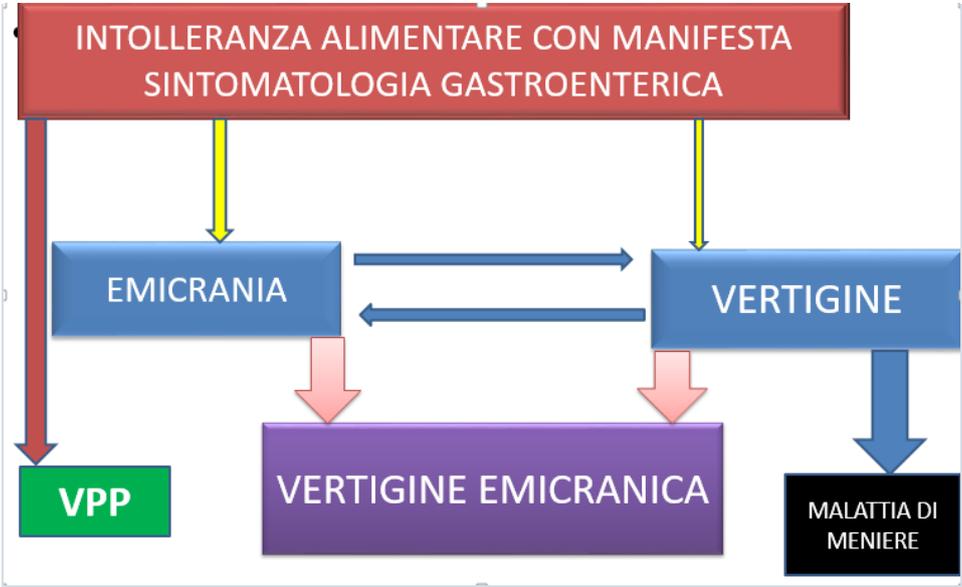


VERTIGINE ED ISTAMINA : REAZIONI ATOPICHE ED INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA(HIT)

Introduzione

Gli studi sull'associazione fra istamina e sintomi vertiginosi sono da molti anni oggetto di studio; in particolare le indagini sull'eziologia dei disturbi dell'equilibrio hanno approfondito le reazioni immunitarie, suggerendo una patogenesi dell'orecchio interno collegata a stimolazione antigenica, con reazione infiammatoria atopica (IgE mediata), o indotta da complessi immunitari, in grado di stimolare condizioni di eosinofilia e mastocitosi, con rilascio massiccio di istamina sui recettori H1-H2-H3 e H4, altamente rappresentati nella struttura anatomica dell'orecchio interno. **Più di recente l'attenzione si è concentrata sulle intolleranze alimentari e su un'ulteriore ipotesi eziologica: l'intolleranza all'istamina (HIT),** collegata ad un accumulo di istamina, nell'organismo di soggetti predisposti, cioè con carenza dell'enzima diaminossidasi, che causa insufficiente metabolizzazione dell'HIT e quindi intolleranza alimentare associata o meno ad **iperpermeabilità intestinale (Leaky GUT syndrome).**

FISIOPATOLOGIA ED EVOLUZIONE DEL 1° GRUPPO (Ipotesi Dr. La GUMINA)



SINDROME DA INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA

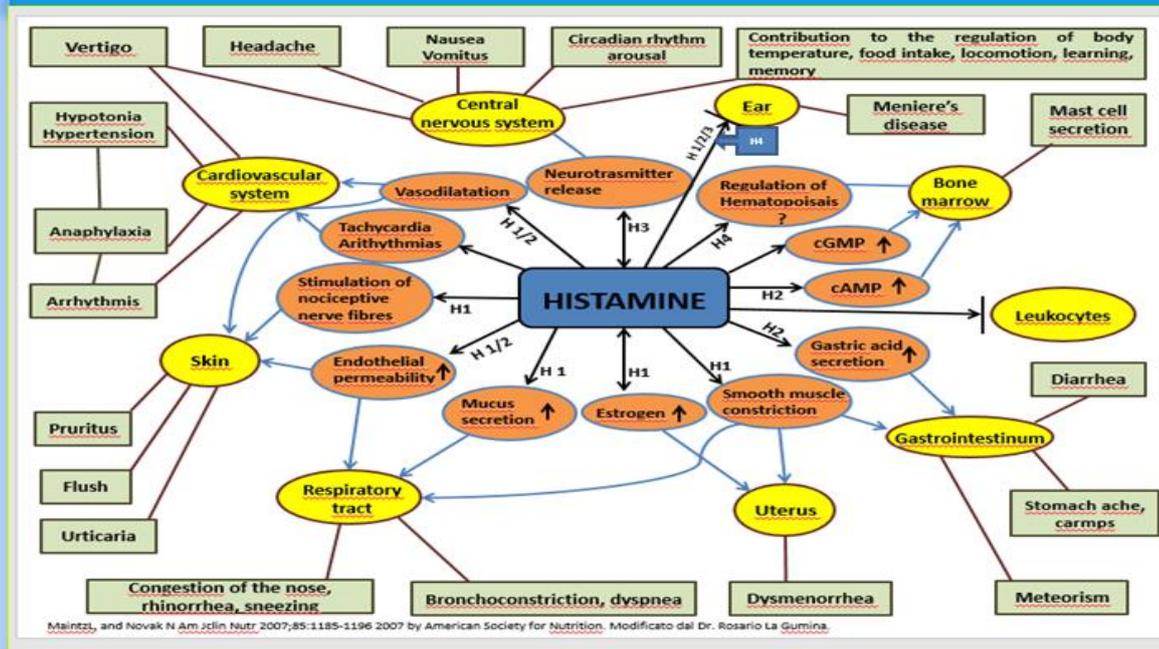


Fig.1

In questi casi l'accumulo di istamina può esacerbare i propri effetti a livello ubiquitario:

intestino, pelle, SNC e naturalmente orecchio interno.

In tutti i distretti dell'organismo sono ben documentati gli effetti clinici dell'accumulo di istamina, tra i quali l'emicrania e la vertigine, di interesse otoneurologico. **Fig.1)**

L'istamina è un composto azotato, prodotto per decarbossilazione dell'aminoacido L-istidina ed è coinvolto fisiologicamente nel

nostro organismo in meccanismi digestivi, nella risposta infiammatoria e come neurotrasmettitore in diverse funzioni cerebrali.

Svolge la propria azione legandosi a neuroni specifici posti sulla membrana cellulare con effetti diversi a seconda del tipo di recettore con cui interagisce. L'HIT assunta, viene degradata ad opera dell'enzima **diaminossidasi. (DAO)**

Quando questo meccanismo è deficitario, l'HIT non degradata a livello dell'intestino tenue, si riversa nel sangue e da sintomi analoghi all'allergia.

Farmaci interagenti con i 4 recettori H

AGONISTI	ANTAGONISTI
H1 2-metilistamina 2-tiazolil etilarrina	Difenidramina prometiazina meclizina
H2 Impropiridina dimaprit	Cimetidina ranitidina zolantidina
H3 α -metilistamina	Betaistina tioperamide
H4 4-metilistamina	Tioperamide JNJ 777120

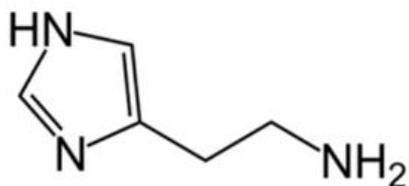
Guidetti, OTONEUROLOGIA 2014

Betahistine	H ₁ -R antagonistic and a partial, weak agonistic of H ₁ and H ₂ receptors	Most used drug in the Ménière's disease control in Europe. Reduces the incidence and severity of vertigo and the incidence of nausea and emesis
Diphenhydramine	Antagonist of H ₁ and of ACh receptors	Most used drug in the Ménière's disease control in USA
Meclizine and cyclizine	Antagonist of H ₁ and of ACh receptors	Commonly used in combination with betahistine or diphenhydramine in the Ménière's disease control
Promethazine	Antagonist of H ₁ and of ACh receptors	Treatment and prevention of vertigo

Soto E, Vega R. Corr. Neuropharmacol 2010

Attualmente, si conoscono quattro tipi di recettori per l'istamina, definiti rispettivamente:

- H₁
- H₂
- H₃
- H₄.



Recettori istaminici

H1	H2
<ul style="list-style-type: none">• Cellule endoteliali• Cellule muscolari lisce• Corteccia surrenale• Cuore• Sistema nervoso centrale	<ul style="list-style-type: none">• Cellule parietali gastriche• Cellule muscolari lisce (vasi, utero)• Sistema nervoso centrale• Cuore
H3	H4
<ul style="list-style-type: none">• Sistema nervoso centrale• Nervi periferici (cuore, polmoni, tratto digerente)• Cellule enterocromaffini	<ul style="list-style-type: none">• Midollo osseo• Milza• Eosinofili• Neutrofili• Mononucleati, mastociti

NEURONI ISTAMINERGICI

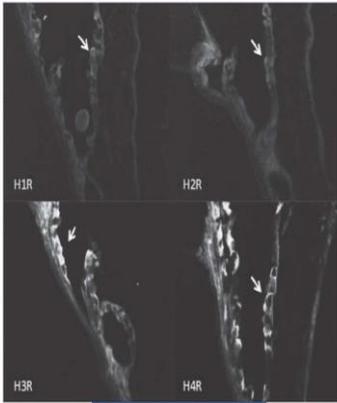
Situati esclusivamente nell'ipotalamo posteriore principalmente nel nucleo tubero mammillare (Pollard 1987-Lin 1994).

Proiettano ai quattro principali nuclei vestibolari (Tighilet 996, Lacour 1998). Proiettano a tutto il cervello con potenziali d'azione di lunga durata e lenta conduzione assonale, la loro attività varia nel ritmo veglia-sonno (Brown 2001)

Recettori istaminergici nell'orecchio interno.

Nel 2016 Takumida mediante l'utilizzo di anticorpi policlonali, ha dimostrato la presenza di tutti e quattro recettori, nelle varie sezioni dell'orecchio interno.

