

L'insufficienza venosa cronica cerebrospinale nella sindrome di Menière: diagnosi e trattamento

A. BRUNO¹, L. CALIFANO², D. MASTRANGELO¹, M. DE VIZIA¹, B. BERNARDO¹

CHRONIC CEREBROSPINAL VENOUS INSUFFICIENCY IN MENIÈRE SYNDROME: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Aim. The authors have evaluated through ultrasound and phlebography the relationship between Menière's Syndrome and CCSVI and effectiveness of angioplasty in the reduction of symptomatology.

Methods. Twenty-five patients with diagnosis of Menière's Syndrome, not responder to usually therapy, underwent echo-color-Doppler sonography with Zamboni's protocol for the diagnosis of CCSVI. Twenty-four were positive. In 5 case we performed venography and the diagnosis was confirmed. These patients were treated with PTA of IJV.

Results. Ultrasound diagnosis of CCSVI was performed in patients with Menière's Syndrome. It was positive in 24 cases out of 25 (95% of cases). In healthy population CCSVI was noticed in 3% of cases. Five patients underwent venography, which confirmed the diagnosis and PTA was effective in all patients.

Conclusion. There is a significant prevalence of CCSVI in patients with Menière's Syndrome and its treatment with PTA has given good results in all patients, with a consequent reduction of symptomatology.

KEY WORDS: Venous insufficiency - Endovascular procedures - Meniere's Syndrome - Mesoglycan.

La Malattia di Menière (MM) è una malattia dell'orecchio interno caratterizzata da vertigini, ipoacusia, acufeni e fullness, con una prevalenza di circa 0,5/100000 della popolazione¹⁻⁷; nei paesi scandinavi l'incidenza è di 430 casi per milione di abitanti, raggiungendo la percentuale più elevata in Inghilterra con 1000 casi per milione di abitanti. Si stima in 3.000

¹*Divisione di Chirurgia Vascolare
Clinica GEPOS - Telesse, Benevento, Italy*

²*Dirigente Responsabile SSD
Audiologia e Foniatria A. O. G.
Rummo, Benevento, Italia*

il numero dei pazienti affetti dalla malattia in Italia. Nonostante sia stata descritta già nel 1861 da Prospero Menière¹, al momento una etiologia certa è ancora dubbia; tra le cause più probabili vi è una disfunzione dell'assorbimento dell'endolinfa dell'orecchio interno che causerebbe una idrope endolinfatica².

La MM è caratterizzata dalla triade clinica vertigini, acufeni ed ipoacusia a cui spesso si associa sensazione di riempimento dell'orecchio con un andamento clinico di tipo recidivante con ripercussioni negative sulla qualità di vita dei pazienti, in particolare durante gli episodi acuti²⁻⁸⁻¹³. Generalmente l'esordio è monolaterale, ma con gli anni la malattia può interessare anche l'altro orecchio con andamento sinusoidale relapsing-remitting; la capacità uditiva tra una crisi e l'altra nelle fasi precoci si reintegra, ma con gli anni si deteriora progressivamente, stabilizzandosi solitamente su livelli di ipoacusia medio-grave³.

L'esordio è prevalentemente intorno alla quarta decade di vita, la diagnosi è solitamente agevole²⁻¹³, con iniziale diagnosi differenziale con il neurinoma dell'VIII¹³. L'ipoacusia, inizialmente fluttuante, è di tipo sensoriale; la diagnosi strumentale si avvale dell'esame audiometrico tonale e vocale, dell'esame vestibolare, dei Potenziali evocati uditivi, dei Poten-

Autore di contatto: A. Bruno, Via San Vito 123, 82100 Benevento, Italia. Email: aldobruno@webmail.it

ziali evocati vestibolari miogenici, dell' elettrococleografia, del test al glicerolo e della RMN encefalica mirata sul pacchetto acustico-facciale, per escludere il neurinoma dell' VIII³⁻¹³. Al momento non esiste alcuna cura definitiva per la malattia di Menière²⁻⁹.

