

Volume III – Numero 2 – Dicembre 2009

Argomenti di ACTA Otorhinolaryngologica Italica

Official Journal of the Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery
Organo Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale

Editorial Board

Editor-in-Chief: F. Chiesa

President of S.I.O.: A. Rinaldi Ceroni

Former Presidents of S.I.O.:

G. Borasi, E. Pirodda (†),

I. De Vincentiis, D. Felisati, L. Coppo,

G. Zaoli, P. Miani, G. Motta,

L. Marcucci, A. Ottaviani, G. Perfumo,

P. Puxeddu, I. Serafini, M. Maurizi,

G. Sperati, D. Passali, E. de Campora,

A. Sartoris, P. Laudadio, E. Mora,

M. De Benedetto, S. Conticello, D. Casolino

Former Editors-in-Chief:

C. Calearo (†), E. de Campora,

A. Staffieri, M. Piemonte

Editorial Staff

Editor-in-Chief: F. Chiesa

Deputy Editor: C. Vicini

Associate Editors:

C. Viti, F. Scasso

Editorial Coordinators:

M.G. Rugu, L. Calabrese

Editorial Assistant:

M. Shields

Argomenti – Editorial Coordinators:

G. Bertino, C. Viti

Italian Scientific Board

L. Bellussi, G. Danesi, C. Grandi,

A. Martini, L. Pignataro, F. Raso,

R. Speciale, I. Tasca

International Scientific Board

J. Betka, P. Clement, A. De La Cruz,

M. Halmagyi, L.P. Kowalski,

M. Pais Clemente, J. Shah,

H. Stammberger

Treasurer

C. Miani

Editorial Office

Editor-in-Chief: F. Chiesa

Divisione di Chirurgia Cervico-Facciale

Istituto Europeo di Oncologia

Via Ripamonti, 435

20141 Milano, Italy

Tel. +39 02 57489490

Fax +39 02 57489491

actaitalica@ieo.it

Editorial Coordinator

M.G. Rugu

maryolyna@libero.it

© Copyright 2009 by

Società Italiana di Otorinolaringologia e

Chirurgia Cervico-Facciale

Via Luigi Pigorini, 6/3

00162 Roma, Italy

Publisher

Pacini Editore SpA

Via Gherardesca, 1

56121 Ospedaletto (Pisa), Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 313000

Info@pacinieditore.it

www.pacinimedicina.it

Cited in Index Medicus/MEDLINE,

Science Citation Index Expanded, Scopus

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.actaitalica.it



Informazioni per gli Autori comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Acta Otorhinolaringologica Italica continua gli *Annali di Laringologia Otolologia e Faringologia* fondati nel 1901 da Giulio Masini e già Organo Ufficiale di stampa degli Otolologi Italiani (A.O.O.I.) e dal 1976 della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale (S.I.O. Ch. C.-F.).

La rivista pubblica in inglese lavori originali di interesse otorinolaringologico, gli atti ufficiali della Società, editoriali, note di attualità, recensioni, rubriche redazionali, notizie sindacali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato dei pazienti o genitori nel caso di casi pediatrici per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali.

I lavori che provengono da Istituti scientifici, di ricerca o da Divisioni ospedaliere devono recare la firma autografa del Direttore dell'Istituto o Reparto di provenienza. Gli articoli pubblicati impegnano unicamente la responsabilità degli Autori. La proprietà letteraria degli articoli è riservata alla Rivista.

I lavori vengono pubblicati in lingua inglese con abstract in italiano ed in inglese.

I lavori vengono pubblicati gratuitamente. Gli Autori hanno diritto a 30 estratti gratuiti del lavoro.

Conflitto di interessi. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali per gli Autori

Testo. I lavori devono essere inviati in lingua inglese. Il manoscritto sarà sottoposto a revisione della lingua inglese a cura e a carico della Redazione della Rivista. La Redazione si riserva il diritto di non accettare eventuali lavori formulati in lingua inglese non corretta. Eventuali lavori pervenuti in lingua italiana, qualora di riconosciuto valore scientifico e di particolare interesse per la Rivista, potranno essere comunque pubblicati, previa traduzione in inglese a totale carico degli Autori.

Il lavoro deve pervenire alla Redazione in quattro copie (gli Autori sono comunque pregati di conservare copia del materiale inviato), dattiloscritte, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con interlinea doppia, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro (in italiano ed inglese);
- 2) riassunto (in italiano ed inglese);
- 3) parole chiave (in italiano ed inglese; massimo 5);
- 4) titolo e didascalie di eventuali tabelle e delle figure.

I lavori non devono superare le 10 pagine di stampa della rivista, compresi bibliografia, figure e tabelle (750 parole a pagina di stampa; per ogni figura o tabella di 1/4 di pagina considerare circa 250 parole in meno; per ogni figura o tabella di mezza pagina considerare circa 500 parole in meno). Può essere oggetto di pubblicazione la descrizione di una o più osservazioni cliniche di una medesima patologia di rilevante interesse diagnostico e terapeutico. La stesura di tali "note cliniche" non deve superare le 4 pagine di stampa, compresi clichés e tabelle. Lo schema da seguire per la stesura deve prevedere: descrizione dell'caso/i clinico/i osservati con le notizie anamnestiche principali, l'esame obiettivo, gli esami strumentali e di laboratorio più significativi e le considerazioni conclusive con i necessari riferimenti bibliografici.

I lavori di maggiore estensione potranno essere pubblicati come supplementi e l'intero costo di stampa sarà a carico degli Autori.

Una *pagina fuori testo* deve indicare il nome e l'indirizzo (incluso numero di telefono, fax ed indirizzo e-mail) dell'Autore cui vanno indirizzate la corrispondenza relativa al lavoro e le bozze di stampa. In assenza di tale indicazione le bozze verranno inviate al 1° Autore.

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome dell'i file/s dell'i documento/i.

Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 4 gg. dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro.

Nella *prima pagina* devono comparire:

- 1) Titolo del lavoro in inglese ed in italiano; i titoli devono essere concisi, chiari e informativi. Eventuali sottotitoli devono essere necessari a compendiare il concetto predominante del lavoro.
- 2) Nomi e cognomi degli Autori (il nome precede ed è ridotto all'iniziale seguita dal punto); se gli Autori appartengono a più Istituti, il 1° Autore e gli eventuali co-Autori dello stesso Istituto saranno indicati con un asterisco, gli Autori di un altro Istituto con due asterischi, e così via.
- 3) Nome e la sede dell'Istituto o degli Istituti in cui il lavoro è stato effettuato; titolo, nome (per intero), cognome e indirizzo dell'Autore (comprensivi di recapito telefonico, fax e indirizzo e-mail) cui vanno indirizzate le richieste di estratti (Corrispondenza: ...).
- 4) Parole chiave (Key words) in inglese ed in italiano.

La *seconda pagina* deve contenere il Riassunto in inglese ed in italiano che deve consistere in una esauriente sintesi esplicitiva di 300/400 parole. Esso deve includere l'impostazione del problema, i metodi di studio, i risultati ed il significato della ricerca.

Tabelle. (4 copie), devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, ...

Figure. (4 copie), vanno riprodotte in foto. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto).

Bibliografia. Va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi tra parentesi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate.

Dovrà riportare:

cognome ed iniziale del nome degli Autori (devono essere riportati i primi sei, eventualmente seguiti da et al.), titolo dell'articolo in lingua originale, titolo della rivista secondo l'abbreviazione dell'*Index Medicus*, anno di pubblicazione, volume, prima ed ultima pagina.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e Riviste

Chiesa A, Maroldi R, Perugini S, Salvolini U. *Il ruolo della tomografia assiale computerizzata nella patologia rinosinusale*. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1981;1:173-94.

Libri

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1982.

Capitoli di Libri o Atti di Congressi

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and reconstructive surgery of the face and neck*. New York, NY: Grune and Stratton; 1972. p. 84.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, devono essere citati prima della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in *Science* 1954;120:1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto, seguita dalla casa farmaceutica, città e nazione).

Gli scritti (ed il relativo dischetto) di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati, unitamente alla lettera di cessione del copyright nel caso il lavoro venga pubblicato, a:

Direzione della Rivista Acta Otorhinolaryngologica Italica
S.O.C. ORL Azienda Ospedaliera "Santa Maria della Misericordia"
P.le Santa Maria della Misericordia, 15 - 33100 Udine

Ogni pubblicazione scientifica porterà la data di ricevimento e quella di accettazione da parte del Comitato Scientifico. I dattiloscritti e le illustrazioni dei lavori non si restituiscono e dopo un anno vengono distrutti.

Le tabelle, le fotolite e gli estratti (al di sopra dei 30 gratuiti) sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

Acta Otorhinolaryngologica Italica
Pacini Editore SpA
via Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa)

Abbonamenti

La Rivista *Acta Otorhinolaryngologica Italica* è bimestrale e viene inviata gratuitamente a tutti i Soci in regola con la quota annuale. I prezzi dell'abbonamento per l'anno 2008 per i non Soci sono i seguenti:

Italia: € 81; estero: € 91. Singolo fascicolo: € 21.
Numeri e annate arretrate: € 31 (se disponibili).

Per le inserzioni pubblicitarie e le richieste di abbonamento rivolgersi a:

Acta Otorhinolaryngologica Italica
Pacini Editore SpA
via Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy
Tel. +39 050 313 011 - Fax +39 050 313 0300
E-mail: Info@pacinieditore.it
Internet: www.pacini medicina.it

Per gli arretrati rivolgersi a:

Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale
Via L. Pigorini, 6 - 00162 Roma
Tel. 06 44291164 - Fax 06 44235157

Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

Modalità di invio

- CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2")
- È anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire
- Posta elettronica (concordare con il personale Pacini le modalità)
- FTP (concordare con il personale Pacini le modalità)

Testo

- **Software:** preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF.

Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Page-

maker, Quark X-press, Indesign. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in formato .PDF.

- **Nome dell'i file/s:** il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Illustrazioni

Inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle.

- **Software e formato:** inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC).

- **Nome dell'i file/s:** inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

Indice

Premessa	
D. Passàli.....	pag. VI
Valore diagnostico della FNAC nelle neoformazioni parotidEE	
E. Aina.....	» 7
La gentamicina intratimpanica nel trattamento della malattia di Ménière: nostra esperienza	
G. Arcieri, N. Quaranta, P. Berardi, G. Longo, A. Quaranta.....	» 10
Chirurgia endoscopica trans-pterigo-mascellare alla fossa pterigopalatina e infratemporale. Nozioni anatomiche e nostra esperienza clinica	
C. Bordonaro.....	» 13
La neolinfoangiogenesi nei tumori della testa e collo	
A. Brahimi.....	» 18
Manuale per la cura degli acufeni	
C. Calenti	» 21
Trattamento chirurgico delle lesioni congenite della linea mediana del basicranio	
C. Cambria, F. Simoncello, F. Sberze, G. Delù, P. Castelnuovo.....	» 26
La chirurgia delle protesi semi-impiantabili nell'orecchio medio in sedazione (MAC)	
A. Canale.....	» 28
L'approccio diagnostico e terapeutico delle tumefazioni della ghiandola parotide: nostra esperienza	
S. Cauli.....	» 32
La funzione vocale nei pazienti sottoposti a laringectomia sopracricoidea	
D. Cerrone, G. Falcone, A. Croce	» 35
Iperespressione di poli (adp-ribosio) polimerasi-1 nelle lesioni displasiche laringee: significato prognostico ed implicazioni cliniche	
M. Collaro	» 38
Localizzazione del sito ostruttivo nelle MILD <i>obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome</i>: confronto fra DISE e Apneagraph (PSG con sensori di pressione)	
E. De Nardi, A. Abramo, R. Spinato, M. Russolo	» 41
Recenti acquisizioni nel trattamento delle neoformazioni benigne laringee. Premesse teoriche ed applicazioni pratiche	
U. Cesari, L. Di Capua.....	» 44
Le ernie meningoencefaliche dell'osso temporale	
P. Fois.....	» 47
Dacriocistorinostomia endoscopica LASER diodi assistita: revisione critica della casistica	
M. Frigo, F. Parmigiani, W. Garavello, R.M. Gaini.....	» 50
Studio dei fattori protrombotici nell'ipoacusia improvvisa	
L.M. Gaini, P. Capaccio, L. Pignataro	» 53
Risultati oncologici e funzionali delle laringectomie sopracricoidEE estese: studio retrospettivo su 18 pazienti	
F. Garrubba.....	» 56
Protocollo di valutazione clinico-molecolare della rinosinusite cronica semplice o polipoide: start up e revisione critica	
M. Mantovani.....	» 59

Il colesteatoma epitimpanico: teorie di patogenesi e trattamento endoscopico F. Mattioli.....	»	61
La sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno di grado severo: selezione dei pazienti da sottoporre a uvulopalatofaringoplastica R. Molè	»	64
L'uso dell'Apneagraph nello studio dei pazienti OSAS E. Moriconi, G. Bandiera, P. Moriconi, M. Barbara	»	66
L'utilizzo della stimolazione bimodale in un gruppo di pazienti adulti pre-linguali portatori di impianto cocleare monolaterale S. Passetti, F. Forli, S. Sellari Franceschini, S. Berrettini.....	»	69
Misure di efficacia nel controllo posturale nei soggetti sani mediante riabilitazione vestibolare con stimolo visuopropriocettivo e confronto con neurectomizzati L. Pepe, P. De Carli, M. Patrizi, A. De Massimi, D. Riva.....	»	71
Analisi delle complicanze e dei risultati oncologici dopo chirurgia ricostruttiva per il trattamento delle neoplasie primitive e delle recidive del distretto cervico-facciale M. Proh	»	73
Valutazione sul modello in vitro di carcinoma squamocellulare di testa e collo dell'anticorpo monoclonale C225 come sensibilizzante all'apoptosi D. Rizzo, F. Bussu, V. Giglia, G. Almadori, G. Paludetti	»	76
Screening audiologico neonatale dell'ipoacusia congenita A. Rocca.....	»	79
L'espressione recettoriale estroprogestinica nel papilloma invertito rinosinusale A. Serra, S. Ruta, S. Cocuzza, R. Caltabiano, S. Lanzafame	»	81
Risultati audiologici a lungo termine della stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici G.P. Santoro	»	84
Gli effetti dell'acupressione P6 sulla sintomatologia vertiginosa acuta e sul riflesso vestibolo-oculomotore S.A. Sciarone, F. Ottaviani, M. Alessandrini.....	»	87
Applicazione intraoperatoria di mitomicina C nella chirurgia endoscopica sinusale: nostra esperienza F. Silvagni, M. Fusetti.....	»	90
Correlazioni clinico strumentali degli indici di ostruzione alla manovra di Müller in pazienti con sindrome delle apnee morfeiche ostruttive M. Tanzariello	»	93
L'iniezione transtimpanica di gentamicina nel trattamento dei pazienti menierici. Nostra esperienza preliminare P. Tramaloni, S. Capobianco, F. Meloni.....	»	95

Neo-Specialisti la cui tesi di specialità è stata ritenuta meritevole di pubblicazione e relative Scuole di appartenenza

Neo-Specialista	Scuola di Specialità in Otorinolaringoiatria di:	Direttore
Aina E.	Novara	Pia F.
Arcieri G.	Bari	Quaranta N.
Bordonaro C.	Bologna	Modugno G.C.
Brahimi A.	Firenze	De Campora E. – Croce A.
Calenti C.	Perugia	Frenguelli A.
Cambria C.	Varese	Castelnuovo P.
Canale A.	Torino (Le Molinette)	Giordano C.
Cauli S.	Cagliari (S. Giovanni di Dio)	Proto E.B.
Cerrone D.	Chieti/Pescara	Sanna M.
Collaro M.	Napoli (II Policlinico)	Motta G.
De Nardi E.	Trieste	Russolo M.
Di Capua L.	Napoli (Federico II)	Galli V.
Fois P.	Parma	Bacciu S.
Frigo M.	Milano (Bicocca)	Gaini R.M.
Gaini L.	Milano (Policlinico)	Pignataro L.
Garruba F.	Brescia	Nicolai P.
Mantovani M.	Ferrara	Pastore A.
Mattioli F.	Modena	Genovese E.
Molè R.	Palermo	Speciale R.
Moriconi E.	Roma (S. Andrea)	Barbara M.
Passetti S.	Pisa	Sellari Franceschini S.
Pepe L.	Roma (Umberto I)	Filipo R.
Proh M.	Pavia	Benazzo M.
Rizzo D.	Roma (Gemelli)	Paludetti G.
Rocca A.	Genova	Salami A.
Ruta S.	Catania	Grillo C.
Santoro G.	Siena	Nuti D.
Sciarrone S.A.	Roma (Tor Vergata)	Ottaviani F.
Silvagni F.	L'Aquila	Fusetti M.
Tanzariello M.	Messina	Galletti B.
Tramaloni P.	Sassari	Meloni F.

Si ringraziano i componenti della Commissione Editoriale per il lavoro svolto:

- prof. D. Casolino
- prof. S. Conticello
- prof. R. Fiorella
- prof. M. Fusetti
- prof. D. Passàli

Premessa

Quando l'anno passato, durante un incontro programmato per discutere sull'incentivazione del rapporto con gli Otorinolaringoiatri, con l'amico Maurizio Biraghi decidemmo di intraprendere questa iniziativa, pur convinti della bontà della stessa, non immaginavamo di riscuotere un assenso ed una partecipazione quasi unanime.

Avevamo infatti programmato di invitare tutti i Direttori delle Scuole di Specializzazione in ORL italiane a scegliere ed indicare le tesi che secondo loro fossero da considerare meritevoli di una presentazione e di una discussione collegiale e successivamente della pubblicazione sulla nostra rivista ufficiale.

Come ho detto la risposta di tutti fu entusiasta e al gruppo di lavoro arrivarono numerosi lavori tutti in verità ben organizzati ed attentamente portati a termine meritevoli quindi di essere tenuti in considerazione.

A Roma in una interessante riunione "Master: attualità in ORL" le tesi sono state presentate e discusse da giovani pieni di speranza e dotati di notevole capacità espositiva anche se accompagnata dall'emozione che la presenza di numerosi eminenti Professori imponeva loro.

In dettaglio sono state proposte 67 tesi provenienti da 37 Scuole e gli argomenti trattati interessavano tutti i settori della nostra specialità.

Il successivo criterio di selezione per la stampa ha naturalmente tenuto conto della maggiore valenza scientifica ed applicativa dei temi trattati ma necessariamente anche della volontà di premiare tutte le Scuole che avevano con entusiasmo preso parte al progetto.

Ecco quindi la pubblicazione che ci eravamo proposti di offrire ai lettori; essa rappresenta il riconoscimento della bontà del lavoro eseguito dagli Autori, della serietà della Scuola di appartenenza ma ancor più la dimostrazione della presenza tra i nostri giovani di elementi di notevole valore scientifico e clinico.

Lasciatemi, al termine di questa breve presentazione a me affidata nella veste di Presidente del progetto, il piacere di ringraziare quanti hanno contribuito in modo determinante al successo ottenuto: anzitutto i Colleghi Direttori delle Scuole che hanno reso importante la nostra iniziativa, tutti i giovani partecipanti che hanno contribuito al successo scientifico della stessa e la *VALEAS* che ha ben saputo tradurre in pratica le idee che personalmente avevo maturato negli anni passati durante le numerose frequentazioni internazionali che le posizioni di vice, di Presidente ed ora di past President della IFOS mi hanno imposto e ancora mi impongono.

Sono certo che la manifestazione sarà presto riproposta, forse con delle piccole modifiche, ma con la struttura vincente ormai collaudata e certamente meritevole di continuità.

A tutti auguro una buona lettura.

Desiderio Passàli

Valore diagnostico della FNAC nelle neoformazioni parotidiche

E. Aina

Clinica Otorinolaringoiatrica, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

Introduzione

L'utilizzo della *fine-needle aspiration cytology* (FNAC) nella diagnosi delle neoformazioni parotidiche è tuttora controverso¹⁻³. I sostenitori della FNAC ritengono tale metodica scarsamente invasiva, ben tollerata dal paziente e affidabile nell'identificare lesioni di natura flogistica, linfoproliferativa e metastatica per le quali non appare indicato un trattamento chirurgico^{3,4}. Altri autori sottolineano invece la bassa sensibilità della FNAC con un elevato numero di falsi negativi e la scarsa rilevanza della diagnosi citologica nella successiva programmazione chirurgica^{1,5}. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il grado di concordanza cito-istologica e l'abilità della FNAC nel discriminare le patologie tumorali benigne e maligne parotidiche allo scopo di programmare il successivo iter diagnostico-terapeutico.

Materiali e Metodi

È stato effettuato uno studio retrospettivo su una casistica di 291 pazienti con neoformazioni parotidiche sottoposti dal Gennaio 2000 al Luglio 2008 a FNAC preoperatoria e ad intervento di parotidectomia esofacciale o totale. Il reperto citologico preoperatorio è stato confrontato con il referto dell'esame istologico definitivo. In 14 casi la FNAC non è risultata diagnostica. In 67 casi la FNAC è stata effettuata sotto guida ecografica. Abbiamo calcolato il valore predittivo per singolo istotipo, la concordanza grezza e sec. K di Cohen, la sensibilità, la specificità, la percentuale di falsi negativi e falsi positivi, il valore predittivo positivo e negativo della FNAC (chi quadro – test esatto di Fisher; $p < 0,005$).

Risultati

L'indagine anatomico-patologica condotta sul materiale di 277 pazienti sottoposti a parotidectomia evidenzia la presenza di patologia quanto mai diversificata, evidenziando sia alterazioni flogistiche che lesioni benigne e maligne, varie per istologia (Tab. I).

Il valore predittivo istotipo-specifico della FNAC nella diagnosi di adenoma pleomorfo, cistoadenolinfoma, tumore maligno primitivo, tumore maligno metastatico, linfoma, patologia flogistica-cistica è risultato rispettivamente pari al 94,6, 91,4, 85, 100, 100 e 43,9% (Tab. I). La concordanza grezza complessiva (accordo osservato) risulta dell'85,9%, mentre la concordanza secondo Cohen (K di Cohen) è del 78% (Tab. I).

Considerando il grado di concordanza citoistologica per le lesioni benigne e maligne, all'esame citologico 242 neoformazioni (87,4%) risultavano benigne e 35 (12,6%) maligne, mentre all'esame istologico definitivo sono state identificate 227 neoformazioni parotidiche benigne (81,9%) e 50 maligne (18,1%) (Tab. II). La sensibilità e la specificità della FNAC nell'identificare una lesione parotidea maligna risultano quindi del 64% e del 98,7% rispettivamente; il valore predittivo positivo è del 91% mentre il valore predittivo negativo è del 92% (Tab. II). 18 casi (36%) sono risultati falsi negativi e 3 casi falsi positivi (1,3%). In 3 casi la diagnosi citologica è stata di malignità, ma con errato istotipo rispetto alla diagnosi istologica definitiva.

Discussione e Conclusioni

La FNAC costituisce a tutt'oggi, insieme all'ecografia, un metodo d'indagine comunemente impiegato nella diagno-

Tab. I. Correlazione fra FNAC ed esame istologico.

Istologico	FNAC						Totale
	Adenoma pleomorfo	Cistoadenolinfoma	T. maligno primitivo	MTS	Flogosi Cisti non neoplastiche	Linfomi	
Adenoma pleomorfo	124	0	2	0	7	0	133
Cistoadenolinfoma	1	64	0	0	7	0	72
T. maligno primitivo	6	3	17	0	6	0	32
MTS	0	0	0	12	0	0	12
Flogosi cisti non neoplastiche	0	3	1	0	18	0	22
Linfoma	0	0	0	0	3	3	6
Totale	131	70	20	12	41	3	277
Valore predittivo	94,6%	91,4%	85%	100%	43,9%	100%	

Tab. II. Correlazione cito-istologica nelle patologie benigne e maligne.

Istologico	FNAC		
	Benigno	Maligno	Totale
Benigno	224 VN	3 FP	227
Maligno	18 FN	32 VP	50
Totale	242	35	277

Sensibilità: 64%; specificità: 98,7%; VPP: 91%; VPN: 92%; concordanza grezza: 92,4%; K di Cohen: 0,71 (0,61 -0,8: accordo sostanziale).

stica di primo livello delle masse parotidiche. La specificità della FNAC è elevata, con valori desunti dalla letteratura compresi fra l'84 ed il 100% (98,7% nella nostra casistica). Tuttavia la sensibilità della metodica è limitata e il risultato negativo (falso negativo) può talora indurre a procrastinare l'opzione chirurgica e a sottostimare i segni clinici di potenziale malignità². L'errore falso positivo è raro e per lo più legato ad artefatti o a sopravvalutazioni di anomalie di tipo reattivo. I valori predittivi e di sensibilità della FNAC riportati in letteratura sono estremamente variabili (27-97%), dipendendo verosimilmente da numerosi fattori operatore-dipendenti, quali la modalità di esecuzione del prelievo e soprattutto l'esperienza del patologo³. Nel nostro studio abbiamo ottenuto valori predittivi elevati (valore predittivo positivo, VPP = 91%; valore predittivo negativo, VPN = 92%). L'errore falso negativo è assai più frequente (18 casi nella nostra casistica) e dovuto quasi sempre al prelievo o alla lesione: lesione molto dura, piccola, profonda, con marcati epifenomeni benigni. La maggioranza dei casi falsi negativi dipende da errori di campionamento, dovuti alla coesistenza di caratteristiche citologiche di benignità e malignità nell'ambito della stessa lesione e alla notevole eterogeneità cellulare ed istologica che contraddistingue alcune neoplasie parotidiche, quali il carcinoma muco-epidermoide a basso grado e i tumori misti maligni³. La FNAC offre, nel caso di metastasi parotidiche, una buona sensibilità e specificità⁶. La diagnosi citologica definitiva di lesione primitiva o secondaria di neoplasia parotidea richiede un'attenta valutazione patologica integrata da indagini immunocitochimiche. I risultati emersi da questo studio, in sostanziale accordo con quelli della letteratura, sono complessivamente positivi e delineano questo tipo di approccio come un utile strumento di prima linea nella diagnosi della patologia parotidea⁷⁻¹⁰. La bassa percentuale di falsi positivi ha una notevole importanza in quanto permette di evitare il ricorso ad interventi chirurgici estesi che risulterebbero inutili o comunque inadeguati alla reale entità patologica^{11,12}.

L'applicazione della biopsia ad ago sottile nella diagnostica della patologia parotidea è contestata come metodica di prima linea a causa del possibile insorgere di complicanze, (infarti, emorragie, metaplasma squamosa, xantogranulomatosi, fenomeni necrotici e fibrosi). Sono inoltre possibili lesioni a strutture diverse da quella esaminata, come lesioni nervose, vascolari o parenchimali che vengono comunque ridotte al minimo con il supporto di mezzi di imaging quali la guida ecografia, la TC, la RMN¹³⁻¹⁶. Alcuni autori sono dell'opinione che, per determinati tipi di neoplasia parotidea, quali l'adenolinfoma, l'agobiopsia preoperatoria sia una manovra irrilevante e potenzialmente pericolosa, la quale non modifica il tradizionale approccio chirurgico costituito dalla parotidectomia superficia-

le¹⁷. La FNAC risulta essere molto utile nel programmare l'intervento chirurgico in base all'effettiva gravità della lesione consentendo la razionalizzazione dei tempi d'attesa, e costituisce una fonte di precisi dati clinici utili all'informazione del malato anche ai fini del consenso informato^{2,5,7,11,18}. Altri Autori mettono in evidenza come non tanto l'esito dell'esame citologico preoperatorio, quanto la dimensione e la sede della lesione neoplastica, verificata dall'*imaging*, vadano ad influenzare il tipo e l'estensione dell'intervento chirurgico¹. Considerando globalmente la correlazione citoistologica dei casi analizzati suddivisi in lesioni benigne/maligne, abbiamo osservato un grado di concordanza grezza pari al 92,4% con un fattore K di Cohen di 0,71, indicativo per una significatività sostanziale del test. La FNAC costituisce indubbiamente, a nostro avviso, una valida indagine diagnostica complementare, in grado di orientare talora in modo decisivo la strategia terapeutica, purché venga correttamente eseguita ed attentamente interpretata sempre contestualmente alla semeiotica tradizionale ed alle indagini ecografiche e/o di imaging quando considerate appropriate.

Bibliografia

- Bajaj Y, Singh S, Cozens N, Sharp J. *Critical Clinical appraisal of the role of ultrasound Guided fine needle aspiration cytology in the management of parotid tumors*. J Laryngol Otol 2005;19:289-92.
- Balakrishnan K, Castling B, McMahon J, Imrie J, Feeley KM, Parker AJ, et al. *Fine needle aspiration cytology in the management of parotid mass: a two centre retrospective study*. Surgeon 2005;3:67-72.
- Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, et al. *Fine-Needle Aspiration Biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:773-8.
- Costas A, Castro P, Martin Granizo R, Monje F, Marrón C, Amigo A. *Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of salivary glands*. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38:539-42.
- Gehrking E, Gehrking I, Moubayed P. *Surgery of benign tumors of the parotid gland: the value of fine needle aspiration cytology*. HNO 2000;48:421-9.
- Lentsch JE, Mayers JN. *Melanoma of the head and neck: current concepts in diagnosis and management*. Laryngoscope 2001;111:1209-75.
- Aversa S, Ondolo C, Bollito E, Fadda G, Conticello S. *Preoperative cytology in the management of parotid neoplasms*. Am J Otolaryngol 2006;27:96-100.
- Paris J, Facon F, Pascal T, Chrestian MA, Moulin G, Zanaret M. *Preoperative diagnostic values of fine needle cytology and MRI in parotid gland tumors*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005;262:27-31.
- Verma K, Kapilla K. *Role of fine needle aspiration cytology in diagnosis of pleomorphic adenoma*. Cytopathology 2002;13:121-7.

- ¹⁰ Lukas J, Duskova J. *Fine needle aspiration biopsy in the diagnostic of the tumors and non neoplastic lesions of salivary glands*. Bratisl Lek Listy 2006;107:12-5.
- ¹¹ Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, Liberati F, Macciò T, Peciarolo A, et al. *Fine needle aspiration biopsy of salivary gland*. Acta Cytol (United States) 1997;41:1421-5.
- ¹² Gete García P, Almodóvar Alvarez C, García Alvarez G, Rodríguez Francos MI, Cerván Rubiales F, Sangó Lamban P. *Parotid tumors: correlation between fine needle aspiration biopsy and histological findings*. Acta Otorhinolaryngol Esp 2006;57:279-82.
- ¹³ Bartels S, Talbot JM, DiTomasso J, Everts EC, Andersen PE, Wax MK, et al. *The relative value of fine needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotid masses*. Head Neck 2000;22:781-98.
- ¹⁴ Sack MJ, Weber SR, Weinstein GS, Chalian AA, Nisenbaum HL, Yousem DM. *Image-guided fine needle aspiration of the head and neck: five year's experience*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:1155-61.
- ¹⁵ Folia M, Kany M, Fillola G, Essey JJ. *Value of fine needle aspiration cytology and MRI in parotid masses*. Rev Laryngol Otol Rhinol 2002;123:153-7.
- ¹⁶ Buckland JR, Manjaly G, Violaris N, Howlett DC. *Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland*. J Laryngol Otol 1999;113:988-92.
- ¹⁷ Pisani P, Krengli M, Ramponi A, Pia F. *Parotid gland metastases: Literature review and cases report*. Acta Otorhinolaryngol Ital 1993;12(Suppl. 37).
- ¹⁸ Wong DSY, Li GKH. *The role of fine needle aspiration cytology in the management of parotid tumors: a critical clinical appraisal*. Head Neck 2000;22:469-73.

La gentamicina intratimpanica nel trattamento della malattia di Ménière: nostra esperienza

G. Arcieri, N. Quaranta, P. Berardi, G. Longo, A. Quaranta

Clinica ORL "G. Lugli", Microchirurgia Otológica ed Otoneurologica, Università di Bari

Razionale

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti della gentamicina somministrata per via endotimpanica nel controllo della vertigine nella malattia di Ménière (MdM), studiandone inoltre i potenziali effetti collaterali.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato eseguito su un campione di pazienti con diagnosi di MdM definita in accordo alle Linee Guida del CHE-AAO-HNS (*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Committee on Hearing and Equilibrium*) del 1995¹ e sottoposti a trattamento con gentamicina intratimpanica c/o la Clinica di Otorinolaringoiatria "G. Lugli" del Policlinico di Bari nel periodo compreso tra il 2003 e il 2008.

Il campione dello studio è costituito da 12 pazienti, 8 maschi e 4 femmine, di età compresa tra 35 e 71 anni, con età media di 56,9 anni (Tab. I).

In fase diagnostica, in nessuno dei pazienti è stata trovata evidenza di idrope secondaria. Di questi pazienti, 2 sono stati in precedenza sottoposti ad intervento chirurgico di decompressione del sacco endolinfatico (un paziente circa 20 anni prima, l'altro circa un anno prima). L'indicazione al trattamento con gentamicina è rappresentata dalla vertigine disabilitante (anche più crisi al giorno) e dal fallimento della terapia medica o chirurgica conservatrice (chirurgia del sacco endolinfatico).

È stato utilizzato un protocollo che prevede la somministrazione di un'iniezione di gentamicina a settimana, con dosaggio compreso tra 20 e 40 mg/ml, per un numero di somministrazioni compreso tra 1 e 4.

La somministrazione di gentamicina è stata eseguita per via transtimpanica o nel corso di timpanotomia esplorativa, alla concentrazione di 40 mg/ml nel 75% dei pazienti e a 20 mg/ml nel restante 25% in rapporto alla funzione uditiva pre-trattamento.

Il 66,6% del campione trattato ha ricevuto 1 o 2 iniezioni (nel 41,6% è stata eseguita una sola iniezione e nel 25% 2 iniezioni), il 25% 3 iniezioni e il restante 8,3% 4 iniezioni. Il follow-up medio è stato di 25,6 mesi (range 9 mesi-3 anni). Il controllo post-trattamento di ciascun paziente è stato realizzato attraverso la registrazione di dati anamnestici relativi alla presenza di vertigine ed alla sintomatologia audiologica.

Il controllo della vertigine è stato valutato in accordo alle linee guida della AAO-HNS che prevede sei classi di vertigine (A-F) (Tab. I).

La fullness e gli acufeni sono stati classificati in: assente, invariato, ridotto o peggiorato (Tab. I).

Per ciascun paziente è poi stata registrata la soglia audiometrica tonale per via aerea e la soglia di discriminazione vocale percentuale, e i dati ottenuti sono stati confrontati con quelli pre-trattamento (Tab. I).

Indicativa di variazione post-trattamento dell'udito, in termini di miglioramento o peggioramento, è stata considerata una differenza ≥ 10 dB nella soglia audiometrica media (PTA) a 0,5-3 kHz ed una differenza $\geq 15\%$ nella discriminazione vocale.

La funzione vestibolare è stata studiata attraverso la registrazione dei potenziali miogeni evocati (VEMPs) e le prove caloriche, confrontando i dati ottenuti con quelli pre-trattamento (Tab. II).

A ciascun paziente è stato poi somministrato un questionario, il *Dizziness Handicap Inventory* (DHI). Nel 1990 Jacobson et al. hanno proposto il DHI, questionario standardizzato ad elevata consistenza interna (coefficiente di Cronbach 0,78-0,89) ed elevata riproducibilità (0,92-0,97) ampiamente utilizzato in tutto il mondo per valutare l'impatto della vertigine sulla qualità di vita del paziente². Il questionario contiene 25 domande, con tre sottogruppi di domande, due dei quali prevedono 9 item ciascuno che indagano rispettivamente sull'impatto emotivo (DHIE) e funzionale (DHIF) che la vertigine o il disequilibrio ha sulla vita del paziente; il terzo sottogruppo contiene invece 7 item che valutano l'impatto fisico (DHIFi).

Nel DHI, il paziente deve rispondere "sì", "qualche volta", o "no" a ciascuna domanda, venendo assegnato alle risposte un punteggio di 4, 2, e 0 rispettivamente.

Il punteggio totale ottenuto (DHITS) può variare da 0 a 100, corrispondendo al più alto score il più alto grado di handicap.

Risultati e Discussione

Tutti i pazienti avevano riferito in fase di pre-trattamento il classico complesso sintomatologico, verificandosi la vertigine da un minimo di un episodio al mese fino a più episodi nell'arco della stessa giornata. Del campione studiato, tutti i pazienti presentavano ipoacusia neurosensoriale con acufene e fullness, e soglia di discriminazione vocale variamente compromessa.

Alle prove caloriche, prima del trattamento, il 41,6% dei pazienti risultava iporeflettivo, il 41,6% normoreflettivo, e il 16,6% areflettivo dal lato malato.

I potenziali evocati miogeni (VEMPs) registrati risultavano assenti nel 41,6% e presenti nel 58,3% dei pazienti, anche se ridotti in ampiezza.

Nel follow-up eseguito a distanza di 9 mesi-3 anni dall'ultimo trattamento con gentamicina intratimpanica, il con-

Tab. I. Dati demografici, caratteristiche del trattamento, classe di vertigine (AAO-HNS 1995), follow-up. Valutazione audiologica pre- e post-trattamento.

N. pazienti	Età/ sesso	N/g	D/g	C.V.	F. up	PTA pre	PTA post	SDS pre	SDS post	T	F
1	67/F	1	40	A	36	73,7	75	30	30	A	A
2	53/M	4	20	B	26	45	56,2	40	40	I	A
3	67/M	2	40	A	30	71,2	62,5	30	50	I	A
4	60/M	1	40	A	12	52,5	53,7	70	70	I	A
5	71/M	2	40	A	24	91,2	92,5	0	0	A	A
6	35/M	3	40	A	12	92,5	98,75	20	20	R	A
7	42/M	1	40	A	20	53,7	42,5	100	100	I	A
8	64/M	2	40	A	18	86,2	55	10	50	I	A
9	43/F	3	40	B	18	96,2	106,2	20	20	P	A
10	53/F	1	20	A	12	42,5	45	100	100	I	A
11	68/F	3	40	A	9	83,7	73,7	70	50	R	A
12	60/M	1	20	A	9	67,5	60	20	30	I	A

N/g: numero iniezioni di gentamicina; D/g: dosaggio gentamicina mg/ml; C.V.: classe di vertigine (A-F); F.up: follow-up (mesi); PTA pre / post: Pure-tone average (0,5-3 kHz db HL); T(tinnitus) / F(fullness): A = assente; I = invariato; R = ridotto; P = peggiorato.

trollo della vertigine è stato ottenuto nel 100% del campione, nell'83,3% di classe A (controllo ottimo) e nel 16,6% di classe B (controllo sostanziale) (Tab. I).

Sebbene sia stato descritto che i pazienti trattati con la chirurgia del sacco e successivamente con gentamicina per recidiva della vertigine, spesso non rispondano a quest'ultima come quelli non precedentemente trattati, forse a causa dei cambiamenti che si determinano a carico della nicchia o della membrana della finestra rotonda³, nella nostra esperienza, dei due pazienti precedentemente trattati con decompressione del sacco endolinfatico, uno (8,3%) ha ottenuto un controllo completo, mentre l'altro (8,3%) un controllo sostanziale.

L'adozione del protocollo titolato con monosomministrazione settimanale è stata proposta, in letteratura, al fine di preservare la funzione cocleare, il cui peggioramento

è stato descritto in media del 21% (range 0-37%)⁴.

Adottandolo nel nostro studio, abbiamo ottenuto una preservazione dell'udito nell'83,3% dei pazienti, con il 50% di udito stabile ed il 33,3% di udito migliorato. Soltanto 2 pazienti (16,6%) presentavano una perdita uditiva, peraltro pari a 10 dB (Tab. I).

Assai incoraggianti sono stati anche i risultati relativi all'acufene, che risulta peggiorato soltanto in 1 paziente (8,3%). In accordo con studi precedenti^{5,6}, si può sostenere che la gentamicina ha un effetto positivo sia sull'acufene che sulla fullness (Tab. I).

Circa la funzione vestibolare post-trattamento, ai VEMPs 11 pazienti (91,6%) mostravano un'assenza di potenziale, mentre in un solo paziente (8,3%) erano ancora presenti anche se marcatamente ridotti in ampiezza. Lo stesso paziente inoltre era marcatamente iporeflettivo alle pro-

Tab. II. Valutazione vestibolare pre-e post-trattamento. Subpunteggio e punteggio totale DHI.

N. pazienti	VEMPs Pre-trattamento			VEMPs Post-trattamento			R. pre	R. post	DHI	DHI	DHI	DHI	C.V.				
	p1	n1	a	p1	n1	a								F	Fi	E	T
1		A			A		I	A	12	14	8	34	A				
2	19,6	27,6	80,43		A		N	A	22	22	30	74	B				
3	13,8	22,3	84,1		A		N	I	14	15	12	41	A				
4	15,6	4,8	34,19	13,9	19,7	9,7	N	I	6	6	8	20	A				
5		A			A		A	A	18	8	20	46	A				
6	16,8	23,2	97,45		A		N	I	6	0	9	5	A				
7		A			A		I	I	2	2	2	6	A				
8		A			A		A	A	0	2	0	2	A				
9	14,8	22	47,8		A		I	A	28	24	14	66	B				
10	13,7	19,7	15,47		A		N	A	14	8	12	34	A				
11	17,7	21,9	15,11		A		I	A	2	4	0	6	A				
12		A			A		I	A	14	4	6	24	A				

VEMPs: A = assente; R. (reflettività prove caloriche) pre e post: N = normoreflettività; I = iporeflettività; A = areflettività.

ve caloriche; nonostante l'iporeflettività e la presenza di VEMPs il paziente aveva ottenuto il controllo completo della sintomatologia (Tab. II).

Alle prove caloriche 8 pazienti (66,6%) risultavano areflettivi, 4 (33,3%) marcatamente iporeflettivi (Tab. II). I 4 pazienti appartenevano alla classe A ed avevano ottenuto un controllo completo della vertigine a conferma del fatto che il completo controllo della vertigine non richiede un'ablazione totale della funzione vestibolare⁷, ma una riduzione significativa che si ottiene somministrando da 1 a 3 iniezioni di gentamicina⁸. D'altro canto, i 2 pazienti in cui si era avuta recidiva di vertigine (16,6%) erano areflettivi alla stimolazione calorica. Sebbene le prove caloriche diano un grande aiuto nell'accertare la funzione vestibolare globale dell'orecchio interno, non ne sono comunque indicatori assoluti, per cui è stato suggerito il loro impiego insieme ai VEMPs per monitorare l'efficacia della terapia con gentamicina⁹.

I test calorici infatti indagano l'attività delle cellule cigliate nell'ampolla del canale semicircolare orizzontale. Altre limitazioni di questo test includono la temperatura dell'acqua, la posizione del paziente, la distanza della membrana timpanica dal canale semicircolare laterale, lo stato dell'orecchio medio, e la conduttività dell'osso temporale¹⁰. Questo potrebbe spiegare perché nei pazienti con recidiva di vertigine c'è areflettività alle prove caloriche.

Circa i risultati del DHI da noi ottenuti, essi confermano quanto già detto in letteratura¹¹. Sono infatti i pazienti con recidiva di vertigine (classe B, 16,6%) ad avere il più alto score di DHI, riflettendo il fatto che le crisi menieriche classiche associate a disequilibrio costante nelle fasi intercritiche, sono la principale causa di disabilità post-trattamento.

Il 50% dei pazienti senza recidiva di vertigine (classe A) ed alcuna instabilità post-trattamento mostrava al DHI l'assenza di disabilità, coincidente con una migliore qualità di vita ed una riduzione sostanziale dell'ansia.

Nel 33,3% del campione senza recidiva di vertigine (classe A) si riscontrava moderata disabilità al DHI, limitatamente o alla sfera fisica (16,6%), o alla sfera funzionale (8,3%) o a quella emotiva (8,3%). I 2 pazienti con moderata disabilità fisica (16,6%) erano quelli che riferivano un disequilibrio lieve ed occasionale. In accordo con la letteratura¹¹, l'aspetto disabilitante con più risposte positive da parte dei pazienti e quindi più frequentemente avvertito era quello fisico, seguito da quello funzionale, ed in ultimo da quello emotivo. Alla luce dei risultati riferiti all'intero campione, si evince che nell'83,3% dei pazienti il controllo della vertigine aveva prodotto un miglioramento della qualità di vita fisica e psichica, completa (50%) o sostanziale (33,3%) (Tab. II).

Riguardo il disequilibrio post-gentamicina, i nostri risultati sono sicuramente più incoraggianti dei dati presenti in letteratura¹² dal momento che il disequilibrio disabilitante

riguarda i 2 pazienti di classe B con recidiva di vertigine nei quali inoltre la MdM è di più vecchia data.

Trattandosi di una patologia ad andamento cronico, col passare del tempo la MdM conduce il paziente ad un stadio avanzato in cui le crisi classiche lasciano il posto al disequilibrio e alla instabilità di vario grado, sintomi che quindi potrebbero essere legati alla storia naturale della malattia piuttosto che al trattamento con gentamicina intratimpanica.

Conclusioni

Dall'esperienza maturata in clinica, si può concludere che il trattamento con gentamicina intratimpanica, proposta negli ultimi anni quale trattamento ablativo alternativo alla neurectomia vestibolare, può essere considerato una valida opzione terapeutica per il controllo della vertigine nella MdM.

Bibliografia

- 1 Committee on Hearing and Equilibrium. *Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease*. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:181-5.
- 2 Jacobson GP, Newman CW. *The development of the Dizziness Handicap Inventory*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;1164:424-7.
- 3 Thomsen J, Bretlau P. *Placebo effect in surgery for Ménière's disease: a double-blind, placebo controlled study on endolymphatic sac shunt surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1981;107:271-7.
- 4 Blakley BW. *Update on intratympanic gentamicin for Ménière's disease*. Laryngoscope 2000;110:236-40.
- 5 Quaranta A, Scaringi A. *Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin*. Acta Otolaryngol 2001;121:387-92.
- 6 Odkvist LM. *Middle ear ototoxic treatment for inner ear disease*. Acta Otolaryngol Suppl 1989;457:83-6.
- 7 Lange G. *Gentamicin and other ototoxic antibiotics for the transtympanic treatment of Ménière's disease*. Arch Otorhinolaryngol 1989;246:269-70.
- 8 Carey JP, Fuchs AF. *Changes in the three-dimensional angular vestibulo-ocular reflex following intratympanic gentamicin for Ménière's disease*. J Assoc Res Otolaryngol 2002;3:430-43.
- 9 Picciotti PM, Fiorita A. *VEMPs and dynamic posturography after intratympanic gentamicin in Ménière's disease*. J Vestib Res 2005;15:161-8.
- 10 Commins D, Nedzelski J. *Topical drugs in the treatment of Ménière's disease*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 1996;4:319-23.
- 11 Yardley L. *Contribution of symptoms and beliefs to handicap in people with vertigo: a longitudinal study*. Br J Clin Psychol 1994;33:101-13.
- 12 Laitakomi K. *Intratympanic gentamicin in severe Ménière's disease*. Clin Otolaryngol 1990;15:545-8.

Chirurgia endoscopica trans-pterigo-mascellare alla fossa pterigopalatina e infratemporale. Nozioni anatomiche e nostra esperienza clinica

C. Bordonaro

UO di Otorinolaringoiatria, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Università di Bologna

Introduzione

L'approccio endoscopico endonasale, grazie allo sviluppo della tecnica, dello strumentario chirurgico e di visualizzazione, all'ausilio di strumenti di supporto intraoperatori (neuronavigatore, doppler, debrider) ma soprattutto alla stretta collaborazione multispecialistica (neurochirurgo, oftalmologo e maxillo-facciale), ha ampliato i suoi campi di applicazione passando dal trattamento delle sole patologie flogistiche naso-sinusalì alla gestione di patologie tumorali benigne e maligne, non solo dei seni paranasali ma anche di quelle coinvolgenti aree anatomiche limitrofe (regione sellare, parasellare e sovradiaframmatica, orbita, clivus, rinofaringe).

La fossa pterigopalatina (FPP) ed infratemporale (FIT) sono due anguste e piccole regioni del basicranio laterale, che comunicano, attraverso numerosi canali e fori con la fossa cranica media, l'orbita, la cavità nasale e la cavità orale. Le lesioni coinvolgenti queste aree sono state storicamente approcciate con tecniche aperte microscopiche, anteriori o laterali, tecniche nelle quali l'endoscopia veniva e viene utilizzato solo come strumento di "supporto visivo".

Scopo del nostro lavoro è dimostrare come un approccio endoscopico trans-pterigo-mascellare, da solo o in combinazione con altre vie chirurgiche, può essere utilizzato per lesioni occupanti la FPP e la FIT prevalentemente per lesioni benigne e per alcuni casi selezionati di forme maligne^{1-4 6 9-12}.

Note di anatomia endoscopica per l'approccio alla fossa pterigopalatina e alla fossa infratemporale

Solari et al.⁵ in un recente lavoro di dissezione su cadavere, ha descritto i "landmarks" chirurgici nella "nuova" visione endoscopica della FPP, utilizzando un endoscopio di 4 mm di diametro con una lente a 0°. Dopo l'abbattimento della parete posteriore del seno mascellare, si individua una finestra quadrangolare (delimitata superiormente dal pavimento dell'orbita, inferiormente dal palato duro, medialmente dalla lamina verticale dell'osso palatino e lateralmente dall'angolo costituito dalla parete laterale e posteriore del seno mascellare) attraverso la quale si ottiene una visione diretta della FPP. La parete posteriore della FPP è formata dalla parete anteriore del processo pterigoideo dello sfenoide che, nella sua porzione laterale, può essere considerata la parete mediale della FIT. Superiormente e medialmente sul processo pterigoideo si apre il canale pterigoideo. Più lateralmente ed in alto, si apre nella FPP il forame rotondo che giace sulla

faccia inferiore della grande ala dello sfenoide^{5 7}. La parete laterale della FPP non ha limiti ossei ma si continua direttamente nelle FIT. Nella porzione supero-mediale della fossa con l'utilizzo dell'endoscopio e di facile reperimento V2 che dal foro rotondo si dirige verso la fessura infraorbitaria diventando *nervo Infraorbitario*. Quest'ultimo rappresenta un importante punto di repere perché costituisce il confine tra la FPP (localizzata medialmente) e la FIT (lateralmente ed inferiormente al nervo)^{7 8}. Medialmente e inferiormente a V2 è possibile visualizzare il *nervo Vidiano* che dalla fossa cranica media e dal forame lacero, entra nella FPP attraverso il canale pterigoideo. Nell'approccio endoscopico alla FPP il nervo vidiano e il nervo mascellare (V2), decorrendo nella porzione superiore della fossa, individuano un corridoio chirurgico di forma quadrangolare delimitato posteriormente dal segmento intrapetroso dell'arteria carotide interna (ICA) intracavernosa e dal segmento inferiore del tratto verticale della ICA, e anteriormente dal tratto di osso pterigoideo compreso tra Foro rotondo e Canale Pterigoideo⁸ (Fig 1). Pochi sono i lavori che si sono occupati dall'accesso endoscopico alla FIT. Kassam et al.⁸ hanno descritto un approccio soprapetroso trans-nasale completamente endoscopico (*expanded endonasal approach*) a quella regione che indicano come Zona 5, applicato solo a casi ben selezionati che presentano lesioni espansive localizzate medialmente ed inferiormente alle strutture critiche neurovascolari. Passaggi chiave per questa area anatomica sono: maxillectomia me-



Fig. 1. Schema anatomico delle strutture contenute nella FPP e nella FIT.

mPm: musc. pterigoideo mediale; mPl: musc. pterigoideo laterale; aCl: art. carotide interna; aMasc: art. mascellare; aMen: art. meningea media; aSFE: art. sfenopalatina; nifra: nervo infraorbitario; nAlv: nervo alveolare; nVid: nervo vidiano.

Tab. I.

	Combinato		
	Endoscopico	Craniotomico	Transfacciale
Tempo unico	2	–	2
Multistage non programmato	1	–	1
Multistage programmato	1	2	–

diale; individuazione e rimozione del processo pterigoideo mediale fino alla fossa cranica media e al foro rotondo; identificazione e legatura dell'arteria mascellare e delle sue branche; drillaggio del processo pterigoideo laterale fino alla fossa cranica media e al foro ovale.

Materiali e Metodi

Presso l'U.O. di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna dal 1996 al 2008 sono stati trattati 28 pazienti (19 maschi e 8 femmine), con lesioni espansive coinvolgenti la FPP e/o la FIT. I pazienti avevano un'età compresa tra 8 e 80 anni (età media 38,5).

I pazienti preoperatoriamente sono stati sottoposti ad endoscopia nasale e studiati con TC e RM. Inoltre, quelli con il sospetto di una patologia di origine vascolare, sono stati sottoposti ad angiografia ed embolizzazione selettiva 24-72 ore prima dell'intervento.

Tutti i pazienti sono stati suddivisi in base al tipo di approccio utilizzato (Tabb. I, II).

Criteri di selezione

Un approccio endoscopico puro è stato effettuato per lesioni con localizzazione anteriore rispetto all'ICA senza estensione laterale e/o inferiore alla guancia, alla mandibola e al palato, con erosione del basicranio e dura integra o piccole estensioni intradurali. Non ha rappresentato una controindicazione l'estensione al seno cavernoso, al clivus e al rinofaringe per lesioni benigne o maligne che non avevano eroso le strutture vascolari maggiori. Per tumori complessi coinvolgenti più fosse craniche, il palato, la mandibola, la guancia e l'orbita, si è preferito utilizzare un approccio endoscopico combinato con un approccio esterno, craniotomico e/o transfacciale, nella stessa seduta operatoria o in più sedute programmate. Solo un paziente è stato trattato con un approccio endoscopico/transfacciale in 2 sedute operatorie non programmate.

Tecnica chirurgica

L'intervento viene effettuato in anestesia generale. Il paziente è posto in posizione semiseduta con la testa leggermente ruotata verso il chirurgo. Possiamo distinguere 4 fasi (Fig. 2).

Tab. II.

Angiofibroma	12
Ca adenoidocistico	4
Meningioma	3
Plasmocitoma	3
Ca epidermoide	2
Neurinoma	2
Emangiopericitoma	1
Cordoma	1



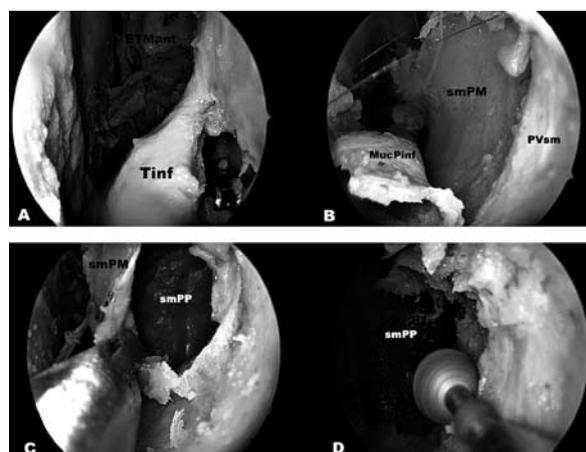
Fig. 2. Schema dissezione.

Stage 1. Maxillectomia mediale endoscopica, esposizione dell'arteria sfenopalatina e sfenoidotomia

Il mucoperiostio della parete laterale della fossa nasale viene inciso con bisturi angolato o con laser a diodi a livello della linea del mascellare fino alla testa del turbinato inferiore.

Maxillectomia mediale di Tipo 1

Questo tipo di approccio è applicato per lesioni coinvolgenti il forame pterigo-palatino, il canale pterigoideo, il seno mascellare senza estensione del tumore alla parete anteriore o antero-laterale e alla porzione più mediale della FPP. Vengono sezionati i 2/3 posteriori del turbinato inferiore con conservazione della sua porzione anteriore. È così mantenuta l'integrità della valvola di Hassner e del dotto lacrimale.



Stage 1. Tinf: turbinato inferiore; smPM: parete mediale seno mascellare; mucPinf: mucoperiostio pavimento; smPP: parete posteriore seno mascellare.

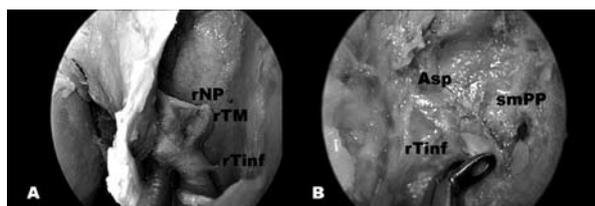
Maxillectomia mediale di Tipo 2 o “Sturmann Canfield” o “Denker endonasale”

Per neoplasie che coinvolgono la parete anteriore del seno mascellare, la porzione laterale della FPP e la FIT, viene eseguita una “maxillectomia estesa”, denominata anche “Tipo 2”. L’incisione del mucoperiostio dalla linea del mascellare viene proseguita al davanti della testa del turbinato inferiore che viene sacrificato. La branca montante dell’osso mascellare viene abbattuta con fresa fino ad esporre la sua parete anteriore, si seziona il dotto naso-lacrimale, si asporta tutta la parete mediale ottenendo così l’esposizione della parete anteriore, laterale e posteriore del seno mascellare. Dopo aver individuato l’arteria sfenopalatina, si procede ad una sfenotomia con esposizione della parete laterale del seno sfenoidale che servirà, insieme al processo pterigoideo mediale, come punto di reperi per l’individuazione del nervo vidiano. La settostomia posteriore, creando un accesso bilaterale, favorisce una più agevole introduzione degli strumenti e permette, anche al secondo operatore (chirurgia a “quattro mani”), la mobilizzazione endonasale del tumore, l’aspirazione del campo operatorio e la progressiva trazione della lesione.

Stage 2. Rimozione del processo verticale dell’osso palatino e della parete posteriore del seno mascellare

A questo punto si procede alla rimozione del processo verticale dell’osso palatino con apertura del forame sfenopalatino e scheletrizzazione dell’arteria sfenopalatina. I punti di reperi a questo livello sono: il nervo infraorbitario supero-lateralmente, l’arteria sfenopalatina, la palatina discendente ed i processi pterigoidei.

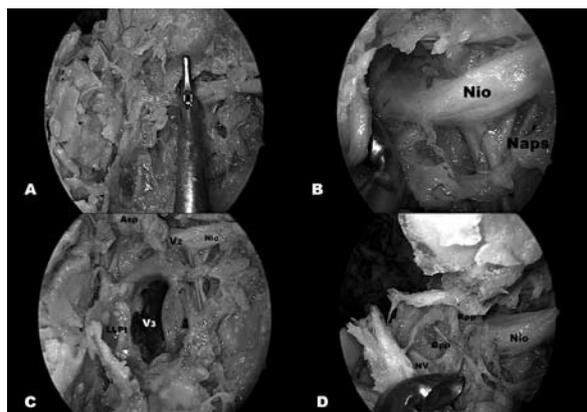
Le successive fasi dell’intervento sono meno codificabili in quanto notevolmente condizionate dalla morfologia, dall’istopatologia, dall’estensione tumorale e dalle finalità dell’intervento. Infatti, se il primo intento in tutte le patologie neoplastiche è, quando possibile, la resezione radicale del tumore, ci sono delle circostanze nelle quali le indicazioni chirurgiche sono prevalentemente diagnostiche, come per esempio nel sospetto di patologie linfoproliferative, solo decompressive, come in alcune patologie benigne quali i meningiomi, o di riduzione del volume-massa tumorale per aumentare l’efficacia del trattamento chemioterapico o radiante. Per tale ragione le modalità di gestione della neoplasia, svuotamento centripeto o centrifugo, e l’entità della demolizione chirurgica saranno adattati ai singoli casi, nel rispetto comunque dei principi che guidano l’oncologia di questa complessa area anatomica.



Stage 2. rNP: ramo dell’arteria sfeno-palatina naso-palatale; rTM: ramo al turbinato medio; rTinf: ramo al turbinato inferiore; smPP: parete posteriore seno mascellare; Asp: arteria sfeno-palatina.

Stage 3. Legatura dell’arteria sfenopalatina. Accesso alla fossa pterigopalatina

Dopo la chiusura con emoclips o con causticazione bipolare

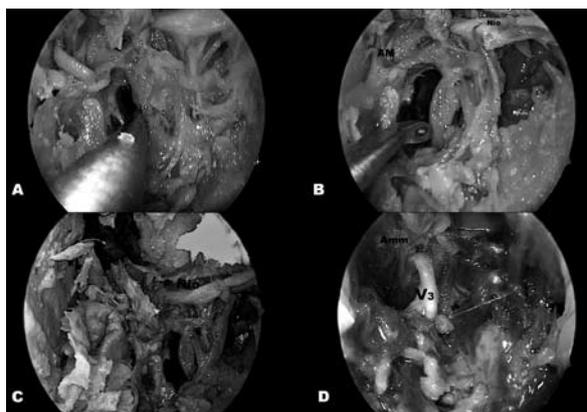


Stage 3. nio: nervo infraorbitario; Naps: nervi alveolari postero-superiori; Asp: arteria sfeno-palatina; LLPt: lamina laterale processo pterigoideo; Gpp: ganglio pterigo-palatino; NV: nervo vidiano; Rpp: rami pterigo-palatini.

dell’arteria sfenopalatina e palatina discendente, è possibile individuare subito posteriormente il ganglio sfenopalatino ed il nervo vidiano prima della sua penetrazione nel canale pterigoideo. Proseguendo lo scollamento del periostio posteriore della FPP supero-lateralmente si arriva ad individuare il forame rotondo all’interno del quale decorre V2. Il nervo infraorbitario che rappresenta la sua prosecuzione in direzione latero-anteriore rappresenta il punto di separazione tra la FPP e la FIT.

Stage 4. Accesso alla fossa infratemporale, localizzazione di V3 e dell’arteria meningea media, abbattimento dei processi pterigoidei

Il passaggio dalla FPP alla FIT è più virtuale che reale. Pertanto è importante, per quanto la patologia possa permetterlo, l’individuazione dei limiti posteriori dati da V3, dall’arteria meningea media e dal condilo mandibolare, generalmente individuabile con il neuronavigatore. Lo scollamento dei muscoli pterigoidei laterali lungo l’omonimo processo permetterà, a circa 0,5 cm supero-lateralmente dal processo pterigoideo laterale, l’individuazione di V3 che fuoriesce dal forame ovale. Proseguendo ancora più lateralmente si incontra prima il forame spinoso che dà passaggio all’arteria meningea media, poi il condilo mandibolare. A questo punto è possibile proseguire con la demolizione dei processi pterigoidei e successivamente alla resezione della tuba nella sua pars cartilaginea. Demolendo il pavimento del



Stage 4. AM: arteria mascellare; Nio: nervo infraorbitario; AMM: arteria meningea accessoria.

seno sfenoidale, seguendo il canale pterigoideo, è possibile seguire il nervo vidiano che ci guiderà alla localizzazione della ICA nel punto in cui la porzione petrosa piega verso l'alto nel segmento paraclivale.

