, sequenza 3D-FLAIR, con gadolinio, scansione assiale: *enhancement* post-contrastografico a carico del giro medio e apicale della coclea destra. Nessuna alterazione di segnale a carico della coclea sinistra.**

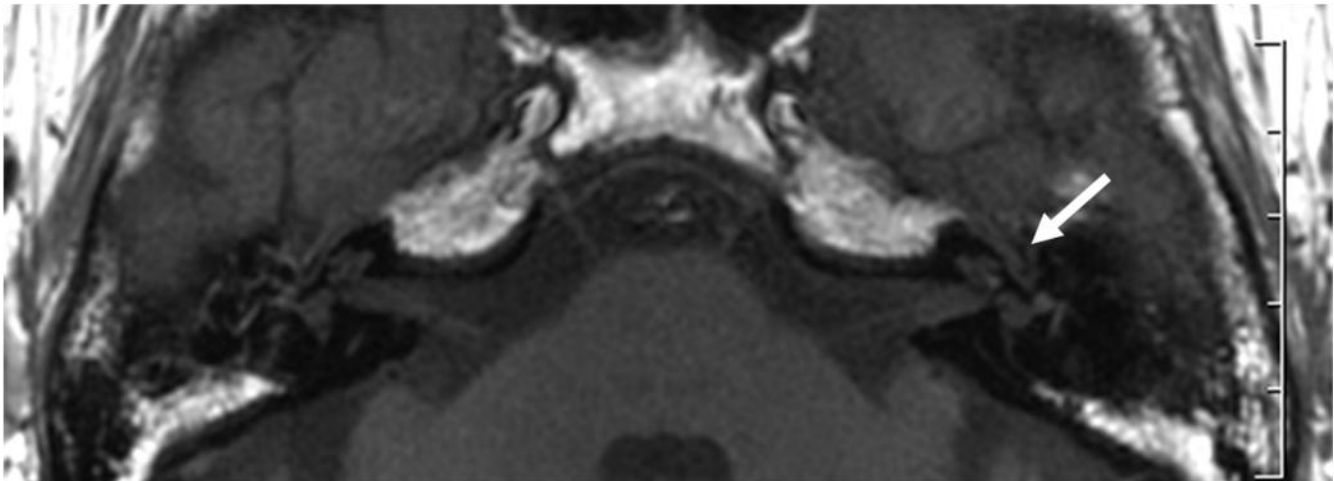
Il quadro RM risulta compatibile con la diagnosi di processo flogistico acuto con alterazione della membrana emato-cocleare.

Il paziente viene sottoposto a *rescue therapy* con steroidi per via trans-timpanica; il risultato audiologico dopo 3 mesi mostra un miglioramento della soglia uditiva, il cui valore medio è 87,5 (con un  $\Delta$ P<sub>TA</sub> di 21,25), senza che questo si traduca in un miglioramento significativo secondo i criteri di Siegel<sup>99</sup>.



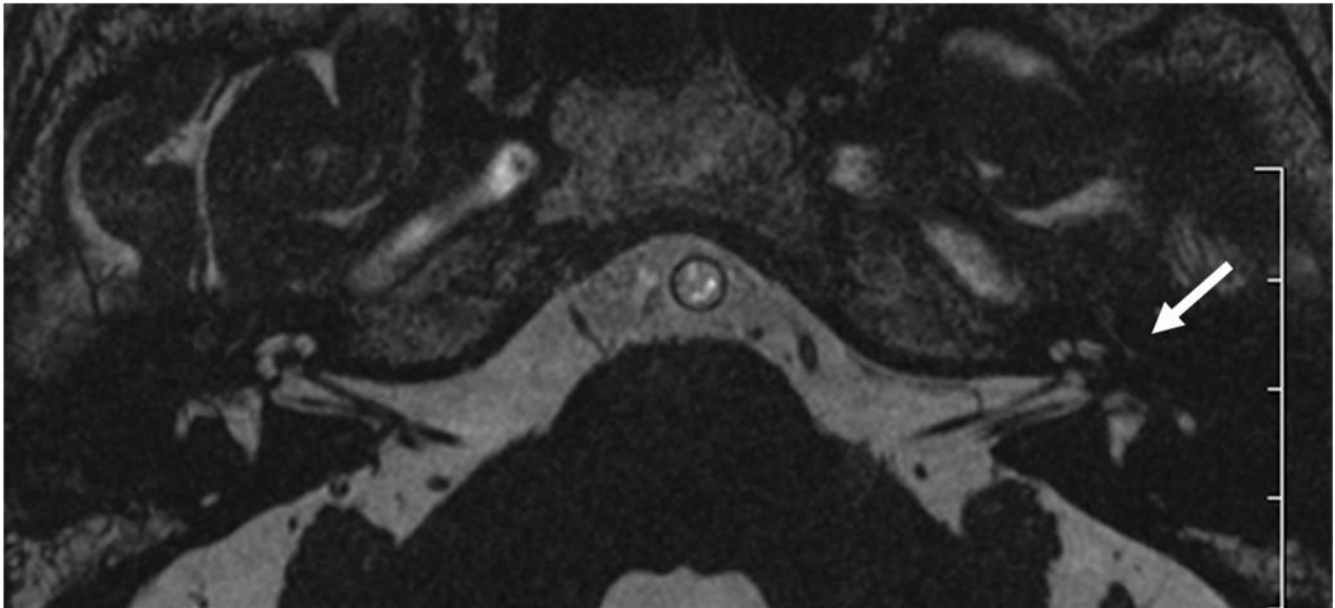
**CASO CLINICO N.2:** Uomo, 78 anni, con comparsa improvvisa di ipoacusia in Au sinistro, con acufeni (“rumore di fondo”), in assenza di vertigini e/o di *fullness* auricolare. L’anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima non permettono l’identificazione di possibili cause di SSNHL, ad eccezione di ipertensione arteriosa lieve in terapia farmacologica e sotto controllo.

L’otomicroscopia risulta nella norma; esegue esame audiometrico tonale liminare che mostra un’ipoacusia profonda sinistra (PTA pre: 100 dB), normoacusia destra, Timpanogramma (Ty) nella norma, esame vestibolare (VideoNistagmoGrafia – VNG) e prove vestibolari caloriche nella norma, Potenziali Evocati Uditivi (ABR) non indicativi di patologia retro-cocleare. Gli esami ematochimici risultano nella norma. L’ECG e la visita cardiologica non hanno evidenziato elementi patologici, ad eccezione di una modesta ipertrofia del setto interventricolare da attribuire all’età e all’ipertensione arteriosa. Secondo protocollo, viene sottoposto a RM cranio con / senza Gadolinio il giorno dopo l’esordio della sintomatologia uditiva, con i seguenti reperti: iperintensità di segnale visibile in T1 a carico della coclea (porzione esterna del secondo giro), senza *enhancement* post-contrastografico (Fig. 7).



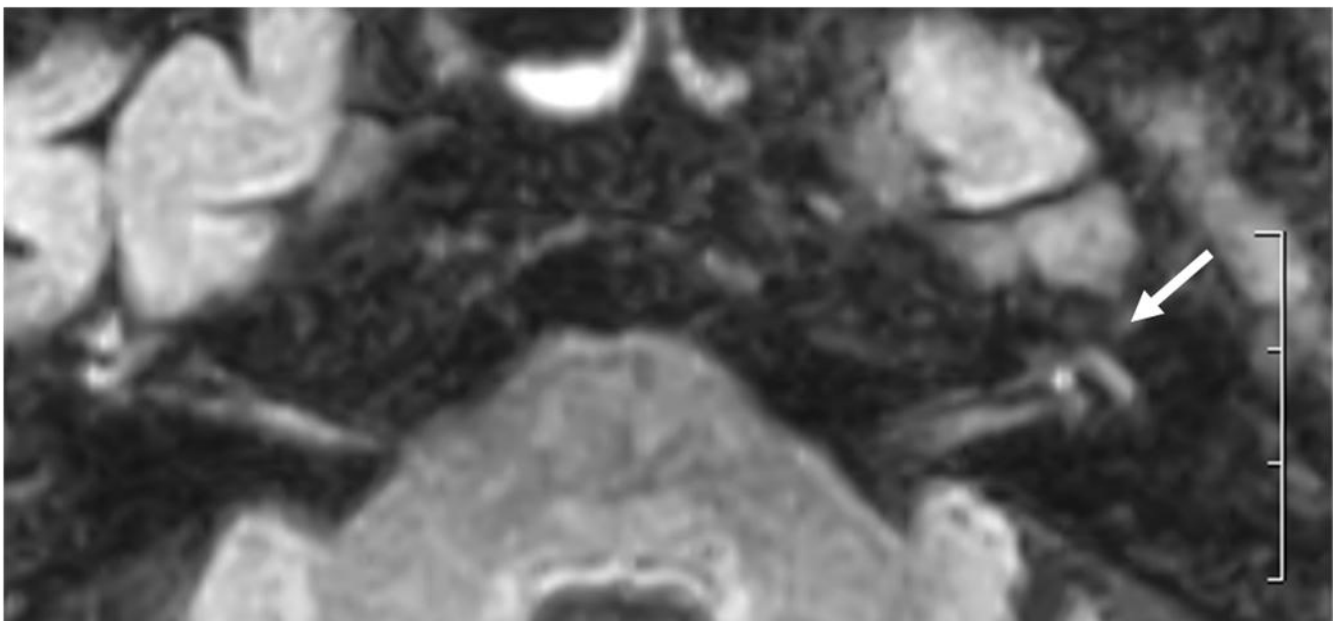
**Figura 7:** Caso clinico 2- SSNHL sinistra- RM 3T, sequenza T1 senza contrasto, scansione assiale: piccola area puntiforme iperintensa localizzata nella porzione esterna del secondo giro cocleare sx.

