

## **INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA CEREBRO-SPINALE E MALATTIA DI MENIERE**

**Aldo Bruno md 1 Luigi Califano md 2, Giuseppe Attanasio md 3, Antonio Minni md 3, Pier Paolo Cavazzuti md 4 , Vincenzo Giugliano md 5, Roberta De Vizia md 5, Diego Mastrangelo md 1, Benedetto Bernardo md 1.**

1 Vascular Surgery Division *GEPOS Hospital* Telesse T. (BN) ITALY

2 Departmental Unit of Audiology and Phoniatrics, A. O. G. Rummo [*G. Rummo Hospital Group*] Benevento (Italia)

3 Head an Neck Deep. Umberto I Polyclinic Rome Italy

4 ENT Department , *Maggiore Hospital* Bologna

5 Neuro Radiology Dep. Gepos Hospital TelesseT. BN Italy

**La malattia di Meniere** (1) è una malattia cronica dell'orecchio interno definita dalla presenza di idrope endolinfatico e clinicamente caratterizzata dalla presenza di quattro sintomi: ipoacusia mono o bilaterale, acufene, fullness auricolare e crisi vertiginose acute recidivanti.

Fu descritta per la prima volta da Prospero Menière nel 1861, che fu il primo a riconoscere che l'organo del nostro equilibrio è nell'orecchio interno (1).

La diagnosi è attualmente posta in base ai criteri diagnostici della Barany Society (2) che hanno sostituito i criteri formulati dalla American Academy of Otolaryngology (AAO) del 1995 (3), riducendo il numero delle categorie di malattia di Menière alle sole forme “definita” e “probabile”. La forma definita è caratterizzata dalla presenza di ipoacusia mono o bilaterale audiometricamente documentata, di fluttuazione uditiva documentata in almeno una occasione, di crisi vertiginose recidivanti della durata compresa tra 20 minuti e 24 ore, dalla presenza di acufeni e fullness. Nella forma probabile manca la documentazione audiometrica della ipoacusia e della fluttuazione uditiva che sono descritte soggettivamente dal paziente.

La dimostrazione dell'idrope endolinfatico, possibile fino a pochi anni orsono solo su campione di osso temporale, è oggi invece possibile in vivo mediante tecniche di RMN- imaging con gadolinio, o per via endovenosa o per via intratimpanica (4-5-6-7-8,9,10).

L' idrope endolinfatico appare il substrato patologico necessario ma non sufficiente a determinare una malattia clinicamente evidente, né è dimostrato che l'idrope sia effettivamente responsabile dell'intera sintomatologia cocleare e vestibolare (11-12-13-14).

La malattia ha una prevalenza non univocamente determinata, non ha una netta prevalenza di sesso, è più frequente nella razza caucasica (15), inizia quasi sempre monolateralmente ma tende alla bilateralizzazione in una percentuale significativa di casi che aumenta progressivamente negli anni. (16-17-18-19-20).

I punti ancora incerti riguardano:

- A) Etiologia: genetica, post-traumatica, post-infiammatoria, allergica, immune ed autoimmune, virale, ormonale, vascolare, tossica, neoplastica- prolattinomi-, ecc, con fattori determinanti, probabilmente multipli, incidenti in modo diverso nei singoli malati e raramente attribuibili con certezza nel singolo individuo. E' nota, in particolare, la frequente associazione della malattia di Menière con l'emigrania, ed è stato anche ipotizzato che le due condizioni abbiano un momento etiopatogenetico comune (21,22) .
- B) Patogenesi: la teoria classica attribuiva genesi e sintomatologia della malattia all'idrope endolinfatico ma teorie più recenti vedono nell'idrope un fenomeno secondario e non primitivo della malattia, determinato da cause multiple che opererebbero in sinergia nel determinare una condizione di tossicità cellulare a carico delle cellule non recettoriali dell'orecchio interno, in particolare quelle della stria vascolare e del sacco endolinfatico, interessate nei meccanismi omeostatici dell'endolinfa
- C) Terapia. La terapia medica rispecchia le incertezze etiopatogenetiche. Non esiste allo stato alcuna terapia medica conservativa che mostri sicure evidenze di efficacia nel controllo o nella cura della malattia (23); le terapie intratimpaniche, conservativa con steroide, o subablattiva chimica con gentamicina, dimostrano una qualche evidenza di efficacia (24); la terapia chirurgica: chirurgia del sacco endolinfatico (25), la labirintectomia (26) e la neurtomia selettiva del nervo vestibolare (27) è riservata ai pochi casi non altrimenti controllati.

Nulla di certo e definitivo appare pertanto scritto sulla malattia di Menière, né per l'eziologia né per il trattamento: nuove strade appaiono pertanto percorribili.

Nel 2006 Zamboni presentò per la prima volta il concetto che una cronica compromissione del deflusso venoso cerebrale potesse essere causa o concausa di malattia neuro-degenerative e conìò il termine di Insufficienza Venosa Cerebro-Spinale, (CCSVI) associando questa condizione in maniera particolare con la Sclerosi Multipla (28). Nel 2009 la CCSVI è stata riconosciuta come entità nosologica dal Consensus Document della International Union of Phlebology on Venous Malformations (29).