Risultati

Si riportano 2 casi clinici (un angiobroma giovanile e un neurinoma).

Caso 1 (Fig. 3-6)

Un ragazzo di 15 aa presentava da molti anni un'ostruzione nasale destra. Negli ultimi 18 mesi l'ostruzione era diventata bilaterale e le epistassi, prima sporadiche, molto frequenti. L'esame endoscopico pre-operatorio mostrava una massa occupante entrambe le fosse nasali. Sono state eseguite una TC massiccio-facciale e una RM che hanno mostrato la presenza di una neoformazione di grandi dimensioni coinvolgente entrambe le fosse nasali, la FPP e la FIT di destra e i seni sfenoidali con erosione del basicranio. L'esame



Fig. 3. Visione endoscopica di massa occupante la fossa nasale dx.

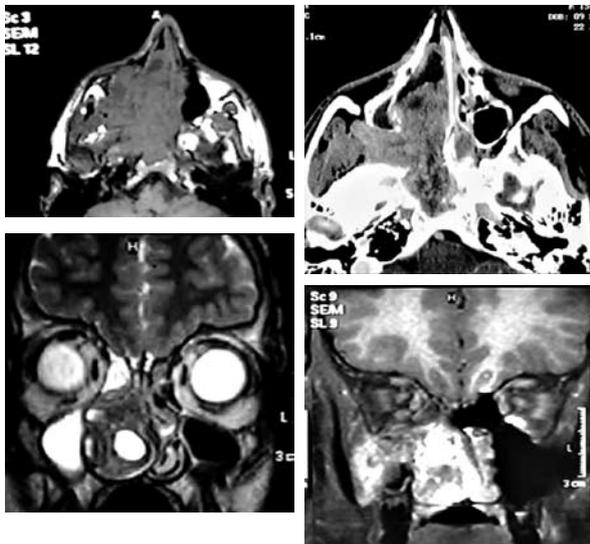


Fig. 4. MRI preoperatoria.

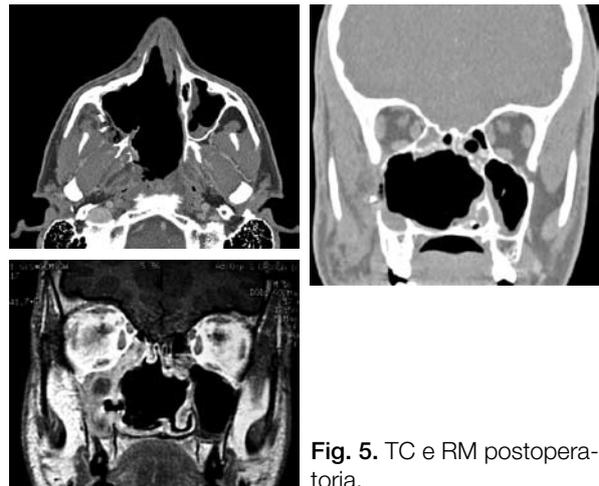


Fig. 5. TC e RM postoperatoria.

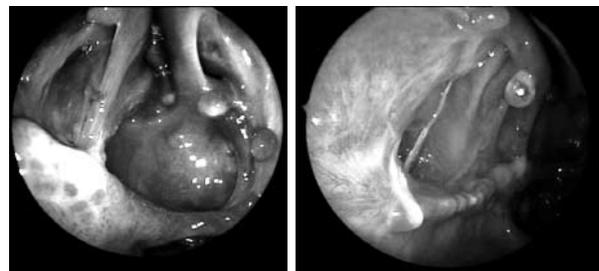


Fig. 6. Quadro endoscopico dopo 5 aa di follow-up ben stabilizzato senza segni di recidiva.

obbiettivo, l'anamnesi e lo studio radiologico indirizzavano la diagnosi verso un fibrangioma giovanile. 24 ore prima dell'intervento chirurgico il paziente è stato sottoposto ad angiografia con embolizzazione selettiva. È stato utilizzato un approccio endoscopico puro trans-pterigo-mascellare con exeresi completa della massa; l'esame istologico ha confermato il sospetto diagnostico pre-operatorio. Dopo 5 aa di follow-up il paziente non mostra segni di recidiva e la cavità chirurgica risulta stabile.

Caso 2 (Figg. 7-9)

Un uomo di 20 aa nel 2001 giunge all'osservazione dei neurochirurghi per cefalea, ipertensione intracranica e vertigine. La RM mostrava una lesione espansiva coinvolgente la fossa cranica posteriore, il seno cavernoso e la FPP di sinistra. In accordo con l'otorinolaringoiatra endoscopista della nostra divisione, si decise di eseguire una procedura in 2 step programmati. Con un primo approccio craniotomico venne rimossa la componente intracranica; in un secondo tempo si adottò un approccio endoscopico trans-pterigo-mascellare con il quale si ottenne una rimozione sub-totale

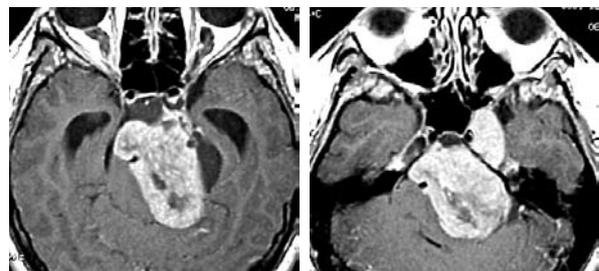


Fig. 7. MRI preoperatoria.

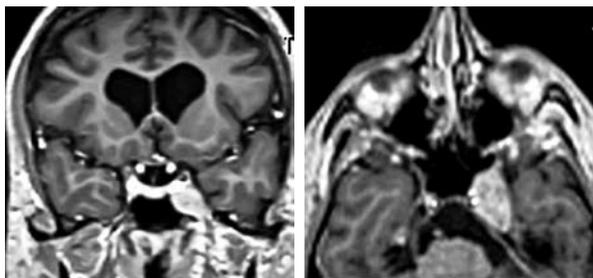


Fig. 8. MRI dopo craniotomia.

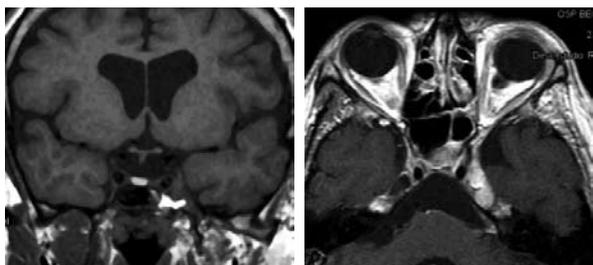


Fig. 9. MRI dopo 7 aa dall'intervento: residuo al seno cavernoso stabile.

della lesione della FPP e del seno cavernoso. Dopo 7 anni di follow-up il residuo al seno cavernoso risulta stabile, il paziente non presenta più la sintomatologia d'esordio ma è residuata una paralisi del VII nervo cranico di II grado della scala di H-B.

Discussione

Nella nostra esperienza l'approccio endoscopico endonasale alla FPP è iniziato con la gestione dei fibroangiomi giovanili. Le difficoltà relative alla ristrettezza dello spazio endonasale venivano superate con l'ausilio di un approccio combinato per via transantrale "mini Caldwell-Luc". Dopo l'adozione della maxillectomia mediale l'approccio transantrale non si è reso più necessario. Inoltre la stretta collaborazione multispecialistica ci ha permesso di integrare l'esperienza sulla chirurgia sellare, parasellare e del clivus a quella più strettamente ORL. La ristrettezza e la varietà istopatologica dei casi trattati ci permettono solo delle considerazioni preliminari:

- l'accesso endoscopico endonasale alla FPP e FIT è possibile e permette di gestire con intenti radicali anche lesioni vascolarizzate, voluminose e fibrotiche;
- si tratta di un approccio diretto a basso impatto algico postoperatorio senza rischi di disestetismi, perdite uditive, paralisi facciali e malocclusioni dentarie;
- le possibili sequele chirurgiche si limitano ad una ipoestesia dell'infraorbitario, disfunzioni naso-lacrimali e croste nasali, per altro incostanti e spesso di lieve intensità;
- può essere impiegata principalmente nella gestione di lesioni extradurali non coinvolgenti la carotide petrosa;
- possono essere trattate sia lesioni benigne che maligne, quest'ultime a scopo biptico, citoriduttivo ma talvolta anche con intenti di radicalità;
- si tratta di una procedura chirurgica "estendibile" al clivus, rinofaringe e regione sellare senza necessità di ulteriori accessi;

- nella gestione di tumori particolarmente complessi può essere utilizzata in combinazione con interventi esterni (craniotomico e/o transfacciali) nella medesima seduta (*Endonasal Combined cranio-facial/endoscopic approaches*) o in più sedute programmate (*Endonasal multistages cranio-facial/endoscopic approaches*).

Conclusioni

Studi anatomici e clinici hanno progressivamente evidenziato la fattibilità dell'approccio endonasale endoscopico alla FPP ed alla FIT. Si tratta di una procedura difficoltosa che dovrebbe essere riservata a chirurghi con particolare esperienza endoscopica o meglio ad équipe miste con un otorinolaringoiatra endoscopista ed un neurochirurgo, in centri dove esistono tutte le competenze chirurgiche sia anteriori che laterali e craniotomiche.

Deve essere sottolineato che mininvasività non significa minor radicalità: i principi oncologici, sia in una chirurgia aperta tradizionale che in una endoscopica, non sono differenti. La finalità dell'intervento è, nei limiti del possibile, la rimozione totale del tumore nel rispetto della qualità di vita postoperatoria del paziente. Riteniamo che il futuro sarà sempre più orientato ad una integrazione delle competenze dove la combinazione di differenti tipologie di approccio chirurgico permetterà di aumentare le possibilità di resezione tumorale, riducendo la morbilità per il paziente.

Bibliografia

- 1 Isolan GR, Rowe R, Al-Mefty O. *Microanatomy and surgical approaches to the Infratemporal Fossa: an anaglyphic three-dimensional stereoscopic printing study*. Skull Base 2007;17:285-302.
- 2 Fortes FSG, Sennes LU, Carrau RL, Brito R, Ribas GC, Yasuda A, et al. *Endoscopic anatomy of the Pterigopalatine fossa and transpterygoid approach: development of a surgical instruction model*. Laryngoscope 2008;118:44-9.
- 3 DelGaudio JM. *Endoscopic transnasal approach to the pterigopalatine fossa*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:144-6.
- 4 Roberti F, Boari N, Mortini P, Caputy AJ. *The Pterigopalatine Fossa: an anatomic Report*. J Craniof Surg 2007;18:586-90.
- 5 Solari D, Magro F, Cappabianca P, Cavallo LM, Samii A, Esposito F, et al. *Anatomical study of the pterigopalatine fossa using an endoscopic endonasal approach: spatial relations and distances between surgical landmarks*. J Neurosurg 2007;106:157-63.
- 6 Alfieri A, Jho HD, Schettino R, Tschabitscher M. *Endoscopic endonasal approach to the pterigopalatine fossa: anatomic study*. Neurosurg 2003;52:374-9.
- 7 Cavallo LM, Messina A, Gardner P, Esposito F, Kassam A, Cappabianca P, et al. *Extended endoscopic endonasal approach to the pterigopalatine fossa: anatomical study and clinical considerations*. Neurosurg Focus 2005;19:E5.
- 8 Kassam A, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R. *Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa*. Neurosurg Focus 2005;19:E6.
- 9 Sciarretta V, Pasquini E, Farneti G, Frank G, Mazzatenta D, Calbucci F. *Endoscopic sinus surgery for the treatment of vascular tumors*. Am J Rhinol 2006;20:426-31.
- 10 Pasquini E, Cipriani R, Tenti G, Sciarretta V. *Abordaje endoscópico endonasal para el tratamiento del carcinoma adenoide quístico de fosas nasales con afectación de la fosa pterigopalatina y basesfenoides*. Acta Otorrinolaringol Esp 2007;58(Suppl.1):59-64.
- 11 Sekhar LN, Janecka IP, Jones NF. *Subtemporal-infratemporal and basal subfrontal approach to extensive cranial base tumors*. Acta Neurosurg 1988;92:82-93.
- 12 Danesi G, editor. *I tumori della rinobase*. XXVII Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI, Todi 19-20 settembre 2003.

La neoinfoangiogenesi nei tumori della testa e collo

A. Brahimi

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oto-Neuro-Ofthalmologiche, Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Firenze

Introduzione e obiettivo dello studio

La prima via di diffusione metastatica nei tumori della testa e collo è quella linfatica e la presenza di metastasi laterocervicali rappresenta uno dei fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza da malattia e la sopravvivenza globale^{1,2}.

Sono numerosi gli autori che hanno studiato la linfoangiogenesi nel carcinoma invasivo dei tumori della testa e collo calcolando la presenza di vasi linfatici peri e intratumorali e la loro correlazione con le metastasi linfonodali laterocervicali, studi che hanno confermato che l'alto valore di LVD (*lymphatic vessel density* – densità dei vasi linfatici) è direttamente correlato con la presenza di adenopatie laterocervicali e rappresenta un fattore predittivo negativo per la sopravvivenza globale e la sopravvivenza da malattia³. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la linfoangiogenesi in diversi stadi della carcinogenesi, l'eventuale influenza delle cellule tumorali nel processo della linfoangiogenesi e il comportamento del microambiente verso le cellule tumorali.

Con metodo immunostochimica utilizzando l'anticorpo D2-40, anticorpo specifico per alcune molecole espresse sulla superficie dell'endotelio linfatico e che non reagisce con l'endotelio dei vasi sanguigni, abbiamo studiato l'espressione di tale anticorpo nelle cellule endoteliali dei vasi linfatici a livello della mucosa sana di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose, a livello di lesioni precancerose, mettendoli a confronto con l'espressione di tale marcatore nei vasi linfatici (calcolando LVD e la percentuale dell'area linfatica) nei carcinomi della testa e collo con l'obiettivo di stabilire l'eventuale presenza di un "switch linfoangiogenico" omologo a quello che si verifica per la neoangiogenesi tumorale.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati un totale di 59 campioni prelevati da 47 pazienti trattati chirurgicamente nella clinica di "Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale", Firenze (AOUC) dal 2004 al 2008 di cui 34 campioni di mucosa sana prelevata da pazienti affetti da carcinoma della testa e

Tab. I. Sede del prelievo e le rispettive espressioni microscopiche.

Laringe	Lesione/sottosede	Lesioni precancerose	Istologia	Mucosa sana in pz affetti da SCC	Istologia
Regione glottica	16	7	7 LIN I-II	9	4 LIN I N 5 LIN III
Regione sovraglottica	10	0	0	10	4 LIN I N 6 LIN II-III
Totale laringe	26	7	7 LIN I-II	19	8 LIN I N 11 LIN II-III
Cavo orale					
Lingua	11	7	6 OIN I-II 1 OIN III	4	2 N 2 OIN I
Guancia	6	3	3 OIN I	3	3 N
Trigono retromol	7	6	6 OIN I	1	1 OIN I
Pav. orale	2	2	2 OIN I	0	0
Palato	2		0	2	2 OIN I
Totale cavo orale	28	18	16 OIN I 2 OIN III	10	10 N, OIN I
Faringe					
Regione tonsillare	4	0	-	4	2N-dis lieve 2dis mod e grave
Seno piriforme	1	0	-	1	1 N
Totale faringe	5	0	-	5	3N dis lieve 2dis mod e grave
Totale		25		34	

collo, 25 campioni di lesioni precancerose in diversi stadi di carcinogenesi.

L'età media è 64,86 anni (range 28-84), 35 maschi e 12 femmine.

Fumatori 74% (35 pazienti) dei pazienti e bevitori 63% (30 pazienti).

I dati ottenuti sono stati messi a confronto con i dati ottenuti da 60 pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose, di cui 45 maschi e 15 femmine d'età media 62,3 anni.

Risultati

I vasi linfatici sono stati identificati tramite l'anticorpo D2-40 in tutti i 59 campioni prelevati di cui 26 laringe, 5 faringe, 28 cavo orale.

34 prelievi di mucosa sana di pazienti affetti da SCC e 25 lesioni precancerose (Tab. I).

Dall'analisi microscopica ci risultano 18 casi di mucosa istologicamente normale, 28 displasia lieve, 10 displasia moderata e severa e 3 casi carcinoma microinvasivo.

Con analisi immunohistochemica è stata studiata l'espressione dei vasi linfatici nei suddetti tessuti, ed è stata calcolato LVD e la percentuale dell'area linfatica occupata dai vasi linfatici nel tessuto in esame.

Basandosi su questi dati non si evidenzia una correlazione tra l'espressione dei vasi linfatici e diversi gradi di displasia o carcinoma microinvasivo (Fig. 1) $p = 0,9$ non statisticamente significativo, una correlazione tra la percentuale dell'area linfatica e diversi gradi di displasia (Fig. 2) $p = 0,3$ non statisticamente significativo) e nemmeno per quando riguarda la sede del prelievo, non si nota una differenza statisticamente significativa in termini di LVD ($p = 0,7$) e percentuale dell'area linfatica ($p = 0,3$).

I risultati ottenuti non mettono in evidenza differenze molto importanti tra espressione di LVD, percentuale dell'area linfatica e i dati clinocomorfologici finora studiati, al con-

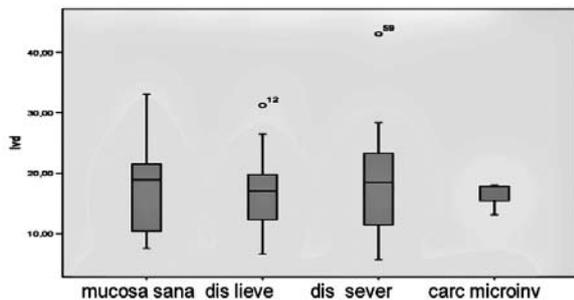


Fig. 1. LVD e diversi gradi di displasia.

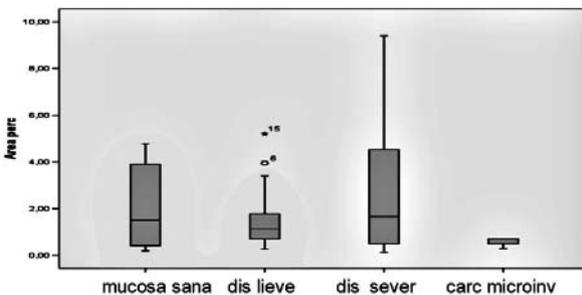


Fig. 2. Perc. area linfatica e diversi gradi di displasia.

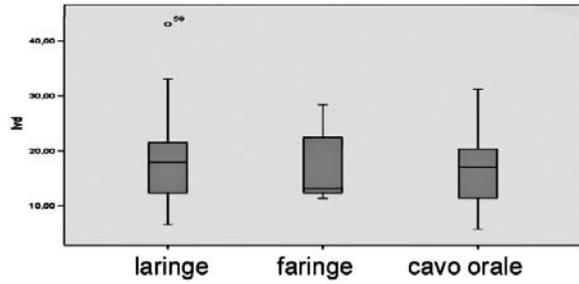


Fig. 3. LVD e diverse sedi di prelievo.

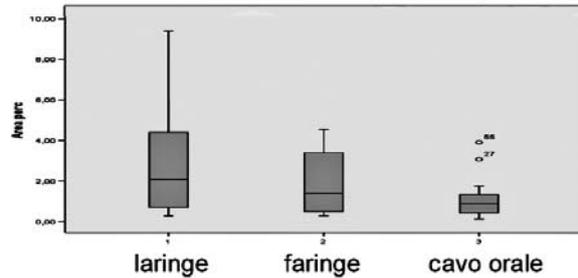


Fig. 4. Perc. area linfatica e diverse sedi di prelievo.

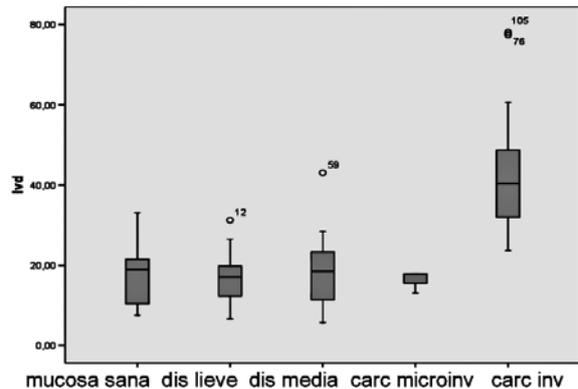


Fig. 5. LVD, diversi gradi di displasia, carc. invasivo.

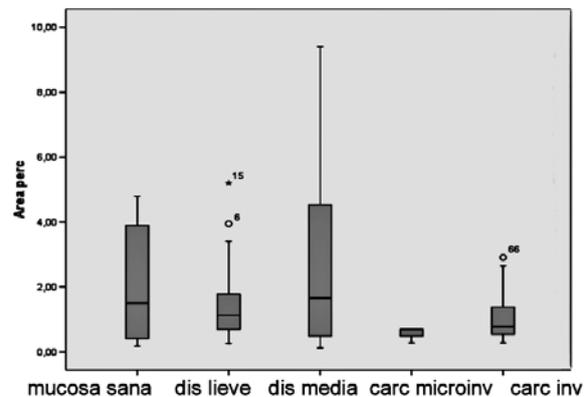


Fig. 6. Area perc., diversi gradi di displsia, carc. invasivo.

trario mettendo in confronto questi dati con quelli dei pazienti affetti da carcinoma invasivo, si nota che esiste una differenza importante (Tab. II). I campioni prelevati da carcinoma invasivo del distretto testa e collo presentano un valore più alto di LVD (Fig. 5) $p < 0,001$ e percentuale dell'area linfatica (Fig. 6) $p = 0,9$.

Tab. II. Espressione di LVD e percentuale area linfatica in diversi gradi di displasia e carcinoma invasivo.

LVD e perc. area linfatica	Mucosa normale	Displasia lieve	Displasia media e severa	Carcinoma microinvasivo	Carcinoma invasivo
LVD media	18	16	19	16	41
LVD range	14-21	14-18	11-27	9-23	37-44
Area perc. media	1,9%	1,4%	1,0%	0,5%	1,0%
Area perc. range	1,1-2,8%	1,0-1,9%	0,8-1,5%	0,1-1,1%	0,9-1,1%

Conclusioni

La neoangiogenesi linfatica a partenza dei vasi linfatici dell'ospite e la successiva invasione dei vasi da parte delle cellule tumorali rappresentano eventi cruciali per la comparsa di metastasi linfonodali ⁴⁻⁶.

In questo studio nel tentativo di chiarire il ruolo della linfoangiogenesi nelle diverse fasi della carcinogenesi in diversi distretti della testa e collo abbiamo preso in considerazione alcuni parametri istomorfologici ed immunomorfologici in lesioni preneoplastiche di diverse stadiazione confrontandoli tra loro e con carcinomi invasivi.

Dal nostro studio non si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra LVD, percentuale dell'area linfatica e stadi di displasia, dalla mucosa sana a carcinoma microinvasivo, ma ci risulta una differenza importante di LVD ($p < 0,001$), percentuale dell'area linfatica tra le lesioni preneoplastiche ed il carcinoma invasivo.

In conclusione, possiamo affermare che soltanto nelle fasi più avanzate del processo del carcinogenesi (carcinoma invasivo), le cellule tumorali sono in grado di influenzare la linfoangiogenesi, producendo dei segnali molecolari che modificano la matrice extracellulare e danno inizio alla formazione di nuovi vasi linfatici. Questo processo di linfoangiogenesi non risulta attivo nelle fasi più precoci della carcinogenesi. Soprattutto non ci risulta una differenza statisticamente significativa di LVD e area percentuale nei diversi distretti della testa e collo. Solo quando la trasformazione cellulare è completa si evidenzia uno "switch linfoangiogenico", anche se sappiamo che le diverse sedi e sottosedimenti della testa e collo presentano frequenza diversa di metastasi laterocervicali. Ciò ci spinge ad ipotizzare che l'incidenza di metastasi linfatiche sia influenzata dal "release" di fattori pro-angiogenici a seguito dell'interazione tra cellule tumorali e cellule stromali presenti nella sede di sviluppo della neoplasia ⁷⁻⁹.

È possibile ipotizzare che fattori tumorali, ma anche fattori dell'ospite, siano determinanti ai fini dello "switch linfoangiogenico" influenzando così il rischio metastatico linfonodale. Va, in effetti, ricordato che non è sufficiente al tumore per diffondersi la sola presenza di una rete linfa-

tica persistente e/o neoformata, ma che la colonizzazione di uno o più linfonodi è anche sostanzialmente legata a processi di controllo della risposta immune.

In conclusione possiamo affermare che il nostro studio apre nuove problematiche in rapporto alla diffusione linfatica nei tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS) dimostrando che l'assioma "più vasi linfatici più rischio metastatico" non sembra applicabile per i carcinomi squamosi del distretto della testa e collo.

Bibliografia

- Schuller DE, McGuirt WF, McCabe BF, Young D. *The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes*. Laryngoscope 1980;90:557-70.
- Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J. *Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases*. Cancer 1992;69:1224-34.
- Franchi A, Gallo O, Massi D, Santucci M, Baroni G. *Tumor lymphangiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma: a morphometric study with clinical correlations*. Cancer 2004;101:973-8.
- De Stefani A, Forni G, Ragona R, Cavallo G, Bussi M, Usai A, et al. *Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. Cancer 2002;95:90-7.
- Ogura I, Amagasa T, Miyakura T. *Correlation between tumor consistency and cervical metastasis in tongue carcinoma*. Head Neck 2000;22:229-33.
- Sleeman JP. *The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors*. Recent Results Cancer Res 2000;157:55-81.
- Padera TP, Yun C, Kadambi A, Mouta Carreira C, Jain RK. *Local mechanics and VEGF-C alter peri-tumor lymphatic function*. Cancer Res 2000;41:88.
- Van Trappen PO, Steele D, Lowe DG, Baithun S, Beasley N, Thiele W, et al. *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D, and their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis*. J Pathol 2003;201:544-54.
- Koyama H, Kobayashi N, Harada M, Takeoka M, Kawai Y, Sano K, et al. *Significance of tumor-associated stroma in promotion of intratumoral lymphangiogenesis. Pivotal role of a hyaluronan-rich tumor microenvironment*. Am J Pathol 2008;172:179-93.

Manuale per la cura degli acufeni

C. Calenti

Università di Perugia

Introduzione

L'ipotesi del coinvolgimento del sistema limbico e del sistema nervoso autonomo nella patologia da acufeni si deve a Jastreboff il quale elaborò il modello neurofisiologico dell'acufene e la conseguente strategia terapeutica: *Tinnitus Retraining Therapy* (TRT). Lo scopo del seguente studio è stato quello di valutare i risultati della TRT a distanza di 5 anni circa dall'inizio della sua introduzione come protocollo terapeutico degli acufeni nella nostra clinica.

Soggetti e Metodi

Nel periodo di tempo compreso tra il 1 gennaio 2002 e il 30 giugno 2006 sono stati valutati per il trattamento 117 soggetti affetti da acufeni e/o iperacusia da $7,6 \pm 8,3$ anni (min 1 anno max 41 anni). I pazienti selezionati e successivamente arruolati sono stati 81 (Fig. 1). Essi sono stati monitorati ad intervalli di un mese per i primi tre mesi e successivamente ad intervalli di tre mesi, protraendo lo studio fino al gennaio 2008. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione iniziale costituita da visita otorinolaringoiatrica (ORL) e valutazione internistica unitamente ad una anamnesi guidata da apposito questionario riguardante oltre lo stato di salute generale del Paziente anche le caratteristiche (epoca di comparsa, modalità di insorgenza, sede, ecc.) dell'acufene, delle eventuali ipoacusia e/o iperacusia. Superata la fase di valutazione iniziale, ritenuto idoneo il candidato ad intraprendere l'iter diagnostico-terapeutico, il Paziente veniva sottoposto ad un ulteriore questionario specifico le cui risposte sono quantificabili con valori numerici che consentono di calcolare la percentuale di consapevolezza dell'acufene nel corso del periodo diurno di veglia, la gravità della sintomatologia, l'entità del fastidio generato dalla patologia, l'influenza sulla qualità della vita e di registrare le attività inibite o alterate dalla presenza della sintomatologia (Jastreboff & Hazell, 2004). Tale questionario veniva integrato con un altro [*Tinnitus Handicap Inventory* (THI)] (Newman et al., 1996) composto da 25 domande con tre possibilità di risposta e punteggio numerico finale che consentiva di assegnare ciascun Paziente al grado di sofferenza corrispondente determinato dall'acufene (5 gradi in ordine crescente di gravità). La compilazione dei questionari precedenti permetteva l'inquadramento del Paziente in una delle sei categorie di Jastreboff così rappresentate: (0) l'acufene è un problema minimo, (1) l'acufene è un problema importante, l'ipoacusia non è un problema soggettivamente significativo, (2) l'acufene è un problema importante, l'ipoacusia è un problema soggettivamente importante, (3) l'iperacusia è un problema importante con o senza acufene significativamente importante, l'ipoacusia è irrilevante, (4) iperacusia (H) con o senza acufene (T) con accentuazione prolungata dopo l'esposizione ai rumori, l'ipoacusia è irrilevante (Jastreboff & Hazell, 2004). Successivamente alla

compilazione dei questionari veniva eseguito un bilancio audiologico comprendente audiometria tonale e vocale, valutazione della soglia del fastidio (*loudness discomfort level*), della frequenza dell'acufene (*pitch matching*), del suo livello di intensità (*loudness matching*), dell'intensità di mascheramento minimo (*minimal suppression levels*) e della durata dell'inibizione residua. I Pazienti ulteriormente selezionati da questo secondo livello di valutazione venivano inviati alla terapia (TRT) seguendo le modalità descritte da Jastreboff secondo i criteri seguenti.

Categoria 0: sessione di counseling con informazioni sul modello neurofisiologico accompagnata dalle istruzioni per evitare il silenzio e sull'arricchimento sonoro diurno e con generatore di suoni notturno.

Categoria 1: counseling con informazioni sul modello neurofisiologico, sull'arricchimento sonoro diurno e notturno, informazioni sui generatori di suono auricolari raccomandati in questa categoria.

Categoria 2: applicazione di protesi acustica, counseling uguale alla categoria 1 ma centrato sulle caratteristiche delle protesi, arricchimento sonoro con protesi acustica e generatori di suono diurno e notturno.

Categoria 3: counseling per iperacusia e generatori di suono bilaterali con chiocciole aperte e allenamento acustico con suoni piacevoli ad intensità crescenti.

Categoria 4: counseling intensivo per iperacusia (di solito dominante), generatori di suono bilaterali cominciando da intensità molto basse aumentando molto lentamente e allenamento acustico con suoni piacevoli ad intensità crescenti (Jastreboff & Hazell, 2004). La valutazione dei risultati è stata eseguita ad intervalli di 6 (possibile effetto placebo prima dei sei mesi), 12 e 18 mesi, gli indici di beneficio della terapia sono stati calcolati mediante la ripetizione del questionario di Jastreboff e del THI. Il beneficio terapeutico è stato quantificato nei primi 12 mesi sulla base di parametri numerici convenzionali indicando i risultati come "miglioramento significativo" (ripresa di almeno un'attività

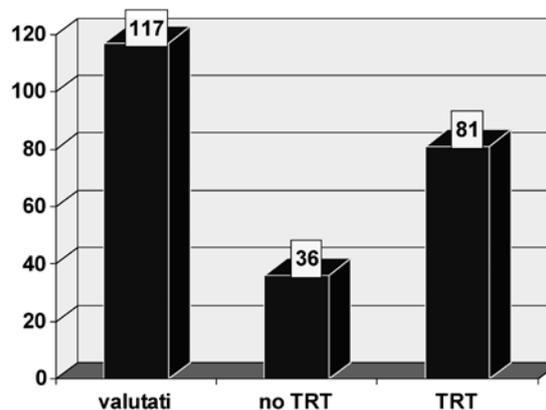


Fig. 1. Pazienti valutati per l'eventuale inclusione nello studio.

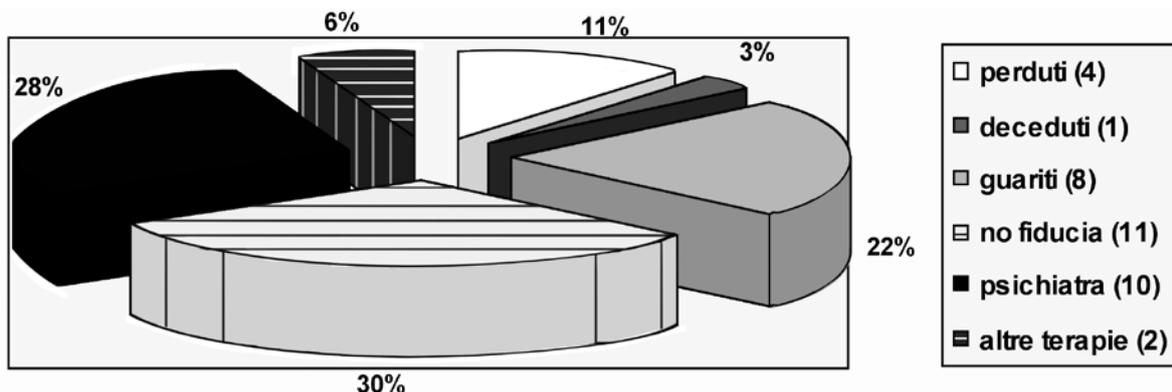


Fig. 2. Distribuzione dei pazienti (36) considerati per il trattamento ma non arruolati nello studio.

precedentemente sospesa associata ad una modificazione dei valori numerici di almeno il 20% rispetto ai valori iniziali in almeno due delle variabili misurate: fastidio, gravità, consapevolezza, effetto sulla qualità della vita), “sintomatologia invariata” (viene riferito qualche miglioramento ma i progressi sono molto lenti, i pazienti interrompono la TRT ed hanno delle ricadute) e “sintomatologia peggiorata” (qualora i valori numerici e le attività sospese aumentino) (Jastreboff & Hazell, 2004). Nel nostro studio abbiamo applicato al controllo a 18 mesi i criteri utilizzati per la sospensione della terapia definendoli come “successo” o “insuccesso” del trattamento (Jastreboff & Hazell, 2004). Si è ritenuto un successo della terapia la riduzione del punteggio della scala dei sintomi a valori uguali o inferiori a 2 associati ad un THI di primo grado e ad un valore di consapevolezza della presenza dell’acufene uguale o inferiore al 10% del tempo di veglia del Paziente in assenza di attività inibite. Se questi valori non venivano ottenuti entro tale limite di tempo abbiamo ritenuto la terapia un insuccesso.

Risultati

Dei 117 soggetti candidati alla terapia 36 sono stati esclusi, 11 poiché hanno rifiutato di sottoporsi al programma consigliato dichiarando il loro scetticismo sulla metodica proposta, 8 perché l’acufene è regredito dopo la modificazione della posologia di un’associazione di farmaci che stavano assumendo [es.: Alfososina (α -bloccante) + Quinapril (ACE-inibitore) in un caso], 10 poiché affetti da problemi psichiatrici associati (allucinazioni uditive, ecc.) o da valori di THI (4° e 5° grado) che consigliavano tale valutazione e che non sono tornati successivamente al trattamento audiologico, 4 non sono stati rintracciati dopo i colloqui e le valutazioni iniziali, 2 si sono indirizzati verso terapie alternative (agopuntura, omeopatia) ed infine una Paziente è deceduta nel corso della terapia riabilitativa per altre cause (Fig. 2).

Degli 81 Pazienti trattati (50 maschi età media $52,1 \pm 11,6$ min 34 max 75 e 30 femmine età media $46,6 \pm 15,2$ min 26 max 77), 10 (3 femmine e 7 maschi) appartenevano alla categoria 0, 32 (11 femmine e 21 maschi) alla categoria 1, 28 (11 femmine e 17 maschi) alla categoria 2, 10 (3 femmine e 7 maschi) alla categoria 3 ed infine 1 femmina alla categoria 4 H, nessun Paziente apparteneva alla categoria 4 T (Fig. 3). Il successo terapeutico si è riscontrato dopo 18 mesi, termine stabilito della durata del trattamento, in 64 Pazienti (79%), gli altri casi (17) sono stati considerati un insuccesso terapeutico a causa del mancato conseguimento in tempo utile

dei parametri necessari descritti in precedenza (Fig. 4). Se analizziamo i risultati in base alle categorie di appartenenza possiamo verificare che i pazienti appartenenti alle categorie 0, e 4 hanno conseguito il successo terapeutico finale preceduto da un miglioramento significativo ai controlli programmati (Fig. 4, 5) e che un soggetto su 32 appartenente alla categoria 1 ed un soggetto appartenente alla categoria 3 non hanno conseguito il successo terapeutico, ma soprattutto ben 15 soggetti su 28 appartenenti alla categoria 2 hanno mostrato un insuccesso terapeutico (Fig. 4). Sebbene il confronto dei valori medi degli indici iniziali dei soggetti che non hanno conseguito il successo terapeutico

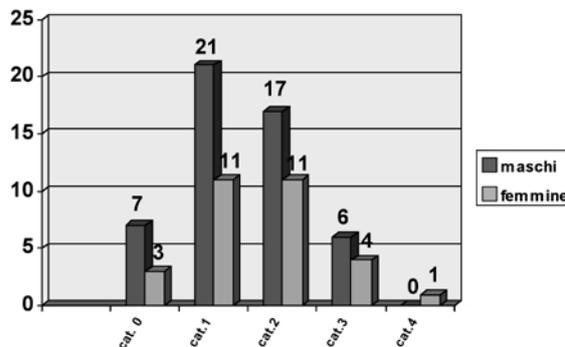


Fig. 3. Distribuzione per sesso e categoria di appartenenza degli 81 pazienti arruolati (2002-2006) che hanno condotto a termine lo studio.

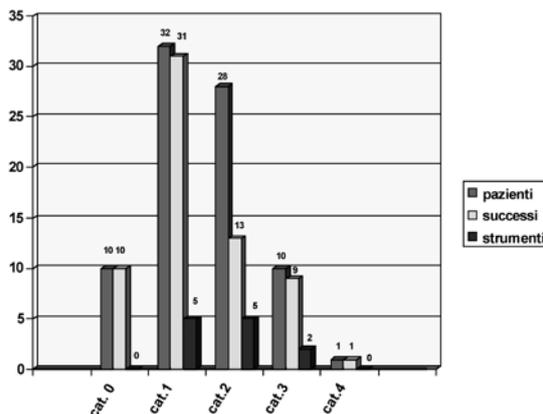


Fig. 4. Distribuzione dei risultati al termine della terapia in base alle categorie di appartenenza e accettazione degli strumenti (generatori di suono e di audioprotesi).

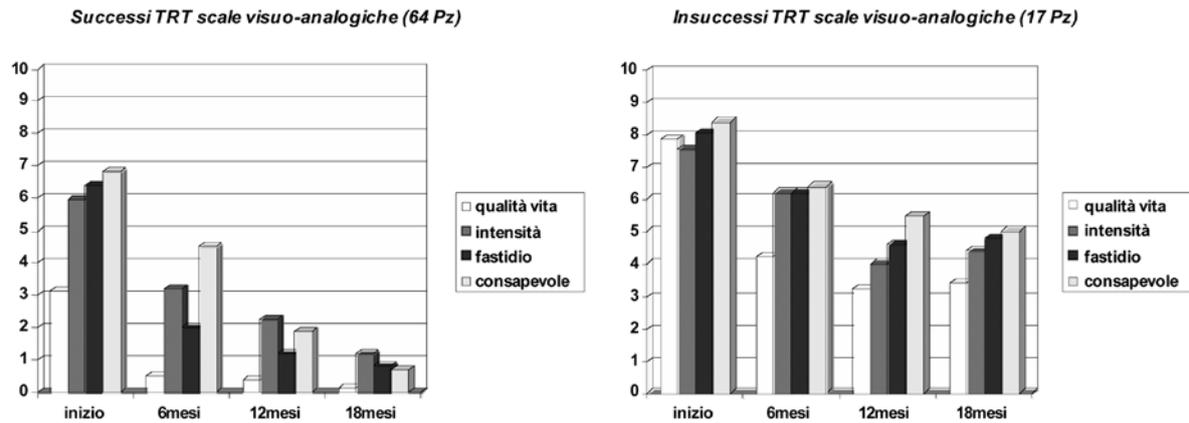


Fig. 5. Tabella sinistra. Parametri esaminati periodicamente nei 64 pazienti in cui si è registrato un successo terapeutico finale: si apprezza un “miglioramento significativo” non soltanto tra l’inizio e la fine della terapia, ma anche tra un controllo e quello immediatamente successivo. Tabella destra. Parametri esaminati periodicamente nei 17 pazienti in cui si è registrato un insuccesso terapeutico finale: si apprezza un “miglioramento significativo” tra i valori iniziali e quelli finali della terapia, non si registra però lo stesso miglioramento tra un controllo e quello immediatamente successivo.

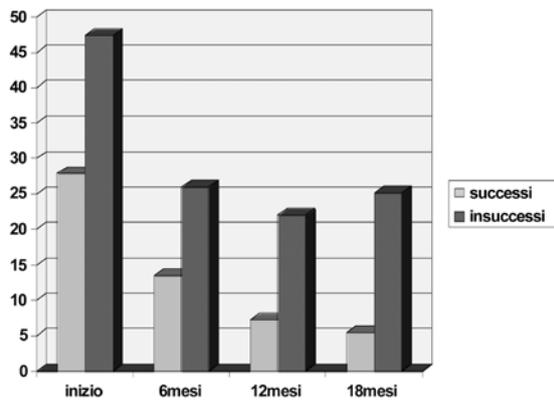


Fig. 6. Valori medi del THI nei pazienti che hanno e non hanno conseguito il successo terapeutico. I valori sono statisticamente significativamente superiori e rimangono stabili dal 6° al 18° mese di terapia nei pazienti destinati all’insuccesso.

rispetto a quelli finali abbiano espresso un miglioramento significativo, tale miglioramento non ha soddisfatto i parametri richiesti (Fig. 5).

L’analisi dei valori medi del THI (Fig. 6) mostra che i pazienti che non hanno conseguito il successo terapeutico presentano un grado iniziale di maggiore gravità. Infatti mentre i soggetti che hanno raggiunto il successo terapeutico presentano valori medi di THI riconducibili ad un grado 2 (grado lieve, acufene facilmente mascherato dai rumori

•Qualità di vita: 3,15 ±2,52/7,87±1,6	P=0,000
•intensità : 5,98±1,72/7,56±2,41	P=0,033
•Fastidio:6,4±2,02/8,06±1,82	P=0,038
•Consapevolezza : 68,02±31,8/84± 29,2	P=0,253
•THI: 27,88±14,12/47,37±15,5	P=0,001

Fig. 7. Confronto statistico tra i valori numerici precedenti l’inizio della terapia dei parametri considerati nei soggetti che hanno conseguito il successo terapeutico rispetto agli insuccessi.

ambientali e facilmente dimenticato nel corso delle attività quotidiane) quelli che non hanno raggiunto il successo terapeutico presentano in media un grado 3 (grado moderato, l’acufene è apprezzabile in presenza di rumore di fondo anche se le attività quotidiane vengono ancora espletate) (McCombe et al., 2001). La differenza di grandezza nel confronto dei valori medi iniziali di THI fra successi e insuccessi ± 1 deviazione standard appare statisticamente significativa ad indicare che i pazienti che conseguono il successo finale presentano una minore gravità dei sintomi iniziali (Fig. 7).

Analogamente il confronto statistico dei valori numerici iniziali attribuiti ai parametri utilizzati per il monitoraggio dei pazienti delle due popolazioni esaminate (successi e insuccessi) mostra una differenza statisticamente significativa dei valori di tre dei quattro parametri prescelti. Infatti qualità della vita, intensità dell’acufene e fastidio soggettivo appaiono maggiormente compromessi nei pazienti che non hanno conseguito il successo terapeutico. La percentuale di consapevolezza dell’acufene non mostra differenze statisticamente significative nelle due popolazioni (Fig. 7).

Infine l’analisi della compliance alla terapia nei soggetti che necessitano di counseling e strumenti audio-protetici o

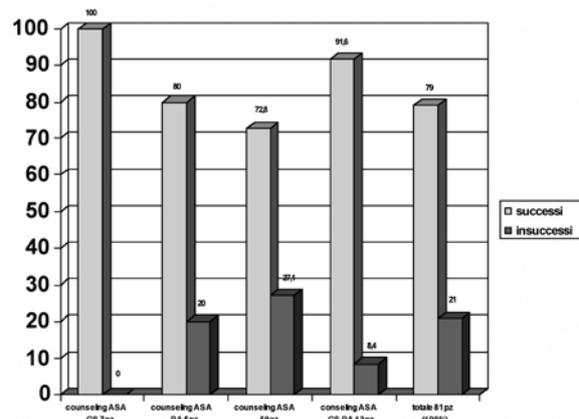


Fig. 8. Distribuzione percentuale dei risultati ottenuti in base alla compliance verso la terapia in tutte le categorie esaminate (0-4).

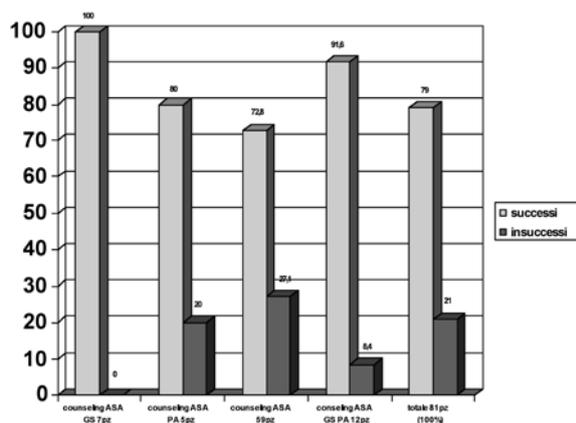


Fig. 9. Distribuzione percentuale dei risultati ottenuti in base alla compliance verso la terapia nelle categorie esaminate (1-4) con esclusione della categoria 0 che non prevede l'impiego di generatori di suono portatili.

sonori (con l'esclusione quindi della categoria 0) dimostra che nel 91,6% dei pazienti che hanno eseguito la terapia raccomandata si è conseguito il successo terapeutico mentre i pazienti che hanno usufruito soltanto del counseling e dell'arricchimento sonoro ambientale presentano una percentuale di successo ridotta al 73% circa e che mentre la combinazione counseling, generatori di suono diurni e arricchimento sonoro notturno determina risultati positivi nel 100% dei casi, l'impiego delle protesi acustiche unitamente al counseling ed all'arricchimento sonoro notturno consente un successo terapeutico soltanto nell'80% dei casi (Figg. 8, 9).

Discussione e Conclusioni

I risultati globali della nostra esperienza mostrano una buona efficacia della TRT nella popolazione esaminata (79%) in linea con i dati della letteratura (Sheldrake et al., 1999) che non può essere attribuita ad un effetto placebo data la notevole durata della terapia.

Scorporando dai risultati il numero di soggetti appartenenti alla categoria 0 (10 pazienti) che hanno conseguito in tutti i casi il successo terapeutico e che rappresentano una categoria di minore impegno data la minore gravità della sintomatologia, una prima analisi dei nostri dati mostra che 43 dei pazienti che non hanno impiegato laddove richiesto (categorie 1, 2, 3 e 4) gli strumenti, protesi acustiche e generatori di suono, in associazione al counseling e all'arricchimento sonoro ambientale (59 pazienti di cui 26 appartenenti alla categoria 1, 9 alla categoria 2, 7 alla categoria 3 e 1 alla categoria 4) hanno conseguito il successo terapeutico (72,8% dei casi), mentre dei 12 pazienti che hanno eseguito correttamente la terapia (counseling, generatori di suono o protesi acustiche e arricchimento sonoro ambientale) 11 hanno conseguito il successo terapeutico (91,6% dei casi) (Fig. 9). I pazienti che non hanno accettato di eseguire compiutamente la terapia sono stati trattati esclusivamente con counseling e arricchimento sonoro ambientale, senza l'ausilio quindi di strumenti. I 16 insuccessi terapeutici (27,1%) nei soggetti che hanno eseguito la terapia parzialmente sono da attribuire a due casi, un paziente appartenente alla categoria 1 ed uno alla categoria 3, ma soprattutto a 14 pazienti appartenenti alla

categoria 2 (Fig. 9). Pertanto a fronte di un'elevata percentuale di successi globale appare evidente che la categoria 2 presenta nel suo ambito un'alta percentuale di insuccessi, soprattutto qualora non si utilizzino le protesi acustiche, contribuendo negativamente ed in maniera significativa al risultato finale tanto che se questa categoria si potesse eliminare dal calcolo statistico, la percentuale di successi terapeutici sarebbe pari al 96% circa. Per spiegare questo dato occorre prendere in considerazione le caratteristiche cliniche, diagnostiche e terapeutiche peculiari della categoria 2. L'elemento fondamentale che differenzia questa categoria dalle altre è la presenza di una ipoacusia soggettivamente importante. Il ristabilimento di un'acuità uditiva per quanto possibile più vicina alla norma nel soggetto ipoacusico dovrebbe creare le condizioni acustiche per usufruire appieno della terapia sonora ambientale e ridurre l'intensità soggettiva dell'acufene innalzando il sottofondo sonoro e riducendo il guadagno uditivo centrale in modo tale che la riduzione dell'intensità assoluta e relativa dell'acufene contribuiscano all'instaurarsi del fenomeno dell'abitudine. Nei soggetti normoacusici il rapporto segnale/rumore si modifica aumentando l'intensità di quest'ultimo, nei soggetti ipoacusici la riduzione dell'intensità relativa dell'acufene si ottiene più facilmente migliorando l'acuità uditiva con un sussidio audio-protetico piuttosto che aumentando il rumore di fondo poiché l'intensità del rumore di fondo necessaria a ridurre l'intensità relativa dell'acufene può essere difficilmente raggiunta senza l'impiego delle protesi acustiche. Tuttavia l'atteggiamento dei pazienti di fronte all'acquisto dei generatori di suono e delle audio-protesi è stato di scetticismo e prevalentemente di rifiuto. Il numero esiguo dei pazienti appartenenti ad alcune categorie e l'accettazione parziale della terapia in molti casi non ci consentono di trarre conclusioni definitive, tuttavia emergono a nostro avviso alcuni dati significativi e degni di ulteriori studi. In particolare i valori numerici delle scale dei sintomi iniziali sembrano predittivi per l'esito finale della terapia in quanto ad un quadro clinico iniziale di maggiore gravità corrisponde una minore probabilità di successo terapeutico. L'unico valore tra quelli selezionati che non sembra predittivo per l'esito della terapia è rappresentato dalla durata quotidiana della consapevolezza dell'acufene, infatti sia i pazienti destinati al successo che quelli destinati all'insuccesso terapeutico riferiscono di percepire l'acufene in egual misura. Nella nostra esperienza la categoria 2 è quella in cui si è registrato il maggior numero di insuccessi probabilmente data la rarità della categoria 4 (un solo caso registrato), che tradizionalmente sarebbe più difficile da trattare.

Il maggior numero di insuccessi nella categoria in oggetto è probabilmente attribuibile non solo alla maggiore difficoltà nell'attenuare l'intensità relativa dell'acufene, ma anche ad una maggiore difficoltà di eseguire un counseling adeguato poiché se è vero che l'instaurarsi dell'abitudine deriva dalla convinzione che la percezione di un determinato sintomo non è correlabile ad una data malattia è altrettanto evidente la difficoltà di convincere un paziente affetto da sordità soggettivamente importante che il sintomo acufene presenti una evoluzione indipendente da questa.

Bibliografia di riferimento

- Davis A, El Refaie A. *Epidemiology of tinnitus*. In: Tyler R, editor. *Tinnitus handbook*. San Diego, CA: Singular Thomson Learning; 2000. pp. 1-23.
- Feldmann H. *Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise bands and by pure tones*. *Audiology* 1971;10:138-44.
- Gerken GM. *Central auditory temporal processing: alterations produced by factors involving the cochlea*. In: Dancer A, Henderson D, Salvi R, Hamernik R, editors. *Effect of noise on the auditory system*. Philadelphia, PA: Mosby; 1992. p. 146-155.
- Heller MF, Bergman M. *Tinnitus in normally hearing persons*. *Ann Otol* 1953;62:73-93.
- Jastreboff PJ. *Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications*. In: Vernon J, Moller AR, editors. *Mechanisms of Tinnitus*. Boston, MA: Allyn & Bacon; 1995. p. 73-94.
- Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. *Neurophysiological approach to tinnitus patients*. *Am J Otolaryngol* 1996;17:236-40.
- Jastreboff PJ, Hazell JWP. *Tinnitus Retraining Therapy Implementing the Neurophysiological Model*. Cambridge University Press; 2004.
- McCombe A, Bagueley D, Coles R, McKenna L, McKinney C, Windle-Taylor P. *Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons*. *Clin Otolaryngol* 2001;26:388-93.
- Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. *Development of the tinnitus handicap inventory*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:143-8.
- Sheldrake JB, Hazell JWP, Graham RL. *Result of Tinnitus Retraining Therapy*. In: Hazell JWP, editor. *Proceedings of Sixth International Tinnitus Seminar*. London: Tinnitus & Hyperacusis Centre; 1999. p. 292-6.

Trattamento chirurgico delle lesioni congenite della linea mediana del basicranio

C. Cambria, F. Simoncello, F. Sberze, G. Delù, P. Castelnuovo
Università dell'Insubria, Varese

Razionale

Le lesioni congenite della linea mediana del basicranio comprendono i dermoidi nasali, i gliomi nasali e gli encefaloce-li. La conoscenza delle principali tappe embriologiche nello sviluppo del massiccio facciale permette la comprensione della sede e delle principali caratteristiche dei difetti congeniti disembrionogenetici, fra l'altro ben apprezzabili con le moderne metodiche di imaging (TC e RM)¹. Sebbene rare (1:20.000 e 1:40.000 nati vivi) sono lesioni molto importanti dal punto di vista clinico a causa della loro possibile continuità con il sistema nervoso centrale. Nell'iter diagnostico la biopsia deve essere evitata perché può essere causa di una meningite o di una fistola rinoliquorale. Il trattamento di tali lesioni consiste nella completa escissione chirurgica comprendente il tramite fistoloso qualora presente. L'asportazione chirurgica deve essere effettuata quanto prima per evitare le possibili complicanze, quali dismorfismi facciali, sovrainfezioni delle stesse masse, infezioni intracraniche (meningiti ed ascessi cerebrali) od osteomielitiche. La scelta del tipo di approccio chirurgico dipende dalla sede, dall'entità della lesione e dalla sua estensione intracranica o cutanea. Le possibilità chirurgiche comprendono: le rinotomie e le rinoplastiche open, l'asportazione endonasale endoscopica e l'approccio craniotomico, oppure la loro associazione. In questa tesi presentiamo una sistematizzazione degli approcci chirurgici in funzione delle diverse lesioni congenite presenti a livello della linea mediana, discutendone le caratteristiche ed i risultati.

Materiali e Metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo, non comparativo, non randomizzato. I pazienti in studio sono giunti alla nostra osservazione nel periodo di tempo intercorso fra il mese di settembre 1998 ed il mese di settembre 2008. La nostra casistica comprende 21 pazienti affetti da una neof ormazione della linea mediana del basicranio (5 lesioni dermoidi, 4 gliomi intranasali, 12 encefaloce-li basali). Tutti sono stati valutati con imaging (TC e RM) per definire i confini della lesione e per escludere la presenza di connessioni con l'endocranio. I 5 pazienti affetti da **cisti dermoidi** sono tutti maschi, con un'età media di 17 anni (*range*: 6-26 anni). La cisti dermoide si è presentata come una tumefazione a livello della regione fronto-nasale ed intranasale. In 2 casi era concomitante una fistola cutanea sul dorso nasale, in 3 casi era presente ostruzione respiratoria nasale, in 1 caso accompagnata da cefalea. Dei 5 pazienti, 3 erano già stati sottoposti ad incompleta exeresi con approccio esterno (1 craniotomico, 2 rinotomico), in altra Sede. In 4 casi si è proceduto all'exeresi della neof ormazione con

approccio combinato a causa dell'estensione extra-nasale della lesione. In 1 caso è stata necessaria una rinotomia e successivo controllo endonasale endoscopico. I 4 pazienti affetti da **glioma** avevano un'età media di 13 mesi (*range*: 9-24 mesi), 1 femmina e 3 maschi. In tutti i casi si è trattato di glioma intra-nasale anteriore, vestibolare in nessun caso con estensione extra-nasale. Sono giunti alla nostra osservazione per l'evidenza della neof ormazione stessa a livello delle narici, in 1 caso accompagnata dall'allargamento del dorso nasale e da respirazione difficoltosa e rumorosa. Nessuno era mai stato precedentemente trattato. L'analisi dei 4 pazienti affetti da glioma nasale ha consentito di evidenziare come la completa asportazione della patologia sia stata effettuata per via puramente endonasale endoscopica. L'intervento chirurgico cominciava con l'incisione dei margini mucosi della lesione con laser a diodi e la dissezione dei tessuti molli fino al piano sub-pericondrinale medialmente lungo la cartilagine quadrangolare, lateralmente per via sub-periosteale lungo la linea mascellare e superiormente fino alla volta nasale. Le connessioni con le strutture anatomiche contigue venivano disseccate preservando, quando possibile, le cartilagini e le ossa nasali ottenendo l'isolamento completo della lesione. Solo in un caso l'asportazione radicale della neof ormazione richiedeva il sacrificio della crus laterale della cartilagine alare tenacemente adesa al tessuto perilesionale. In tutti i casi è stato eseguito un esame istopatologico estemporaneo intra-operatorio per la conferma della natura benigna della lesione. Nessun paziente ha presentato complicanze immediate post-operatorie e tutti hanno seguito il regolare programma di follow-up. Si è verificato un solo caso di stenosi del vestibolo nasale, corretto dopo 7 mesi con intervento di ricostruzione dell'ala nasale con innesto composito di cute e cartilagine auricolare.

I 12 pazienti affetti da **encefaloccele**, hanno un'età media di 6 anni (*range*: 40 giorni - 20 anni), 4 sono di genere femminile, 8 maschili. Si tratta di encefaloce-li basali, ad origine spontanea. Dei 12 pazienti, 3 avevano subito in precedenza un intervento chirurgico presso altra Struttura con approccio craniotomico, un piccolo paziente era stato sottoposto ad intervento chirurgico di parziale asportazione a scopo biotico della massa intranasale. La sede di erniazione encefalica al momento della diagnosi è stata in 7 casi a livello della lamina cribra ed in 2 casi a livello etmoidale. Tre pazienti erano affetti da encefaloce-li multipli (lamina cribra + fossa cranica media, lamina cribra + fronto-etmoidale, planum etmoide-sfenoidale + etmoide posteriore). I pazienti presentavano ostruzione respiratoria nasale monolaterale (6), rinoliquorrea con meningite (2), meningite isolata (2), rinoliquorrea (1), dimorfismi cranio-facciali (1). L'asportazione degli encefaloce-li e la riparazione del difetto durale è

stata sempre effettuata con la tecnica endoscopica intranasale. L'iniezione di fluoresceina sodica al 5% tramite puntura lombare è stata utilizzata, in 8 casi, dopo l'induzione anestesiológica per ottenere intraoperatoriamente una diagnosi topografica certa, per verificare l'eventuale presenza di una concomitante fistola misconosciuta della base cranica e per permettere al chirurgo un'immediata verifica dell'avvenuta riparazione durale. La tecnica intranasale endoscopica permette di finalizzare l'atto chirurgico alla sede della lesione. Per questo motivo sono state usate tecniche con invasività chirurgica differente in funzione della sede. L'approccio alla fessura olfattoria è di tipo diretto e avviene con conservazione delle strutture solo in casi selezionati, quando la lesione è localizzata anteriormente alle strutture etmoidali. Si procede a demucosizzazione dell'area interessata ed elettrocoagulazione con pinza bipolare del peduncolo della neoformazione, sezione e asportazione della stessa indi si procede alla plastica durale. I risultati migliori sono stati ottenuti con un innesto sottile capace di adattarsi bene agli spazi stretti: è stato quindi utilizzato per la riparazione un innesto di mucoperiostio ottenuto asportando e scomponendo la porzione laterale della concha bulbosa, quando presente. In alternativa può essere utilizzato un innesto di mucopericondrío settale controlaterale. In 2 casi si è proceduto all'obliterazione della sede interessata con grasso prelevato dall'addome. Per quanto riguarda le lesioni del tetto etmoidale viene eseguita un'etmoidectomia antero-posteriore. Si posiziona un innesto di osso del turbinato medio modellato e posizionato preferibilmente con tecnica underlay successivamente ricoperto da mucoperiostio del turbinato stesso. Se necessario in alcuni casi si utilizza un piccolo innesto di dura artificiale, utile per spingere all'interno del cranio la porzione encefalica erniata. Lo scollamento durale della faccia endocranica della lesione ossea è fondamentale per prevenire le recidive di meningoencefalocele nell'età evolutiva. Infatti con la crescita il difetto osseo tenderà ad aumentare e con esso il difetto durale se non separato da questo ultimo. In caso di ristrettezza anatomica, si rende necessario un approccio meno conservativo. Si esegue un'asportazione del turbinato medio, una etmoidectomia antero-posteriore asportando totalmente la lamina dei cornetti e regolarizzando il tetto etmoidale in un unico piano con la fessura olfattoria. Si demucosizza il tetto etmoidale, si revisiona il difetto osseo e si posiziona overlay un innesto libero di mucoperiostio del turbinato medio². L'approccio endoscopico può essere utilizzato in caso di lesioni multiple solo quando siano ben definite e identificabili. Quando il basicranio è ampiamente danneggiato, è preferibile un approccio esterno. Nei tre casi di encefalocele multiplo da noi trattati non è stato necessario ricorrere alla craniotomia.

Risultati

La percentuale di successo al primo intervento per asportazione delle lesioni congenite della linea mediana della rinobase con tecnica endoscopica (esclusiva o combinata) è stata del 96%. Infatti, 20 su 21 pazienti, hanno ottenuto la risoluzione della problematica. Un solo paziente affetto da meningocele ha necessitato di un secondo intervento (per via endonasale in endoscopia) per persistenza di rinoliquorrea in quanto presentava un difetto multiplo del

basicranio misconosciuto alla prima indagine pre-operatoria. Per quanto riguarda invece le complicanze tardive, una piccola paziente affetta da glioma ha richiesto un intervento ricostruttivo per stenosi cicatriziale in seguito ad asportazione della cartilagine alare. Il follow-up medio delle lesioni trattate è di 49 mesi, nei quali non è stata riscontrata alcuna recidiva di malattia. Gli esiti cicatriziali post-chirurgici, a livello facciale, sono stati minimi nel caso di approccio combinato, o nulli in caso di intervento condotto con tecnica endoscopica esclusiva.