La sequenza FIESTA mostra una riduzione di segnale della componente fluida cocleare (Fig. 8) .



**Figura 8. Caso clinico 2- SSNHL sinistra- RM 3T, sequenza FIESTA, scansione assiale: riduzione del segnale della componente fluida.**

Le sequenze FLAIR mostrano un'iperintensità nel secondo giro della coclea, in accordo con quanto già visto in T1 (Fig. 9).



**Figura 9. Caso clinico 2- SSNHL sinistra- RM 3T, sequenza 3D-FLAIR, scansione assiale: piccola area iperintensa localizzata nella porzione esterna del secondo giro cocleare sx.**

Il quadro RM risulta compatibile con la diagnosi di emorragia intracocleare senza segni di alterazione della membrana emato-cocleare.

Il paziente viene sottoposto a *rescue therapy* con steroidi per via trans-timpanica; il risultato audiologico dopo 3 mesi non mostra alcun miglioramento della soglia uditiva, il cui valore medio rimane di 100 dB.

**CASO CLINICO N3.** Uomo, 39 anni, con comparsa improvvisa di ipoacusia in Au destro, con acufeni (“fischio”), con vertigini (*dizziness*). L’anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima non permettono l’identificazione di possibili cause di SSNHL. L’otomicroscopia risulta nella norma; esegue esame audiometrico tonale liminare che mostra un’ipoacusia grave destra (PTA pre: 82,5 dB), normoacusia sinistra, Timpanogramma (Ty) nella norma, esame vestibolare (VideoNistagmoGrafia – VNG) non mette in evidenza Nistagmo spontaneo, Potenziali Evocati Uditivi (ABR) non indicativi di patologia retro-cocleare. Gli esami ematochimici risultano nella norma. Gli esami strumentali effettuati risultano nella norma. Secondo protocollo, viene sottoposto a RM cranio con / senza Gadolinio 23 giorni dopo l’esordio della sintomatologia uditiva, indicando una lieve iperintensità del giro basale della coclea destra nella sequenza T1-pesata (Fig. 10), a cui corrisponde una lieve ipointensità nella sequenza FIESTA (Fig. 12) e la presenza di *enhancement* post-contrastografico (Fig. 11). Le sequenze FLAIR confermano l’ipersegnale a carico della coclea l’*enhancement* post-contrastografico.

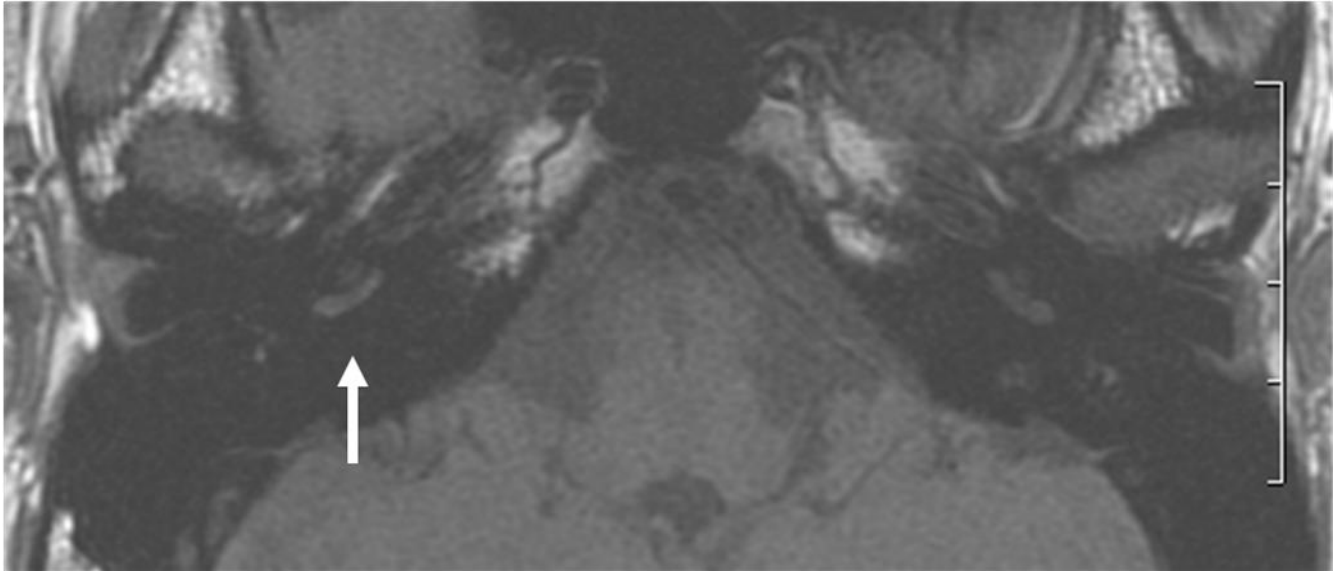


Figura 10. Caso clinico 3- SSNHL destra- RM 3T, sequenza T1-pesata, scansione assiale: Lieve iperintensità del giro basale della coclea destra (Il reperto si apprezza meglio se confrontato con la coclea controlaterale).

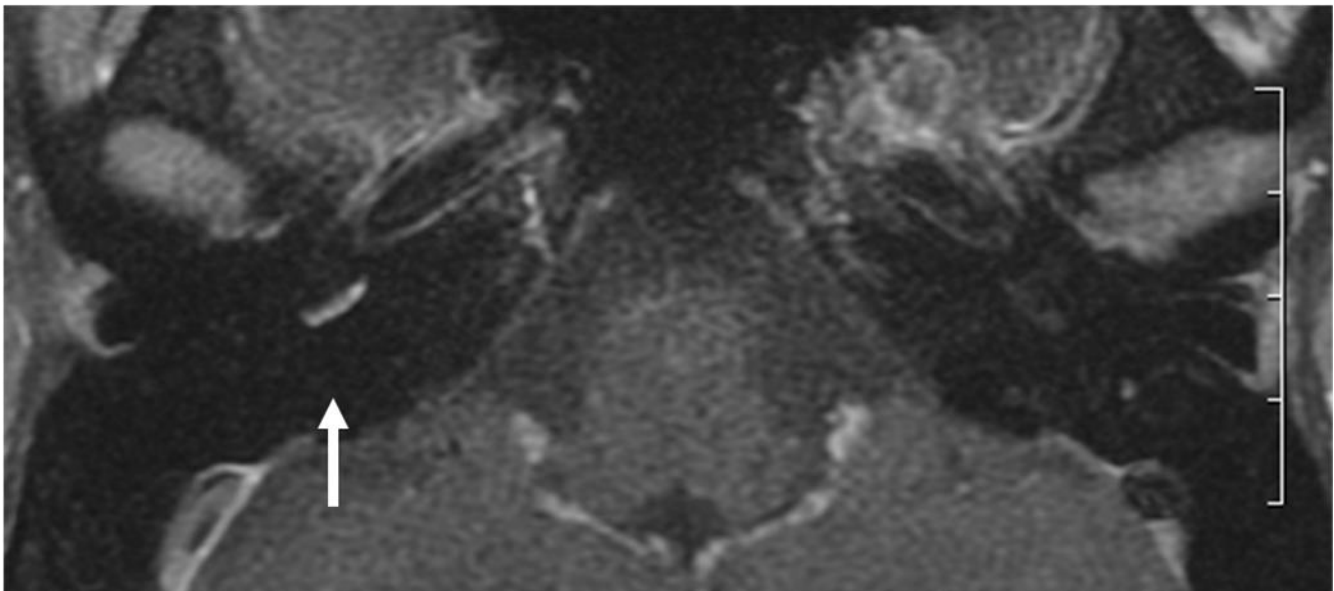


Figura 11. Caso clinico 3- SSNHL destra- RM 3T, sequenza T1-pesata, con m.d.c., scansione assiale: Il giro basale della coclea presenta uno spiccato *enhancement* post-contrastografico.