L' anomalia vascolare, rallentando il deflusso venoso cerebro-spinale, provoca a livello cerebrale una modificazione della funzione delle cellule endoteliali che a sua volta peggiora la perfusione cellulare con alterazioni a carico della barriera emato-encefalica (30). Il rallentamento del deflusso venoso determina un incremento della pressione venosa, a cui si associa una onda riflessa dal sistema arterioso (31), con un ulteriore incremento della pressione intravascolare a carico del sistema venoso capillare che aggrava il danno delle cellule endoteliali, fino a delle rotture parcellari dello strato endoteliale. Ciò causa dispersione di fluido intravascolare, proteine e cellule ematiche

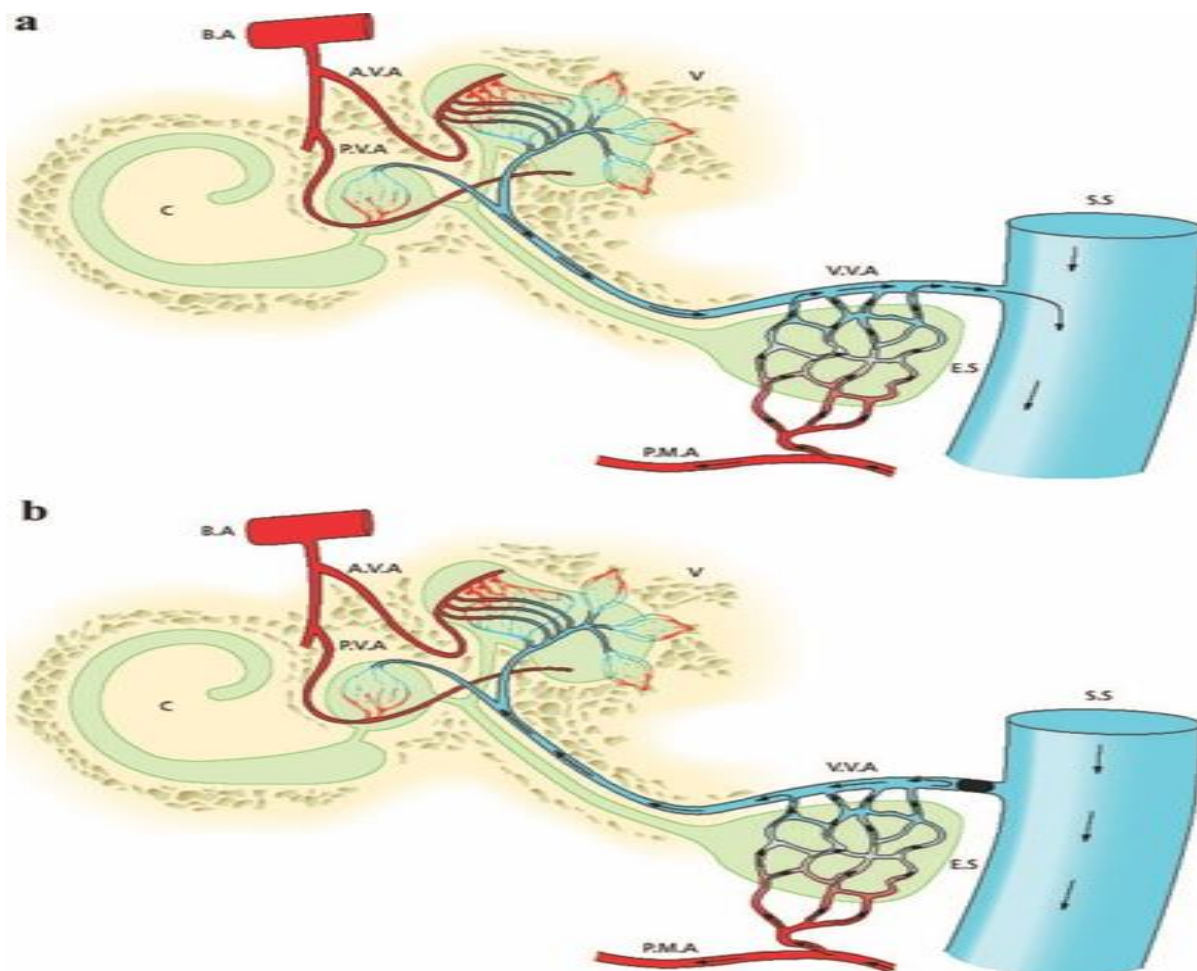
con attivazione locale della cascata infiammatoria, deposito di ferro, perdita di oligodendrociti ed attrazione di fagociti, incremento del fluido interstiziale e, quindi, aumento del fluido linfatico extracellulare (32-34). Da una parte, quindi, si determina un significativo incremento della pressione venosa cerebrale con rallentamento del deflusso venoso, come previsto da modelli matematici (33), dall'altro un incremento pressorio determinato dall'onda riflessa arteriosa. Toro (33) ha elaborato un sistema matematico di valutazione matematica basato su valutazioni RMN in cui la stenosi dei principali rami venosi di deflusso cerebrale è causa di ipertensione endocranica con ripercussioni anche sull'orecchio interno. Si determinerebbe una situazione di stasi che comporterebbe una tossicità a carico delle cellule endoteliali con ripercussione del danno sulla funzionalità cellulare per fenomeni di accumulo di ferro ma anche per alterazione osmotica dei componenti del fluido extracellulare.

Le alterazioni descritte a livello cerebrale potrebbero interessare anche le strutture dell'orecchio interno, che drenano anch'esse nel sistema venoso giugulare: in particolare, secondo il modello proposto da Merchant per la malattia di Menière (36), il sito di maggiore interesse dovrebbe essere la stria vascularis con i suoi fibrociti attivamente coinvolti nell'omeostasi dell'endolinfa. Potremmo ipotizzare che almeno una delle cause sconosciute di tossicità cellulare postulate da Merchant sia la stasi venosa con conseguente danno cellulare alla stria vascolare, da cui deriverebbero le alterazioni del metabolismo e dell'omeostasi dell'endolinfa che porterebbero allo sviluppo secondario di idrope.

### **IPOTESI DI CORRELAZIONE TRA CCSVI E MALATTIA DI MENIÈRE**

Il drenaggio venoso dell'orecchio interno avviene attraverso la vena uditiva interna, la vena dell'acquedotto cocleare e la vena dell'acquedotto vestibolare, che insieme vengono drenate nel seno petroso inferiore, nel seno trasverso ed infine nella vena giugulare interna. In particolare, nell'uomo la vena dell'acquedotto vestibolare drena il sangue venoso dell'utricolo, dei canali semicirculari, del sacco e del dotto endolinfatico, per cui una eventuale rallentamento del flusso a questo livello aumenterebbe la pressione a livello delle vene dell'orecchio interno. Friis (37) effettuò un interessante studio sperimentale sulle vene dell'orecchio interno: Egli chiuse nei guinea-pig la vena vestibolare dell'acquedotto a ridosso del sacco endolinfatico ed osservò il formarsi di un circolo portale dell'orecchio interno e potenziali sintomi sovrapponibili a quelli descritti per la malattia di Menière. Questo avverrebbe in quanto la direzione del flusso venoso nell'orecchio interno si invertirebbe, dando luogo ad una circolazione di tipo portale, in cui il sangue capillare venoso rientra nel circolo capillare arterioso. Inoltre, il sacco endolinfatico, come è stato descritto in numerosi lavori, contiene glicosamminoglicani, proteine ed un ormone natriuretico, le cui

modificazioni comporterebbero modificazioni della composizione dei fluidi dell'orecchio interno con ripercussioni funzionali negative sulle dark cells. (37-41).