Conclusioni

Le lesioni congenite della linea mediana del basicranio richiedono un approccio chirurgico quanto più conservativo. Pertanto, per il trattamento di gliomi, dermoidi ed encefaloceli intranasali si raccomanda l'impiego della tecnica endoscopica persino in caso di coinvolgimento durale del basicranio. La tecnica endoscopica, evitando la craniotomia, permette un approccio minimamente invasivo che non lascia cicatrici esterne e che ha una probabilità di successo al primo tentativo che nella nostra casistica raggiunge il 96%. È inoltre un intervento generalmente ben tollerato dal paziente, con un decorso post-operatorio relativamente semplice. Nei pazienti pediatrici evita il rischio di deformità facciali che conseguono all'alterazione dei nuclei di ossificazione delle linee di accrescimento del cranio. Durante il trattamento chirurgico la mucosa nasale, l'anatomia e la fisiologia nasali vengono rispettate. In caso di ricorso a tecniche di plastica del basicranio, l'uso di innesti autologhi permette inoltre di eseguire la riparazione senza rischio di rigetto. Il periodo di degenza è ridotto ad appena alcuni giorni e il trattamento postoperatorio consiste solo di poche medicazioni endonasali. L'endoscopia nasale risulta indicata durante il follow-up permettendo una valutazione precisa del campo di exeresi chirurgica con una buona compliance da parte dei pazienti. Inoltre, ricordiamo che in caso di revisione dopo pregressa chirurgia endoscopica, il nuovo approccio sarà agevolato e meno traumatico per l'assenza di importanti esiti cicatriziali. I limiti della tecnica endoscopica sono rappresentati dalla sede della lesione e delle eventuali connessioni intracraniche, dalle sue dimensioni e da difetti ossei molteplici. In questi casi l'approccio di scelta è il transcranico, al quale si può comunque associare un approccio combinato endoscopico. L'approccio transcranico è tuttavia indispensabile in caso di estensione della lesione a livello della falce o del parenchima cerebrale. Analogamente, il coinvolgimento della cute nasale impone il ricorso ad approcci esterni per l'exeresi radicale della lesione fino alla sua estremità distale. In conclusione possiamo affermare che l'approccio endoscopico intranasale ha una bassa morbilità e un'elevata percentuale di successo ed è quindi la tecnica chirurgica di prima scelta, esclusiva o combinata, per il trattamento delle lesioni congenite della linea mediana della rinobase.

Bibliografia

- Hedlund G. *Congenital frontonasal masses: developmental anatomy, malformations and MR imaging*. *Pediatr Radiol* 2006;36:647-62.
- Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, Bignami M, Pistochini A, Castelnovo P. *Endoscopic endonasal approaches to anterior skull base defects in pediatric patients*. *Child Nerv Syst* 2006;22:1411-8.

La chirurgia delle protesi semi-impiantabili nell'orecchio medio in sedazione (MAC)

A. Canale

Clinica ORL, Università di Torino

Introduzione

Le protesi impiantabili nell'orecchio medio sono strumenti attivi, chirurgicamente impiantabili a livello dell'orecchio medio per la riabilitazione protesica delle ipoacusie neurosensoriali. Negli ultimi 10 anni *Vibrant Soundbridge* (VSB) è il sistema che ha goduto la maggior diffusione; l'indicazione originale prevedeva l'utilizzo della protesi nella riabilitazione delle ipoacusie neurosensoriali mediante l'accoppiamento della *Floating Mass Transducer* (FMT) con l'incudine.

Studi su modelli animali hanno confermato la possibilità di stimolazione della finestra rotonda per trasportare energia sonora alla coclea^{1,2}; recentemente è stato proposto l'utilizzo del VSB nel trattamento delle ipoacusie trasmissive o miste secondarie a difetti della catena ossiculare con risultati soddisfacenti^{3,4}. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti posizionando la FMT sulla finestra ovale⁵.

Per ottenere i migliori risultati funzionali deve essere verificato il corretto accoppiamento dell'FMT con l'incudine nella *incus vibroplasty* (IV), con la finestra rotonda nella *round window vibroplasty* (RWV) e con la nicchia della finestra ovale nella *oval window vibroplasty* (OWV)⁶.

Nelle IV viene utilizzato il test *reverse transfer function* (RTF), mentre nella RWV e nella OWV un test visuo-meccanico viene confermato da valutazioni elettrofisiologiche oggettive⁷.

Presso il nostro istituto la chirurgia delle protesi impiantabili è stata inizialmente eseguita in anestesia generale; recentemente la tecnica anestesologica di scelta è stata la *monitored anaesthesia care* (MAC).

Con l'uso della MAC può essere mantenuta una sedazione profonda durante la chirurgia e un rapido passaggio alla sedazione cosciente in cui si può sfruttare la collaborazione del paziente⁸.

Gli scopi del nostro studio sono di riportare ulteriori evidenze dell'uso della MAC con *target controlled infusion* (TCI) nella chirurgia del VSB e di determinare la possibilità di eseguire una valutazione audiometrica intraoperatoria per verificare il corretto accoppiamento della FMT.

Materiali e Metodi

Il gruppo di studio è costituito da 8 pazienti sottoposti ad intervento di posizionamento di protesi impiantabile nell'orecchio medio in sedazione controllata mediante la tecnica MAC sfruttando la TCI.

Fra gli 8 pazienti 2 erano maschi (25%) e 6 femmine (75%) di età compresa fra i 47 e 70 anni (età media 62 anni) al momento dell'intervento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a completa valutazione audiologica (otoscopia, audiometria tonale liminare in cuffia, audiometria tonale liminare e audiometria vocale in campo libero).

Sette soggetti (87,5%) avevano un'ipoacusia mista di medio-grave entità in esiti di precedenti interventi di timpanoplastica per otite cronica colesteatomatosa in 5 casi (71,4%), per tasca di retrazione in 1 caso (14,3%) e per perforazione timpanica in 1 caso (14,3%); 1 soggetto (12,5%) era affetto da ipoacusia bilaterale di tipo neurosensoriale e non era soddisfatto della protesizzazione acustica tradizionale per via aerea. Al momento della chirurgia gli orecchi non presentavano infezioni croniche o recidive di colesteatoma; in 7 casi era presente una perdita di udito controlateralmente (6 neurosensoriali e 1 mista); in 1 caso la soglia uditiva controlaterale era normale. I dati clinici e audiologici sono riassunti nella Tabella I.

In tutti i pazienti è stato eseguito un approccio retroauricolare ed è stato creato un alloggiamento per il demodulatore a livello del confine fra la squama del temporale e l'osso

Tab. I. Dati clinici dei pazienti.

N.	Sesso	Età	Lato	AC PTA (dB)	BC PTA (dB)	Altro intervento	Posizione FMT
1	F	61	S	77,50	40,00	CWD TPL	FR
2	F	47	D	66,25	26,25	CWD TPL	FO
3	M	70	D	82,50	50,00	CWU TPL	FR
4	F	67	S	51,25	51,25	No	Incudine
5	F	66	D	100,00	65,00	MPL	FR
6	F	62	D	82,50	48,75	MPL+OPL	FR
7	M	69	S	75,00	38,75	CWD TPL	FR
8	F	52	S	95,00	48,75	CWD TPL	FR

AC PTA: soglia audiometrica media per via aerea alle frequenze 0,5; 1; 2; 4 kHz; BC PTA: soglia audiometrica media per via ossea alle frequenze 0,5; 1; 2; 4 kHz; CWD TPL: timpanoplastica aperta; CWU TPL: timpanoplastica chiusa; MPL: miringoplastica; OPL: ossiculoplastica.

Tab. II. Nella Tabella sono riportati i parametri registrati durante la sedazione profonda e durante la sedazione cosciente.

Parametri	BP (mmHg)	SpO ₂	HR (bpm)	Et CO ₂
Sedazione profonda	83 (± 9)	97 (± 3)	75 (± 11)	36 (± 4)
Sedazione cosciente	87 (± 5)	98 (± 2)	76 (± 10)	35 (± 3)

BP: pressione arteriosa media; SpO₂: saturazione arteriosa di ossigeno; HR: frequenza cardiaca; Et CO₂: End Tidal CO₂

parietale; nel paziente con ipoacusia neurosensoriale e nei 2 pazienti sottoposti a precedentemente miringoplastica per retrazione timpanica e perforazione, è stata eseguita una semplice mastoideotomia per poter alloggiare il cavo della protesi e l'FMT è stato posizionato attraverso il condotto uditivo esterno⁹.

In 6 pazienti (75%) l'FMT è stato posizionato sulla finestra rotonda, in 1 paziente (12,5%) sulla finestra ovale e in 1 paziente (12,5%) è stato agganciato all'incudine.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una sedazione profonda mediante MAC seguendo il seguente protocollo:

- idrozyne dechloride i.m. 10 mg come pre-anestesia;
- fentanyl e.v. 1 µg/kg;
- propofol in pompa seguendo il metodo TCI.

La concentrazione utilizzata aveva un range da 1,2 µg/ml a 2,5 µg/ml; questo intervallo è stato scelto per ottenere una sedazione profonda durante l'intervento chirurgico. Raggiunta la concentrazione adeguata il chirurgo può iniziare la infiltrazione con anestetico locale (carbocaina 2% e epinefrina 1:100.000). Si esegue l'infiltrazione una volta raggiunta la concentrazione ottimale di propofol per ridurre al minimo il disagio provocato dall'ansia e dal dolore dell'infiltrazione. Un livello adeguato di sedazione è stato determinato mediante il *Bispectral Index* (BIS).

Durante la chirurgia i pazienti hanno respirato spontaneamente ed è stata posizionata una forchetta nasale con erogazione di 2 l/min di ossigeno.

Alcuni minuti prima del termine dell'intervento è stato somministrato ai pazienti 1 g di paracetamolo.

Per valutare l'accettabilità di questa procedura anestesio-logica nel corso della chirurgia delle protesi impiantabili sono stati monitorati alcuni parametri clinici durante durante la sedazione profonda e al passaggio rapido alla sedazione cosciente.

I parametri controllati durante l'intervento, ad intervalli di 5 minuti, erano:

- pressione arteriosa (BP);
- saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂);
- frequenza cardiaca (HB);
- end-tidal CO₂ (ET CO₂).

I parametri controllati al passaggio alla sedazione cosciente erano:

- tempo di risveglio;
- qualità del risveglio (scala di Ramsey e punteggio di Bromage);
- complicanze (nausea, vomito, dolore postoperatorio).

Al termine dell'intervento chirurgico, dopo il corretto posizionamento dell'FMT nell'orecchio medio e prima della sutura, il processore è stato adagiato sulla pelle al di sopra del magnete presente nel VORP. Il processore esterno (AP) è stato stimolato mediante un personal computer connesso all'impianto e utilizzando un programma per l'adattamento protesico (Connex, Siemens, Germany). Toni puri a 0,5; 1; 2; 4 kHz sono stati inviati in modo lineare senza

amplificazioni, simulando un'audiometria per via ossea. La posizione dell'FMT è stata modificata dal chirurgo in funzione dell'intensità di stimolazione richiesta per evocare la percezione del suono. Abbiamo considerato un corretto accoppiamento quando il paziente riconosceva 2 su 3 stimoli, inviati ad un'intensità pari alla soglia uditiva per via ossea, per ogni frequenza considerata.

Nella stessa sessione è stato eseguito un primo fitting protesico utilizzando il software Connex.

Per valutare i risultati funzionali è stata eseguita un'audiometria vocale in campo libero con e senza protesi 4 mesi dopo l'attivazione della protesi impiantata nell'orecchio medio.

L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS (Chicago, IL, USA); il livello di significatività statistica selezionato è stato di $p < 0,05$.

Risultati

Il tempo medio richiesto dai pazienti per il passaggio dalla sedazione profonda alla sedazione cosciente è stato di 2 minuti; nessun paziente ha riportato nausea e vomito nell'immediato postoperatorio. I parametri valutati intraoperatoriamente e nel postoperatorio sono riportati nella Tabella II.

I chirurghi non hanno riportato movimenti durante gli interventi.

Tutti i pazienti hanno avuto una buona qualità del risveglio, valutata con la scala Ramsey e il punteggio Bromage. Il 100% dei pazienti ha ottenuto 0 al punteggio Bromage perché nessuno ha presentato arresto neuromuscolare e tutti erano immediatamente collaboranti e orientati nel tempo e nello spazio. I risultati, basati sulla scala di Ramsey, erano: RS I in 1 caso (12,5%) e RS II in 7 casi (87,5%). Da un colloquio informale con i pazienti nel postoperatorio, tutti hanno riferito un buon grado di soddisfazione con la tecnica anestesio-logica seguita.

In tutti gli 8 pazienti è stata eseguita un'audiometria intraoperatoria. Il valore medio della soglia uditiva preoperatoria ottenuta mediante stimolazione per via ossea è risultata essere 46,09 dB HL (SD ± 11) ed il valore medio della soglia ottenuta mediante la stimolazione del processore è risultata di 50,31 dB HL (SD ± 11); la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,48$) al t test di Student.

Nella Tabella III sono riportati i valori della soglia uditiva ottenuta con la stimolazione del processore per ogni paziente.

L'attivazione della protesi è stata eseguita circa 20 giorni dopo l'intervento chirurgico.

I risultati funzionali a 4 mesi dopo l'attivazione, valutati mediante l'audiometria vocale, sono riportati in Figura 1.

I valori medi, ottenuti con e senza protesi, hanno rilevato una differenza statisticamente significativa ($p = 0,003$ per

Tab. III. Nella Tabella è riportato il valore medio della soglia audiometrica preoperatoria per via ossea alle frequenze 0,5; 1; 2; 4 kHz e la soglia media ottenuta intraoperatoriamente alle stesse frequenze.

Paziente	BC PTA	Intraoper PTA
1	40	42,5
2	26,25	30
3	50	55
4	51,25	57,5
5	65	68,75
6	48,75	51,25
7	38,75	45
8	48,75	52,5
Media	46,09 (\pm 11,33)	50,312 (\pm 11,47)

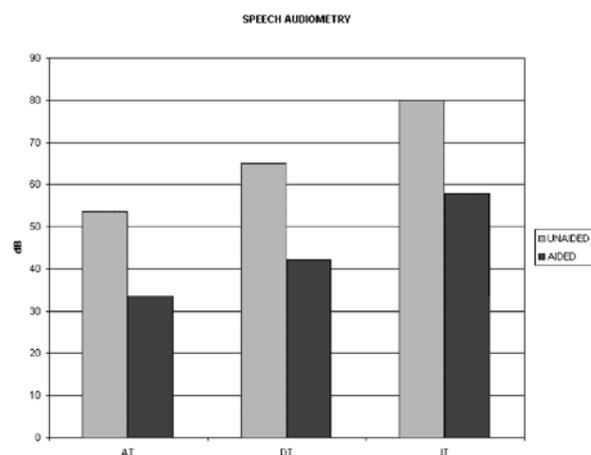


Fig. 1. Confronto fra le medie della soglia postoperatoria di detezione, percezione ed intellesione in campo libero con e senza protesi. L'orecchio controlaterale era occluso.

AT: soglia di detezione; DT: soglia di percezione; IT: soglia di intellesione.

la detezione, $p = 0,002$ per la percezione e $p = 0,005$ per l'intellessione).

Discussione

L'uso dell'FMT come trasduttore posizionato sulla finestra rotonda è stato confermato essere un trattamento efficace negli individui con ipoacusie miste secondarie a patologie croniche dell'orecchio medio o in esiti di ossiculoplastiche con scarso recupero funzionale³⁻⁵; la recente indicazione ha segnato una rivoluzione nella chirurgia otologica, dando la possibilità di ripristinare la funzione uditiva in situazioni in cui la protesizzazione acustica per via tradizionale sarebbe stata impossibile.

Generalmente la chirurgia delle protesi impiantabili nell'orecchio medio viene eseguita in anestesia generale. La sola anestesia locale non è sufficiente per far fronte allo stress chirurgico del paziente e non permette di raggiungere un'adeguata immobilità del paziente durante tutto l'intervento e soprattutto durante l'esposizione della membrana della finestra rotonda. Attualmente la procedura MAC non è più solo una tecnica anestesologica di seconda

scelta, in caso di controindicazioni mediche ad effettuare una narcosi, ma risulta una tecnica di prima scelta in circa il 10-30% delle procedure chirurgiche¹⁰. Inoltre la MAC permette di dimettere il paziente, qualora l'intervento chirurgico lo consenta, anche il giorno stesso^{11 12}.

I nostri dati confermano questi risultati; i parametri monitorati durante l'intervento chirurgico non rilevano segni di sofferenza e dolore; il valore medio della pressione arteriosa era 83 mmHg e la frequenza cardiaca 75 bpm. La saturazione arteriosa di ossigeno non è mai scesa al di sotto del 96% ed il valore medio durante il ritorno al normale stato di veglia era 98%.

La qualità del risveglio è stata buona, grazie all'ottimo controllo nella somministrazione del propofol, e la percentuale di cooperazione e orientamento spazio tempo era ottima.

I risultati funzionali sono strettamente dipendenti dalla corretta indicazione audiologica⁷ ma un ruolo fondamentale è dato dal corretto accoppiamento dell'FMT con la finestra rotonda e ovale o con l'incudine. Per questo motivo è molto importante verificare intraoperatoriamente il funzionamento della protesi prima di eseguire la sutura.

Generalmente l'intervento era eseguito in anestesia generale ed i test utilizzati erano diversi in caso di *incus vibroplasty* o di *round window vibroplasty*. Nel caso del posizionamento sull'incudine un valido test che può essere eseguito è il RTF. Nelle altre indicazioni, che attualmente risultano la maggioranza dei casi, veniva generalmente eseguita una valutazione visuo - meccanica (una lieve pressione sulla staffa determina un movimento dell'FMT se ben accoppiato) che necessitava sempre della conferma oggettiva mediante test elettrofisiologici.

Per eseguire i test elettrofisiologici il ricevitore impiantato viene stimolato dal processore esterno appoggiato sulla pelle del paziente avvolto in una custodia sterile; durante la stimolazione è possibile eseguire l'elettrococleografia, i potenziali evocati uditivi del tronco encefalico e gli *auditory steady state response*. Tuttavia questi test presentano alcuni svantaggi: l'elettrococleografia richiede il posizionamento di un elettrodo sul promontorio e, come l'*auditory brainstem response* (ABR) non permette di rilevare informazioni frequenza specifiche. L'*auditory steady-state response* (ASSR) richiede tempi di esecuzione lunghi e non ha ancora una diffusione clinica¹³.

Il secondo scopo del nostro lavoro è stato di valutare la possibilità di verificare il corretto posizionamento dell'FMT eseguendo un'audiometria tonale sfruttando la collaborazione del paziente sedato. La posizione dell'FMT è stata modificata intraoperatoriamente in funzione dell'intensità di stimolazione richiesta per la percezione del tono. In 1 caso l'accoppiamento non era soddisfacente; la finestra rotonda era ben esposta e l'FMT si era probabilmente spostato durante il riposizionamento dei lembi. Nel 100% dei casi, al termine delle regolazioni e prima della sutura, l'intensità soglia percepita dal paziente è risultata sovrapponibile alla soglia per via ossea. La differenza media fra la soglia per via ossea preoperatoria e la soglia ottenuta durante la stimolazione intraoperatoria è risultata essere 4,3 dB ($p > 0,05$).

Un'ulteriore conferma del corretto posizionamento è stata ottenuta parlando direttamente al paziente, dopo un primo rapido fitting intraoperatorio; questo rende immediatamente il paziente consapevole di quale sarà il risultato.

In conclusione la MAC in TCI utilizzata nella chirurgia delle protesi impiantabili nell'orecchio medio risulta essere una metodica efficiente e sicura. L'intervento è risultato confortevole sia per il paziente che per il chirurgo. La MAC è una tecnica introdotta da anni nella pratica anestesiológica ma in questo studio è stata sfruttata la possibilità di passare rapidamente da una sedazione profonda ad una sedazione cosciente per poter eseguire un'audiometria intraoperatoria.

Bibliografia

- ¹ Dumont T, Zennaro O, Aran J, Bébéar JP. *Piezoelectrical middle ear implant preserving the ossicular chain*. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:173-87.
- ² Spindel JH, Lambert PR, Ruth RA. *The round window electro-magnetic implantable hearing aid approach*. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:189-206.
- ³ Colletti V, Carner M, Colletti L. *Round window stimulation with the floating mass transducer: a new approach for surgical failures of mixed hearing losses*. In: *Proceedings of the XVIII IFOS World Congress*, Rome, 2005.
- ⁴ Colletti V, Soli SD, Carner M, Colletti L. *Treatment of mixed hearing losses via implantation of a vibratory transducer on the round window*. *Int J Audiol* 2006;45:600-8.
- ⁵ Straitberger C. *Surfing the audiogram with the Med-El Vibrant Soundbridge*. Session chair at the "8th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery", Antalya, 18 June 2008.
- ⁶ Ball G, Maxfield B. *Floating mass transducer for middle ear applications*. Paper presented at the 2nd Second International Symposium on Electronic Implants, Gothenburg, Sweden, 1996.
- ⁷ Winter M, Weber BP, Lenarz T. *Measurement method for the assessment of transmission probe of implantable hearing aids*. *Biomed Tech (Berl)* 2002;47(Suppl. 1):726-7.
- ⁸ American Society of Anesthesiologists. *ASA updates its position on monitored anesthesia care*. *ASA Newsletter* 1998;62.
- ⁹ Truy E, Eshraghi A, Balkany T, Telishi FF, Van De Water TR, Lavieille JP. *Vibrant Soundbridge surgery: Evaluation of transcanal surgical approaches*. *Otol Neurotol* 2006;27:887-95.
- ¹⁰ Albertini A, Fanelli G. *Monitored anesthesia care*. Torino: UTET; 2001.
- ¹¹ Ghisi D, Fanelli A, Tosi M, Nuzzi M, Fanelli G. *Monitored anesthesia care*. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:533-8.
- ¹² Liu J, Singh H, White PF. *What is new in monitored anesthesia care?* *Anesthesiology* 1998;11:601-6.
- ¹³ Canale A, Lacilla M, Cavalot AL, Albera R. *Auditory steady-state response and clinical applications*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:499-503.

L'approccio diagnostico e terapeutico delle tumefazioni della ghiandola parotide: nostra esperienza

S. Cauli

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Cagliari

Introduzione

Le ghiandole salivari comprendono ghiandole salivari maggiori, rappresentate da parotide, da sottomandibolare e sottolinguale, e ghiandole salivari minori presenti in numero elevato nella cavità orofaringea e classificate, a seconda della sede, in labiali, malari, palatine e lingua.

Le neoplasie delle ghiandole salivari costituiscono circa il 3% di tutti i tumori della testa e del collo e nell'80% dei casi prendono origine dalla parotide. Nel 97-99% dei casi si tratta di tumori di origine epiteliale che interessano la IV-V decade di vita e si riscontrano con pari frequenza in entrambi i sessi, seppure si rilevi una lieve prevalenza nel sesso femminile per la localizzazione parotidea dove si ha una netta predominanza (80%) di tumori benigni.

Le neoplasie delle ghiandole salivari ¹, per la molteplicità e la variabilità degli istotipi tumorali che si rilevano, non possono essere accomunate a quelle delle altre sedi del distretto cervico-faciale.

Tra le numerose classificazioni periodicamente proposte, la più recente e attualmente seguita è quella suggerita dal *World Health Organization* (WHO) del 2005.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo su un campione chirurgico composto da 150 pazienti affetti da lesioni tumorali benigne o maligne della ghiandola parotide sottoposti ad intervento di parotidectomia superficiale sovranurale o totale nel periodo compreso dall'ottobre 2001 a dicembre 2007 presso U.O. Testa-Collo del Policlinico Universitario di Monserrato (ottobre 2001-ottobre 2005) e presso la Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria (novembre 2005-dicembre 2007) del P.O. "S. Giovanni di Dio" di Cagliari.

L'approccio diagnostico ha previsto, oltre all'esame clinico, uno studio per immagini (ecografia, tomografia assiale computerizzata – TAC, risonanza magnetica nucleare – RMN), riservando l'esame citologico mediante FNAB (*fine needle aspiration biopsy*) a un ristretto numero di pazienti.

La stratificazione per sesso ed età dei 150 pazienti ha consentito di identificare 81 (54%) soggetti di sesso femminile e 69 (46%) di sesso maschile, con età media per le donne di 54 anni (range: 12-81 anni) e per gli uomini di 56 anni (range: 22-82 anni).

L'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio ha permesso di accertare che in 113 casi trattavasi di una neoplasia benigna (75,3%), in 15 di un tumore maligno (10%), in

16 di lesioni simil-tumorali (10,6%) ed in 6 casi neoplasie di altro genere (4%), ovvero linfomi e melanomi.

Il trattamento chirurgico, in rapporto all'istotipo, spesso accertato con esame intraoperatorio al congelatore, è consistito nel 87% dei pazienti (131/150) in una *parotidectomia superficiale sovranurale con preservazione del nervo facciale* associata in 2 soggetti a linfadenectomia latero-cervicale selettiva omolaterale di 2° livello (linfonodi risultati reattivi). In questi pazienti l'esame istologico sul pezzo operatorio metteva in evidenza una neoplasia benigna in 113 soggetti, una cisti salivare in 2, una lesione linfoepiteliale benigna in 2, una scialoadenite cronica recidivante in 3, un linfoma in 5 ed, infine, un tumore maligno in 6 (di cui 1 carcinoma (ca.) adenoidocistico, 1 ca. mucoepidermoide, 1 ca. squamocellulare, 1 cistoadenocarcinoma, 1 ca. oncocitario ed 1 ca. a cellule chiare).

Nel 7% dei pazienti (11/150) si è effettuata una parotidectomia totale associata in 3 casi (2%) a linfadenectomia selettiva omolaterale di 2° e 3° livello ovvero a svuotamento linfonodale latero-cervicale demolitivo secondo Roux-Berger (0,6%) in 1 caso. Di questi, 9 pts presentavano neoplasie maligne (di cui 1 ca. scarsamente differenziato, 1 ca. indifferenziato, 1 ca. adenoidocistico, 1 cistoadenocarcinoma, 3 ca. mucoepidermoidi e 2 ca. a cellule aciniche), 1 un linfoma, 1 un melanoma.

In 9 pazienti (6%), infine, di cui 8 con cisti salivari e 1 con una lesione linfoepiteliale benigna si è eseguita una enucleazione o enucleoresezione della neoformazione parotidea.

Risultati

Nei 113 pazienti con neoplasia benigna parotidea nei quali era stata effettuata una parotidectomia sovranurale, ad un follow-up minimo di 10 mesi e massimo di 7 anni, non si sono osservate a tutt'oggi recidive, a testimonianza della validità di tale approccio nel trattamento di tali lesioni.

Dei 15 pazienti con neoplasie maligne parotidiche, 9 sono stati sottoposti ad intervento di parotidectomia totale di cui 7 con preservazione del VII n.c. e 2 con sacrificio dello stesso. È stata, infine, effettuata una parotidectomia subtotale nei restanti 6 pazienti nei quali o la lesione neoplastica risultava inferiore ad un centimetro e localizzata superficialmente o gli esami microscopici pre- o intra-operatori deponevano per una lesione con caratteri di benignità, rivelatasi poi erronea all'esame istologico definitivo.

In 10 pazienti, in rapporto ad alcuni fattori prognostici quali stadio della malattia, grading istologico, presenza di adenopatie metastatiche ovvero nei casi di infiltrazione

microscopica dei margini di resezione chirurgica, si è effettuata una radioterapia complementare post-operatoria. La stratificazione dei pazienti in riferimento alla classificazione TNM, ha consentito di rilevare 9 pT1N0M0 (60%) e 2 soli N+ (13,2%). Questo ultimo dato che conferma la bassa incidenza di interessamento linfonodale nel carcinoma parotideo, sconsiglia di procedere sistematicamente ad uno svuotamento profilattico dei linfonodi del collo che deve essere invece riservato ai casi in cui le caratteristiche tumorali (estensione, istotipo, grading, invasione perineurale, ecc.) sono suggestive di "aggressività" biologica del tumore e, quindi, di possibile presenza di adenopatie metastatiche.

In generale i carcinomi epidermoidi e i carcinomi mucoepidermoidali ad alta malignità si associano ad una elevata frequenza di metastasi linfonodale (25-50%); così come, seppure con una minore incidenza, gli adenocarcinomi ad alto grado di malignità e i tumori misti maligni (25-30%). Il carcinoma adenoidocistico e il carcinoma a cellule aciniche metastatizzano per via linfatica nel 13-15%, mentre il carcinoma mucoepidermoidale a bassa malignità eccezionalmente invade i linfonodi laterocervicali. Bisogna rilevare, però, che il carcinoma adenoidocistico per la tendenza a diffondere per via perineurale può dare metastasi a distanza (polmone, ossa e cervello) anche a distanza di 10-15 anni.

Il follow-up medio dei pazienti affetti da neoplasia parotidea è stato di 3,5 anni (range: 10 mesi-7 anni). Si sono verificati tre casi di recidiva di neoplasia maligna da noi sottoposta a parotidectomia sovranneurale (1 caso di ca. adenoidocistico, 1 mucoepidermoide G3, 1 ca. squamocellulare). Le tre recidive osservate sono state sottoposte a trattamento di recupero mediante RT, e si trovano attualmente ancora nel follow-up.

La sopravvivenza libera da malattia dopo 3 anni è risultata del 94%; mentre quella a 5 anni è del 87%.

La diagnosi differenziale di una tumefazione parotidea non può prescindere da un corretto inquadramento clinico e terapeutico della lesione, in particolare relativamente ad anamnesi ed esame obiettivo. Un ruolo fondamentale è indubbiamente svolto dalle moderne metodiche di imaging quali l'ecografia, ecotomografia, la risonanza magnetica nucleare e la tomografia assiale computerizzata, finalizzate a stabilire l'esatta localizzazione topografica della lesione, il volume, i rapporti con le strutture limitrofe e con il nervo facciale.

In presenza di una tumefazione palpabile della ghiandola parotide, l'esame ecotomografico rappresenta la metodica di diagnostica strumentale di prima istanza, in quanto non invasiva, di basso costo e complementare ad un eventuale esame agobiottico mirato. Il ricorso ad altre metodiche (TAC; RMN) è risultato tuttavia indispensabile in caso di lesioni voluminose (diametro superiore a 3 cm) o per lesioni di dubbia natura o quando era presumibile un interessamento del lobo profondo della ghiandola parotide.

La RMN presenta comunque una maggiore sensibilità (95%) rispetto alla TAC nel riconoscere un'eventuale diffusione perineurale, evento non infrequente in particolare nei carcinomi adenoidocistici. Inoltre l'esame RMN risulta più sensibile rispetto alla TAC nell'identificazione di recidive post-chirurgiche, grazie alla possibilità di discriminare con maggiore affidabilità il tessuto fibrotico dal tessuto patologico neofornato.

Nel nostro studio abbiamo messo a confronto i referti dell'ecografia, della RMN e della TAC con quelli dell'esame istologico definitivo dopo intervento di parotidectomia, per valutare l'attendibilità di queste tecniche di imaging.

Dei nostri 150 pazienti esaminati, 78 hanno eseguito ecografia della regione parotidea (52%), 42 una RMN (28%) e 30 una TAC collo e regione parotidea (20%). È da considerare che in alcuni pazienti è stata praticata sia un'ecografia che un esame RMN e/o TAC, allo scopo di definire in maniera ottimale l'estensione della lesione rispetto alle strutture circostanti.

Abbiamo comparato i referti ecografici, della RMN e della TAC con l'esame istologico sul pezzo operatorio, valutando in particolare i casi indicativi di adenoma pleomorfo o cistoadenolinfoma ed i casi in cui lo specialista radiologo poneva il sospetto di neoplasia maligna.

Nella nostra casistica l'ecotomografia (ETG) ha fornito un corretto inquadramento diagnostico nell'85% dei pazienti affetti da adenoma pleomorfo (34/40), e addirittura nel 95% dei pazienti (19/20) affetti da tumore di Whartin. La RMN ha consentito di individuare correttamente la presenza di adenoma pleomorfo nel 96% dei casi (23/24) rilevando quindi l'alta specificità di tale esame per questa lesione, a differenza della TC che ha rivelato una specificità inferiore (10/15, pari al 67%).

Per quanto concerne la scelta tra TC e RMN quali esami complementari alla ETG, generalmente la Tomografia Computerizzata si è dimostrata adeguata per dare risposta ai quesiti diagnostici non risolti dall'esame ETG, associata in un numero ristretto di casi alla FNAB. Tuttavia, laddove sono disponibili entrambi le apparecchiature, è preferibile l'impiego della risonanza magnetica che, per multiplanarietà e maggior risoluzione di contrasto, garantisce, a nostro avviso, un più agevole ed accurato bilancio dell'estensione dei processi espansivi.

La chirurgia delle neoplasie della parotide è associata a complicanze costituite soprattutto da lesioni del nervo facciale e dalla sindrome di Frey. Altre complicanze come una fistola salivare, lesioni del nervo grande auricolare, ematomi o lesioni estetiche sono meno frequenti.

Il follow-up effettuato sui pazienti sottoposti ad intervento ha messo in evidenza la bassa incidenza di complicanze post-operatorie. Il 5% del campione ha presentato un deficit transitorio del nervo facciale di grado II, il restante 95% ha presentato una normale funzione del facciale in tutte le aree. La sindrome di Frey è comparsa nel 5% dei casi; l'1% ha avuto come complicanza la comparsa di una fistola salivare parotidea. Il 60% dei nostri pazienti ha manifestato perdita della sensibilità della regione innervata dal nervo grande auricolare. Di questi il 50% ha però riacquisito la sensibilità a distanza di un periodo di tempo più o meno lungo.

In 3 casi si è osservato un ematoma postoperatorio, che ha reso necessaria una revisione chirurgica immediata, con risoluzione completa del quadro clinico.

Conclusioni

Il nostro studio conferma l'alta incidenza di neoplasie benigne nel contesto della patologia tumorale parotidea e la esigenza di programmare, allo scopo di ottenere un risultato completo e definitivo, un approccio chirurgico

consistente in una parotidectomia sovraneurale nelle localizzazioni del tumore nel lobo superficiale o totale nella localizzazione nel lobo profondo con preservazione del nervo facciale ².

Nelle neoplasie maligne che si avvalgono, in generale, di approcci chirurgici radicali, è possibile in casi selezionati in rapporto ad alcuni parametri tumorali (estensione e localizzazione del T, grading, contatto o infiltrazione del VII n.c.), effettuare una parotidectomia subtotale con conservazione del nervo facciale ³.

L'impiego di un idoneo protocollo diagnostico finalizzato alla diagnosi precoce permette – anche nei casi di neoplasia maligna parotidea – un adeguato controllo della ma-

lattia, eventualmente supportato dal trattamento adiuvante radioterapico.

Bibliografia

- ¹ Spiro RH, Spiro JD. *Cancer of the salivary glands*. In: Myers EN, Suen JY, editors. *Cancer of the head and neck*. 2nd edn. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 645-648.
- ² Chan S, Gunn A. *Conservative parotidectomy by the peripheral approach*. Br J Surg 1981;68:405.
- ³ Marzetti F, Palma O. *Il trattamento chirurgico delle neoplasie parotidiche: tipi di intervento*. In: *La chirurgia della parotide e del nervo facciale extrapetroso*. Rel. Uff. XII Conv. Naz. AOOI; 1988. p. 119-34.

La funzione vocale nei pazienti sottoposti a laringectomia sopracricoidea

D. Cerrone, G. Falcone, A. Croce
 Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Introduzione

I tumori laringei presentano un'incidenza pari all'1-2% dei tumori maligni. I principali fattori di rischio sono il fumo, l'alcool, l'esposizione professionale ad agenti chimici ed una certa predisposizione familiare. Generalmente colpiscono gli uomini tra i 50 ed i 60 anni, sebbene non siano immuni donne ed individui di ogni età¹.

La tecnica standard nel carcinoma laringeo di stadio avanzato è la laringectomia totale (TL)^{2,3}, mentre le laringectomie sopracricoidee (SCPL), se oncologicamente indicate, rappresentano delle valide alternative.

Esse offrono un elevato tasso di controllo locale (> 80%) con il vantaggio di preservare la funzione laringea nel 95% dei casi^{4,5}.

Gli aspetti funzionali consequenziali a queste procedure chirurgiche sono stati poco analizzati mentre numerosi sono i lavori sui risultati oncologici.

Nel nostro studio abbiamo valutato la funzione fonatoria e l'handicap vocale che consegue a questo tipo di chirurgia mediante una serie di misurazioni oggettive, soggettive e percettive.

Materiali e Metodi

Oggetto di questo studio è la valutazione della funzione vocale di undici pazienti, che nel periodo compreso tra il 1993 ed il 2007 sono stati sottoposti a SCPL c/o la Clinica Otorinolaringoiatria dell'Ospedale "SS. Annunziata" di Chieti, di cui sette furono sottoposti a cricoioidopiglottopezia (CHEP) e quattro a cricoioidopessia (CHP).

Tutti i pazienti erano di sesso maschile con un'età media di 65,5 anni (range 52-79).

La dissezione linfonodale laterocervicale è stata associata in quattro casi e tre pazienti furono sottoposti a Radioterapia postoperatoria.

Il tempo passato dall'atto chirurgico è stato minimo di un anno con una media di 6,1 anni trascorsi dall'intervento.

Nessun paziente portava la cannula tracheale e tutti presentavano un'efficiente funzione deglutitoria, tranne un paziente per il quale è stato necessario effettuare una miotomia dei muscoli prelaringei nei mesi precedenti alla nostra valutazione con il raggiungimento di una buona deglutizione.

Un assestamento oncologico era stato comunque raggiunto da tutti i pazienti al momento della valutazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione oggettiva tramite la laringostroboscopia e la spettrografia, soggettiva mediante il VHI (*Voice Handicap Index*) e percettiva tramite il GIRBAS (*Grade, Instability, Roughness, Breathiness, Asthenicity, Strain*).

La laringostroboscopia ci ha permesso di valutare diversi parametri, in particolare l'occlusione laringea e l'area vibratoria.

Abbiamo differenziato i **tipi di spettrogramma** seguendo la classificazione di Yanagihara; inoltre abbiamo valutato diversi parametri acustici quali la **F0** Frequenza fondamentale, l'**LPC** (*Linear Predicting Coding* - Struttura Formantica), la **FFT** (*Fast Fourier Transformation* - Tessitura Armonica) e l'**Energia** sostenuta o intensità.

Risultati

L'occlusione laringea è risultata completa in quattro pazienti (CHEP), quasi completa in tre pazienti (CHEP), incompleta in due pazienti (CHP). Essa è stata valutata in nove pazienti su undici, per l'insorgenza di problemi tecnici.

L'area vibratoria, anch'essa analizzata in nove pazienti, è stata identificata tra la mucosa aritenoidica e l'epiglottide in cinque pazienti, mentre in due pazienti si è venuta a creare tra la mucosa aritenoidica, base lingua ed epiglottide (CHEP). Nelle CHP, un paziente presentava un'area vibratoria sopraglottica, nell'altro si è venuta a creare tra l'aritenoidica e la base lingua.

In quattro pazienti abbiamo ottenuto uno spettrogramma di tipo I (CHEP), in un paziente di tipo I-II (CHEP), in un paziente di tipo II (CHEP), in due pazienti di tipo III (CHEP e CHP). In tre pazienti non abbiamo ottenuto uno spettrogramma a causa dell'insufficiente emissione vocale.

L'LPC nella maggior parte dei pazienti è risultata buona o adeguata, in un paziente sottoposto a CHEP era sgranata.

L'FFT è risultata buona o regolare nella maggior parte dei pazienti.

La F0 (frequenza fondamentale) è stata localizzata tra i 155 Hz ed i 118 Hz con una media di 137 Hz.

L'Energia era ben sostenuta in quasi la totalità delle CHEP, in una CHEP ed in una CHP era scarsamente sostenuta.

Mediante il GIRBAS abbiamo valutato i valori medi dei seguenti parametri: G (grado globale di disfonia) 2,3 (range: 1-3), I (grado di instabilità della voce) 1,5 (range: 1-2), R (grado di voce rauca) 1,8 (range: 0-3), B (grado di voce soffiata) 1,4 (range: 0-3), A (grado di astenia della voce) 1,7 (0-3), S (grado di voce pressata) 2,3 (range: 1-3).

L'analisi soggettiva con il VHI ha mostrato che cinque pazienti presentavano un grado I, quattro un grado II, uno un grado 0 ed uno un grado III.

Discussione

Nell'ambito della chirurgia funzionale della laringe gli interventi di SCPL sono i più demolitivi. Nonostante l'am-

piezza dell'exeresi è comunque possibile il recupero delle principali funzioni laringee, compresa la funzione fonatoria, grazie al risparmio dell'unità crico-aritenoidea.

Ancora oggi si conosce poco dei meccanismi che riguardano la produzione vocale di una laringe modificata poiché la maggior parte degli studi si focalizza su quelli che sono i risultati oncologici⁴.

Nel nostro studio abbiamo voluto analizzare la funzione vocale di undici soggetti di sesso maschile sottoposti a SCPL da almeno un anno, utilizzando presidi endoscopici ed acustici, un questionario di valutazione soggettiva ed una scala di valutazione percettiva.

L'esame endoscopico, eseguito durante la laringostroboscopia, ci ha permesso di osservare alcuni parametri fondamentali.

- L'occlusione laringea durante la fonazione, mostrata completa o quasi completa nelle CHEP ed incompleta nelle CHP, è risultata favorita dalla presenza dell'epiglottide e di entrambe le aritenoidi in tutte le CHEP; mentre è risultata peggiore nelle CHP, per l'assenza dell'epiglottide e la presenza di una singola unità crico-aritenoidea.

Quando entrambe le aritenoidi sono intatte, l'occlusione glottica si ottiene dalla loro adduzione. In genere l'aritenoidi più mobile si sovrappone in misura maggiore all'altra. Nel caso in cui venga preservata una sola aritenoidi, l'occlusione glottica si instaura con un movimento antero-posteriore e l'intero corpo dell'aritenoidi si addossa al residuo dell'epiglottide. Se manca anche l'epiglottide l'occlusione glottica è difficile da ottenere ma può essere presente o comunque può migliorare grazie all'instaurarsi di un'ipertrofia mucosa dell'aritenoidi⁴. Per cui la chiusura glottica è correlata essenzialmente all'estensione del movimento aritenoidi. Quest'ultimo dipende direttamente dal tipo di intervento chirurgico (CHP vs. CHEP) ed è generalmente modificato dalla resezione del muscolo tiro-aritenoidi nonché dalla preservazione dei muscoli crico-aritenoidi laterale e posteriore.

- Un'area vibratoria abbastanza estesa si è venuta a creare nella maggior parte dei casi tra la mucosa aritenoidi e l'epiglottide, talvolta coinvolgente anche la base lingua (CHEP). Nei pazienti sottoposti a CHP l'area vibratoria è risultata esigua per la presenza di minor tessuto laringeo residuo. In particolare, in un caso, era localizzata a livello sopraglottico mentre nell'altro si è venuto a creare un flap di mucosa aritenoidi vibrante.

Weinstein et al. confermarono che nelle CHEP il sito dell'onda mucosa si trova tra la mucosa dell'aritenoidi e l'epiglottide se è conservata una sola aritenoidi e tra le due aritenoidi e l'epiglottide se si conservano entrambe⁵. Inoltre, alla laringostroboscopia, abbiamo riscontrato di frequente un'ipertrofia della mucosa nei punti di contatto. Essa si instaura soprattutto durante il periodo di riabilitazione. La frequenza fondamentale (F0) è stata localizzata tra i 155 Hz (valore massimo) ed i 118 Hz (valore minimo) con una media di 137 Hz.

I valori della F0 riscontrati in Letteratura sono abbastanza variabili (150, 154, 70,1 Hz)⁶ tenendo presente che i valori di F0 nei soggetti normali di sesso maschile sono compresi tra i 100 ed i 125 Hz e che dopo procedure chirurgiche oncologiche è caratteristico un cambiamento della F0, verso valori più alti negli uomini e verso valori più bassi nelle donne⁷.

Confrontando i nostri dati percettivi con quelli presenti

in Letteratura, è emerso che il grado globale di disфония G è molto simile, il grado di instabilità vocale I e quello di voce rauca R è nettamente inferiore nei nostri risultati mentre il grado di astenia della voce A, il grado di voce soffiata B e quello di voce pressata S è superiore nei nostri risultati⁶.

Per quanto riguarda la valutazione soggettiva, la quasi totalità dei pazienti ha accettato di buon grado la propria condizione vocale, ed anche il VHI ha seguito la scia dei risultati precedentemente esposti, infatti è risultato maggiore nelle CHP e minore nelle CHEP. Bisogna considerare che la maggior parte dei pazienti esaminati, presentava un'estraneità sociale medio-bassa e non affaticava la propria voce per motivi professionali mentre il problema era maggiormente sentito da parte di quei pochi pazienti impegnati, ad esempio, nel settore del commercio.

Non vi era autocommiserazione nelle risposte dei pazienti, tranne in una CHEP, che sebbene avesse degli ottimi parametri laringostroboscopici, mostrava un'analisi acustica, percettiva e soggettiva inferiore rispetto alle sue potenzialità anatomiche.

Questo dato sottolinea quanto il lato psicologico e la volontà possano migliorare le prestazioni vocali.

La correlazione tra parametri laringostroboscopici ed acustici ha mostrato che la maggior parte degli spettrogrammi delle CHEP⁵ erano di tipo I e a questo quadro spettrografico corrispondeva un'occlusione laringea completa ed un'area vibratoria abbastanza estesa che si veniva a creare tra la mucosa aritenoidi e l'epiglottide oppure tra la mucosa aritenoidi, l'epiglottide e la base lingua.

È stato curioso notare che ad un quadro laringoscopico di questo tipo, in una CHEP, corrispondeva invece uno spettrogramma di tipo III; si trattava del paziente che presentava un grado elevato di VHI.

Nell'unica CHP di cui abbiamo ottenuto un'analisi spettrografica, lo spettrogramma era di tipo III, con un'occlusione laringea incompleta ed un flap di mucosa aritenoidi (sinistra) che vibrava.

Correlando l'occlusione laringea al grado di voce soffiata B, abbiamo riscontrato che i gradi più elevati²³ del B, sono presenti laddove vi è un'occlusione incompleta e quindi in tutte le CHP, mentre è un parametro irrilevante nelle CHEP.

Mettendo a confronto l'area vibratoria con il grado globale di disфония G e con il grado di voce rauca R, è emerso che i gradi più elevati della R si riscontrano nelle CHEP mentre quelli più bassi nelle CHP. In particolar modo da questa analisi è emerso che più è estesa l'area vibratoria e maggiore è l'ipertrofia mucosa, più risulta elevato l'R.

Questo dato è confermato anche da un altro studio condotto da Makajeff et al., i quali hanno affermato, al contrario, che quando non è presente un'evidente zona vibratoria, troviamo un grado di raucedine inferiore ma con una maggiore fuga d'aria⁴.

Il G (grado globale di disфония) è risultato elevato²³ nella gran parte dei pazienti sottoposti sia a CHEP che a CHP, riflettendo la profonda modificazione anatomico-strutturale che comunque si viene ad instaurare in questo tipo di chirurgia.

Conclusioni

In conclusione possiamo affermare che la creazione di una neoglottide con il risparmio di aritenoidi e base lingua o

epiglottide sembra essere sufficiente per instaurare una fonazione accettabile.

I fattori chiave per il ripristino di una buona funzione vocale dopo SCPL sono rappresentati essenzialmente dalla presenza di una buona occlusione neoglottica e di una adeguata zona vibratoria, parametri migliori nelle CHEP essendo conservata l'epiglottide ed entrambe le aritenoidi, come nel nostro caso.

Altre variabili importanti sono la mobilità aritenoidea, la lunghezza dell'epiglottide e l'ipertrofia delle mucose. Esse rappresentano il risultato dell'intervento chirurgico che deve rispettare un criterio di radicalità oncologica, di una buona plessia e della messa in atto, dopo l'intervento, di meccanismi di compenso sia sensitivo-motori che ipertrofici.

Un'eccessiva ipertrofia mucosa, sebbene migliori l'occlusione glottica ed aumenti l'estensione dell'area vibratoria può, in molti casi, peggiorare il grado di raucedine.

La raucedine non deve essere considerata come un fattore negativo, anzi essa migliora il grado di fluenza verbale e l'intelligibilità.

In ultima analisi dalla valutazione spettrografica, laringoscopia e percezione dei pazienti operati i parametri corrispondevano comunque ad una voce patologica, non tanto per quanto riguarda la fonetica acustica della voce quanto soprattutto per la spesa energetica che la neolaringe comportava nella produzione della voce. Questo lo si notava soprattutto alla valutazione GIBAS sia nei pazienti con elevato livello B (grado di voce soffiata) sia in quelli con elevato livello S (grado di voce pressata), infatti questi due parametri interferivano maggiormente sulla respirazione, sull'accordo pneumo-fonatorio e sulla

fluenza verbale, incidendo maggiormente sulla funzione dialogica.

Comunque, malgrado queste limitazioni nel questionario VHI risultava nella quasi totalità dei pazienti l'accettazione delle variate caratteristiche qualitative e quantitative della propria voce, ponendo come priorità la conservazione della possibilità di comunicazione verbale e di mantenere un buon livello di autonomia sociale e relazionale.

Bibliografia

- ¹ Nemr NK, Brasilino de Carvalho M, Köhle J, Capatto de Almeida Leite G, Rapoport A, Regis M. *Functional study of the voice and swallowing following supracricoid laryngectomy*. Rev Bras Otorrinolaringol 2007;73:151-5.
- ² Laccourreye H, Lacourreye O, Weinstein G. *Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas*. Laryngoscope 1990;100:735-41.
- ³ Adamopoulos G, Yotakis J, Stavroulaki P. *Modified supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy series report and analysis results*. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123:288-93.
- ⁴ Makeieff M, Giovanni A, Guerrier B. *Laryngostroboscopic evaluation after supracricoid partial laryngectomy* J Voice 2007;21:508-15.
- ⁵ Weinstein GS, Lacourreye O, Ruiz G. *Larynx preservation with supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. Correlation of videostroboscopic findings and voice parameters*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:1-7.
- ⁶ Marioni G, Marchese-Ragona R, Ottaviano G, Staffieri A. *Supracricoid laryngectomy: is it time to define guidelines to evaluate functional results? A review*. Am J Otolaryngol 2004;25:98-104.
- ⁷ Slobodan M, Jovancevic L. *The voice of patients with laryngeal carcinoma after oncosurgery*. Arch Oncol 2005;13:76-8.

Iperespressione di poli (adp-ribosio) polimerasi-1 nelle lesioni displasiche laringee: significato prognostico ed implicazioni cliniche

M. Collaro

Clinica Otorinolaringoiatrica, Seconda Università di Napoli

Introduzione

Il carcinoma squamoso della laringe (LSCC) è la più frequente tra le neoplasie a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) e rappresenta circa il 2% dei tumori diagnosticati ogni anno nel mondo¹⁻³. Nonostante la prevenzione primaria, lo screening, il trattamento chirurgico e radioterapico, il tasso di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da LSCC è rimasto immutato nelle ultime due decadi^{4,5}; allo stato attuale, i principali fattori prognostici impiegati nella pratica clinica sono lo stadio (TNM) ed il grado di differenziazione della neoplasia. Tuttavia, tali parametri sono spesso insufficienti per un'accurata discriminazione prognostica nell'ambito di categorie di SCC omogenee per caratteri clinico-patologici. Ciò limita considerevolmente la possibilità di adattare le strategie terapeutiche ai singoli casi clinici: è essenziale, pertanto, l'individuazione di ulteriori fattori prognostici in grado di indicare il potenziale evolutivo delle lesioni precancerose laringee.

Gli eventi molecolari che inducono l'evoluzione della displasia in carcinoma e regolano l'instaurarsi ed il mantenimento del fenotipo neoplastico sono tuttora in larga parte sconosciuti⁶⁻⁸; numerosi marker molecolari (p53, ciclina D1, EGF-R, VEGF-R) sono stati studiati per il loro possibile ruolo quali fattori predittivi del rischio evolutivo della displasia laringea, ma il ruolo delle proteine nucleari PARP [*poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase*] nella biologia del processo neoplastico nell'LSCC non è ancora stato valutato.

La superfamiglia PARP conta 18 polimerasi, implicate in numerose funzioni cellulari, quali il controllo della stabilità genomica, la riparazione del DNA e l'apoptosi.

PARP-1 copre da sola il 90% della capacità poli-ADP-ribosilante delle cellule⁹; la sua funzione si modifica in base alla severità dello stress genotossico: in caso di danno del DNA di lieve entità, PARP-1 riconosce e lega le catene di acido nucleico danneggiate, contribuendo probabilmente alla riparazione del DNA per escissione di basi¹⁰. In caso di danno irreparabile del DNA, PARP-1 ha un importante ruolo di modulazione nel processo di apoptosi cellulare; il clivaggio della proteina in due frammenti di 85 e 25 kDa è un evento precoce dell'apoptosi¹¹; al contrario, la presenza di PARP-1 in forma intatta indica il mancato innesco della morte cellulare e si associa, probabilmente, ad un vantaggio di sopravvivenza delle cellule trasformate rispetto alle cellule normali.

Questo studio ha avuto come finalità la valutazione dell'espressione di PARP-1 in una serie selezionata di pazien-

ti con lesioni preneoplastiche della laringe, allo scopo di stabilire l'eventuale ruolo di tale proteina come marker di progressione tumorale e nuovo fattore prognostico per le lesioni displasiche laringee.

Materiali e Metodi

Popolazione selezionata

La popolazione studio è stata selezionata fra tutti i pazienti con lesioni displasiche delle corde vocali, sottoposti a trattamento chirurgico presso il Dipartimento di Otorinolaringoiatria della Seconda Università di Napoli nel periodo compreso tra gennaio 1997 e luglio 2002.

I campioni operatori relativi a ciascun paziente sono stati suddivisi in base al grado della displasia, secondo la classificazione LIN.

Sono stati selezionati solo i casi per i quali erano disponibili dati di follow-up clinico-patologico per un periodo non inferiore a 5 anni, durante i quali i pazienti sono stati sottoposti a controlli ambulatoriali periodici con esame fibrolaringoscopico. Al termine del follow-up, i pazienti sono stati suddivisi in: viventi con assenza di recidiva (no); viventi con evidenza di malattia recidivante (LIN); viventi con progressione di malattia in LSCC.

Immunoistochimica

Dopo exeresi chirurgica, i tessuti sono stati fissati ed inclusi in blocchi di paraffina; per ogni caso, un'inclusione in paraffina rappresentativa della lesione è stata selezionata ed utilizzata per ottenere sezioni seriate. È stata effettuata l'incubazione con anticorpo monoclonale specifico per *poly(ADP-ribose) polymerase I* (PARP-1). Per ogni seduta di colorazione sono stati effettuati controlli positivi e negativi: come controllo positivo è stata valutata l'immunoreattività di mucosa normostrutturata in prossimità della lesione; i controlli negativi sono stati effettuati incubando le sezioni con siero aspecifico. Per ciascuno degli anticorpi è stato considerato positivo solo un definito segnale nucleare marrone (Figg. 1-3).

L'immunopositività è stata valutata come percentuale di cellule immunoreattive sul totale di cellule neoplastiche presenti in 10 campi rappresentativi a forte ingrandimento. L'indice di positività è stato espresso con metodo semi-quantitativo, secondo il seguente score arbitrario: 0 (< 5% di cellule positive; negativo per PARP-1); + (5-15% di cellule positive; bassa espressione di PARP-1); ++ (15-30% di cellule positive; media espressione di PARP-1); +++ (> 30% di cellule positive; elevata espressione di PARP-1).

I dati sono stati confermati mediante analisi con Western-

Blot su tessuto congelato a -80°C, al fine di individuare la forma di proteina espressa (clivata o non clivata).

Analisi statistica

La valutazione della significatività statistica dei parametri immunoistochimici considerati nello studio rispetto ai dati clinicopatologici, per ogni paziente e per categorie uniformi di lesioni, è stata effettuata con test del chi quadro, test di Kaplan-Meier, "log rank test" ad analisi univariata.

Come valore di cut-off di significatività è stato considerato $p < 0,05$.

Risultati

La popolazione-studio è risultata costituita da 137 pazienti (123 di sesso maschile e 14 di sesso femminile), con età media pari a 62,46 anni (range 23-83 anni), con lesioni preneoplastiche delle corde vocali caratterizzate da diverso grado di displasia. La diagnosi istologica è stata confermata in ogni caso valutato ed ha evidenziato displasia lieve (LIN I) in 88 pazienti (65%), displasia moderata (LIN II) in 13 pazienti (9%), displasia severa/carcinoma *in situ* (LIN III) in 36 pazienti (26%).

Il follow-up medio è risultato pari a 5 anni. In ogni caso, le lesioni sono state prelevate chirurgicamente con ampio margine di tessuto indenne.

Dei 137 pazienti, nel corso del follow-up, 9 hanno presentato recidiva locale e 11 hanno sviluppato un carcinoma a cellule squamose infiltrante.

Immunopositività per PARP nell'epitelio squamoso normale

L'epitelio squamoso normale ha mostrato solo una focale, isolata positività nucleare per PARP (0), ristretta allo strato basale e, raramente, parabasale.

Immunopositività per PARP nelle displasie laringee di grado lieve

Nelle displasie di grado lieve, 78 pazienti hanno mostrato solo focale positività nucleare per PARP (0/+) e 5 pazienti espressione media (++) , 5 hanno mostrato espressione elevata (+++).

Tab. I. Correlazione tra immunopositività per PARP-1 nelle LIN esaminate e outcome clinico.

Displasia lieve (n = 88)	No	LIN	SCC
71/88 (+)	71	-	-
12/88 (++)	7	3	2
5/88 (+++)	-	2	3
Displasia moderata (n = 13)			
9/13 (+)	9	-	-
2/13 (++)	2	-	-
2/13 (+++)	-	1	1
Displasia severa/ Ca. in situ (n = 36)			
18/36 (+)	18	-	-
11/36 (++)	10	1	-
7/36 (+++)	-	2	5

Immunopositività per PARP nelle displasie laringee di grado moderato

Nelle displasie di grado moderato, 9 pazienti hanno mostrato bassa espressione (+), 2 pazienti espressione di grado medio (++) , 2 pazienti espressione di grado elevato.

Immunopositività per PARP nelle displasie laringee di grado severo/carcinoma in situ

In questo gruppo, 18 pazienti hanno mostrato bassa espressione (+), 11 pazienti un'espressione moderata (++) , 7 espressione elevata (Fig. 1).

All'analisi Western-blot, PARP-1 è risultata espressa in forma prevalentemente non clivata nei casi ++ e +++.

I dati immunoistochimici sono stati correlati con i dati del follow-up (guarigione, recidiva, progressione), al fine di valutare la correlazione tra i livelli di espressione di PARP-1 mostrati dalle lesioni e l'evoluzione clinica della displasia (Tab. I). Dall'analisi statistica dei risultati è risultata estremamente significativa la differenza di espressione di PARP-1 fra i casi di lesioni preneoplastiche laringee senza progressione di malattia e casi con *outcome* sfavorevole (PARP: ++++) ($p < 0,01$).

Conclusioni

Nella nostra serie di casi clinici l'elevata espressione di PARP-1 in forma non clivata si è dimostrato significativamente correlato con il tasso di recidiva e con la progressione delle lesioni in carcinoma infiltrante.

La valutazione dei livelli di PARP-1 nelle lesioni precancerose laringee può, pertanto, rivelarsi utile per individuare i pazienti con maggior rischio di recidiva e indirizzare di conseguenza le strategie terapeutiche: trattamento chirurgico più aggressivo, eventualmente integrato da radioterapia adiuvante e chemioterapia, e adeguati protocolli di follow-up, finalizzati ad una tempestiva individuazione di ripresa di malattia (controlli più frequenti e prolungati nel tempo, in particolare nelle displasie che, pur risultando lievi o moderate all'esame istopatologico, siano fortemente positive per PARP-1).

Inoltre, l'utilizzo di nuove terapie molecolari che esercitano la loro attività antitumorale inibendo le vie regolate da PARP-1 può rappresentare una promettente strategia terapeutica per pazienti con LSCC refrattario alle terapie convenzionali.

I risultati di questo studio, pertanto, indicano PARP-1 come nuovo potenziale fattore predittivo di neoplasia aggressiva, utile per guidare la scelte terapeutiche nel trattamento delle lesioni preneoplastiche della laringe.

Bibliografia

- Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA. *Focus on head and neck cancer*. Cancer Cell 2004;5:311-6.
- Licitra L, Bernier J, Grandi C. *Cancer of the larynx*. Crit Rev Oncol Hematol 2003;147:65-80.
- Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. *Head and neck cancer*. N Engl J Med 1993;328:184-94.
- Hoffmann HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. *The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:951-62.
- Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ. *Multiple head*

- and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol* 2002;161:1051-60.
- ⁶ Zuckerberg L. *The molecular basis of displasia*. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:48-53.
- ⁷ Cowan JM, Beckett MA, Ahmed-Swan S, Weichselbaum RR. *Cytogenetic evidence of the multistep origin of head and neck squamous cell carcinomas*. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:793-7.
- ⁸ Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RC. *Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck*. *J Clin Pathol* 2006;59:445-53.
- ⁹ Viràg L. *Structure and function of poly(ADP-ribose) polymerase-1: role in oxidative stress-related pathologies*. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:209-14.
- ¹⁰ Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. *Mediation of cell death by poly(ADP-ribose) polymerase-1*. *Pharmacol Res* 2005;52:5-14.
- ¹¹ Kaufmann SH, Desnoyers S, Ottaviano Y, Davidson NE, Poirier GG. *Specific proteolytic cleavage of Poly(ADP-ribose) polymerase: an early marker of chemotherapy-induced apoptosis*. *Canc Res* 1993;53:3976-85.