Nel 2006 fu segnalato che i pazienti affetti da sclerosi multipla presentavano con elevata frequenza una modificazione dei vasi venosi che drenano il sangue dal cervello e dall'apparato midollare, con conseguente rallentamento del flusso e formazione di circoli collaterali²¹. Tale condizione, il cui significato fisiopatologico non è ancora del tutto chiaro e non da tutti accettato, è stata individuata con l'acronimo CCSVI (*chronic cerebro spinal venous insufficiency*). Queste anomalie vascolari, rallentando il deflusso venoso, provocherebbero, in particolare a livello cerebrale, una modificazione del meccanismo di adesione delle molecole alla barriera endoteliale; questo fenomeno a sua volta sarebbe causa di una aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica²¹⁻²⁶. L'infiammazione che ne deriverebbe porterebbe l'endotelio attivato a secernere citochine proinfiammatorie, con secondaria trasformazione dei monociti in elementi antigenici che determinerebbero una azione autoimmune nei confronti delle cellule nervose contenenti mielina¹⁴⁻²⁷.

Tra le numerose metodiche proposte per la diagnosi di CCSVI, la più confacente alla tipologia dei vasi e alle caratteristiche dei flussi venosi e l'ecocolor-Doppler, integrato con il Doppler transcranico che consente anche una valutazione delle Vene Cerebrali Profonde e gli eventuali reflussi¹⁸⁻²¹. Zamboni ha stabilito a tal fine un protocollo UltraSonografico identificando 5 parametri caratteristici di CCSVI¹⁹⁻²¹:

1. presenza di flusso bidirezionale in una o entrambe le vene giugulari interne (VGI) e/o nelle vene vertebrali (VV) in tutte e due le posizioni (clinostatismo e ortostatismo) o flusso bidirezionale in una posizione con assenza di flusso nell'altra;
2. presenza di flusso bidirezionale nelle vene intracraniche e nei seni.
3. visibilità di difetti intraluminali (lembi, setti o malformazioni valvolari) associati a modificazioni emodinamiche (blocchi, reflussi o accelerazioni) e/o riduzione della VGI in posizione supina a 0.3 cm/2°.
4. assenza di flusso sia nella VGI che nelle VV e/o assenza di flusso in una posizione e flusso bidirezionale nell'altra;
5. DCSA (area) della VGI maggiore o invariata sia a 90° che a 0°.

Nel 2009 Zamboni ha proposto un trattamento endovascolare di queste lesioni mediante angioplastica al fine di migliorare il deflusso venoso cerebrale²⁸. Negli ultimi anni la PTA venosa dei vasi del collo e del sistema azygos, praticata a pazienti affetti da Sclerosi multipla, ha avuto una ampia diffusione con buoni risultati e bassa morbidità^{28, 29}, pur alimentando discussioni e polemiche nel mondo scientifico (Studio Cosmo)²⁶.

Oggetto di questo lavoro è riportare la nostra esperienza preliminare sia nella diagnosi che nel trattamento endovascolare della CCSVI in pazienti affetti da MM.

Materiali e metodi

Da aprile 2013 a luglio 2013 sono pervenuti alla nostra osservazione 25 pazienti, 21 femmine, 4 maschi di età compresa tra 45 e 68 anni con età media di 56 aa, affetti da malattia di Menière clinicamente definita secondo i criteri AAO 1995¹³, diagnosticata in Centri specialistici italiani di Otorinolaringoiatria e di Audiologia. Tutti i pazienti avevano presentato scarsa risposta ai trattamenti terapeutici convenzionali (betaistina, cortisonici, diuretici, diuretici osmotici, vasoattivi ecc.), con persistenza di sintomatologia vertiginosa frequentemente recidivante. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'istituto in cui la ricerca è stata condotta e i pazienti hanno dato il loro consenso informato.

La popolazione-studio è stata sottoposta a EcoColorDoppler dei vasi venosi del collo e del circolo venoso intracranico secondo la metodica di Zamboni; l'esame è stato eseguito anche in 100 pazienti sani, non affetti da patologia neurologica o audiovestibolare, di età analoga a quella della popolazione-studio con positività di almeno due parametri solo nel 3% dei casi (popolazione controllo).

In 5 pazienti, 4 femmine ed 1 maschio, si è proceduto a trattamento endovascolare di PTA mono o bilaterale della vena giugulare interna; 4 casi erano a localizzazione monolaterale della MM, uno bilaterale.

Dopo due mesi dalla procedura endovascolare, i pazienti sono stati inviati a controllo presso la SSD di Audiologia della A.O. "G. Rummo" per la valutazione dello stato audiologico e vestibolare, mediante audiometria tonale, audiometria vocale, impedenziometria ed esame vestibolare.