Schematic diagram displaying the normal flow of blood in the vein of the vestibular aqueduct (VVA) (A) and the result of a thrombosis in the very distal part of the VVA (B). The posterior meningeal artery (PMA) distributes blood to the microcirculation of the endolymphatic sac (ES) before it drains into the VVA. The blood supply to the cochlea (C) and the vestibular apparatus (V) derives from the basilar artery (BA), anterior (AVA), and posterior vestibular artery (PVA). In (B), drainage from the VVA to the sigmoid sinus (SS) has been interrupted, reversing the flow of blood in the VVA toward the vestibular apparatus

Una ostruzione trombotica della vena vestibolare dell'acquedotto è stata evidenziata in alcuni pazienti affetti da malattia di Menière all'esame biptico; la presenza di micro-trombi modificerebbe la dinamica del flusso e ciò, nei casi in oggetto, potrebbe spiegare la sintomatologia fluttuante tipica della malattia di Menière (40,41). Negli anni la persistenza del rallentato deflusso con le conseguenti lesioni a carico dell'endotelio delle vene del labirinto provocherebbe una fibrosi del sacco e del dotto endolinfatico, diminuzione della vascolarizzazione dello stesso, aumentata pressione idrostatica locale, fino all'inversione del flusso venoso, come previsto nel modello sperimentale di Friis. Studi anatomopatologici effettuati sull'orecchio interno in MD hanno evidenziato che la stria vascolare è atrofica ed il numero dei vasi è fortemente ridotto (42,43 ). A conforto di questa ipotesi vi è sicuramente la sperimentazione di Merchant che dimostra la costante presenza dell'idrope endolinfatico nei malati di Menière, ma la non contestuale presenza clinica della malattia in tutti i casi con idrope, giungendo ad una conclusione estremamente importante: l'idrope endolinfatico è un sintomo e non la causa dei sintomi della malattia di Menière: l'idrope è esso stesso dovuto ad una modificazione primitiva dell'omeostasi del labirinto, causata da fenomeni di tossicità cellulare dei Fibrociti di tipo I e tipo II, coinvolti nell'omeostasi dei liquidi labirintici (36).

Il rallentato deflusso venoso, come accade nella CCSVI e come dimostrato da Adams nella SM (44) con concomitante CCSVI, estrapolando questi dati ed applicandoli alla malattia di Menière, si ripercuoterebbe sulla parete venosa aumentandone la permeabilità con formazione di infiltrati linfocitari perivenulari e deposito di ferro che, a livello di un distretto ad elevata vascolarizzazione come la stria vascularis, sarebbe causa del danno citotossico dei fibrociti, attivando la sequenza di eventi prima descritti, il che, quando associato verosimilmente ad altre concause, potrebbe condurre allo sviluppo delle alterazioni tipiche della malattia di Menière e ad i suoi sintomi.

Sulla base di queste considerazioni teoriche, tre Scuole italiane hanno ricercato e riscontrato un rapporto di associazione tra CCSVI e malattia di Menière (45-49).

Per la diagnosi di CCSVI nei pazienti affetti da Malattia di Menière clinicamente definita ci si è avvalsi di tre metodiche:

- Ecocolor-Doppler del circolo giugulare, integrato con il Doppler Transcranico che consente anche una valutazione delle Vene Cerebrali Profonde e la presenza di eventuali reflussi venosi.
- Angio- RMN dei vasi del collo e del circolo intracranico con studio della fase venosa. Questa metodica, utilizzata solo nei pazienti con Malattia di Menière risultati positivi per CCSVI all'esame ecodoppler, permette di visualizzare in maniera non invasiva l'intero sistema venoso del collo, le vene brachiocefaliche ed i seni venosi. Uno dei principali vantaggi che offre lo studio con RMN è che

permette di avere una visione ben dettagliata e precisa delle anomalie vascolari venose al fine di pianificare al meglio la procedura interventistica e la possibilità di eseguire successivi controlli, nonché una valutazione di segni della presenza di ipertensione endocranica benigna. Un limite è che non esistono condivisi protocolli di indagine da eseguire nello studio della CCSVI.

-esame flebografico con valutazione delle vene giugulari interne e della vena azygos

The aims of this study were:

1. Valutazione della significatività della associazione tra CCSVI e malattia di Menière definita rispetto ad una popolazione di controllo;

2. Nei pazienti con CCSVI e malattia di malattia di Menière concomitanti:

2a) valutazione a 24 mesi degli effetti della PTA (Percutaneous Transluminal Angioplasty) bilaterale della giugulare e/o dell'azygos sulle lesioni anatomiche venose della CCSVI;

2b. Valutazione degli effetti della PTA sui sintomi della malattia di Menière (ipoacusia, aural fullness, acufene, crisi vertiginose acute), e sull'impatto delle vertigini sulla qualità di vita.

## MATERIALI E METODI

Questo studio, sottoposto il 15 marzo 2013, è stato approvato dal Comitato Etico Campania 2 il 10 giugno 2013 con n. di protocollo 277/2013.

Tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio hanno firmato un consenso informato della metodica diagnostica e della procedura interventistica secondo la Helsinki Declaration.

Dal 2013 al 2016, sono stati inclusi nello studio 312 pazienti-189 femmine,123 maschi- di età media 53.1 +/- 15.3 anni , affetti da malattia di Menière definita, monolaterale-240 casi- o bilaterale- 72 casi-, secondo i criteri della A.A.O. 1995. L'inizio della malattia variava tra 1 anno e 28 anni prima (Tab. 1).