Localizzazione del sito ostruttivo nelle MILD *obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome*: confronto fra DISE e Apneagraph (PSG con sensori di pressione)

E. De Nardi, A. Abramo*, R. Spinato*, M. Russolo

UCO Otorinolaringoiatria, Ospedale di Cattinara, Trieste; * UO Otorinolaringoiatria, Ospedali di Dolo-Mirano-
Noale ULSS 13 Regione Veneto

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Trieste

Introduzione

Gli SRDB e l'*obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome* (OSAHS) rappresentano un'entità nosologica di notevole impatto sociale ed economico per le quali, pur disponendo di numerose metodiche diagnostiche e di trattamenti chirurgici, spesso non si raggiunge un risultato soddisfacente. I casi di moderata OSAHS rappresentano i *target* per un possibile trattamento chirurgico: un'accurata identificazione dei livelli ostruttivi, seguita da apposito e sistematico trattamento chirurgico, risulta efficace nella maggior parte dei pazienti. Da tale osservazione ha origine questo studio pilota, indirizzato alla ricerca del sito di ostruzione in pazienti affetti da OSAHS di media severità in cui le indagini di *routine* non hanno individuato con sicurezza la sede di ostruzione.

Materiali e Metodi

I criteri di inclusione/esclusione dei pazienti sono stati i seguenti:

- russatori semplici o affetti da OSAHS di lieve-media severità (*apnea/hypopnea index* – AHI < 20);
- body mass index* (BMI) < 25;
- rinomanometria nei limiti di norma, assenza di poliposi nasale e di riniti ipertrofiche;
- tonsille palatine di grado 1-2; stadiazione secondo Mallampati-Friedman di classe 1-2;
- test di Müller non significativo (grado < 2 in tutte le localizzazioni);
- anamnesi negativa per pregressi interventi chirurgici per OSAHS.

I pazienti sono stati sottoposti a polisomnografia con Apneagraph (AG) e poi a DISE previo monitoraggio cardio-respiratorio notturno (MCRN, Polymesan 8). AG è un sistema polisomnografico ambulatoriale che permette di differenziare gli SRDB e localizzare la regione di ostruzione nel sonno utilizzando sensori introdotti nelle VAS così distribuiti:

- trasduttore di pressione per le VAS sotto il palato molle (P_1);
- trasduttore di pressione per le vie aeree inferiori in esofago (P_0);
- sensore di temperatura e flusso dell'aria per le VAS in cavità nasale (T_1);
- sensore di temperatura e flusso aereo inferiore in base lingua (T_2).

I sensori T_1 e T_2 rilevano la differenza di temperatura del flusso aereo in inspirazione ed espirazione mentre i trasduttori P_1 e P_0 rilevano lo sforzo necessario al flusso aereo. Dalle registrazioni si ricavano informazioni sulla severità e sulla regione interessata dall'ostruzione, superiore o inferiore. AG è facilmente applicabile: il sondino viene inserito in fossa nasale, quindi in rinofaringe, faringe ed esofago; esternamente il sondino viene fissato alla guancia e collegato al dispositivo di registrazione. La DISE è un'endoscopia delle VAS in pazienti roncopatici in sonno farmacologicamente indotto della durata di 10-15 minuti; attualmente il propofol risulta il farmaco più indicato (rapidità di insorgenza dell'effetto sedativo e risveglio con minimi effetti collaterali).

Risultati e Discussione

Tra luglio 2007 e settembre 2008 sono stati inclusi in questo studio pilota 19 pazienti (15 maschi, 4 femmine) presso il reparto di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Mirano (Venezia). Tali pazienti presentavano i seguenti parametri: età media di 49,5 anni, BMI medio di 22,6, Epworth score di 12. Nessun paziente ha chiesto l'interruzione delle indagini nel corso dello studio; uno solo ha presentato difficoltà nell'applicazione del catetere di AG e ha riferito disagio per la metodica.

La ricerca è stata così organizzata: un primo raffronto tra MCRN e AG come strumento per la diagnosi dei SRDB (Tab. I), secondariamente il confronto tra AG e DISE nell'individuazione dei siti ostruttivi (Tab. II). Dall'analisi della Tabella I emerge che le due metodiche sono fondamentalmente sovrapponibili senza significative differenze: AG e MCRN risultano equiparabili per attendibilità nello studio del sonno e nella diagnosi di OSAHS^{1,2}. La conferma è stata ottenuta ricorrendo al calcolo statistico del "t" di Student per le seguenti variabili: apnea index: $p = 0,9591$, ipoapnea index: $p = 0,9285$, SpO_2 : $p = 1$, frequenza cardiaca: $p = 0,8677$.

Rispetto alla PSG tradizionale, *gold standard* per lo studio dei SRDB, AG non prevede l'applicazione di sensori toracici ed addominali e potenzialmente potrebbe essere eseguito a domicilio con notevole risparmio economico e maggiore compliance per i pazienti^{3,4}.

Relativamente alla Tabella II si riscontra una sostanziale concordanza con alcune leggere differenze: quando

Tab. I. Risultati delle registrazioni effettuate con MCRN, Polymesan 8 e Apneagraph.

Casi clinici	Apneagraph				Polymesan 8 (MCRN)			
	Apnea index	Hypopnea index	SpO ₂ media	FC media	Apnea index	Hypopnea index	SpO ₂ media	FC media
1	0	6	96%	60	0	6	96%	62
2	0	14	97%	64	0	14	97%	64
3	17	2	97%	67	17	2	97%	65
4	2	7	95%	56	2	5	95%	56
5	0	8	96%	58	0	9	95%	60
6	6	13	96%	57	5	14	97%	57
7	14	6	96%	62	15	4	96%	60
8	12	6	97%	69	12	6	97%	69
9	13	5	95%	60	13	5	95%	61
10	6	13	96%	58	7	13	96%	58
11	0	7	96%	59	0	8	96%	60
12	2	8	95%	56	3	8	96%	56
13	16	2	96%	66	16	2	96%	66
14	0	13	97%	64	0	14	97%	64
15	2	8	96%	58	2	5	96%	57
16	0	7	97%	60	0	7	96%	62
17	11	7	96%	65	11	8	96%	65
18	2	7	95%	57	2	7	95%	57
19	0	8	97%	58	0	8	97%	59

Tab. II. Risultati delle registrazioni effettuate con Apneagraph e Videosleependoscopy (DISE) riguardanti i siti ostruttivi.

Casi clinici	Apneagraph		DISE	
	Upper	Lower	Upper	Lower
1	100%	0%	100% CIRC	0%
2	95%	5%	90% AP	10% AP
3	95%	5%	30% AP	70% AP
4	80%	20%	60% AP	40% AP
5	95%	5%	70% CIRC	30% AP
6	70%	30%	80% CIRC	20% AP
7	60%	40%	50% CIRC	50% AP
8	80%	20%	80% TSV	20% AP
9	20%	80%	40% AP	60% AP
10	100%	0%	90% AP	10% AP
11	80%	20%	30% AP	70% AP
12	70%	30%	70% CIRC	30% AP
13	90%	10%	90% TSV	10% AP
14	60%	40%	90% CIRC	10% AP
15	90%	10%	50% AP	50% AP
16	95%	5%	70% CIRC	30% AP
17	95%	5%	80% CIRC	20% AP
18	90%	10%	90% AP	10% AP
19	75%	25%	60% TSV	40% AP

Pattern di ostruzione: AP = antero-posteriore; CIRC = circolare; TSV = trasversale

l'ostruzione ha localizzazione *upper* vi è un completo accordo tra le due metodiche, quando AG individua come *lower* la sede di ostruzione ciò non è sempre confermato alla DISE. Questo perché AG riconosce come *lower* eventi apnoici in cui P_0 registra una variazione di pressione maggiore rispetto a P_2 , senza specificare se è maggiormente interessata la base della lingua, l'epiglottide o l'ipofaringe. Dal punto di vista statistico è stato determinato il coefficiente di correlazione di Spearman ottenendo un valore di $r_s = 0,394$ che evidenzia che vi è quasi il 40% di concordanza dei risultati tra DISE e AG.

DISE fornisce una valutazione diretta, dinamica e tridimensionale di quanto accade nelle VADS nel sonno ma per soli 10-15 minuti; AG registra 6 ore continuative di sonno ma il livello di ostruzione è ottenuto indirettamente e non è in grado di visualizzare le eventuali aree di collabimento. Inoltre i sensori di AG hanno localizzazione fissa lungo il catetere uguale in tutti i pazienti. Indubbiamente DISE è in grado di valutare il coinvolgimento delle pareti laterali del faringe che AG, in virtù della sua monodimensionalità, non riesce a rilevare. DISE si conferma una metodica esaustiva nell'individuazione dell'ostruzione, ma è operatore dipendente, richiede sedazione in sala operatoria, con relativi rischi anestesiolgici e intrinseci alla procedura stessa: tutto ciò comporta una bassa compliance e una praticità inferiore rispetto ad AG^{5,6}. Per ultimo, ma non per questo attualmente meno importante nella gestione delle risorse sanitarie, DISE è aggravata da un maggiore costo economico: richiede la presenza dell'anestesista, dell'otorinolaringoiatra, del personale infermieristico di sala operatoria e ricovero ospedaliero. AG, invece, non richiede alcuna forma di sedazione, è metodica sicura e scevra da complicità cardio-respiratorie; ben tollerata e con buona compliance.

Conclusioni

AG e DISE si presentano come metodiche d'indagine diverse per principi fisiologici, esecuzione, rischi e costi: è difficile asserire quale sia maggiormente appropriata poiché una non esclude l'altra, anzi l'impiego combinato risulta particolarmente utile nello studio del paziente affetto da OSAHS. Poiché le maggiori differenze si rilevano sulle localizzazioni *lower* di AG, mentre vi è concordanza per la sede *upper*, AG potrebbe essere eseguito in tutti i pazienti affetti da SRDB così da ottenere contemporaneamente informazioni in merito ai parametri polisonnografici e dare un'idea di massima dell'ostruzione. Qualora AG riportasse

eventi ostruttivi a sede superiore l'iter diagnostico potrebbe essere considerato già completo e si potrebbe procedere direttamente ad interventi chirurgici mirati al palato o alle fosse nasali. Solamente nei casi in cui il maggior numero di eventi ostruttivi risultasse *lower* sarebbe indicato eseguire una DISE di verifica prima di procedere ad un programma chirurgico. Riteniamo che AG soddisfi molte caratteristiche proprie di una metodica di *screening*: è ben tollerata, sicura e di bassa morbilità, riproducibile, sufficientemente affidabile e, una volta sostenuto il costo iniziale d'acquisto, di economica e facile gestione: come tale potrebbe essere inserita assieme alle altre indagini nel protocollo standard di studio del paziente russatore o apnoico⁷. Va sottolineato infine che AG potrebbe essere eseguito al domicilio del paziente con minore disagio dello stesso, un sonno più attendibile e, per ultimo ma non trascurabile, un risparmio di risorse umane ed economiche. Solamente in quella percentuale di pazienti la cui sede principale di ostruzione fosse dubbia all'esame endoscopico e fosse identificata come *lower* da AG, si procederebbe all'esecuzione di DISE al fine di localizzare a carico della base lingua, o dell'epiglottide, o dell'ipofaringe o delle pareti faringee laterali il sito responsabile di ostruzione.

Bibliografia

- 1 Singh A, Al-Reefy H, Hewitt R, Kotecha B. *Evaluation of Apnea-graph in the diagnosis of sleep-related breathing disorders*. Eur Arch Otorinolaryngol 2008;265:1489-94.
- 2 Demin H, Jingying Y, Jun W, Qingwen Y, Yuhua L, Jianguo W. *Determining the site of airway obstruction in obstructive sleep apnea with airway pressure measurements during sleep*. Laryngoscope 2002;112:2081-5.
- 3 Rollheim J, Tvinnereim M, Sitek J, Osnes T. *Repeatability of sites of sleep-induced upper airway obstruction. A 2 night study based on recordings of airway pressure and flow*. Eur Arch Otolaryngol 2001;258:259-64.
- 4 Rollheim J, Osnes T, Miljeteig H. *The sites of obstruction in OSA, identified by continuous measurements of airway pressure and flow during sleep: ambulatory versus in-hospital recordings*. Clin Otolaryngol 1999;24:502-6.
- 5 Tvinnereim M, Mitic S, Hansen RK. *Plasma radiofrequency preceded by pressure recording enhances success for treating sleep-related breathing disorders*. Laryngoscope 2007;117:731-6.
- 6 Woodson BT, Wooten MR. *A multisensor solid-state pressure manometer to identify the level of collapse in obstructive sleep apnea*. Otolaryngol Head Neck Surg 1992;107:651-6.
- 7 Katsantonis CP, Moss K, Miyazaki S, Walsh J. *Determining the site of airway collapse in obstructive sleep apnea with airway pressure monitoring*. Laryngoscope 1993;103:1126-31.

Recenti acquisizioni nel trattamento delle neoformazioni benigne laringee.

Premesse teoriche ed applicazioni pratiche

U. Cesari, L. Di Capua

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Napoli "Federico II"

Introduzione

I recenti progressi delle tecniche chirurgiche permettono oggi interventi estremamente precisi per l'asportazione delle neoformazioni benigne laringee; essi non solo consentono l'escissione della lesione, ma anche, e principalmente, la conservazione di un timbro vocale il più possibile confacente alle caratteristiche psico-fisiche del paziente.

In particolare, ricordiamo che nel 1992 Bouchayer¹ ha introdotto il concetto della "liberazione della mucosa" e il principio della cordotomia sottomucosa; due accorgimenti vengono raccomandati: l'iniezione intracordale di un vasoconstrictore (ornipressina) prima dell'approccio chirurgico alla lesione e l'applicazione di colla di fibrina, al termine dell'intervento, sulla sede dell'escissione per favorire un ottimale accostamento dei margini.

Sulla scia di tecniche innovative, De Rossi² ha proposto l'esecuzione di interventi di escissione di neoformazioni cordali benigne mediante canale operativo da fibroendoscopia flessibile di 6 mm di diametro, in sedoanalgesia ed in posizione semiseduta.

La nostra esperienza

Per quanto concerne la nostra esperienza abbiamo potuto osservare che l'iniezione preoperatoria submucosa di vasoconstrictori, può falsare i piani di clivaggio anziché facilitare l'intervento; a tale proposito preferiamo una vasoconstrizione locale nel corso dell'intervento con tamponi di cotone imbevuti di adrenalina: il farmaco produce vasoconstrizione locale ed un buon controllo sull'emostasi mentre l'introduzione di un tamponcino facilita lo scollamento della mucosa dell'intera corda vocale.

Questo accorgimento è stato da noi adoperato anche per lo scollamento di neoformazioni cistiche dal legamento vocale, dopo aver praticato la cordotomia sottomucosa laterale alla lesione (Figg. 1-2).

In caso di edema bilaterale di Reinke, quando le dimensioni della lesione lo permettono, preferiamo praticare un'exeresi della mucosa mixedematosa dal lato in cui l'alterazione è più voluminosa ed una cordotomia con svuotamento dell'edema nella corda controlaterale. Tale accorgimento evita di lasciare zone di mucosa cruentata bilateralmente, che potrebbero facilitare la formazione di sinechie ed aderenze cicatriziali, e permette di eseguire l'intervento in un tempo unico.

In caso di lesioni nodulari ci è sembrata ottimale la cordotomia con scollamento della mucosa dal legamento vocale ed exeresi del tratto di epitelio coinvolto dall'ispessimen-

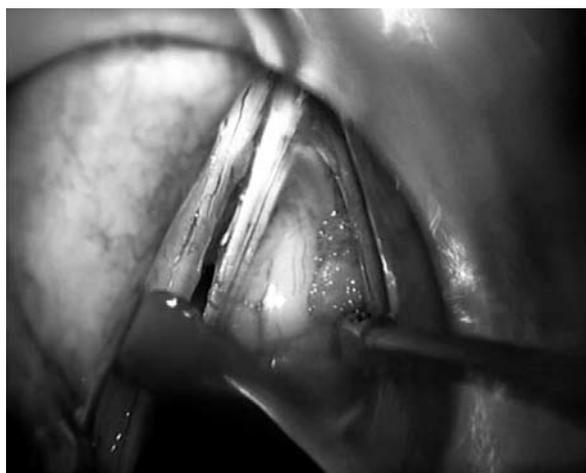


Fig. 1. Scollamento della cisti intracordale con l'aiuto di un tamponcino di cotone (a destra sotto la pinza) imbevuto di adrenalina.

to nodulare, diversamente da quanto raccomandato dalla scuola francese che prevede per simili lesioni una semplice asportazione mediante l'impiego delle pinze a "cuore"³. La nostra scelta tecnica ha permesso di ripristinare una più regolare vibrazione mucosa ai fini della dinamica fonatoria, in quanto il presupposto non è quello di ridurre l'irregolarità del margine cordale, talvolta di dimensioni poco rilevanti come può verificarsi per un micronodulo, bensì quello di eliminare le aderenze sottomucose derivanti da pregresse corditi. A tale scopo lo scollamento della regione sottomucosa risulta assai più utile della terapia



Fig. 2. Cordotomia destra. Si preserva accuratamente l'integrità della parete della cisti.

logopedica che, migliorando l'impostazione vocale, può solo ridurre le dimensioni di una piccola formazione nodulare, ma non può conseguire il ripristino di una buona oscillazione cordale.

Indipendentemente dalla tecnica chirurgica adottata, occorre invece sottolineare che la diagnosi pre-operatoria può non di rado essere smentita da quella intraoperatoria^{3,4}; tale evenienza è anche segnalata in letteratura in percentuali variabili:

- Dayley riporta in 9 casi su 100 una diagnosi intraoperatoria differente da quella clinica⁵;
- Poels, in uno studio più ampio (221 casi), ne rileva il 36% e conclude che "patient and surgeon must keep open mind" al momento della valutazione preoperatoria per quel che riguarda il management della lesione⁶.

La tecnica di De Rossi², per quanto scevra dai rischi dell'anestesia generale e libera dalle necessità dell'intubazione orotracheale, non permette il completamento della diagnosi intraoperatoria mediante il microscopio né il cambio della tecnica rispetto a quella preventivata all'atto della visita clinica e in ragione di quanto necessario.

Un rilevante contributo alla tecnica operatoria viene oggi offerto dal microscopio operatorio, che consente una chiara visione tridimensionale. Come è noto l'osservazione con entrambi gli occhi produce un'immagine singola nella corteccia visiva a partire da due immagini separate sulla retina. La sovrapposizione di ambedue le immagini fornisce una visione stereoscopica, e quindi la possibilità di apprezzare la profondità visiva mediante parallasse, impossibile ad ottenersi con un solo occhio. In sostanza la percezione tridimensionale è dovuta al fatto che le immagini create in entrambe le retine non sono esattamente le stesse.

Va anche detto che i moderni microscopi operatori permettono di:

1. eliminare le aberrazioni cromatiche (con le lenti apocromatiche);
2. aumentare la percentuale di luce che attraversa la lente (mediante trattamento di coating).

Problematiche medico-legali

Dal punto di vista medico-legale la fonochirurgia presenta alcune problematiche di rilievo:

1. non comporta lo "stato di necessità", salvo in rari casi di edema di Reinke così voluminoso da causare dispnea, e per questo motivo l'eventuale trattamento di ulteriori lesioni rilevate intraoperatoriamente potrebbe essere causa di contenzioso tra specialista e paziente;
2. non prevede prestazione di "speciale difficoltà" nell'ambito delle quali il prestatore d'opera, secondo l'art. 2236 del Codice Civile, è chiamato a rispondere dei danni solo in caso di dolo o colpa grave (*Cass. Civile, sent. 18/06/1985 n. 2439*);
3. inoltre, come per ogni tecnica che si propone di migliorare la funzionalità di un organo, in fonochirurgia è particolarmente evidente il problema dell'onere della prova. Attualmente in ambito civile l'onere della prova non è più a carico del paziente: a questi spetta dimostrare solo che l'intervento era di facile esecuzione e che da esso è derivato un fatto peggiorativo (*Cass., sez. III, sent. N. 11287 del 19/12/1993*).

Di qui scaturisce la necessità di fornire al paziente un'informazione più completa possibile sull'intervento chirurgico, in maniera sia verbale sia scritta, mediante il consenso informato, che precisa l'eventualità del possibile riscontro intraoperatorio di lesioni non evidenziate e non evidenziabili in sede diagnostica, cui corrisponde autorizzazione alla loro asportazione.

È quindi evidente l'opportunità di procedere ad una rivisitazione ed integrazione del consenso informato stesso alla luce delle considerazioni cliniche e medico-legali sopra esposte.

L'intervento fonochirurgico non comporta un'obbligazione di risultato, come si verifica in chirurgia plastica, bensì di mezzi, e cioè l'impiego di tutte le conoscenze e delle misure tecniche finalizzate a conseguire un miglioramento della voce durante l'asportazione di una neoformazione laringea o di una anomalia anatomica.

Conclusioni

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, proponiamo di modificare il consenso informato per gli interventi di fonochirurgia e di presentare al paziente delle informazioni che rendano evidente come vi possa essere spesso una divergenza tra diagnosi endoscopica e diagnosi intraoperatoria, e ancor più tra queste e la diagnosi istologica. La divergenza tra la diagnosi endoscopica e quella intraoperatoria è spiegata dai progressi nel campo dell'ottica adottati dai moderni stereomicroscopi operatori, tra cui l'inserimento di lenti apocromatiche e trattate con coating per aumentare la quantità di luce trasmessa. Inoltre lo stereomicroscopio operatorio, diversamente dall'endoscopio, che fornisce un'immagine bidimensionale, consente di poter apprezzare la profondità del campo operatorio.

A tale proposito Dayley definisce la microlaringoscopia "the final diagnostic step"⁵.

Si rende necessario, quindi, formulare la diagnosi sulla base di quello che la laringoscopia permette di vedere e quindi si potrà parlare di lesione di aspetto discheratosico, piuttosto che di discheratosi, così come di neoformazioni di aspetto polipoide/nodulare, piuttosto che di polipi/noduli, senza definire a priori aspetti anatomico-patologici che sono appannaggio dell'istologo.

Un modello di consenso molto diffuso negli ospedali italiani è quello contenuto in un testo pubblicato da Zardo nel 2001⁷ con gli auspici della Commissione di Bioetica del CNR e distribuito da una nota casa farmaceutica presso tutte le ASL. Riportiamo invece di seguito lo schema proposto sulla base della nostra esperienza.

Bibliografia

- 1 Bouchayer M, Cornut G. *Microsurgical treatment of benign vocal fold lesions: indications, clinique, results*. Folia Phoniatri Logop 1992;44:155-84.
- 2 De Rossi G. *La chirurgia funzionale endoscopica miniminvasiva della laringe*. Comunicaz. XXXIX Congr. SIFEL, Bagni di Tivoli 13-6 aprile 2005.
- 3 Bouchayer M. *Phonochirurgie. Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Techniques chirurgicales tête et cou*. Paris; 1993. p. 46-350.
- 4 Casolino D. *Fonochirurgia Endolaringea*. Quaderni monografici di aggiornamento AOOL, Cesena 1997.

- ⁵ Dayley SH, Spanou K, Zeitels SM. *The evaluation of benign glottic lesions: rigid telescopic stroboscopy versus suspension microlaryngoscopy.* J Voice 2007;21:112-8.
- ⁶ Poels PJ, De Jonq FI, Schutte HK. *Consistency of the preoperative and intraoperative diagnosis of benign vocal fold lesions.* J Voice 2003;17:425-33.
- ⁷ Zardo F, Savastano V, Marino GM. *Il consenso informato in Otorinolaringoiatria.* INC Editore; 2001.

Nostra proposta di modello per consenso informato alla microlaringoscopia diretta

Sig.

46

Informazioni per il paziente

L'intervento viene eseguito per rimuovere neoformazioni laringee benigne (*nodulari, polipoidi, cistiche, edematose*) dalle corde vocali, che impediscono una corretta vibrazione cordale, ovvero per rimuovere *lesioni di aspetto discheratosico*. Queste ultime possono evolvere in carcinoma in maniera statisticamente significativa. Per tali patologie è necessario astenersi dal fumo di sigaretta.

La diagnosi endoscopica è molto spesso solo orientativa. In realtà una lesione di aspetto polipoide ovvero un prolasso osservati in laringoscopia possono presentarsi, al dettaglio della osservazione microscopica, come lesioni di aspetto discheratosico e richiedere una escissione più ampia, estesa in "campo sano", con risultati fonatori inferiori alle aspettative preoperatorie.

Inoltre, una lesione polipoide, nodulare o un prolasso possono essere conseguenza di un solco cordale o una sinechia: ciò può richiedere tecniche chirurgiche più prolungate e sequele cicatriziali più irregolari.

Mi è stato illustrato efficacemente che delle possibili varianti potrebbero rendersi necessarie in seguito alla diagnosi microscopica e pertanto accetto che eventuali formazioni patologiche osservate nel corso dell'intervento vadano asportate. L'intervento chirurgico prevede l'asportazione della lesione in oggetto, ma non della disfunzione fonorespiratoria che può averla causata.

A tal fine verrà predisposto successivamente un trattamento riabilitativo mirante al ripristino del corretto meccanismo fonatorio e respiratorio.

Mi è stata data l'opportunità di fare domande circa la mia condizione, forme alternative di trattamento, rischi legati al mancato trattamento, la procedura usata, ed ho sufficienti informazioni per dare questo consenso informato.

Accosento, inoltre, ove possibile, all'esecuzione di video-registrazione dell'intervento per motivi didattici e scientifici.

Dichiaro che questo modulo mi è stato spiegato esaurientemente e che ne ho capito il contenuto. Ho appreso che sarà fatto ogni sforzo per ottenere un risultato positivo ma che questo non è garantito.

Quanto scritto mi è stato letto e spiegato dal Dott.

Firma del medico

Firma del paziente
(o del legale rappresentante)

Le ernie meningoencefaliche dell'osso temporale

P. Fois

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Parma

Introduzione

L'erniazione di tessuto meningeo e/o encefalico all'interno dell'osso temporale è una patologia di raro riscontro ma potenzialmente molto pericolosa in quanto la presenza di una comunicazione tra l'orecchio medio e lo spazio subaracnoideo espone al rischio di diffusione endocranica di processi infettivi con conseguente possibile sviluppo di meningite, encefalite ed ascesso cerebrale. La disfunzione del tessuto cerebrale erniato, inoltre, può portare allo sviluppo di foci epilettogeni. Per questi motivi tale patologia richiede un trattamento chirurgico tempestivo.

L'ernia meningoencefalica (EME) dell'osso temporale si sviluppa attraverso un difetto osseo della rocca petrosa generalmente localizzato a livello del *tegmen mastoideo*, del *tegmen tympani* o del *tegmen antri*, con conseguente erniazione di tessuto cerebrale appartenente al lobo temporale localizzato nella fossa cranica media. Molto più raramente il difetto osseo è localizzato nella faccia posteriore della rocca petrosa con erniazione di tessuto cerebellare dalla fossa cranica posteriore. In alcuni casi le ernie possono essere multiple e/o bilaterali.

L'intento di questo studio è quello di analizzare gli aspetti eziopatogenetici di tale patologia, descriverne i segni e sintomi clinici ed illustrare le tecniche chirurgiche per il suo trattamento. A questo scopo è stata analizzata la casistica di gran lunga più ampia presente ad oggi nella letteratura scientifica internazionale.

Materiali e Metodi

Lo studio si basa sull'analisi retrospettiva dei dati clinici di 122 pazienti (63 maschi e 59 femmine) affetti da EME dell'osso temporale. Tra questi, in 11 casi la patologia era bilaterale, per un totale di 133 casi, tutti trattati chirurgicamente presso il Gruppo Otologico di Piacenza - Roma negli anni compresi tra il 1984 ed i 2006.

Di ciascun paziente sono stati raccolti ed analizzati i dati pre-, intra- e post-operatori. Il follow-up è stato condotto con controlli periodici ogni 6 mesi il primo anno dopo l'intervento chirurgico ed ogni anno nel periodo successivo. Sono stati inoltre eseguiti controlli radiologici periodici, mediante

tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM), a distanza di 1, 3 e 5 anni dall'intervento chirurgico.

Risultati

Dati preoperatori

L'età dei pazienti alla diagnosi era compresa tra i 9 e i 78 anni, con una media di 48,8 anni. In base all'eziologia le EME sono state definite come: *secondarie ad otite media cronica*, semplice o colesteatomatosa (29 casi, 21,8%); *iatrogene*, in pazienti sottoposti a precedente/i intervento/i chirurgico/i a carico dell'orecchio medio (61 casi, 45,9%); *post-traumatiche*, secondarie ad un trauma cranico con frattura della rocca petrosa (10 casi, 7,5%); *spontanee*, in assenza di dati anamnestici correlabili all'eziologia dell'ernia (33 casi, 24,8%).

I sintomi presenti alla diagnosi sono riassunti nella Tabella I: quello riscontrato più frequentemente è stato l'ipoacusia, trasmissiva o mista, presente nel 87,2% dei casi. Mentre i sintomi più specifici di una EME, come la liquorrea, la meningite o l'epilessia, erano presenti soprattutto nelle forme spontanee, la maggior parte dei casi di EME iatrogena o legata ad otite media cronica erano caratterizzati dalla presenza di sintomi dovuti a quest'ultima, come otorrea mucopurulenta, otalgia ricorrente, vertigini. La liquorrea era presente al momento della diagnosi in 15 casi (11,3% del totale). In particolare presentavano liquorrea il 30% dei casi di EME post-traumatica (3 su 10) ed il 15,1% di EME spontanee (5 casi su 33). In 14 casi (10,5% del totale) la presenza della EME aveva determinato l'insorgenza di meningite, più frequentemente nei casi di EME spontanea (9 su 33, 27,3%). Tre di questi pazienti riportavano anche un episodio di ascesso cerebrale nell'infanzia e altri 2 pazienti riferivano un ascesso cerebrale prima della diagnosi senza alcun segno di meningite. Progressi episodi di epilessia erano stati riferiti da 3 pazienti con EME spontanea e in un caso di EME iatrogena. Altri sintomi presenti alla diagnosi erano: acufene (pulsante o non), paralisi del VII n.c. (in un caso di EME iatrogena), nevralgie trigeminali e cefalea.

I pazienti con EME bilaterale appartenevano più frequentemente al gruppo delle ernie spontanee (6 pazienti), più

Tab. I. Presentazione clinica in base all'eziologia.

Eziologia	Ipoacusia	OMC related	Vertigine	Liquorrea	Meningite	Epilessia	Altri
OMC	27	21	9	-	1	-	6
Iatrogene	55	31	13	7	3	1	5
Post-traumatiche	9	-	-	3	1	-	1
Spontanee	25	-	8	5	9	3	4
TOTALE	116	52	30	15	14	4	16

OMC related: disturbi correlati all'otite media cronica (otorrea purulenta, otalgia ricorrente).

Tab. II. Trattamento chirurgico in base all'eziologia.

Eziologia	TM	Comb	FCM	MEO
OMC ± colesteatoma	15	1	1	12
Iatrogene	17	1	9	34
Post-traumatiche	2	1	6	1
Spontanee	3	1	21	8
Totale	37	4	37	55

OMC: otite media cronica; TM: via transmastoidica; FCM: via della fossa cranica media; MEO: oblitterazione dell'orecchio medio; Comb: tecnica combinata (transmastoidica + minicraniotomia)

raramente a quello delle EME legate ad otite cronica (3 pazienti) o delle iatrogene (2 pazienti).

Dati intraoperatori

I differenti approcci chirurgici utilizzati per la riparazione dell'ernia, raggruppati a seconda delle varie eziologie, sono riassunti nella Tabella II. Sono state eseguite 55 oblitterazioni di orecchio medio (41,4%) con chiusura a cul di sacco del condotto uditivo esterno, petrosectomia subtotale e oblitterazione della cavità chirurgica con grasso addominale, 37 vie transmastoidiche (27,8%) con trattamento dell'ernia "dal basso" attraverso la mastoide tramite una mastoidectomia, 37 vie della fossa cranica media (27,8%) con approccio attraverso una craniotomia temporale, scollamento della dura madre dal pavimento dell'osso temporale fino ad evidenziare il difetto osseo e sua riparazione "dall'alto", e 4 tecniche combinate (3%) con l'associazione di una via transmastoidica e l'allestimento di una minicraniotomia temporale¹.

Dei 133 casi trattati, 69 (51,9%) erano a carico dell'orecchio destro, 64 (48,1%) dell'orecchio sinistro. Il difetto osseo è risultato essere localizzato a livello del tegmen mastoideo in 93 casi (69,9%), del tegmen antri in 27 casi (20,3%), del tegmen tympani in 18 casi (13,5%). In 12 casi (9%) principalmente ad eziologia iatrogena, l'ernia è risultata essere localizzata a livello della fossa cranica posteriore. In altri 2 casi (1,5%), ad eziologia post-traumatica, il difetto osseo coinvolgeva il condotto uditivo esterno. Il singolo difetto si estendeva a più di un'area anatomica in 12 casi (9%). I materiali utilizzati per la riparazione del difetto osseo sono stati: fascia autologa del muscolo temporale, cartilagine, muscolo temporale, bone patè e tessuto adiposo addominale nelle tecniche oblitterative.

Intraoperatoriamente, la liquorrea si è presentata in 54 casi (40,6%). È risultato presente un colesteatoma in 56 casi (42,1%), dei quali 23 associati ad EME da otite media cronica e 33 ad EME iatrogena. In questi pazienti è stato effettuato il trattamento simultaneo della EME e del colesteatoma, mediante 35 oblitterazioni di orecchio medio, 19 vie transmastoidiche ed 1 tecnica combinata. Solo in un caso,

con un esteso difetto osseo coinvolgente il tegmen mastoideo ed antri, associato ad un colesteatoma infetto, si è scelto di stadiare il trattamento, eseguendo prima la riparazione della EME tramite la via della fossa cranica media ed in un secondo tempo chirurgico, circa 4 mesi dopo, la rimozione del colesteatoma per via transmastoidica.

Follow-up postoperatorio

Il periodo di osservazione postoperatoria dei pazienti presenti nello studio varia da 12 a 204 mesi, con una media di 38,4 mesi. Tre casi di ricorrenza sono stati diagnosticati nel follow-up e sottoposti ad intervento chirurgico di revisione senza ulteriori complicanze. Nella Tabella III sono descritti nel dettaglio questi casi, considerando l'approccio chirurgico iniziale e quello della revisione chirurgica, la distanza tra trattamento iniziale e recidiva, l'eziologia e la posizione della EME.

Durante il periodo d'osservazione si sono verificate 2 complicanze. Nel primo caso, un paziente trattato mediante tecnica combinata ha sviluppato, 4 giorni dopo l'intervento chirurgico, una meningite, in seguito risolta mediante terapia farmacologica. Nel secondo caso, un altro paziente, trattato mediante la via della fossa cranica media, ha sviluppato un ematoma extradurale subtemporale un giorno dopo l'intervento chirurgico, completamente regredito successivamente a trattamento conservativo.

Conclusioni

La presenza di un difetto osseo è la condizione necessaria per lo sviluppo di una EME, permettendo la protrusione di tessuto meningeo e/o encefalico all'interno delle cavità dell'osso temporale. Questa condizione può essere la conseguenza di un trauma cranico con frattura dell'osso temporale, di un danno iatrogeno durante una procedura chirurgica a carico dell'orecchio medio o di un'otite cronica semplice o colesteatomatosa. La EME viene definita spontanea in assenza di tali circostanze². L'eziologia di quest'ultima è meno chiara, considerando che l'incidenza autoptica di difetti

Tab. III. Recidive.

	Approccio chirurgico iniziale	Revisione	Distanza della recidiva (mesi)	Eziologia	Posizione della EME	Note
1	Tecnica Combinata	MEO	114	Traumatica	tm + ta	EME + liquorrea
2	FCM	MEO	112	Iatrogena	tm + ta + tt	EME + colest
3	TM	TM	53	Iatrogena	tm	EME + colest residuo

FCM: Fossa cranica media; MEO: oblitterazione di orecchio medio; TM: via transmastoidica; tm: tegmen mastoideo; ta: tegmen antri; tt: tegmen tympani; EME: ernia meningoencefalica

ossei del temporale è molto maggiore rispetto a quella delle EME spontanee³. Diverse teorie eziopatogenetiche sono state proposte per spiegare tale condizione patologica^{3,4}. Tra i fattori patogenetici proposti ricordiamo la normale variazione della pressione intracranica, la pulsazione del liquido cefalorachidiano, l'infiammazione a basso grado o la presenza di granulazioni aracnoidee aberranti. Si ritiene che in presenza di limitati difetti ossei per lo sviluppo di una EME sia necessaria la contemporanea presenza di un difetto congenito o acquisito della dura madre, mentre in caso di difetti ossei più estesi, l'effetto del peso del lobo temporale sulla dura scoperta, insieme all'effetto della sua pulsazione, siano cause sufficienti a indurre la protrusione di tessuto meningeo e/o encefalico nell'osso temporale.

Una EME si forma, più frequentemente, attraverso una deiscenza della parete antero-superiore dell'osso temporale, quindi con coinvolgimento della fossa cranica media. Più raramente il difetto è localizzato a livello della parete postero-superiore con conseguente protrusione di tessuto cerebellare dalla fossa cranica posteriore. Questo evento è conseguente, in genere, a danni iatrogeni in pazienti plurioperati. La più alta frequenza di EME della fossa cranica media è da mettere in relazione alla presenza di uno strato osseo più sottile a questo livello ed all'effetto diretto del peso e della pulsazione del lobo temporale.

La presentazione clinica è spesso mascherata dai sintomi correlati a patologie associate, quali otorrea purulenta, otalgia ricorrente e vertigini nell'otite media cronica con o senza la presenza di colesteatoma, rendendo spesso difficile la diagnosi se non si completa la valutazione clinica con esami radiologici adeguati. Disturbi più specifici della presenza di una EME, come otoliquorrea, meningite, ascesso cerebrale, attacchi epilettici, sono meno frequenti, ad eccezione delle forme spontanee nelle quali non vi sono sintomi dovuti alle patologie associate a mascherare il quadro clinico. Anche in questi casi, tuttavia, sono più frequenti i sintomi aspecifici come l'ipoacusia trasmissiva monolaterale o i disturbi dell'equilibrio. L'aspetto otoscopico caratteristico di una EME è quello di una massa pulsante endotimpanica o di un versamento endotimpanico trasparente; talvolta invece, il quadro otoscopico può essere aspecifico (soprattutto nei casi già sottoposti a trattamento chirurgico) oppure negativo. I test audiometrici non mostrano alterazioni specifiche. L'ipoacusia trasmissiva può essere dovuta alla presenza di un versamento di liquor nell'orecchio medio, all'ostacolo al movimento della catena dato dal materiale erniato o a patologie concomitanti. Quando vi sia il sospetto clinico della presenza di una EME, è necessario eseguire una completa valutazione radiologica, comprendente TC e RM⁵. La TC ad alta risoluzione con sezioni assiali e coronali è utile per definire presenza, localizzazione, numero e dimensioni del difetto osseo, mentre non riesce a differenziare la natura del tessuto in continuità con tale difetto, che appare della densità dei tessuti molli. Per la diagnosi differenziale con altre patologie dell'orecchio medio è necessario eseguire una RM, nella quale il tessuto cerebrale erniato appare come un massa non captante il mezzo di contrasto, in continuità con il tessuto encefalico ed isointensa ad esso in tutte le sequenze. Le sequenze RM T2-pesate, in sezione coronale, sono generalmente le più utili per la diagnosi.

La scelta dell'approccio chirurgico deve essere effettuata tenendo in considerazione vari fattori, tra i quali eziologia, posizione e dimensioni dell'ernia, funzionalità uditiva preo-

peratoria e possibilità di recupero uditivo, eventuale presenza di patologie associate (otite media cronica, colesteatoma) o di liquorrea attiva intraoperatoriamente. La via transmastoidica è stata utilizzata per il trattamento di ernie di piccole dimensioni localizzate a livello della fossa cranica media o posteriore e nei casi in cui era necessario il contemporaneo trattamento di una concomitante patologia dell'orecchio medio (otite media cronica o colesteatoma). La via della fossa cranica media è stata utilizzata in maggior misura per il trattamento delle EME spontanee, per le quali, non essendo presenti ulteriori patologie a carico dell'orecchio medio, è preferibile il trattamento "dall'alto", sezionando l'ernia al colletto e lasciandola nella cavità dell'osso temporale così da agire essa stessa come barriera contro la diffusione di infezioni nel compartimento endocranico. In questo modo, inoltre, non si rende necessaria nessuna manipolazione della catena ossiculare nemmeno per le ernie localizzate a livello del tegmen tympani, medialmente alla catena. Il tessuto cerebrale sezionato e lasciato nell'orecchio medio va incontro progressivamente a processi di atrofia. La formazione di un ematoma extradurale, causato dallo scollamento durale, è una possibile complicanza di questa tecnica. Nel presente studio tale evento si è verificato in un solo caso fra quelli trattati mediante questa tecnica (2,7%). L'obliterazione dell'orecchio medio è stata utilizzata soprattutto nei casi di EME iatrogena, spesso in pazienti plurioperati, che presentavano scarse o nulle possibilità di un soddisfacente recupero uditivo. Questa tecnica, inoltre, appare più sicura nei casi di ernie di grosse dimensioni e/o in presenza di abbondante liquorrea intraoperatoria⁶. La tecnica combinata è stata utilizzata in una piccola percentuale di casi (4 su 133,3%) in quanto non sembra offrire vantaggi rispetto alle altre tecniche chirurgiche proposte. Per la ricostruzione del difetto osseo è possibile utilizzare diversi materiali. Risultati migliori in termini di riduzione delle recidive sono assicurati dall'utilizzo di tecniche di riparazione multistrato⁷. Nel caso della concomitante presenza di patologie dell'orecchio medio che richiedano un trattamento chirurgico, quest'ultimo può essere eseguito in un secondo tempo, ad alcuni mesi di distanza, permettendo il consolidamento della riparazione del difetto osseo

Bibliografia

- 1 Sanna M, Sunose H, Mancini F. *Middle ear and mastoid microsurgery*. New York, NY: Thieme 2003.
- 2 Gubbels SP, Selden NR, Delashaw JB Jr, McMenomey SO. *Spontaneous middle fossa encephalocele and cerebrospinal fluid leakage: diagnosis and management*. Otol Neurotol 2007;28:1131-9.
- 3 Lundy LB, Graham MD, Kartush JM, LaRouere MJ. *Temporal bone encephalocele and cerebrospinal fluid leaks*. Am J Otol 1996;17:461-9.
- 4 Jackson CG, Pappas DG Jr, Manolidis S, Glasscock ME 3rd, Von Doersten PG, Hampf CR, et al. *Brain herniation into the middle ear and mastoid: concepts in diagnosis and surgical management*. Am J Otol 1997;18:198-206.
- 5 Aristegui M, Falcioni M, Saleh E, Taibah A, Russo A, Landolfi M, et al. *Meningoencephalic herniation into the middle ear: a report of 27 cases*. Laryngoscope 1995;105:513-8.
- 6 Sanna M, Dispenza F, Flanagan S, De Stefano A, Falcioni M. *Management of chronic otitis by middle ear obliteration with blind sac closure of the external auditory canal*. Otol Neurotol 2008;29:19-22.
- 7 Mayeno JK, Korol HW, Nutik SL. *Spontaneous meningoencephalic herniation of the temporal bone: case series with recommended treatment*. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:486-9.

Dacriocistorinostomia endoscopica LASER diodi assistita: revisione critica della casistica

M. Frigo, F. Parmigiani, W. Garavello, R.M. Gaini

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Milano-Bicocca, Ospedale "San Gerardo", Monza

Introduzione

Le anomalie di escrezione delle vie lacrimali si traducono in una lacrimazione con o senza sovrainfezione, che corrisponde di solito ad un ostacolo a carico del segmento orizzontale delle vie lacrimali (punti lacrimali, canalicoli) o del segmento verticale (sacco lacrimale, condotto naso-lacrimale).

Le indicazioni all'intervento di dacriocistorinostomia (DCR) sono essenzialmente le patologie del segmento verticale, ovvero le stenosi sintomatiche del canale lacrimale.

Le dacriocistorinostomie per via esterna ed endoscopica sono le due modalità più accettate in Letteratura per il trattamento delle ostruzioni del dotto nasolacrimale nei pazienti che presentino sintomi di epifora o dacriocistite.

La scelta chirurgica adottata presso la nostra Clinica Otorinolaringoiatrica è stata un approccio di tipo endoscopico con ausilio di LASER a diodi.

Con questo lavoro abbiamo voluto valutare la validità di tale tecnica chirurgica scelta per il trattamento delle epifore e delle dacriocistiti acute e croniche e analizzarne i successi e i fallimenti.

Materiali e Metodi

Tra il 2002 e il 2008, presso la Clinica Otorinolaringoiatria dell'Ospedale "San Gerardo" di Monza, sono stati eseguiti 65 interventi di dacriocistorinostomia endoscopica LASER diodi assistita.

Di questi 65 interventi 27 erano reinterventi di precedenti dacriocistorinostomie per via esterna fallite, eseguite in altra struttura e da altro operatore; i rimanenti 38 erano primi interventi, dei quali 12 avevano come indicazione una dacriocistite cronica e 26 un'epifora. Delle 12 dacriocistiti croniche, nel follow-up post chirurgico, si sono sviluppate 2 recidive, mentre nel follow-up si è avuta una sola recidiva nel caso delle DCR endoscopiche effettuate per epifora. Tutti i pazienti sono pervenuti all'osservazione ORL in secondo tempo, dopo valutazione oculistica completa (sondaggio delle vie lacrimali per individuare la sede della stenosi, dacriocistografia), che abbia escluso una stenosi del tratto orizzontale delle vie lacrimali. Inoltre, per una corretta indicazione chirurgica e per valutare l'anatomia ed eventuali patologie correlate di origine naso-sinusale, i pazienti sono stati sottoposti a TC del massiccio facciale. Le procedure sono state eseguite, nella maggior parte dei casi, in anestesia generale, 10 interventi sono stati effettuati in anestesia locale. Dopo il posizionamento di tamponcini imbevuti di tetracaina e adrenalina per la decongestione delle mucose nasali, per via endoscopica con ottica rigida a 25° collegata a videocamera viene effettuata, nei

casì opportuni, la correzione di eventuali patologie potenzialmente causa di stenosi (sinusiti croniche) o difetti anatomici che ostacolerebbero l'approccio endoscopico (deviazioni del setto nasale, concha bullosa ...). Si procede, quindi, all'amputazione della testa del turbinato medio e, successivamente, all'uncinectomia totale omolaterale alla stenosi saccale.

A livello del punto lacrimale inferiore viene introdotto un dilatatore che viene portato fino al sacco lacrimale, per permettere l'agevole accesso della fibra LASER e, successivamente, dei cateteri lacrimali nella fase finale dell'intervento.

Si estrae il dilatatore e si introduce a livello del punto lacrimale inferiore una fibra LASER diodi di 0,5 mm di diametro a percorrere il medesimo tragitto fino al sacco. La luce di attivazione rossa del laser permette di avere la transilluminazione del punto di proiezione della parete mediale del sacco, al di sotto dell'innesto del turbinato medio. Con una potenza di 10 W vengono praticati multipli fori sulla parete mediale del sacco lacrimale fino ad ottenere la linea di demarcazione tra l'osso lacrimale e l'inizio del cono orbitario. Con questa manovra, il sacco viene aperto e il suo contenuto mucopurulento fuoriesce nel meato medio. Mediante una curette si allarga il foro di apertura fino a creare una nuova via di deflusso più ampia possibile: mediamente 1 cm nel senso verticale e circa 0,5 cm in senso orizzontale.

Si ricontra la pervietà delle vie lacrimali con uno specchio lacrimale per verificare se la nuova via di deflusso è sufficientemente ampia, eventualmente, in caso di dubbio, si pratica un lavaggio delle vie lacrimali.

Una sonda di silicone viene introdotta attraverso i canalicoli lacrimali superiore ed inferiore, passata attraverso il sacco lacrimale e la neorinostomia e legata su se stessa a livello intranasale allo scopo di favorire la nuova via di deflusso lacrimale. La sonda di silicone viene posizionata a livello del meato medio e bloccata con falde di cellulosa riassorbibile. L'intervento termina con un tamponamento della fossa nasale mediante packing di garze, che viene rimosso il giorno seguente.

La sonda viene, generalmente, mantenuta in sede per sei mesi. Nei casi in cui il sacco sia stato particolarmente interessato da flogosi acute, si procede ad ampliamento della rinostomia con fresatura del montante del mascellare, in maniera da poter eseguire una saccectomia.

Risultati e Discussione

I casi trattati con dacriocistorinostomia LASER diodi assistita sono stati 65 nell'arco di 6 anni. Sono stati esclusi per

lo studio stenosi dell'apparato lacrimale da carcinoma del sacco lacrimale, complicanze ostruttive del dotto naso-lacrimale da neoplasie del massiccio facciale e stenosi congenite da ipoplasia o aplasia dei dotti.

Sono stati considerati, invece, casi puri di epifora o dacriocistite cronica.

27 pazienti (il 41% della casistica) sono stati sottoposti a (dacriocistorinostomia) DCR endoscopica in seconda istanza dopo un fallimento di chirurgia esterna, attribuibile ad una restenosi cicatriziale del sacco, preventivamente aperto e nasalizzato. In tre casi l'insuccesso era da imputare a patologia intranasale (deviazione del setto o sinusite etmoidale), non correggibile attraverso una tecnica esterna.

Il 59% (38 pazienti) è stato trattato in prima istanza con chirurgia endoscopica LASER diodi assistita; di questi 38 pazienti, 26 trattati per epifora e 12 per dacriocistite cronica.

È stato interessante notare come nel caso degli interventi endoscopici per la correzione di restenosi post chirurgica per via esterna, la percentuale di nuova restenosi sia alta (il 44%); le neo-ostruzioni sono principalmente dovute a stenosi del tratto pre-saccale e, quindi, non sono valutabili come fallimenti da chirurgia endoscopica, ma come complicanze da patologie oftalmiche (congiuntiviti, stenosi dei punti lacrimali o dei canalicoli).

Nel caso delle DCR endoscopiche eseguite come primo intervento le recidive sono state 3 su 38 (8%), con un successo calcolato in base a remissione di sintomi e lacrimazione nel 92% dei casi. 2 sono state le recidive da intervento per dacriocistite cronica a causa di una plurisaccatura del sacco lacrimale in post intervento; l'approccio chirurgico endoscopico successivo è stato quello di creare una osteotomia più ampia, mediante una maggiore aggressione chirurgica sull'osso lacrimale e sul montante del mascellare; mentre nel caso dell'unica recidiva dopo DCR endoscopica per epifora, la sintomatologia è ricomparsa a causa di un'ostruzione della rinostomia dovuta ad una sinechia tra turbinato medio e parete laterale della fossa nasale, quindi per un complicanza intranasale, corretta agevolmente per via endoscopica con un secondo intervento.

Le tre recidive da DCR endoscopica primaria rioperate sono attualmente in follow-up.

L'applicazione della tecnologia LASER per il trattamento delle ostruzioni lacrimali è descritta in letteratura dal 1990, con lavori che hanno sperimentato diverse tipologie di LASER: CO₂, argon, KTP, holmium:YAG, LASER diodi. Tuttavia i successi di tale chirurgia sono dipendenti dall'esperienza dell'operatore e dal tipo di LASER utilizzato.

La nostra scelta è ricaduta sul LASER diodi per diversi motivi. A differenza dell'holmium:YAG LASER, più comunemente utilizzato per la rimozione ossea, la fibra utilizzata ha un sezione piccola e può passare attraverso un canalicolo stretto, ha maggiore flessibilità e rilascia energia solo a livello della punta della fibra, evitando di sovrariscaldare le pareti del canalicolo e di crearne una stenosi post chirurgica. L'energia erogata dalla fibra sulla punta viene, quindi, assorbita solo dalla parete ossea lacrimale. Attraverso la transilluminazione prodotta dalla luce del LASER diodi, inoltre, è possibile verificare la proiezione anatomica della parete mediale del sacco sul versante nasale. Con l'attivazione del LASER si producono precisamente fori a livello dell'osso lacrimale per creare la

rinostomia. Viene utilizzato come tutore per la successiva apertura dell'intero osso lacrimale, dal fondo del sacco al dotto, mediante curette per evitare di lesionare la lamina papiracea etmoidale e quindi di penetrare nell'orbita. A questo scopo l'aggressione dell'osso lacrimale con curette avviene anteriormente ai fori praticati con il LASER. Per la nostra esperienza preferiamo evitare la fresatura del montante del mascellare, in prima istanza, poiché tale osso, secondo vari studi istologici, avrebbe un grado di turn over più elevato rispetto al lacrimale, con rischio secondario di eccesso di osteogenesi e chiusura o parziale oblitterazione della stomia. Questo spiega perché la sezione delle nostre stomie non sia circolare, mentre molti studi in letteratura consigliano rinostomie di 1 cm di diametro. Secondo uno studio di Linberg et al. sulla sezione degli ostii intranasali creati mediante DCR esterna, si conclude che una anastomosi ampia non assicura un'altrettanto ampia definitiva stomia e che eccellenti risultati funzionali possono essere raggiunti anche con stomie più piccole. Nell'esperienza di Mickelson et al. la sezione della stomia finale dopo rimozione di tubo di silastic è sempre di 1-2 mm.

L'uso di stent non è stato ancora ben definito in letteratura: secondo alcuni autori, infatti questa procedura è controindicata tenendo conto di un incremento delle stenosi post estubazione dovuta alla formazione di tessuto di granulazione; altri non hanno descritto sostanziali differenze nei tassi di successo usando una tecnica di stenting.

Nella nostra esperienza l'utilizzo di uno stent di silicone, lasciato in sede per 6 mesi, ha avuto un buon outcome. Questo perché, a differenza dei casi di fallimento dello stenting, è stato utilizzato un catetere di intubazione di sezione minima, cioè in grado di mantenere pervio il sistema lacrimale, senza determinare uno stimolo cicatriziale-fibrotico a livello della stomia. Inoltre il tubo di silicone può facilitare l'anastomosi epiteliale naso-lacrimale.

Conclusioni

La DCR per via esterna e la DCR endoscopica sono le 2 tecniche chirurgiche attualmente accettate per il trattamento delle ostruzioni delle vie lacrimali.

Il grande pregio della dacriocistorinostomia endoscopica è quello di stabilire un normale drenaggio lacrimale preservando l'integrità anatomica delle strutture muscolo-tendinee del canto interno e dello stesso apparato escretorio lacrimale.

Studi recenti hanno dimostrato come i tassi di successo delle due tecniche siano sovrapponibili.

Diversi e contraddittori sono i risultati degli studi sulle DCR endoscopiche LASER assistite. Riteniamo che, non esistendo un protocollo standardizzato per questo tipo di chirurgia, esistano troppe variabili nella casistica, negli step chirurgici, nei materiali utilizzati e nei tempi di follow-up.

Con la nostra tecnica endoscopica LASER diodi assistita e *stenting* delle vie lacrimali abbiamo notato una forte differenza tra i risultati di prima chirurgia (92% dei casi di successo) e i risultati di reinterventi su fallimenti di DCR esterne (56% di successo), dovuti a stenosi cicatriziale del sacco. Tuttavia le recidive di sintomatologia in questo gruppo si sono avute, non per stenosi della rinostomia, ma

per complicanze oculari e del tratto orizzontale dell'apparato lacrimale, confermando la validità della nostra tecnica chirurgica.

Bibliografia di riferimento

- Ajalloueyan M, Fartookzadeh M, Parhizgar H. *Use of Laser for dacryocystorhinostomy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:340-3.
- Durvasula VSP, GatlandDJ. *Endoscopic dacryocystorhinostomy: long term results and evolution of surgical technique*. J Laryngol Otol 2004;118:628-32.
- Fayet B, Racy E, Assouline M, Zerbib M. *Surgical anatomy of the lacrimal fossa. A prospective computed tomodensitometry scan analysis*. Ophthalmology 2005;112:1119-28.
- Mickelson S, Kim D, Stein IM. *Endoscopic Laser-assisted dacryocystorhinostomy*. Am J Otolaryngol 1997;18:107-11.
- Mirza S, Al-Barmani A, Douglas SA, Bearn MA, Robson AK. *A retrospective comparison of endonasal KTP laser dacryocystorhinostomy versus external dacryocystorhinostomy*. Clin Otolaryngol 2002;27:347-51.
- Morgan S, Austin M, Whittet H. *The treatment of acute dacryocystitis using laser assisted endonasal dacryocystorhinostomy*. Br J Ophthalmol 2004;88:139-41.
- Muscatello L, Giudice M, Spriano G, Tondini L. *Endoscopic dacryocystorhinostomy: personal experience*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005;25:209-13.
- Nuzzi R, Donati S, Marinone L, Milazzi GL. *Reinterventi sulle vie lacrimali per via endoscopica in esiti di dacriocistorinostomia per via esterna e di chirurgia endoscopica*. Ottica Fisiopatologica 2003;VIII:271-7.
- Onerici M. *Dacryocystorhinostomy. Diagnosis and treatment of nasolacrimal canal obstruction*. Rhinology 2002;40:49-65.
- Plaza G. *Transcanalicular dacryocystorhinostomy with diode laser: long term results*. Ophthalmic Plastic Reconstr Surg 2007;23:179-82.
- Yigit O, Samancioglu M, Taskin U, Ceylan S, Eltutar K, Yener M. *External and endoscopic dacryocystorhinostomy in chronic dacryocystitis: comparison of results*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:879-85.
- Yung MW, Hardman Leas S. *Analysis of the results of surgical endoscopic dacryocystorhinostomy: effect of the level of obstruction*. Br. J Ophthalmol 2002;86:792-4.

Studio dei fattori protrombotici nell'ipoacusia improvvisa

L.M. Gaini, P. Capaccio, L. Pignataro

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria II, Università di Milano

Introduzione

L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa è una patologia otologica relativamente frequente con un'incidenza di 5-20/100.000 casi per anno e una distribuzione omogenea nei due sessi, caratterizzata dall'esordio acuto di un'ipoacusia percettiva più spesso unilaterale.

Numerose ipotesi eziopatogenetiche sono state formulate, come: una patologia infettiva del labirinto o del nervo cocleare, una patologia autoimmune oppure un disordine vascolare che colpisce selettivamente la vascolarizzazione cocleare. Quale che sia la causa, un'insufficiente perfusione cocleare sembra essere il fattore più importante, essendo la coclea molto sensibile a minime variazioni del flusso ematico locale e all'anossia¹. Studi clinici ed epidemiologici hanno ampiamente dimostrato che disordini metabolici, malnutrizione ed uno stile di vita sedentario, uniti a stress ossidativo ed iperomocisteinemia sono fattori di rischio per patologie cardiovascolari²⁻⁶. Recenti studi hanno anche dimostrato il legame esistente tra fattori di rischio di tipo protrombotico e fattori di tipo genetico⁷⁻¹⁰. Un ruolo chiave pare possa essere quello delle mutazioni del gene per la metilentetraidrofollato-reduttasi (MTHFR) con la conseguente iperomocisteinemia. Infatti le mutazioni C677T e A1298C del gene per l'MTHFR comportano la produzione di due varianti termolabili a ridotta attività enzimatica e conseguentemente conducono ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina. Un accumulo di omocisteina nel sangue determina un danno endoteliale e vascolare associato ad ipercoagulabilità, favorendo così la formazione di placche aterosclerotiche di colesterolo ed aumentando il rischio di aterosclerosi e trombosi¹¹.

Recenti studi hanno anche evidenziato il ruolo giocato da una condizione di stress ossidativo nell'insorgenza del danno endoteliale³. Alla luce di ciò, scopo dell'attuale studio è di individuare, attraverso una valutazione ematologica, non solo le alterazioni congenite (C677T e A1298C dell'MTHFR) responsabili di uno stato trombofilico, ma anche quei marker biochimici (omocisteina e vitamine metabolicamente correlate, Specie Reattive dell'Ossigeno e Capacità Antiossidante Totale) forieri e predittivi di un possibile evento protrombotico a livello della microcircolazione cocleare nel corso di una sordità improvvisa.

Materiali e Metodi

Lo studio ha coinvolto 41 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa idiopatica (26 maschi, età media 47, SD \pm 15 anni) afferenti presso la nostra Clinica otorinolaringoiatrica, e 48 soggetti sani (26 maschi, età media 47, SD \pm 12 anni) non affetti da ipoacusia improvvisa od altre patolo-

gie cardiovascolari. Nello studio sono stati inclusi solo i pazienti che erano affetti da un'ipoacusia neurosensoriale improvvisa, maggiore di almeno 30 dB in tre frequenze contigue all'esame audiometrico tonale, ad insorgenza non superiore alle 72 ore.

I principali criteri di esclusione dallo studio sono stati la concomitanza dell'ipoacusia improvvisa con: neurinoma del nervo acustico, rottura della finestra rotonda, sclerosi multipla, malattia infettiva concomitante o immediatamente precedente (indagata con anamnesi, esame obiettivo e test di laboratorio), diabete mellito, neoplasie, terapia anticoagulante od antiaggregante in corso, patologie cardiovascolari, malattie autoimmuni, vertigini e risonanza magnetica nucleare (RMN) positiva per neoformazioni cerebrali.

Tutti i pazienti e i controlli sono stati sottoposti a: questionario mirato, otoscopia e/o otomicroscopia, esame audiometrico tonale liminare, esame impedenzometrico ed esami ematici. I pazienti hanno eseguito i potenziali evocati del tronco encefalico e la RMN encefalo ed angolo ponto-cerebellare con gadolinio.

I pazienti hanno eseguito, in assenza di controindicazioni soggettive, l'ossigeno terapia iperbarica e una terapia farmacologica con: corticosteroidi, anticoagulanti e pentossifillina.

Tutti i pazienti sono stati controllati a 15 giorni, 1, 3 e 6 mesi di distanza dall'insorgenza dell'ipoacusia improvvisa con esame audiometrico tonale ed impedenzometrico.

Esami ematici

È stato eseguito sia nei pazienti che nei controlli un prelievo di sangue venoso periferico. Con il sistema AxSYM è stata dosata l'omocisteina, la vitamina B₁₂ e l'olotranscobalamina; con il sistema AxSYM Folato si è dosato il folato intraeritrocitario e il folato sierico; con il fotometro F.R.E.E. della Diacron i metaboliti reattivi dell'ossigeno (ROS) e la capacità antiossidante totale (TAC) ed infine, con un analizzatore LightCycler DNA si è studiato il genotipo dell'MTHFR.

Analisi statistica

Statistiche descrittive sono state calcolate sia per le variabili continue (media e deviazione standard) sia per le variabili qualitative (frequenze assolute e percentuali). Per analizzare le differenze fra i gruppi sono stati utilizzati il test t di Student per dati non appaiati, il test χ^2 in caso di variabili qualitative, e il test χ^2 per l'analisi dei trend in caso di variabili ordinali.