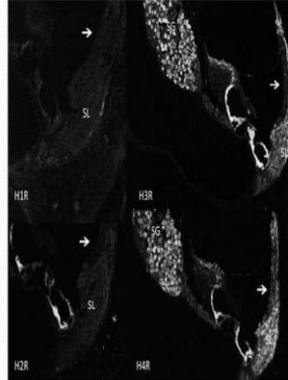
DISTRIBUZIONE DEI RECETTORI ISTAMINERGICI NEL SACCO ENDOLINFATICO



Sacco endolinfatico

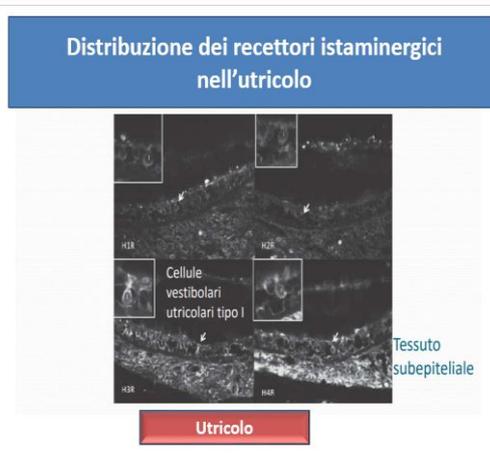
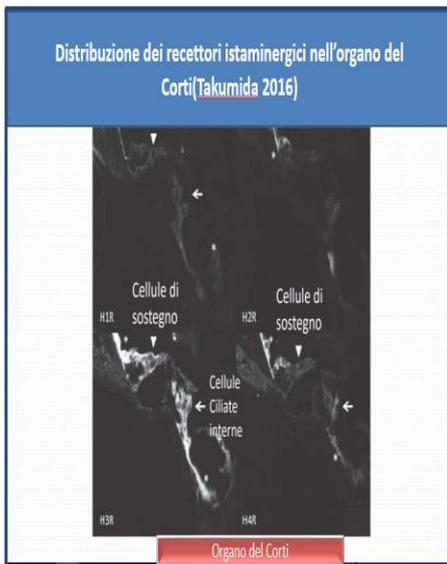
Takumida, 2016

Distribuzione dei recettori istaminergici nell'orecchio interno



Stria vascolare

Takumida, 2016



HIT NEL SACCO ENDOLINFATICO

H1R-H2R-H3R sono presenti nel dotto e nel sacco endolinfatico (Dagli 2008) H1R nel rivestimento, H3R nella rete capillare sub-epiteliale (Moller 2015) H4R nelle cellule epiteliali e nei mastociti del tessuto sottoepiteliale. (Takumida 2016) L'HIT rilasciata dai mastociti è distribuita in modo da ottenere una risposta calcio-mediata nelle cellule ciliate vestibolari mediate da H1R –H2R-H3R situate sulle loro membrane. Da ricordare la sua funzione immunitaria.

Il SE è coinvolto nella risposta anticorpale locale dei processi immunitari. Gli antigeni causano la degranolazione dei mastociti. (Uno 1992) Una reazione immunitaria può condurre ad un disturbo dell'orecchio interno. La localizzazione dei recettori H1 nel SE suggerisce un effetto immunoregolatore (Moller 2015)

HIT: Neuromodulatore del sistema vestibolare

Modifica l'attività dei nuclei vestibolari e dei processi d'informazione sensitiva ed il controllo delle funzioni vestibolari. (Takeda 1987) Regola la Motion Sickness , attraverso i neuroni istaminergici ipotalamici che proiettano direttamente nei nuclei vestibolari (nel ratto) Takeda 1981. Modula l'attività dei neuroni di II° ordine riducendone la frequenza di scarica: Nucleo mediale (controllo occhio-testa). Nucleo laterale (riflessi vestibolo-spinali)

APPROCCIO CLINICO

Commentato [rlg1]:

L'**approccio clinico** quindi, potrebbe orientarsi a valutare il grado di reattività istaminica, (mastocitosi ed eosinofilia), legata a condizioni di accumulo, con eventuale intolleranza all'istamina, al fine di organizzare un intervento terapeutico di contrasto all'istamina su più livelli: **dalla riduzione dell'intake con la dieta, alla difesa della barriera intestinale (integratori flora batterica), al potenziamento del metabolismo dell'istamina con sostituti della diaminossidasi(DAO), fino al contrasto delle reazioni istaminergiche con cortisonici ed alla modulazione degli effetti dell'istamina sull'orecchio interno e nel SNC con antagonisti dei recettori H3, come la betaistina.**

INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA(HIT)

Un capitolo di ricerca del tutto nuovo sul ruolo dell'istamina nella vertigine, riguarda le intolleranze alimentari e più precisamente **l'intolleranza all'istamina (HIT)**, che consiste in un accumulo eccessivo di questa ammina biogenica nell'organismo (**Fig.2**).

- La causa di questo disturbo dipende da un eccessivo *intake* d'istamina con la dieta e/o dalla ridotta capacità dell'organismo a degradare quest'ammina.

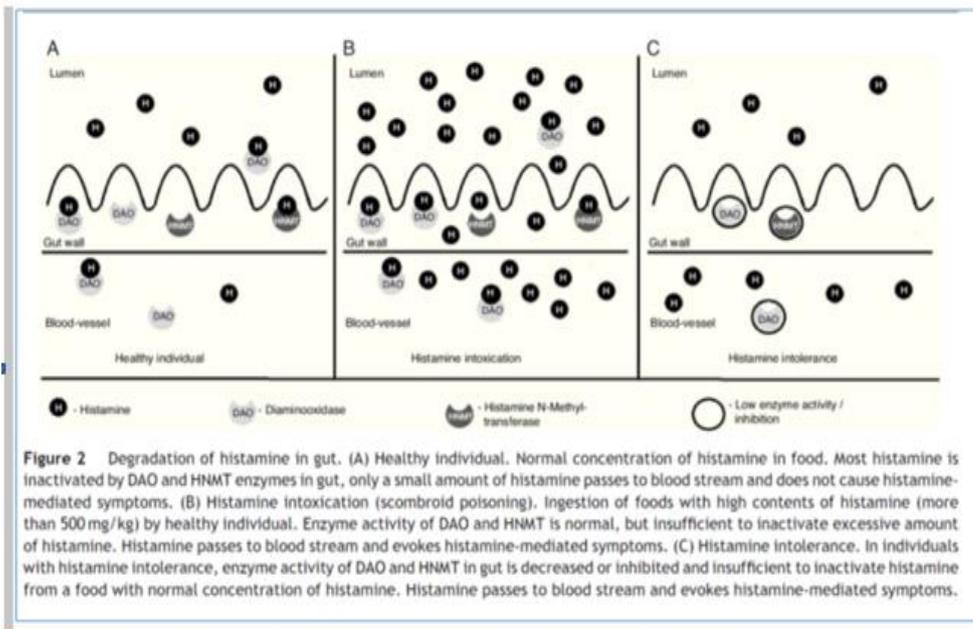
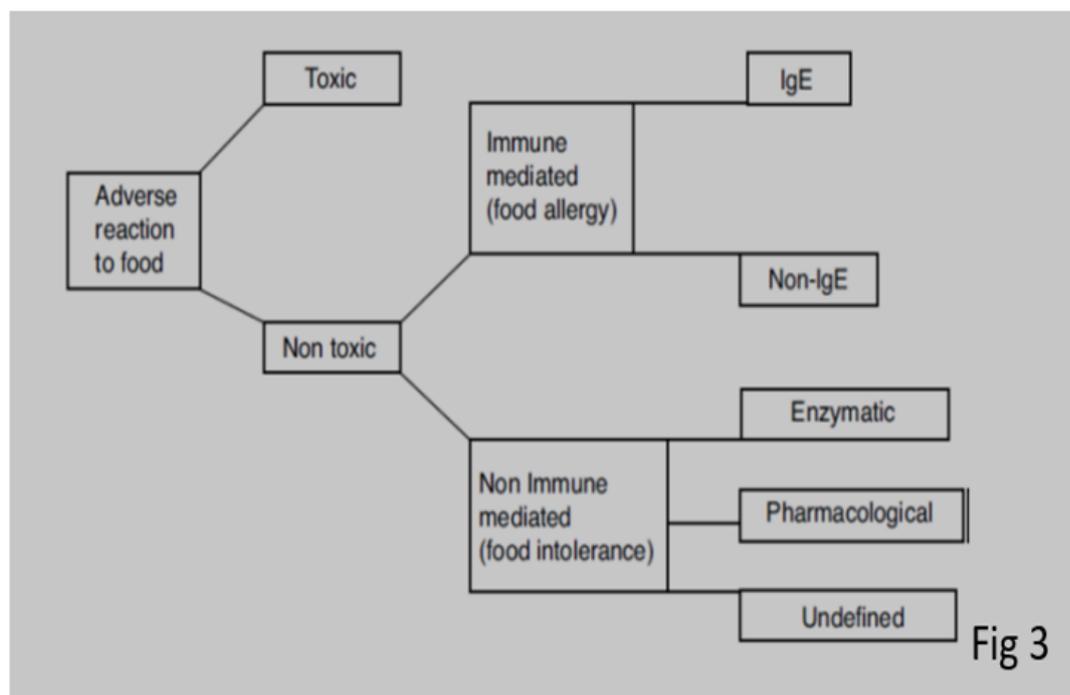


Fig. 2

Pertanto, quando i livelli d'istamina nel sangue si alzano, si hanno sintomi analoghi a quelli delle reazioni allergiche.

Contrariamente all'allergia alimentare, **l'intolleranza all'istamina non è IgE mediata** e **le manifestazioni sintomatiche non sempre si verificano con lo stesso alimento, pur essendo più probabili dopo assunzione di alimenti più ricchi di istamina, così come altre sostanze (ad es. additivi, coloranti, alcool e farmaci), che sono in grado di interferire con l'attività enzimatica (DAO – Fig. 3).** I sintomi

possono essere ridotti o eliminati con alimenti privi di istamina o con l'assunzione di antistaminici.



- Rinkel, Randholf e Zeller per primi proposero l'esistenza di due tipi d'ipersensibilità agli alimenti:

Una fissa e l'altra ciclica.

La diagnosi per la prima non è difficile, perché ogni volta che quel dato alimento viene ingerito, si verificano gli stessi sintomi. Nell'ipersensibilità alimentare **ciclica** questo non si verifica: **l'eliminazione dell'alimento porta a tolleranza o adattamento**, mentre l'ingestione frequente di esso causa una sensibilizzazione maggiore.

Rinkel distingue tre fasi: **la fase mascherata, la fase iperacuta e la fase di tolleranza o adattamento**

- **LA FASE MASCHERATA** si verifica nell'individuo geneticamente predisposto. Se l'alimento nocivo è ingerito una o più volte.