Table 1 Demographic Data of Enrolled Patients with MD

Characteristic	Value
Mean Age	58 (22-76)
Women	189
Men	123
Onset of illness	1-28 years before

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ECD del circolo venoso cerebrale profondo e del collo secondo i criteri dell'International Society for Neurovascular Disease del 2011 modificati secondo le linee guida pubblicate nel 2014 (50) . L' ECD è stato anche eseguito in 102 volontari- 48 uomini, 54 donne- di età media 49.3 +/- 7.8 anni, non affetti da patologie dell'apparato

audiovestibolare né da patologie neurologiche, in particolare Sclerosi multipla, emicrania e malattie neurodegenerative.

Ai pazienti affetti da malattia di Menière definita e concomitante diagnosi di CCSVI è stato effettuato esame Angio- RMN del circolo cerebrale e del collo. E' stata utilizzata un apparecchiatura GE Brivo 1.5 T. Il protocollo di studio per RMN prevede le sequenze TOF ( 2D) per rilevare il flusso nelle arterie e nelle vene, le 3D contrast-enhancement MR per valutare le anomalie vascolari atresie, aplasie, malformazioni troncolari, problemi valvolari, stenosi. Le 2D phase-contrast per la valutazione dinamica del flusso. Il CSA ( cross sectional area) per la valutazione delle stenosi dei vasi esaminati: valori inferiori ai 25 mm<sup>2</sup> a livello o inferiormente a C3 viene considerato stenotico, invece cranialmente a C3 il segmento viene considerato stenotico se è inferiore a 12.5 mm<sup>2</sup> .

L'orecchio interno è stato valutato con ricostruzioni in proiezione coronale, sagittale e parasagittale prima e dopo iniezione di m.d.c.

Ai pazienti è stato proposto ed effettuato, se accettato, un esame flebografico che confermasse la diagnosi delle alterazioni venose evidenziate all'ecocolordoppler e/o alla angio RMN con contestuale intervento di Percutaneous transluminal Angioplasty (PTA) di entrambe le vene giugulari interne e dell'azygos.

L'intervento è stato eseguito in 105 pazienti, (53 femmine e 52 uomini), di età media 47.4+/- 24.43 anni), 70 con malattia di Menière monolaterale, 35 bilaterale, con inizio della malattia da un anno a 28 anni prima. Il follow-up di 24 mesi dall'intervento di PTA è stato raggiunto da 50 pazienti.

Il protocollo utilizzato è stato il seguente: accesso percutaneo femorale destro/sinistro in anestesia locale, somministrazione di 2500 U.I. di eparina sodica, flebografia selettiva delle vene giugulari nelle tre proiezioni utilizzando un catetere Ber 100 cm 4 Fr ed un catetere Cobra 4 Fr, entrambi con l'utilizzo di una guida idrofilica stiff.

I criteri utilizzati per definire la presenza di una lesione sono stati:

- a) Presenza di una stenosi del 50% confrontato con i segmenti di vena adiacenti
- b) Tempi di svuotamento della vena di almeno 6 secondi
- c) Presenza di lesioni intraluminari
- d) Presenza di circolo collaterale che si svuota più rapidamente nei confronti della vena giugulare o dell'azygos

Almeno due di questi criteri dovevano essere soddisfatti per porre la diagnosi.

Allorquando la stenosi veniva identificata si procedeva con l'angioplastica, effettuata con pallone a bassa compliance 10-20 mm (Cordis Maxi L-D) per le giugulari (prevalentemente palloni da 14-16 mm) ed 8-12 mm (Cordis Power-Flex) per l'azygos utilizzando in entrambi i casi un device di insufflazione per 120 sec.

I criteri utilizzati per valutare la risoluzione delle stenosi sono stati: 1) scomparsa o marcata riduzione della stenosi (>80%); 2) migliorato tempo di deflusso; 3) scomparsa dei circoli collaterali o loro consistente riduzione.

La dimissione avveniva il giorno successivo alla procedura endovascolare con prescrizione di Eparinoide a basso peso molecolare (4000-6000 I.U. 2/die a seconda del peso corporeo) per 20 gg, seguito da mesoglicano al dosaggio di 100 mg/die per 12-24 mesi.

Il follow-up effettuato dopo 1 mese dalla procedura endovascolare e poi ogni tre mesi per due anni ha incluso test di laboratorio ((dosaggio della vit. B, Vit. D, ac. Folico ed omocisteina), valutazione ecodoppler dei vasi venosi del collo e del circolo intracranico e Visita ORL con esame audiometrico tonale presso uno dei Centri di Audiologia e Vestibologia di riferimento.

I risultati anatomici a 24 mesi sono stati considerati l'esito finale della PTA sulla CCSVI.

I sintomi della malattia di Menière sono stati valutati in ambito otorinolaringoiatrico/audiologico con le seguenti modalità.

- Aural fullness: valutazione soggettiva del sintomo (scomparso, migliorato, immutato, peggiorato) nel confronto prima e dopo la PTA

- Acufene: valutazione soggettiva del sintomo ((scomparso, migliorato, immutato, peggiorato) nel confronto prima e dopo la PTA; valutazione strutturata con Tinnitus Handicap Inventory, somministrato prima e dopo la PTA (51)

- Ipoacusia: confronto all'audiometria tonale tra il Pure Tone Average tra 500 e 3000 Hz prima e dopo la PTA. Secondo le linee guida diagnostiche A.A.O. 1995, l'esame è considerato variato (migliorato o peggiorato) in presenza di una differenza di almeno 10 dB dei due Pure Tone Averages

- Sintomatologia vertiginosa. Per la ricorrenza delle crisi vertiginose acute, l'esito è stato valutato utilizzando la formula delle linee guida diagnostiche A.A.O. 1995, in cui il confronto è fatto tra il numero medio di crisi nei sei mesi precedenti la PTA e quello tra 18 e 24 mesi dopo la PTA (Tab.2) .