I soggetti studiati sono stati suddivisi e confrontati tra 2 classi per le mutazioni C677T e A1298C dell'MTHFR: assenza di mutazione o singola eterozigosi confrontata con

la doppia eterozigosi o l'omozigosi. Differenze tra i ROS e l'omocisteina tra le 2 classi sono state valutate attraverso l'analisi della varianza a 2-vie aggiustata per le variabili del disturbo. Un modello di regressione logistica multipla è stato effettuato per valutare l'importanza di queste mutazioni con le concentrazioni plasmatiche di omocisteina e i ROS.

Le analisi statistiche sono state fatte utilizzando il software *Statistical Package for the Social Sciences 14.0 for Windows* (SPSS Inc, Chicago, IL). Un p-value < 0,05 è stato considerato significativo.

Risultati

Lo studio delle mutazioni per l'MTHFR è stato eseguito sui 41 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa e su 34 controlli sani. La mutazione wild type per il gene 677 dell'MTHFR è stata osservata in 10 pazienti (24,4%) e 11 controlli (32,4%), l'eterozigosi (CT) in 22 pazienti (53,6%) e 18 controlli (52,9%) e l'omozigosi (TT) in 9 pazienti (22%) e 5 controlli (14,7%). La mutazione wild type per il gene 1298 dell'MTHFR è stata osservata in 18 pazienti (43,9%) e 19 controlli (55,9%), l'eterozigosi (AC) in 19 pazienti (46,3%) e 13 controlli (38,2%) e l'omozigosi (CC) in 4 pazienti (9,8%) e 2 controlli (5,9%). Si è deciso di confrontare anche le mutazioni dell'MTHFR raggruppando i soggetti studiati in 2 classi per le mutazioni C677T e A1298C: assenza di mutazione o singola eterozigosi confrontata con la doppia eterozigosi o l'omozigosi (*strong mutation*). L'assenza di mutazione o la singola eterozigosi è stata riscontrata in 13 pazienti (31,7%) e in 19 controlli (55,9%) mentre la doppia eterozigosi o l'omozigosi in 28 pazienti (68,3%) e in 15 controlli (44,1%). Non ci sono livelli di significatività tra le varie classi messe a confronto singolarmente tra pazienti e controlli, ma se si raggruppano i soggetti nelle 2 classi si ottengono dei livelli di significatività con $p = 0,035$ (odds ratio – OR=0,37; CI: 0,14-0,94). Nessuno dei pazienti o dei controlli ha più di due alleli mutati.

Le concentrazioni medie di omocisteina sono di $14,3 \pm 7,7 \mu\text{mol/l}$ nei pazienti e $10,86 \pm 2,27 \mu\text{mol/l}$ nei controlli ($p = 0,008$; valori normali < $10,5 \mu\text{mol/l}$), con una percentuale di esami al di fuori del range di riferimento del 61% nei pazienti e del 35% nei controlli.

Le concentrazioni medie dell'omocisteina sono $11,4 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$ nel gruppo 1 (assenza di mutazione o

singola eterozigosi) e $14,2 \pm 7,6 \mu\text{mol/l}$ nel gruppo 2 (doppia eterozigosi o l'omozigosi), con una differenza statisticamente significativa ($p = 0,05$).

I livelli medi dei ROS sono di $348,2 \pm 84,9 \text{ UCarr}$ nei pazienti e $309,5 \pm 71,6 \text{ UCarr}$ nei controlli ($p = 0,03$; valori normali 250-300 UCarr), con una percentuale di esami al di fuori del range di riferimento del 59% nei pazienti e del 31% nei controlli (Tab. I).

I livelli medi dei TAC tra pazienti e controlli non hanno evidenziato differenze significative.

Non si sono riscontrate differenze significative tra pazienti e controlli nelle concentrazioni di folato sierico, folato eritrocitario, vitamina B₁₂ e olotranscobalamina. Non c'è evidenza di significatività se si correlano questi metaboliti con i polimorfismi dell'MTHFR.

I potenziali evocati del tronco-encefalico e la RMN sono risultate negative per patologie retrococleari, ma è stata riscontrata all'imaging una sofferenza vascolare cronica in 10 pazienti (24,3%).

È stata osservata, dopo terapia farmacologica, una completa *restitutio ad integrum* della capacità uditiva in 22 pazienti (53,5%), un parziale recupero uditivo in 11 pazienti (27%) e una assenza di recupero in 8 pazienti (19,5%). Non si è trovata alcuna relazione significativa tra le curve audiometriche, e l'evoluzione clinica, con i polimorfismi dell'MTHFR, l'iperomocisteinemia e i ROS.

Conclusioni

Diversi studi hanno dimostrato che un'insufficiente perfusione microvascolare, come nell'ipoacusia improvvisa, sia correlata a fattori di rischio cardiovascolari tradizionali quali l'ipercolesterolemia, l'iperfibrinogenemia e il microembolismo, ma anche a mutazioni genetiche protrombotiche e ad alcune alterazioni metaboliche. Fra queste l'iperomocisteinemia e le sue alterazioni genetiche correlate come i polimorfismi dell'MTHFR, il dismetabolismo dei folati, e lo stato ossidativo potrebbero partecipare sinergicamente al danno endoteliale, specialmente in un sistema microvascolare terminale come quello cocleare¹⁻¹¹.

In questo studio si è evidenziata un'associazione statisticamente significativa fra le mutazioni del gene MTHFR e l'ipoacusia improvvisa, in particolare nel caso di una doppia mutazione (677/1298 doppia eterozigosi – 677 o 1298 omozigosi), evidenziando così l'associazione fra i polimorfismi dell'MTHFR e la sordità improvvisa.

Tab. I. Tabella riassuntiva dei dati ematici statisticamente significativi.

Polimorfismi dell'MTHFR	Pazienti (n = 41) (n [%])	Controlli (n = 34) (n [%])	p
CC/AA o CC/AC o CT/AA (wild type o singola eterozigosi)	13 (31,7%)	19 (55,9%)	p = 0,035
CC/CC o TT/AA o CT/AC (omozigosi o doppia eterozigosi)	28 (68,3%)	15 (44,1%)	
	Pazienti (n = 41)	Controlli (n = 48)	
Specie reattive dell'ossigeno (v.n. 250-300 UCarr)	$348,2 \pm 84,9 \text{ UCarr}$	$309,5 \pm 71,6 \text{ UCarr}$	p = 0,03
Omocisteinemia (v.n. <10,5 $\mu\text{mol/l}$)	$14,3 \pm 7,7 \mu\text{mol/l}$	$10,86 \pm 2,27 \mu\text{mol/l}$	p = 0,008
	Gruppo 1 (n = 32) (wild type/1 eterozigosi)	Gruppo 2 (n = 43) (2 eterozigosi/omozigosi)	
Omocisteinemia (v.n. < 10,5 $\mu\text{mol/l}$)	$11,4 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$	$14,2 \pm 7,6 \mu\text{mol/l}$	p = 0,05

È noto come una riduzione dell'attività enzimatica dell'MTHFR aumenti le concentrazioni plasmatiche dell'omocisteina e che l'iperomocisteinemia è correlata ad un aumentato rischio di patologie cardiovascolari^{3-6 11}. Nel nostro studio si è riscontrata un'associazione statisticamente significativa delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina nell'ipoacusia improvvisa ed è stato confermato statisticamente che i pazienti con una doppia mutazione avevano livelli più alti di omocisteina.

Si è anche voluto studiare lo stress ossidativo che è una condizione patologica causata dalla formazione dei ROS che, se prodotte in eccesso, possono avere un'azione pro-ossidante, danneggiando le molecole fondamentali (lipidi, proteine e DNA) e modificando irreversibilmente l'omeostasi cellulare. Le cellule sono protette dall'azione dei ROS grazie ad un integrato sistema di difesa antiossidante (TAC) che comprende molti meccanismi di difesa interagenti, costituiti da numerose molecole endogene ed esogene. Più specificamente stress ossidativo ed iperomocisteinemia sono coinvolti nella patogenesi di molte malattie, in particolare nelle malattie cardiovascolari³.

L'analisi dei marker dello stato ossidativo ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra l'ipoacusia improvvisa e l'aumento significativo della produzione di ROS nei pazienti, mentre non c'è stata un'evidenza significativa di un indebolimento del sistema di difesa antiossidante. Alla luce di tali risultati sarà sicuramente interessante integrare le informazioni dello stato ossidativo con dei marker più specifici come l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e la malondialdeide libera.

In conclusione i nostri dati confermano che i polimorfismi dell'MTHFR e l'iperomocisteinemia sono associati all'ipoacusia improvvisa e che il loro studio dovrebbe essere considerato nell'iter diagnostico, anche se questa ipotesi andrebbe confermata con uno studio che coinvolga una popolazione più ampia. In aggiunta a ciò, le evidenze ottenute con lo studio dei ROS, con le concentrazioni plasmatiche dell'omocisteina e con la RMN rafforzano l'importanza eziopatogenetica dell'ipotesi vascolare e soprattutto di un probabile danno microvascolare periferico nel corso di una sordità improvvisa.

Inoltre, in considerazione della nota ubiquitariet  nella popolazione occidentale dei polimorfismi del gene MTHFR e della sua interazione con vari fattori ambientali, tali da favorire carenze vitaminiche di folato e di B₁₂, si ritiene che un'adeguata supplementazione di queste vitamine, nei pazienti portatori di mutazioni "strong", possa essere protettiva nei confronti delle malattie microvascolari periferiche, quali ad esempio l'ipoacusia improvvisa.

Bibliografia

- ¹ Schweinfurth JM, Cacace AT. *Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss*. Am J Otolaryngol 2000;21:636-40.
- ² Hirano K, Ikeda K, Kawase T, Oshima T, Kekehata S, Takahashi S, et al. *Prognosis of sudden deafness with special reference to risk factors of microvascular pathology*. Auris Nasus Larynx 1999;26:111-5.
- ³ Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. *Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease*. Clin Chem 2001;47:887-92.
- ⁴ Hankey GJ, Eikelboom JW. *Homocysteine and vascular disease*. Lancet 1999;354:407-13.
- ⁵ Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J. *Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss?* Acta Otolaryngol 2004;124:609-11.
- ⁶ Mattson MP, Kruman II, Duan W. *Folic acid and homocysteine in age-related disease*. Ageing Res Rev 2002;1:95-111.
- ⁷ Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Ambrosetti U, Fagnani E, Bottero A, et al. *Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss*. Laryngoscope 2007;117:547-51.
- ⁸ Patscheke JH, Arndt J, Dietz K, Zenner HP, Reuner KH. *The prothrombin G20210A mutation is a risk factor for sudden hearing loss in young patient*. Thromb Haemost 2001;86:1118-9.
- ⁹ Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. *Vascular risk factors in sudden hearing loss*. Thromb Haemost 2006;95:454-61.
- ¹⁰ G r r K, Tuncer U, Eskandari G, Ozcan C, Unal M, Ozsahinoglu C. *The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in sudden sensorineural hearing loss*. Otol Neurotol 2005;26:599-601.
- ¹¹ Van Guldener C, Stehouwer CD. *Hyperhomocysteinaemia and vascular disease - a role for DNA hypomethylation?* Lancet 2003;361:1668-9.

Risultati oncologici e funzionali delle laringectomie sopracricoidee estese: studio retrospettivo su 18 pazienti

F. Garrubba

Università di Brescia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Clinica ORL, Spedali Civili Brescia

Introduzione

Il trattamento dei tumori della laringe ha visto negli ultimi anni lo sviluppo di tecniche chirurgiche e protocolli di preservazione d'organo chemio-radioterapici sempre più evoluti al punto che ormai molti studi condotti sul trattamento delle neoplasie in stadio intermedio-avanzato non considerano solo l'aspetto oncologico ma, soprattutto, quello relativo alla qualità di vita, in relazione alla deglutizione e alla voce. Tuttavia la laringectomia totale, con o senza concomitante svuotamento dei livelli linfonodali latero-cervicali, continua ad essere considerata la procedura terapeutica standard per il trattamento del carcinoma laringeo in fase avanzata e come unica possibilità di salvataggio dopo radioterapia in molti centri di Chirurgia Cervico-Facciale. Dai primi anni '90 sono stati sviluppati protocolli di conservazione d'organo che prevedono la somministrazione di farmaci chemioterapici in concomitanza alla terapia radiante. In particolare, negli ultimi anni, si è pensato di sottoporre i pazienti ad uno o più cicli iniziali di chemioterapia a scopo neoadiuvante, sia per ridurre la massa tumorale che, nello stesso tempo, per selezionare i candidati ideali ai protocolli di conservazione d'organo, essendo dimostrata una diretta correlazione tra chemio-terapia e radiosensibilità. In caso di risposta significativa (riduzione della neoplasia del 50% o più) si procede con radioterapia o chemio-radioterapia concomitante. Parallelamente, anche in campo chirurgico si è cercato di sviluppare tecniche in grado di preservare parte della struttura laringea garantendo, a parità di risultati oncologici se paragonati a quelli della laringectomia totale, la conservazione della funzione sfinteriale e respiratoria della laringe. Attualmente, per quanto riguarda il trattamento dei tumori glottico-sovraglottici in stadio intermedio-avanzato, sono due le tecniche chirurgiche ad aver riscosso unanime consenso sia per i loro risultati oncologici che per quelli funzionali: la laringectomia sopracricoidee con crico-ioidopessia (CIP) e quella con crico-ioido-epiglottopessia (CIEP)¹. Dal 2006 alcuni autori hanno descritto una tecnica chirurgica conservativa, definita laringectomia sopracricoidee estesa, che garantisce il mantenimento delle funzioni laringee allargando le indicazioni chirurgiche a tumori che presentano infiltrazione massiva dello spazio paraglottico posteriore e inferiore, dell'articolazione cricoaritenoidica di un lato e/o estensione sottoglottica anteriore e/o laterale superiore a 5 mm; questa tecnica si basa sull'estremizzazione del concetto di base delle laringectomie sopracricoidee di mantenimento di almeno un'unità cricoaritenoidica

funzionante intesa come unità costituita da metà castone cricoideo, dall'aritenoido omolaterale e ovviamente dalla sua vascolarizzazione ed innervazione motoria e sensitiva costituita dal nervo ricorrente e dal nervo laringeo superiore^{2,3}. Lo scopo di questo lavoro è di dimostrare l'efficacia di questa innovativa tecnica chirurgica nell'ottenere risultati oncologici paragonabili alla laringectomia totale mantenendo una funzione laringea assimilabile alle sovra cricoidee "classiche".

Materiali e Metodi

Questo studio retrospettivo è stato condotto su una coorte di 18 pazienti (17 maschi e 1 femmina) con un'età media di 58 anni (range: 36-77), operati nel periodo dicembre 2001-maggio 2008 presso la Clinica di Otorinolaringoiatria dell'Università degli Studi di Brescia. Tutti i pazienti erano affetti da carcinoma squamocellulare in fase intermedia - avanzata ad origine glottica con estensione alla sede sottoglottica per più di 5 mm (10 pT3N0M0, 1 pT3N1M0 e 7 pT4N0M0) trattati con tecniche di laringectomia sopracricoidee estesa a parte della cricoide e/o ai primi anelli tracheali. All'ingresso in Reparto tutti i pazienti sono stati studiati mediante panendoscopia, eseguita allo scopo di escludere eventuali tumori sincroni, con RX ed eventualmente tomografia computerizzata (TC) torace per escludere primitività e/o metastasi polmonari; sono stati sottoposti, inoltre, a TC o risonanza magnetica (RM) del collo allo scopo di valutare l'eventuale estensione della lesione allo scheletro cartilagineo o agli spazi paraglottico e/o pre-epiglottico e ad ecografia del collo con eventuale agoaspirato per lo studio delle stazioni linfonodali. In tutti i casi è stata eseguita una laringectomia sopracricoidee estesa: 6 pazienti sono stati sottoposti a laringectomia sopracricoidee estesa all'arco cricoideo con conservazione di entrambe le aritenoidi. Per colmare il difetto della cricoide e dare più stabilità alla plessia è stata rimodellata la trachea asportandone la porzione laterale dei primi due anelli tracheali ed è stata, quindi, confezionata una tracheo-crico-ioidopessia con rimodellamento tracheale (TCIP-RT). In 6 pazienti è stato, inoltre, possibile conservare l'epiglottide sovraioidee. Al termine del tempo demolitivo è stata, quindi, confezionata una tracheo-crico-ioido-epiglottopessia (TCIEP) in 3 pazienti associata anche a rimodellamento tracheale (TCIEP-RT). Sei pazienti sono stati infine sottoposti a laringectomia sovra cricoidee estesa mantenendo una sola unità cricoaritenoidica funzionante sull'emicastone cricoideo sottostante. In 4 di questi

è stato possibile conservare anche l'epiglottide sovraioidea. La pectomia è stata pertanto eseguita tra trachea e ioide in 2 casi (TIP) e tra trachea, epiglottide residua e ioide nei restanti 4 (TIEP). In tutti i pazienti è stato associato uno svuotamento linfonodale laterocervicale selettivo mono- o bilaterale dei livelli II-IV, associato al livello VI e ad emitiroidectomia nei casi in cui vi era erosione dello scudo tiroideo o importante estensione sottoglottica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up post-operatorio eseguito con esami videoendoscopici periodici per una durata media di 27 mesi (range: 5-81). Sono state statisticamente calcolate, utilizzando le curve attuariali di Kaplan-Meier, la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e la preservazione d'organo a 5 anni. Infine è stato eseguito uno studio funzionale focalizzando l'attenzione sulle complicanze dell'intervento nell'immediato postoperatorio e tardive, sul tempo di ospedalizzazione, sulla necessità di posizionamento di sondino naso-gastrico (SNG) o, eventualmente, di gastrostomia, e quindi sul tempo del loro utilizzo prima della ripresa dell'alimentazione per le vie naturali, sul tempo di mantenimento della cannula tracheostomica e valutando in modo oggettivo la funzione fonatoria sia mediante test soggettivi, con questionari compilati dal paziente in modo da assegnare un punteggio all'handicap determinato dalla disfonia nello svolgimento delle normali attività quotidiane (*Voice Handicap Index – VHI*), che una valutazione percettiva della voce (mediante scala GRBAS – *Grade, Roughness, Breathiness, Aesthenia, Strain*) e, infine, un'analisi oggettiva della stessa utilizzando un sistema computerizzato multidimensionale (*Multi Dimensional Voice Program o MDVP*), successivamente è stata analizzata la funzione deglutitoria sottoponendo i pazienti ad un questionario per la valutazione soggettiva della funzione deglutitoria (*M.D. Anderson Dysphagia Inventory questionnaire – MDADI*) il cui punteggio va da 0 a 100 (in cui gli estremi indicano rispettivamente la deglutizione soggettivamente percepita dal paziente come peggiore immaginabile e quella del tutto normale), un esame fibroscopico flessibile durante deglutizione di bolo semiliquido ed una videofluoroscopia con pasto opaco. I risultati ottenuti sono stati paragonati con una coorte di pazienti trattati con laringectomie sovra cricoidee "classiche" al fine di valutare se vi fossero differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Risultati

Due pazienti (11%) sono deceduti, in 1 caso per polmonite ab ingestis dopo 4 mesi dall'intervento di TCIEP-RT e 1 dopo 29 mesi per carcinoma polmonare, scoperto durante gli esami radiologici eseguiti nel corso del follow-up. In 1 paziente è stato diagnosticato un carcinoma polmonare in stadio precoce che è stato trattato chirurgicamente mediante lobectomia. La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata pertanto dell'89%, la sopravvivenza determinata del 100% (nessun paziente morto per la neoplasia indice), mentre la preservazione d'organo dell'83%. L'analisi condotta sui dati recuperati dalle cartelle cliniche ha evidenziato che in 6 pazienti (33%) si sono sviluppate complicanze postoperatorie: in 3 si è verificata una deiscenza della pectomia (rispettivamente in V, VI e VIII giornata), in 2 casi avvenute in pazienti che avevano subito un progresso

trattamento radiante, un paziente ha sviluppato una fistola salivare peristomale, mentre 2 pazienti sono stati ricoverati in sala operatoria per la comparsa di emorragie. Tre pazienti (17%) hanno sviluppato polmoniti ab ingestis, 2 risoltesi con terapia antibiotica durante il ricovero e in 1 caso a distanza di 4 mesi dall'intervento, con comparsa di insufficienza respiratoria acuta e morte. A tutti i pazienti è stato posizionato al termine dell'intervento SNG il cui tempo medio di mantenimento è stato di 20 giorni (range: 13-40). In 1 paziente è stato necessario eseguire una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) per la mancata ripresa dell'alimentazione per le vie naturali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tracheotomia temporanea al V-VI anello tracheale e la dipendenza dalla via aerea artificiale è stata in media di 18 giorni (range: 7-50). In 2 pazienti (11%) non è stato possibile rimuovere la cannula: di questi, 1 presentava una riduzione dello spazio respiratorio dovuta alla dislocazione anteriore dell'aritenoidoide, l'altro edema della mucosa ridondante dell'ipofaringe. L'analisi condotta tra questi dati e quelli relativi al gruppo delle sovra cricoidee "classiche" non ha evidenziato differenze statisticamente significative. Non significative sono risultate, inoltre, le differenze relative ai dati ottenuti per la fonazione e la deglutizione.

Conclusioni

Ancora oggi circa la metà dei pazienti giunge ad una diagnosi di carcinoma laringeo già in stadio avanzato (T3-T4 con o senza N+). Fino a pochi decenni fa la terapia di prima scelta per queste forme era rappresentata dalla laringectomia totale che consentiva un controllo ottimale sia sulla malattia primitiva che a livello regionale. A partire dai primi anni '90, l'approccio terapeutico al carcinoma laringeo in fase intermedio-avanzata, soprattutto negli Stati Uniti e nell'Europa Settentrionale, è cambiato in modo radicale. Si cerca, infatti, di conservare integra la struttura laringea o di mantenere parti dell'organo in modo da consentirne il mantenimento delle funzioni, a vantaggio della qualità di vita del paziente. Negli Stati Uniti e nei paesi Angloassoloni, soprattutto, si è visto il graduale abbandono di terapie chirurgiche di tipo conservativo, visti gli elevati costi di gestione dei malati a fronte di costi relativamente contenuti applicando, invece, protocolli di conservazione d'organo di tipo medico, sfruttando strumentazioni e farmaci utilizzabili anche per la cura di tumori di altri distretti, tuttavia, la risposta al trattamento non è equiparabile per tutte le lesioni laringee, soprattutto quelle in stadio avanzato, facendo sorgere, pertanto, il problema di un'adeguata selezione dei pazienti da arruolare in tali protocolli di conservazione d'organo. Molteplici studi, eseguiti in centri di riferimento per la cura delle neoplasie della laringe, hanno dimostrato come la riduzione del volume neoplastico in risposta alla chemio-induzione sia un fattore prognosticamente positivo al successivo trattamento radiante o chemio-radiante, ottenendo in tal modo risultati paragonabili alla laringectomia totale nella cura del tumore, ma mantenendo integra la struttura laringea⁴⁻⁶. Tuttavia, il limite maggiore di questi lavori è che le neoplasie vengono solitamente classificate in base al loro stadio, più che in relazione alla sola categoria di T. Come conseguenza, molte neoplasie vengono considerate avanzate (III-IV stadio) più in relazione allo

stato linfonodale che non in base all'estensione locale, in particolare si evidenzia come la selezione dei pazienti sia stata effettuata escludendo dallo studio i tumori classificati come cT4 per infiltrazione dello scheletro cartilagineo, che rappresenta a tutt'oggi una comune controindicazione ai protocolli di conservazione d'organo. Altro limite evidente è che in questi "trials" sono inclusi anche pazienti che all'esame clinico presentano normale motilità laringea, quindi classificabili come cT2. Almeno parte di questi potevano pertanto essere approcciati chirurgicamente con ottimi risultati oncologici mediante tecniche conservative mini-invasive come la resezione per via transorale con laser CO₂ o tecniche ricostruttive a cielo aperto sopracricoides. Proprio per le ragioni indicate in precedenza, i risultati ottenuti in questi studi non sono universalmente accettati e, quindi, la cura ottimale del carcinoma laringeo di categoria avanzata rimane ancora controversa. L'obiettivo delle tecniche chirurgiche descritte in questo lavoro è proprio quello di allargare la rosa di procedure a disposizione per conservare la funzionalità laringea estendendo l'indicazione, come descritto nell'introduzione, alle categorie di T in precedenza giudicate guaribili esclusivamente con laringectomia totale e che hanno, pertanto, scarsa probabilità di rispondere a trattamenti chemio-radioterapici. I risultati ottenuti per la sopravvivenza globale e la preservazione d'organo appaiono incoraggianti, essendosi rispettivamente attestati all'89 e all'83%, soprattutto in relazione al fatto che nessun paziente è morto per malattia. Non possiamo comunque comparare questi dati con quelli forniti dalla letteratura per quanto riguarda la laringectomia totale o i protocolli di conservazione d'organo, sia per l'esiguità dei numeri, che per il tempo medio di follow-up troppo breve. Inoltre come appare evidente dai risultati funzionali ottenuti, si può affermare che questa tecnica, dal punto di vista funzionale, è sovrapponibile alle laringectomie sopracri-

coidee "classiche"⁷. È auspicabile, quindi, che ampliando la casistica e allungando il tempo di follow-up, alcuni dei quesiti rimasti insoluti trovino una risposta e possano confermare la validità oncologica e funzionale di queste tecniche ampliando, di fatto, le opzioni chirurgiche dell'armamentario moderno a disposizione per il trattamento dei tumori laringei in stadio avanzato.

Bibliografia

- ¹ Lefebvre J, Chevalier D, Luboinski B, Naudo P, Brasnu D, Weinstein G. *Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and treatment of cancer phase III trial-EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group*. J Natl Cancer Inst 1996;88: 890-9.
- ² Lefebvre J, Chevalier D. *Supracricoid partial laryngectomy*. Adv Otolaryngol Head Neck Surg 1998;12:1-15.
- ³ Rizzotto G, Succo G, Lucioni M, Pazzia T. *Subtotal laryngectomy with tracheohyoidopexy: a possible alternative to total laryngectomy*. Laryngoscope 2006;116:1907-17.
- ⁴ The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med 1991;349:1685-90.
- ⁵ Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. *Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Eng J Med 2003;349:2091-8.
- ⁶ Laccourreye O, Brasnu D, Perie S, Couloigner V, Naudo P, Laccourreye H. *Supracricoid partial laryngectomies in the elderly: mortality, complications and functional results*. Laryngoscope 1998;108:237-42.
- ⁷ Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P, Brasnu D, Weinstein G. *Supracricoid partial laryngectomy with crico-hyoidoepiglottopexy for "early" glottic carcinoma classified as T1-T2N0 invading the anterior commissure*. Am J Otolaryngol 1997;18:385-90.

Protocollo di valutazione clinico-molecolare della rinosinusite cronica semplice o polipoide: start up e revisione critica

M. Mantovani

Scuola di Specializzazione in ORL, Università di Ferrara

Razionale

La poliposi rinosinusale è considerata una complicanza della rinosinusite cronica, quest'ultima definita come "presenza di due o più sintomi, uno dei quali deve essere la congestione nasale oppure la rinorrea anteriore e/o posteriore associato a dolore facciale o riduzione/perdita dell'olfatto per più di 12 settimane"¹. L'incidenza della sinusite cronica iperplastico-polipoide è stimata tra l'1 e il 4% nella popolazione generale e raggiunge percentuali più alte in alcuni gruppi di pazienti, aumentando fino al 36% nei pazienti con intolleranza all'acido acetilsalicilico, al 13% nei pazienti con asma bronchiale, al 5% nei pazienti con asma allergico, al 20% nei pazienti con fibrosi cistica. Nonostante i numerosi studi condotti sulla patogenesi della poliposi naso-sinusale, non sono ancora noti i meccanismi alla base della formazione dei polipi, anche se molte teorie sono state ipotizzate.

Lo scopo della tesi è una valutazione interna di un protocollo di studio ideato per caratterizzare il tipo di infiltrato infiammatorio, l'espressione delle mucine secretorie, il grado di attivazione dei fattori di trascrizione pro-infiammatori ed il tipo e la funzionalità dei recettori per i principali farmaci (anti-infiammatori, vasocostrittori ed antisecretori) nei diversi fenotipi clinici della patologia rinosinusale dell'adulto al fine di poter valutare l'esistenza di una possibile eziologia e/o patogenesi comune fra asma, patologie ostruttive polmonari e patologia rinosinusale. È stato valutato criticamente il primo gruppo di 57 pazienti entrato nel protocollo e sono state analizzate le procedure e le modifiche per ottimizzare tale protocollo. Il progetto di ricerca viene attuato in collaborazione con i colleghi del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Ferrara.

Materiali e Metodi

Il progetto di ricerca che viene analizzato è di tipo istuzionale non farmacologico, approvato dal comitato Etico locale, e richiede la selezione di 2 gruppi di circa 300 pazienti reclutati tra quelli afferenti presso gli Ambulatori e la Clinica della Sezione di Otorinolaringoiatria dell'Università di Ferrara, con le seguenti caratteristiche:

- pazienti di età superiore a 18 anni con rinosinusite cronica;
- pazienti di età superiore a 18 anni con rinosinusite cronica complicata da poliposi rinosinusale.

Le caratteristiche che implicano l'esclusione dallo studio sono:

- trattamento con glucocorticoidi sistemici e/o teofillina per almeno un mese o farmaci immunosoppressori o radio/chemioterapia nei 6 mesi precedenti l'intervento chirurgico;
- etilismo e/o abuso di farmaci e droghe;
- gravidanza o allattamento;
- patologia psichiatrica che renda il soggetto incapace di esprimere un consenso informato.

Ogni paziente viene caratterizzato dal punto di vista clinico, funzionale e di imaging del massiccio facciale. Lo stato atopico di ogni paziente verrà inoltre valutato tramite documentazione preesistente oppure presso il Servizio di Allergologia ed Immunologia Clinica dell'Università di Ferrara. Qualora i sintomi evidenziati dal paziente siano suggestivi per la presenza di una sindrome bronchiectasica, verrà eseguita a scopo diagnostico una TC del torace ad alta risoluzione senza contrasto e, qualora i sintomi evidenziati dal paziente siano suggestivi per la presenza di un'asma bronchiale, verrà eseguito, a scopo diagnostico, un test alla metacolina in accordo con le Linee Guida internazionali (*Global Strategy for Asthma Management* – GINA 2005). La tipologia dell'intervento chirurgico (chirurgia endoscopica funzionale dei seni paranasali – FESS; chirurgia funzionale endoscopica – FES) verrà determinata dall'estensione della patologia al momento della diagnosi preoperatoria, dallo studio radiologico e dall'obiettività intraoperatoria.

I prelievi verranno processati e messi in coltura per la ricerca di miceti c/o il dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, sezione di Microbiologia, e dal Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, dell'Università di Ferrara. Inoltre, dal tessuto rinosinusale, sia normale che patologico ottenuto dalla resezione chirurgica, verranno prelevati da 2 a 4 campioni di tessuto di dimensioni sufficienti ad essere letti istologicamente. Alcuni campioni verranno fissati con formaldeide al 4%, in tampone fosfato salino (PBS) a pH 7,2 e, dopo la disidratazione, inclusi in paraffina, mentre altri campioni di tessuto verranno immediatamente congelati in azoto liquido, poi conservati a -80°C per le successive indagini di biologia molecolare e genetica. Da questi pezzi di tessuto rinosinusale saranno successivamente tagliate con il microtomo piccole fettine e/o estratte le proteine totali e/o gli acidi nucleici seguendo protocolli già validati^{2,3}.

Successivamente verranno misurati: il tipo di cellule infiammatorie presenti usando anticorpi specifici e metodiche di immunistochemica (IHC), il grado di proliferazio-

ne delle cellule epiteliali, il grado di fibrosi della mucosa rinosinusale, il tipo di muco (mucine acide, neutre, secretorie), il grado di attivazione dei principali fattori di trascrizione pro-infiammatori, il numero ed il tipo dei principali recettori adrenergici, per i glucocorticoidi, recettori muscarinici, recettori per i cisteinil-leucotrieni e per i principali farmaci anti-infiammatori, vasocostrittori ed antisecretori usati nel trattamento della patologia rinosinusale dell'adulto, ricerca di *Helicobacter pylori* nel tessuto e ricerca di enterotossine di *Staphylococcus aureus*. Verrà inoltre eseguita l'analisi della struttura delle ciglia dell'epitelio tramite microscopia elettronica a scansione, la ricerca di rhinovirus, coronavirus, virus respiratorio sinciziale, virus dell'influenza, virus parainfluenzali, adenovirus e coronavirus (compreso quello della SARS), metapneumovirus umano, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* nella parte del materiale raccolto e congelato a -80° C previo scongelamento e a RT-PCR (*Reverse transcriptase-polymerase chain reaction*).

Risultati e Discussione

La frequente associazione tra rinosinusite cronica, con o senza polipi, e asma ha indotto numerosi gruppi di studio a cercarne una correlazione che non fosse soltanto in termini epidemiologici ma anche che indagasse aspetti comuni alle due patologie, come modalità d'insorgenza, comuni basi fisiopatologiche, eventuale associazione con altre patologie, come l'atopia e l'intolleranza all'Acido Acetilsalicilico. Gli studi più recenti sono indirizzati alla valutazione sia microscopica dei tessuti patologici nasali e bronchiali alla ricerca di cellule della infiammazione⁴, che funzionale, prendendo in considerazione i valori spirometrici⁵ e le loro variazioni dopo terapia medica e/o chirurgica della poliposi nasosinusale⁶. La valutazione dei dati finora raccolti dal nostro protocollo di studio, che ha come scopo la riunione di dati epidemiologici riguardanti asma, allergia agli inalanti ed all'ASA, poliposi rinosinusale alla ricerca di una base fisiopatologica comune, di mediatori comuni dell'infiammazione, di recettori farmacologici che possano agire sia a livello delle alte che delle basse vie aeree, ci ha permesso infatti di effettuare alcune considerazioni sia per quanto riguarda la possibilità di raccolta dei dati che per quella della loro standardizzazione. È sembrato utile inserire in cartella clinica una scheda per la raccolta dei dati preoperatori (varianti anatomiche e radiologiche) e perioperatori (manovre chirurgiche eseguite, eventuale sanguinamento, tipo di anestesia), così da permettere una chiara valutazione anche a distanza dell'obiettività e dell'intervento eseguito. Per i vari parametri presi in considerazione sono state modificate alcune classificazioni preesistenti⁷⁻¹⁰. Per quanto riguarda il prelievo di tessuto sano, per renderne standardizzabile la raccolta, abbiamo proceduto al prelievo a livello della mucosa del processo uncinato durante la fase chirurgica dell'uncinectomia mentre il tessuto polipoide è stato prelevato da polipi provenienti dal meato medio. In letteratura si è riscontrato che sia il trattamento medico che quello chirurgico della rinosinusite cronica migliorano il decorso clinico della patologia asmatica, con un miglioramento superiore dopo trattamento medico rispetto a quello chirurgico nella sinusite cronica con poliposi: per il nostro studio si è deciso di sottoporre i pazienti asmatici a spirometria prima e dopo

l'intervento chirurgico, proprio per poter valutare come ha inciso l'intervento sulla patologia polmonare.

Conclusioni

Tutti i 57 pazienti reclutati hanno accettato di entrare nel protocollo di studio e i prelievi tissutali sono sempre risultati idonei alla processazione istologica standard; la crescita fungina si è verificata nel 24,44% dei casi dal lavaggio del seno e nel 37,7% dei casi dal tessuto polipoide: questi valori ci hanno indotto a sospendere i lavaggi.

Al fine di una migliore valutazione dei pazienti con diagnosi accertata di asma e per valutare le eventuali modificazioni funzionali polmonari post-chirurgiche abbiamo deciso di sottoporre i pazienti ad una valutazione spirometrica pre e post intervento; a questo punto della raccolta dei dati dal punto di vista delle manifestazioni fenotipiche della patologia rinosinusale i pazienti che hanno aderito allo studio sono risultati un gruppo piuttosto eterogeneo. Al fine di rendere possibile una standardizzazione della obiettività endoscopica, radiologica, della tecnica chirurgica e delle sue eventuali complicanze/sequelle, abbiamo deciso di introdurre routinariamente nella cartella clinica di ciascun paziente una scheda di valutazione in cui ad ogni variabile viene assegnato un punteggio così da permettere una chiara valutazione anche a distanza dell'obiettività e dell'intervento eseguito e l'inserimento in gruppi di studio.

Bibliografia

- 1 Fokkens W, Lund V, Mullol J; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group. *EPOS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists*. *Rhinology* 2007;45:97-101.
- 2 Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato G, Casoni G, Boschetto P, et al. *Nuclear localization of P65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations*. *Thorax* 2003;58:348-51.
- 3 Caramori G, Adcock IM, Ito K. *Anti-inflammatory inhibitors of IkappaB kinase in asthma and COPD*. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:1141-7.
- 4 Shahana S, Jaunmuktane Z, Stenkvis Asplund M, Roomans GM. *Ultrastructural investigation of epithelial damage in asthmatic and non-asthmatic nasal polyps*. *Resp Med* 2006;100:2018-28.
- 5 Ceylan E, Gencer M, San I. *Nasal polyps and the severity of asthma*. *Respirology* 2007;12:272-6.
- 6 Staikūnienė J, Vaitkus S, Japertienė LM, Ryškienė S. *Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers*. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:257-65.
- 7 Wright ED, Agrawal S. *Impact of Perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel perioperative sinus endoscopy (POSE) scoring system*. *Laryngoscope* 2007;117(Suppl. 115):1-28.
- 8 Lund VJ, Mackay I. *Staging in rhinosinusitis*. *Rhinology* 1993;31:183-4.
- 9 Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix J-S, et al. *Chronic paranasal sinusitis without nasal polyps: long term outcome after functional endoscopic sinus surgery*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:534-41.
- 10 Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. *The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:555-61.

Il colesteatoma epitimpanico: teorie di patogenesi e trattamento endoscopico

F. Mattioli

Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Razionale

Analizzando la più recente letteratura ci siamo accorti che i numerosi lavori¹⁻³ focalizzati ad analizzare i pattern di ventilazione epitimpanici e la morfologia dell'epitimpano stesso erano stati condotti esclusivamente su pazienti non affetti da patologia colesteatomatosa, ma solo su orecchie di pazienti sani o affetti da otite cronica semplice.

Pertanto il nostro studio si è concentrato su due importanti elementi:

- la valutazione dell'anatomia dell'epitimpano affetto da colesteatoma e
- la valutazione dei possibili pattern di ventilazioni epitimpanici e del loro ruolo nella patogenesi del colesteatoma epitimpanico.

Ci siamo avvalsi di due tecniche: la prima è stata quella radiologica che grazie all'aiuto dei più moderni software ci ha permesso di elaborare valori volumetrici dell'epitimpano anteriore affetto da patologia colesteatomatosa confrontandoli con quelli delle orecchie controlaterali sane, nello stesso paziente.

Nessuno studio in precedenza aveva comparato la morfologia radiologica dell'epitimpano anteriore in orecchie affette da colesteatoma dell'attico rispetto ad orecchie sane. La seconda tecnica è stata quella endoscopica intraoperatoria che ci ha permesso di elaborare innanzitutto una più corretta e dettagliata descrizione della regione epitimpanica, valutandone, grazie anche alla magnificazione delle immagini fornite dal sistema video ad alta definizione, il pattern ventilatorio (regione dell'istmo timpanico e l'area della plica del tensore del timpano) ma soprattutto, ci ha permesso di descrivere e codificare una tecnica mini-invasiva che, basandosi sul concetto di sezione della plica del tensore del timpano, potesse ripristinare una corretta ventilazione epitimpanica, al fine di prevenire la formazione della tasca di retrazione atticale e di ridurre conseguentemente la recidiva di malattia.

Materiali e Metodi

Dal Gennaio 2006 al Marzo 2007 sono stati studiati consecutivamente presso la Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena 87 pazienti affetti da patologia acquisita dell'orecchio medio.

Sono stati selezionati solamente i pazienti affetti da colesteatoma esclusivo dell'attico, intendendo una patologia colesteatomatosa epitimpanica allo stadio iniziale che non abbia interessato altre regioni anatomiche dell'orecchio medio e non abbia determinato erosioni della catena ossiculare e/o ri-

maneggiato i limiti ossei dello spazio epitimpanico anteriore. I pazienti affetti da patologia colesteatomatosa estesa alla mastoide, allo spazio mesotimpanico e/o protimpanico sono stati esclusi.

Sono stati esclusi inoltre pazienti affetti da colesteatoma congenito, colesteatoma iatrogeno, colesteatoma bilaterale, otite cronica semplice, retrazioni della membrana timpanica di grado lieve-moderato, granuloma colesterinico. Degli 87 pazienti studiati, 21 sono stati inclusi nel nostro lavoro.

Tutti i pazienti hanno eseguito pre-operatoriamente una tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione dell'orecchio medio e della mastoide.

Per ogni paziente, con l'aiuto di 2 esperti neuroradiologi abbiamo valutato la morfologia dell'epitimpano anteriore sia dell'orecchio affetto da patologia colesteatomatosa sia dell'orecchio sano controlaterale. La valutazione radio-morfologica è stata ottenuta mediante l'utilizzo di tre misurazioni; il diametro antero-posteriore, il diametro trasverso ed il diametro supero-inferiore⁴.

Tutti i pazienti sono stati pertanto sottoposti ad intervento di asportazione del colesteatoma atticale con l'utilizzo di un'innovativa tecnica endoscopica, eseguita da 2 esperti oto-chirurghi.

Il primo step consiste nella creazione di un ampio lembo timpano mediante due incisioni, una superiore ad ore 13 ed una inferiore ad ore 6. Tale lembo viene successivamente sollevato e ribaltato inferiormente in modo da poter accedere con l'ottica, sotto l'annulus fibroso, alla cassa timpanica. Esplorata la regione epitimpanica si esegue, sotto guida endoscopica, un'atticotomia trans-canalare utilizzando un sistema di microdrill (*Skeeter drill*) (Fig. 1). Il

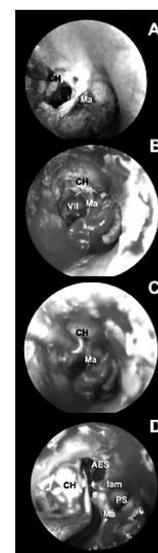


Fig. 1. Orecchio destro.

A: colesteatoma atticale. B: la creazione del lembo timpano meatale posteriore. C: atticotomia trans-canalare endoscopica con utilizzo di microdrill. D: rimozione della sacca colesteatomatosa con l'utilizzo di appositi strumenti angolati. AES: epitimpano anteriore; CH: colesteatoma; Ma: martello; Lam: legamento malleolare anteriore; PS: spazio protimpanico; VII: nervo facciale.

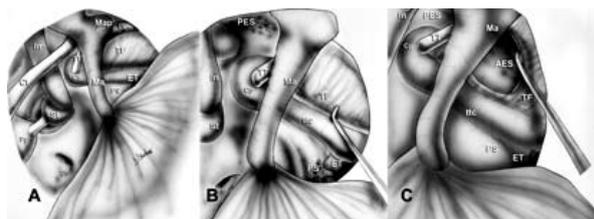


Fig. 2 (A-C). Rimozione della plica del tensore con l'utilizzo di strumenti angolati.

Aes: epitimpano anteriore; Ma: martello; TT: tensore del timpano; TF: plica del tensore del timpano; In: incudine; St: staffa; PP: processo piramidale; ET: tuba d'Eustachio; Ttc: canale del tensore del timpano; Ct: corda del timpano; Map: processo malleolare anteriore; PS: spazio.

drillaggio dell'attico viene eseguito fino a che non risulti completamente visibile la sacca del colesteatoma. Il campo chirurgico deve essere frequentemente irrigato durante tutta la procedura endoscopica per evitare frequenti appannaggi dell'ottica. La sacca del colesteatoma viene così attentamente rimossa dalla regione atticale con l'utilizzo di appositi strumenti angolati. Qualora la sacca colesteatomatosa si sviluppi medialmente alla catena ossiculare o determini un coinvolgimento dell'articolazione incudo-malleolare e/o eroda la catena, si procede alla rimozione della testa del martello e del corpo dell'incudine per permettere di dominare la patologia.

In tutti i pazienti infatti, una volta ultimata la fase di scheletrizzazione della sacca del colesteatoma e la rimozione radicale della stessa, abbiamo endoscopicamente esplorato la regione della plica del tensore del timpano e, ove completa, l'abbiamo sezionato sotto guida endoscopica mediante l'utilizzo di appositi strumenti angolati, ristabilendo una corretta ventilazione epitimpanica (Fig. 2).

L'area della plica del tensore del timpano è dominabile esclusivamente mediante l'utilizzo di un'ottica 45°, 3 mm di diametro introdotta nella regione protimpanica;

Questo approccio inferiore, permette infatti di dominare ampiamente il margine inferiore della plica; dopo atticotomia anteriore invece è invece possibile dominare la faccia superiore della plica e quindi sezionarla (approccio superiore). La possibilità di dominare ed eventualmente sezionare una plica del tensore completa è di fondamentale importanza poiché ci permette di modificare il diagramma epitimpanico ristabilendo una diretta ventilazione tra l'epitimpano anteriore ed il pro timpano.

Risultati

L'epitimpano anteriore dell'orecchio affetto da colesteatoma atticale è considerevolmente più piccolo rispetto

all'epitimpano anteriore dell'orecchio controlaterale non affetto da patologia (Tab. I).

Dei 21 pazienti inclusi nello studio, 19 sono stati sottoposti, in base alla valutazione pre-operatoria, ad exeresi del colesteatoma con approccio esclusivo endoscopico mentre per 2 pazienti si è reso necessario eseguire una meatoplastica sotto controllo microscopico e successivamente un approccio transcanalare endoscopico. In 18 su 21 (75,7%) pazienti l'utilizzo di un'ottica angolata ci ha permesso non solo di visualizzare la plica del tensore del timpano ma di scoprire diverse possibili varianti anatomiche della stessa.

- *plica del tensore completa*: in 15 pazienti la plica era attaccata anteriormente al margine superiore della tuba d'Eustachio e posteriormente al tendine del tensore del timpano e al processo cocleariforme, dividendo così l'epitimpano anteriore dal protimpano;
- *plica del tensore completa con anomala inclinazione trasversale*: in 1 paziente la plica era attaccata lateralmente alla faccia mediale del martello, inferiormente al tendine del tensore del timpano ed al processo cocleariforme e superiormente alla regione atticale, dividendo così l'epitimpano anteriore in 2 compartimenti: anteriore e posteriore;
- *plica del tensore incompleta*: in 1 paziente la plica presentava una soluzione di continuo che metteva in comunicazione l'epitimpano anteriore con il protimpano. In tutti i pazienti operati l'istmo timpanico era obliterato dalla sacca colesteatomatosa.

Una volta rimossa radicalmente la sacca, nei 16 pazienti che a causa della concomitanza di una plica del tensore completa associata ad un blocco dell'istmo timpanico, presentavano una disventilazione settoriale dell'epitimpano anteriore, abbiamo sezionato la plica del tensore ristabilendo un corretto pattern di ventilazione epitimpanico-protimpanico. Il follow-up medio del nostro studio è stato di 23 mesi.

Tutti pazienti sono stati sottoposti nel follow-up post-operatorio a valutazioni oto-endoscopiche a 3-6-12 e 18 mesi dall'intervento. Alcuni pazienti hanno eseguito il controllo oto-endoscopico a 24 mesi dall'intervento. In nessun paziente è stata rilevata la presenza di recidiva di malattia. La TC dell'orecchio medio ad alta risoluzione eseguita ad un anno dall'intervento è risultata essere negativa per recidiva di malattia in tutti i soggetti esaminati.

Discussione e Conclusione

La plica del tensore del timpano e l'istmo timpanico giocano un ruolo cruciale nei meccanismi di ventilazione dell'attico¹. Nei pazienti in cui vi sia la presenza di una plica del tensore completa, l'unica via di ventilazione dal protimpano all'attico è garantita attraverso l'istmo timpanico¹.

Tab. I.

	Orecchie sane	Orecchie affette da patologia colesteatomatosa	MD 95% CI	P values
Diametro AP	5,1 (1,46)	3,1 (0,90)	-2,0 (-2,7 to -1,2)	< 0,0001
Diametro T	4,1 (0,74)	3,2 (0,74)	-0,9 (-1,3 to -0,4)	0,0014
Diametro SI	4,0 (1,01)	2,0 (0,82)	-1,2 (-1,6 to 0,7)	< 0,0001

Nei casi in cui si presenti un quadro di blocco dell'istmo timpanico associato alla presenza di una plica del tensore completa, si andrà incontro ad una disventilazione selettiva atticale. Questo tipo di alterazione potrebbe essere alla base di un iposviluppo e conseguente ipopneumatizzazione del compartimento epitimpanico anteriore e conseguentemente della formazione del colesteatoma atticale stesso²⁻⁴.

È pertanto di fondamentale importanza durante la chirurgia del colesteatoma atticale, esplorare la regione della plica del tensore del timpano e, ove completa sezionarla, ripristinando una corretta ventilazione epitimpanica.

Lo scopo del chirurgo deve essere quello di creare, nonostante la presenza di una tuba d'Eustachio funzionante, un nuovo diagramma epitimpanico costituito da una unica via di ventilazione dal protimpano all'epitimpano anteriore per prevenire la formazione di un colesteatoma atticale. Noi proponiamo un approccio endoscopico alla plica del tensore del timpano. L'approccio endoscopico^{5,6} permette un'ampia esposizione del comparto epitimpanico anteriore e in alcuni casi la completa rimozione della patologia colesteatomatosa atticale, senza dover disarticolare la catena ossiculare e permette, di poter dominare ampiamente la regione epitimpanica, di visualizzare la plica del tensore del

timpano e sezionarla senza dover disarticolare la catena ossiculare. Questo approccio permette una asportazione radicale della patologia atticale e allo stesso tempo garantisce di ripristinare una ventilazione epitimpanica-protimpanica, prevenendo la formazione di tasche di retrazione e conseguentemente una recidiva di malattia.

Bibliografia

- ¹ Palva T. *Color atlas of the anatomy and pathology of the epitympanum*. Basel: Karger; 2001. p. 1-171.
- ² Sadè J, Cinamon U, Ar A, Siefert A. *Gas flow into and within the middle ear*. *Otol Neurotol* 2004;25:649-52.
- ³ Kobayashi T, Toshima M, Yaginuma Y, Ishidoya M, Suetake M, Takasaka T. *Pathogenesis of attic retraction pocket and cholesteatoma as studied by computer tomography*. *Am J Otol* 1994;5:658-62.
- ⁴ Collins ME, Cocker NJ, Igarashi M. *Inflammatory disease of the anterior epitympanum*. *Am J Otol* 1991;12:11-5.
- ⁵ Tarabichi M. *Endoscopic management of limited attic cholesteatoma*. *Laryngoscope* 2004;114:1157-62.
- ⁶ Presutti I, Marchioni D, Mattioli F, Villari D, Alicandri-Ciufelli M. *Endoscopic management of acquired cholesteatoma: our experience*. *J Otolaryngol* 2008;4:1-8.

La sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno di grado severo: selezione dei pazienti da sottoporre a uvulopalatofaringoplastica

R. Molè

Dipartimento di Scienze Otorinolaringoiatriche, Università di Palermo

Introduzione

La sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) costituisce una patologia relativamente frequente che può interessare una larga fascia d'età e sulla quale, negli ultimi anni, si è concentrato l'interesse di numerosi specialisti (neurologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, chirurghi maxillo-facciali), in considerazione della complessità dal punto di vista eziopatogenetico e fisiopatologico ed anche della notevole variabilità di prospettive terapeutiche che essa offre.

La nostra scuola, tra le prime in Italia, ha affrontato le diverse problematiche di tale sindrome sin dal 1986; rimangono, tuttavia, non del tutto risolte diverse problematiche concernenti soprattutto i meccanismi fisiopatologici e, in alcuni casi, le strategie terapeutiche che possano garantire una risoluzione della malattia.

Scopo di questo lavoro di tesi è quello di verificare la efficacia della chirurgia orofaringea in soggetti affetti da OSAS severa. La terapia dell'OSAS severa prevede, secondo le più recenti linee guida, la applicazione della ventilazione a pressione positiva (CPAP) o l'esecuzione di interventi chirurgici maggiori.

Nel presente studio sono stati valutati i risultati di un approccio chirurgico meno invasivo, quale è l'uvulopalatofaringoplastica, in pazienti accuratamente selezionati, secondo rigidi parametri endoscopici, morfologici e clinici.

Metodi e risultanze sperimentali

Materiali e metodi

La terapia dell'OSAS severa (*apnea-hypopnea index* - AHI >30) ¹ prevede, secondo le più recenti Linee Guida, l'applicazione della CPAP o l'esecuzione di interventi chirurgici maggiori quali la sospensione ioidea o l'avanzamento maxillo-mandibolare ². Nel presente studio sono stati valutati i risultati di un approccio chirurgico meno invasivo in pazienti accuratamente selezionati, secondo rigidi parametri endoscopici, morfologici e clinici ³.

Sono stati trattati 22 pazienti, 16 di sesso maschile, 6 di sesso femminile, di età compresa tra i 24 ed i 58 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi orientata, esame obiettivo otorinolaringoiatrico (ORL), endoscopia a fibre ottiche delle VAS statica e dinamica, con esecuzione di manovra di Muller, calcolo del *body mass index* (BMI) ⁴, valutazione della sonnolenza diurna mediante questionario relativo alla scala della sonnolen-

za di Epworth, monitoraggio cardio-respiratorio notturno preoperatorio. I pazienti sono stati selezionati sulla base dei seguenti parametri ⁵:

1. rilievo di OSAS severa (AHI > 30) al monitoraggio cardio-respiratorio ⁶;
2. tonsillomegalia grado 3-4 alla orofaringoscopia;
3. grado di collasso orofaringeo alla manovra di Muller 3 (50-75% di collasso) o 4 (collasso > 75%);
4. BMI < 28 (kg/m²).

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti pervenuti alla nostra osservazione con caratteristiche diverse dalle suddette. I pazienti selezionati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di uvulopalatofaringoplastica associato a tonsillectomia in anestesia generale.

L'intervento di uvulopalatofaringoplastica è stato condotto utilizzando il bisturi a radiofrequenza, sezionando la mucosa della parete anteriore del palato molle, 2,5 cm distalmente dal confine con il palato duro, realizzando un lembo muscolo-mucoso posteriore che viene poi ribaltato sulla linea di incisione e suturato ad essa. La tonsillectomia è stata eseguita per dissezione "a freddo". Tutti i pazienti sono stati sottoposti quindi, a distanza di tre mesi dall'intervento chirurgico a monitoraggio cardio-respiratorio notturno postoperatorio ⁷.

Sono stati valutati i seguenti parametri pre- e postoperatori:

1. indice di apnea/ipopnea (AHI);
2. numero di eventi di desaturazione per ora di sonno (ODI);
3. Sat O₂ minima raggiunta durante la notte;
4. valutazione sonnolenza diurna mediante scala di Epworth (ESS).

Risultati

La media dei parametri preoperatori e postoperatori è riportata in Tabella I. È stata considerata guarigione il riscontro postoperatorio di AHI e ODI < 5; efficacia del trattamento una riduzione di tali parametri di oltre il 50% nel postoperatorio. I risultati ottenuti evidenziano la guarigione in 17 pazienti (78%), efficacia del trattamento in 4 (18%) ed un fallimento del trattamento in 1 caso (4%). Tutti i pazienti sono stati dimessi in seconda giornata ed in nessun caso si è riscontrata insufficienza velare.

Conclusioni

Negli ultimi anni è sensibilmente cresciuta l'attenzione nei riguardi del russamento persistente e, in particolare,

Tab. I. Risultati ottenuti.

Parametri	Pre-operatorio (valori medi)	Post-operatorio (valori medi)
AHI	47	7
ODI	39	5
Min. saturaz. di O ₂	71%	92%
ESS	15	6

della possibile associazione del russamento stesso con episodi apnoici durante il sonno. Si tratta infatti di una patologia relativamente frequente (circa il 4% della popolazione adulta), gravata da conseguenze e complicanze rilevanti, spesso misconosciuta e sottovalutata dallo stesso paziente, e con serie implicazioni riguardo alla qualità di vita, soprattutto in relazione alla ipersonnia diurna che, non di rado, può anche essere causa di incidenti stradali o sul lavoro.

Il decennio 1980-1990 è stato caratterizzato da inadeguatezza diagnostica circa la corretta definizione del sito ostruttivo e conseguente inadeguata selezione dei pazienti da sottoporre a chirurgia e da errori di tecnica chirurgica, quali la exeresi di strutture muscolari del palato molle. Ciò ha portato ad una alta percentuale di insuccessi e complicanze.

A partire dai primi anni novanta, la messa a punto di una più precisa e raffinata semeiotica clinico-strumentale in ambito ORL, ha consentito di affinare notevolmente le nostre conoscenze in ambito di patologia del collasso e stenosi a livello delle strutture delle alte vie respiratorie con conseguente più corretto approccio chirurgico. Ciononostante, ad oggi, la guarigione da tale patologia è garantita soltanto dall'uso della CPAP e dalla tracheotomia. L'uso della CPAP è gravato, non di rado, da una scarsa compliance da parte del paziente, con conseguente utilizzo non continuativo o sospensione della stessa. È pertanto indispensabile, in particolare in soggetti giovani e in condizioni generali non particolarmente compromesse, la proposizione di terapie chirurgiche che, previa accurata

selezione, garantiscano buona percentuale di successo, e, nei limiti del possibile, *non siano* particolarmente invasive. In tal senso la uvulopalatofaringoplastica associata alla tonsillectomia, se correttamente condotta, è un intervento gravato da scarsa incidenza di complicanze e da breve degenza postoperatoria. Tuttavia nelle OSAS severe le linee guida prevedono normalmente il ricorso alla CPAP o ad intervento di avanzamento maxillo-mandibolare, che rappresenta approccio chirurgico sicuramente molto più impegnativo.

I risultati finora ottenuti nel nostro studio, sembrano dimostrare che anche in pazienti affetti da OSAS severa, utilizzando precisi criteri di selezione, è proponibile un approccio chirurgico faringeo con più che buone percentuali di guarigione. Tali risultati andranno comunque confermati in seguito con casistica più ampia.

Bibliografia

- 1 Malhotra A, White DP. *Obstructive sleep apnoea*. Lancet 2002;360:237-45.
- 2 Vicini C, Campanini A, Marani M, Frassinetti S. *Roncochirurgia Interattiva*. CD-rom 2000.
- 3 Vicini C. *La terapia chirurgica dalla roncopatia all'OSAS: criteri di selezione del candidato ideale, metodi di misura degli outcomes e tipi di intervento*. In: Resta O, Braghiroli A, editors. *Disturbi respiratori nel sonno: non solo OSAS*. Bari: Levante Editori; 2000.
- 4 Perellò E, Quesada P, Pedro - Botet J, Roca A. *Partial resection of palate (PRP) as surgical treatment of OSAS*. Abstracts third World Congress on Sleep Apnoea and Rhonchopathy. Tokyo 1991.
- 5 Malhotra A, White DP. *Obstructive sleep apnoea*. Lancet 2002;360:237-45.
- 6 Documento dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), a cura del Gruppo di Studio. "Disturbi Respiratori nel Sonno". *Linee guida per la refertazione della polisinnografia e dei monitoraggi cardio-respiratori per sospetta sindrome delle apnee del sonno (SAS) in soggetti adulti*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2003;18:305-8.
- 7 Veale D, Pépin JL, Wuyam B, Lévy PA. *Abnormal autonomic stress responses in obstructive sleep apnoea are reversed by nasal continuous positive airway pressure*. Eur Respir J 1996;9:2122-6.

L'uso dell'Apneagraph nello studio dei pazienti OSAS

E. Moriconi, G. Bandiera, P. Moriconi, M. Barbara

Sapienza Università di Roma, UOC ORL, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ospedale "S. Andrea"

Introduzione

La sindrome delle apnee/ipopnee ostruttive (*obstructive sleep hypopnea syndrome* – OSAHS) o Roncopatia cronica complicata ¹ è caratterizzata da apnee/ ipopnee ostruttive e miste ricorrenti. Possono essere presenti anche apnee centrali, percentualmente poco rappresentate e senza effetti sul quadro clinico. Possono inoltre essere presenti periodi di russamento. Sono evidenti alterazioni della macro e micro struttura del sonno. Le situazioni che si presentano nella valutazione di un paziente affetto da disturbi respiratori del sonno sono essenzialmente quattro ²:

- **Situazione A: RDI (*respiratory disturbance index*) < 10, ESS (*epworth sleepiness scale*) < 10 = *simple snoring***

Sede fondamentale della patologia: *orofaringe*; sito secondario: naso. La procedura con maggior latitudine di impiego è l'UPPP (*uvulo-palato-faringoplastica*) ³.

- **Situazione B: RDI < 10, ESS > 10 = UARS (*upper airway resistance syndrome*)**

È la situazione più ardua da definire dal punto di vista clinico strumentale con il minor livello di consenso terapeutico. È conveniente includerla nella situazione successiva.

- **Situazione C: RDI < 10-30 >, ESS > 10: OSAS lieve-moderata**

L'intervento con il miglior rapporto costo-beneficio risulta essere l'UPPP, eventualmente associata alla *sospensione ioidea* ⁴ con un eventuale tempo chirurgico *nasale*. L'avanzamento genio-glosso ⁵, procedura complessa e spesso dolorosa, non ha mostrato, quando usata come unica procedura, un buon rapporto costo/beneficio. Possibile ed efficace invece è apparsa l'esecuzione di una procedura di *sospensione ioidea* associata all'*avanzamento genioglosso*.

- **Situazione D: RDI > 30, ESS > 10: OSAS severa**

Il "gold standard" è dato dall'*avanzamento maxillo-mandibolare* ⁶. Una nicchia particolare conserva la *tracheostomia skin lined* ⁷.

Apneagraph

L'Apneagraph è costituito da un integratore di segnali o processore principale, dotato di un *display* per la conferma di avvenuta registrazione, di un *led* che si accende nel momento in cui si fa partire la registrazione, di una porta laterale che permette l'inserimento di una *memory card*, di prese per le connessioni esterne con il sondino e con il saturimetro. L'Apneagraph funziona grazie al collegamento con un sondino di Nelaton, provvisto di sensori specifici (in numero di quattro). Una volta messo in posizione attraverso una fossa nasale registrerà i flussi, le pressioni e le

variazioni di temperatura ai diversi livelli delle VADS (vie aerodigestive superiori):

- orofaringe-rinofaringe;
- zona laringo-ipoglottica ed ipofaringea;
- porzione più prossimale dell'esofago.