La seconda ingestione allevia parzialmente o maschera i sintomi ed è difficile identificare con l'anamnesi l'alimento nocivo. **NELLA FASE IPERACUTA**, la seconda ingestione, dopo averlo eliminato dalla dieta per 1- 2 settimane, può dar luogo a sintomi da moderati a gravi. **LA FASE DI TOLLERANZA O ADATTAMENTO** si raggiunge dopo un periodo di 9 mesi ma può variare da parecchie settimane a 24 mesi .

LA TOLLERANZA può scomparire, se l'alimento è ingerito troppo spesso, e si ripresenta la fase dell'ipersensibilità alimentare mascherata.

- **Fra gli alimenti e le sostanze associabili a sintomatologia da intolleranza all'istamina, si annoverano** coloranti (tartrazina – colorante E102 giallo per alimenti), alimenti con solfiti e bisolfiti (es. vini), metabisolfiti (conservanti e/o antiossidanti - e221, e222, e223, e224, e225, e226, e227), anidride solforosa (e220), benzoati, parabeni, glutammato di sodio e nitrati (**Fig.4**).

Table 1 Sources of histamine and possible causes of increase of concentration in organism.

Naturally produced histamine, mostly in mast cells	
Naturally occurring histamine in larger quantities	Tomatoes, eggplant, spinach, fish, chicken and every stored meat
Histamine liberators of natural origin	All fermented food (cheeses, sausages, sauerkraut, wine, beer, champagne ... Pineapple, bananas, citrus fruits, strawberries, nuts, papaya, tomatoes, liquorice, spices, legumes, cocoa, alcohol; fish, seafood, pork, egg white
Histamine liberators of artificial origin	Additives (colourants, preservatives, stabilisers, taste enhancers, flavourings ...)
Bacteria and yeast contributing to histamine production	Foods with viable yeast - sourdough, fresh bread
Substances decreasing DAO activity in food	Alcohol
Substances decreasing DAO activity in medication	Antiarrhythmics (verapamil, propafenone), antibiotics (cefuroxime, cefotiam, acidum clavulanicum, doxycyclinum, isoniazid, framycetin), painkillers (metamizole), antidepressants, psychiatric medication (amitriptiline, diazepam, inhibitors MAO-1, haloperidol), antiemetics (metoclopramide), antihistamines (promethazine, cimetidine), antihypertensive drugs (dihydralazine), antimalarials (chloroquin), bronchodilators (aminophylline, theophylline), diuretics (furosemide), mucolytics (N-acetylcysteine, ambroxol), muscle relaxant (alcuronium, pancuronium, o-tubocurarin), antiseptics (acriflavinium chloride), chinidin
Histamine liberators in medication	Painkillers (morphine, pethidine, codeine, metamizole, antiflogistics (acetylsalicylic acid), antibiotics (o-cycloserine, chloroquin, pentamidine), anti-hypotensives (dobutamine), antihypertensive drugs (verapamil, alprenolol), antitussives (codeine), cytostatics (cyclophosphamide), diuretics (amilorid), iodine-containing contrast medium, local anaesthetics (mesocaine, procaine, marcaine, prilocaine), muscle relaxant (o-tubocurarin), narcotics - anaesthetics (barbiturates, thiopental)
Pyridoxine (vitamin B6) inactivating drugs	Antihypertensive drugs (hydralazine), antibiotics (o-cyklosporine, isoniazid), hormonal contraception (containing oestrogens)
Allergic reaction	IgE-mediated histamine release from mast cells
Substances potentiating allergic IgE-mediated histamine release	Painkillers - antipyretics (acetylsalicylic acid, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, mefenamin, naproxen...)
Infection, trauma, shock	

Modified according to 29.

Fig 4 Modified from Hrubířsko M. Histamínová intolerancia --- známa a neznáma; 2011,

Le reazioni all'istamina sono dose-dipendenti e la sintomatologia spesso si manifesta solo dopo il superamento di una certa soglia, che si raggiunge a seguito di un eccessivo accumulo giornaliero. **La diagnosi di intolleranza all'istamina (HIT) non è semplice.**

Infatti, sintomi clinici multipli e non specifici, provocati da certi tipi di alimenti, bevande e farmaci, sono attribuibili a diversi

disturbi, quali allergia e intolleranza alimentare, mastocitosi, malattie psicosomatiche, anoressia nervosa o reazioni avverse ai farmaci.

Un percorso diagnostico corretto di diagnosi differenziale della HIT, seguita da una dieta senza istamina e integrazione dell'enzima diaminossidasi (DAO) possono migliorare la qualità della vita del paziente. Al riguardo, di recente è stato pubblicato uno schema diagnostico-terapeutico per la HIT (**Fig. 5**).

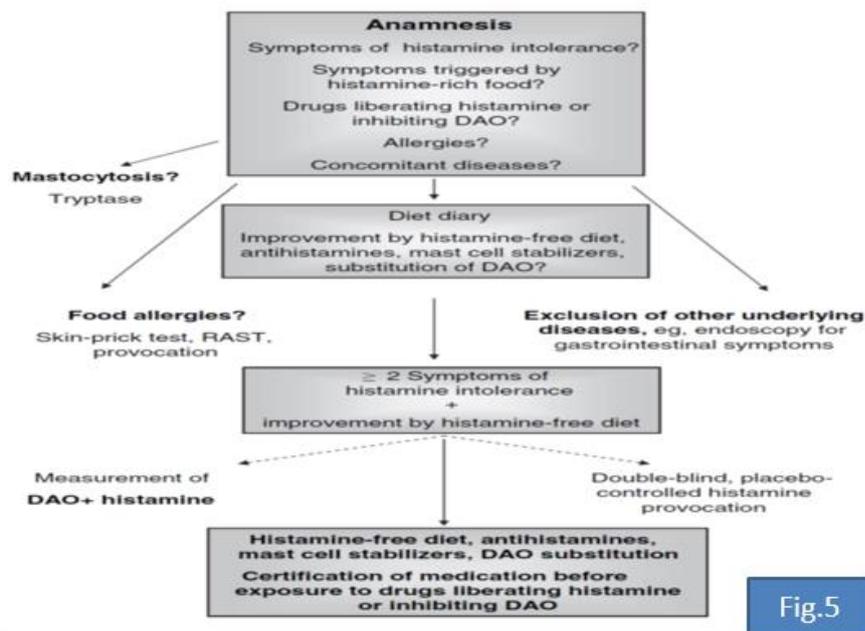


Fig.5

EZIOLOGIA DELL'INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA (HIT)

- L'etiologia della HIT può essere la risultante di una combinazione di fattori, collegabili alla dieta, che aumentano l'intake di istamina e di sostanze contenute in alimenti o farmaci (es. additivi conservanti, antiossidanti, antibatterici) che inibiscono l'attività enzimatica della DAO sull'istamina in circolo (Fig. 6).

INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA, COMBINAZIONE DI DIVERSI FATTORI

• Etiopatogenesi



- **Anamnesi e sintomi dell'intolleranza all'istamina (HIT) in Otoneurologia**
- **Sintomi prodromici d'intolleranza all'HIT:** episodi sindromici e cinetosi, con dolori addominali, (**precursori vestibolari**) vertigine o torcicollo parossistici, riportati come esperienze dell'infanzia da pazienti emicranici, con vertigine emicranica,

Malattia di Meniere e VPP. (**sindrome periodica dell'infanzia –vertigine emicranica equivalente precoce**)

- **Sintomi da intolleranza all'HIT:** possono essere **permanenti o passeggeri**.
- **Nel primo caso** (permanente) il *trigger* è quasi sempre un'intolleranza alimentare con sintomatologia gastrointestinale manifesta e spesso emicrania accompagnata da vertigine.

Nel secondo caso (passeggero), più comune, arriva a riguardare fino al 90% della popolazione, la sintomatologia è più sfumata e comprende: *dizziness*, turbe neurovegetative, disorientamento, che possono risolversi o evolvere in emicrania e vertigine.

Un rapporto sbilanciato fra istamina e diaminossidasi (DAO) provoca un'eccessivo assorbimento di istamina nel tenue, con conseguente sindrome caratterizzata da dolori addominali, crampi, diarrea, spossatezza, mal di testa, prurito e a volte orticaria, asma, tachicardia e palpitazioni.

IPERPERMEABILITÀ INTESTINALE (LEAKI GUT SINDROME): INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA

L'intestino, in sinergia con gli apparati immunitario, neuroendocrino e la barriera epiteliale, svolge un delicato compito di regolazione della tolleranza immunitaria. L'intestino infatti raccoglie il 70% delle cellule immunitarie dell'intero organismo.

L'iperpermeabilità intestinale (**LEAKY GUT SYNDROME**) è un disturbo che compromette anzitutto la funzione immunitaria

dell'organismo e non è raro che i pazienti vadano incontro a infezioni per deficit immunologico (ipogammaglobulinemia, con deficit IgA, IgG etc.). Altri problemi riguardano un deficit di assorbimento del calcio, con conseguenti casi di ipovitaminosi D, osteopenia o addirittura osteoporosi.

Ecosistema intestinale

Il corretto funzionamento della barriera intestinale dipende da un ecosistema batterico fisiologico (batteri, miceti, batteriofagi, virus), definito **microbiota intestinale**.

La maggiore parte dei batteri sono anaerobi (*clostridium*, *Bifidobacterium* e *Bacteriodes*).

IL MICROBIOTA INTESTINALE, attraverso diverse funzioni quali quelle di barriera, immunostimolazione e immunotolleranza (svolta dall'intestino tenue) provvede alla sintesi di sostanze, e ad una funzione metabolica trofica (svolta nel colon) metabolismo di farmaci etc.

La composizione del microbiota intestinale in età infantile, è cruciale per lo sviluppo immunologico. Infatti, la carenza di esposizione a bifidobatteri o l'impiego prolungato di antibiotici, possono determinare una **maturazione sbilanciata del sistema immunitario**. Dopo la nascita, l'allattamento, e il successivo svezzamento, gradualmente il nostro sistema immunitario, si abitua alla presenza di nuove piccole molecole di origine alimentare, che vengono assorbite, mentre quelle di dimensioni maggiori rimangono nell'intestino dove vengono digerite.