Procedura endovascolare

Per eseguire la PTA della vena giugulare interna è stato utilizzato il protocollo chirurgico standard in uso presso la nostra Struttura dal 2011 per il trattamento delle forme di CCSVI correlate alla sclerosi multipla:

- accesso femorale percutaneo destro in anestesia locale con lidocaina al 2%;
- puntura diretta o ecoguidata della vena femorale comune;
- inserimento di un introduttore 8Fr o 9 Fr;
- somministrazione di 2500 UI di eparina sodica;
- flebografia selettiva delle vene giugulari interne mediante catetere idrofilico Cordis Ber 4Fr da 100 cm (in alternativa catetere Cobra Cordis 4Fr per lo studio della vena azygos) montato su guida idrofilica stiff Cordis Acquatack da 260 cm,
- ottenuta la conferma della presenza della lesione evidenziata dall'esame ecocolorDoppler, si procede alla dilatazione con catetere da PTA a bassa compliance con pallone da 10 a 20Fr (Cordis maxILD) utilizzando gonfiaggi assistiti da inflation device di durata di 120 secondi a 4-8 atm;
- l'emostasi si effettuava per compressione;
- alla dimissione è stata prescritta eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio terapeutico (Bemiparina sodica: 7500 UI bis in die) per 20 giorni e successivamente mesoglicano 100 mg/die per 12 mesi.

Risultati

L'esame EcoColorDoppler dei vasi venosi del collo e del circolo venoso intracranico ha fatto rilevare in 24/25 casi la presenza di 2 o più parametri di Zamboni positivi per CCSVI sul lato affetto dalla MM ed in due casi anche sul lato sano. Non si sono evidenziati casi di ipoplasia della vena giugulare e in nessun caso è stata identificata una lesione della vena azygos.

Nella popolazione-controllo sono state rilevate alterazioni compatibili con la CCSVI solo in tre pazienti (3%) e nessuno di loro aveva diagnosi o sintomatologia riconducibile ad una patologia neurodegenerativa o ad una MM.

Vi è stata una corrispondenza tra i reperto riscontrati all'esame ultrasonografico e l'indagine flebografica nella misura del 90%.

In tutti i casi è stato possibile effettuare la procedura endovascolare programmata. Non è stata registrata alcuna complicanza maggiore né morbidità e/o disabilità conseguente all'intervento. Tutti i pazienti sono stati dimessi il giorno successivo alla procedura.

Il follow-up a 1 mese dalla PTA ha rilevato in 4/5 pazienti un miglioramento della capacità uditiva, una riduzione delle vertigini e degli acufeni. Un paziente non ha mostrato miglioramenti significativi della capacità uditiva, anche se ha riferito una soggettiva riduzione degli acufeni e della sensazione di fullness auricolare; 2 pazienti hanno presentato una crisi vertiginosa, di entità clinica molto più lieve rispetto alla fase precedente l'intervento.

La capacità è passata da un Pure Tone Average medio (500, 1000, 2000 Hz) preoperatorio di 65 dB ad uno postoperatorio di 55 dB, mentre l'intelazione vocale è passata da un valore di medio di 80% ad un postoperatorio di 90%. L'esiguità numerica della casistica non permette una valida analisi statistica.

Tutti i pazienti non hanno presentato recidive morfologiche di stenosi al controllo ecocolorDoppler con persistenza di 1 parametro positivo per CCSVI solo in 1 caso.

La PTA venosa giugulare è risultata sicura, anche se richiede una esperienza consolidata in procedure endovascolari. I risultati iniziali di questa esperienza, rappresentati principalmente dai seguenti parametri, sono incoraggianti:

1. riduzione delle vertigini sia come entità che frequenza;
2. riduzione, in tutti i casi, della sensazione di ovattamento e della cefalea, se presente;
3. migliorata capacità uditiva all'esame audiometrico tonale e vocale in 4/5 casi.

I controlli ecocolorDoppler secondo metodica Zamboni ad 1 mese ed a 3 mesi hanno mostrato in un solo caso una recidiva, ma di uno solo dei parametri (reflusso della VGI a 0° e 90°). Non abbiamo finora registrato ripresa della sintomatologia uditiva e vestibolare ai livelli precedenti l'intervento.

Conclusioni

Non è al momento conosciuto il motivo perché i pazienti rispondono al trattamento endovascolare. Di certo vi è un'alta percentuale di casi di MM che presentano lesioni delle VGI e delle VV di tipo malfor-

mativo o stenotante analoghe a quelle tipiche della sclerosi multipla (CCSVI) con rallentamento del deflusso venoso cerebrale, confermate anche dall'esame flebografico.