Questa manovra di inserimento viene eseguita ambulatorialmente, osservando con una fonte luminosa la discesa del sondino in orofaringe, quindi al di dietro dell'ugola ed in fine in esofago, avendo i sensori argentati come punti di repere. Il paziente cui viene montato l'Apneagraph, può tornare a dormire presso il proprio domicilio. Il sistema si accenderà da solo all'ora programmata registrando per sei ore le variazioni dei valori sopradetti. La mattina seguente la registrazione il paziente torna presso l'ambulatorio ORL otorinolaringoiatra per smontare l'Apneagraph. La *memory card*, disinserita dal processore, viene inserita in un'apposita penna USB che ci permette di visualizzare sul computer il report relativo alla registrazione, nella finestra temporale di sei ore. Siamo in questo modo in grado di avere *in tempo brevissimo* i risultati concernenti tutti i fenomeni apnoici del sonno e quindi di informare il paziente circa la strategia terapeutica da perseguire. La valutazione sarà sia *quantitativa* che *qualitativa*. Alcuni particolari markers sottolineano gli episodi salienti indicando: fenomeni apnoici o ipopnoici; fenomeni centrali e/o periferici e/o misti; la *sede* dei fenomeni ostruttivi.

Nel riquadro posto più in alto sono rappresentati gli *indicatori colorati* delle apnee:

- rosa = apnea mista;
- blu = apnea centrale;
- verde = apnea ostruttiva superiore + inferiore;
- viola = apnea ostruttiva superiore;
- nero = ipopnea.

Il report indica, a diversi livelli, la temperatura ed il flusso di aria delle vie aeree superiori ed inferiori, le pressioni relative ad esse (indicate come P2 e P0, rispettivamente per le vie aeree inferiori e superiori), la saturazione di ossigeno, la frequenza cardiaca, il russamento ed in basso la posizione del corpo durante il sonno.

Materiali e Metodi

Presso la nostra U.O.C. di Otorinolaringoiatria, è stato istituito un ambulatorio dedicato ai disturbi del sonno. Presso tale ambulatorio i pazienti eseguono una prima visita nel corso della quale si effettua:

- *raccolta dell'anamnesi ed esame obiettivo ORL comprendente faringscopia per il controllo del palato, delle tonsille palatine, dei pilastri tonsillari, della base della lingua, della stadiazione secondo Mallampati e della rinoscopia;*

- manovra di Muller;
- un **questionario di valutazione** per ciò che concerne la probabile patologia OSAS. Il questionario prevede alcune voci, quali:
 - valutazione del russamento;
 - malattie eventualmente preesistenti;
 - farmaci assunti;
 - difficoltà di attenzione e concentrazione sul lavoro;
 - possibili incidenti stradali o sul lavoro causati da sonnolenza diurna;
 - scala di Epworth (ESS);
 - valutazione dei fattori di rischio relativi al peso corporeo (*body mass index* – BMI e relativa classe di rischio di appartenenza);
 - valutazione morfologica cranio-facciale (cefalometria);
 - diagnostica strumentale (rinomanometria, Apneagraph, studio per imaging);

L'analisi di tutti questi fattori determina la classificazione del paziente in:

- paziente *non russatore*;
- paziente *russatore semplice*: RDI < 10, ESS < 10;
- paziente *UARS*: RDI < 10, ESS > 10;
- paziente affetto da *OSAS lieve-moderata*: RDI < 10-30 >;
- paziente affetto da *I*: RDI > 30

In base ai risultati ottenuti attraverso la clinica e gli esami strumentali, le terapie proposte sono: calo ponderale; terapia ventilatoria; terapia chirurgica.

La terapia *chirurgica* da noi affrontata prevede:

- UPP (uvulopalatoplastica);
- UPPP (uvulopalatofaringoplastica);
- eventuale settoplastica;
- eventuale riduzione volumetrica dei turbinati (RVT).

Per il nostro studio abbiamo selezionato 10 pazienti portatori di ostruzioni superiori che, al termine della valutazione, sceglievano il trattamento chirurgico come opzione clinicamente valida alla risoluzione o al miglioramento della loro patologia.

Sei di essi erano già portatori di un dispositivo CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), con scarso o nullo beneficio. Gli altri quattro pazienti, ai quali veniva proposta l'alternativa tra la soluzione meccanico-ventilatoria e la chirurgica, optavano per quest'ultima. Nella popolazione in esame il ruolo dell'Apneagraph si è dimostrato fondamentale per la diagnosi e per la scelta del tipo di trattamento chirurgico. In tutti e dieci i casi lo studio dei tracciati Apneagraph evidenziava una **ostruzione superiore** variamente conformata.

Caso 1

Pz. S.S., maschio, 45 anni. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 15

Esame obiettivo: palato molle ipertrofico; ugola allungata; tonsille grado 3; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 15

Caso 2

Pz. F.M., maschio, 52 anni. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 18

Esame obiettivo: palato molle basso; ugola ipertrofica;

tonsille grado 2; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 17,3

Caso 3

Pz. M.F., maschio, 50 anni. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 14

Esame obiettivo: palato molle palmato; ugola allungata; tonsille grado 2; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 18

Caso 4

Pz. G.M., maschio, anni 42. Russamento: sì. Risvegli notturni: no. ESS: 16

Esame obiettivo: palato molle ipertrofico; ugola ipertrofica; tonsille grado 3; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 15

Caso 5

Pz. B.E., maschio, anni 49. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 20

Esame obiettivo: palato molle ipertrofico; ugola allungata; tonsille grado 2; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 21

Caso 6

Pz. E.E., maschio, 50 anni. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 18

Esame obiettivo: palato molle palmato; ugola ipertrofica; tonsille grado 3; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 20

Caso 7

Pz. C.D., maschio, anni 46. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 15

Esame obiettivo: palato molle basso; ugola allungata; tonsille grado 2; manovra di Muller: 1; *Apneagraph*: RDI 16

Caso 8

Pz. N.E., maschio, anni 53. Russamento: sì. Risvegli notturni: no. ESS: 22

Esame obiettivo: palato molle ipertrofico; ugola ipertrofica; tonsille grado 2; manovra di Muller: 2; *Apneagraph*: RDI 18

Caso 9

Pz. D.L., femmina, anni 48. Russamento: sì. Risvegli notturni: no. ESS: 10

Esame obiettivo: deviazione setto nasale destro-convessa con relativa stenosi valvolare; conca bollosa destra all'esame TC; palato molle ed ugola: normali; tonsille grado 2; *Apneagraph*: RDI 8

Caso 10

Pz. S.A., maschio, anni 45. Russamento: sì. Risvegli notturni: sì. ESS: 16

Esame obiettivo: palato molle ipertrofico; ugola allungata; tonsille grado 2; manovra di Muller: 1; *Apneagraph*: RDI 12.

Sulla base dei dati clinici e strumentali raccolti si è proceduto al trattamento chirurgico nelle modalità seguenti:

- 9 pazienti: uvulo-palato-faringoplastica (UPPP);
- 1 paziente: settoplastica e chirurgia funzionale dei seni paranasali (FESS).

Follow-up a 3 mesi

I controlli post-operatori sono stati effettuati a distanza di circa 3 mesi, non tutti però corredata dall'Apneagraph per il rifiuto da parte di alcuni di ripetere l'esame. Infatti, pur essendo buona la "compliance" del paziente nell'utilizzo di questo strumento nella fase diagnostica, lo è stata un po' meno in quella successiva.

1. Pz. S.S., maschio, 45 anni. Russamento: no. Risvegli notturni: no. ESS = 6
Manovra di Muller: 1; *Apneagraph*: RDI = 6
2. Pz. F.M., maschio, aa. 52. Russamento: raro. *Apneagraph*: RDI = 5,3
3. Pz. M.F., maschio, aa. 50. Russamento: no. ESS = 5
Manovra di Muller: 1. *Apneagraph*: RDI = 8
4. Pz. G.M., maschio, aa. 42. Russamento: no. ESS = 4
Manovra di Muller: 1. *Apneagraph*: non eseguito per diniego del paziente.
5. Pz. B.E., maschio, aa. 49. Russamento: no. *Apneagraph*: RDI = 4,8
6. Pz. E.E., maschio, aa. 50. Russamento: lieve. ESS=8
Manovra di Muller: 1. *Apneagraph*: RDI = 5,8
7. Pz. C.D., maschio, aa. 46. Russamento: no. ESS = 9
Manovra di Muller: 1. *Apneagraph*: RDI = 4,9
8. Pz. N.E., maschio, aa. 53. Russamento: no.
Apneagraph RDI = 8
9. Pz. D.L., femmina, aa. 48. Russamento: no. ESS = 5.
Esame obiettivo: setto nasale in asse; simmetria dei turbinati inferiori e medi. *Apneagraph* di controllo non eseguito per diniego del paziente.
10. Pz. S.A., maschio, aa. 45. Russamento: raro. ESS = 6.
Esame obiettivo: manovra di Muller: 1. *Apneagraph* non eseguito per diniego del paziente.

Discussione

L'Apneagraph è un sistema computerizzato di elevata affidabilità diagnostica nella valutazione del paziente con roncopia e/o apnee notturne. Esso, peraltro, indicando la sede dell'ostruzione, acquista un ruolo fondamentale nella scelta del trattamento. Da ciò consegue come l'Apneagraph sia in grado di affiancare e spesso di sostituire il

polisonnigrafo non segnalando quest'ultimo alcuna indicazione specifica sulla sede dell'ostruzione. Altro aspetto di merito dello strumento è il suo utilizzo a domicilio. In questo modo oltre a non esserci gli oneri connessi con la spedalizzazione, si realizza un esame eseguito nelle condizioni che più riproducono il sonno abituale del paziente. Applicato alla sera, il mattino seguente il sistema viene disinstallato ed i dati analizzati in tempo reale con possibilità di refertazione immediata.

Conclusioni

La "compliance" dei pazienti verso l'Apneagraph è generalmente buona. Infatti, nonostante si renda necessario il posizionamento del sondino nasale fino all'esofago cervicale, il paziente, dopo pochi minuti, non avverte più alcun fastidio, tanto che la sera può svolgere le comuni attività, cena compresa, presso il proprio domicilio. Nel post-operatorio, non più stimolati dalla necessità di risolvere una problematica importante, alcuni pazienti hanno rifiutato la ripetizione dell'esame. In questi pochi casi comunque la attenta valutazione clinica successiva al trattamento chirurgico ha permesso di oggettivare l'esito dello stesso.

Bibliografia

1. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MMA, Catetral JR, Shapiro CM, et al. *The sleep hypopnea syndrome*. Am Rev Respir Dis 1988;137:895-8.
2. Granato AA, Schwab RJ. *Cardiovascular, pulmonary and neurological consequences of sleep-disordered breathing*. In: Fairbanks DNF, Mickelson SA, Tucker Woodson B. *Snoring and obstructive Sleep Apnea*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 25.
3. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. *Surgical correction of anatomic abnormalities of obstructive sleep apnea syndrome: UvuloPalatoPharyngoPlasty*. Otolaryngol Head Neck Surgery 1981;89:923-34.
4. Chabolle F, Wagner I, Blumen MB, Séquert C, Fleury B, De Dieuleveult T. *Tongue base reduction with hyoepiglottoplasty: a treatment for severe obstructive sleep apnea*. Laryngoscope 1999;109:1273-80.
5. Lewis MR, Ducic Y. *Genioglossus muscle advancement with the genioglossus bone advancement technique for base of tongue obstruction*. J Otolaryngol 2003;32:168-73.
6. Prinsell JR. *Maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnea syndrome*. J Am Dent Assoc 2002;133:1489-97.

L'utilizzo della stimolazione bimodale in un gruppo di pazienti adulti pre-linguali portatori di impianto cocleare monolaterale

S. Passetti, F. Forli, S. Sellari Franceschini, S. Berrettini
Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Pisa

Introduzione

L'esperienza acquisita negli anni e gli ottimi risultati ottenuti nei pazienti sottoposti ad impianto cocleare (IC) hanno portato ad una continua e progressiva evoluzione dei criteri di selezione audiologica dei pazienti ed a un ampliamento delle indicazioni all'IC. Per tale motivo vi è un numero sempre maggiore di pazienti impiantati che presentano buoni residui uditivi nell'orecchio non operato. Tuttavia molti di questi pazienti non utilizzano la protesi acustica (HA) nell'orecchio non impiantato. I pazienti sottoposti ad IC hanno una buona percezione del parlato nel silenzio ma presentano notevoli difficoltà nella comprensione del parlato in situazioni acustiche difficoltose. Questo è in parte dovuto alla loro incapacità di avere un udito binaurale. Nei pazienti candidati ad IC con residui uditivi nell'orecchio controlaterale l'input uditivo bilaterale può essere ottenuto attraverso l'IC da un lato e la HA controlateralmente. Questa situazione è definita come stimolazione bimodale (SB). L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare i benefici ottenuti attraverso la SB in un gruppo di pazienti adulti sordi pre-linguali portatori di IC.

Materiali e Metodi

Abbiamo valutato 10 pazienti adulti ipoacusici pre-linguali, 4 maschi e 6 femmine, con una età media di 28,4 anni (range: 18-43 anni), su un gruppo di 24 pazienti adulti sordi prelinguali sottoposti ad intervento di IC monolaterale nell'U.O. di Otorinolaringoiatria dell'Università di Pisa, tra il luglio 1999 ed il luglio 2006. La selezione dei pazienti è stata effettuata sulla base dei seguenti parametri: la presenza di residui uditivi che permettessero una protesizzazione dell'orecchio non operato, un buon sviluppo delle capacità linguistico-comunicative, un uso continuativo delle HA bilateralmente prima dell'intervento di IC, almeno un anno di utilizzo dell'IC, utilizzo della medesima mappa dell'impianto negli ultimi 6 mesi e capacità uditive e linguistiche con IC a lista aperta stabili. Tutti i pazienti hanno dato il proprio consenso a partecipare allo studio. Tutti i pazienti sono stati impiantati con il Nucleus CI (Cochlear) e 5 pazienti avevano utilizzato la HA nell'orecchio controlaterale al lato dell'IC prima dell'inizio del nostro studio. Di questi, 3 utilizzavano la HA controlaterale costantemente durante l'arco della giornata, mentre gli altri 2 la utilizzavano solo sporadicamente o solo in particolari circostanze. Per quanto riguarda il tipo di HA utilizzate da questi 5 pazienti, 2 erano HA analogiche di alta potenza, 2 portavano HA di alta

potenza programmabili in modalità analogica ed 1 paziente utilizzava una HA digitale di alta potenza. Tutti i pazienti dello studio avevano utilizzato una metodica riabilitativa di tipo oralista con buone capacità linguistiche residue e con residui uditivi utili ad una amplificazione acustica nell'orecchio non impiantato. I pazienti avevano una soglia uditiva media (0,25; 0,5; 1; 2; 4 kHz) nell'orecchio non impiantato di 95,2 dB HL (range: 88-106 dB HL) ed utilizzavano costantemente una HA nell'orecchio non impiantato prima dell'intervento chirurgico.

Tutti i pazienti coinvolti nello studio sono stati protesizzati con HA digitali Starkey PXP 675 nell'orecchio non impiantato. Le HA sono state regolate utilizzando algoritmi digitali individualizzati per ogni paziente. Successivamente al fitting protesico tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame audiometrico tonale in campo libero solo con la HA. La soglia uditiva media tra le frequenze: 0,25; 0,5; 1; 2; 4 kHz in campo libero solo con la HA era 47,5 dB HL (range: 41-58 dB HL).

Le abilità uditive di ogni singolo paziente sono state valutate sulla base di un test in lingua italiana effettuato sempre dalla stessa logopedista a tutti i pazienti per evitare *bias*. I test sono stati eseguiti in 5 modalità ambientali differenti: a) nel silenzio; b) parlato di fronte e rumore di fronte al paziente; c) parlato di fronte e rumore dietro al paziente; d) parlato di fronte e rumore dal lato dell'IC; e) parlato di fronte e rumore dal lato della HA. Abbiamo confrontato i risultati ottenuti nelle diverse condizioni di ascolto utilizzando i tre tipi di stimolazione: solo IC, solo HA e HA+IC (SB). Un altro obiettivo che ci siamo prefissati è stato quello di valutare i benefici soggettivamente percepiti dalla SB in questo gruppo di pazienti. È stato quindi proposto ad ogni paziente un semplice questionario che valutasse i benefici soggettivi nelle quattro aree: riconoscimento del parlato nel rumore, localizzazione del suono, qualità del suono percepita sia del parlato che della musica.

Risultati

Su un totale di 10 pazienti 8 hanno accettato di utilizzare la HA nell'orecchio controlaterale costantemente per tutto il periodo dello studio, un paziente ha deciso di utilizzarlo sporadicamente per motivi estetici, l'altro ha deciso di smettere di portare la HA controlateralmente all'IC riferendo un peggioramento nelle varie situazioni di ascolto dalla SB. Al primo *fitting* bimodale la percentuale di riconoscimento di parole era:

- nel silenzio del 70 % solo con IC, del 35% con solo HA e saliva all'85% con SB;

- nella situazione di parlato di fronte e rumore di fronte al paziente del 45% solo con IC, 15% solo con HA e saliva al 60% con SB;
- nella situazione di parlato di fronte e rumore dietro al paziente del 45% solo con IC, 15% solo con HA e saliva al 55% con SB;
- nella condizione del parlato di fronte e rumore dal lato dell'IC pari al 25% solo con IC e saliva al 45% con SB;
- nella situazione parlato di fronte e rumore dal lato della protesi acustica del 25% solo con HA e saliva al 30% con SB.

Il miglioramento ottenuto con SB rispetto al solo IC era statisticamente significativo in 4 delle 5 situazioni di ascolto analizzate in questo studio, in particolare: nel silenzio ($p < 0,031$), nel parlato di fronte e rumore di fronte al paziente ($p < 0,036$), di fronte e rumore dietro al paziente ($p < 0,046$), nel parlato di fronte e rumore dal lato dell'IC ($p < 0,001$), mentre non risultava statisticamente significativo il miglioramento nella situazione parlato di fronte e rumore dal lato della HA ($p < 0,237$). I risultati audiologici raggiunti dopo 6 mesi di utilizzo della SB valutati nei 9 pazienti che hanno continuato ad utilizzare la SB erano simili o leggermente migliori rispetto a quelli ottenuti al primo *fitting* bimodale. Il miglioramento era statisticamente significativo nelle seguenti condizioni di ascolto: parlato di fronte e rumore di fronte al paziente ($p < 0,001$), parlato di fronte e rumore dietro al paziente ($p < 0,016$), parlato di fronte e rumore dal lato dell'IC ($p < 0,001$) e parlato di fronte e rumore dal lato della HA ($p < 0,004$). Nel confronto tra i risultati ottenuti con la valutazione audiologica della SB ed i benefici soggettivamente percepiti (questionario) abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa in tre delle cinque condizioni di ascolto: parlato di fronte e rumore di fronte al paziente ($p < 0,004$), parlato di fronte e rumore dietro al paziente ($p < 0,031$), parlato di fronte e rumore dal lato della HA ($p < 0,003$).

Discussione e Conclusioni

I vantaggi di un udito binaurale rispetto all'ascolto monoaurale sono ben documentati nei pazienti con HA bilaterali ed in quelli sottoposti ad intervento di IC bilaterale. Studi precedentemente condotti sulla SB hanno dimostrato un significativo miglioramento nella percezione della parola nei pazienti adulti attraverso la SB rispetto al solo IC, anche se i dati sono variabili nei diversi lavori¹⁻⁵. I due differenti tipi di stimolazione, acustica attraverso la HA in un orecchio ed elettrica con l'IC nell'altro, possono essere utilizzati contemporaneamente dal paziente con un beneficio

significativo²⁻⁴, specialmente negli ambienti rumorosi¹⁻³. Inoltre, oltre ai vantaggi dell'udito binaurale, vi è la dimostrazione che IC e HA veicolano informazioni complementari. L'amplificazione acustica, tramite la HA convenzionale permette di avere una adeguata informazione alle basse frequenze, mentre ciò non è possibile con la stimolazione elettrica dell'IC migliorando la percezione del parlato nel rumore¹ e la comunicazione interpersonale.

La maggior parte degli studi sui risultati sulla SB fanno riferimento a pazienti adulti sordi post-linguali^{2,3} o bambini¹, mentre i dati relativi all'uso della SB nei pazienti adulti sordi prelinguali non sono ancora stati specificatamente valutati, ma soltanto comparati con quelli di pazienti sordi post-linguali^{1,3-5}.

I risultati ottenuti dal presente lavoro dimostrano che la SB migliora la intelligibilità del parlato sia nel silenzio che nel rumore anche nei pazienti adulti ipoacusici prelinguali. Inoltre la maggior parte dei nostri pazienti hanno ottenuto dei vantaggi con la SB nella localizzazione dei suoni e nella percezione di suoni più naturali. Quindi, tutti i pazienti con IC monolaterale con residui uditivi misurabili nell'orecchio non operato dovrebbero beneficiare di una protesizzazione acustica controlaterale, anche se non hanno portato la HA per alcuni anni. Per queste ragioni il metodo di scelta per effettuare un IC bilaterale dovrebbe essere la valutazione delle *performances* binaurali via SB piuttosto che le *performances* uditive con solo IC. Nella nostra esperienza le HA digitali di alta potenza si sono dimostrate efficaci. Consigliamo, infine, di individualizzare il metodo di *fitting* sulla base dei residui uditivi, del metodo di regolazione precedentemente utilizzato prima dell'intervento chirurgico e sulle preferenze del singolo paziente.

Bibliografia

- ¹ Ching TY, Incerti P, Hill M, van Wanrooy E. *An overview of binaural advantages for children and adults who use binaural/bimodal hearing devices*. *Audiol Neurootol* 2006;11(Suppl.):6-11.
- ² Gifford RH, Dorman MF, McKarns, Spahr AJ. *Combined electric and controlateral acoustic hearing: word and sentence recognition with bimodal hearing*. *JSLHR* 2008;50:835-43.
- ³ Luntz M, Shpak T, Weiss H. *Binaural-bimodal hearing: concomitant use of a unilateral cochlear implant and a contralateral hearing aid*. *Acta Otolaryngol* 2005;125:863-9.
- ⁴ Luntz M, Yehudai N, Shpak T. *Hearing progress and fluctuations in bimodal-binaural hearing users (unilateral cochlear implants and contralateral hearing aid)*. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1045-50.
- ⁵ Mok M, Grayden D, Dowell RC, Lawrence D. *Speech perception for adults who use hearing aids in conjunction with cochlear implants in opposite ears*. *JSLHR* 2006; 49:338-51.

Misure di efficacia nel controllo posturale nei soggetti sani mediante riabilitazione vestibolare con stimolo visuopropriocettivo e confronto con neurectomizzati

L. Pepe, P. De Carli*, M. Patrizi, A. De Massimi, D. Riva**

Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Sapienza Università di Roma; * Azienda USL Frosinone;

** International Society of Proprioception and Posture, Torino

Introduzione

Il paziente (pz) con deficit vestibolare monolaterale (DVM), di tipo periferico compensato, alle prove vestibolari spontanee, lamenta, comunque, anche dopo molto tempo, disturbi dell'equilibrio, non necessariamente accompagnati a vertigine¹. Questo avviene perché il "compenso vestibolare" completo può essere raggiunto solo in condizioni statiche, mentre, in condizioni dinamiche, il compenso deve sempre adattarsi a nuovi equilibri². Abbiamo ritenuto che tali pz, una volta raggiunto il compenso centrale, allo stesso modo di un soggetto normale, siano in grado di eseguire in maniera corretta il test di valutazione della stabilità in stazione eretta in modalità bipodalica, ma che non riescano in maniera altrettanto corretta ad eseguire il test di valutazione della stabilità in stazione eretta in appoggio monopodalico. Questo perché l'alternanza di posture in appoggio monopodalico con posture in appoggio bipodalico è espressione dinamica del passo e richiede l'integrità di tutte le vie coinvolte nel sistema dell'equilibrio³. In questo studio abbiamo voluto dimostrare che pz con disequilibrio e instabilità, apparentemente normali alle prove bipodaliche, presentano, invece, alle prove monopodaliche, strategie posturali patologiche rispetto a soggetti sani; che, dopo aver sottoposto un gruppo di pz con DVM e un gruppo di controllo di soggetti normali, ad un ciclo riabilitativo vestibolare, potevano entrambi migliorare le performance ai test monopodalici; che i pz con DVM potevano raggiungere equilibrio e strategie sovrapponibili a quelle di soggetti normali.

Materiale e Metodi

Abbiamo selezionato 5 pazienti con DVM compensato (gruppo 1) e 10 soggetti sani come gruppo di controllo (gruppo 2). Tra i 10 soggetti sani abbiamo selezionato 7 maschi e 3 femmine con età media di 34,8 anni; nell'ambito del gruppo dei neurectomizzati abbiamo, per ora, sottoposto a protocollo riabilitativo 5 pz, 3 maschi e 2 femmine con età media di 51 anni. I test posturometrici ed i successivi esercizi riabilitativi sono stati eseguiti utilizzando il Delos Postural Proprioceptive System®, un sistema stabilometrico che permette di eseguire esercizi a scopo diagnostico e riabilitativo in modalità bipodalica e monopodalica, utilizzando contemporaneamente stimoli visivi e propriocettivi. È composto da un Delos Verti-

cal Controller, da una barra di appoggio e da una pedana elettronica basculante-traslante. Il sistema posturometrico computerizzato Delos considera 4 strategie posturali: visiva, vestibolare, propriocettiva e precauzionale. Le prime 3 sono l'espressione del normale atteggiamento posturale del soggetto, mentre l'ultima è una strategia patologica, quando presente ed è direttamente proporzionale al rischio di caduta. Tutti i soggetti dello studio sono stati valutati in 3 step differenti: Visita Basale (T0), Visita Iniziale (T1) e Visita Finale (T2). La visita basale (T0), è consistita in: visita otorinolaringoiatrica (ORL), ricerca del nistagmo spontaneo posizionale, prova calorica, prova pendolare e test stabilometrico bipodalico. I soggetti dello studio del gruppo 1 e del gruppo 2 sono quelli che hanno soddisfatto i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 18 e 75 anni, assenza di patologie dell'orecchio medio, assenza di nistagmo spontaneo posizionale, test stabilometrico bipodalico correttamente eseguito, normoreflessia labirintica bilaterale alla prova pendolare, areflessia o iporeflessia labirintica monolaterale con preponderanza labirintica (secondo Jonkees) > 50% alla prova calorica (gruppo 1), normoreflessia labirintica bilaterale o iporeflessia labirintica monolaterale con preponderanza labirintica < 20% alla prova calorica (gruppo 2)⁴. Alla visita iniziale (T1) abbiamo sottoposto i 15 soggetti al test monopodalico statico, al DHI (*Dizziness Handicap Inventory*) e al DGI (*Dynamic Gait Index*). I test stabilometrici sono stati eseguiti con appoggio podalico a terra, in condizione statica eretta, in atteggiamento bipodalico e monopodalico. Abbiamo ritenuto, infatti, indispensabile sottoporre i pz, oltre che al test bipodalico, anche a quello monopodalico, in quanto quest'ultimo, con la riduzione delle informazioni somatosensoriali determinate dal singolo appoggio a terra, riesce ad enfatizzare quanto sia determinante l'influenza dell'ambiente esterno e delle afferenze visive sul controllo della stabilità posturale⁵.

Nel periodo "attivo" abbiamo sottoposto sia il gruppo 1 sia il gruppo 2 ad un ciclo di riabilitazione vestibolare di tipo visuo-proprio-cettivo, mediante Sistema Delos, di 8 sedute bisettimanali. Questo tipo di riabilitazione propriocettiva è determinata, mediante meccanismi a feedback, da stimoli visivi di tipo saccadico e smooth pursuit, in grado di stimolare le vie afferenti visive cognitive e sottocorticali, insieme a stimoli propriocettivi, provocati dai movimenti della pedana. Gli esercizi riabilitativi sono stati eseguiti con il paziente in posizione eretta bipodalica e monopo-

dalica, statica e dinamica. La condizione dinamica è stata ottenuta ponendo il paziente, sempre in posizione eretta, sulla pedana basculante traslante, collegata al computer. Alla Visita T2 ogni pz è stato sottoposto di nuovo al test monopodalico statico, al DHI e al DGI.

Risultati

L'analisi dei dati finali ci ha permesso di evidenziare una differenza di sensibilità e specificità tra il test bipodalico e monopodalico. Il primo, infatti, non ha mostrato presenza di strategia precauzionale nel gruppo controllo, né prima né dopo il ciclo riabilitativo; nel gruppo neurectomizzati, in fase T1, il test ha mostrato la presenza di una percentuale non significativa di tale strategia, risultata poi eliminata in fase T2. Lo scostamento angolare dell'asse medio, inoltre, non ha mostrato significative variazioni in entrambi i gruppi tra il periodo di pre-trattamento e quello post riabilitativo.

Il test monopodalico ha fornito, invece, dati più precisi sia in fase diagnostica (visita T1), quando si è dovuto valutare l'entità dell'utilizzo delle tre strategie posturali (visiva, propriocettiva, vestibolare), sia in fase finale (visita T2), quando abbiamo valutato i sistemi di controllo posturale dopo la riabilitazione⁶. Alla visita T2, infatti, il gruppo controllo ha mostrato una significativa riduzione della strategia precauzionale ad occhi chiusi (in quanto ad occhi aperti non hanno mai fatto ricorso alla barra di appoggio), end point primario del nostro studio, passando dal 12,4 al 3,7%; un aumento della strategia propriocettiva, l'altro obiettivo principale della riabilitazione, passata dal 50,2 al 55,3%. Abbiamo rilevato, inoltre, una riduzione dell'utilizzo della strategia visiva e di quella vestibolare ad occhi aperti ed un aumento della strategia vestibolare ad occhi chiusi. Il gruppo dei neurectomizzati ha presentato risultati incoraggianti per quanto concerne la riduzione della strategia precauzionale, ma non lo stesso per quanto riguarda l'andamento delle altre strategie. I due obiettivi principali sono stati, anche qui, raggiunti con la riduzione della strategia precauzionale, sia ad occhi aperti, dal 25,1 all'11%, sia ad occhi chiusi, dal 68 al 49% e con l'aumento della strategia propriocettiva, passata dall'1,7 al 5%. La componente visiva, a differenza del gruppo controllo, ha subito un incremento dopo la riabilitazione, mentre la strategia vestibolare ha avuto lo stesso andamento in entrambi i gruppi, diminuendo, cioè, ad occhi aperti ed aumentando ad occhi chiusi.

Il differente andamento della strategia visiva tra i due gruppi è spiegato dal fatto che i neurectomizzati hanno iniziato la riabilitazione con una componente propriocettiva bassissima e una precauzionale molto alta, sia in assoluto che relativamente al gruppo controllo. Al termine delle 8 sedute l'utilizzo della strategia precauzionale, nei neurectomizzati, è si diminuito, ma in percentuale troppo bassa per poter rendere evidente l'uso della strategia propriocettiva, a sua volta aumentata molto meno, in percentuale, rispetto ai normali. Di conseguenza, il gruppo degli operati, per

Tab. I. Risultati del DHI e del DGI pre e post riabilitazione nei soggetti neurectomizzati.

	DHI pre	DHI post	DGI pre	DGI post
MG	30	4	22	24
SG	4	2	23	24
MF	6	4	22	23
IG	10	4	21	23
DG	5	3	22	24

sopperire alla scarsa propriocezione e alla diminuzione della strategia di appoggio ha incrementato la componente visiva (contrariamente al gruppo controllo). Il DHI e DGI, infine, parallelamente ai risultati del Test Monopodalico Statico, hanno evidenziato un miglioramento significativo dei risultati. Ciò ha portato il gruppo dei neurectomizzati ad un giovamento della qualità di vita (Tab. I).

Conclusioni

Il sistema posturometrico Delos, oltre ad aver fornito le informazioni standard, come i sistemi tradizionali di stabilometria, utilizzati in appoggio bipodalico in condizioni statiche, ha consentito l'analisi "dinamica" del soggetto in appoggio monopodalico e ha permesso inoltre in situazione dinamica l'esecuzione di diversi protocolli riabilitativi, a seconda delle necessità, eseguibili sia in modalità monopodalica che in quella bipodalica. Sottoposti i due gruppi di studio ad un ciclo di 8 sedute riabilitative, abbiamo potuto verificare l'efficacia del Delos System nel ridurre le differenze significative della strategia di controllo posturale in entrambi i gruppi di studio. Alla fine del ciclo terapeutico, infatti, tutti i pazienti hanno raggiunto i due obiettivi principali della riabilitazione vestibolare visuo-propriocezione:

- riduzione o azzeramento della strategia precauzionale e quindi del rischio di caduta;
- aumento della strategia propriocettiva.

Bibliografia

- ¹ Barbara M. *Manuale di Otorinolaringoiatria*. Vol. 1. Firenze: SEE Editrice; 2006.
- ² Patrizi M, La Gamma R, Galli F, Larosa G, Santemma G, De Carli P. *Misure di efficacia per la validazione di un indice di compenso vestibolare*. Riv Ital Otorinol Audiol Fon 2003;23:85-8.
- ³ Brugnoni G, Alpini D. *Medicina fisica e riabilitativa nei disturbi dell'equilibrio*. Milano: Springer Verlag ed. 2007.
- ⁴ Vicini C. *Vestibolometria clinica e strumentale*. Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI 2003. p. 47-56.
- ⁵ Guidetti G. *Posturography in vestibular work-up of the patient. A review*. Acta ORL Belgica 1992;46:45.
- ⁶ Riemann BL, JB Myers, SM Lephart. *Comparison of the ankle, knee, hip, and trunk corrective action shown during single-leg stance on firm, foam, and multiaxial surfaces*. Arch Phys Med Rehabil 2003;84:90-5.

Analisi delle complicanze e dei risultati oncologici dopo chirurgia ricostruttiva per il trattamento delle neoplasie primitive e delle recidive del distretto cervico-facciale

M. Proh

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Pavia

Introduzione

La patologia neoplastica del distretto cervico-facciale, che è caratterizzata da connotazioni epidemiologiche particolari e da un'incidenza significativamente aumentata negli ultimi decenni, è gravata da un'elevata mortalità e morbilità nei trattamenti.

Per la maggior parte delle localizzazioni neoplastiche spinocellulari primitive il trattamento standard è quello chirurgico demolitivo, eventualmente associato a radioterapia. Pochi casi selezionati rispondono al trattamento radiante e/o chemioterapico conservativo¹.

È quindi imperativo nella scelta del trattamento ottimale riuscire a programmare un approccio chirurgico che abbia garanzie di radicalità oncologica.

Anche la chirurgia di salvataggio persegue questo stesso principio, ma può risultare talvolta influenzata dalla tipologia del trattamento precedentemente utilizzato.

La figura del chirurgo "ricostruttore" si inserisce proprio in un contesto di riparazione degli esiti della demolizione, sia primitiva che di salvataggio, e, in base alla condizione del difetto anatomico-funzionale, deve programmare una plastica dei tessuti che tenga conto di elementi anatomici e fisiologici imprescindibili con un impatto fondamentale sull'estetica e sulla funzionalità.

Grazie ai progressi della chirurgia plastica ricostruttiva, è oggi possibile perseguire ampie demolizioni chirurgiche con margine di sicurezza oncologica e ridurre notevolmente nel contempo importanti menomazioni estetiche e funzionali.

Le tecniche ricostruttive possono avvalersi di numerose metodiche basate su lembi loco regionali, peduncolati o lembi liberi.

In questa tesi vengono presi in considerazione i risultati delle ricostruzioni con lembi sia in pazienti operati per tumori primitivi che pazienti operati per recidiva dopo chirurgia o protocolli di chemio/radioterapia. Di entrambi i gruppi abbiamo analizzato i risultati oncologici, le complicanze e tutti quei fattori che possono influenzare il decorso della malattia. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di dimostrare che nella chirurgia di salvataggio, l'utilizzo lembi, sia liberi che peduncolati, è possibile e porta a risultati clinici sovrapponibili a quelli della chirurgia primitiva.

Materiali e Metodi

Per il nostro studio di coorte retrospettivo abbiamo analizzato il database informatico contenente le informazioni

relative ai pazienti affetti da carcinoma squamocellulare delle alte vie aereo-digestive (cavo orale, orofaringe ed ipofaringe) che sono stati sottoposti ad exeresi della malattia e ricostruzione con lembi sia peduncolati loco regionali che lembi liberi rivascularizzati presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Pavia tra il 1995 e il 2008. Abbiamo ulteriormente suddiviso la nostra popolazione in due gruppi. Il gruppo A rappresentato da pazienti sottoposti a ricostruzione con lembi per tumore primitivo e mai in precedenza trattati, il gruppo B composto da pazienti che hanno presentato recidiva di malattia, e quindi già trattati in precedenza con chirurgia, radioterapia, chemioterapia o una combinazione di esse. Il gruppo A è risultato composto da 167 pazienti (38 F/129 M), il gruppo B da 91 (7 F/84 M), per un totale di 258 pazienti. Di questi ultimi, 5 sono stati sottoposti ad una seconda ricostruzione con lembo per cause differenti: 3 pazienti per necrosi del primo lembo nel periodo postoperatorio e 2 pazienti per la comparsa di nuova recidiva sul lembo precedentemente posizionato.

L'età media dei pazienti risulta essere di 60,2 anni (gruppo A: 59,5 anni, gruppo B: 61,5).

Va segnalato che tutte le ricostruzioni sono state eseguite dalla stessa équipe chirurgica e che la procedura è sempre avvenuta durante la stessa seduta operatoria della demolizione.

Abbiamo effettuato lo staging della malattia basandoci sulla sesta edizione della classificazione TNM pubblicata dalla *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) nel 2002².

Il gruppo A è composto per il 46% da pazienti in stadio IV, per il 28% da pazienti appartenenti al III stadio, 23% al II e il 3% al I. Nel gruppo B il 41% dei pazienti è al IV stadio, il 25% al III, il 31% al II e il 3% al I.

La nostra analisi ha preso in considerazione la sede del tumore, dividendo il distretto in tre diverse sottosezioni: il cavo orale, l'orofaringe e l'ipofaringe, rappresentate rispettivamente, nel gruppo A, dal 51, dal 13 e dal 36% dei pazienti. Nei malati del gruppo B, oltre al cavo orale (28%), l'orofaringe (18%), l'ipofaringe (38%), il 16% mostra recidiva a livello del neofaringe

Nei pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia primitiva la ricostruzione è stata portata a termine utilizzando diversi tipi di lembo, sia loco regionali (62 pazienti) che liberi (105 pazienti): nel 39% dei casi abbiamo impiegato lembi fascio(mio)cutanei (radiale, anterolaterale di coscia, laterale di braccio, retto addominale, laterale di coscia,

gran dorsale), nel 19% il lembo di gran pettorale, nel 17% il lembo di digiuno, nel 17% lembi loco regionali di rotazione (*facial artery musculomucosal* –FAMM, nasogengivale, Karapandzic, sternocleidomastoideo, temporale e platysma) e nell'8% lembi ossei (cresta iliaca, fibula). Nel gruppo B le percentuali sono rispettivamente il 17, il 38, il 29, l'8 e l'8%. Di questi pazienti 49 (54%) sono stati trattati con lembi loco regionali e 42 (46%) con lembi liberi microvascolarizzati.

I pazienti sono stati inoltre valutati per la comparsa di complicanze postoperatorie. Abbiamo definito complicanze maggiori quelle che hanno reso necessario il ricorso a procedura chirurgica per essere risolte. Tra queste troviamo la necrosi del lembo, fistole, emorragie, deiscenza della ferita chirurgica, dislocazione di monconi ossei, osteomieliti. Come complicanze minori, risolubili con terapia medica o semplice medicazione, sono state classificate le necrosi parcellari del lembo, le fistole di minor entità, le raccolte ematiche, le infezioni locali (celluliti), la deiscenza della ferita, l'esposizione temporanea di placche metalliche e la dispnea da esuberanza del lembo.

Le comorbidità presentate dai pazienti sono state raggruppate in tre categorie: le patologie del metabolismo, le patologie dell'apparato respiratorio e le patologie cardiovascolari.

I giorni di degenza medi sono stati calcolati per entrambi i gruppi.

Per "follow-up" abbiamo considerato l'intervallo di tempo tra la data della chirurgia ricostruttiva e la data dell'ultimo controllo. La mediana è risultata di 26,3 mesi (range compreso tra 0,5 mesi e 140,5 mesi).

In entrambi i gruppi abbiamo analizzato la sopravvivenza globale complessiva e suddivisa per i due gruppi a 2 anni ed a 5 anni secondo il metodo di Kaplan Meier con intervallo di confidenza al 95%.

Abbiamo inoltre valutato la presenza o meno di fattori che potevano eventualmente influenzare la sopravvivenza. Questa analisi statistica è avvenuta tramite l'utilizzo del rischio relativo (o hazard ratio) che calcola se un determinato fattore provoca nei pazienti maggior o minor probabilità di morire/sopravvivere. Come valore di significatività statistica è stato considerato un $p < 0,05$.

Abbiamo analizzato anche lo status dei margini chirurgici sul pezzo operatorio. Sono stati definiti positivi quando l'infiltrazione neoplastica li interessava o giungeva a meno di 1 mm dal margine di resezione. In tutti i casi abbiamo anche considerato l'esito dell'esame istopatologico estemporaneo sui margini del difetto chirurgico.

Per insuccesso chirurgico abbiamo inteso tutti quei casi in cui è avvenuta una rimozione del lembo, sia per motivi dovuti a necrosi che per complicanze croniche a distanza, come le fistole o le stenosi, risultate irreversibili.

Risultati

I pazienti del gruppo A hanno presentato complicanze maggiori nel 16,7% dei casi e complicanze minori nel 25%, contro il 19,8 e il 26,4%, rispettivamente, del gruppo B.

Simile tra i due gruppi è risultata la percentuale dei pazienti che hanno dovuto subire la rimozione del lembo per necrosi: 6% per il gruppo A e 6,5% per il gruppo B.

L'analisi statistica delle differenze delle percentuali tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa.

Per quanto riguarda i giorni di degenza la durata del gruppo A è stata di 17 giorni e quella del gruppo B di 18 giorni. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa.

Sia per il gruppo A che per il gruppo B la necrosi del lembo si è presentata con una percentuale simile (6,02 vs. 6,4%) ed ovviamente solo per i lembi liberi.

Per gli altri fattori presi in esame (complicanze maggiori, minori, insuccesso chirurgico e giorni di degenza) non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Le comorbidità più comuni sono state quelle riguardanti il sistema cardiocircolatorio (28,5% gruppo A, 35,2% gruppo B), seguite dalle patologie del metabolismo (21,2 e 31,9%) e dalle alterazioni a carico dell'apparato respiratorio (16,4 e 16,5%). Non abbiamo trovato correlazioni tra la presenza di comorbidità e comparsa di complicanze.

Abbiamo quindi preso in considerazione la sopravvivenza globale complessiva e per i due gruppi a 2 e a 5 anni.

La sopravvivenza a 2 anni dei 258 pazienti è risultata essere del 67,7% (CI 95% 60,9-73,6) e a 5 anni del 47,7% (CI 95% 39,6-55,3).

Per il gruppo A è stata calcolata una sopravvivenza a 2 anni del 69,7% (CI 95% 61,2-76,7) contro il 64,9% (CI 95% 52,2-73,9) del gruppo B. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 49,8% (CI 95% 39,7-59,1) nel gruppo A e del 43,8% (CI 95% 30,2-56,6) nel gruppo B.

Le differenze tra i due gruppi non sono risultate statisticamente significative.

Tutte le variabili relative ai due gruppi che possono influenzare le probabilità di sopravvivenza, sono state calcolate attraverso l'hazard ratio. Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0,05$.

Dallo studio è emerso che la sede del tumore incide significativamente *quoad vitam*.

Se la malattia si è sviluppata nell'orofaringe le probabilità di sopravvivenza diminuiscono circa di 3 volte rispetto al cavo orale (2,72 vs. 1). Un po' migliore sembra essere la situazione se la neoplasia si trova nell'ipofaringe (1,63 vs. 1).

Decisamente influente sulle probabilità di sopravvivenza è lo stage clinico della neoplasia.

L'*early stage* (T1+T2) consente una aspettativa di vita circa 3 volte (2,64 vs. 1) superiore rispetto ai tumori *late stage* (T3+T4).

La presenza di comorbidità e di complicanze, maggiori o minori che siano, nei pazienti non influenza le possibilità di vivere più a lungo rispetto a coloro che ne sono esenti.

I margini chirurgici del pezzo operatorio, invece, risultano fortemente condizionanti le probabilità di vita futura, avendo la positività degli stessi un rischio relativo di 1,73 rispetto al valore di 1 presentata in caso di margini negativi.

Conclusioni

Tutti gli studi condotti in letteratura sono concordi sul fatto che la chirurgia ricostruttiva con lembi per tumori del distretto testa collo rappresenti attualmente, soprattutto per le neoplasie in stadio avanzato, che esigono quindi un'ampia demolizione, la miglior scelta di trattamento. È

con questo tipo di chirurgia, infatti, che si può raggiungere in maniera ottimale quel delicato equilibrio tra cosmesi, funzionalità, ricopertura delle strutture vitali e radicalità oncologica¹⁻³.

Secondo alcuni autori questo tipo di scelta terapeutica dovrebbe essere impiegata solo per il trattamento delle neoplasie primitive in quanto i pazienti precedentemente trattati presenterebbero un'incidenza maggiore di complicanze⁴. Altri autori hanno invece osservato che l'incidenza di complicanze dopo chirurgia ricostruttiva con lembi è sostanzialmente identica in pazienti con neoplasie primitive o con recidive dopo trattamento chirurgico, radioterapico e/o chemioterapico⁵. Questo giustifica la scelta di sottoporre a chirurgia di salvataggio, anche con l'utilizzo di lembi, le recidive di neoplasie della regione testa e collo. Questa opzione sembra preferibile anche per il fatto che è stato dimostrato che le percentuali di sopravvivenza di questa scelta terapeutica sono migliori rispetto alla re-irradiazione o alla chemioterapia. Kim et al.⁶ hanno infatti dimostrato che la sopravvivenza dopo chirurgia di salvataggio è di 10-20 mesi rispetto ai 7-12 mesi della re-irradiazione, ai 6-9 mesi della chemioterapia e dei 3-8 mesi dell'assenza di trattamento.

Il nostro studio ha confermato l'assenza di differenze statisticamente significative sia in termini di complicanze che di sopravvivenza tra le due tipologie di pazienti.

La presenza di comorbidità, a differenza di quanto sostenuto da alcuni autori⁷ secondo i quali patologie concomitanti influenzerebbero negativamente la guarigione chirurgica e la sopravvivenza, nella nostra casistica non è risultata condizionante il decorso del paziente.

È invece emerso, dall'analisi di tutti i fattori che potevano condizionare la sopravvivenza, che solo la sottosede, lo stadio e la presenza di margini positivi sul pezzo operatorio influenzano in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza, senza comunque differenze sostanziali tra i due gruppi di pazienti. Per questo motivo riteniamo che,

anche nel caso di recidive dopo precedenti trattamenti, siano essi chirurgici o chemio-radioterapici, si può comunque prendere in considerazione la chirurgia ricostruttiva con lembi.

Questo tipo di opzione però dà luogo a tali risultati solo se viene effettuata da team chirurgici specializzati, in quanto necessita di una lunga curva di apprendimento.

L'allenamento a questo tipo di chirurgia è necessario anche per imparare a gestire in maniera adeguata ed efficace il paziente nel periodo postoperatorio. Solo in questo modo si può evitare, o si riesce a trattare tempestivamente, l'insorgenza di complicanze anche gravi senza un prolungamento dei tempi di degenza e un aumento degli oneri economici di gestione del paziente.

Bibliografia

- 1 De Campora E, Marzetti F. *La chirurgia oncologica della testa e del collo*. Pisa: Pacini Editore; 1996.
- 2 Fleming ID, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edn. Philadelphia: Lippincot Raven; 2002.
- 3 Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. *Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects*. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:403-11.
- 4 Bozikov K, Arnez ZM. *Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:737-42.
- 5 Goodwin WJ Jr. *Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?* *Laryngoscope* 2000;110(Suppl. 93):1-18.
- 6 Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Head C, Funk G, Blackwell KE. *Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma*. *Laryngoscope* 2007;117:1019-23.
- 7 Chick LR, Walton RL, Reus W, Colen L, Sasmor M. *Free flaps in the elderly*. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:87-94.

Valutazione sul modello in vitro di carcinoma squamocellulare di testa e collo dell'anticorpo monoclonale C225 come sensibilizzante all'apoptosi

D. Rizzo, F. Bussu, V. Giglia, G. Almadori, G. Paludetti

Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Introduzione

Il carcinoma squamocellulare rappresenta circa il 95% dei tumori maligni della testa e collo. Le sedi più colpite sono il cavo orale e la laringe. Nonostante i progressi tecnologici, la prognosi negli ultimi 20 anni è invariata ¹, mentre si è osservato un miglioramento dei risultati funzionali. Particolare attenzione è stata data ai trattamenti non chirurgici degli HNSCC, in particolare ai farmaci ad azione metabolica, tra di essi l'anticorpo monoclonale contro il recettore per EGF: il Cetuximab. Il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), chinasi membro della famiglia HER, è un proto-oncogene, distribuito omogeneamente sulle normali cellule epiteliali umane ed iper-espresso in diversi carcinomi, oltre che nelle precancerosi e nei tessuti sani adiacenti alle lesioni tumorali, dove rappresenta un indicatore indipendente di malignità ². L'unione tra il recettore ed i suoi ligandi naturali porta ad un cambiamento conformazionale che promuove l'omo, etero o oligodimerizzazione che risulta nell'attivazione della tirosin-chinasi intracellulare che va incontro all'autofosforilazione divenendo capace di fosforilare altre proteine della membrana o del citosol ³, conducendo all'espressione dei proto-oncogeni c-fos e c-myc, all'incremento del turnover del fosfatidilinositolo, alla progressione del ciclo cellulare, ad una ridotta capacità apoptotica, all'angiogenesi ³ e che è coinvolta nella regolazione della differenziazione delle cellule epiteliali. Per questi motivi la ricerca si è impegnata nello sviluppare un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino, C225 (Cetuximab), la cui azione competitiva si esplica sul dominio extracellulare dell'EGFR, dove il frammento Fab del Cetuximab va a legarsi, creando una conformazione tale da impedire sia il legame con i fattori di crescita, sia il processo di dimerizzazione alla base dell'attivazione di questi recettori, inducendo l'endocitosi e la degradazione lisosomiale del complesso ligando-recettore, ed esplicando così una down-regulation dell'EGFR. L'uso del C225 è volto a potenziare l'attività antitumorale dei trattamenti citotossici convenzionali (chemio e radioterapia) inibendo simultaneamente la progressione del ciclo cellulare, favorendo l'apoptosi, riducendo la proliferazione, l'angiogenesi, l'invasività e la metastatizzazione ⁴: nei pazienti con HNSCC avanzato l'azione del Cetuximab, insieme ad alte dosi di RT, ha mostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza ⁴, al contrario è stata dimostrata un'efficacia limitata del C225 quando somministrato come singolo agente; anche la terapia

combinata cetuximab/cisplatino ha mostrato dei risultati notevoli, specie in quei pazienti con neoplasie recidivanti o metastatiche che presentano una particolare refrattarietà alla chemioterapia ³.

Obiettivo del lavoro

Il nostro studio si pone lo scopo di valutare la linea di coltura Hep-2 come modello sperimentale per stabilire se il trattamento con anti-EGFR sortisca un qualche effetto sulle cellule tumorali, valutarne la natura, l'entità e la riproducibilità, ed infine determinare l'eventuale interazione dell'anticorpo monoclonale con il Cisplatino nell'induzione dell'apoptosi e individuarne i meccanismi d'azione a livello molecolare.

Materiali e Metodi

Gli studi sono stati condotti su una linea cellulare denominata HEP-2, originante da cellule umane di SCC della laringe, propagata per circa 18 mesi. La valutazione della crescita cellulare è stata eseguita mediante conta del numero di cellule al microscopio ottico a contrasto di fase in camera emocitometrica di Bunker. L'entità dell'apoptosi indotta dai farmaci è stata valutata mediante l'utilizzo della metodica di colorazione con Hoechst 33258, colorante vitale in grado di legarsi al DNA effettuata circa 24 ore dopo l'esposizione al farmaco e valutata al microscopio a fluorescenza ad una magnificazione di 400x. La valutazione delle cellule si è basata sulla morfologia del nucleo cellulare: sono stati considerati fenotipi normali i nuclei con fluorescenza omogenea, mentre i nuclei apoptotici sono stati identificati in base alla brillantezza della fluorescenza ed alla presenza di addensamenti di cromatina. Il grado di apoptosi è stato calcolato come il rapporto tra il numero di cellule andate incontro a morte cellulare ed il numero totale di cellule visualizzabili per campo. La significatività statistica delle differenze tra le conte cellulari è stato calcolato mediante test t di student, mentre i valori di crescita cellulare sono stati comparati con il test ANOVA.

Risultati e Discussione

Il primo esperimento ha permesso di determinare la concentrazione adeguata di Erbitux necessaria per avere un

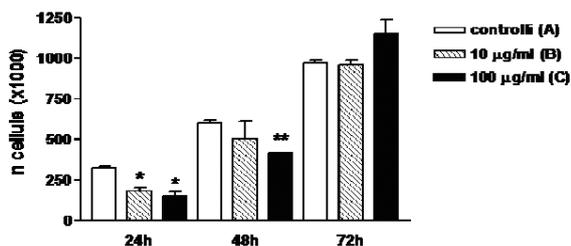
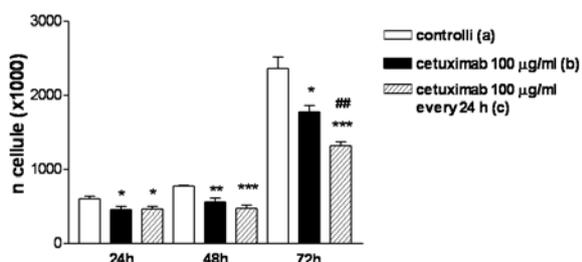


Fig. A. Confronto a 24 h, 48 h e 72 h tra controlli (a), cellule trattate con Cetuximab a concentrazione 10 µg/ml (b) e Cetuximab a concentrazione 100 µg/ml (c) mediante conta cellulare. Si osserva la significatività statistica tra le cellule trattate con il farmaco ad entrambe le concentrazioni e i controlli in prima giornata, mentre a 48 h statisticamente significativo risulta solo il confronto tra il farmaco a concentrazione maggiore ed il controllo.

effetto inibitorio sulla proliferazione delle Hep-2 mediante una curva dose-risposta. I risultati (Fig. A) hanno dimostrato come l'effetto inibitorio all'inizio del time course abbia un'azione di inibizione della crescita nelle prime 24-48 ore, che si riduce progressivamente nel tempo. Le ipotesi plausibili a questo riguardo sono due: l'attivazione di pathways cellulari che rendono la cellula indipendente dalla stimolazione dell'EGFR; la presenza di fattori che inattivano il farmaco degradandolo o superandone l'azione con modalità competitiva. Nel secondo esperimento si è evidenziato che l'effetto inibitorio sulla crescita persiste per tutta la durata dell'esperimento quando si effettua un'applicazione quotidiana del farmaco (Fig. 1). Pertanto la perdita di efficacia dopo 24-48 ore sarebbe dovuta alla degradazione del farmaco o "escape competitivo"⁵: una linea cellulare resistente risponde all'inibizione di una data attività enzimatica dando origine ad un meccanismo di feedback che determina l'aumento quantitativo dei recettori per i fattori di crescita. La somministrazione giornaliera di Erbitux permette di ottenere un'inibizione della proliferazione cellulare fino a 72 h, termine oltre il quale l'inibizione non mantiene un andamento costante nel tempo (Fig. 1). Ciò potrebbe essere spiegato dalle possibili concomitanti modificazioni dei



*: significatività statistica rispetto ai controlli. #: significatività statistica rispetto ai casi trattati con monosomministrazione di cetuximab.

Fig. 1. Confronto mediante conta cellulare a 24 h, 48 h e 72 h tra controlli (a), e cellule trattate con Anticorpo anti-EGFR a concentrazione 100 µg/ml, applicato in monosomministrazione (b) e quotidianamente (c). Si osserva la significatività statistica tra le cellule trattate con entrambe le modalità di applicazione del farmaco e i controlli già in prima giornata, mentre statisticamente significativa appare la differenza tra l'applicazione giornaliera del farmaco e la sua applicazione in monosomministrazione a 72 h.

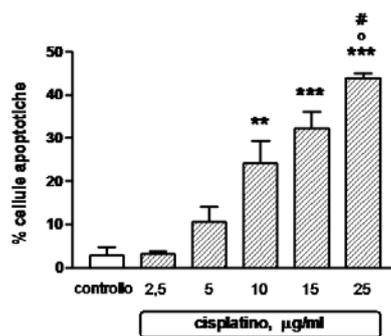


Fig. B. Valutazione dell'apoptosi mediante la metodica di colorazione con colorante vitale Hoechst 33258 su cellule trattate con Cisplatino a diverse concentrazioni. La percentuale di cellule apoptotiche è calcolata come rapporto del numero di cellule andate incontro a morte cellulare e numero di cellule visibili per campo. Si apprezzano valori statisticamente significativi rispetto al controllo per trattamenti con concentrazione di Cisplatino uguale o maggiore di 10 µg/ml, mentre alla concentrazione di 25 µg/ml la percentuale di cellule apoptotiche risulta statisticamente significativa anche rispetto ai 10 µg/ml e 15 µg/ml.

pathways dell'EGFR a livello genomico, responsabili di una ridotta sensibilità all'azione del Cetuximab², la cui analisi genomica dell'amplificazione di EGFR ha portato alla scoperta di mutazioni tumore-specifiche, la più comune delle quali è la EGFRvIII: molecola tronca ligando indipendente, correlata alla scarsa prognosi nei pazienti affetti da glioblastoma. Il terzo esperimento è stato infine disegnato con lo scopo di ipotizzare i meccanismi molecolari attraverso cui agisce il Cetuximab come farmaco concomitante con il Cisplatino. Abbiamo disegnato una curva dose/risposta per scegliere il dosaggio più adeguato alle necessità dello studio (Fig. B) risultato essere 15 mcg/ml, tale da ottenere un effetto subottimale, e quindi passibile di potenziamento, ma comunque statisticamente significativo rispetto al controllo. L'eventuale potenziamento dell'apoptosi indotta dalla somministrazione congiunta delle due molecole potrebbe essere giustificata dalla possibilità che il Cetuximab possa agire inducendo esso stesso l'apoptosi, ipotesi smentita da un esperimento in cui l'applicazione di Cetuximab come unico farmaco induceva una percentuale di apoptosi fisiologica, sovrapponibile ai controlli. Nell'ultimo esperimento, infine, viene messo in luce come l'applicazione congiunta di Cisplatino ed Erbitux ad una concentrazione di 100 mcg/ml induca una morte cellulare che è significativamente maggiore rispetto ai controlli ed all'applicazione del Cisplatino da solo (Fig. 2, C). Ciò indicherebbe che il Cetuximab non solo induce una inibizione della crescita cellulare come dimostrato nei primi esperimenti, ma interagisce con molecole in grado di generare apoptosi, potenziandone gli effetti, senza pur tuttavia essere in grado di indurre esso stesso la morte cellulare programmata. I meccanismi che potenzialmente sono chiamati in causa sarebbero differenti: inibizione della capacità di riparare il danno del DNA⁶, il C225 induce una redistribuzione del DNA-PK dal nucleo al citosol con una riduzione dei livelli di DNA-PK nel nucleo cellulare, limitando così i meccanismi di detezione dei DSB e di trasmissione dei messaggi volti alle proteine riparatrici nella quale sud-

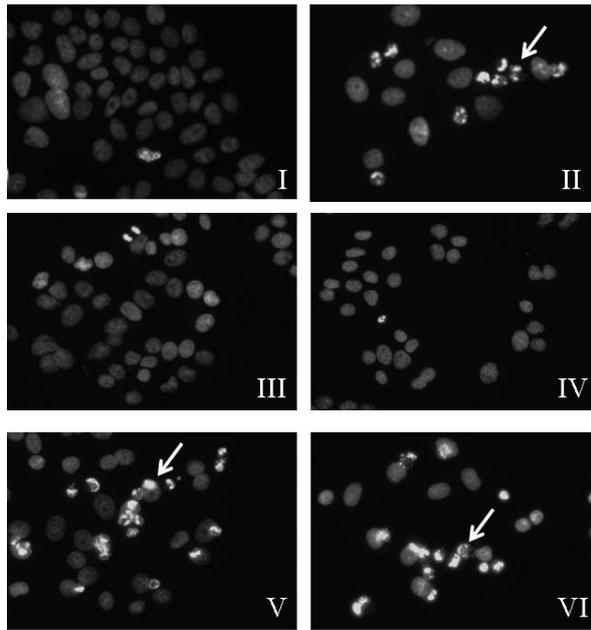


Fig. C. Colorazione con Hoechst 33258 24h dopo l'applicazione dei farmaci: Gruppo I controllo, Gruppo II Cisplatino 15 µg/ml, Gruppo III Cetuximab 10 µg/ml, Gruppo IV Cetuximab 100 µg/ml, Gruppo V Cisplatino 15 µg/ml + Cetuximab 10 µg/ml, Gruppo VI Cisplatino 15 µg/ml + Cetuximab 100 µg/ml. Le frecce indicano i nuclei in apoptosi, evidenziati dalla marcata frammentazione del DNA.

detta fosfochinasi è coinvolta; inibizione della proliferazione cellulare ⁷, correlata all'attivazione del pathway di segnali cellulari che stimolano la proliferazione e la sopravvivenza cellulare, quali PI3K/AKT/mTOR, che giocano un ruolo importante nella regolazione di diversi meccanismi cellulari, la traslazione, l'iniziazione, la stabilizzazione delle proteine e la sintesi ribosomiale; l'ar-

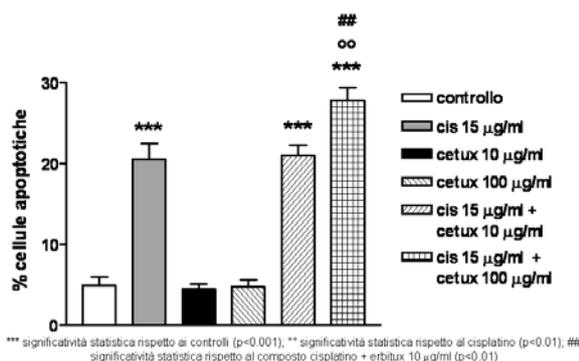


Fig. 2. Confronto dell'apoptosi mediante la metodica di colorazione con colorante vitale Hoechst 33258. La percentuale di cellule apoptotiche è calcolata come rapporto del numero di cellule andate incontro a morte cellulare e numero di cellule visibili per campo. Si osserva come i valori delle cellule trattate con Cisplatino 15 µg/ml, delle cellule trattate con il mix Cisplatino 5 µg/ml + Cetuximab a 10 µg/ml e quelle trattate con la combinazione di Cisplatino 5 µg/ml e Cetuximab a 100 µg/ml siano statisticamente significativi rispetto ai controlli e alle cellule trattate unicamente con Cetuximab alle diverse concentrazioni, mentre l'applicazione del Cisplatino 5 µg/ml + Cetuximab a 100 µg/ml è statisticamente significativo rispetto a cisplatino come singolo agente o al mix tra Cisplatino e Cetuximab a basse concentrazioni.

resto del ciclo cellulare nelle fasi G1 ⁷ e G2-M, che rappresentano le fasi più radioresistenti del ciclo cellulare, con conseguente riduzione delle cellule in fase S radioresistente che combinato con l'inibizione dei meccanismi di riparazione del DNA ed il mancato stimolo alla riparazione possono contribuire potenziando la morte cellulare programmata; inibizione dell'angiogenesi tumorale ⁸, attraverso l'inibizione dell'espressione di VEGF.