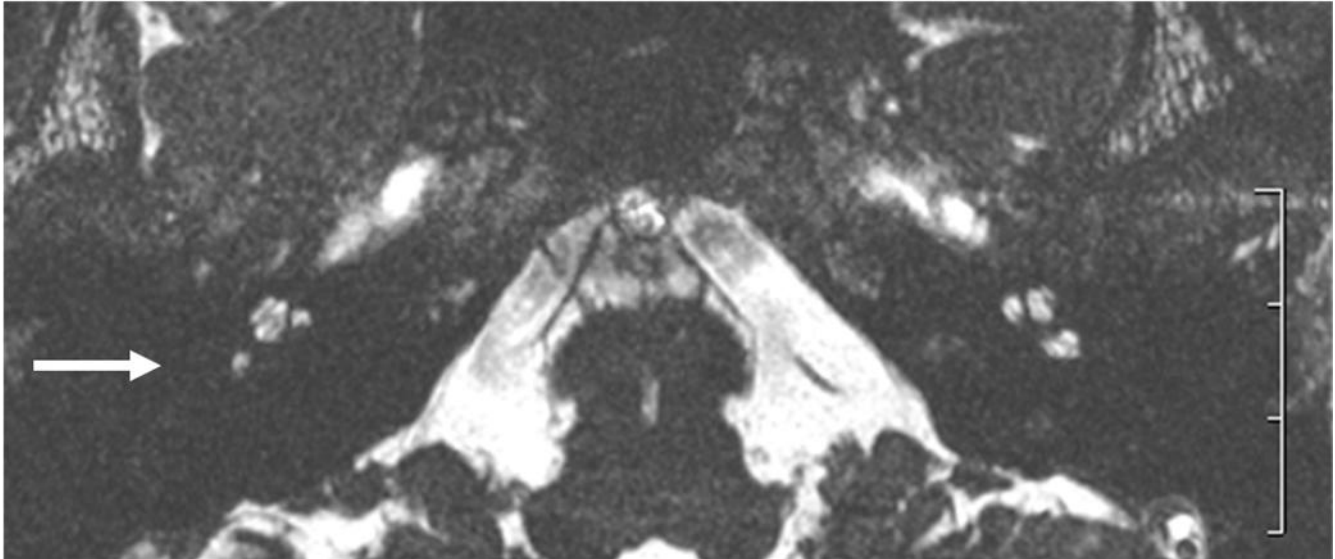
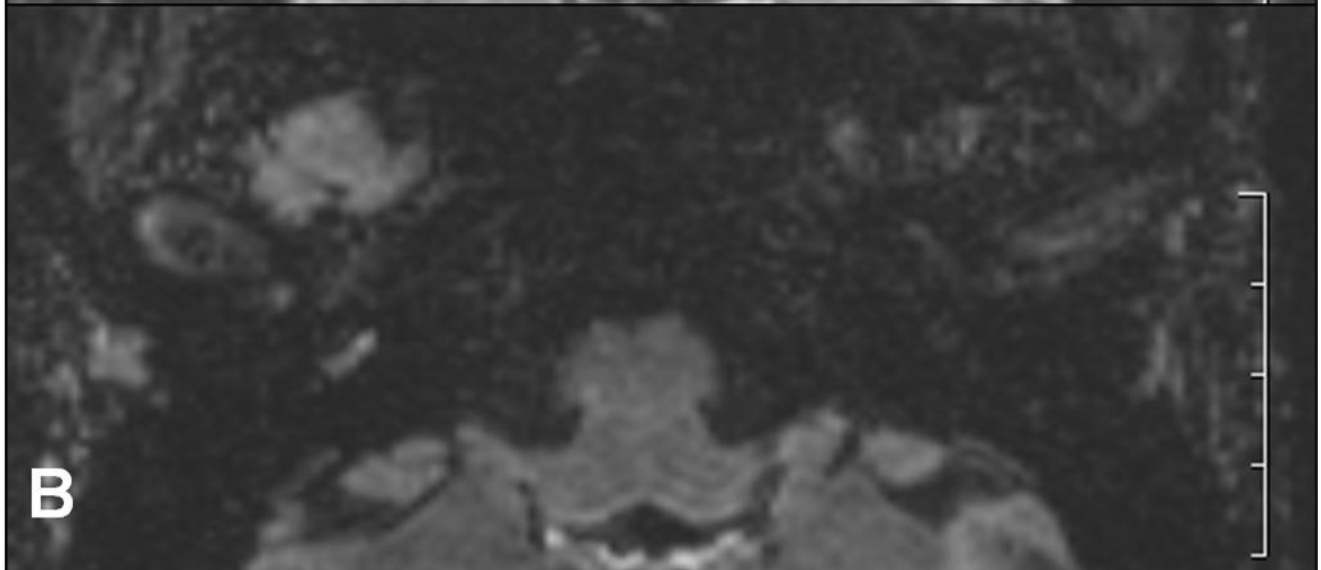
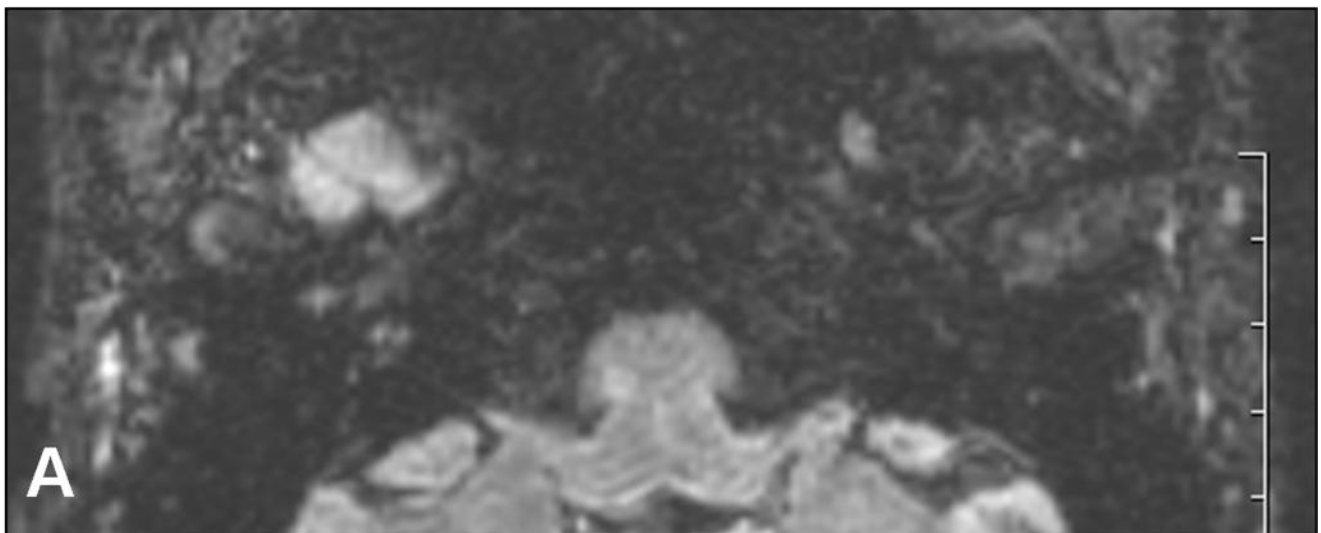


Figura 12. Caso clinico 3- SSNHL destra- RM 3T, sequenza FIESTA, scansione assiale: lieve ipointensità nella sequenza FIESTA del giro basale della coclea destra (più nel dettaglio: l'ipointensità è a carico della scala timpanica, la porzione visibile corrisponde alla scala vestibolare).



**Figura 13. Caso clinico 3- SSNHL destra- RM 3T, scansione assiale: in A), sequenza 3D-FLAIR, in cui si osserva iperintensità diffusa a carico della coclea, in particolare del giro basale; in B), sequenza 3D-FLAIR dopo m.d.c.: l'*enhancement* post-contrastografico è più marcato nel giro basale della coclea destra.**

Il quadro RM risulta compatibile con la diagnosi di emorragia intracocleare con segni di alterazione della membrana emato-cocleare.

Il paziente è stato sottoposto a terapia trans-timpanica esclusiva, con scarso miglioramento uditivo (5dB) a 3 mesi.

**CASO CLINICO N. 4.** Uomo, 60 anni, con comparsa improvvisa di ipoacusia in Au sinistro, con acufeni (“fischio”), e vertigini (*dizziness*). L’anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima non permettono l’identificazione di possibili cause di SSNHL. Il paziente riferisce pregresso episodio di tonsillite acuta 2 mesi prima, trattato con antibiotici e completamente risoltosi. L’otomicroscopia risulta nella norma; esegue esame audiometrico tonale liminare che mostra un’ipoacusia profonda sinistra (PTA pre: 95,5 dB), normoacusia destra, Timpanogramma (Ty) nella norma, esame vestibolare (VideoNistagmoGrafia – VNG) non mette in evidenza Nistagmo spontaneo, Potenziali Evocati Uditivi (ABR) non indicativi di patologia retro-cocleare. Gli esami ematochimici risultano nella norma. Gli esami strumentali effettuati risultano nella norma. Secondo protocollo, viene sottoposto a RM cranio con / senza Gadolinio 5 giorni dopo l’esordio della sintomatologia uditiva, indicando un segnale normale nella sequenza T1-pesata (Fig.14), in assenza di *enhancement* post-contrastografico, associata ad un ipersegnale visibile nella sequenza 3D-FLAIR a carico del nervo cocleare sinistro, associato ad *enhancement* post-contrastografico (FIG. 15).