La valutazione dell'impatto del sintomo vertigine sulla qualità di vita del paziente è stata effettuata con Dizziness Handicap Inventory (52) prima e dopo la PTA.

Tutti i sintomi sono stati valutati prima e 24 mesi dopo la PTA.

### ***ANALISI STATISTICA***

La demografia dei pazienti è stata analizzata mediante t test; la significatività della associazione tra malattia di Menière definita e CCSVI rispetto alla popolazione controllo con Fisher's exact test; il confronto tra le classi di staging audiologico iniziale mediante test del  $\chi^2$ , il confronto tra il DHI e THI iniziale nelle due classi di pazienti ed il confronto con DHI e THI pre e post-terapia con Unpaired t test; il confronto delle variazioni del Pure Tone Average pre-terapia e post-terapia con Unpaired t-test; la valutazione soggettiva dei cambiamenti della fullness ed i risultati sul controllo



delle crisi vertiginose prima e dopo la terapia con Fisher's exact test. Per tale calcolo, gli esiti sono stati accorpati come “outcome favorevole” (Classi A e B) ed “outcome sfavorevole” (Classi C, D, E, F).

Il risultato sulle alterazioni determinanti la diagnosi di CCSVI prima della PTA ed a 24 mesi da essa è stato ugualmente analizzato con Fisher's exact test -outcome favorevole assenza di lesioni venose vs. outcome sfavorevole = persistenza delle lesioni venose-.

## RISULTATI

I soggetti affetti da malattia di Menière ed i volontari sani sono omogenei per l'età media (53.1 +/- 15.34 anni vs 49.7 +/- 16.87; p=0.82).

La diagnosi di CCSVI secondo i criteri di Zamboni è stata posta in 254/312 pazienti con malattia di Menière (81.4%)--vs. 12/102 soggetti sani (12.7%) (p<0.0001), senza differenze significative di età e sesso tra pazienti positivi e negativi per CCSVI. Alla valutazione ECD i parametri più frequentemente positivi sono stati la visibilità di difetti intraluminali (Criterio 3) nel 90% dei casi- la presenza di flusso bidirezionale nelle vene intracraniche e nei seni (Criterio 2) nell'80% dei casi, l'assenza di flusso sia nella VGI che nelle VV e/o assenza di flusso in una posizione e flusso bidirezionale nell'altra (Criterio 4) nel 45% dei casi, mentre il criterio 5. (DCSA maggiore o invariata sia a 90° che a 0°) è stato riscontrato solo in un numero esiguo di pazienti (3%) (Tab. 3):

**TABLE 3 : The distribution of the Echo-Color Doppler criteria between healthy controls and patients with MD. Data are presented as mean values (range interval), or as number and percentage. MD: Ménière's disease; CCSVI: chronic cerebro-spinal venous insufficiency; ΔCSA: Δ Cross Sectional Area; IJVs: Internal Jugular Veins; VVs: Vertebral Vein; POS. : positive.**

	Healthy Controls CCSVI +: 12/102 (12.7%)	Meniere Disease CCSVI + 26/312( 83.3%)	P value
<b>Parameter 1:</b> IJVs and/or VVs reflux	6%	55%	
<b>Parameter 2:</b> Intracranial veins reflux	8%	80%	
<b>Parameter 3 : IJVs stenosis</b>	8%	90%	
<b>a) morphological</b>			
<b>b) hemodynamic</b>	6%	60%	
<b>Parameter 4 :</b> Cervical veins blocked outflow	3%	45%	

<b>Parameter 5 :</b> ΔCSA	<b>0%</b>	<b>3%</b>	
------------------------------	-----------	-----------	--

Nei casi di malattia di Menière monolaterale, la lesione venosa di maggiore entità è stata sempre riscontrata dal lato dell'orecchio malato, mentre nei casi di malattia bilaterale il lato con insorgenza più lunga ha sempre presentato lesioni venose di maggiore gravità.

Nei Pazienti con malattia di Menière e con positività alla diagnosi ultrasonografica per CCSVI sono stati effettuati la RMN cerebrale e l'Angio RMN dei vasi del collo e del circolo intracranico, con studio della fase venosa.

L'esame flebografico e la PTA sono stati effettuati in 105 pazienti (53 maschi e 52 donne) con età media di 47 anni, range 22-76 anni. 70 casi dei Pazienti trattati avevano una malattia unilaterale, in 35 bilaterale.

Vi è stata una elevata corrispondenza tra l'esame ECD, la RMN e l'esame Flebografico, corrispondenza valutabile a circa il 90 % dei casi.

Dei 105 pazienti-intention to treat, solo in due non è stato possibile effettuare l'intera procedura endovascolare in quanto sia all'esame eco-doppler che alla RMN e con conferma flebografica intraoperatoria è stata riscontrata una totale occlusione di una delle vene giugulari: in entrambi i casi si è effettuata la PTA della giugulare controlaterale e della vena azygos.

Non si è avuta alcuna complicanza maggiore; in cinque casi si è verificata una complicanza minore (4.5%): in quattro una fibrosi a breve termine della vena giugulare ed in un solo caso un ematoma inguinale, trattato con terapia conservativa.

In 103 pazienti è stata effettuata una angioplastica di entrambe le vene giugulari ed in 35 anche una angioplastica della Azygos.

Il segmento di vena giugulare maggiormente coinvolto è stato J1 (60%), nel 30 % è stata riscontrata una lesione in J3 e nel 10% dei casi in J2. Della totalità dei casi nel 25% dei casi sono state riscontrate lesioni plurime e esclusivamente in J1 e J3. Nei casi in cui era anche presente una stenosi della vena azygos questa riguardava nella quasi totalità di casi la sua sezione prossimale (90%) e solo nel 10% dei casi gli altri segmenti.

## **ESITO DEI TRATTAMENTI A 24 MESI**

### *1. Gli effetti della PTA sulle lesioni della CCSVI.*

Dei 105 pazienti operati 50 hanno raggiunto un follow-up a 24 mesi. Il quadro ECD ha mostrato una restenosi venosa in 6 pazienti (11%); le lesioni venose sono rimaste immutate in 4 pazienti (9%) mentre un successo anatomico è stato riscontrato nei rimanenti 41 pazienti (82%).