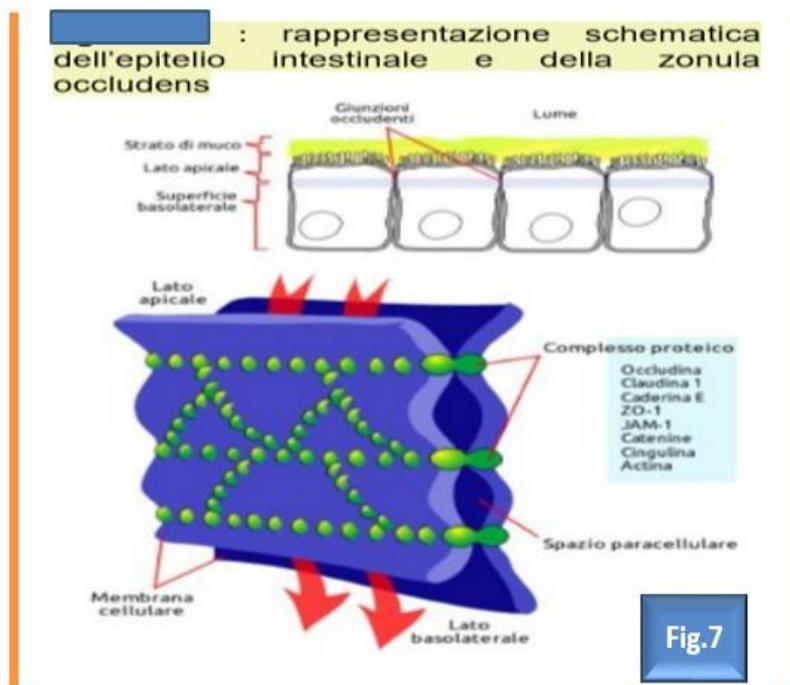
FUNZIONAMENTO DELLA BARRIERA INTESTINALE

Il corretto funzionamento della barriera intestinale, è quindi rappresentata dalla flora intestinale: cioè dal **microbiota intestinale**

Altri fattori, tra cui il **layer mucoso**, **l'epitelio intestinale**, **i componenti della immunità naturale ed acquisita**, **il sistema endocrino e neuroendocrino**, **il sistema vascolare linfatico** e infine **gli enzimi digestivi** concorrono al **mantenimento dell'equilibrio del microbiota**. Un altro **elemento fondamentale della barriera intestinale** riguarda le **tight junctions** che **garantiscono la permeabilità selettiva delle sostanze assorbite e l'assenza di batteri e virus in circolo**. La modulazione delle giunzioni strette intestinali (tight junctions) attraverso la proteina **zonulina** (**preaptoglobina**) **permette un controllo serrato della permeabilità intestinale**.

FRA LE SOSTANZE CHE STIMOLANO L'ATTIVAZIONE DELLA ZONULINA, VI SONO IL GLUTINE, I BATTERI PATOGENI E L'ISTAMINA. (FIG. 7).

TIGHT JUNCTIONS



L'epitelio intestinale, è dunque, la barriera fra lume intestinale e circolazione sanguigna, che permette un assorbimento selettivo di sostanze nutritive e l'esclusione di sostanze tossiche e antigeni.

Negli ultimi anni l'attenzione si è rivolta ai mastociti concentrati nella mucosa del colon e del tenue, in grado di rilasciare mediatori quali l'istamina, che hanno effetto sulle giunzioni

strette (tight junctions), agendo sulla funzione delle aquaporine, proteine di importanza strategica nella modulazione della permeabilità selettiva di tutte le barriere dell'organismo, da quella intestinale a quelle cerebrovascolari e dell'orecchio interno (barriera emato-labirintica).

Il primo fattore protettivo della barriera intestinale che garantisce la permeabilità selettiva, è rappresentato dal muco prodotto dalle cellule caliciformi intestinali, unitamente alla presenza del microbiota batterico fisiologico.

L'ingresso dei nutrienti attraverso la barriera intestinale avviene:

per via **transcellulare** (diffusione, trasporto attivo, endocitosi). Le molecole di piccole dimensioni compiono il loro percorso lungo la cellula, subendo un trattamento enzimatico lisosomiale.

Per via **paracellulare** (attraverso le giunzioni), sotto il controllo della *zonula occludens*, un complesso di *proteine cerniera*, denominate *occludine* e *claudine*, che hanno lo scopo di mantenere unite le membrane cellulari, ma sono anche strutture dinamiche, in grado di modificare la propria struttura tridimensionale, favorendo l'accesso selettivo di molecole .

Uno scollamento delle tight junctions, corrisponde al **passaggio incontrollato di macromolecole e/o di microrganismi** in grado di attivare il sistema immunitario subepiteliale, generando una risposta infiammatoria che, qualora cronicizzi, finisce per danneggiare irreversibilmente la struttura epiteliale, con conseguente iperpermeabilità intestinale.

LA LEAKY GUT SYNDROME, è dunque un'alterazione morfo-strutturale dell'epitelio intestinale, con perdita della tenuta delle

tight junctions (*zonula occludens*) e passaggio di macromolecole nella zona subepiteliale.

Al netto dei fattori genetici predisponenti, si pone oggi particolare attenzione a fattori iatrogeni, quali alimenti e interazioni tra intestino e sistema nervoso centrale (**asse intestino-cervello**) coinvolte nell'omeostasi, che pongono in relazione **stress psicogeno e trofismo epiteliale**.

Infatti di recente in uno studio americano, è stato dimostrato in cavie, che lo stress modifica la flora intestinale con incremento dei patogeni .

L'iperpermeabilità intestinale, che favorisce il passaggio di macromolecole può quindi essere una chiave patogenetica dell'accumulo di HIT, ad esempio attraverso la stimolazione atopica antigenica ed IgE mediata sui mastociti subepiteliali.

Altro meccanismo patogenetico, potrebbe essere legato ad una **predisposizione atopica**.

In un soggetto geneticamente predisposto, con alterata permeabilità intestinale, un *antigene attraversa la mucosa e reagisce con le IgE legate ai recettori dei mastociti, inducendo la loro degranolazione* e il conseguente rilascio di mediatori quali:

Istamina, fattori attivanti le piastrine(PAF)e leucotrieneB4(LTB4) che attivano gli eosinofili in situ.

I granuli degli eosinofili contengono numerose proteine cationiche(**PCE**), una neurotossina eosinofila derivata, che insieme alla perossidasi degli eosinofili, determinano sia un danno tissutale diretto che la sintesi di leucotrieni, i quali a loro volta inducono la degranolazione di altri mastociti. Inoltre **gli**

eosinofili rilasciano una varietà di citochine quali l'interleuchina3(IL-3)-(IL-5) il fattore stimolante granulociti-macrofagi, chemochine (eutassine) e leucotrieni che contribuiscono all'eosinofilia tissutale.

In questo modo si induce un circolo vizioso con una infiammazione della parete gastrointestinale.

Il danno tissutale conseguente all'eosinofilia favorisce **l'inattivazione delle aquaporine intestinali**, che regolano l'osmosi della parete cellulare, con degranolazione massiccia dei mastociti e successiva liberazione di istamina: in condizioni di carenza dell'enzima diaminossidasi (DAO), sarebbe la causa prima della lesione da HIT.

A livello dell'orecchio interno, le aquaporine, in particolare, insieme alla vasopressina, regolano gli scambi di liquidi e ioni, garantendo l'omeostasi di perilinfia ed endolinfia, essenziale per l'attività delle cellule ciliate.

Le aquaporine 1, 4 e 5 sono state riscontrate nella coclea, specie nel legamento spirale, mentre le 2, 3 e 6 nel sacco endolinfatico. L'inattivazione delle aquaporine in condizioni di elevate concentrazioni di istamina(eosinofilia) rappresenta un chiaro meccanismo trigger della disfunzione dell'orecchio interno, difficilmente compensabile.

Stress psicogeno e intolleranza all'istamina (HIT)

La relazione fra stress psicogeno, disturbi alimentari ed iperpermeabilità intestinale in soggetti predisposti (carenza DAO) potrebbe rappresentare il **primo step di una cascata di eventi** che, attraverso l'intolleranza all'istamina e l'induzione di

condizioni di eosinofilia, può avere un ruolo nel determinismo dell'emicrania e della Malattia di Meniere.

In particolare **nell'emicrania**, secondo la teoria dell'infiammazione neurogenica (**Moskovitz**), l'attivazione del sistema neurovascolare del trigemino, può essere stimolata da mediatori come istamina, serotonina, oppioidi, calcitonina, sostanza P, GABA, glutammato etc. Di conseguenza, elevati livelli di istamina in circolo, soprattutto in condizioni di eosinofilia diffusa, in soggetti con intolleranza all'istamina (carenza DAO), potrebbero essere il trigger di esordio dell'emicrania (Fig. 8).

Se facciamo riferimento all'emicrania per es. la serotonina è stata ritrovata in tutto l'organismo, principalmente a livello intestinale (90%) e delle piastrine (8-10%) e a livello encefalico (1-2%). Nel sistema vascolare, essa, può provocare una vasocostrizione o una vasodilatazione. La serotonina è anche in grado di produrre aggregazione piastrinica. Inoltre, il rafe mediano del tronco encefalo, contiene neuroni serotonergici.

Da qui, le vie ascendono ai gangli della base all'ipotalamo, al sistema limbico e alla corteccia cerebrale. Le vie che si dipartono da questi nuclei, proiettano verso il basso al sistema di controllo del dolore nel midollo spinale. I meccanismi serotonergici centrali intervengono nel controllo ipotalamico dell'umore, del comportamento, fame sonno etc .