I risultati della nostra esperienza preliminare confermano quanto ormai accertato per la CCSVI da Sclerosi Multipla, ovvero che la PTA della vena giugulare interna è una procedura efficace e a rischio nullo. Certamente nella bontà dei risultati da noi ottenuti svolgono un ruolo determinante l'esperienza maturata sia con il trattamento delle patologie arteriose che delle lesioni venose dei pazienti affetti da sclerosi multipla; la standardizzazione della metodica consente inoltre di non avere nessuna complicanza maggiore ed anche una minor percentuale di recidive nei confronti di altre casistiche.

Nella nostra casistica non si è verificato nessun caso di trombosi post-procedurale della VGI né a distanza dalla procedura. L'assenza di tale grave complicanza è legata alla terapia farmacologica utilizzata e prima riportata: non si sono finora registrati effetti collaterali legati ai farmaci.

L'esperienza maturata in questo periodo ha permesso una nuova valutazione sia ultrasonografica che endovascolare del circolo venoso cerebrale che finora era quasi del tutto ignorata; tale valutazione, sinora non eseguita nei pazienti menierici e l'individuazione di alterazioni di flusso non presenti nei soggetti normali, ha certamente offerto una nuova possibile prospettiva di trattamento.

Riteniamo pertanto che la procedura endovascolare di angioplastica delle vene giugulari interne in pazienti affetti da MM sia una metodica sicura associabile agli attuali presidi terapeutici, nei casi in cui siano presenti i criteri diagnostici di Zamboni, riconoscendo comunque il ruolo centrale e apicale dello specialista ORL per la gestione di questa patologia.

Riassunto

Obiettivo. Recenti studi eseguiti presso la Divisione di Neurologia dell'Ospedale Bellaria di Bologna in pazienti affetti da Sindrome di Menière hanno dimostrato una significativa associazione di lesioni stenotiche e/o malformative valvolari a carico della vena giugulare e/o azygos, con caratteristiche morfo-funzionali simili a quelle riscontrabili nella sclerosi multipla che sono causa di una insufficienza venosa cronica cerebrospinale (*chronic cerebrospinal venous insufficiency*, CCSVI).

Metodi. Nel presente studio, gli autori, dopo aver maturato una notevole esperienza nella diagnosi e trattamento endovascolare della CCSVI nella sclerosi multipla con oltre 200 pazienti operati, presentano i risultati preliminari di uno studio diagnostico e clinico di validazione di trattamento endovascolare in pazienti affetti da Malattia di Menière refrattaria alla terapia medica convenzionale, eseguito dal gennaio a luglio 2013.

Risultati. Presso la UD di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare della Clinica "GEPOS" di Telesse Terme (BN) sono stati valutati 25 pazienti con diagnosi di Malattia di Menière (MM) clinicamente definita secondo i parametri AAO 1995 (13), con la tetrad sintomatica caratteristica: ipoacusia, vertigini, acufeni e fullness auricolare. L'esame ecocolorDoppler, eseguito con apparecchiatura Esaote My Lab Vinco secondo la metodica di Zamboni per la diagnosi di CCSVI, ha mostrato la presenza di lesioni caratteristiche della CCSVI in 24/25 casi, con almeno 2 parametri diagnostici positivi. Il test è stato eseguito anche in una popolazione-controllo sana, in cui la positività dei parametri per CCSVI è stata dello 2-3%. Dei 24 pazienti positivi per CCSVI, 5, 4 donne. 1 uomo, hanno accettato di sottoporsi a trattamento endovascolare di angioplastica (PTA)* delle vene giugulari, 4 con MM monolaterale, 1 bilaterale con insorgenza della malattia variabile da 28 a 2 anni; in tutti le vene azygos sono risultate indenni da lesioni significative alla flebografia selettiva. Non si è registrata nessuna complicanza maggiore né minore né nel postoperatorio né nel follow-up successivo e tutti i pazienti sono stati tutti dimessi il giorno dopo la procedura. Il follow-up ad 1 e 3 mesi dalla PTA ha rilevato in 4/5 pazienti un miglioramento della capacità uditiva, valutata con esame audiometrico tonale e vocale, una riduzione degli acufeni. Un paziente non ha mostrato miglioramenti significativi della capacità uditiva, anche se ha riferito una soggettiva riduzione degli acufeni e della sensazione di ripienezza dell'orecchio; 2 pazienti hanno presentato crisi vertiginose di entità clinica molto più lieve rispetto a quelle pretrattamento. Quattro pazienti non hanno presentato recidive morfologiche di stenosi al controllo ecocolorDoppler, in un paziente si è evidenziata la persistenza di un parametro positivo per CCSVI.