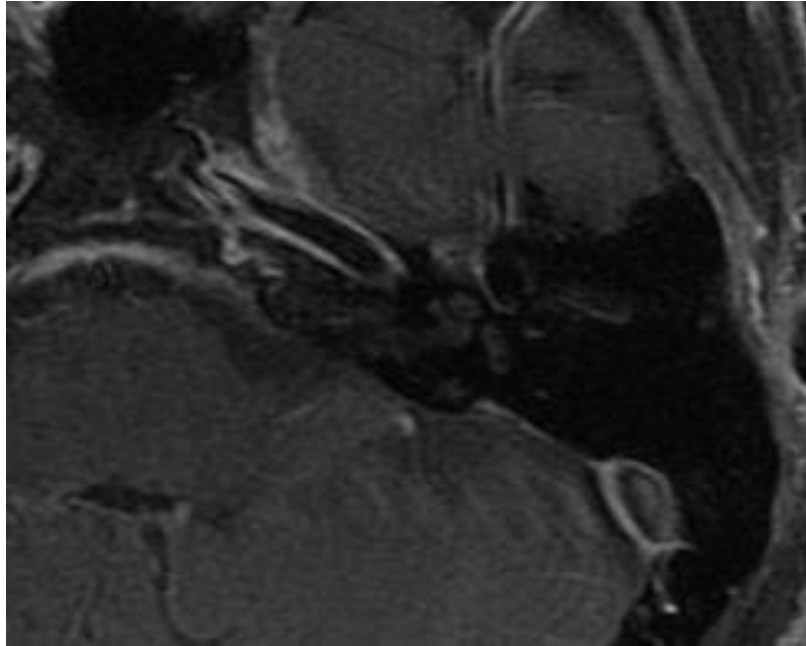


Figura 14. Caso clinico n.4 - SSNHL sx: normalità sequenza T1-pesata.

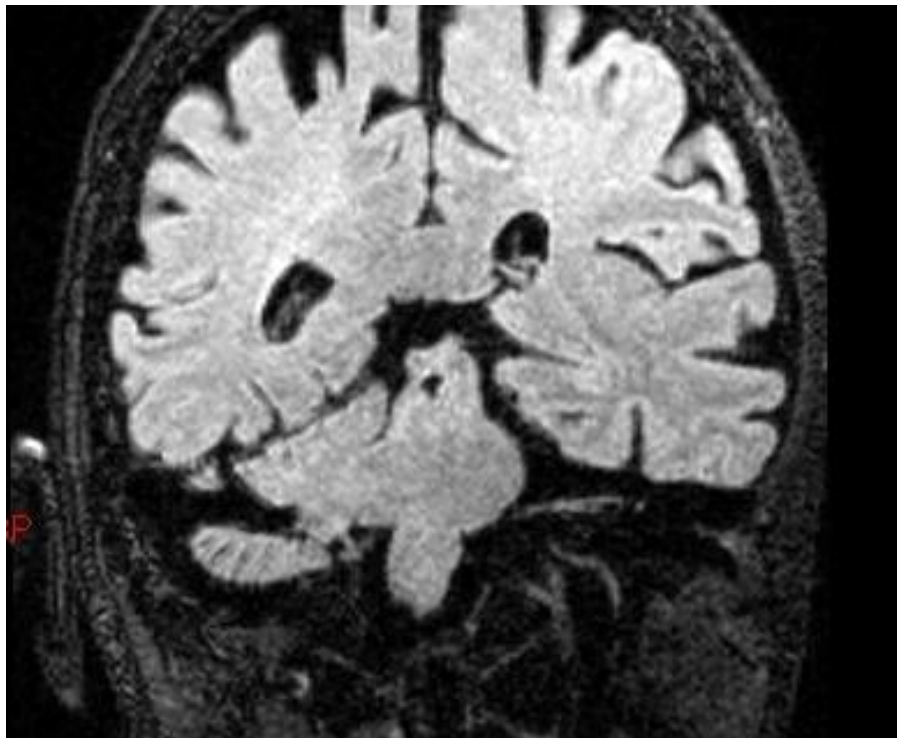


Figura 15. Caso clinico n 4- SSNHL sx- RM 3T, 3D-FLAIR con contrasto, scansione coronale: ipersegnale visibile su nervo cocleare sinistro.

Il quadro radiologico risulta compatibile con la presenza di processo infiammatorio (nevrite) del nervo cocleare, associato a rottura della membrana emato-cocleare. Il paziente è stato sottoposto a terapia combinata trans-timpanica/sistemica *shot gun*.

Dopo la terapia, la soglia uditiva media a tre mesi è risultata essere di 60 dB, con un recupero di 35,5 dB, definito “lieve” secondo i parametri di Siegel<sup>99</sup>.



## DISCUSSIONE

La nostra esperienza su 23 pazienti affetti da SSNHL e sottoposti a studio RM si inserisce in modo congruo rispetto alle esperienze già esistenti in letteratura.

La numerosità campionaria (23 pazienti raccolti in un periodo di circa 36 mesi) e la percentuale di pazienti con RM con alterazioni (56,5%), è in accordo con i dati presentati da altri autori, quali Cadoni <sup>137</sup> (57%), Ramos <sup>134</sup> (46,9%), Ryu <sup>96</sup> (34,2%), Lee <sup>100</sup> (25,8%) e Yoshida <sup>148</sup> (64,5%). Come per gli Autori sopramenzionati, il nostro gruppo non presenta differenze intrinseche circa l'età, il sesso e la lateralità dell'affezione.

L'intervallo di tempo medio tra l'esordio della sintomatologia e l'esecuzione della RM (17 giorni  $\pm$  12; range 1-60) è simile a quanto già indicato in letteratura, ed in particolare ai 14,8 giorni ( $\pm$  5,4 gg) di Sugiura <sup>76</sup>, ai 15 giorni ( $\pm$  12 gg) di Yoshida <sup>148</sup>, ai 24-98 giorni di Tanigawa <sup>149</sup>, ed ai 3-20 giorni di Cadoni <sup>137</sup>. Segnaliamo comunque che tale intervallo non è costantemente indicato da tutti gli Autori e che il dato non è disponibile nei lavori di Sone <sup>74</sup>, Lee <sup>100</sup>, Rosado <sup>140</sup> e Salomone <sup>75</sup>. Il fattore tempo può essere un elemento che influenza significativamente i reperti visualizzabili alla RM, che tendono fisiologicamente a risolversi entro i 90-150 giorni dall'esordio dell'affezione <sup>148</sup>. Bisogna inoltre aggiungere che alcuni reperti di minore entità possono essere "mascherati" dall'inizio della terapia, che nel nostro gruppo come in quelli degli Autori sopracitati, viene iniziata al momento della diagnosi e non dopo l'esecuzione della RM. Come suggerisce Ramos <sup>134</sup>, esiste la possibilità che una certa quota parte di RM "normali" potrebbe fornire informazioni maggiori se queste fossero eseguite prima dell'inizio della terapia e quindi prima che i farmaci, in particolare gli steroidi nel caso di processi flogistici endococleari, possano ridurre l'edema e quindi l'intensità del segnale visibile in 3D-FLAIR. Se il valore diagnostico e prognostico della RM nel paziente con SSNHL venisse ulteriormente confermato e validato, in un futuro prossimo potrà nascere l'esigenza, soprattutto organizzativa, di diminuire al minimo l'intervallo di tempo tra l'esordio della SSNHL, l'esecuzione dell'esame e l'inizio della terapia.

Il tipo di protocollo RM utilizzato nel nostro studio non presenta differenze tecniche significative rispetto a quello utilizzato negli studi di Cadoni <sup>137</sup>, Yoshida <sup>148</sup>, Sone <sup>74</sup>, Ishida <sup>145</sup>, Tanigawa <sup>149</sup> e Lee <sup>100</sup>.

Per quanto riguarda la correlazione tra elementi clinici e significato prognostico, sono pochi gli studi di recente pubblicazione <sup>96, 100, 148</sup> ad aver cercato di correlare i dati della RM 3D-FLAIR alla clinica e alla prognosi ed è pertanto con questi studi che effettueremo il maggior numero di confronti. È necessario sottolineare che lo studio di Lee <sup>100</sup> rappresenta la prosecuzione dello studio di Yoshida <sup>148</sup> e che i due Autori fanno parte dello stesso gruppo di studio, per cui le realtà con cui effettivamente confrontarsi sono due, uno composto da 120 pazienti <sup>100</sup> e l'altro con 35 pazienti <sup>96</sup>, a cui aggiungeremo i dati dei nostri 23 pazienti.

Per quanto concerne la vertigine, è noto che la SSNHL si accompagna a vertigine in circa il 30% dei casi <sup>32</sup> e che questa rappresenta un fattore clinico prognostico sfavorevole per il recupero uditivo <sup>100</sup>: infatti, a parità di deficit uditivo iniziale, i pazienti con vertigine recuperano peggio di quelli senza vertigine <sup>95</sup>.