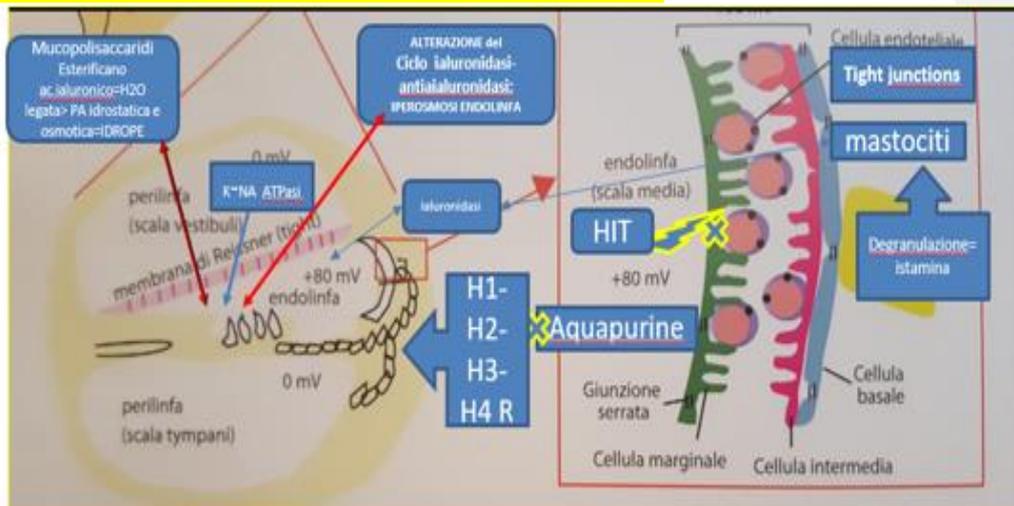
I livelli di serotonina circolante aumentano per poi decrescere dopo l'attacco. Elevati livelli d'HIT sono stati rilevati, dal momento che induce una vasodilatazione generalizzata. Da considerare infine, il collegamento fra stimolo istaminergico dell'infiammazione e attività serotonergica sull'ipotalamo.

In modo analogo, a livello della coclea e del sacco endolinfatico, livelli elevati di istamina in condizioni di eosinofilia, potrebbero essere la causa di un processo infiammatorio che, attraverso l'inattivazione delle aquaporine, favorirebbe lo sviluppo dell'idrope endolinfatico e del corredo sintomatico della Malattia di Meniere.

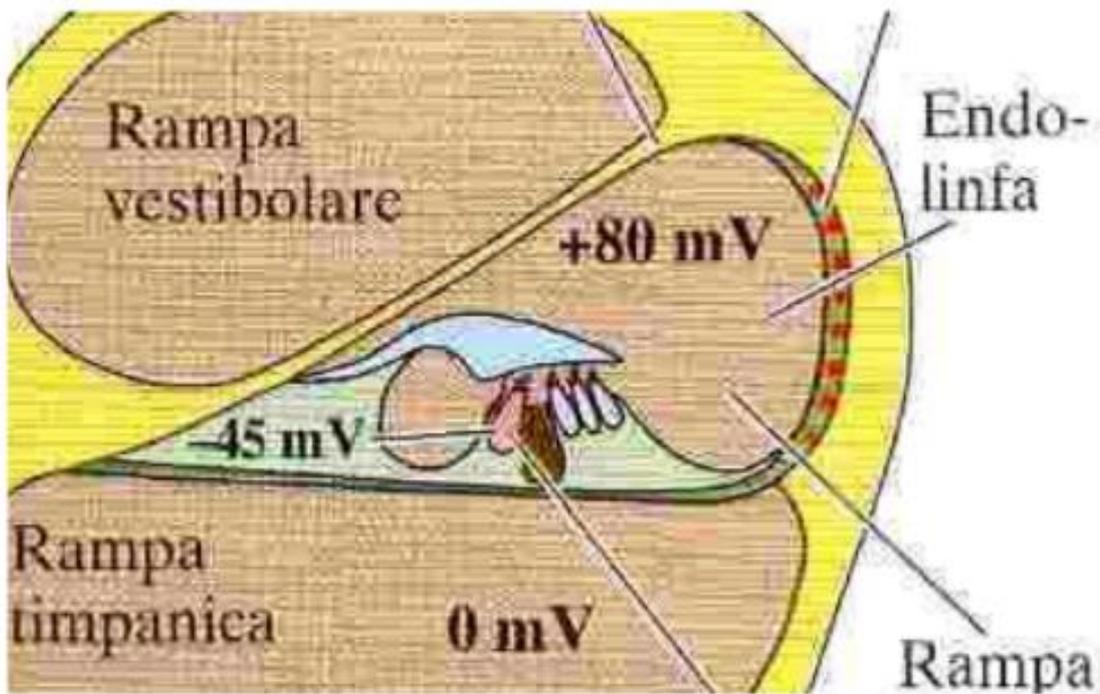
Il potenziale collegamento eziopatogenetico fra iperpermeabilità intestinale, intolleranza all'istamina, emicrania e patologia dell'orecchio interno, potrebbe quindi rappresentare una linea d'indagine nuova per spiegare l'esordio di una patologia cronica e invalidante come la Malattia di Meniere.

Analogie nel meccanismo patogenetico, tra parete endoteliale ed intestinale. Recettori istaminergici.

Ciclo dell'acqua. Omeostasi endolinfatica (Dr. La Gumina)



TAKUMIDA (presenza di recettori istamnergici H1-H2-H3-H4 nell'orecchio interno. Omeostasi endolinfatica, e sua autoregolazione data dalla parete endoteliale. Contributo dei GAGs, che regolano la permeabilità endolinfa-perilinf. H3R, autorecettori presinaptici sui neuroni contenenti istamina, la quale determina della permeabilità vasale e allargamento delle giunzioni endoteliali, permeabile a liquidi e proteine plasmatiche. Inattivazione aquaporine.



PARETE ENDOTELIALE

Se esaminiamo la parete endoteliale dell'orecchio interno, vediamo delle similitudini funzionali, con la parete intestinale, per quanto riguarda l'azione dell'istamina non inattivata. Per il mantenimento di una corretta omeostasi dell'endolinfa, è necessaria l'autoregolazione del flusso. Quest'ultima è assicurata dalla parete endoteliale, che in condizioni fisiologiche, grazie ad uno strato di **glicosamminoglicani** ricoprente il lume vascolare, regola la permeabilità endolinfa-perilinfia, oltre ad altre funzioni. Ruolo importante svolgono i recettori istaminergici. Recentemente è stata dimostrata la presenza di recettori

H3. Questi recettori, oltre a svolgere il ben noto ruolo di autorecettori presinaptici sui neuroni contenenti istamina, hanno un'azione sul sistema vascolare.

L'aumento della permeabilità vasale causato dall'istamina, sarebbe determinato dalla contrazione nell'endotelio, delle venule postcapillari, provocato da questo neurotrasmettitore, con conseguente allargamento delle giunzioni endoteliali e successiva esposizione della parete endoteliale, che diviene così permeabile ai liquidi e alle proteine plasmatiche.

Tutto ciò si traduce in un aumento della pressione osmotica e/o idrostatica come descritto di seguito.

Sempre in questo complesso meccanismo patogenetico dell'idrope, un ruolo importante assume l'alterazione del ciclo dell'acqua.

Infatti, i mucopolisaccaridi che esterificano l'acido ialuronico, danno origine ad una molecola grande e molto idrofila che assorbe l'H₂O, formando così H₂O legata. **Questi grandi aggregati possiedono un gradiente osmotico elevato che attira H₂O**, aumentando così il volume dell'endolinfa, in una cavità rigida ossea inestensibile, quale il labirinto. In tutto ciò, la ialuronidasi, enzima idrolitico, scinde i mucopolisaccaridi ialuronati, evitando così di legare H₂O, formando H₂O libera, che può passare attraverso la membrana di Reissner.

Due cicli dell'acqua che si regolano l'uno con l'altro, garantiscono il normale funzionamento dell'orecchio interno.

Una alterazione della formazione della ialuronidasi, dell'antiialuronidasi, e dei mucopolisaccaridi, contribuisce all'idrope endolinfatica. Da ricordare anche il ruolo dei recettori H1 e H2

PATOGENESI

Pertanto, ipotizzando lo stesso meccanismo che avviene nell'intestino poroso, un eccesso d'istamina non inattivata, agendo sulle giunzioni della parete endoteliale, può dare quella cascata di eventi, prima fra tutti, la degradazione delle proteine chiave delle tight junctions, cioè l'occludine, con sconvolgimento dell'omeostasi, e di conseguenza, una alterata concentrazione degli ioni, e del potenziale elettrico, con conseguente danneggiamento delle cellule ciliate. A ciò si aggiunge anche una riduzione dell'attività metabolica operata dalle **metalloproteinas**i ed una **inattivazione delle aquaporine**, con mancata funzione di pompaggio, ed aumento della pressione endolinfatica e quindi idrope.

Un secondo fattore è la pressione idrostatica.

Fattori secondari, sono un aumento della permeabilità capillare nella stria vascolare, l'alterazione dei soluti nei liquidi labirintici assieme ad una disfunzione escretoria del sacco e del suo condotto, che dà luogo ad obliterazione del sacco, del condotto e dell'acquedotto del vestibolo con aumento dell'idrope.

Non per ultimo i detriti otoconiali che possono contribuire all'insorgenza e/o all'aumento degli

acufeni. In sintesi: la ialuronidasi è secreta nell'endolinfa dai mastociti, situati nelle membrane dello spazio endolinfatico che subisce una dilatazione in toto.

La membrana di Reissner, normalmente è permeabile all'acqua ed a ioni e molecole piccole quali Na^+ e K^+ .

L'elevato tenore di quest'ultimo, è necessario per la normale funzione dell'endolinfa a causa del suo potenziale elettrico positivo, e della sua polarizzazione elettrica **+80mV**.

Grazie all'**ATPasi** di membrana, questo rapporto è mantenuto sempre attivo. Questo sistema dinamico di pompaggio, mantenuto dalla stria vascolare, dalle aquaporine etc., allorquando si crea una lesione di tessuto, determinato dalla cascata di eventi innescati dall'HIT, si genera uno squilibrio osmotico, creato dal passaggio di macromolecole, proteine etc..

Tutto ciò va a discapito dell'intero sistema endolinfatico, e in particolare, la membrana di Reissner, la cui parete è particolarmente resistente, ma nello stesso tempo, elastica e cedevole, così come pure il sacco, ed entrambi fronteggiano questi eventi dilatandosi.

In tal modo, la membrana di Reissner modifica a suo danno, la morfologia della parete, con ulteriore aumento del diametro dei pori, con passaggio di k^+ e macromolecole nella perilinfa, resistendo a grandi distensioni e/o distorsioni, tanto da arrivare ad essere adesa alla parete ossea opposta, aggettando così nella scala timpanica, senza subire vere e proprie rotture, ma collassandosi.

Lo stesso si riscontra nel sacco, collassato sulla platina della staffa.

IL PASSAGGIO DI K⁺ NELLA PERILINFA È RESPONSABILE DEI FENOMENI TOSSICI SULLE FIBRE NERVOSE E QUINDI DELLE CRISI VERTIGINOSE.