Conclusioni

Il nostro studio ci fornisce dati interessanti circa la capacità delle cellule tumorali di superare in maniera estremamente efficiente l'azione antiproliferativa del Cetuximab. Per garantire l'efficacia del trattamento mirato anti-EGFR sarebbe utile dunque individuare i tipi di mutazione espressi dai recettori di crescita nei tessuti tumorali (per esempio l'EGFRvIII) in modo da eseguire una terapia specifica per quel tipo di variante e da aumentare l'efficacia e la selettività della terapia antitumorale. I risultati, in buona parte statisticamente significativi, del presente studio si collocano pertanto in 2 ordini di prospettive: il primo è il filone che si propone di superare la radioresistenza, che rimane, dal punto di vista biologico, la causa del mancato controllo loco regionale di malattia nei nostri pazienti sottoposti ad irradiazione. A questo fine l'inibizione dell'EGFR può essere utile sia perché potenzierebbe l'apoptosi radioindotta, sia perché inibirebbe il ripopolamento. Tuttavia il passo successivo sarebbe l'identificazione dei *pathway downstream* rispetto all'EGFR che mediano suddetti 2 fenomeni, al fine di utilizzarli come bersaglio di una terapia molecolare specifica, o di identificarne in partenza le alterazioni predittive di una scarsa risposta alla radioterapia.

Bibliografia

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, Xi S, Hunt JL, et al. *Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting*. Clin Cancer Res 2006;12:5064-73.
- Burtneß B. *The role of cetuximab in the treatment of squamous cell cancer of the head and neck*. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1085-93.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med 2006;354:567-78.
- Hirai M, Gamou S, Minoshima S, Shimizu N. *Two independent mechanisms for escaping epidermal growth factor-mediated growth inhibition in epidermal growth factor receptor-hyperproducing human tumor cells*. J Cell Biol 1988;107:791-9.
- Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L, Mendelsohn J, Kumar R. *Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells*. J Biol Chem 1998;273:1568-73.
- Peng D, Fan Z, Lu Y, DeBlasio T, Scher H, Mendelsohn J. *Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU145*. Cancer Res 1996;56:3666-9.
- Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al. *Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice*. Clin Cancer Res 1999;5:257-6.

Screening audiologico neonatale dell'ipoacusia congenita

A. Rocca

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Genova

Introduzione

I deficit uditivi congeniti costituiscono una delle maggiori anomalie presenti alla nascita, che se non diagnosticate precocemente, possono compromettere gravemente i processi di sviluppo cognitivo¹. Numerosi studi hanno evidenziato come i bambini, che ricevono un tempestivo trattamento terapeutico e/o riabilitativo, hanno uno sviluppo delle capacità linguistiche sovrapponibile a quello dei normoudenti². Appare evidente la necessità di disporre nello screening di un test che sia in grado di identificare, il più precocemente possibile, un deficit uditivo congenito, per evitare che possa diventare la causa di un handicap nello sviluppo delle future capacità comunicative, linguistiche e di vita di relazione del bambino^{3,4}. Ridurre il numero dei falsi positivi è l'obiettivo principale di un programma di screening neonatale^{5,6}. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di: verificare l'efficacia di un programma di screening audiologico neonatale per la sordità articolato in cinque livelli, valutare la possibile riduzione della percentuale dei falsi positivi nello screening audiologico neonatale con l'utilizzo dell'ABR automatico (AABR) maico MB11.

Materiali e Metodi

Abbiamo condotto la nostra esperienza su bambini nati presso l'Ospedale San Martino (Genova): nel periodo compreso tra Ottobre 2004 e Dicembre 2007 abbiamo esaminato 6289 bambini (2645 maschi, 3644 femmine), utilizzando per il terzo e quarto livello di screening l'ABR tradizionale. Dal Gennaio 2008 a Settembre 2008 abbiamo esaminato 1985 bambini (935 maschi, 1050 femmine), utilizzando per i livelli di screening terzo e quarto l'AABR. Abbiamo utilizzato l'AABR-MB11 maico, provvisto del brevetto "BERAphone", simile ad una cornetta telefonica, equipaggiato con tre elettrodi in acciaio (Fig. 1). È sufficiente appoggiarlo sulla testa del neonato, si evita in questo modo l'applicazione degli elettrodi sulla cute. I vantaggi del nostro strumento sono: assenza degli elettrodi, possibilità di eseguire l'esame con un solo operatore, riduzione del tempo dell'esame, esecuzione dell'esame con soglia di 40 dB. Il risultato di un esame con ABR tradizionale può essere condizionato da una serie di variabili che ne possono influenzare il risultato. Riducendo il numero delle variabili che possono influenzare il corretto svolgimento dell'esame si riduce anche il numero dei falsi positivi⁵.

Il nostro programma di screening è organizzato in cinque livelli: il primo livello viene condotto mediante le TEOAE (*Transient Evoked Otoacoustic Emissions*), i piccoli pazienti vengono esaminati 2 o 3 giorni dopo il parto. Chi



Fig. 1. Applicazione del BERA-phone sul neonato.

fallisce le TEOAE è programmato per un nuovo esame nelle due settimane seguenti entro il primo mese di vita extrauterina. Il secondo livello si basa sul riesame dei bambini che hanno fallito il livello precedente utilizzando le TEOAE. Il terzo livello di valutazione, eseguito dopo 45-90 giorni di vita, prevede l'esecuzione di un AABR. I bambini che falliscono continuano il programma di screening, giungendo al quarto livello diagnostico, che viene eseguito entro il compimento del 6 mese di vita extrauterina e prevede un controllo con AABR. Chi fallisce questo livello accede al quinto livello che viene eseguito entro il 7 mese di vita e prevede ABR clinico, TEOAE ed impedanzometria.

Risultati

Da Ottobre 2004 a Dicembre 2007, utilizzando l'ABR tradizionale abbiamo esaminato 6289 nati. Tra essi 5974 (94,9%) superarono le TEOAE al primo livello, i rimanenti 315 vennero rivalutati con le TEOAE, due settimane dopo. Di questi 209 (66,34%) superarono la prova. I restanti 106 (33,65%) vennero esaminati al compimento del terzo mese con ABR tradizionale. Tra essi, 51 (48,11%) presentarono un tracciato tale da ripetere l'esame al compimento del sesto mese di vita. La percentuale dei falsi positivi al terzo livello diagnostico è stata dello (0,8%). Al controllo eseguito al sesto mese, 9 pazienti non si presentarono, mentre dei restanti 42, tre presentarono un tracciato patologico, venendo avviati ad un programma di protesizzazione. La percentuale dei falsi positivi al quarto livello è risultata pari a 0,65%.

Da gennaio 2008 a settembre 2008, utilizzando l'AABR, abbiamo valutato 1985 bambini. Tra essi, 1880 (94,71%) passarono il primo livello dello screening. Al secondo livello diagnostico giunsero i restanti 105 bambini; tra essi 70 (67%) ottennero un risultato "PASS". Giunsero al terzo livello dello screening, quello nel quale abbiamo utilizzato l'AABR 35 bambini. Al controllo con l'AABR, 30 bambini ottennero un risultato "PASS" terminando il programma di screening. Cinque di essi ottennero un risultato "REFER". La percentuale dei falsi positivi al terzo livello di screening è stata pari a 0,25%. Al controllo di quarto livello, i genitori di un bambino rifiutarono di eseguire l'esame, dei 4 bambini esaminati, 3 ottennero un risultato "PASS". La percentuale dei falsi positivi a questo livello dello screening è risultata dello 0,10%. Un solo bambino giunse al quinto livello diagnostico. Gli esami eseguiti (ABR tradizionale, impedenzometria, TEOAE) evidenziano tracciati nella norma.

Conclusioni

Lo scopo del lavoro è stato quello di verificare l'applicabilità e l'efficacia dell'utilizzo in un programma di screening dell'AABR, ai livelli diagnostici terzo e quarto, del nostro protocollo, confrontando i risultati con quelli ottenuti negli anni precedenti, nei quali abbiamo utilizzato l'ABR tradizionale.

I dati in nostro possesso, seppure ancora limitati come casistica permettono alcune importanti riflessioni. La maggiore *compliance* dell'esame da parte dei genitori dei bambini. L'esame condotto con l'AABR MB11 che permette di eseguire l'esame evitando l'applicazione degli elettrodi, riduce l'ansia nei genitori. Inoltre riducendo il numero di falsi positivi riduce il numero dei bambini che devono proseguire l'iter diagnostico. Altro elemento da considerare è la facilità di esecuzione dell'esame da parte di un solo operatore. Nella nostra esperienza abbia-

mo potuto verificare la riduzione del tempo di svolgimento dell'esame rispetto ad un ABR tradizionale. Abbiamo ottenuto un tempo medio di 10 minuti per bambino. Dall'esperienza condotta in questi mesi con l'AABR maico MB11, possiamo concludere che l'utilizzo di questo strumento consente di rendere più agevole e rapido il procedimento diagnostico. La riduzione dei falsi positivi già al terzo livello diagnostico, permette la riduzione del costo clinico e dell'impatto "familiare" della procedura⁷. A nostro avviso si può affermare come la sua introduzione in un programma di screening audiologico neonatale per la sordità, determini un miglioramento della qualità del programma di screening.

Bibliografia

- ¹ Gravel J, Berg A, Bradley M, Cacace A, Campbell D, Dalzell L, et al. *New York State universal newborn hearing screening demonstration project: effects of screening protocol on inpatient outcome measures*. *Ear Hear* 2000;21:131-40.
- ² Grill E, Hessel F, Siebert U, Schnell-Inderst P, Kunze S, Nickisch A, et al. *Comparing the clinical effectiveness of different newborn hearing screening strategies. A decision analysis*. *BMC Public Health* 2005;5:12.
- ³ Korres SG, Balatsouras DG, Gkoritsa E, Eliopoulos P, Rallis E, Ferekidis E. *Success rate of newborn and follow-up screening of hearing using otoacoustic emission*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1039-43.
- ⁴ Chia-Ling L, Farrell J, Macneil JR, Stone S, Barfield W. *Evaluation Loss to follow-up in Newborn Hearing Screening in Massachusetts*. *Pediatrics* 2008;121:e335-e343.
- ⁵ Prpic I, Mahulja-Stamenkovic V, Bilic I, Haller H. *Hearing loss assessed by universal newborn hearing screening-The new approach*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1757-61.
- ⁶ Clemens CJ, Davis SA. *Minimizing false positive in universal newborn hearing screening: a simple solution*. *Pediatrics* 2001;3:107-29.
- ⁷ Clemens CJ, Davis SA, Bailey AB. *The false positive in universal newborn hearing screening*. *Pediatrics* 2000;106:7.

L'espressione recettoriale estroprogestinica nel papilloma invertito rinosinusale

A. Serra, S. Ruta, S. Cocuzza, R. Caltabiano*, S. Lanzafame*

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Catania; *Dipartimento G.F. Ingrassia, Istituto di Anatomia Patologica, Università di Catania

Introduzione

Il papilloma invertito (PI) rinosinusale è una patologia tumorale benigna su cui convergono oggi giorno, più che in passato, numerosissime pubblicazioni e dibattiti scientifici inerenti le più recenti acquisizioni in tema di etiopatogenesi, work-up clinico – diagnostico e prognostico, ed indubbiamente sui diversi approcci e strategie chirurgiche mirate al raggiungimento di una exeresi sempre più radicale ed una minore frequenza di recidive.

In tale ambito si è assistito nel corso dell'ultimo decennio, grazie ad un numero sempre crescente di interventi sulla parete laterale nasale, a numerose innovazioni tecnologiche che, a ragion veduta, hanno portato al raggiungimento di prospettive chirurgiche mirate ad approcci sempre meno invasivi e demolitivi.

Sul piano etiologico, molteplici appaiono gli studi che, hanno cercato di fornire maggiore chiarezza su un argomento ancor oggi relegato alla probabile associazione con il papilloma virus umano (HPV), peraltro non mai identificato nelle culture cellulari, se non tramite tecniche di ibridizzazione molecolare, DNA di HPV rilevato nel 73% di PI da Syrianen¹, RNA di HPV tipo 6 e 11 scoperto da Fu nel 89% di papillomi nasali concomitanti ad analoghe forme in sede genitale², e sequenze di DNA di HPV 6b e 11, isolati da Weber nel 76% dei casi esaminati³.

Per contro, specie nell'ultimo decennio, si è assistito, grazie all'innovazione tecnologica in campo biologico apportata da metodiche immunocitochimiche sempre più sofisticate e dotate di maggiore sensibilità, all'identificazione in molte forme tumorali del distretto testa-collo e non (renale e mammario), di strutture recettoriali per gli ormoni sessuali; tale espressione potrebbe pertanto essere alla base di un ormono-dipendenza, che giocherebbe un ruolo centrale in termini prognostici e terapeutici.

Questo principio ha infatti avuto grande effetto nel trattamento e nella prognosi di alcuni tipi di neoplasie mammarie. Il trattamento antiormonale con tamoxifene, ha fornito risultati incoraggianti nel controllo di tali tumori, mostrando inoltre attività nell'impedire la malattia mammaria controlaterale⁴.

L'espressione di ER (*estrogen receptors*) e PGR (*progesterone receptors*), è inoltre ampiamente documentata in letteratura, anche nei tessuti normali e neoplastici di testa e collo con risultati però contraddittori.

Schuller et al. hanno studiato una serie di 65 pazienti con differenti tipi di neoplasie in sedi differenti di testa e collo; in questa serie, la maggior parte dei campioni non hanno espresso recettori per ER e/o PGR. Soltanto 2

su 125 campioni sono stati considerati significativamente positivi; gli autori hanno concluso che le neoplasie della testa e del collo dovrebbero essere considerate ormono indipendenti⁵.

La laringe di gran lunga ha ricevuto gran parte delle attenzioni per quanto riguarda lo studio sull'espressione recettoriale degli ormoni sessuali.

Ferguson et al., usando l'analisi immunocitochimica nei tessuti laringei normali e nei carcinomi laringei, hanno concluso che ER e PGR sono stati entrambi localizzati nel nucleo delle cellule e la loro espressione occorreva primariamente nel muscolo vocale in contrasto con i restanti tessuti epiteliali della laringe; ed inoltre, nessuna espressione è stata evidenziata nei carcinomi squamocellulari della laringe e dell'ipofaringe⁶.

In un altro studio, Grenman et al., hanno studiato gli effetti in vitro del trattamento antiormonale con tamoxifene in determinate linee di cancro testa e collo, trovando inibizione di sviluppo in linee cellulari con significativa espressione ER e PGR, quando tali cellule si sviluppano in presenza di tamoxifene citrato⁴.

Sulla base di questi risultati, è stato effettuato un trial clinico da Urba et al., che hanno sottoposto 12 pazienti affetti da recidiva (su T) di carcinoma squamoso laringeo, con tamoxifene. I risultati di questo trial sono stati però scoraggianti, poiché i pazienti non hanno avuto alcuna risposta clinica dopo il trattamento⁷.

Un altro trial clinico è stato effettuato da Mattox et al., che hanno utilizzato la flutamide antiandrogena per curare 10 pazienti con cancro laringeo ed un paziente con cancro del pavimento buccale con risultati pressoché nulli⁸.

Anche se il PI del naso e dei seni paranasali è un tumore oggi giorno ben caratterizzato, descritto in letteratura da più di un secolo, sono presenti solo 13 studi, per ciò che concerne l'espressione dei recettori degli ormoni sessuali. Dall'analisi statistica di tali studi, emerge che soltanto in uno, condotto da Siivonen, 14 su 14 campioni di tessuto con PI non mostravano espressione recettoriale⁹.

Scopo del presente lavoro è stato quello di evidenziare l'espressione recettoriale per estrogeni e progesterone, in 17 campioni operatori di PI rinosinusale, valutando pertanto il potenziale ruolo prognostico e terapeutico svolto nel determinismo, nell'espressione e nella cura di tale patologia.

Materiali e Metodi

I campioni sono stati ricavati da 17 pazienti affetti da PI rinosinusale, sottoposti ad intervento chirurgico presso la

Clinica Otorinolaringoiatrica del Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche dell'Università di Catania.

Di questi pazienti, 4 presentavano una recidiva a distanza di alcuni anni dal primo intervento chirurgico.

In particolare, grazie alla collaborazione dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Catania, i campioni sono stati fissati in formalina tamponata al 4% e inclusi in paraffina secondo i metodi tradizionali. Le sezioni sono state colorate con ematossilina-eosina. I PI nasali sono stati identificati secondo i criteri della classificazione WHO (*World Health Organization*). L'iperpressione delle proteine ER e PG sono state valutate tramite metodica immunohistochimica (Dako Anti-Human Estrogen Receptor α , clone 1D5; Novocastra Anti-Human Progesterone Receptor, clone 16). Il campione è stato sparaffinato attraverso un passaggio di 10 minuti in xilolo. Le sezioni sono state reidratate attraverso passaggi nella serie di etanolo decrescente, rispettivamente 96°, 80° e 70° e infine poste in PBS. Quindi sono stati effettuati due passaggi in microonde per 10 minuti alla massima temperatura e per 5 minuti al 20% della potenza. Viene applicata la pepsina a temperatura ambiente per 5 minuti, che smaschera i siti antigenici mediante digestione proteolitica. La perossidasi endogena è stata bloccata con un passaggio in H₂O₂ al 3%. L'anticorpo primario, diluito in PBS al 10%, è stato applicato overnight in camera umida. Quindi è stato applicato un anticorpo secondario biotinilato. La reazione è stata evidenziata con diaminobenzidina.

Le sezioni sono state contro colorate con ematossilina. L'anticorpo ER marca le cellule positive al recettore estrogenico α e l'anticorpo PGR marca le cellule positive al recettore progestinico. I tumori sono stati considerati positivi per ER e PGR solo in presenza di macchiature nucleari inequivocabili.

L'intensità di macchiature e la percentuale delle cellule positive sono stati semi quantificati per ogni anticorpo al microscopio. L'intensità è stata classificata da 0 (assente) a 4 (presente).

La percentuale delle cellule positive è stata valutata e classificata come segue: 0 = nessuna cellula è stata marcata; 1 = 25% delle cellule marcate; 2 = 25-50% di cellule marcate; 3 = 50-70% di cellule marcate; 4 = 75-100% di cellule marcate.

Risultati

Un totale di 17 campioni di PI (13 primari + 4 recidive) è stato analizzato per evidenziare possibile espressione di ER e PGR.

La nostra casistica comprendeva 11 uomini (64%) e 6 donne (35%) con un'età media di 55 anni (range compreso tra 31 e 79).

In particolare otto PI (47%), erano a provenienza dal seno mascellare, cinque (30%) dal seno frontale, ed altri 4 (23%) dai seni etmoidali.

Anche se il PI è circa quattro volte più comune negli uomini che nelle donne, abbiamo ottenuto un numero paragonabile di campioni da entrambi i sessi per eliminare la polarizzazione del genere maschile nell'espressione recettoriale. Dopo aver effettuato questa selezione iniziale, i campioni di tessuto analizzati sono stati pertanto ottenuti a caso. Tutti gli esemplari analizzati risultavano essere negativi

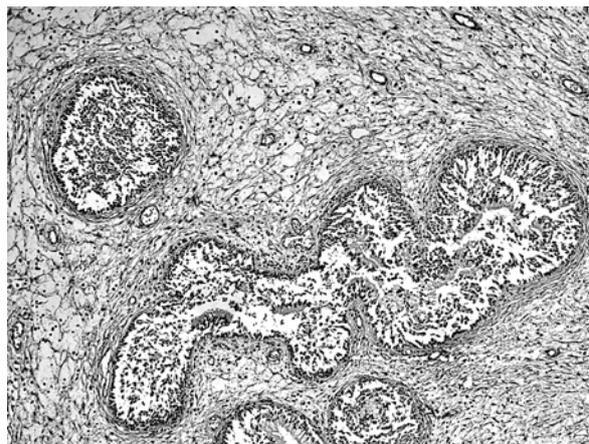


Fig. 1. Recettori per estrogeni negativi.



Fig. 2. Recettori per progesterone negativi.

per l'espressione di PGR, tranne cinque risultavano essere debolmente positivi per l'espressione di ER.

Conclusioni

L'analisi dei risultati, mostra l'assenza di una positività statisticamente significativa e pertanto i dati, sono sovrapponibili ed in linea a quelli relativi allo studio condotto da Siivonen descritto precedentemente.

Il PI rinosinusale, pertanto, è una patologia tumorale benigna indipendente dal progesterone e dell'estrogeno, ed i recettori di questi ormoni sono pertanto inadatti come predittivi di recidiva o per possibili indici prognostici ed obiettivi terapeutici.

Bibliografia

- Syrianen S, Happonen RP, Virolainen E, Siivonen L, Syrjänen K. Detection of human papillomavirus (HPV) structural antigens and DNA types in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 1987;104:334-34.
- Fu YS. Histopathology of inverted papilloma and surgical implications. *Am J Rhinology* 1995;9:75-76.
- Weber RS, Shillitoe EJ, Robbins KT, Luna MA, Batsakis JG, Donovan DT, et al. Prevalence of human papillomavirus in inverted nasal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1988;114:23-6.
- Grenman R, Virolainen E, Shapira A, Carey T. *In vitro effects of*

- Tamoxifen on UM-SCC head and neck cancer cell lines: Correlation with the estrogen and progesterone receptor content.* Int J Cancer 1987;39:77-81.
- ⁵ Schuller DE, Abou-Issa H, Parrish R. *Estrogen and progesterone receptors in head and neck cancer.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1984;110:725-7.
- ⁶ Ferguson BJ, Hudson WR, McCarty KS. *Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113:1311-5.
- ⁷ Urba SG, Carey TE, Kudla-Hatch V, Wolf GT, Forastiere AA. *Tamoxifen therapy in patients with recurrent laryngeal squamous carcinoma.* Laryngoscope 1990;100:76-8.
- ⁸ Mattox DE, Von Hoff DD, McGuire WL. *Androgen receptors and antiandrogen therapy for laryngeal carcinoma.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1984;110:721-4.
- ⁹ Siivonen L. *Sex steroid receptors in papilloma, normal mucosa and polyps of the nose.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1994;56:154-6.

Risultati audiologici a lungo termine della stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici

G.P. Santoro

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Siena

Introduzione

Le tecniche chirurgiche proposte per la chirurgia della staffa sono numerose e si sono avvicinate nel tempo con alterne fortune. La scelta di una tecnica rispetto ad un'altra dipende dalle attitudini del chirurgo che comunque deve essere versatile, in grado di eseguirle tutte dal momento che varianti anatomiche o complicanze intraoperatorie possono richiedere il passaggio da una tecnica all'altra. Negli ultimi anni la maggior parte degli otochirurghi pratica la stapedotomia che garantisce migliori risultati uditivi e minori complicanze.

Attualmente l'otosclerosi stapediale può essere l'oggetto di uno degli interventi più efficaci che il cofochirurgo abbia a sua disposizione con il raggiungimento di risultati ottimali in una elevata percentuale di casi (> 90%)¹. Tuttavia mentre i risultati funzionali nell'immediato postoperatorio e a breve e medio termine sono ben documentati da numerosi studi in letteratura, sono scarsi i dati relativi ai risultati a lungo termine²⁻⁴.

Presso l'Istituto di Discipline Otorinolaringoiatriche dell'Università di Siena si pratica la chirurgia dell'otosclerosi dal 1979; complessivamente abbiamo effettuato 3350 interventi sulla staffa. In 740 casi (dal 1979 al 1984) abbiamo utilizzato la tecnica della stapedectomia; in 780 casi (dal 1984 al 1987) abbiamo utilizzato la tecnica della stapedotomia classica e nei rimanenti 2030 casi abbiamo utilizzato la tecnica della stapedotomia a tempi invertiti⁵. Dal 1992 utilizziamo la "stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici" come procedura di elezione e, solo in rari casi, quando questa tecnica non è attuabile, effettuiamo la stapedotomia classica.

Materiali e Metodi

In questo studio prospettico di follow-up abbiamo valutato i risultati funzionali a lungo termine (10 e 15 anni) su 920 pazienti otosclerotici (546 donne e 374 uomini), per un totale di 1046 orecchie, sottoposti ad intervento di stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici tra il 1988 ed il 1997.

Per questo dal 2003 al 2007, anno per anno, abbiamo contattato e sottoposto ad otomicroscopia e valutazione audiometrica i pazienti sottoposti ad intervento di stapedoplastica 15 anni (dal 1988 al 1992) e 10 anni prima (dal 1993 al 2007). Questo ultimo gruppo di pazienti era già stato valutato dal 1998 al 2002 in un nostro precedente studio con follow-up a cinque anni⁵. Il reperimento dei dati peroperatori e dei successivi follow-up fino ad un anno dell'intervento, è stato possibile attraverso la consultazione delle cartelle cliniche dell'archivio storico del nostro Istituto. Abbiamo quindi confrontato le soglie udi-

tive preoperatorie, postoperatorie, a breve termine (dopo un anno), a medio termine (dopo 5 anni) e a lungo termine (dopo 10 e 15 anni).

Per ognuno di questi controlli è stata considerata la soglia tonale per via aerea (VA) e per via ossea (VO), l'*air-bone gap* (ABG), ed il valore medio della soglia tonale relativa a 4 quattro frequenze (*pure tone average*: PTA 0,5-4 kHz).

Criteri di inclusione ed esclusione

I pazienti sottoposti a stapedioplastica avevano le seguenti caratteristiche: membrana timpanica normale, ipoacusia trasmissiva o mista con ABG uguale o maggiore di 40 dB nella media di quattro frequenze (500, 1000, 2000, 4000 Hz), ABG minore di 40 dB ma con deterioramento della VO maggiore di 40 dB, timpanogramma normale o con compliance lievemente ridotta, assenza del riflesso stapediale, buona discriminazione vocale, età maggiore di 18 anni.

Controindicazioni all'intervento sono state: unico orecchio udente, gusher nell'orecchio controlaterale, idrope endolinfatica, infezione in atto (temporanea), perforazione della membrana timpanica (temporanea).

Nel caso di otosclerosi bilaterale abbiamo operato prima l'orecchio peggiore e, solo se i risultati uditivi si erano stabilizzati, dopo almeno un anno di tempo abbiamo operato l'orecchio controlaterale.

I pazienti inclusi nello studio sono stati uniformati scegliendo solo quelli operati dallo stesso chirurgo, ai quali è stata applicata la stessa protesi, che si sono presentati a tutti i controlli, che non hanno sviluppato altre patologie auricolari capaci di determinare ipoacusia trasmissiva, con età maggiore di 18 anni (al momento dell'intervento).

Pertanto dei 1046 orecchi operati 266 (220 pazienti) sono stati esclusi dallo studio (25,4%). Nel follow-up a 10 anni i pazienti considerati sono stati 443 (498 orecchie), 265 donne e 178 uomini. L'età media al momento della visita è stata di 58,2 anni (range 31-85 anni). Nel follow-up a 15 anni i pazienti considerati sono stati 257 (282 orecchie), 153 donne e 104 uomini. L'età media al momento della visita è stata di 63,9 anni (range 35-88 anni).

Step chirurgici

Gli step chirurgici sono molto ben standardizzati e prevedono: accesso endocanalare secondo Rosen; scollamento del lembo meato-timpanico; atticotomia; misurazione della distanza tra finestra ovale ed apofisi lunga dell'incudine; accorciamento della protesi alla lunghezza desiderata; platinotomia con trapano Skeeter® con microfresa diamantata di 0,6 mm di diametro; inserimento e chiusura della protesi (Sanna fluoroplastic/stainless steel piston) di 0,5 mm di diametro; resezione tendine del m. stapedio;

disarticolazione incudo-stapediale; frattura delle branche e rimozione della sovrastruttura della staffa; verifica del movimento manico del martello-pistone; riposizionamento del lembo; tamponamento del condotto uditivo esterno con Gelfoam® e un Merocel®.

Complicanze

Intraoperatorie ed a breve termine

Perforazione timpanica durante l'accesso alla cassa in 6 pazienti (0,8%); lesione della corda del timpano in 54 pazienti (7%); sindrome vertiginosa in 134 pazienti (17,2%); infezione del lembo timpano-meatale in 24 pazienti (3%); deterioramento della VO in 88 pazienti (11,3%) quasi sempre di lieve entità (< 20 dB) e transitorio, paresi transitorie del nervo facciale in 36 pazienti (4,6%).

A lungo termine

Abbiamo effettuato interventi di revisione chirurgica per mancato recupero o deterioramento della soglia uditiva per via aerea 37 casi (4,7%) trovando: dislocazione della protesi in 19 pazienti (2,4%); necrosi dell'incudine in 8 casi (1%); granuloma reattivo e/o eccessiva reazione cicatriziale della cassa in 5 pazienti (0,6%); progressione del focolaio otosclerotico con fissazione della protesi in 3 casi (0,4%); presenza di una protesi troppo corta in 2 casi (0,3%).

Risultati

Il PTA (*pure tone average*) 0,5-4 kHz per la VA, VO ed ABG è riportato nella Tabella I.

Dai nostri dati emerge che nell'immediato postoperatorio, l'ABG si è chiuso quasi completamente per le frequenze tra 1000 e 4000 Hz con un buon recupero anche per le basse frequenze con un guadagno medio di 31,5 dB rispetto al gap preoperatorio.

Ad un anno dell'intervento i risultati audiologici sono ulteriormente migliorati con un guadagno medio dell'ABG di 33 dB rispetto al controllo preoperatorio.

Nel follow-up a cinque anni dall'intervento il miglioramento del PTA per VA rispetto al preoperatorio è stato di 23 dB, mentre il deterioramento della VO è stato di 6,5 dB con un miglioramento medio dell'ABG di 29,5 dB.

Dopo 10 anni dall'intervento il miglioramento del PTA per VA rispetto al preoperatorio è stato di 15,3 dB, mentre il deterioramento della VO è stato di 12,5 dB con un miglioramento medio dell'ABG di 27,4 dB.

Dopo 15 anni dall'intervento il miglioramento del PTA per VA rispetto al preoperatorio è stato di 5,7 dB, mentre il deterioramento della VO è stato di 21 dB con un miglioramento medio dell'ABG di 24,7 dB.

Comparando i risultati migliori (ad un anno) con quelli a più lungo termine (15 anni) si è rilevato un deterioramento del PTA per via aerea e via ossea rispettivamente di 31,6 dB e 25,3 dB con un peggioramento dell'ABG di 7,3 dB.

Conclusioni

Come si può osservare, dopo un iniziale significativo miglioramento lievemente progredito fino ad un anno dall'intervento, il deterioramento uditivo a lungo termine è stato di 0,5 dB/anno per l'ABG e di 1,8 dB/anno per la VO.

Pertanto, nel corso degli anni, dopo un intervento di stapedioplastica si instaura progressivo deterioramento uditivo che nel lungo termine arriva quasi a bilanciare il guadagno ottenuto con la chirurgia. Questa progressiva perdita uditiva è in piccolissima parte da riferirsi ad un problema di trasmissione del suono. Infatti anche dopo 15 anni l'ABG rimane tutto sommato contenuto (14,9 dB) ad indicare un corretto funzionamento della protesi stapediale.

La parte più cospicua del decadimento uditivo è invece dovuta alla compromissione della funzione cocleare. L'eziologia di questa componente neurosensoriale è stata analizzata in diversi Studi⁶⁻⁹. Secondo la maggior parte degli Autori essa sarebbe legata in parte alla presbiacusia e in parte sarebbe dovuta alla coclearizzazione dell'otosclerosi (per la liberazione di enzimi litici dal focolaio otosclerotico ai liquidi labirintici o per invasione diretta nel labirinto dei focolai). I suddetti lavori riportano una media di deterioramento uditivo di 0,6-1,2 dB/anno.

I nostri risultati sono peggiori rispetto a queste medie con una perdita uditiva che si attesta attorno i 2,3 dB/anno di cui 1,8 dB/anno di componente neurosensoriale. Confrontando questi valori con i dati riportati in letteratura sulla presbiacusia, che sarebbe variabile tra 0,4 e 1,1 dB/anno¹⁰, abbiamo ipotizzato che in questi pazienti otosclerotici ci debbano essere altri fattori capaci di determinare un danno alle cellule ciliate dell'orecchio interno che si sommano a quello del fisiologico invecchiamento. Probabilmente le cause devono ricercarsi nella stessa patologia ed ammettere come Altri, i possibili effetti cocleolesivi dell'otosclerosi. Tuttavia un'alternativa eziopatogenetica potrebbe essere ricercata nella chirurgia che pur risolvendo nell'immediato la componente trasmissiva dell'ipoacusia, potrebbe determinare nel lungo periodo un danno all'orecchio interno. Infatti, nei pazienti operati, al posto della più ampia superficie platinare, a vibrare è il pistone che determina una diversa meccanica dei fluidi labirintici i cui effetti sull'organo del Corti non sono conosciuti. Infine, l'assenza del muscolo stapediale, che normalmente protegge l'orecchio interno da suoni di notevole intensità, potrebbe contribuire al lento deterioramento uditivo dovuto all'inquinamento acustico in cui tutti noi viviamo giornalmente.

Tuttavia, per arrivare a conclusioni più accurate, questo studio dovrebbe essere approfondito tenendo conto di eventuali pazienti a rischio di lesioni uditive per attività lavorativa, abitudini ludiche, patologie, terapie farmacologiche, tutti fattori che possono influire sull'entità del deterioramento uditivo.

Tab. I. PTA: medie delle soglie VA, VO e dell'ABG alle frequenze di 0,5-4 kHz nei vari controlli.

	PRE operatorio	POST operatorio	1 anno	5 anni	10 anni	15 anni
VA	61,0	27,3	23,7	38,0	45,7	55,3
VO	20,4	18,2	16,1	26,9	32,5	41,4
ABG	40,6	9,1	7,6	11,1	13,2	14,9

Dopo aver sperimentato varie tecniche, dal 1986 nella nostra Clinica la chirurgia della staffa viene effettuata utilizzando quasi esclusivamente la tecnica della stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici. Secondo la nostra esperienza, risulta essere la tecnica di elezione. I vantaggi sono dovuti al fatto che le manovre di misurazione, fresatura ed inserimento della protesi vengono eseguite quando ancora il tendine dello stapedio, la sovrastruttura della staffa e la giunzione incudo-stapediale sono in sede. Ciò permette, rispetto alla stapedotomia classica, di lavorare su un "sistema rigido" che garantisce: minore incidenza della frattura della platina, maggiore facilità di misurazione incudo-stapediale, più agevole applicazione della protesi che si aggancia meglio al processo lungo dell'incudine quando questo rimane stabilizzato dall'integrità dell'articolazione incudo-stapediale e del tendine del muscolo stapedio. Questo comporta una riduzione dei traumi labirintici come è dimostrato dalla minore incidenza della vertigine post-operatoria e del danno cocleare. Inoltre, per una buona riuscita dell'intervento, enorme importanza è data alla scelta della protesi. Una protesi di giusto peso ed ancorata in modo ottimale all'apofisi lunga dell'incudine non dovrebbe produrre a lungo termine complicanze (erosione e necrosi dell'incudine) e, rispettando la legge dell'impedenzometria, permette di ottenere condizioni biomeccaniche ottimali a carico del sistema timpano-ossiculare ed a carico dei liquidi labirintici.

Bibliografia

- ¹ Siddiq MA. *Otosclerosis: a review of aetiology, management and outcomes*. Br J Hosp Med 2006;67:472-6.
- ² Gierek T, Klimczak-Gołab L. *Long term results stape surgery*. Otolaryngol Pol 2006;60:653-61.
- ³ Vincent R, Sperling NM, Oates J, Jindal M. *Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: a prospective study with the otology-neurotology database*. Otol Neurotol 2006;27:S25-47.
- ⁴ Karhuketo TS, Lundmark J, Vanhatalo J, Rautiainen M, Sipilä M. *Stapes surgery: a 32-year follow-up*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007;69:322-6.
- ⁵ Livi W, Santoro GP, Franci E. *Stapedotomia con inversione dei tempi chirurgici*. In: Bruschini P, Casolino D, editors. *La stapedioplastica*. Quaderni monografici di aggiornamento dell'associazione otorinolaringologi ospedalieri italiani 2005;15:217-27.
- ⁶ Birch L, Elbrønd O, Pedersen U. *Hearing improvement after stapedectomy: up to 19 years' follow-up period*. J Laryngol Otol 1986;100:1-7.
- ⁷ Del Bo M, Zaghis A, Ambrosetti U. *Some observations concerning 200 stapedectomies: fifteen years postoperatively*. Laryngoscope 1987;97:1211-3.
- ⁸ Langman AW, Jackler RK, Sooy FA. *Stapedectomy: long-term hearing results*. Laryngoscope 1991;101:810-4.
- ⁹ Bauchet St Martin M, Rubinstein EN, Hirsch BE. *High-frequency sensorineural hearing loss after stapedectomy*. Otol Neurotol 2008;29:447-52.
- ¹⁰ Huang T. *Age-related hearing loss*. Minn Med 2007;90:48-50.

Gli effetti dell'acupressione P6 sulla sintomatologia vertiginosa acuta e sul riflesso vestibolo-oculomotore

S.A. Sciarrone, F. Ottaviani, M. Alessandrini
Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Roma "Tor Vergata"

Introduzione

La vertigine è il sintomo più importante in molti soggetti che presentano una patologia vestibolare acuta o che viene provocata durante lo studio della funzione dell'apparato vestibolare, spesso ad essa si associa la comparsa di sintomi neurovegetativi, quali nausea e vomito, che incrementano notevolmente la sofferenza e il disagio del paziente talvolta da condurci alla sospensione dell'esame otoneurologico.

Ad oggi non esiste un trattamento di tale sintomatologia se non una terapia farmacologica essenzialmente sintomatica che può però inficiare sulla diagnosi definitiva oltre a poter provocare effetti collaterali.

La medicina tradizionale cinese considera il corpo umano come un insieme che coinvolge numerosi "sistemi funzionali", i quali sarebbero in molti casi associabili ad organi fisici, e la patologia come una perdita di omeostasi tra i vari sistemi funzionali.

Esistono pertanto 12 canali principali, detti meridiani, che si estendono verticalmente, bilateralmente e simmetricamente, ognuno dei quali connette ciascuno degli organi interni (Zang Fu), sede della produzione di energia, con qualunque parte del corpo.

Lungo i suddetti meridiani sono disposti i punti di agopuntura (Xue) definibili come sito di affioramento dell'energia trasportata e a livello dei quali la stessa può essere "manipolata".

Il trattamento degli stati morbosi viene pertanto tentato modificando l'attività di uno o più sistemi funzionali, mediante l'applicazione di aghi, pressione o calore in suddette parti sensibili e di ridotte dimensioni dette appunto Xue¹. Delle migliaia di punti di agopuntura, solo poche decine sono realmente utilizzati e risultano concordanti tra i gruppi di studio della stessa branca medica. Tra questi, uno dei più importanti è il punto P6 Nei-Guan. Questo punto è considerato elettivo per nausea ed emesi, inoltre regolatore delle distonie digestive, a fronte di una stimolazione vagale che condurrebbe ad un allungamento delle *slow waves* della peristalsi gastrica durante la stimolazione dello stesso^{2,3}.

L'acupressione P6 è una sorta di agopuntura prolungata che viene utilizzata con successo nel trattamento di patologie quali la chinetosi,^{4,5} la nausea post operatoria^{6,7} ed indotta da chemioterapia^{8,9} e da gravidanza¹⁰. Allo stato attuale tale metodica non presenta alcun effetto collaterale né tanto meno alcuna controindicazione.

Basandoci su queste osservazioni si è voluto valutare, mediante uno studio clinico prospettico randomizzato

a doppio cieco, l'efficacia dell'acupressione mediante il P6 Nausea Control SEA-BAND® sul controllo della sintomatologia vertiginosa acuta spontanea o provocata ed analizzare i suoi effetti sul riflesso vestibolo-oculomotore (VOR).

Materiali e Metodi

Nel periodo compreso tra Gennaio e Novembre 2008 presso il nostro centro sono stati selezionati per essere sottoposti al nostro protocollo 208 pazienti d'età compresa tra i 25 e gli 85 anni (118 M e 90 F) afferenti alla nostra clinica ORL poiché affetti da patologia vestibolare acuta o per sottoporsi allo studio della funzionalità vestibolare per scopi diagnostici, di follow-up e medico legali.

16 pazienti presentavano neuronite vestibolare, 84 canalolitiasi e 108 sottoposti a stimolazione labirintica mediante prova calorica e/o rotatoria con arresto brusco.

I pazienti sono stati suddivisi random, in due gruppi numericamente uguali (gruppo A o gruppo attivo e gruppo B o placebo), (16 pz. con neuronite; 84 con canalolitiasi, e 108 sottoposti a stimolazione labirintica): entrambi i gruppi venivano valutati con un accurata anamnesi e successivamente con lo studio dei parametri quantitativi e qualitativi del nistagmo mediante video-oculoscopia ed elettronistagmografia.

Tale valutazione veniva effettuata nuovamente dai medesimi operatori e con le medesime tecniche in entrambi i gruppi dopo circa 30 minuti, durante i quali applicavano il dispositivo P6 Nausea Control SEA-BAND nel punto di acupressione (gruppo A) e in un punto diverso da quello previsto dall'acupressione (gruppo B).

A ciascun paziente veniva richiesto di dare una valutazione soggettiva della durata e dell'intensità della sintomatologia, mediante lo score visuo-analogico (VAS) con un punteggio da 0 a 10 prima e dopo l'apposizione del dispositivo.

Per studiare gli effetti dell'acupressione sul VOR nei pazienti del gruppo A venivano valutati i parametri quantitativi (frequenza, velocità angolare) e qualitativi (ritmo, grado e direzione) del nistagmo nel periodo di culmination, prima e dopo acupressione.

Il dispositivo P6 Nausea Control SEA-BAND®, già disponibile in commercio e largamente utilizzato nella chinetosi, è composto da due piccoli braccialetti in tessuto elasticizzato, che presentano nella parte interna una sferetta rigida, assolutamente inerte (botone premente o "pressore") in grado di esercitare una pressione calibrata e continuativa

sul punto P6 di ciascun avambraccio, in modo da riprodurre gli effetti benefici dell'acupressione.

Il punto P6 si trova al centro della superficie interna dell'avambraccio tra i tendini dei muscoli flessore radiale del carpo e palmare lungo a tre dita della piega flessoria del polso (la misurazione deve essere effettuata dal soggetto in esame).

Nei pazienti del gruppo B (placebo) il dispositivo veniva applicato nella superficie estensoria dell'avambraccio.

L'analisi statistica si è basata sul t-test per dati appaiati (SPSS-Microsoft Windows), è stato considerato statisticamente significativo ogni valore del p al di sotto di 0,01 ($p < 0,01$).

Risultati

Nei pazienti del gruppo A, l'85% ha presentato un miglioramento soggettivo (da moderato a lieve) della sintomatologia, con maggiore interesse per i sintomi neurovegetativi rispetto a quelli vertiginosi, mentre nel gruppo placebo solo l'11% ha riferito un miglioramento complessivo della sintomatologia.

In base alla scala di valutazione della sintomatologia soggettiva (VAS), i pazienti (gruppo A) in studio, passavano da un valore medio del sintomo vertigine pre-trattamento di $8,5 \pm 0,5$ ad un valore post-trattamento di $8,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) per la canalolitiassi, di $9,2 \pm 0,3$ pre-trattamento a $9,1 \pm 0,1$ post-trattamento per la neuronite ($p < 0,05$) e di $6,8 \pm 0,2$ pre-trattamento a $6,1 \pm 0,7$ post-trattamento per i pazienti sottoposti a stimolazione labirintica ($p < 0,05$).

La valutazione dei sintomi neurovegetativi nei medesimi pazienti del gruppo A dava "punteggio VAS" pre-trattamento rispettivamente di: $7,8 \pm 0,2$ ad un valore post-trattamento di $5,8 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) nella canalolitiassi, di $4,8 \pm 0,7$ pre-trattamento a $2,5 \pm 0,6$ post-trattamento ($p < 0,01$) nella stimolazione labirintica e di $7,9 \pm 0,2$ pre-trattamento a $7,0 \pm 0,8$ post-trattamento ($p < 0,05$) nella neuronite.

La registrazione dei parametri qualitativi e quantitativi del VOR nei tre gruppi di pazienti ha dato differenze di entrambi i parametri solo per il 4% contro il 96% in cui non si apprezzava alcuna variazione.

Nei pazienti del gruppo B il sintomo vertigine, vista la scarsa significatività pre e post-trattamento registrata nel gruppo A, non veniva valutato.

Mentre la valutazione dei sintomi neurovegetativi nel gruppo B con canalolitiassi esprimeva un "punteggio VAS"

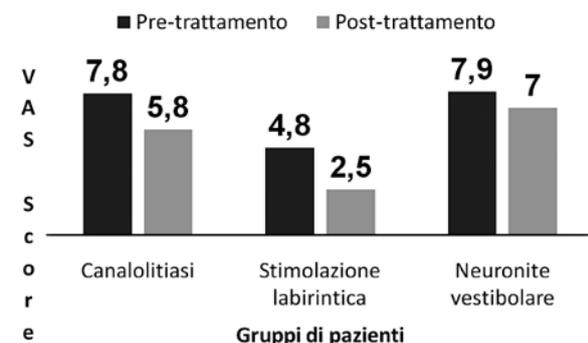


Fig. 1. Miglioramento della sintomatologia neurovegetativa.

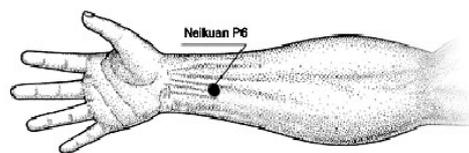


Fig. 2. Punto P6.

pre-trattamento pari a $7,5 \pm 0,4$, post-trattamento $7,1 \pm 0,8$; pari a $4,5 \pm 0,5$ pre-trattamento e $4,1 \pm 0,4$ post-trattamento per i pazienti sottoposti a stimolazione labirintica.

Vista la scarsa significatività dei risultati pre- e post-trattamento per i sintomi neurovegetativi ottenuti nel gruppo A affetti da neuronite, non necessitava alcun confronto con i pazienti del gruppo B affetti da neuronite, pertanto questi ultimi non venivano valutati.

Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato una riduzione significativa, soprattutto dei sintomi neurovegetativi rispetto a quelli vertiginosi, con l'impiego dell'acupressione P6, nei pazienti affetti da canalolitiassi del gruppo A. I parametri qualitativi e quantitativi del VOR non risultavano variati, se non in due soli casi per i quali è stata ipotizzata una differente eziopatogenesi della patologia primitiva.

La stimolazione labirintica solitamente provocava disagio minore rispetto alla canalolitiassi e alla neuronite, ma comunque presente. Il nostro studio ha dimostrato, anche in questo caso, una maggiore efficacia (gruppo A) dell'acupressione nel controllare i sintomi neurovegetativi rispetto alla sintomatologia vertiginosa. Anche in questo caso non si apprezzavano all'elettro-nistagmografia variazioni dei parametri del VOR, se non per due pazienti, probabilmente per le stesse motivazioni suddette.

Nella neuronite vestibolare l'acupressione risultava meno efficace, rispetto agli altri gruppi, nel controllare vertigine e nausea: questo verosimilmente dovuto all'insorgenza della sintomatologia varie ore prima dell'applicazione del dispositivo P6.

L'efficacia dell'acupressione del punto P6 nella diminuzione della nausea e del vomito è stata dimostrata con studi eseguiti in altri campi come nel periodo post-operatorio, in pazienti sottoposti a chemioterapia, nelle donne in gravidanza soprattutto nel primo trimestre in cui nausea e vomito sono più intensi, e nei disturbi chinetosi.

Dall'analisi dei nostri dati emerge come l'impiego del P6 Nausea Control SEA-BAND® sia efficace nel ridurre la sintomatologia, specie quella associata neurovegetativa, in pazienti con vertigini spontanee e provocate.

Altro dato importante è che non abbiamo riscontrato effetti significativi dell'acupressione P6 sui parametri qualitativi e quantitativi del VOR, permettendo un'applicazione di tale dispositivo sia in fase di diagnosi che di follow-up.

Quanto riscontrato nel nostro studio, anche grazie all'assenza di effetti collaterali ed al basso costo del dispositivo P6 Nausea Control SEA-BAND®, potrebbe spingerci all'impiego routinario e su vasta scala del dispositivo stesso nel controllo del corteo sintomatologico sia nei

pazienti con sintomatologia spontanea che in coloro che dovranno essere sottoposti ad uno studio della funzione vestibolare.

Bibliografia

- ¹ Cao L. *Acupoints and Meridians: a complement work of present acupuncture and moxibustion*. Huaxia Publishing House 2000. pp. 183.
- ² Tokumaru O, Chen JD. *Effects of acupressure on gastric myoelectrical activity in healthy humans*. Scand J Gastroenterol 2005;40:319-25.
- ³ Huang ST, Chen GY, Lo HM, Lin JG, Lee YS, Kuo CD. *Increase in the vagal modulation by acupuncture at neiguan point in the healthy subjects*. Am J Chin Med 2005;33:157-64.
- ⁴ Miller KE, Muth ER. *Efficacy of acupressure and acustimulation bands for the prevention of motion sickness*. Aviat Space Environ Med 2004;75:227-34.
- ⁵ Bertolucci LE, DiDario B. *Efficacy of a portable acustimulation device in controlling seasickness*. Aviat Space Environ Med 1995;66:1155-8.
- ⁶ Nunley C, Wakim J, Guinn C. *The effects of stimulation of acupressure point p6 on postoperative nausea and vomiting: a review of literature*. J Perianesth Nurs 2008;23:247-61.
- ⁷ Klein AA, Djaiani G, Karski J, Carroll J, Karkouti K, McCluskey S, et al. *Acupressure wristbands for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults undergoing cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:68-71.
- ⁸ Molassiotis A, Helin AM, Dabbour R, Hummerston S. *The effects of P6 acupressure in the prophylaxis of chemotherapy-related nausea and vomiting in breast cancer patients*. Complement Ther Med 2007;15:3-12.
- ⁹ Melchart D, Ihbe-Heffinger A, Leps B, von Schilling C, Linde K. *Acupuncture and acupressure for the prevention of chemotherapy-induced nausea--a randomised cross-over pilot study*. Support Care Cancer 2006;14:878-82.
- ¹⁰ Heazell A, Thorneycroft J, Walton V, Etherington I. *Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial*. Am J Obstet Gynecol 2006;194:815-20.

Applicazione intraoperatoria di mitomicina C nella chirurgia endoscopica sinusale: nostra esperienza

F. Silvagni, M. Fusetti

Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di L'Aquila

Introduzione

È noto come la pervietà ed il calibro dell'antrostromia media e la presenza delle sinechie nel meato medio siano fattori che bisogna prendere in considerazione nella valutazione del successo della chirurgia endoscopica del complesso osteomeatale (COM)¹. L'insorgenza delle sinechie e delle stenosi in seguito alla chirurgia endoscopica sinusale (ESS) è la conseguenza della formazione del tessuto di granulazione prima e cicatriziale poi, durante il processo riparativo della mucosa nasale. La mitomicina C (MMC) è un antibiotico isolato da colture di *Streptomyces caespitosus* che agisce come un agente alchilante in grado di inibire la sintesi del DNA². Inoltre ha dimostrato di inibire la proliferazione e l'attività dei fibroblasti, con conseguente riduzione del tessuto di cicatrizzazione³. L'applicazione topica della MMC nel campo chirurgico è stata usata per la prima volta nella chirurgia oftalmologica (chirurgia del glaucoma, pterigio, strabismo, ostruzione del dotto naso lacrimale)². Recentemente la MMC è stata utilizzata in otorinolaringoiatria per prevenire la rapida chiusura delle miringotomie, le stenosi dopo chirurgia laringea e tracheale, nella chirurgia dell'atresia coanale ed infine nella ESS, per prevenire la formazione di sinechie nel meato medio e di stenosi delle antrostomie^{4,5}. Sebbene vi siano diversi studi sull'uso della MMC nella ESS l'interpretazione dei risultati è tuttora controversa^{4,5}. Comunque la maggioranza di questi studi si riferisce ad una singola applicazione di MMC^{4,5}. Mentre interessanti sono i risultati preliminari di uno studio riguardante l'applicazione ripetuta della MMC nella chirurgia dell'ostio frontale⁶. Con il nostro studio randomizzato controllato in doppio cieco ci siamo proposti di valutare gli effetti clinici dell'applicazione topica intraoperatoria della MMC sulla mucosa naso-sinusale durante gli interventi di ESS sul COM. La nostra attenzione è stata rivolta principalmente nel valutare se la sua applicazione intraoperatoria potesse influenzare in maniera significativa l'incidenza postoperatoria delle sinechie nel meato medio e delle stenosi delle antrostomie medie.

Materiali e Metodi

Pazienti

Nel nostro studio sono stati arruolati un totale di 15 pazienti (8 femmine-7 maschi), con un range di età compreso tra i 18 e gli 80 anni (età media di 43,1 anni), giunti alla nostra osservazione dal 01/01/2008 al 30/03/2008 per rinosinusite cronica senza polipi (CRS) resistente alla terapia medica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirur-

gia endoscopica sinusale del COM. Abbiamo selezionato pazienti con un grado simile della malattia sia interindividuale che intraindividuale tra i due lati (valutando l'opacamento dei seni paranasali e l'assenza di varianti anatomiche rilevanti all'esame TC). I pazienti che presentavano un coinvolgimento diverso da quello mascellare, etmoidale e del COM e che presentavano una differenza maggiore di due punti tra i due lati al punteggio di Lund-Mackay sono stati esclusi dallo studio⁷. Inoltre sono stati esclusi tutti quei pazienti sottoposti ad un precedente intervento di ESS, pazienti con importante deviazione del setto nasale, pazienti affetti da rinite allergica e da poliposi nasale, pazienti fumatori e tutti i pazienti affetti da patologie della coagulazione e da problematiche incidenti sul processo di riparazione tissutale e di cicatrizzazione. Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia generale dallo stesso chirurgo durante un periodo di 3 mesi.

Tecnica chirurgica

Ognuno dei pazienti selezionati è stato sottoposto a chirurgia endoscopica del COM. Tre sono gli steps chirurgici principali eseguiti: l'uncinectomia totale, l'antrostromia media, e l'etmoidectomia anteriore. In tutti i casi è stato preservato il turbinato medio ed è stata posta particolare attenzione a non lesionarne la mucosa sana. Al termine della procedura, un piccolo tampone di derivazione neurochirurgica (Codman® Soft Patties) imbevuto con 2 ml di una soluzione di MMC e acqua sterile alla concentrazione di 0,5 mg/ml è stato applicato in maniera random o nel meato medio di destra o in quello di sinistra. Un tampone identico imbevuto con 2 ml di soluzione salina è stato posto alla stessa maniera nel meato controlaterale (lato di controllo). Trascorsi 5 minuti il tampone è stato rimosso. Alla fine della procedura in entrambe le cavità nasali è stato posto nella porzione superiore del meato medio del Cutanplast® (99,3% di gelatina di suino + 0,7% di sodio lauril solfato) appositamente modellato per evitare la dislocazione laterale del turbinato medio e per effettuare un'emostasi con tampone riassorbibile. Nessun altro tamponamento nasale è stato effettuato né durante l'atto operatorio né nel postoperatorio. Tutti gli interventi sono stati effettuati in regime di *one day surgery*. A tutti i pazienti è stata data una terapia antibiotica per os per una settimana, lavaggi nasali e corticosteroidi nasali per le prime 4 settimane successive all'intervento.

Follow-up

Nel periodo postoperatorio sono stati effettuati 4 controlli endoscopici con cadenza settimanale per rimuovere even-

tuali coaguli e croste. Alla prima settimana è stata valutata l'insorgenza di sanguinamento e l'eventuale presenza di altri sintomi (ad es. bruciore della cavità nasale). Il follow-up principale è stato invece eseguito a circa 6 mesi dall'intervento (con una media di 6,3 mesi). Nel follow-up a 6 mesi si è provveduto a rilevare l'eventuale presenza della stenosi delle antrostomie medie. Si è provveduto inoltre a rilevare l'eventuale presenza e grado delle sinechie nel meato medio. Durante gli esami endoscopici (effettuati con ottica rigida con angolo visuale di 30° e diametro di 2,7 mm) né il paziente né l'esaminatore erano a conoscenza del lato dove era stata applicata la MMC.

Misure

Il calibro delle antrostomie è stato misurato intraoperatoriamente mediante un aspiratore curvo del diametro di 5mm. Al follow-up a 6 mesi è stata usata invece una curette per orecchio con diametro dell'asola di 4 mm. Il diametro di 4 mm è stato scelto perché diversi studi riportano come stenotica un'antrostomia inferiore a 3 mm¹⁸. Si è voluto quindi assumere un margine di sicurezza di 1 mm. Durante l'atto chirurgico abbiamo considerato come buona un'antrostomia superiore di almeno 2 mm rispetto al calibro dell'aspiratore (> 7 mm < 10 mm). Al follow-up a 6 mesi invece abbiamo considerato come buona un'antrostomia ≥ ai 4 mm della curette e come stenotica un'antrostomia < ai 4 mm effettuando una valutazione dicotomica 0 o 1 (0 stenosi assente; 1 stenosi presente). Sempre al follow-up a 6 mesi si è provveduto inoltre a rilevare l'eventuale presenza e grado delle sinechie nel meato medio prendendo come riferimento una scala graduata da 0 a 2 [0 assente; 1 di grado lieve (≤ al 50% del meato medio); 2 di grado moderato-severo (> al 50% del meato medio)]. La misura delle antrostomie è stata effettuata avendo cura di mantenere al centro del campo visivo endoscopico (per almeno il 50% del campo stesso) l'aspiratore che impegnava il neoantro (durante l'intervento) o la curette posta subito dinanzi al neoantro stesso (al follow-up a 6 mesi)⁸. Utilizzando queste accortezze abbiamo cercato di mantenere un grado sufficiente di accuratezza e di riproducibilità della misura⁸. La registrazione delle eventuali epistassi e del bruciore alla prima settimana è stata effettuata mediante una valutazione dicotomica 0 o 1 (0 assente; 1 presente). Lo stesso è stato fatto per la registrazione delle eventuali recidive di sinusite al follow-up a 6 mesi.

Statistica

I dati sono stati registrati mediante il programma Excel di Microsoft®. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione 9.6.4.0 del Software MedCalc® (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). La statistica descrittiva è riportata nel testo come valore medio ± deviazione standard. La correlazione dei dati ottenuti nei due gruppi (MMC e controlli) è stata effettuata con il test del χ^2 , e mediante il test di correlazione non parametrica di Spearman. L'ipotesi nulla è stata rigettata negli eventi osservati per valori di $p < 0,05$.

Risultati

La mitomicina C è stata applicata in maniera random in 9 cavità nasali sinistre e in 6 cavità nasali destre. Al follow-

up a 6 mesi (tempo medio di 6,3 mesi ± 0,5) in 3 dei 15 pazienti operati sono state riscontrate *sinechie*. Non si è rilevata nessuna correlazione dell'insorgenza di sinechie con il sesso, l'età o il lato di insorgenza. Tutti e 3 i pazienti presentavano sinechie monolaterali. Delle 3 cavità nasali con sinechie una (6,7%) era stata trattata con MMC, le altre due (13,3%) facevano invece parte del gruppo di controllo. La comparazione tra i due gruppi per questi dati ha mostrato l'assenza di una differenza statisticamente significativa ($p = 0,54$). Tutte le sinechie sono risultate di grado lieve (≤ del 50% del meato medio). La presenza di *stenosi delle antrostomie medie* non è risultata correlata con il sesso, l'età dei pazienti ed il lato di insorgenza. Le stenosi si sono osservate in tre delle cavità nasali di controllo (20%) ed in nessuna delle cavità nasali trattate con MMC. Questa differenza tra i due gruppi non è comunque risultata statisticamente significativa ($p = 0,068$). La sintomatologia sinusitica è recidivata in due dei lati di controllo e in uno dei lati trattati con MMC, questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,54$). Non abbiamo riscontrato nessuna correlazione statisticamente significativa tra la presenza di sinechie e la recidiva di sinusite ($p = 0,56$). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata inoltre tra l'incidenza di stenosi delle antrostomie e le recidive di sinusite ($p = 0,17$). In uno dei tre pazienti con sinusite recidivata nel postoperatorio è stato necessario effettuare una chirurgia di revisione per una stenosi severa dell'antrostomia, gli altri due pazienti sono stati trattati con successo mediante terapia medica e monitorati con controlli periodici. In nessuno dei pazienti si è avuto un sanguinamento postoperatorio degno di nota. Nessun effetto collaterale sistemico è stato osservato o riportato dai pazienti. Un bruciore della cavità nasale e una lieve irritazione congiuntivale omolaterale accompagnata da lacrimazione nel lato trattato con MMC sono stati osservati nelle prime 24 ore dall'intervento in 10 dei 15 pazienti del gruppo di studio (66,7%). La correlazione tra l'uso di MMC e il lato di insorgenza della sintomatologia è risultata statisticamente significativa ($p = 0,0001$).