Il sospetto clinico è che la vertigine accompagnata alla SSNHL sia espressione di un danno più esteso, e quindi, più difficile da recuperare. Nel nostro gruppo, la sintomatologia vertiginosa era presente nel 43,5% dei pazienti, con una differenza statisticamente significativa tra il gruppo con RM normale e quello con RM alterata. Il nostro dato risulta quindi in linea con quanto già evinto dalla letteratura, e cioè che i pazienti con vertigine hanno un danno maggiore a carico delle strutture vestibolo-cocleari, che si traduce in una maggiore alterazione della RM. Altri autori, come Ryu <sup>96</sup>, giungono alla nostra stessa conclusione, e cioè che a maggior danno corrisponda sia una maggiore probabilità di vertigine che una maggiore incidenza di alterazioni alla RM; altri Autori <sup>100</sup>, invece, non osservano nessuna relazione statistica tra la presenza di vertigine e il segnale iperintenso alla RM, ma riconoscono che la percentuale di pazienti con vertigine era significativamente più bassa (36,7%) rispetto ad altri studi. In aggiunta a ciò, Ryu <sup>96</sup> riesce ad evidenziare una correlazione statisticamente significativa tra ipersegnale alla RM ed intensità del disturbo vestibolare, mettendo in relazione direttamente proporzionale l'intensità del segnale con la gravità del nistagmo. Il nostro studio non ha permesso questo tipo di analisi

perché non abbiamo adottato un criterio di gravità della vertigine nella nostra raccolta dei dati.

La scarsa numerosità del nostro gruppo e la stratificazione del campione in tre sottogruppi in base alla terapia effettuata non permettono di eseguire analisi multivariate che mettano in relazione la presenza di vertigine, il segnale in 3D-FLAIR e l'*outcome*.

Nel nostro campione, l'acufene è un sintomo di accompagnamento della SSNHL nell'86,9% dei casi, senza differenze significative tra il gruppo dei pazienti con RM normale rispetto a quello con RM alterata, similmente a quanto riportato da Ryu<sup>96</sup> e da Lee<sup>100</sup>. Anche se in modo non univoco, alcuni autori considerano l'acufene espressione della sopravvivenza funzionale di alcuni elementi cellulari e quindi segno prognostico favorevole<sup>87</sup>. Né Lee<sup>100</sup>, né Ryu<sup>96</sup>, né il nostro studio riescono a confermare questo elemento sulla base dei gruppi in esame.

Nel nostro gruppo, la soglia uditiva media all'esordio della SSNHL sembra avere una buona correlazione con i reperti della RM, con un'associazione statisticamente significativa nel gruppo con RM alterata ( $p=0.042$ ). Ancora una volta, analogamente a quanto già detto in precedenza sulla vertigine, vediamo che la presenza di un ipersegnale in 3D-FLAIR e di una peggiore soglia uditiva media iniziale sono espressione diretta di un maggior danno a carico delle strutture dell'orecchio interno. Il dato è confermato da Lee<sup>100</sup> e da Ryu<sup>96</sup>, ma non da Yoshida<sup>148</sup>, per cui riteniamo necessari dati provenienti da un maggior numero di pazienti per confermare questa ipotesi diagnostica.

La soglia uditiva media calcolata a tre mesi, che può essere considerata espressione del risultato definitivo della terapia intrapresa, non mostra differenze significative tra il gruppo di pazienti con RM normale rispetto a quello con RM alterata ( $p=0.410$ ), e lo stesso vale per il recupero uditivo espresso in deciBel ( $p=0.343$ ) o secondo i criteri di Siegel<sup>99</sup> ( $p=0.431$ ). Il nostro studio ha previsto tre protocolli terapeutici differenti, per cui la stratificazione per gruppi omogenei di terapia ha disperso eccessivamente il campione in esame e ha reso di fatto impossibile uno studio statistico che tenesse in considerazione della variabile "terapia" come predittrice dell'*outcome*. Questo bias non è presente negli altri tre studi di riferimento, in cui a tutti i pazienti viene effettuata la stessa terapia (Ryu<sup>96</sup>: metilprednisolone 48 mg/die per 9 giorni, e poi a

scalare in altri 5 giorni, associato a vitamine e lipo-prostaglandine E1 - 10µg/die per 5 giorni; Lee <sup>100</sup>: metilprednisolone 64 mg/die per 4 giorni, e poi a scalare in 6 giorni; Yoshida <sup>148</sup>: idrocortisone 200 mg/die per via endovenosa per 4 giorni, poi a scalare in 3 giorni, associato a adenosina trifosfato – 60 mg/die per 7 giorni). Considerando che nessun protocollo terapeutico ha finora dimostrato una superiorità rispetto all'altro in termini di efficacia <sup>125</sup>, la decisione di non considerare la terapia come un fattore determinante ci è sembrato giusto e non invalidante i dati del nostro studio. Va comunque considerato che la distribuzione dei pazienti secondo terapia assume una differenza statisticamente significativa se prendiamo in esame i pazienti che hanno fatto solo terapia trans-timpanica (p=0.05) nell'ambito del gruppo con RM alterata, e che hanno fatto solo terapia sistemica nel gruppo con RM nella norma (p=0.05). Pur prendendo in considerazione questa distribuzione ineguale nei tre gruppi, abbiamo deciso di considerare nullo l'effetto della terapia sull'*outcome*. I nostri risultati dovranno essere quindi interpretati nuovamente se le evidenze della Letteratura riuscissero a dimostrare la superiorità di un protocollo rispetto all'altro.

La mancata correlazione tra RM alterata e ridotto recupero uditivo da noi riscontrata differisce rispetto a quanto presente attualmente in letteratura: per Yoshida <sup>148</sup>, Lee <sup>100</sup> e Ryu <sup>96</sup>, il recupero uditivo era significativamente peggiore nei pazienti con RM alterata rispetto ai pazienti normali, tanto che Yoshida <sup>148</sup> afferma che “...*precontrast high signal on 3D-FLAIR may be a new prognostic factor in SSNHL...*”.

Per quanto riguarda la RM 3D-FLAIR, essa ha permesso di identificare nel 56,5% dei nostri pazienti alterazioni che non sarebbero state individuate alla RM “standard”, acquisendo così un significato diagnostico fondamentale nella SSNHL.

I vantaggi della sequenza 3D-FLAIR sono numerosi: la sequenza 3D-FLAIR evidenzia in modo più accurato le variazioni di contenuto proteico dell'endolinfa e della perilinfia rispetto alle sequenze T1 e T2-pesate e risulta più sensibile della sequenza T1-pesata dopo somministrazione di Gadolinio nel visualizzare alterazioni di barriera emato-labirintica e emato-nervosa; la sequenza 3D-FLAIR può mettere in evidenza strutture anatomiche normalmente non visibili alla RM standard, come il labirinto membranoso, qualora vi siano al suo interno modificazioni dello stato fisico-chimico; può quindi indicare le variazioni di stato tra perilinfia ed endolinfa in condizioni patologiche quali la presenza di liquido endolinfatico iperproteico,

essudato, trasudato, e/o emorragia; la 3D-FLAIR è la sequenza migliore per identificare i nervi nel tratto intrapetroso, dove assumono una tenue iperintensità su un background ipointenso, dato dal liquor e dall'osso; dal confronto tra la sequenza 3D-FLAIR e il suo corrispettivo dopo somministrazione con gadolinio, si può valutare l'eventuale presenza di *enhancement*, segno indiretto di alterazione della permeabilità della membrana emato-cocleare e/o emato-nervosa <sup>152</sup>.

Come già visto nei Materiali e Metodi, le “nuove” diagnosi che la RM 3D-FLAIR ci permette di formulare sono: 1. l'emorragia intracocleare; 2. la flogosi acuta; i due quadri si possono associare o meno alla presenza di alterazione delle membrane emato-cocleare e/o emato-nervosa.

La diagnosi di emorragia labirintica (o intracocleare) si basa sull'iperintensità di segnale in T1 legata alla presenza di materiale metaemoglobinico all'interno del giro basale, del secondo giro e del giro apicale della coclea, che non si modifica dopo somministrazione di mezzo di contrasto e che si associa a un segnale ipointenso nella sequenza 3D FIESTA. I semplici reperti radiologici sopramenzionati non possono discriminare fra emorragia cocleare e componente emorragica associata alle labirintiti autoimmuni, come può accadere nella sindrome di Cogan. Perciò la diagnosi differenziale si basa su altri elementi di pertinenza clinica (fattori di rischio per emorragia, markers bioumorali positivi per malattie autoimmuni).

La diagnosi di flogosi acuta viene posta sulla base di iperintensità di segnale visibile esclusivamente nelle sequenze FLAIR. Come già più volte detto, l'elevata sensibilità alle modificazioni di composizione dei liquidi labirintici, ed in particolare, al contenuto proteico <sup>137</sup>, è tipica della sequenza FLAIR. Anche nel caso dell'emorragia cocleare è possibile osservare un incremento della concentrazione proteica dei liquidi dell'orecchio interno dovuta alla presenza della metaemoglobina, ed in tal caso avremo un'iperintensità in 3D-FLAIR, ma la correlazione con l'eventuale presenza di un ipersegnale in T1 condurrà alla corretta diagnosi. Un'ulteriore conferma può provenire anche dalle sequenze FIESTA, caratterizzate da un iposegnale in presenza di emorragia, che potranno orientare verso l'emorragia intracocleare oppure verso la flogosi del complesso cocleo-vestibolare.