### *2. Gli effetti sui sintomi della malattia di Menière*

La capacità uditiva è risultata complessivamente stabilizzata, senza però raggiungere una differenza

statisticamente significativa rispetto al Pure Tone Average preoperatorio. In 6 pazienti, però, (12%) il miglioramento del Pure Tone Average è stato individualmente significativo, compreso tra 25 e 40 dB. In circa il 50% dei pazienti trattati, inoltre, è stata riferita una riduzione del numero degli episodi di fluttuazione uditiva.

La valutazione anamnestica delle crisi vertiginose acute tra 18 e 24 mesi dalla PTA ha evidenziato un buon controllo della vertigine ( Classe A+ Classe B) in 40/50 pazienti (80%), un controllo limitato (Classe C) in 6 pazienti, peggioramento in 3 pazienti, 2 in Classe E, 1 in Classe F, trattato con terapia secondaria (gentamicina intratimpanica) (TAB3).

La fullness è stata ritenuta migliorata da 35/50 pazienti (70%), immutata da 6/20, scomparsa o peggiorata in nessun caso (TAB 4).

La qualità di vita valutata attraverso il DHI pre e postoperatorio è risultata migliorata nel 75% dei casi, immutata nel 15% e peggiorata nel 10% dei casi.

## **DISCUSSIONE**

La Malattia di Menière, sebbene descritta da circa 150 anni, non ha al momento una etiologia, una patogenesi ed una terapia definitiva con una elevata percentuale di pazienti non responsivi ai comuni presidi terapeutici. Questo studio ha dimostrato che in una elevata percentuale di pazienti vi è una modificazione del drenaggio venoso dell'orecchio interno in seguito a delle alterazioni presenti a livello delle vene giugulari e della vena azygos, il cui trattamento sembra offrire una ulteriore opzione terapeutica per pazienti che non rispondano agli usuali presidi terapeutici.

La CCSVI potrebbe quindi determinare alterazioni anatomiche e funzionali a livello delle strutture non recettoriali dell'orecchio interno, in particolare a livello della stria vascolare, tali da modificare in senso peggiorativo l'omeostasi dell'endolinfa e contribuire, verosimilmente in presenza di ulteriori cofattori, all'insorgenza della malattia di Menière.

L'elevata incidenza delle stenosi delle vene drenanti il circolo endocranico fa ipotizzare che vi sia un link tra la CCSVI e la Malattia di Meniere e che la CCSVI possa essere considerata un ulteriore meccanismo etiopatogenetico di questa malattia.

Questo studio ha messo a punto nuovi criteri di valutazione diagnostica sia per quanto riguarda l'esame ultrasonografico che la RMN dei vasi venosi del collo e del circolo intracranico, aprendo nuovi orizzonti terapeutici.

Infatti, il trattamento endovascolare delle stenosi delle vene giugulari e dell'azygos, si è dimostrata una procedura a basso rischio, con effetti duraturi nel tempo -nel follow-up a 24 mesi una restenosi venosa è stata evidenziata solo in 4 pazienti (8%) - e con risultati favorevoli sui sintomi della malattia di Menière in una elevata percentuale di pazienti, in particolare sulle crisi vertiginose. I

risultati ottenuti in pazienti menierici con concomitante CCSVI sottoposti ad intervento di PTA hanno dimostrato che il miglioramento del deflusso venoso è risultato particolarmente efficace nel controllo della sintomatologia vertiginosa, che costituisce il sintomo più invalidante, con un miglioramento della qualità di vita, nel follow-up a 24 mesi, nel 75%. E' da rilevare che il risultato della PTA nel controllo della recidiva delle crisi vertiginose acute è molto simile a quello riferito in letteratura con gentamicina intratimpanica, con due differenze sostanziali: la prima, a vantaggio della PTA, è che la PTA si pone come una terapia di tipo "patogenetico", mentre la terapia con gentamicina intratimpanica è di tipo ablativo, esclusivamente sintomatica sulla vertigine e con rischio di significativo peggioramento uditivo; la seconda, a vantaggio della gentamicina intratimpanica, è che l'azione di quest'ultima sul sintomo vertigine è molto più rapida, rimanendo pertanto tale trattamento il gold standard terapeutico nei casi in cui le crisi vertiginose acute assumano carattere fortemente invalidante la qualità di vita del paziente.

La procedura endovascolare, comunque, non preclude, né è preclusa, da altri tipi di interventi terapeutici, medici o chirurgici, laddove se ne ponga la necessità.

Alla luce dei nostri risultati, si può cominciare ad affermare che la PTA delle stenosi delle vene giugulari e dell' azygos possa essere considerata una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da malattia di Menière, agendo, forse per la prima volta, almeno su uno dei possibili meccanismi patogenetici.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of conflicting interests The authors have no conflicts of interest to declare.

## BIBLIOGRAPHY

- 1) Ménière P. Pathologie auriculaire: mémoires sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* 1861, 16, 597-601.
- 2) Jose A. Lopez-Escamez, John Carey, Won-Ho Chung, Joel A. Goebel, Måns Magnusson, Marco Mandalà, David E. Newman-Toker, Michael Strupp, Mamoru Suzuki, Franco Trabalzini and Alexandre Bisdorff Diagnostic criteria for Ménière's disease. *Journal of Vestibular Research* 25 (2015) 1–7
- 3) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181–185.
- 4) Louza J, Krause E, Gürkov R [Hearing function after intratympanic application of gadolinium-based contrast agent: A long-term evaluation.](#) *Laryngoscope*. 2015 Oct;125(10):2366-70. doi: 10.1002/lary.25259. Epub 2015 Mar 30.
- 5) Casselman JW, Kuhweide R, Ampe W, Meeus L, Steyaert L. Pathology of the membranous labyrinth: comparison of T1- and T2-weighted and gadolinium-enhanced spin-echo and 3DFTCISS imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(1):59-69.
- 6) Albers FW, Van Weissenbruch R, Casselman JW. 3DFT-magnetic resonance imaging of the inner ear in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1994;114(6):595-600.
- 7) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007;117(3):415-20.
- 8) Naganawa S, Sugiura M, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T. Imaging of endolymphatic and perilymphatic fluid at 3T after intratympanic administration of gadolinium-diethylene-triamine pentaacetic acid. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(4):724-6.
- 9) [Hoa M, Friedman RA, Fisher LM, Derebery MJ](#) Prognostic implications of and audiometric evidence for hearing fluctuation in Ménière's disease. [Laryngoscope](#). 2015 Sep 7. doi: 10.1002/lary.25579.
- 10) [Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y.](#) The correlation between symptoms of definite Ménière's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging. [Laryngoscope](#). 2015 Aug 29. doi: 10.1002/lary.25576.]
- 11) Schuknecht HF, Gulya AJ. Endolymphatic hydrops- an overview and classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:1-20.
- 12) Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *Laryngoscope* 1993;103:277-85.
- 13) Kiang NYS. An auditory physiologist's view of Ménière's syndrome.