Conclusioni. La procedura endovascolare di PTA delle vene giugulari interne si è rivelata sicura, a basso rischio, poco invasiva, associabile a tutti i principi farmaceutici comunemente impiegati per il trattamento della MM. L'esiguità della casistica presentata ed il breve follow-up non consentono ancora di trarre indicazioni significative sulla validità della procedura di PTA nei pazienti menierici con positività dei parametri diagnostici di CCSVI, tuttavia i primi risultati sono tali da far ritenere tale procedura possibile per la MM refrattaria alla terapia medica convenzionale, in attesa di dati numerici più significativi e con un follow-up più lungo.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza venosa - Procedure endovascolari - Sindrome di Menière - Mesoglicano.

References

- Meniere P. Memoire sur des lesions de l'oreille interne dominant lieu a des symptom de congestion cerebrale apoplectiforme. *GazMed (Paris)* 1861;16:597-601.
- Vassiliou A, Vlastarakos PV, Maragoudakis P, Candiloros D, Nikolopoulos TP. Meniere disease: still a mystery disease with difficult differential diagnosis. *Ann Indian Acad Neur* 2011;14:12-8.
- Wladilavoski-Wasserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Meniere disease: a 30-year epidemiological and clinical study in Rochester, MN 1951-80. 1984; 94:1098-102
- HSU LZhu XN, Zhao YS. Immunoglobulin E and circulating immune complexes in endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:535-8.
- American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, INC. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for diagnosing the evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
- Saeed S, Penney S. Diagnosis and management of Meniere Disease. *ENT NEWS* 2004;13:32-4.
- Celestino D, Ralli G. Incidence of Meniere disease in Italy. *Am J Otol* 1991;12:135-8.
- Mancini F, Catalani M, Carru M, Monti B. History of Meniere's disease and its clinical presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:5656-80.
- de Sousa LC, Piza MR, da Costa SS. Diagnosis of Meniere disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:547-64.
- Di Girolamo S, Picciotti P, Sergi B, D'Ecclesia A, Di Nardo W. Postural control and glycerol test in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2001;121:813-7.
- Chung WH, Cho DY, Choi JY, Hong SH. Clinical usefulness of extratympanic electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2004;25:144-9.
- Naganawa S, Nakashima T. Cutting edge of inner ear MRI. *Acta Otolaryngol Suppl* 2009;129:15-21.
- Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
- Zamboni P. Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006;99:589-93.
- Valdueva JM, von Munster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhaupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 2000;355:200-1.
- Schreiber SJ, Lurtzing F, Gotze R, Doepp F, Klingebiel R, Valdueva JM. Extrajugular pathways of human cerebral venous blood drainage assessed by duplex ultrasound. *J Appl Physiol* 2003;94:1802-5.
- [17] Doepp F, Schreiber SJ, von Munster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueva JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* 2004;46:565-70.
- Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* 2005;15:70-5.
- Menegatti E, Zamboni P. Doppler haemodynamics of cerebral venous return. *Curr Neurovasc Res* 2008;5:259-64.
- Baumgartner RW, Nirkko AC, Müri RM, Gönner F. Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins. *Stroke* 1997;28:1319-23.
- Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G *et al.* Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2007;4:252-8.
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355:488-98.
- Sipe JC, Lee P, Beutler E. Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Dev Neurosci* 2002;24:188-96.
- Sullivan JL. Is stored iron safe? *J Lab Clin Med* 2004;144:280-4.
- Haacke EM, Ayaz M, Khan A, Manova ES, Krishnamurthy B, Gollapalli L *et al.* Establishing a baseline phase behavior in magnetic resonance imaging to determine normal vs. abnormal iron content in the brain. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:256-64.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'ara S *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-9.
- Comi G, Battaglia MA, Brtolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G *et al.* observational case-control study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: results from the CoSMo study. *Mult Scler* 2013;19:1508-17.
- Salvi F, Bartolomei I, Buccellato E, Galeotti R, Zamboni P. Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients. *Funct Neurol* 2012;27:55. [29] Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J *et al.* Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology* 2010;25:286-95
- Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, Caggiati A, Liboni A. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008;27:3.

Pervenuto il 24 agosto 2013.

Accettato il 29 ottobre 2013.