Questi fenomeni sono responsabili nel tempo della proliferazione del tessuto fibroso nel vestibolo: questo spiegherebbe l'insuccesso della sacculotomia e la positività del segno di Hennebert.

L'aumento di volume trasmettendosi alla scala media, raggiunge il sacco e il dotto endolinfatico e le altre strutture, per cui il sacco è l'unica struttura e quindi l'unica via di uscita, capace di riassorbire l'idrope, depurarla da proteine e/o complessi antigene/anticorpo. **(teoria del flusso longitudinale)**

Non trascurabile, infine è la patologia autoimmune, responsabile in alcuni casi, del danno dato dalle citochine, all'attivazione dei linfociti T, nelle cross reazioni, innescate da batteri o virus, dove i linfociti sono stimolati a produrre anticorpi verso antigeni comuni dell'orecchio interno.

Un riferimento va fatto ai linfociti T che mediano l'ipersensibilità di tipo ritardato (Delayed- type hypersensitivity).

Pertanto in alcuni casi, il labirinto può diventare un bersaglio per una reazione allergica così come in altri organi.

Considerata l'evoluzione graduale, lenta della Malattia di Meniere, è opinabile che **solo una piccola percentuale, immuno-mediata di pazienti, abbia quindi, una evoluzione rapida, progressiva e bilaterale, il più delle volte in corso di patologia autoimmune sistemica.**

Il riscontro dell'auto-anticorpo nel siero del paziente, conferma la diagnosi di Malattia di Meniere autoimmune. Inoltre non trascurabili, i fattori predisponenti genetici.

Malattia di Meniere: considerazioni (dr.La Gumina)

A questo punto sorge spontanea la domanda, ma come si arriva all'idrope? Appare chiaro che parlando di un organo che ha una sensibilità di struttura, contenuto in una capsula inestensibile, bisogna fare delle considerazioni in merito:

- **Una prima ipotesi è che l'omeostasi idrodinamica dell'orecchio interno viene mantenuta, quando il volume e la velocità della produzione dell'endolinfa eguagliano quella dell'assorbimento. Se così non fosse, avremmo un depressione cocleo- vestibolare rapida e totale.**
- **La legge di Pascal e di Stevino possono aiutarci a comprendere ,come in una capsula inestensibile, la pressione esercitata su un fluido è uguale in tutte le parti dell'orecchio interno, e che man mano che aumenta la densità dell'endolinfa,per il passaggio di macromolecole,inevitabilmente ,aumenta il peso che il liquido esercita sulle parti più declivi della coclea.**

- Questo, considerata la morfologia della coclea, potrebbe spiegare l'idrope iniziale a livello del giro apicale con ipoacusia limitata ai toni gravi e risolta in primo tempo, dall'azione delle aquapurine(**teoria del flusso radiale**), ma poi, per un aumento della pressione osmotica, l'idrope raggiunge il giro basale, determinando una caduta sui toni acuti, e successivamente l'estensione ad entrambi i comparti, determina l'aspetto della curva audiometrica a V rovesciata.
- **Pertanto, all'inizio il sistema ancora funziona e ne è prova, la fluttuazione dell'udito nella Malattia di Meniere.**

Ma come spiegare questa evoluzione a poussée?

- Ed ecco una **seconda ipotesi**, quella più plausibile, è che una perdita parziale della capacità di riassorbimento, in condizioni di anormalità dell'acquedotto e del sacco, possa in un periodo variabile, anche di parecchi mesi, determinare un'idrope endolinfatica con perdita neurosensoriale e/o fullness e distorsione armonica, senza vertigini episodiche.
- Infatti se fossero integre ed efficienti le altre zone di riassorbimento restanti, l'omeostasi sarebbe mantenuta, senza l'insorgenza di disfunzioni cocleo-vestibolari. Questa considerazione ci fa comprendere perché la vertigine episodica e la perdita uditiva fluttuante siano rare nei bambini.

Ma perché all'inizio è assente la sintomatologia vertiginosa?

Perché la struttura più debole a cedere inizialmente, è quella del dotto endolinfatico, e ci spiega del perché il coinvolgimento

iniziale è solo del labirinto anteriore con sola perdita d'udito. D'altronde Tonndorf aveva dimostrato come l'aumento e/o la diminuzione del volume endolinfatico determina uno spostamento della membrana basilare con una distorsione armonica continua. Se c'è un episodio acuto ambedue le membrane basilare e di Reissner, essendo ancora elastiche, possono spostarsi in concordanza con il loro rapporto di rilassanza.(compliance)

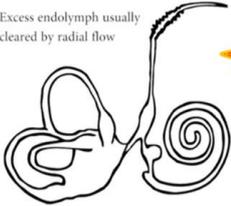
I risultati sono: ipoacusia alle basse frequenze, fluttuante con lo stato del dotto cocleare, diplacusia verso l'alto o il basso a seconda che il fattore dominante sia la modificazione della massa o quella della rilassanza, e distorsione armonica.

In una situazione cronica abbiamo la probabilità di trovare la membrana di Reissner sovradistesa senza che ci sia uno spostamento della situazione della membrana basilare.

Il risultato è una perdita dell'udito piatta, dovuta alla massa aggiunta nel condotto cocleare e una diplacusia con il tono verso l'alto. Non c'è motivo d'attendarsi una distorsione armonica. Questo schema dimostra che tre dei sintomi che si riscontrano nei pazienti con idrope endolinfatica si spiegano sulla base dell'idrodinamica cocleare, quando è alterato l'equilibrio perilinfa-endolinfa

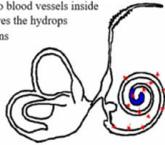
FISIOPATOLOGIA DELL'IDROPE ENDOLINFATICA

Excess endolymph usually cleared by radial flow



Radial flow to blood vessels inside the ear removes the hydrops

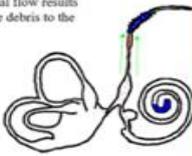
Aquaporins



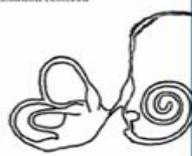
QUESTO QUADRO PUO' SPIEGARE COME L'DROPE INIZIALE, LIMITATA AL GIRO APICALE DELLA CHIOCCIOLA CON IPOACUSIA LIMITATA PERI TONI GRAVI E SUCCESSIVA FLUTTUAZIONE DI ESSA SIA RISOLTA DALL'AZIONE TOPICA DELLE AQUAPORINE

FISIOPATOLOGIA DELL'IDROPE ENDOLINFATICA

Longitudinal flow results clearing the debris to the ELS



Normal situation restored



LA PRODUZIONE ENDOLINFATICA DA PARTE DELLA STRIA VSCOLARE SUPERA IL RIASSORBIMENTO AUMENTO DELL'IDROPE. LA PRESENZA DI DETRITI OSTRUISCE IL DOTTO. QUINDI INTERVENTO DEL SACCO ENDOLINFATICO CON FUNZIONE DI RIASSORBIMENTO ED ELIMINAZIONE DEI DETRITI.

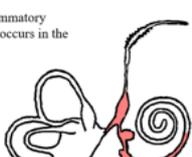
CRISI IDROPICA MASSICIA



FLUSSO ENDOLINFATICO

HOW THE ELS COPES WITH EMERGENCIES

An inflammatory reaction occurs in the cochlea





ATTACCHI RIPETUTI DI LIBERAZIONE D'ISTAMINA. COINVOLGIMENTO DEL LABIRINTO VESTIBOLARE. A SN QUADRO D'IPOACUSIA LIMITATA ALLE ALTE FR. QUESTO TIPO DI PERDITA PUO' ESSERE DOVUTA ALLA COMBINAZIONE DELLA DILATAZIONE DEL SACCOLO CHE TENDE A RIEMPIRE IL VESTIBOLO E DELL'IDROPE NEL GIRO BASALE (SACCOLO E DOTTO COCLEARE)

Quindi un deficit iniziale e parziale del riassorbimento, assieme alla cascata di eventi, come detto, della parete endoteliale legata all'istamina, può dar luogo ad un leggero aumento del rapporto già anormale tra pressione e volume dell'endolinf. (Kimura –Schukchnet)

Questo processo richiede tempo, perché lo scompenso labirintico, determini un declino graduale e progressivo della riserva cocleo-vestibolare con formazione d'idrope.

Il variare dell'aumento della produzione dell'endolinfa, piuttosto che il suo riassorbimento, potrebbe spiegarsi con le variazioni dell'assunzione d'istamina con gli alimenti che determinano le fluttuazioni.

Infine come spiegare il sovraccarico nel comparto endolinfatico?

Indubbiamente quando il meccanismo di riassorbimento si è completamente esaurito, e si interrompono quei meccanismi di pompaggio, e si altera l'omeostasi, per uno squilibrio osmotico, si determina una disfunzione cocleo-vestibolare permanente, con stabilizzazione della patologia.

E' lecito pensare che le remissioni della sintomatologia, non vogliono dire guarigione anatomica, bensì un periodo di stasi, in cui c'è una minore dismissione dell'HIT per un fenomeno di tolleranza e/o adattamento data dagli alimenti.

In alcuni casi, una infezione virale sovrapposta può improvvisamente rompere quest'equilibrio, con il precipitare della sintomatologia che era rimasta muta da molto tempo .

- **REPORT CLINICO SULLA INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA IN 65 PAZIENTI CON VERTIGINE**

E' stata condotta un'esperienza clinica ambulatoriale su di una selezione di 65 pazienti con sospetta intolleranza all'istamina (HIT) associata a vertigine e/o fullness, turbe posturali, distorsione e/o diploacusia e ipoacusia per i toni gravi e/o a V rovesciata.

Altre pazienti con vertigine emicranica, presentavano modeste turbe cocleari, con ipoacusia neurosensoriale, vertigini posizionali e saltuariamente senso d'ovattamento. Non distorsione né diploacusia

Il sospetto di HIT è stato posto su base anamnestica, sia individuando intolleranze alimentari specifiche, che rilevando precedenti diagnosi di malassorbimento intestinale, ipovitaminosi D e ipocalcemia in pazienti con VPP.

In molti casi i pazienti erano già stati trattati con antivertiginosi, antidepressivi e/o ansiolitici per IBS (colon irritabile), ma senza successo.