- 14) Nadol JB Jr (ed.). Second International Symposium on Ménière's disease. Amsterdam: Kugler and Ghedini; 1989. p. 13-24.
- 15) [Ohmen JD](#), [White CH](#), [Li X](#), [Wang J](#), [Fisher LM](#), [Zhang H](#), [Derebery MJ](#), [Friedman RA](#). Genetic evidence for an ethnic diversity in the susceptibility to Ménière's disease. [Otol Neurotol](#). 2013 Sep;34(7):1336-41. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182868818.
- 16) [Belinchon A](#), [Perez-Garrigues H](#), [Tenias JM](#). Evolution of symptoms in Ménière's disease. [Audiol Neurootol](#). 2012;17(2):126-32. doi: 10.1159/000331945. Epub 2011 Oct
- 17) [Seo T](#), [Saka N](#), [Sakagami M](#). Furosemide-loading vestibular evoked myogenic potential testing can suggest developing bilateral involvement of unilateral Meniere's disease. [Acta Otolaryngol](#). 2012 Jun;132(6):632-6. doi: 10.3109/00016489.2011.653443.
- 18) Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of the Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)*1984;406:72-7.
- 19) Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
- 20) Tokumasu K, Fujino A, Yoshio S, Hoshino I. Prognosis of Ménière's disease by conservative treatment: retrospective study on the time course of the disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1995;519:216-8.
- 21) Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Ménière's disease? Study with vestibular-evoked myogenic potential. *Cephalalgia*. 2009 Dec; 29(12):1259-66
- 22) Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: up to date evidence for clinical practice. *Clin Otolaryngol* 2015 Dec;40(6):682-90.
- 23) Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD005395. DOI: 10.1002/14651858.CD005395.pub3.
- 24) Paparella MM. Endaural labyrinthectomy. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2008;87(4):204.
- 25) Li CS, Lai JT. Evaluation of retrosigmoid vestibular neurectomy for intractable vertigo in Ménière's disease: an interdisciplinary review. *Acta Neurochirurgica* 2008;150(7):655-61
- 26) [Zamboni P](#). The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med*. 2006 Nov; 99(11):589-93.
- 27) [Lee BB](#), [Bergan J](#), [Gloviczki P](#), [Laredo J](#), [Loose DA](#), [Mattassi R](#), [Parsi K](#), [Villavicencio JL](#), [Zamboni P](#). Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *International Angiology* 2009 December;28(6):434-51

- 28) Talbert DG(2008) Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 70: 1112-1117
- 29) Gadda G, Taibi A, Sisini F, Gambaccini M,Zamboni P, Ursino M. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. *Am.J.Physiol Heart Circ Physiol.* 2015,1;308 (3), H217-H231
- 30) Weller RO (2009) Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurologic disease. *Acta Neuropathol* 117: 1-14
- 31) Zamboni P. (2011) Hypoperfusion of brain parenchima is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross sectional preliminary report, *BMC Med* 9:22
- 32) Tsamopoulos NG, Kalodimou VE, and Vlachos S (2014) Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Multiple Sclerosis: The Hydrostatic-Immune Paradigm and the Flow Cytometry as a Diagnostic Tool. *J Mult Scler* 1:103. doi:10.4172/2376-0389.1000103
- 33) Toro EF.“Brain Venous haemodynamics, neurological disease and mathematical modelling. A review”. *Applied Mathematics and Computation*, vol 272, pp 542-579, 2016
- 34) [Merchant SN](#), [Adams JC](#), [Nadol JB Jr](#). Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.* 2005 Jan;26 (1):74-81.
- 35) Friis M., Klauss O.: A Potential Portal Flow in the Inner Ear. *Laryngoscope* 2007, (2) 194-201.
- 36) Nadol JB et. Al. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1995: 519 (suppl) 47-59
- 37) Ichimiya I, Adams JC, Kimura RS: Changes in immunostaining of cochleas with experimentally induced endolymphatic hydrops. *AnnOtol.Rhinol Laryngol* 1994; 103:457-68
- 38) Friberg U,Rask-Andersen H. Vascular occlusion in the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 200, 11(3 pt. 1); 237-245
- 39) Barbara M, Monini S, Chiappini I,Ronchetti F, Raffa S, Torrisi MR. Perisaccular vascular obstruction during an acute attack of Meniere's disease. *Mediterr J Otol* 2007;3:40-46