La rottura, o meglio, l'alterazione della membrana emato-cocleare e/o emato-nervosa viene ipotizzata sulla base della presenza di *enhancement* post-contrastografico, sia

nelle sequenze T1-pesate che in quelle 3D-FLAIR. Visto che in condizioni normali l'orecchio interno non mostra alcun *enhancement* dopo somministrazione di gadolinio, se non un tenue ipersegnale visibile dopo circa 3 ore in 3D-FLAIR, la presenza di *enhancement* post-contrastografico è indice della profonda alterazione di quella barriera esistente tra orecchio interno e flusso ematico che rappresenta il presupposto fondamentale per il funzionamento dell'orecchio interno stesso. La rottura delle membrane non è di per sé indicativa di una diagnosi, ma è espressione dell'entità del danno subito dalle strutture uditive <sup>152</sup>.

Nell'ambito del nostro gruppo, siamo stati in grado di identificare sia la presenza di flogosi che di emorragia intracocleare, e ne abbiamo valutato la rilevanza statistica in termini di recupero uditivo: come visto nei Risultati, non vi è alcuna significatività statistica relativa al gruppo in esame, ma siamo sicuri che un campione più ampio potrebbe evidenziare meglio qualche nesso. In letteratura non esistono tentativi di correlare la diagnosi RM 3D-FLAIR all'*outcome* uditivo. Nel nostro gruppo, anche la rottura delle membrane è stata presa in esame come elemento statistico a sé stante per la prognosi uditiva, ma anche in questo caso non è stato possibile raggiungere alcuna significatività statistica. Non possiamo quindi concordare con Sugiura <sup>76</sup>, che identifica la rottura della membrana emato-cocleare come un elemento prognostico sfavorevole: dobbiamo però far notare che le deduzioni prognostiche di Sugiura <sup>76</sup> non sono statisticamente rilevanti perché si basano su 8 pazienti, di cui solo 1 con rottura delle membrane.

Nel nostro gruppo non abbiamo casi di idrope cocleare, per cui non abbiamo esperienza diretta nei confronti della iperintensità di segnale visibile nella sequenza T2-pesata, segnalata da Ramos <sup>134</sup> e da Kano <sup>142</sup> in questo tipo di patologia. Consideriamo interessante il fatto che i pazienti con idrope cocleare e/o cocleo-vestibolare (sindrome di Ménière) potrebbero beneficiare delle informazioni provenienti dalla RM 3D-FLAIR circa l'eziologia, la diagnosi e la prognosi della loro affezione.

La correlazione tra la localizzazione dell'ipersegnale visualizzato in 3D-FLAIR e la clinica riferita dal paziente è il presupposto fondamentale per confermare l'appropriatezza delle nostre conclusioni diagnostiche: non bisogna dimenticarsi che l'importanza delle informazioni radiologiche in nostro possesso è validata

esclusivamente da una sua correlazione clinica. L'analisi statistica sul nostro campione ha confermato che al reperto "vertigine" corrisponde in modo significativo un ipersegnale a carico del vestibolo ( $p=0.038$ ) e/ dei canali semicircolari ( $p=0.014$ ). Simili considerazioni possono essere tratte dalle esperienze di Sugiura <sup>76</sup> e Ryu <sup>96</sup>, ma non nel più ampio gruppo di pazienti dello studio di Lee <sup>100</sup>.

Ryu <sup>96</sup> riscontra che, nei pazienti del suo studio, una localizzazione dell'ipersegnale a più sottosedi (coclea + vestibolo) corrisponde ad una prognosi uditiva peggiore rispetto a chi presenta una sola sottosedo interessata (solo coclea). La nostra esperienza differisce dalla sua e nessuna correlazione statistica può essere fatta tra l'interessamento multisede e la prognosi uditiva ( $p=0.157$ ).

La nostra ricerca e la letteratura attualmente disponibile forniscono numerosi elementi a favore dell'utilizzo della RM 3D-FLAIR come nuovo elemento diagnostico e prognostico nella SSNHL, il cui promettente ruolo nella gestione di questi pazienti può ampiamente giustificare il rapporto costo/beneficio che un protocollo così lungo e articolato attualmente ha.

Tra le prospettive future di questa ricerca, vi è la possibilità di utilizzare la RM 3D-FLAIR per la scelta terapeutica più adatta al paziente, riducendo così il bias della scelta del protocollo terapeutico. Come suggerisce Salomone <sup>75</sup>, se la RM 3D-FLAIR è in grado di darci informazioni sufficientemente "*reliable*" sulla natura dell'affezione in atto (emorragia/flogosi), si potrà pensare che nei casi di emorragia intra-labirintica, ad esempio, le terapie di scelta potranno essere soprattutto emoreologiche (terapia antiipertensiva, anticoagulanti, steroidi, plasma expanders, misure dietetiche) e viceversa.

A conclusione della nostra esperienza, è necessario ricordare che l'utilità diagnostica della RM nella SSNHL è indipendente dall'andamento clinico della SSNHL stessa: lesioni demielinizzanti possono avere una temporanea risposta positiva al trattamento corticosteroidico <sup>137</sup>, così come l'aumento acuto della massa di un neurinoma dell'acustico, per esempio da emorragia, può indurre l'insorgere della sintomatologia e regredire altrettanto bruscamente dopo l'inizio della terapia corticosteroidica per l'azione antiflogistica. Nell'ambito del nostro studio, abbiamo indicato come criterio di esclusione la presenza di patologie retrococleari e/o centrali responsabili di SSNHL e pertanto non abbiamo casistica in merito, ma dobbiamo

ricordare l'importanza della RM 3D-FLAIR nell'individuazione di cause "trattabili" di ipoacusia improvvisa come primo ruolo diagnostico.

Per quanto riguarda l'iniziale esperienza sulla ricerca di autoanticorpi contro la coclina nell'ambito dell'ipoacusia progressiva nell'unico orecchio udente, i risultati mostrati rappresentano esclusivamente la testimonianza di una ricerca multidimensionale nell'ambito del paziente con SSNHL.



## CONCLUSIONI

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

Alcuni punti meritano un ulteriore lavoro di focalizzazione:

- La RM, ed in particolare la sequenza 3D-FLAIR, conferma il ruolo essenziale nella diagnostica delle SSNHL, ed incrementa la nostra accuratezza clinica; la sequenza 3D-FLAIR assume il significato di elemento prognostico a sé stante, aiutandoci a comprendere meglio gli elementi differenziali che portano a guarigione in un paziente e alla persistenza della ipoacusia in un altro.
- Le informazioni del 3D-FLAIR possono avere delle ripercussioni sulla scelta della terapia più adeguata, che a tutt'oggi è ancora affidata ad elementi di randomizzazione non sufficientemente rigorosi.
- il meccanismo che lega la patologia autoimmune alla perdita uditiva, e quindi al danno vestibolo-cocleare, ancora non risulta totalmente chiarito e l'elemento diagnostico attualmente più rilevante resta la risposta positiva iniziale alla terapia immunosoppressiva. Gli sviluppi della nostra ricerca sugli autoanticorpi contro la coclina potrà dare una luce differente alle conoscenze finora in nostro possesso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. Dec 1980;106(12):772-776.
2. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. Jun 1996;29(3):393-405.
3. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. Sep 1999;20(5):587-592; discussion 593-585.
4. Van Dishoeck HA, Bierman TA. Sudden perceptive deafness and viral infection; report of the first one hundred patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Dec 1957;66(4):963-980.
5. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Dec 1983;91(6):653-658.
6. Mentel R, Kaftan H, Wegner U, Reissmann A, Gurtler L. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss? *J Med Virol*. Apr 2004;72(4):625-629.
7. Gross M, Wolf DG, Elidan J, Eliashar R. Enterovirus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus infection screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2007;12(3):179-182.
8. Gagnebin J, Maire R. Infection screening in sudden and progressive idiopathic sensorineural hearing loss: a retrospective study of 182 cases. *Otol Neurotol*. Mar 2002;23(2):160-162.
9. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, et al. Sudden sensorineural hearing loss: our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol*. Dec 2005;34(6):395-401.
10. Jaffe BF. Clinical studies in sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol*. 1973;20:221-228.
11. Byl FM, Adour KK. Auditory symptoms associated with herpes zoster or idiopathic facial paralysis. *Laryngoscope*. Mar 1977;87(3):372-379.
12. Tanaka K, Fukuda S, Suenaga T, Terayama Y. Experimental mumps virus-induced labyrinthitis. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;456:98-105.
13. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan-Feb 1981;89(1):137-141.