- L'indagine ha escluso i pazienti non celiaci, con sospetta ipersensibilità al glutine, in quanto l'utilizzo di alimenti *gluten-free* esponeva ad additivi, che potevano alterare il metabolismo istaminico (DAO).
- Caratteristiche demografiche dei 65 pazienti (60 F, 5 M; età 15-50 anni) osservati:
- A) 40 donne molto giovani (15-30 anni) con sintomatologia caratterizzata da fullness, distorsione fugace, mono o bilaterale con vertigini oggettive rotatorie, breve durata ed acufeni saltuari a bassa tonalità, turbe neurovegetative modeste, oscillopsia, L.G.S e attacchi sporadici di emicrania, in rapporto con il ciclo.

In 25 di queste pazienti la sintomatologia si limitava a fullness fugace, con modesta sensazione di dizziness, il più delle volte non ben riferito. Negatività alle indagini cocleovestibolari.

L'Ecogh peritimpanico, ci ha consentito di fare diagnosi, dirimendo il dubbio diagnostico, ed evidenziando, in un soggetto emicranico, anche una idrope endolinfatica.

- B) 20 pazienti (15 F e 5 M; 35-50 anni), atopici, con ipoacusia neurosensoriale di entità live-media entità fluttuante, distorsione armonica, fullness monolaterale e vertigini oggettive rotatorie, con marcate turbe neurovegetative, oscillopsia ed acufeni romboanti durante l'attacco.
- C) 5 pazienti (F) con **leaky gut syndrome (LGS)** diagnosticata, con dizziness e ipovitaminosi D, ipocalcemia, osteoporosi e/o osteopenia con crisi di VPP recidivanti.

La maggior parte di questi pazienti presentava sintomatologia vertiginosa con turbe uditive modeste, ma con **Ecogh** alterato con SP/AP maggiore del 35-40%, video head impulse test (**vHIT**) con gain del VOR ridotto, nello HIMP e SHIMP, del canale laterale e alcune con n10 **nell'oVEMP ridotta o aumentata, in fase di fluttuazione, così come il complesso bifasico precoce nei cVEMP con comportamento analogo**

Questo ha consentito di differenziare una Malattia di Meniere da una vertigine emicranica. Da precisare che **in alcuni casi, con sintomatologia larvata, è stata la sola positività all'Ecogh, a farci porre diagnosi di Meniere.**

In questi casi gli esami oVEMP, cVEMP erano perfettamente negativi, confermando che nella fase iniziale di idrope endolinfatica limitata al giro apicale, il labirinto vestibolare non viene coinvolto. In un caso di media età (paziente donna

emicranica da anni), con diagnosi di Meniere, posta da poco tempo, è stato osservato un *over-gain* pancanalare bilateralmente ed Ecogh con chiara idrope endolinfatica con SP/AP>55%

- Nei pazienti emicranici osservati sono stati rilevati *over-gain* mono o bilaterali, mono o bicanalari dei canali verticali e/o laterali, **equivalente alla iperreflessia rilevata nelle prove caloriche, ma l'over-gain è stato riscontrato anche in soggetti con Meniere in atto, in fase di fluttuazione.**
- In questi pazienti sono state effettuate indagini di laboratorio: ricerca della proteina cationica eosinofila (PCE), **ricerca della calprotectina** presente nei granulociti, **dosaggio della Vit. D, valutazione della calcemia e rilevamento della densitometria ossea, test per la celiachia, dosaggio dell'enzima diaminossidasi**, disponibile purtroppo solo in un solo centro in Italia, **monitoraggio della eosinofilia ematica con emocromo semestrale, mentre il dosaggio della Proteina cationica eosinofila(PCE) veniva ripetuta una volta l'anno.**
- Tutti i pazienti sono migliorati con schemi dietetici rigidi, caratterizzati da ridotto apporto di istamina e con alimenti non irritanti per la mucosa intestinale (per evitare la stimolazione dei mastociti), ed un adeguato controllo del peso corporeo.
- **La riduzione del peso è andata di pari passo, con una riduzione della severità delle crisi vertiginose e/o emicraniche, evidenziando come intolleranze alimentari, diano oltre ad un alterato assorbimento intestinale per la**

iperpermeabilità e quindi l'incremento ponderale, anche e soprattutto, un controllo della sintomatologia vertiginosa-emicranica .

- Questi pazienti vengono seguiti 2 volte l'anno. L'eventuale insorgenza di fullness uni o bilaterale, distorsione associato o no alle vertigini, comportava e comporta un controllo urgente, con es audiometrico, vHIT ed eventuale **Ecogh peritimpanica**, e terapia di supporto immediata. Nei pazienti positivi per la PCE o la calprotectina, è stato eseguito il test di permeabilità intestinale con glucosio e mannitolo, il cui riscontro positivo nelle urine indica un'abnorme permeabilità per le macromolecole.
- **Nei soggetti con PCE è stata suggerita una dieta con basso apporto istaminico,(dieta la gumina) terapia con fermenti e integrazione di diaminossidasi, antistaminici e antileucotrieni per 3-6 mesi.**
- **Reintroduzione a distanza di 9 mesi di alimenti inizialmente vietati. (uno a settimana) RISULTATI PIÙ MODESTI SONO STATI OTTENUTI IN PAZIENTI MENIERICI IN FASE MACULARE.**
- **L'educazione alimentare** del paziente menierico, e più in generale del paziente emicranico con vertigine, può rappresentare un approccio eterodosso, utile a ridurre e/o eliminare le intolleranze alimentari, che attraverso reazioni istaminergiche atopiche, IgE mediate o non, per intolleranza all'istamina ,favoriscono condizioni sistemiche d'aumento d'HIT, con quadri di mastocitosi e di eosinofilia, in grado di alterare l'omeostasi a livello intestinale, cerebrale e

dell'orecchio interno, con induzione d'emicrania associata a vertigine.(inattivazione delle aquaporine)

L'approccio con uno schema dietetico a basso contenuto d'istamina, l'utilizzo di adsorbenti intestinali, e fermenti lattici può aiutare a stimolare rapidamente la **ricostituzione del microbiota intestinale fisiologico**.

L'intervento farmacologico è stato differenziato secondo le caratteristiche del paziente.

L'impiego di coadiuvanti, la metabolizzazione dell'HIT, come l'enzima DAO, assieme a stabilizzatori dei mastociti e antileucotrieni, è un approccio razionale usato in molti dei nostri pazienti.

Inoltre, nei soggetti che presentavano reazioni atopiche, IgE mediate, il ricorso ad antistaminici e cortisonici intestinali (budesonide)per breve periodo, è stato un approccio valido, per ridurre la sintomatologia dolorosa gastrointestinale.

Il trattamento sintomatico della vertigine con antivertiginosi, quali betaistina, nelle forme di vertigini più comune, e **la cinnarizina nella forma emicranica**, eventualmente associata a dimenidrinato, **associata nelle forme più resistenti** alla **aminotriptilina**, per i soggetti con turbe neurovegetative marcate, è stata ed è in atto la nostra strategia terapeutica. Non disdegnato l'uso del Citalopram, nelle forme di depressione associate alle patologie citate.

Inoltre il nostro protocollo prevede:

- Acetazolamide, urea e cortisone nei menierici (**ad vitam**). Cortisone a dosaggio ridotto continuo nelle forme **AIED** (Autoimmune Inner Ear Disease)
- DIBASE 25.000 U (1 flac. Ogni 15gg per 6 mesi e controllo della Vit.D ed eventualmente altri cicli con controllo periodico della densitometria ossea a distanza di 1-2 anni, nella VPP recidivante, in soggetti **osteopenici e/o osteoporotici**, con sindrome da malassorbimento intestinale.(LGS)

Il trattamento sintomatico con betaistina, ad alte dosi(24x3) nella M. di Meniere e nelle forme più comuni di vertigine da deficit periferico riduce il sintomo, favorisce il drenaggio linfatico, e stimola il compenso vestibolare, favorendo il raggiungimento di una condizione di **eustress** per il paziente, condizione importante per il recupero di postura e portamento.

La betaistina è infatti una molecola istamino-simile che riduce il rilascio d'HIT mediato dai recettori H3, sia nell'orecchio interno, che nel SNC (circuito istaminergico).

La betaistina agisce come debole agonista H1 e forte antagonista H3, ed è stato documentato in studi sperimentali sul SNC come sia in grado di ridurre il rilascio d'HIT, dopamina, ac.gamma-aminobutirrico, acetilcolina, norepinefrina e serotonina, favorendo una condizione di eustress.

Studi clinici recenti, hanno evidenziato, in pazienti con la M. di Meniere trattati con betaistina una riduzione dose-dipendente, del numero e della gravità, degli attacchi di

vertigine. Il supporto al recupero del sistema dell'equilibrio è di grande importanza nei pazienti menierici e in soggetti anziani, spesso caratterizzati da condizioni emotive di *distress (ansia e depressione)* costituendo un ostacolo al recupero dell'equilibrio, soprattutto nelle forme cliniche ricorrenti

- **CONCLUSIONI**

Esistono ad oggi informazioni ampie in letteratura, che mettono in relazione l'HIT con la vertigine e riguardano le *reazioni atopiche IgE mediate, le reazioni allergiche mediate da immunocomplessi, le reazioni anafilattiche e secondo gli studi più recenti, l'intolleranza all'HIT in soggetti predisposti (deficit DAO) con intolleranze alimentari e /o iperpermeabilità intestinale (Leaky gut)*

La sovrapposibilità dei quadri clinici sintomatici, con patologie discrete e distinte, insieme alla combinazione di fattori che esitano nell'intolleranza all'istamina ne rendono complessa la diagnosi, per cui è importante seguire uno schema di diagnosi differenziale con un'anamnesi accurata. (Fig.2)

L'approccio eterodosso al problema clinico del paziente è l'unica via utile per contrastare la cascata di eventi multidistrettuali, indotti dall'accumulo d'HIT a livello gastrointestinale, che arrivano ad esacerbare la sintomatologia vertiginosa ed alterano l'equilibrio emotivo del SNC, creando in certi casi un circolo vizioso mosso dall'HIT e che ha al centro il paziente con vertigine.

Sull'associazione fra reazioni atopiche /allergiche e Malattia di Meniere, la letteratura clinica è limitata rispetto all'indagine sperimentale con animali, ma i riscontri finora raccolti su pazienti menierici ,che seguono immunoterapie e diete con eliminazione dei potenziali allergeni, riportano la diminuzione della gravità e della frequenza degli attacchi acufeni e vertigine ridotti .Diversi ricercatori concludono sull'importanza dei test allergici nei pazienti menierici, ma non sono stati eseguiti ad oggi, studi randomizzati controllati per verificare definitivamente l'utilità clinica delle informazioni sino ad oggi raccolte.