- 40) Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, Nomiya S, Nomiya R, Schachern PA, Nishizaki K, Paparella MM. [Vascular findings in the stria vascularis of patients with unilateral or bilateral Ménière's disease: a histopathologic temporal bone study.](#) Otol Neurotol. 2009 Oct;30(7):1006-12. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181b4ec89.
- 41) Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, Kusunoki T, Schachern PA, Nishizaki K, Paparella MM. [Histopathologic changes of contralateral human temporal bone in unilateral Ménière's disease.](#) Otol Neurotol. 2007 Dec;28(8):1063-8.
- 42) [Di Bernardino F, Alpini DC, Bavera PM, Cecconi P, Farabola M, Mattei V, Ambrosetti U, Cesarani A.](#) Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Ménière disease [.Phlebology.](#) 2015 May;30(4):274-9. doi: 10.1177/0268355514526871. Epub 2014
- 43) Filipo R., Ciciariello F., Attanasio G., Mancini P., Covelli E., Agati. L, Fedele F., Viccaro M., Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Meniere's disease. Eur.Arch.Otorhinolaryngology 2013; 272, 77-82
- 44) Bruno A., Califano L., Mastrangelo D., et.al: Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Meniere Disease:diagnosi and atreatment. Otorinolaringologia 2013. 63: 173
- 45) Bruno A, Califano L, Mastrangelo D, De Vizia M, Bernardo B, Salafia F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Meniere's Disease: diagnosis and treatment. Veins and Lymphatic 2014;3(3854):77-80
- 46) Bruno A, Napolitano M, Califano L. et al. [The Prevalence of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Meniere Disease: 24-Month Follow-up after Angioplasty.](#) J Vasc Interv Radiol. 2017 Mar;28(3):388-391. doi: 10.1016/j.jvir.2016.10.019. Epub 2016 Dec 27.
- 47) Zivadinov R, Bastianello S, Dake S., et al. Recommendations for Multimodal Noninvasive and Invasive Screening for Detection of Extracranial Venous Abnormalities Indicative of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency:a Position Statement of the International Society for Neurovascular Disease J. Vasc. Int. Rad. 2014 Nov;1,1785–1794
- 48) Monzani D, Genovese E, Marrara A, et al. [Validity of the Italian adaptation of the Tinnitus Handica Inventory; focus on quality of life and psychological distress in tinnitus-sufferers.](#) Acta Otorhinolaryngol Ital. 2008 Jun;28(3):126-34.
- 49) Nola G, Mostardini C, Salvi C, Ercolani AP, Ralli G. [Validity of Italian adaptation of the Dizziness Handicap Inventory \(DHI\) and evaluation of the quality of life in patients with acute dizziness.](#) Acta Otorhinolaryngol Ital. 2010 Aug;30(4):190-197



## TAB 1

- 1) Reflux in the IJVs and/or Vertebral Veins (VVs) in orthostatic and supine postures; reflux was considered to be pathological when reversal flow lasted >0.88 s.
  - 2) Bidirectional flow (or reflux) in the intracranial veins and sinuses ( we used the same intracranial approach and QDP. system , available on the our equipment).
  - 3) B-mode abnormalities/stenosis of the IJVs:
    - 3a) morphological stenosis: presence of severe reduction of the CSA of IJVs in the supine position (<0,3cm<sup>2</sup> which does not increase with Valsalva maneuver, performed at the end of the examination.
    - 3b) hemodynamic stenosis: a significant stenosis with simultaneous presence of intraluminal defects such as webs, septa or malformed valves, and hemodynamic changes (block, reflux, increased velocity flow)
  - 4) Flow not Doppler –detectable in IJVs and /or VVs despite numerous forced inspirations, in both sitting and supine position.
  - 5)  $\Delta$  Cross Sectional Area ( $\Delta$ CSA) in the IJV: the value is obtained by measuring the difference in IJV cross- sectional area between the supine and upright positions .
- The presence of Two or more criteria ensure a very high sensitivity for the diagnosis of CCSVI  
Furthermore, intra-observer variability was calculated , aiming at measuring the reproducibility of ultrasound evaluations and its value was 0.89 according to the ICC ( intra class correlation coefficient, classified as good if over 0.80) [g].

**Protocollo proposto da Zamboni e ratificato dal Consensus del 2011 identifica 5 parametri indicativi di CCSVI (54), la presenza di due almeno dei quali fa porre diagnosi di CCSVI. Di questi parametri il più rappresentato è stato il terzo con una incidenza di circa l'85% ed il secondo con una incidenza del 65%; quasi assente il V° parametro (3%)**

## HEARING LOSS

<u>HEARING LOSS</u>	<u>PTA 0.5-3KHZ</u>
<u>Improved (&gt; 10 db)</u> <u>In 5/25 Patients 25-40 db</u>	<u>25 (50%)</u>
<u>Unchanged (+/- 10 db)</u>	<u>20 (40%)</u>
<u>Worsened (&gt; 10 db)</u>	<u>5 (10%)</u>

Note: Pure tone average is considered improved/worsened if a 10 db difference is noted (Committee on Hearing and Equilibrium AAO-HNS, 1995)

Pre-angioplasty pure-Tone Average:60.09 db

Post-angioplasty pure-tone average: 50,55 db

P.=0.0031

Table 2. Vertigo attack control

Class A (complete control)	0
Class B (substantial control)	1-40
Class C (limited control)	41-80
Class D (insignificant control)	81-120
Class E (worsened)	>120
Class F	Secondary treatment required due to disabling vertigo

$(\text{Avg attacks/month post-treatment} / \text{Avg attacks/month pre-treatment}) \times 100 = \text{Control Level}$

Vertigo Attacks	Avg attacks/month post-treatment	

**Tab. 2 VERTIGO ATTACKS**

<u>VERTIGO ATTACKS</u>			Avg attacks/month post-treatment (24 mon. Recommended X 100 = Control level)			
			Avg attacks/month pre-treatment (6 mon.recommended)			
<b>Control Level</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>
<b>No. of Patients</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>%</b>	<b>56%</b>	<b>28%</b>	<b>6%</b>		<b>6%</b>	<b>4%</b>
A 0 = Complete control B 1-40 = Substantial control C 41-80= Limited control						

D 81-120 : Insignificant control E> 120 = Worsened F Secondary treatment required due to disabling vertigo	
--	--

**TINNITUS AN FULLNESS:**  
**SUBJECTIVE VALUATION**

	<u>TINNITUS</u>	<u>FULLNESS</u>
<u>Disappeared</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Improved</u>	<u>17 (35%)</u>	<u>35 (70%)</u>
<u>Unchanged</u>	<u>28 (55%)</u>	<u>15 (30%)</u>
<u>Worsened</u>	<u>5 (10%)</u>	<u>0</u>

TABLE 3 Changes in tinnitus and the sensation of fullness in the ear following treatment in patients with Meniere's disease