14. Stokroos RJ, Albers FW. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. A review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1996;50(1):69-76.
15. Miyake H, Yanagita N. Therapy of sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:27-30.
16. Pitkaranta A VJ, Julkunen I. Sudden deafness and viral infections. *Otorhinolaryngol Nova.* 1999;9:190-197.
17. Nomura Y, Harada T, Hara M. Viral infection and the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1988;50(4):201-211.
18. Nomura Y, Harada T, Sakata H, Sugiura A. Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:9-11.
19. Okamoto M, Shitara T, Nakayama M, et al. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:45-48.
20. Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:49-51.
21. Yanagita N, Murahashi K. A comparative study of mumps deafness and idiopathic profound sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(3):197-199.
22. Yang CH, Ko MT, Peng JP, Hwang CF. Zinc in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* Mar 2011;121(3):617-621.
23. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(1):52-60; discussion 60-52.
24. Sando I, Loehr A, Harada T, Sobel JH. Sudden deafness: histopathologic correlation in temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* May-Jun 1977;86(3 Pt 1):269-279.
25. Fukuda S, Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Inuyama Y, Nagashima K. The significance of herpes viral latency in the spiral ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:108-110.
26. Einer H, Tengborn L, Axelsson A, Edstrom S. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* May 1994;120(5):536-540.
27. Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, et al. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurootol.* 2009;14(3):139-145.
28. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope.* Mar 2007;117(3):547-551.
29. Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, Pignataro L. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Mar 2009;118(3):205-210.

30. Gussen R. Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Jan-Feb 1976;85(1 Pt 1):94-100.
31. Cadoni G, Scipione S, Rocca B, et al. Lack of association between inherited thrombophilic risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Italian patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Mar 2006;115(3):195-200.
32. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta Otolaryngol*. Nov 2007;127(11):1168-1175.
33. Chaimoff M, Nageris BI, Sulkes J, Spitzer T, Kalmanowitz M. Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol*. May-Jun 1999;20(3):157-160.
34. Nadol GB WW, ed *Treatment of sudden hearing loss is illogical*. Philadelphia: Snow J.B. Ed. Comp.; 1980. Controversy Otolaryngology.
35. Ushisako Y, Morimitsu T. Studies on amidotrizoate therapy in sudden deafness (1978-1987). *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;456:37-42.
36. Ciuffetti G, Scardazza A, Serafini G, Lombardini R, Mannarino E, Simoncelli C. Whole-blood filterability in sudden deafness. *Laryngoscope*. Jan 1991;101(1 Pt 1):65-67.
37. Hall SJ, McGuigan JA, Rocks MJ. Red blood cell deformability in sudden sensorineural deafness: another aetiology? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. Feb 1991;16(1):3-7.
38. Li H SP. Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. *Noise Health*. 2009;11:26-32.
39. Veldman JE. Cochlear and retrocochlear immune-mediated inner ear disorders. Pathogenetic mechanisms and diagnostic tools. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Sep-Oct 1986;95(5 Pt 1):535-540.
40. McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: results of therapy. *Adv Otorhinolaryngol*. 1991;46:78-81.
41. ten Cate WJ, Bachor E. Autoimmune-mediated sympathetic hearing loss: a case report. *Otol Neurotol*. Mar 2005;26(2):161-165.
42. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Sep-Oct 1979;88(5 Pt 1):585-589.
43. McCabe BF, McCormick KJ. Tests for autoimmune disease in otology. *Am J Otol*. Oct 1984;5(6):447-449.
44. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope*. Nov 1999;109(11):1749-1754.

45. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Jr., Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA*. Aug 24-31 1994;272(8):611-616.
46. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Mar 1995;104(3):181-188.
47. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. May 1990;100(5):516-524.
48. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol*. Jan 2001;121(1):28-34.
49. Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. COCH5B2 is a target antigen of anti-inner ear antibodies in autoimmune inner ear diseases. *Otol Neurotol*. Sep 2001;22(5):614-618.
50. Kosaka K, Yamanobe S, Tomiyama S, Yagi T. Inner ear autoantibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1995;519:176-177.
51. Cao MY, Deggouj N, Gersdorff M, Tomasi JP. Guinea pig inner ear antigens: extraction and application to the study of human autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope*. Feb 1996;106(2 Pt 1):207-212.
52. Cao MY, Dupriez VJ, Rider MH, et al. Myelin protein Po as a potential autoantigen in autoimmune inner ear disease. *FASEB J*. Dec 1996;10(14):1635-1640.
53. Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, et al. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody-induced hearing loss. *J Neurosci*. Feb 18 2004;24(7):1772-1779.
54. Zugel U, Kaufmann SH. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. Jan 1999;12(1):19-39.
55. Garcia Berrocal JR, Ramirez-Camacho R, Arellano B, Vargas JA. Validity of the Western blot immunoassay for heat shock protein-70 in associated and isolated immunorelated inner ear disease. *Laryngoscope*. Feb 2002;112(2):304-309.
56. Yeom K, Gray J, Nair TS, et al. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope*. Oct 2003;113(10):1770-1776.
57. Nuti D, Biagini C, Salerni L, Gaudini E, Passali GC. Use of mammalian inner ear antigens for the diagnosis of autoimmune sudden loss of vestibular function. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002(548):34-37.

58. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest.* Apr 2004;113(8):1210-1217.
59. Tebo AE, Szankasi P, Hillman TA, Litwin CM, Hill HR. Antibody reactivity to heat shock protein 70 and inner ear-specific proteins in patients with idiopathic sensorineural hearing loss. *Clin Exp Immunol.* Dec 2006;146(3):427-432.
60. Legan PK, Rau A, Keen JN, Richardson GP. The mouse tectorins. Modular matrix proteins of the inner ear homologous to components of the sperm-egg adhesion system. *J Biol Chem.* Mar 28 1997;272(13):8791-8801.
61. Heller S, Sheane CA, Javed Z, Hudspeth AJ. Molecular markers for cell types of the inner ear and candidate genes for hearing disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 15 1998;95(19):11400-11405.
62. Kommareddi PK, Nair TS, Raphael Y, et al. Cochlin isoforms and their interaction with CTL2 (SLC44A2) in the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol.* Dec 2007;8(4):435-446.
63. Manolis EN, Yandavi N, Nadol JB, Jr., et al. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sensorineural hearing loss maps to chromosome 14q12-13. *Hum Mol Genet.* Jul 1996;5(7):1047-1050.
64. Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al. Cochlin-tomoprotein: a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol.* 2009;14(5):338-344.
65. Li L, Ikezono T, Watanabe A, Shindo S, Pawankar R, Yagi T. Expression of full-length Cochlin p63s is inner ear specific. *Auris Nasus Larynx.* Sep 2005;32(3):219-223.
66. Li L, Ikezono T, Sekine K, et al. Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament. *Acta Otolaryngol.* Aug 2010;130(8):868-880.
67. Grabski R, Szul T, Sasaki T, et al. Mutations in COCH that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Hum Genet.* Oct 2003;113(5):406-416.
68. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol.* Sep 15 2006;177(6):4203-4210.
69. Juhn SK, Rybak LP. Labyrinthine barriers and cochlear homeostasis. *Acta Otolaryngol.* May-Jun 1981;91(5-6):529-534.
70. Juhn SK, Hunter BA, Odland RM. Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. *Int Tinnitus J.* 2001;7(2):72-83.

71. Hukee MJ, Duvall AJ, 3rd. Cochlear vessel permeability to horseradish peroxidase in the normal and acoustically traumatized chinchilla: a reevaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* May-Jun 1985;94(3):297-303.
72. Kastenbauer S, Klein M, Koedel U, Pfister HW. Reactive nitrogen species contribute to blood-labyrinth barrier disruption in suppurative labyrinthitis complicating experimental pneumococcal meningitis in the rat. *Brain Res.* Jun 22 2001;904(2):208-217.
73. Klein M, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S. Morphological correlates of acute and permanent hearing loss during experimental pneumococcal meningitis. *Brain Pathol.* Apr 2003;13(2):123-132.
74. Sone M, Mizuno T, Naganawa S, Nakashima T. Imaging analysis in cases with inflammation-induced sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* Mar 2009;129(3):239-243.
75. Salomone R, Abu TA, Chaves AG, Bocalini MC, Vicente Ade O, Riskalla PE. Sudden hearing loss caused by labyrinthine hemorrhage. *Braz J Otorhinolaryngol.* Sep-Oct 2008;74(5):776-779.
76. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* Aug 2006;116(8):1451-1454.
77. Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:85-88.
78. Whitehead RE, MacDonald CB, Melhem ER, McMahon L. Spontaneous labyrinthine hemorrhage in sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* Sep 1998;19(8):1437-1440.
79. Sando I, Egami T. Inner ear hemorrhage and endolymphatic hydrops in a leukemic patient with sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Jul-Aug 1977;86(4 Pt 1):518-524.
80. Weissman JL, Curtin HD, Hirsch BE, Hirsch WL, Jr. High signal from the otic labyrinth on unenhanced magnetic resonance imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jul-Aug 1992;13(4):1183-1187.
81. Kothari M, Knopp E, Jonas S, Levine D. Presumed vestibular hemorrhage secondary to warfarin. *Neuroradiology.* May 1995;37(4):324-325.
82. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Sato E, Kojima S, Nakashima T. Inner ear hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope.* May 2006;116(5):826-828.

83. Vellin JF, Bozorg Grayeli A, Cyna-Gorse F, Refass A, Bouccara D, Sterkers O. [Labyrinthine hemorrhage caused by anticoagulant therapy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* Sep 2005;122(4):194-197.
84. Callonnec F, Marie JP, Gerardin E, Marsot-Dupuch K, Andrieu Guitrancourt J, Thiebot J. Haemorrhage in the labyrinth caused by anticoagulant therapy: case report. *Neuroradiology.* Jun 1999;41(6):450-452.
85. Van Caneghem D. [Sudden deafness]. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1958;12(1):5-17.
86. Nakashima T, Itoh A, Misawa H, Ohno Y. Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in Japan. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Nov 2000;123(5):593-597.
87. Byl FM, Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope.* May 1984;94(5 Pt 1):647-661.
88. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Jul-Aug 1977;86(4 Pt 1):463-480.
89. Buszman E, Wrzesniok D, Trzcionka J. Interaction of neomycin, tobramycin and amikacin with melanin in vitro in relation to aminoglycosides-induced ototoxicity. *Pharmazie.* Mar 2007;62(3):210-215.
90. Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, Romito A, Manna R, Ottaviani F. Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis. *J Laryngol Otol.* Oct 1998;112(10):962-963.
91. Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y. Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol.* Oct 2008;29(7):905-909.
92. Nakamura M, Whitlock G, Aoki N, et al. Japanese and Western diet and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls. *Int J Epidemiol.* Jun 2001;30(3):608-615.
93. Dayal VS, Ellman M, Sweiss N. Autoimmune inner ear disease: clinical and laboratory findings and treatment outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Aug 2008;37(4):591-596.
94. Park HM, Jung SW, Rhee CK. Vestibular diagnosis as prognostic indicator in sudden hearing loss with vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2001;545:80-83.
95. Nakashima T, Yanagita N. Outcome of sudden deafness with and without vertigo. *Laryngoscope.* Oct 1993;103(10):1145-1149.
96. Ryu IS, Yoon TH, Ahn JH, et al. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in sudden sensorineural hearing loss:



- correlations with audiologic and vestibular testing. *Otol Neurotol*. Oct 2011;32(8):1205-1209.
97. Wilkins SA, Jr., Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Nov 1987;97(5):474-480.
  98. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. Jul 1996;17(4):529-536.
  99. Siegel. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1976;8:467-473.
  100. Lee HY, Jung SY, Park MS, Yeo SG, Lee SY, Lee SK. Feasibility of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging as a prognostic factor in patients with sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Nov 15 2011.
  101. Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T, Ichinose N. Contrast-enhanced MR imaging of the endolymphatic sac in patients with sudden hearing loss. *Eur Radiol*. May 2002;12(5):1121-1126.
  102. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan 2003;128(1):92-98.
  103. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol*. Sep 2003;24(5):728-733.
  104. Chandrasekhar. Updates on methods to treat sudden hearing loss. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;14:288-292.
  105. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jul 1996;115(1):38-41.
  106. Billett TE, Thorne PR, Gavin JB. The nature and progression of injury in the organ of Corti during ischemia. *Hear Res*. Sep 1989;41(2-3):189-197.
  107. Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol Neurotol*. Nov 2004;25(6):916-923.
  108. Curtis LM, ten Cate WJ, Rarey KE. Dynamics of Na,K-ATPase sites in lateral cochlear wall tissues of the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250(5):265-270.
  109. Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Nov 2002;111(11):989-997.
  110. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Mar 2001;127(3):253-258.

111. Bracken MB. Methylprednisolone in the management of acute spinal cord injuries. *Med J Aust.* Sep 17 1990;153(6):368.
112. Fisch U. Management of sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Feb 1983;91(1):3-8.
113. Russolo M, Bianchi M. Prognosis and therapy of early acute idiopathic auditory failure. *Audiology.* 1988;27(4):215-226.
114. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol.* Mar 1993;14(2):183-185.
115. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Nov 2001;258(9):477-480.
116. Fisch U, Nagahara K, Pollak A. Sudden hearing loss: circulatory. *Am J Otol.* Oct 1984;5(6):488-491.
117. Mora R, Dellepiane M, Mora F, Jankowska B. Sodium enoxaparin and venovenous hemofiltration in treating sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Int Tinnitus J.* 2006;12(1):83-86.
118. Yue WL, Li P, Qi PY, Li HJ, Zhou H. Role of low-molecular-weight heparins in the treatment of sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol.* Sep-Oct 2003;24(5):328-333.
119. Kallinen J, Laurikainen E, Laippala P, Grenman R. Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Jan 1997;106(1):22-26.
120. Tucci DL, Farmer JC, Jr., Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol.* May 2002;23(3):301-308.
121. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Nov 2003;112(11):993-1000.
122. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope.* Jul 1999;109(7 Pt 2):1-17.
123. Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol.* Mar 1998;19(2):230-235.
124. Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Apr 2008;37(2):263-268.

125. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, et al. Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol.* Oct 2011;125(10):1004-1008.
126. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope.* Jan 2007;117(1):3-15.
127. Silverstein H. Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J.* Aug 1999;78(8):595-598, 600.
128. Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Sep 2001;125(3):142-146.
129. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* Jul 2001;22(4):475-479.
130. Lefebvre PP, Staecker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* Oct 2002;122(7):698-702.
131. Dallan I, De Vito A, Fattori B, et al. Intratympanic methylprednisolone in refractory sudden hearing loss: a 27-patient case series with univariate and multivariate analysis. *Otol Neurotol.* Jan 2010;31(1):25-30.
132. Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol.* May 2004;25(3):245-249.
133. Schick B, Brors D, Koch O, Schafers M, Kahle G. Magnetic resonance imaging in patients with sudden hearing loss, tinnitus and vertigo. *Otol Neurotol.* Nov 2001;22(6):808-812.
134. Ramos HV, Barros FA, Yamashita H, Penido Nde O, Souza AC, Yamaoka WY. Magnetic resonance imaging in sudden deafness. *Braz J Otorhinolaryngol.* Jul-Aug 2005;71(4):422-426.
135. Naganawa S, Koshikawa T, Nakamura T, et al. Comparison of flow artifacts between 2D-FLAIR and 3D-FLAIR sequences at 3 T. *Eur Radiol.* Oct 2004;14(10):1901-1908.
136. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage.* Nov 18 2011.
137. Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, et al. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol.* Oct 2006;35(5):310-316.
138. Karadeli E, Ulu E. Inner ear lipoma. *Diagn Interv Radiol.* Mar 2010;16(1):24-26.
139. Shinohara S, Yamamoto E, Saiwai S, et al. Clinical features of sudden hearing loss associated with a high signal in the labyrinth on unenhanced T1-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Nov 2000;257(9):480-484.

140. Rosado WM, Jr., Palacios E. Sudden onset of sensorineural hearing loss secondary to intralabyrinthine hemorrhage: MRI findings. *Ear Nose Throat J.* Mar 2008;87(3):130-131.
141. Okamura T, Kurokawa Y, Ikeda N, et al. Microvascular decompression for cochlear symptoms. *J Neurosurg.* Sep 2000;93(3):421-426.
142. Kano K, Tono T, Ushisako Y, Morimitsu T, Suzuki Y, Kodama T. Magnetic resonance imaging in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:32-36.
143. Tagaya M, Teranishi M, Naganawa S, et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* Jun 2010;130(6):665-669.
144. Mark AS, Fitzgerald D. Segmental enhancement of the cochlea on contrast-enhanced MR: correlation with the frequency of hearing loss and possible sign of perilymphatic fistula and autoimmune labyrinthitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jul-Aug 1993;14(4):991-996.
145. Ishida IM, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Cochlear modiolus and lateral semicircular canal in sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* Nov 2007;127(11):1157-1161.
146. Jackler RK, Luxford WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope.* Mar 1987;97(3 Pt 2 Suppl 40):2-14.
147. Bibas A, Hornigold R, Liang J, Michaels L, Anagnostopoulou S, Wright A. The development of the spiral ganglion in the human foetus. *Folia Morphol (Warsz).* May 2006;65(2):140-144.
148. Yoshida T, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* Aug 2008;118(8):1433-1437.
149. Tanigawa T, Tanaka H, Sato T, et al. 3D-FLAIR MRI findings in patients with low-tone sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* Dec 2010;130(12):1324-1328.
150. Abe T, Kon Y, Murai K, Tsuiki T. [Clinical pictures of low tone sudden deafness]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* May 1988;91(5):667-676.
151. Inoue Y, Kanzaki J, Ogawa K. Vestibular schwannoma presenting as sudden deafness. *J Laryngol Otol.* Aug 2000;114(8):589-592.
152. Canapicchi R, De Marchi D, Lombardo F, Fortunato S, De Cori S, Montanaro D, Berrettini S. Sudden sensorineural hearing loss: MR Imaging. *Neuroradiol J in press.*