- **BIBLIOGRAFIA**

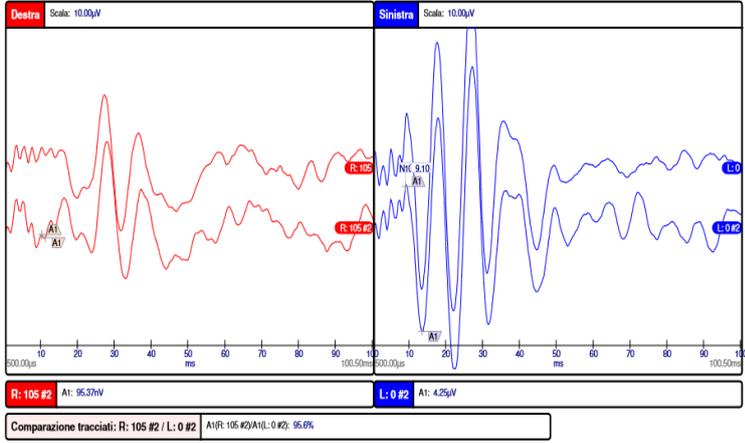
- Maintz L et al. Am J Clin Nutr 2007;85:1185–96
- Martin SM et al. Allergol Immunopathol (Madr). 2016;44(5):475---483
- Weinreich HM et al. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 June ; 22(3): 227–230
- Fellingner et al Allergol Immunopathol (Madr). 2014;42(6):544---552
- Kovacova-Hanuszkova C et al. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(5):498---506
- Soto E et al. Current Neuropharmacology, 2010, 8, 26-40
- **ESAMI RICHIESTI**
- Emocromo completo, Prick test, Rast, Profilo immunologico, omocisteina, D.dimero, test per la diagnosi

- di **AIED** :(Vas-Pcr-Mucoproteine-Fibrinogeno-
Immunoglobuline seriche (totali e frazioni), Complemento e frazioni(CH-50,C3-C4) Crioglobuline,Fattore reumatoide, Ricerca autoanticorpi:
 - Ac.Antifosfolipidi, ANA, AMA, ASMA, ANCA, ACA,
 - ENA, Ac.Anticollagene.
 - Dosaggio radioimmunologico della diaminossidasi, Proteina cationica eosinofila(PCE) Calprotectina.
- Dosaggio Ca e Vit.D, TAC rocche petrose, RM encefalo e APC con e senza m.d.c, Densitometria ossea

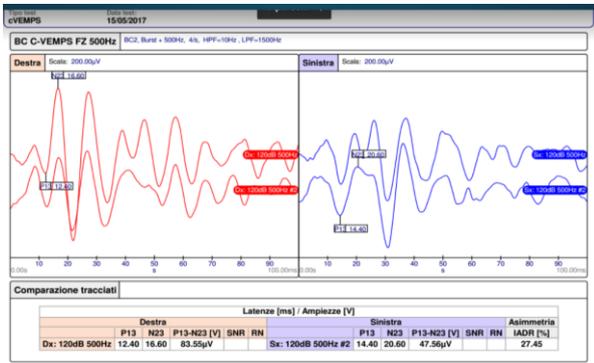
ECCO COSA FACCIAMO AI NOSTRI PAZIENTI:

OVEMP: M.M SN ATTACCO

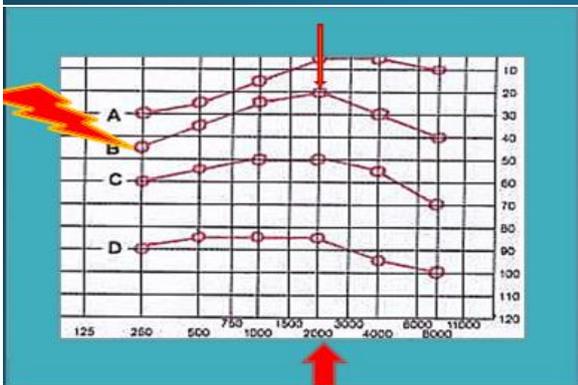
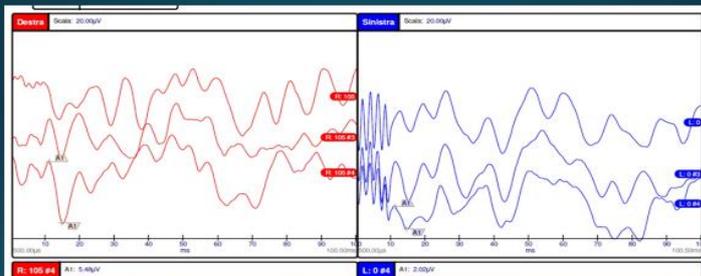
•



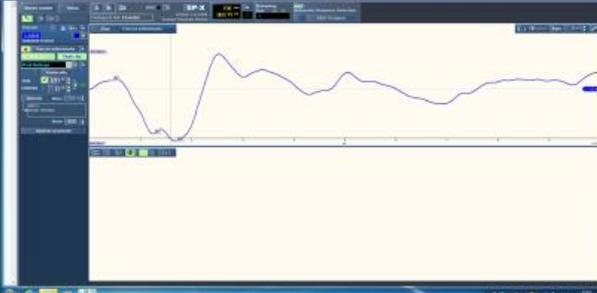
cVEMP: Malattia di Meniere SN



OVEMP :m.meniere SN(FLUTTUAZIONE)

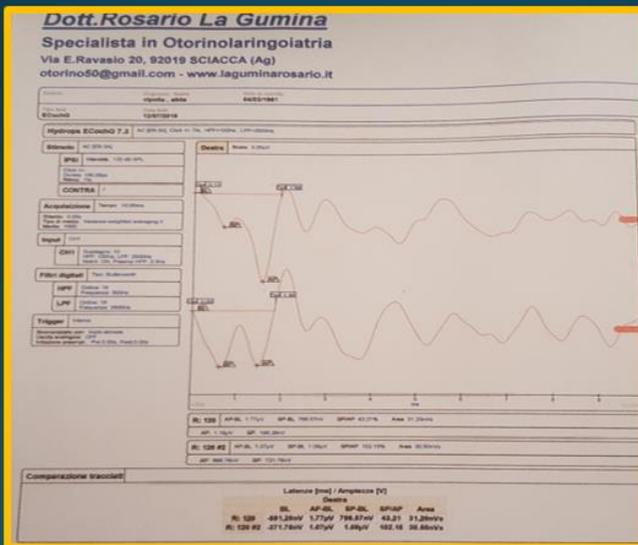


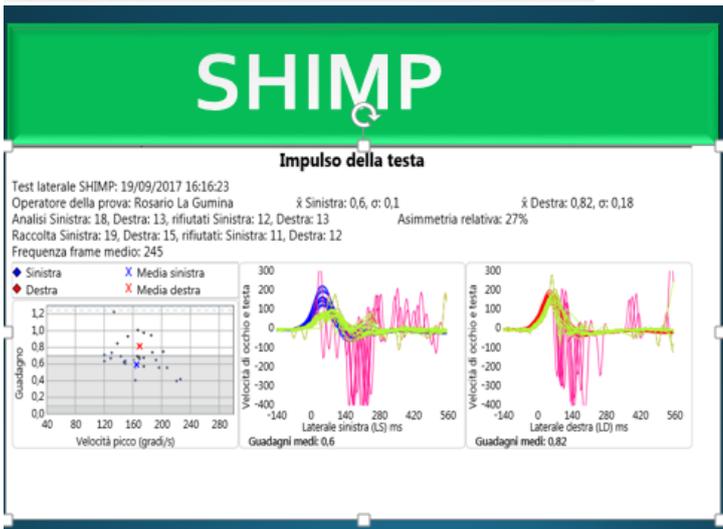
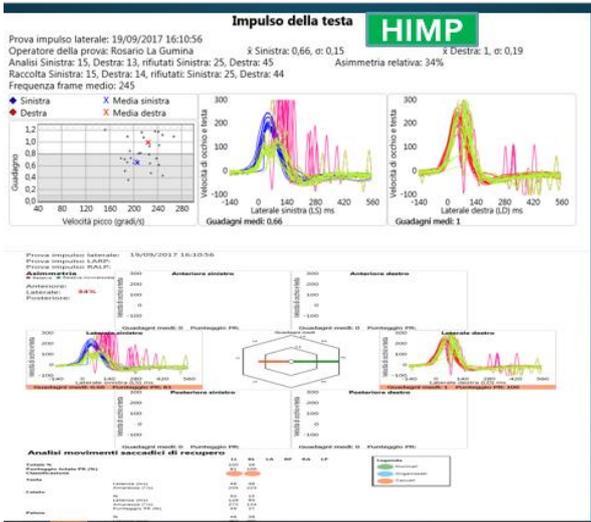
MENIERE SN: ECOGH



Esame EcoG sx con idrope

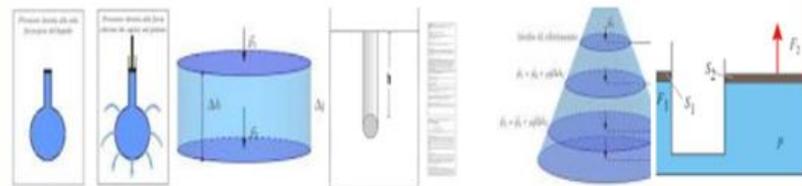
EcoGh. durante l'attacco e dopo 25'. Rapporto SP/AP + area



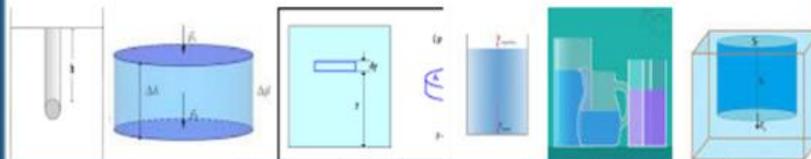


LEGGE DI PASCAL E STEVIN

Immagini relative a legge di pascal pressione orecchio interno



Immagini relative a legge di stevino orecchio interno



La pressione applicata ad un fluido racchiuso in un recipiente si trasmette invariata ad ogni parte del fluido ed alle pareti del recipiente