Conclusioni

Come è stato suggerito da Mucy et al. il reperto anatomico più frequente nella ESS di revisione è la stenosi delle antrostomie (39% dei casi)⁹. Altri Autori hanno suggerito che il grado di pervietà delle antrostomie è correlato direttamente con la sintomatologia dei pazienti. Diversi Autori ritengono che l'utilizzo della MMC nella ESS possa ridurre la formazione di tessuto cicatriziale e quindi della stenosi e delle sinechie. Comunque anche se l'evidenza delle scienze di base e l'esperienza già maturata nella chirurgia oftalmologica hanno dato un supporto teorico per l'uso della MMC nella chirurgia otorinolaringoiatrica, in diversi studi clinici non si sono avuti risultati statisticamente significativi. È probabile che una delle ragioni per cui ciò non sia avvenuto, oltre ad una scarsa numerosità dei gruppi di studio, sia proprio la singola applicazione intraoperatoria di MMC. Uno studio pilota sull'utilizzo della MMC, nella chirurgia del seno frontale ha presentato risultati preliminari promettenti ma con la ripetizione di due o tre applicazioni nel follow-up⁶. Questo dato è giustificato dal fatto che mediante la prima applicazione

intraoperatoria, vista la variabilità del sanguinamento e la breve emivita del farmaco, il farmaco possa agire in modo non sufficiente sulla proliferazione dei pochi fibroblasti presenti sul sito chirurgico in quel momento. A nostro avviso è soprattutto con le applicazioni successive, effettuate nei controlli postoperatori, che si va ad agire maggiormente sui fibroblasti che nel frattempo (3°-5° giorno) sono intervenuti numerosi nel processo di riparazione tissutale. L'azione della MMC si esplica principalmente mediante l'inibizione della duplicazione del DNA, l'inibizione dell'espressione dei geni inducibili codificanti per proteine della matrice extracellulare e mediante un meccanismo di citotossicità derivato dalla produzione di radicali liberi. Il nostro studio anche se effettuato su un gruppo limitato di soggetti (n = 15), pur non essendo dirimente sui dubbi riguardo l'utilizzo della MMC nella ESS, ha rilevato una mancata efficacia della MMC quando utilizzata come singola applicazione intraoperatoria. Questo si spiega probabilmente più che per una scarsa azione del farmaco sul processo di riparazione della mucosa del meato medio, come abbiamo già detto per una scorretta strategia di applicazione (singola applicazione intraoperatoria). Il processo di riparazione della mucosa nasale dopo ESS è un processo lungo e complesso mediato da diversi tipi cellulari, e da svariati mediatori chimici e le prime 11-14 settimane sono le più importanti¹⁰. In virtù di quanto sopra esposto, le applicazioni di MMC dovrebbero pertanto essere effettuate più che intraoperatoriamente nel follow-up durante le prime settimane postoperatorie. Quando le superfici mucose danneggiate rimangono in contatto tra loro al termine dell'atto chirurgico, il tessuto di granulazione che si crea tra queste superfici può portare alla formazione di una sinechia. Si ritiene che le sinechie quando hanno dimensioni sufficientemente grandi e sono collocate nel meato medio possono ostruire l'ostio dei seni adiacenti e portare a recidive di sinusite. Nel nostro studio le cavità nasali trattate con MMC, hanno sviluppato meno sinechie e meno stenosi rispetto a quelle riscontrate nei lati di controllo al follow-up a 6 mesi. Questa differenza tra i due gruppi però non è risultata statisticamente significativa¹⁰. Altri studi come quello di Konstantinidis et al. hanno mostrato invece come l'applicazione intraoperatoria e soprattutto nel postoperatorio della MMC possa diminuire l'incidenza di stenosi delle antronomie nei primi 6 mesi dopo la chirurgia in maniera statisticamente significativa. In considerazione di tali risultati e della possibile incidenza della pervietà delle antronomie sulle recidive di sinusite, l'uso intraoperatorio e nel periodo postope-

torio di MMC potrebbe pertanto essere una metodica utile nel limitare il ricorso alla chirurgia di revisione^{5 10}. Sono stati effettuati studi clinici che mostrano soltanto un effetto a breve termine della MMC sul calibro delle antronomie^{4 10}. Lo scarso numero dei pazienti arruolati, l'eterogeneità dei dosaggi e delle modalità di applicazione nei diversi studi effettuati fino ad oggi rappresenta un limite importante per effettuare una corretta metanalisi. In conclusione i dati presenti in letteratura, valutati alla luce della fisiopatologia del processo riparativo delle mucose nasali, ed alla luce del meccanismo d'azione della MMC sui fibroblasti, suggeriscono che per stimare in maniera valida e definitiva la possibile applicazione della MMC nella ESS, bisognerebbe programmare uno studio randomizzato e multicentrico che preveda delle applicazioni multiple di MMC (alla concentrazione efficace e di sicurezza di 0,5 mg/ml) da effettuare nel contesto dei controlli endoscopici nei primi tre mesi dopo l'intervento chirurgico.

Bibliografia

- 1 Ramadan HH. *Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery*. Laryngoscope 1999;109:27-9.
- 2 Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. *Mitomycin: clinical applications in ophthalmic practice*. Drugs 2006;66:321-40.
- 3 Hu D, Sires BS, Tong DC, Royack GA, Oda D. *Effect of brief exposure to Mitomycin C on cultured human nasal mucosa fibroblasts*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2000;16:119-25.
- 4 Anand V, Tabae A, Kacker A, Newman I, Huang C. *The role of Mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery*. Am J Rhinol 2004;18:311-4.
- 5 Chung JH, Cosenza MI, Rahbar R, Metson RB. *Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study*. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126:468-74.
- 6 Amonoo-Kuofi K, Lund V, Andrews P, Howard D. *The role of mitomycin C in surgery of the frontonasal recess: a prospective open pilot study*. Am J Rhinol 2006;20:591-4.
- 7 Lund VJ, Mackay IS. *Staging in rhinosinusitis*. Rhinology 1993;31:183-4.
- 8 Nouraei R, Hajioff D, Almeyda J, Saleh H. *Measurement of absolute dimensions in endoscopic Sinus surgery*. Laryngoscope 2005, 115:889-93.
- 9 Mucy PY, Kountakis SE. *Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery*. Aro J Otolaryngol 2004;25:418-22.
- 10 Xu G, Jiang H, Li Huabin, Shi J, Chen H. *Stages of nasal Mucosal Transitional Course after Functional endoscopic sinus surgery and their clinical indications*. ORL 2008;70:118-23.

Correlazioni clinico strumentali degli indici di ostruzione alla manovra di Müller in pazienti con sindrome delle apnee morfeiche ostruttive

M. Tanzariello

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria e Patologia Cervico Facciale, Università di Messina, Policlinico Universitario "G Martino"

Introduzione

Secondo la classificazione internazionale dei disturbi del sonno 2° versione (ICSD II, 2005), la sindrome delle apnee morfeiche ostruttive (OSAS) rientra fra i disturbi respiratori in sonno. Si caratterizza per la presenza di sintomi diurni e notturni. La sintomatologia diurna è caratterizzata dalla presenza di eccessiva sonnolenza diurna, cefalea mattutina al risveglio, alterazioni del tono dell'umore e delle performances cognitive. Tale sintomatologia è correlata principalmente a quella notturna, caratterizzata da insonnia centrale legata alla presenza di eventi respiratori in sonno, sensazione di fame d'aria e/o soffocamento, poliuria. Gli eventi respiratori in sonno che caratterizzano l'OSAS¹ possono essere apnee, interruzione per più di 10 secondi del flusso aereo oro-nasale; ipopnee, riduzione per più di 10 secondi del flusso aereo oro-nasale; limitazioni di flusso, condizione di aumentata resistenza al flusso dell'aria lungo le prime vie aeree. Gli eventi respiratori si associano spesso a desaturazioni ossiemoglobiniche. L'assenza o la riduzione del flusso oro-nasale sono legate per lo più ad ostruzioni a vari livelli delle vie aeree superiori al normale passaggio di aria. Importante nell'inquadramento diagnostico e terapeutico della sindrome è definire la sede, l'estensione e il grado di ostruzione². L'indagine endoscopica con fibre ottiche consente di valutare questi 3 parametri e ricopre un ruolo fondamentale³ sia nella selezione dei soggetti candidati ad intervento chirurgico che nel follow-up dei pazienti con OSAS.

Obiettivi

Scopo dello studio è valutare la correlazione dei risultati dell'esame rinofibrolaringoscopico con manovra di Müller [secondo classificazione NOH (*Nose, Oropharynx, Hypopharynx*)] con i dati clinico-strumentali in pazienti con OSAS.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati retrospettivamente 210 pazienti (178 M e 32 F, età media 54,5) afferiti presso il Centro di Medicina del Sonno del Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero Universitaria di Messina nell'anno 2007 e diagnosticati per OSAS tramite registrazione notturna con monitoraggio cardio-respiratorio stanziale o ambulatoriale. Sono stati valutati gli indici antropometrici (*Body Mass Index* – BMI, circonferenza collo e circonferenza vita), la

sonnolenza diurna calcolando il punteggio alla *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) e la gravità dell'OSAS in base all'indice di apnea/ipopnea (*Apnea/Hypopnea Index* – AHI ≥ 5). Inoltre sono stati calcolati i valori medi degli indici d'ostruzione ai 3 livelli esplorati con la manovra di Müller modificata secondo la classificazione NOH.

È stata eseguita analisi statistica tramite test di Spearman per correlare BMI, circonferenza collo, circonferenza vita, ESS, Saturazione d'ossigeno minima e media e A+H index e indici medi ai 3 livelli di ostruzione esplorati alla manovra di Müller; un'ulteriore analisi multivariata di regressione (lineare e logistica), tramite software Epiinfo è stata condotta tra le varie patologie in comorbidità (malattie cardio e cerebrovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, reflusso gastro-esofageo,

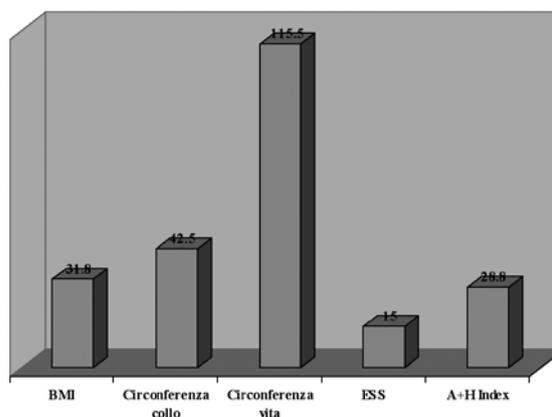


Fig. 1.

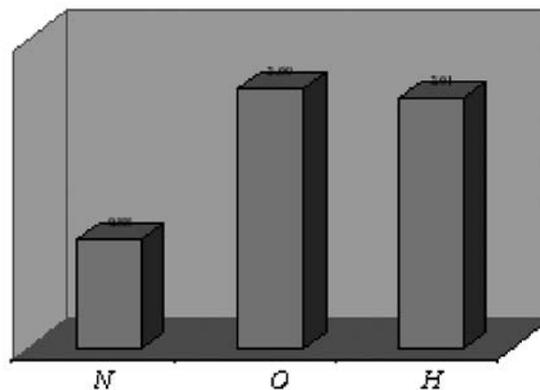


Fig. 2.

Tab. I. Test di Spearman.

	N = ostruzioni anatomiche nasali ≥ 2	O = sfintere rinofaringeo ≥ 2	H = sfintere retrobaselingua ed ipofaringeo ≥ 2
A+H index	n.s.	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
BMI	$p < 0,01$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Circ. collo	n.s.	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Circ. vita	$p < 0,01$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
ESS	n.s.	n.s.	n.s.
SaO ₂ media	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. II. Analisi multivariata.

	N = ostruzioni anatomiche nasali ≥ 2	O = sfintere rinofaringeo ≥ 2	H = sfintere retrobaselingua ed ipofaringeo ≥ 2
Iperensione arteriosa	n.s.	$p < 0,05$ OR 0,39 (95% IC 0,15-1,01)	n.s.
M. cardiovascolari	$p < 0,05$ OR 4,09 (95% IC 1,04-16,08)	n.s.	n.s.
M. cerebrovascolari	n.s.	$p < 0,05$ OR 9,19 (95% IC 1,02-82,74)	n.s.
Ipercolesterolemia	n.s.	n.s.	n.s.

broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, epilessia, emicrania) e gli indici medi alla manovra di Müller.

Risultati

Nel campione in esame, il BMI medio è risultato pari a 31,8, circonferenza collo e vita media rispettivamente 42,5 e 111,5 cm, ESS medio 15, A+H index medio 28,8 (Fig. 1); alla manovra di Müller il livello di N (ostruzione anatomiche nasali e della volta del cavum rinofaringeo), il livello O (palato molle, ugula (sfintere rinofaringeo) e tonsille palatine, e il livello H (retrobaselingua e ipofaringeo) è di 0,88, 2,09 e 2,01, rispettivamente (Fig. 2).

Un punteggio più alto a livello dello sfintere rinofaringeo (O) e a livello dello sfintere retrobaselingua (H) (> ostruzione) correlano in maniera fortemente significativa (test di Spearman $p < 0,0001$) sia con BMI, circonferenza collo e vita e A+H index, mentre il livello (N) correla debolmente solo con BMI e circonferenza vita (Tab. I).

Dall'analisi multivariata, una forte correlazione è stata trovata anche fra malattie cardiovascolari e livello di N, malattie cerebrovascolari e ipertensione arteriosa e livello O (Tab. II).

Discussione

Dai risultati ottenuti è stato possibile mettere in evidenza una significativa correlazione tra un alto livello di ostruzione del rinofaringeo (O) e del retrobaselingua (H) e i dati antropometrici riferibili ad obesità (test di Spearman). Un'associazione tra malattie cerebrovascolari e livello N e malattie cardiovascolari e ipertensione arteriosa e livello O è stata ipotizzata tramite l'analisi multivariata, come se una maggiore ostruzione a questi livelli fosse associata ad un maggior rischio cardio e cerebrovascolare. Ulteriori studi risultano necessari per confermare i nostri dati.

Bibliografia

- Alvarez-Sala Walther JL. *Obstructive sleep apnea syndrome*. Am R Acad Nac Med (Madr) 2002;119:197-211.
- Li W, Ni D, Jiang H. *Predictive value of sleep nasendoscopy and the Müller maneuver in uvulopalatopharyngoplasty for the obstructive sleep apnea syndrome*. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2003;17:84-5.
- Dreher A, de la Chaux R, Klemens C, Werner R, Baker F, Barthlen G, et al. *Correlation between otorhinolaryngologic evaluation and severity of obstructive sleep apnea syndrome in snorers*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:95-9.

L'iniezione transtimpanica di gentamicina nel trattamento dei pazienti menierici. Nostra esperienza preliminare

P. Tramaloni, S. Capobianco, F. Meloni

Clinica Otorinolaringoiatrica, Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università di Sassari

Introduzione

La malattia di Meniere (MD) è una patologia ad andamento progressivo che coinvolge l'orecchio interno, caratterizzata da crisi vertiginose intermittenti, fullness, acufeni e fluttuazione dell'udito, che hanno come substrato fisiopatologico un'idrope endolinfatica. L'incidenza della malattia di Ménière si stima in 10-150 casi su 100.000 persone con picco tra i 40 ed i 60 anni di età e senza prevalenza di sesso. Le cure mediche convenzionali (dieta iposodica, diuretici e vasoattivi) nell'80% dei casi permettono un buon controllo della sintomatologia vertiginosa. Nei casi resistenti si impone la ricerca di altri metodi curativi, che spaziano dalle terapie chirurgiche invasive (labirintectomia, neurectomia vestibolare, decompressione sacculare) fino allo sfruttamento dell'effetto tossico sul neuroepitelio vestibolare di antibiotici aminoglicosidi quali streptomina e gentamicina¹. La cosiddetta *labirintectomia chimica* con aminoglicosidi (AMG) intratimpanici non è considerata una tecnica chirurgica in senso stretto. La *gentamicina* più tossica per il neuroepitelio vestibolare che per quello cocleare, una volta nella cassa giunge all'orecchio interno tramite la membrana della finestra rotonda e qui si lega alla melanina presente nelle celle scure (*dark cells*) e nella stria vascularis; le cellule scure, che contengono Na-K-ATPasi e fosfolipidi, influenzano l'equilibrio Na/K e la produzione di endolinfa, il che spiega come il danno si traduca in una riduzione della pressione endolinfatica². L'efficacia del farmaco si rende evidente nel rilievo dei segni clinici espressione di iporefflessia vestibolare. Il danno cocleare, che si traduce in ipo-anacusia, è una complicazione che potrebbe essere spiegata dal passaggio di una piccola quota di antibiotico attraverso la finestra ovale³. Ciascuna delle casistiche precedenti tentava un approccio differente al fine di ottenere il miglior compromesso tra riduzione delle vertigini e conservazione dell'udito (Tab. I).

I risultati comparati hanno dimostrato che non è necessaria l'arefflessia labirintica per ottenere dei buoni risultati^{2,9}, per questo negli anni abbiamo assistito alla sperimentazione di protocolli meno indaginosi e più efficaci, con progressiva riduzione delle dosi e numero di applicazioni e aumento dell'intervallo tra le instillazioni⁵⁻⁸ fino ad arrivare alla metodica da noi proposta.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto dal giugno 2007 al settembre 2008 presso la Clinica Universitaria Otorinolaringoiatrica di Sassari. Abbiamo esaminato le cartelle di 35 pazienti affetti

da MD da almeno 15 anni, resistenti alla terapia medica.

Sui 24 pazienti che hanno acconsentito a sottoporsi al trattamento, abbiamo applicato i *criteri di selezione* secondo il *Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease (1995)*.

Criteri di inclusione: MD monolaterale o MD bilaterale con un solo lato in fase attiva; vertigine invalidante, ipoacusia fluttuante, acufene monolaterale; buon udito controlaterale; assenza di malattie del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Criteri di esclusione: Flogosi acute e/o croniche che modificano la permeabilità della finestra rotonda; allergia agli aminoglicosidi; anacusia controlaterale; nistagmo spontaneo atipico e altri indici di scompenso centrale⁹.

Sono stati selezionati quindi 16 pazienti, 9 maschi e 7 femmine, con età media di 60,5 anni e sottoposti alla *valutazione pre-trattamento* al fine di testare il grado di disfunzionalità vestibolo-cocleare per ciascun paziente, che comprendeva: *dizziness inventory handicap* (DHI) proposto da Jacobson e Newman (1990); esame otoneurologico completo, stabilometria statica; test vibratorio mastoideo (TVM); *head shaking test* (HST); elettro-nistagmografia (ENG); audiometria tonale e vocale con valutazione del PTA (media della soglia per i toni puri a 0,5; 1; 2; 4 KHz); impedenzometria; potenziali evocati vestibolari miogenici (VEMPs); prodotti di distorsione (DPOAEs); ABR e in qualche caso risonanza magnetica encefalo e angolo ponto-cerebellare o tomografia computerizzata che escludesse una patologia retrococleare.

Abbiamo scelto di eseguire l'iniezione in sala operatoria.

Procedura

Si miscela una soluzione di gentamicina (1 fl gentamicina 80 mg in 2 ml) + 1 ml di sodio bicarbonato e dei 3 ml ottenuti se ne usa 1 ml che è il volume medio della cassa. Il paziente è disteso sul lettino operatorio, con capo sollevato e ruotato controlateralmente di 45° e l'orecchio patologico in alto. Dopo toilette del condotto auricolare, anestesia di superficie ed esposizione della membrana timpanica, si pratica l'iniezione sul quadrante antero-inferiore o al limite tra l'antero-inferiore e l'antero-superiore; durante l'infiltrazione il paziente effettua la manovra di Valsalva; dopo l'instillazione il paziente deve mantenere la posizione della testa per almeno 15 minuti e non deglutire per prevenire la perdita della soluzione attraverso la tuba di Eustachio. Dopo alcuni secondi si potrebbe manifestare un nistagmo spontaneo irritativo con sintomatologia verti-

Tab. I. Esperienze precedenti.

Anno	Autore	Tecnica e risultati
1948	Hawkins	Iniezione IM streptomina
1948	Fowler	Il primo a pubblicare risultati circa il trattamento della MD con aminoglicosidi
1950	Schucknect e Hanson	Streptomina IM alti dosaggi. Complicanze: perdita d'udito e atassia permanente
1957	Schucknect	Streptomina IT; anche meniere bil; risposta di 5 casi su 8 TUTTI sordità profonda
1978	Beck e Smith	Iniezione quotidiana gentamicina IT per 6 giorni, controllo vertigo 92,5%; 15% ipoacusia ns.
1992	Nedzelski	12 dosaggi (0,65 ml) gentamicina in 4 giorni (83% controllo vertigine e 13% sordità ns parziale)
1995	Toth e Hirsch	Confronto due protocolli differivano per l'intervallo di tempo fra le dosi; scopo: minimizzare l'effetto cocleotossico
2000	Kaplan	Gentamicina in 12 dosi ogni 8 ore in 4 giorni; 84% risoluzione vertigine, 48% danno uditivo
1999	Minor	Propone iniezione settimanale gentamicina fino alla comparsa di effetti avversi (titration)
2001	Harner e Driscoll	Una sola iniezione, ripetizione dopo un mese se necessario; migliore conservazione udito
2001	Schoendorf	Elevate dosi intervalli brevi; molti casi anacusia
2003	Sala	Iniezione gentamicina + mannitolo ripetizione dopo 4 giorni se non compaiono effetti avversi; migliore conservazione udito
2003	Perez e Martin	Le iniezioni sono fatte generalmente ogni settimana, per un totale di 4-6 (titration)
2003	Ligth, Jackson e Silverstein	Infusione quotidiana microcatetere, buon controllo vertigine; peggioramento dell'udito
2004	Sanz e Fernandez	Iniezione settimanale gentamicina IT (27 mg/ml) fino alla comparsa di sintomi avversi. Follow-up a due anni
2006	Med Ass Ramatibodi Hospital	8 pazienti con meniere bilaterale trattati con instillazione dose fissa per 4 giorni con microcatetere

ginosa e neurovegetativa, associata o meno ad un peggioramento della soglia uditiva. Dopo un paio d'ore di attesa, il paziente può ritornare a casa, informato delle possibili complicanze che si potrebbero manifestare nelle ore e nei giorni successivi.

Risultati

I 16 pazienti trattati sono stati seguiti nel tempo mediante un protocollo post-trattamento. Dopo l'iniezione transtimpanica potrebbe verificarsi una crisi vertiginosa acuta con la rilevazione del nistagmo spontaneo, della durata di 10 giorni o anche più, oppure soltanto atassia con evidenza del nistagmo all'HST; entrambi i quadri sono l'espressione del procurato danno vestibolare indice del buon esito della terapia. Dopo una settimana e dopo un mese dall'ITG ogni paziente viene sottoposto ad esame otoneurologico completo con ricerca del nistagmo spontaneo ed evocato dall'HST, stabilometria e compilazione del DHI, misurazione della soglia uditiva considerando un'eventuale variazione ± 10 dB nella PTA, che associata all'esecuzione dei DPOAEs ci dà informazioni circa gli eventuali danni cocleari. Abbiamo suddiviso i 16 pazienti in gruppi e sottogruppi sulla base, sia del tempo intercorso tra l'iniezione e la comparsa dei segni e sintomi, sia dei quadri clinici osservati.

Durante e subito dopo il trattamento due gruppi, **gruppo 1**: 7 pazienti con vertigine rotatoria, nistagmo spontaneo periferico che batte verso il lato sano, deviazioni tonico-segmentarie al test di Romberg e Fukuda controlaterali, che si autolimitano; TVM positivo; **gruppo 2**: 9 pazienti, con assenza di manifestazioni oculomotorie e vestibolo-

spinali. **Dopo 7 giorni**: tre gruppi, **gruppo A**: 5 pazienti del **g1** e 3 del **g2** riferiscono relativo benessere, instabilità solo durante la deambulazione; evidenza di nistagmo spontaneo di I grado verso il lato sano, con dubbie deviazioni controlaterali. La stabilometria mostra una quota vestibolare bassa, tuttavia i valori pre- e post-trattamento si possono considerare sovrapponibili. L'acufene è immutato. HST positivo; TVM positivo; **gruppo B**: 4 pazienti del **g1** e 2 del **g2** hanno lamentato un'intensa crisi vertiginosa con penosa sintomatologia neurovegetativa durata 3-4 giorni. Al controllo successivo, nistagmo spontaneo irritativo di II grado aggravato dalle manovre oculocefaliche; TVM positivo; **gruppo C**: i rimanenti 2 del **g2** non lamentarono nuovi sintomi; HST e TVM invariati.

Dopo un mese si testa anche con ENG, VEMPS e DHI: **Gruppo α** : 7 pazienti del **gA** e 3 del **gB** riferiscono scomparsa delle vertigini invalidanti; l'HST evoca un nistagmo con la fase rapida verso il lato sano; la stabilometria rientra negli standard di normalità; TVM positivo.

L'ENG documenta l'avvenuta deafferentazione unilaterale; DHI: media di 22,2; VEMPS: assenti; **gruppo β** : 4 pazienti, 1 del **gA** e 3 del **gB** riferiscono miglioramento con ancora la penosa sensazione di imbalance e l'esame stabilometrico mostra riduzione del riflesso vestibolo-spinale; il protocollo riabilitativo vestibolare è stato portato a termine con beneficio da 3 pazienti, solo un paziente non ne ha tratto alcun giovamento; l'ENG non mostrava cambiamenti rispetto ai grafici preintervento; TVM sovrapponibile al controllo dopo 7 giorni; VEMPS: assenti.

Nella Figura 1 sono a confronto i risultati dei test nella fase pre-trattamento e nella fase post-trattamento. Per i due pa-

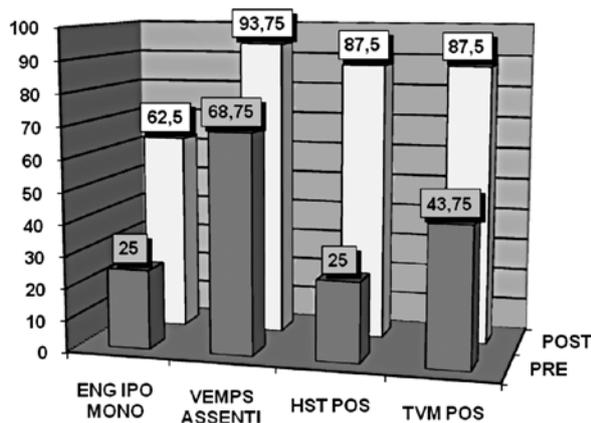


Fig. 1. Confronto esami pre-trattamento e post-trattamento.

zienti del gruppo C c'è stata l'indicazione a una seconda iniezione di gentamicina, perciò non abbiamo risultati definitivi. Nessuno dei pazienti ha subito danni cocleari.

Conclusioni

L'iniezione transtimpanica di gentamicina ha consentito un **controllo delle vertigini** invalidanti nell'81,25% dei casi; soltanto un paziente (6,25%) è rimasto del tutto insoddisfatto, di 2 pazienti non abbiamo dati definitivi. La scelta di minimizzare le dosi e l'opzione di un'unica somministrazione è stata fondamentale per la **preservazione dell'udito** che in tutti i pazienti non ha subito modifiche di rilievo (PTA pre-ITG media 61,87 dBHL; PTA post-ITG media 63,98 dBHL). La compilazione dei **questionari DHI** ci ha inoltre permesso di testare il livello di soddisfazione soggettiva finale, legata alla scomparsa delle crisi vertiginose maggiori (DHI pre-ITG: media 77,75; DHI

post-ITG: media 34,875). Imperativo per tutti i pazienti un accurato follow-up, comprensivo di contatti telefonici periodici, esami clinici e strumentali a 6 mesi dal trattamento per confermare o meno l'avvenuta deafferentazione vestibolare (dopo un periodo che va dai 6 mesi ai 3 anni è possibile una ripresa delle vertigini rotatorie, in tal caso c'è l'indicazione a ripetere l'ITG). Concludendo, la sub-labirintectomia con gentamicina intratimpanica è una metodica di facile esecuzione, minimamente invasiva, ben tollerata, rapidamente eseguibile, a basso costo, non prevede ospedalizzazione, ed è ripetibile in caso di fallimento terapeutico.

Bibliografia

- Mora E. *Relazione ufficiale clinica delle labirintopatie periferiche*. XCII Congresso Nazionale, Roma, 23-25 giugno 2005.
- Dispenza F. *Unilateral Ménière's disease: efficacy of intratympanic gentamicin treatment*. *Capsula eburnea* 2006;1:12.
- Sala T. *Ménière's disease and Gentamicin: preliminary results using the minimum effective dose and integrated therapy*. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:78-87.
- Perez N, Martin E, Garcia-Tapia R. *Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease*. *Laryngoscope* 2003;113:456-64.
- Schuknecht HF. *Ablation therapy in the management of Ménière's disease*. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1957;132:3-42.
- Minor LB. *Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy*. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
- Driscoll CLW, Kasperbauer JL, Facer GW. *Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Ménière's disease: preliminary results*. *Laryngoscope* 1997;107:83-9.
- Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. *Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis*. *Otol Neurotol* 2004;25:544-52.
- Kasemsuwan L, Jariengprasert C, Chaturapatranont S. *Transtympanic gentamicin treatment in Ménière's disease: a preliminary report*. *J Med Assoc Thai* 2006;89:979-85.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2009
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
Internet: <http://www.pacineditore.it>



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE MEDICINALE.

FORBEST Adulti 1 mg/1 ml soluzione da nebulizzare. **FORBEST Bambini** 0,5 mg/1 ml soluzione da nebulizzare. **FORBEST Adulti 2** mg/2 ml soluzione da nebulizzare. **FORBEST Bambini 1** mg/2 ml soluzione da nebulizzare.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. FORBEST Adulti 1 mg/1 ml soluzione da nebulizzare. Un contenitore monodose da 1 ml contiene: Principio attivo: Flunisolide 1 mg. **FORBEST Bambini 0,5 mg/1 ml soluzione da nebulizzare.** Un contenitore monodose da 1 ml contiene: Principio attivo: Flunisolide 0,5 mg. **FORBEST Adulti 2 mg/2 ml soluzione da nebulizzare.** Un contenitore monodose da 2 ml contiene: Principio attivo: Flunisolide 2 mg. **FORBEST Bambini 1 mg/2 ml soluzione da nebulizzare.** Un contenitore monodose da 2 ml contiene: Principio attivo: Flunisolide 1 mg. Per gli eccipienti vedere sez. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Soluzione da nebulizzare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1. Indicazioni terapeutiche. Patologie allergiche delle vie respiratorie: asma bronchiale, bronchite cronica asmatiforme; riniti croniche e stagionali. **4.2. Posologia e modo di somministrazione. Adulti: FORBEST 1 mg/1 ml:** un contenitore (pari a 1 mg) due volte al giorno. **FORBEST 2 mg/2 ml:** metà contenitore (pari a 1 mg) due volte al giorno. **Bambini: FORBEST 0,5 mg/1 ml:** un contenitore (pari a 0,5 mg) due volte al giorno. **FORBEST 1 mg/2 ml:** metà contenitore (pari a 0,5 mg) due volte al giorno. Non è consigliabile somministrare ai bambini al di sotto di quattro anni di età. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità individuale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Tubercolosi polmonare attiva o quiescente. Infezioni batteriche, virali o micotiche. Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere sez. 4.6). **4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego.** L'impiego, specie se prolungato, del prodotto, può dare luogo a fenomeni di sensibilizzazione ed eccezionalmente agli effetti indesiderati sistemici classici del medicamento. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea. Ogni volta che si usano corticosteroidi, occorre tener presente che essi possono mascherare alcuni sintomi di infezione e che durante il loro impiego si possono instaurare nuovi processi infettivi. Non vanno superate le dosi consigliate. Tale aumento, infatti, oltre a non migliorare l'efficacia terapeutica del prodotto, comporta il rischio di effetti sistemici da assorbimento. Il trasferimento da una terapia steroidea sistemica a una terapia con flunisolide deve essere effettuato con precauzione se vi è ragione di sospettare la presenza di alterazioni funzionali surrenaliche; la brusca sospensione del trattamento per via sistemica è, in genere, da evitare. La condotta del trattamento in pazienti già sotto corticoterapia sistemica necessita di precauzioni particolari e di una stretta sorveglianza medica, dato che la riattivazione della funzionalità surrenalica, soppressa dalla prolungata terapia corticoidea sistemica, è lenta. È in ogni caso necessario che la malattia sia relativamente "stabilizzata" con il trattamento sistemico. Inizialmente **FORBEST** va somministrato continuando il trattamento sistemico, successivamente questo va progressivamente ridotto controllando il paziente ad intervalli regolari e modificando la posologia di **FORBEST** a seconda dei risultati ottenuti. Durante i periodi di stress o di grave attacco asmatico, i pazienti sottoposti a tale passaggio dovranno avere un trattamento supplementare di steroidi sistemici. In questi pazienti inoltre andrebbero effettuati periodici controlli della funzionalità corticosurrenalica, comprese le misurazioni effettuate di primo mattino dei livelli di cortisolo in condizioni di riposo. Nei pazienti steroidei-dipendenti è consigliabile un passaggio graduale e controllato dalla terapia orale a quella topica endobronchiale. In caso di uso topico prolungato e ad alte dosi, è bene tener presente la possibilità di inibizione dell'attività surrenalica e di atrofia delle mucose, benché non si sia dimostrato nell'esperienza clinica un assorbimento del prodotto sufficiente a produrre effetti generali. Nei pazienti con marcata congestione nasale o con abbondanti secrezioni, può essere indicato un preliminare trattamento con vasocostrittori topici per consentire all'aerosol di entrare in contatto con la mucosa. La flunisolide, come tutti i corticosteroidi, deve essere usata con cautela, se non evitata, in pazienti con infezioni tubercolari attive, o quiescenti, del tratto respiratorio o con infezioni non trattate da funghi, da batteri o da virus o con herpes simplex agli occhi. A causa dell'effetto inibitore esplicato dai corticosteroidi sui processi cicatriziali, è opportuno usare la flunisolide con cautela nei pazienti con pregressi o recenti traumi nasali, con ulcera al setto nasale o con ricorrenti epistassi. Benché raramente siano stati segnalati dismicrobismi, si consiglia di controllare, specie per trattamenti prolungati, la possibile variazione della flora microbica delle prime vie aeree istituendo, se necessario, una terapia di copertura. L'effetto di **FORBEST**, come per tutti i corticosteroidi somministrati per via inalante, non è immediato. Occorre pertanto tenere presente che **FORBEST** non è efficace nelle crisi di asma in atto e che è consigliabile attenersi ad un uso regolare del prodotto per più giorni. Non è consigliabile somministrare ai bambini al di sotto di quattro anni di età. **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non note. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Il prodotto non è raccomandato nei primi tre mesi di gravidanza; nell'ulteriore periodo e durante l'allattamento il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.** Non noti. **4.8. Effetti indesiderati.** Solo alcuni pazienti, con vie aeree molto sensibili, hanno presentato tosse e raucedine; talora può manifestarsi un lieve e transitorio bruciore della mucosa nasale. Raramente si sono osservate in bocca o in gola infezioni micotiche che sono scomparse rapidamente dopo appropriata terapia locale. Queste infezioni possono essere prevenute o ridotte al minimo se i pazienti provvedono a sciacquare accuratamente la bocca dopo ogni somministrazione. Altri effetti indesiderati osservati sono: irritazione nasale, epistassi, naso chiuso, rinorrea, mal di gola, raucedine

ed irritazione del cavo orale e delle fauci. Se gravi, questi effetti indesiderati possono richiedere la sospensione della terapia. Solamente in caso di uso incongruo possono aversi, anche se in misura ridotta, gli effetti tipici dei corticosteroidi somministrati per via sistemica. L'effetto indesiderato più comune riscontrato nei pazienti corticodipendenti è stata la comparsa di congestione nasale e polipi nasali, dovuti appunto alla riduzione della corticoterapia sistemica. I pazienti vanno comunque tenuti sotto stretto controllo nel caso di trattamenti prolungati, al fine di accertare tempestivamente l'eventuale comparsa di manifestazioni sistemiche (osteoporosi, ulcera peptica, segni di insufficienza corticosurrenalica secondaria quali ipotensione e perdita di peso) al fine di evitare in quest'ultima evenienza gravissimi incidenti da iposurrenalismo acuto. **4.9. Sovradosaggio.** La somministrazione di grandi quantità di flunisolide in un breve periodo di tempo può determinare la soppressione della funzione ipotalamica-ipofisaria-surrenale. In questo caso la dose somministrata deve essere ridotta immediatamente alla dose raccomandata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1. Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol - glicocorticoidi; Codice ATC: R03BA03. Flunisolide è un corticosteroide fluorurato di sintesi, caratterizzato dal punto di vista farmacodinamico da una elevata attività antinfiammatoria per applicazione topica. Somministrato nell'animale per via inalatoria a dosi terapeutiche, non presenta effetti sistemici né di tipo corticomimetico, in senso glicocorticoide o mineralcorticoide, né di tipo inibitorio sull'asse ipofisi-surrene. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** Flunisolide viene rapidamente assorbito attraverso le mucose del tratto respiratorio; tuttavia a causa della sua rapida metabolizzazione (il suo principale metabolita è pressoché inattivo farmacologicamente), l'attività sistemica risulta trascurabile. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Nelle prove di tossicità acuta, per somministrazione endonasale ed inalatoria buccale di flunisolide in varie specie animali, a dosi comprese fra 500 e 5000 mcg/animale, e per somministrazione intramuscolare a dosi di 520 e 1040 mg/kg nel ratto e nel topo, non è stata osservata sintomatologia tossica alcuna. Ugualmente non è stato osservato alcun reperto anormale nelle prove di tossicità subacuta, della durata di 40 giorni, in cui venivano somministrate al coniglio, per via inalatoria buccale, dosi di 1250-2500 mcg/animale pro die e nelle prove di tossicità cronica, della durata di 120 giorni, in cui venivano somministrate al coniglio per via endonasale dosi pro die di flunisolide di 150, 300 e 350 mcg/animale ed al cane, per via inalatoria endobronchiale, dosi di 1250, 2000 e 2500 mcg/animale. Il trattamento con flunisolide è apparso ben tollerato anche a livello locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1. Elenco degli eccipienti. Glicole propilenico, Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2. Incompatibilità.** Non note. **6.3. Periodo di Validità.** 2 anni. **FORBEST Adulti 1 mg/1 ml soluzione da nebulizzare - FORBEST Bambini 0,5 mg/1 ml soluzione da nebulizzare, 30 contenitori monodose sterili senza tacca esterna:** il contenuto di 1 ml deve essere utilizzato completamente e subito dopo l'apertura in quanto il contenitore non è richiudibile. **FORBEST Adulti 2 mg/2 ml soluzione da nebulizzare - FORBEST Bambini 1 mg/2 ml soluzione da nebulizzare,** 15 contenitori monodose sterili con tacca esterna: la metà residua del contenuto da 2 ml deve essere utilizzata entro 12 ore dalla prima apertura del contenitore richiudibile. Il prodotto eccedente non utilizzato entro 12 ore deve essere buttato. **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare i contenitori nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Contenitore monodose di polietilene. Confezione da 30 contenitori monodose da 1 mg/1 ml suddivisi in 6 buste di alluminio. Confezione da 30 contenitori monodose da 0,5 mg/1 ml suddivisi in 6 buste di alluminio. Confezione da 15 contenitori monodose da 2 mg/2 ml suddivisi in 3 buste di alluminio. Confezione da 15 contenitori monodose da 1 mg/2 ml suddivisi in 3 buste di alluminio. **6.6. Istruzioni per l'uso.** Per l'utilizzazione con nebulizzatori elettrici pneumatici, **FORBEST** soluzione da nebulizzare può essere utilizzato tal quale (non diluito) oppure, preferibilmente, diluito con soluzione fisiologica sterile indicativamente nel rapporto 1 a 1 (1 ml di Forbest + 1 ml di soluzione fisiologica sterile) oppure 1 a 2 (1 ml di **FORBEST** + 2 ml di soluzione fisiologica sterile). Per l'utilizzazione con nebulizzatori elettrici a ultrasuoni si raccomanda la diluizione di Forbest con soluzione fisiologica sterile nel rapporto 1 a 3 (1 ml di **FORBEST** + 3 ml di soluzione fisiologica sterile). Come noto la somministrazione di farmaci in soluzione mediante nebulizzatori elettrici comporta un residuo di soluzione che, aderendo alle pareti dell'ampollina o sul fondo, non viene erogato. Tenendo conto di ciò occorre, in fase di preparazione, considerare la necessità di integrare la parte non erogabile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. VALEAS SPA - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. **FORBEST Adulti** 1 mg/1 ml soluzione da nebulizzare. 30 contenitori monodose da 1 ml - AIC n° 036364 038 PP € 26,17. **FORBEST Bambini** 0,5 mg/1 ml soluzione da nebulizzare. 30 contenitori monodose da 1 ml - AIC n° 036364 040 PP € 13,63. ***FORBEST Adulti 2** mg/2 ml soluzione da nebulizzare. 15 contenitori monodose da 2 ml - AIC n° 036364 026. ***FORBEST Bambini** 1 mg/2 ml soluzione da nebulizzare. 15 contenitori monodose da 2 ml - AIC n° 036364 014. *Non in commercio.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Maggio 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. 31 Marzo 2008.

NEODUPLAMOX[®]

amoxicillina+acido clavulanico

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Compresse rivestite con film
NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Polvere per sospensione orale - bustine
NEODUPLAMOX Bambini Polvere per sospensione orale - flacone
NEODUPLAMOX Bambini Polvere per sospensione orale - bustine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 875 mg; potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 125 mg.

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Ogni bustina contiene:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 875 mg; potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 125 mg.

NEODUPLAMOX 400 mg + 57 mg Polvere per sospensione orale - flacone

100 ml di sospensione ricostituita contengono:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 8 g; potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 1,14 g.

NEODUPLAMOX 400 mg + 57 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Ogni bustina contiene:

Principi attivi: amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 400 mg; potassio clavulanato corrispondente ad acido clavulanico 57 mg.

Per gli eccipienti vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film. Polvere per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NEODUPLAMOX è indicato per la terapia di infezioni batteriche sostenute da germi sensibili, quali comunemente si riscontrano nelle: infezioni delle vie respiratorie ed infezioni otomastoidee; infezioni delle vie uro-genitali; infezioni della pelle e dei tessuti molli; infezioni ginecologiche; infezioni enteriche e delle vie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, inclusi gli anziani 1 compressa o 1 bustina da 875 mg + 125 mg, due volte al giorno. La posologia può essere aumentata a 1 compressa o 1 bustina da 875 mg + 125 mg, tre volte al giorno, in funzione del tipo e della gravità dell'infezione.

Bambini Per i bambini di peso superiore ai 40 kg dovrebbe essere utilizzato lo stesso schema posologico valido per gli adulti (vedi sopra).

Polvere per Sospensione orale Bambini (400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml): La posologia base giornaliera è di 45 mg di amoxicillina e 6,4 mg di acido clavulanico per kg di peso corporeo (51,4 mg/kg), da suddividersi in 2 somministrazioni a distanza di 12 ore. **Pertanto si consiglia il seguente schema posologico:**

Bambini di età compresa tra 2 mesi e 2 anni

La dose da somministrare è in funzione del peso corporeo, come segue:

Peso	Dose ogni 12 ore (25,7 mg/kg)	Peso	Dose ogni 12 ore (25,7 mg/kg)
2 kg	0,6 ml	9 kg	2,5 ml
3 kg	0,8 ml	10 kg	2,8 ml
4 kg	1,1 ml	11 kg	3,1 ml
5 kg	1,4 ml	12 kg	3,4 ml
6 kg	1,7 ml	13 kg	3,7 ml
7 kg	2,0 ml	14 kg	3,9 ml
8 kg	2,3 ml	15 kg	4,2 ml

Per la somministrazione nei bambini tra 2 mesi e 2 anni, si consiglia l'utilizzo della presentazione da 35 ml munita di siringa dosatrice. Per bambini di età inferiore ai 2 mesi, non si dispone per ora di informazioni sufficienti per fornire indicazioni posologiche.

Neonati con funzionalità renale immatura La somministrazione di NEODUPLAMOX sospensione pediatrica è sconsigliata nei bambini con funzionalità renale immatura.

Bambini di età superiore a 2 anni:

Età	Peso	Dose
2 anni - 6 anni	13-21 kg	5 ml ogni 12 ore
7 anni - 9 anni	22-29 kg	7,5 ml ogni 12 ore
10 anni - 12 anni	30-40 kg	10 ml ogni 12 ore

Bustine Bambini (400 mg + 57 mg / bustina):

Età	Peso	Dose
2 anni - 6 anni	13-21 kg	1 bustina ogni 12 ore
7 anni - 12 anni	22-40 kg	2 bustine ogni 12 ore

Insufficienza renale Per adulti e bambini con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min non si richiedono aggiustamenti posologici. Le formulazioni di NEODUPLAMOX non sono adeguate per la somministrazione negli adulti e nei bambini con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

Insufficienza epatica

Adulti e bambini Al momento non sono disponibili dati sufficienti per suggerire indicazioni posologiche adeguate. Somministrare con cautela, monitorando la funzionalità epatica ad intervalli regolari.

Modo di somministrazione

Per migliorare l'assorbimento e la tollerabilità gastrointestinale di NEODUPLAMOX, se ne consiglia la somministrazione

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

subito prima del pasto. È possibile iniziare la terapia per via parenterale e continuare con una presentazione orale. La durata del trattamento deve essere stabilita in rapporto all'evoluzione della forma infettiva. Come per ogni trattamento antibiotico, sospendere la somministrazione non prima di 48 ore dopo lo sfiebramento e la guarigione clinica. Qualora il trattamento dovesse essere prolungato oltre 14 giorni, è opportuno procedere sotto controllo medico. Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Sospensione Prima della somministrazione, preparare la sospensione aggiungendo acqua al contenuto del flacone, fino al segno di livello. Agitare bene e lasciare riposare qualche minuto. Quindi, poiché la preparazione della sospensione comporta una riduzione di volume, effettuare un'ulteriore aggiunta di acqua fino a raggiungere nuovamente il segno di livello. La sospensione così ottenuta, il cui volume finale è pari a 35 ml, 70 ml o 140 ml a seconda della presentazione, deve essere conservata in frigorifero (2-8°C) ed utilizzata entro 7 giorni dalla preparazione. Il flacone dovrà essere energeticamente agitato prima di ogni somministrazione. 1 ml di sospensione contiene 80 mg di amoxicillina e 11,4 mg di acido clavulanico.

Presentazione da 35 ml Tale presentazione è munita di siringa dosatrice ed è indicata per la somministrazione del prodotto nei pazienti al di sotto dei 2 anni di età, secondo le indicazioni posologiche sopra riportate (cfr. Posologia e modo di somministrazione - Bambini di età compresa tra 2 mesi e 2 anni). Per la somministrazione procedere come segue:

1. ricostituire la sospensione come sopra descritto;
2. rimuovere il tappo di chiusura, inserire nel flacone la siringa dosatrice e avvitare l'apposita ghiera;
3. prelevare la dose prescritta mediante la siringa dosatrice; estrarre la siringa senza rimuovere la ghiera e somministrare il medicinale;
4. terminata la somministrazione, lavare con cura la siringa dosatrice e reinserirla nel flacone.

Presentazioni da 70 ml o 140 ml Il prodotto va somministrato utilizzando l'apposito cucchiaino dosatore (cfr. Posologia e modo di somministrazione - Bambini di età superiore a 2 anni).

Bustine Il contenuto delle bustine deve essere sciolto in un pò di acqua prima della somministrazione.

Compresse Al fine di facilitarne la deglutizione, le compresse possono essere suddivise, ma vanno assunte immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Pazienti con anamnesi di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici quali penicilline e cefalosporine.

Precedenti di littero/difunzione epatica associati a NEODUPLAMOX. Fenilchetonuria, limitatamente a Sospensione orale Bambini, Bustine da 875 mg + 125 mg e Bustine Bambini, per la presenza di aspartame.

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare una terapia con NEODUPLAMOX, deve essere condotta una indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad altri allergeni. In pazienti in terapia con penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). Tali reazioni sono state riportate per lo più a seguito di impiego parenterale di penicilline, molto raramente a seguito di impiego orale. L'insorgenza di tali reazioni è, comunque, più frequente in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline. Può esistere allergenicità crociata con penicilline e cefalosporine. In caso di reazione allergica si deve interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, immediato trattamento con adrenalina e altre opportune misure di emergenza (può essere richiesto il trattamento con ossigeno, steroidi per via endovenosa; assicurarsi della pervietà delle vie aeree, anche ricorrendo, quando necessario, all'intubazione). Si deve evitare la somministrazione di NEODUPLAMOX qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, poiché in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme. L'uso prolungato di penicilline, così come di altri antibiotici, può favorire lo sviluppo di microorganismi non sensibili, inclusi i funghi, che richiede l'adozione di adeguate misure terapeutiche. Nei trattamenti prolungati sono raccomandabili controlli periodici della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale. Raramente, in pazienti in trattamento con NEODUPLAMOX, è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti, si deve effettuare un monitoraggio adeguato di tale parametro. NEODUPLAMOX deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disfunzioni epatiche. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, la posologia deve essere adeguata in funzione del grado di compromissione renale (vedere sezione 4.2). Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria, soprattutto a seguito di terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina (vedere sezione 4.9). NEODUPLAMOX Bustine 875 mg + 125 mg, Bustine Bambini e Polvere per Sospensione orale Bambini contengono aspartame: usare cautela nei pazienti affetti da fenilchetonuria. NEODUPLAMOX Bambini Polvere per sospensione orale contiene sodio benzoato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Si sconsiglia l'uso concomitante di probenecid. Il probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale di amoxicillina: la contemporanea somministrazione con NEODUPLAMOX può determinare un aumento e un prolungamento nel tempo dei livelli ematici di amoxicillina, ma non di acido clavulanico. La contemporanea assunzione di allopurinolo e amoxicillina può aumentare la probabilità che insorgano reazioni allergiche cutanee. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di allopurinolo e NEODUPLAMOX. È noto un effetto terapeutico sinergico tra le penicilline semisintetiche e gli aminoglicosidi. L'acido acetilsalicilico, il fenilbutazone o altri farmaci antinfiammatori a forti dosi, somministrati in concomitanza con penicilline, ne aumentano i livelli plasmatici e l'emivita. Come altri antibiotici, amoxicillina clavulanato può interferire con la flora intestinale, portando ad un più basso riassorbimento degli estrogeni e ad una ridotta efficacia dei contraccettivi orali in associazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza Studi di riproduzione condotti negli animali (topi e ratti trattati con dosi fino a 10 volte superiori a quelle utilizzate nell'uomo) non hanno evidenziato effetti teratogeni dopo somministrazione di NEODUPLAMOX, sia per via orale che parenterale. Nel corso di uno studio singolo in donne con rottura prematura pretermine delle membrane fetali (pPROM) è stato osservato che il trattamento profilattico con NEODUPLAMOX può essere associato ad un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante nel neonato. Come per tutti i farmaci, si consiglia di evitare la somministrazione di NEODUPLAMOX in gravidanza, fatta eccezione per i casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento Si consiglia cautela durante l'allattamento. Fatta eccezione per il rischio di sensibilizzazione associato all'escrezione di tracce di amoxicillina nel latte materno, non sono noti effetti negativi per il neonato.

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

Non sono stati osservati effetti negativi sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per determinare la frequenza degli effetti indesiderati, da molto comuni a rari, sono stati utilizzati i dati provenienti da studi clinici estesi. Le frequenze assegnate a tutti gli altri effetti indesiderati (ovvero a quelli che si presentano <1/10000) sono state determinate utilizzando soprattutto dati post-marketing e si riferiscono alla frequenza delle segnalazioni piuttosto che alla frequenza effettiva. La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle frequenze:

molto comune:	>1/10
comune:	>1/100 e <1/10
non comune:	>1/1000 e <1/100
raro:	>1/10000 e <1/1000
molto raro:	<1/10000

Infezioni ed infestazioni

Comuni Candidiasi mucocutanea

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari Leucopenia (compresa neutropenia) e trombocitopenia reversibili
Molto rari Agranulocitosi ed anemia emolitica reversibili. Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina (vedere sezione 4.4). Porpora, eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari Edema angioneurotico, anafilassi, sindrome tipo malattia da siero, vasculite da ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso

Non comuni Vertigini, mal di testa.
Molto rari Iperattività reversibile e convulsioni. Le convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti trattati con dosi elevate di farmaco

Patologie gastrointestinali

Adulti

Molto comuni Diarrea
Comuni Nausea, vomito

Bambini

Comuni Diarrea, nausea, vomito

Tutte le popolazioni La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte se si somministra NEODUPLAMOX subito prima del pasto.

Non comune Cattiva digestione

Molto rari Colite associata ad antibiotici (inclusa la colite pseudomembranosa e la colite emorragica)
Lingua nera villosa. Molto raramente è stata segnalata nei bambini variazione della colorazione superficiale dei denti. Una buona igiene orale può aiutare nel prevenire tale variazione, che di solito può essere eliminata con lo spazzolamento. Glossite

Patologie epato-biliari

Non comuni Moderati incrementi dei livelli delle transaminasi, AST e/o ALT, si sono osservati in pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il loro significato non è noto

Molto rari Epatite ed ittero colestatico. Tali eventi sono stati segnalati con altre penicilline e cefalosporine. Gli eventi epatici sono stati riportati prevalentemente nei pazienti di sesso maschile e nei pazienti anziani e possono essere associati al trattamento prolungato.

Bambini Tali eventi sono stati segnalati molto raramente nei bambini.

Tutte le popolazioni Segni e sintomi, di solito, compaiono durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi si possono manifestare dopo molte settimane dalla fine del trattamento. Questi sono di solito reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e solo in circostanze estremamente rare sono stati segnalati eventi fatali. Tali casi si sono presentati quasi sempre in pazienti affetti da gravi patologie di base o che assumevano in concomitanza farmaci di cui è nota la potenzialità di indurre effetti epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni Rash cutaneo, prurito, orticaria

Rari Eritema multiforme

Molto rari Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, dermatite esfoliativa bollosa, pustolosi esantematosa generalizzata acuta. Il trattamento deve essere sospeso qualora compaiano reazioni d'ipersensibilità di tipo dermatologico. L'incidenza di reazioni cutanee può essere più alta in pazienti con mononucleosi infettiva o leucemia linfatica.

Patologie renali ed urinarie

Molto rari Nefrite interstiziale, cristalluria (vedere sezione 4.9).

Sovradosaggio

Sintomi e segni Si possono osservare sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato ad insufficienza renale (vedere sezione 4.4)

Trattamento Il trattamento può essere sintomatico, con attenzione al ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico. NEODUPLAMOX può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

Bambini Uno studio prospettico con 51 pazienti pediatrici condotto in un centro anti-veleni ha indicato che sovradosaggi inferiori a 250 mg/kg di amoxicillina non sono associati a sintomi clinici significativi e non richiedono lo svuotamento gastrico.

Abuso e dipendenza Non sono stati segnalati abuso o dipendenza dal farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Associazione di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi. Codice ATC: J01CR02.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione NEODUPLAMOX contiene come principi attivi l'amoxicillina e l'acido clavulanico. L'amoxicillina è un antibiotico semisintetico dotato di ampio spettro di attività antibatterica verso molti microorganismi Gram positivi e Gram negativi. L'amoxicillina tuttavia è sensibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività della sola amoxicillina non include microorganismi produttori di tali enzimi. L'acido clavulanico è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline che possiede la capacità di inattivare un'ampia gamma di beta-lattamasi, enzimi comunemente presenti in microorganismi resistenti alle penicilline e cefalosporine. In particolare l'acido clavulanico ha una buona attività verso le beta-lattamasi plasmidiche di interesse clinico, cioè quelle che risultano spesso responsabili del trasferimento della resistenza ai farmaci. L'acido clavulanico è generalmente meno efficace nei confronti delle beta-lattamasi di tipo 1 mediate dai cromosomi. La presenza di acido clavulanico nelle formulazioni di NEODUPLAMOX protegge l'amoxicillina dalla degradazione da parte delle beta-lattamasi ed amplia lo spettro antibatterico della amoxicillina ad includere molti batteri di norma resistenti alla amoxicillina e ad altre penicilline e cefalosporine. Pertanto NEODUPLAMOX presenta due proprietà distinte: è un antibiotico ad ampio spettro ed un inibitore delle beta-lattamasi.

Effetti farmacodinamici Microbiologia: NEODUPLAMOX è battericida nei confronti di un'ampia gamma di microorganismi, che include:

Gram positivi aerobi: Bacillus anthracis*, Corynebacterium spp., Enterococcus faecalis*, Enterococcus faecium*, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus*, Staphylococchi coagulanti negativi* (compreso lo Staphylococcus epidermidis*), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp., Streptococcus viridans.

Gram positivi anaerobi: Clostridium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.

Gram negativi aerobi: Bordetella pertussis, Brucella spp., Escherichia coli*, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae*, Helicobacter pylori, Klebsiella spp*, Legionella spp., Moraxella catarrhalis* (Branhamella catarrhalis), Neisseria gonorrhoeae*, Neisseria meningitidis*, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis*, Proteus vulgaris*, Salmonella spp*, Shigella spp*, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica*.

Gram negativi anaerobi: Bacteroides spp* (compreso il Bacteroides fragilis), Fusobacterium spp*.

Altri: Borrelia burgdorferi, Chlamidiae, Leptospira icterohaemorrhagiae, Treponema pallidum.

(* Alcuni batteri appartenenti a questa specie producono beta-lattamasi, che li rendono così insensibili alla sola amoxicillina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento I due componenti di NEODUPLAMOX, l'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico; entrambi sono rapidamente e ben assorbiti per via orale. L'assorbimento di NEODUPLAMOX è ottimizzato quando il farmaco è assunto subito prima del pasto.

Distribuzione A seguito della somministrazione per via endovenosa di amoxicillina/acido clavulanico possono essere rilevate nei tessuti e nel fluido interstiziale concentrazioni terapeutiche sia di amoxicillina che di acido clavulanico. Esse sono state rilevate in: colecisti, tessuto addominale, cute, tessuto adiposo e muscolare. Livelli terapeutici di entrambi i principi attivi sono stati riscontrati nei fluidi, inclusi liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico presentano un basso legame siero-proteico, rispettivamente circa 25% e 18%. Non esistono evidenze negli studi nell'animale tali da suggerire che ciascuno dei due componenti si accumuli in qualsiasi organo. L'amoxicillina, come la maggioranza delle penicilline, può essere ritrovata nel latte materno, dove, sia pure in tracce, può essere rinvenuto anche acido clavulanico. Fatta eccezione per il rischio di sensibilizzazione associato a questa escrezione, non sono noti altri effetti negativi sul bambino allattato al seno. Studi sulla riproduzione negli animali hanno dimostrato che sia l'amoxicillina sia l'acido clavulanico attraversano la barriera placentare. Ciò nonostante non sono state determinate alterazioni della fertilità o danni al feto.

Metabolismo Parte dell'amoxicillina è eliminata nelle urine anche come acido penicilloico inattivo, in quantità equivalenti fino al 10-25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è estensivamente metabolizzato nell'uomo ad acido 2,5 diidro-4-(2-idrossietil)-5-oxo-1H-pirrololo-3-carbossilico e 1-amino-4-idrossibutan-2-ione, che sono escreti nelle urine e nelle feci, ed anidride carbonica, eliminata nell'aria espirata.

Eliminazione Come per altre penicilline, la via principale di eliminazione dell'amoxicillina è quella renale, mentre l'acido clavulanico subisce anche un'eliminazione per via non renale. Circa il 60-70% della amoxicillina ed il 40-65% dell'acido clavulanico vengono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa da 250/125 mg o 500/125 mg. L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione renale di amoxicillina ma non rallenta l'eliminazione renale di acido clavulanico (vedere sezione 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si segnalano dati aggiuntivi di rilievo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

Eccipienti: silice colloidale anidra; magnesio stearato; carbossimetilamido sodico A; cellulosa microcristallina; ipromellosa; titanio diossido; macrogol 4000; macrogol 6000.

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg Polvere per sospensione orale – bustine

Ogni bustina contiene:

Eccipienti: crospovidone; silice colloidale idrata; aspartame; magnesio stearato; aroma pesca-limone-fragola.

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Polvere per sospensione orale – fialone

Ogni fialone contiene:

Eccipienti: crospovidone; carmellosa sodica; gomma xantano; silice colloidale anidra; magnesio stearato; aspartame; sodio benzoato; aroma fragola; silice colloidale idrata.

NEODUPLAMOX 400 mg + 57 mg Polvere per sospensione orale – bustine

Ogni bustina contiene:

Eccipienti: crospovidone; silice colloidale idrata; aspartame; magnesio stearato; aroma pesca-limone-fragola.

6.2 Incompatibilità

Non note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

Compresse, Bustine da 875 mg + 125 mg, Bustine Bambini e Polvere per sospensione orale Bambini: 2 anni.

Dopo ricostituzione la sospensione orale va mantenuta in frigorifero (2-8°C) dove si conserva per 7 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Compresse rivestite con film, Polvere per sospensione orale Bambini: conservare a temperatura non superiore a 25°C. Bustine da 875 mg + 125 mg, Bustine Bambini: nessuna, in condizioni normali di conservazione. La polvere per sospensione orale Bambini, dopo ricostituzione, va mantenuta in frigorifero (2-8°C), dove si conserva per 7 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di 12 compresse da 875 mg + 125 mg

Astuccio di 12 bustine da 875 mg + 125 mg

Astuccio di 1 fialone da 35 ml di sospensione orale, da 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, con siringa dosatrice – bambini

Astuccio di 1 fialone da 70 ml di sospensione orale, da 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, con cucchiaino dosatore – bambini

Astuccio di 1 fialone da 140 ml di sospensione orale, da 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, con cucchiaino dosatore – bambini

Astuccio di 12 bustine da 400 mg + 57 mg – Bambini

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere sezione 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Procter & Gamble S.r.l. – Viale Cesare Pavese 385, 00144 – Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg: 12 compresse

A.I.C. n. 026141147 € 8,72

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg: 12 bustine

A.I.C. n. 026141198 € 8,72

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml – bambini: 1 fialone da 35 ml

A.I.C. n. 026141200 € 3,52

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml – bambini: 1 fialone da 70 ml

A.I.C. n. 026141212 € 7,07

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml – bambini: 1 fialone da 140 ml

A.I.C. n. 026141224 € 14,53

NEODUPLAMOX 400 mg + 57 mg: 12 bustine

A.I.C. n. 026141236

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg

12 compresse 30.07.87 / 01.06.00

NEODUPLAMOX 875 mg + 125 mg

12 bustine 20.05.91 / 01.06.00

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

1 fialone da 35 ml – bambini 18.03.02

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

1 fialone da 70 ml – bambini 18.03.02

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

1 fialone da 140 ml – bambini 18.03.02

NEODUPLAMOX 400 mg + 57 mg

12 bustine – bambini 18.03.02

Ultimo rinnovo autorizzazioni

01/06/05

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Maggio 2007

VALEAS

VALEAS S.p.A. - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano

