

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina – DIMED
Dipartimento di Neuroscienze DNS– Unità Operativa Complessa di
Foniatra e Audiologia

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**FATTORI PROGNOSTICI NELL'IPOACUSIA
NEUROSENSORIALE IMPROVVISA IDIOPATICA:
L'ESPERIENZA DI DUE CENTRI AUDIOLOGICI DI
RIFERIMENTO DI TERZO LIVELLO**

Relatore: *Prof. Gino Marioni*

Correlatore: *Dr. Leonardo Franz*

Laureando: *Aaron Romano*

Matricola: *1187607*

Anno Accademico 2023 – 2024

INDICE

1. Riassunto	1
2. Introduzione	3
2.1 Anatomia dell'orecchio interno	4
2.1.1 Labirinto osseo	5
2.1.2 Labirinto membranoso	7
2.2 Fisiologia dell'udito	9
2.3 Via acustica centrale ascendente	11
3. Ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica	14
3.1 Epidemiologia	15
3.2 Teorie eziopatogenetiche	16
3.2.1 Danno microvascolare	16
3.2.2 Infezione virale	18
3.2.3 Meccanismi immunomediati	20
3.2.4 Rotture della membrana labirintica	21
3.2.5 Risposta cellulare allo stress	21
3.3 Iter diagnostico	23
3.3.1 Anamnesi	23
3.3.2 Esame obiettivo	26
3.3.3 Esami audiologici	26
3.3.4 Esami di imaging	29
3.3.5 Esami ematochimici	30
3.4 Terapia	31
3.5 Prognosi e follow-up	33
4. Scopo dello studio	34
5. Materiali e metodi	35
5.1 Pazienti	35
5.2 Work-up diagnostico e terapeutico	36
5.3 Analisi statistica	37
6. Risultati	39
6.1 Caratteristiche cliniche generali	39
6.2 Fattori prognostici clinici	40
6.3 Valore prognostico dei risultati audiometrici alla diagnosi	40

7. Discussione	45
7.1 Fattori demografici, comorbidità e prognosi	45
7.2 Variabili audiologiche pre-trattamento e prognosi	46
7.3 Debolezze e punti di forza dell'indagine	48
8. Conclusioni	49
9. Appendice	50
10. Bibliografia	52

1. RIASSUNTO

Background e Obiettivi: Sebbene siano state proposte diverse ipotesi nel corso del tempo, c'è una carenza di informazioni sui fattori in grado di predire la risposta al trattamento per l'ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica (ISSNHL) e il recupero dell'udito. L'obiettivo di questo studio è stato quello di applicare modelli statistici univariati e multivariati in un contesto clinico retrospettivo su pazienti trattati per ISSNHL nei nostri centri audiologici accademici di terzo livello, per indagare il valore prognostico di segni clinici, sintomi e comorbidità in relazione al recupero dell'udito. **Materiali e Metodi:** I criteri di inclusione erano: anamnesi di ISSNHL diagnosticata e trattata presso i centri audiologici accademici di Padova (sede di Treviso) o Modena; età ≥ 18 anni; disponibilità di dati clinici e audiologici relativi agli esiti. I criteri di esclusione erano: perdita uditiva da schwannoma acustico, idrope endolinfatica, meningite, trauma (trauma cranico, frattura dell'osso temporale, trauma acustico), barotrauma, fistola perilinfatica, esposizione a livelli di rumore ≥ 80 dB nell'ambiente di lavoro, qualsiasi perdita uditiva unilaterale o bilaterale (eccetto la presbiacusia) precedente alla diagnosi di ISSNHL; qualsiasi patologia dell'orecchio esterno o medio; qualsiasi intervento otochirurgico precedente; rifiuto di rendere disponibili i dati medici per scopi di ricerca clinica. Sono stati arruolati ottantasei pazienti (38 femmine, 48 maschi; età mediana: 58 anni; intervallo interquartile: 47,00–69,00 anni). A tutti i pazienti è stata somministrata una terapia steroidea sistemica, o per via orale con prednisone o per via endovenosa con metilprednisolone. La terapia di seconda linea includeva iniezioni transtimpaniche di steroidi e/o ossigenoterapia iperbarica. **Risultati:** È stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata, che ha incluso le variabili cliniche e audiologiche non multicollineari che avevano mostrato un valore $p < 0,10$ nelle analisi univariate, ossia età alla diagnosi, tempo trascorso dalla diagnosi, dose di steroidi orali e soglia audiometrica tonale media (PTA) sul lato colpito. Solo il PTA sul lato colpito ha mantenuto la sua significatività statistica (OR: 1,0615, IC 95%: 1,0185–1,1063, $p = 0,005$). **Conclusioni:** L'analisi dei nostri dati ha mostrato un'associazione tra la soglia uditiva prima del trattamento ed il recupero dall'ISSNHL. Ulteriori studi su casistiche più ampie (soprattutto in un contesto prospettico) sono necessari per fare maggiore chiarezza sul ruolo prognostico dei parametri clinici nei pazienti con ISSNHL. In un contesto di counseling, rispetto alla preoccupazione del paziente di non poter recuperare l'udito, è importante offrire prospettive di approcci appropriati per la riabilitazione uditiva.

Background and Objectives: Although different hypotheses have been proposed over time, there is a dearth of information on factors able to predict the response to treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) and hearing recovery. The aim of this study was to apply univariate and multivariate statistical models in a retrospective clinical setting of patients given therapy for ISSNHL at our tertiary academic audiological centers to investigate the prognostic value of clinical signs, symptoms, and comorbidities in relation to hearing recovery.

Materials and Methods: The inclusion criteria were: history of ISSNHL diagnosed and treated at the Padova or Modena tertiary academic audiological centers; age \geq 18 years; availability of clinical and audiological outcome data. The exclusion criteria were: hearing loss in acoustic schwannoma, endolymphatic hydrops, meningitis, trauma (head trauma, temporal bone fracture, acoustic trauma), barotrauma, perilymphatic fistula; exposure to noise levels \geq 80 dB in the work environment; any unilateral or bilateral hearing loss (except for presbycusis) prior to ISSNHL diagnosis; any disorders affecting the external or middle ear; any previous ear surgery; refusal to make medical data available for research purposes. Eighty-six consecutive patients (38 females, 48 males; median age: 58 years; interquartile range: 47.00–69.00 years) were included. A systemic steroid therapy was administered to all patients, either orally with prednisone or intravenously with methylprednisolone. Second-line therapy included intratympanic steroid injections and/or hyperbaric oxygen therapy.

Results: A multivariate logistic regression model was used, including the non-multicollinear clinical and audiological variables, which showed a p-value $<$ 0.10 at the univariate analyses, namely age at diagnosis, time to diagnosis, oral steroid dose, and Pure Tone Average (PTA) on the affected side. Only PTA on the affected side retained its statistical significance (OR: 1.0615, 95% CI: 1.0185–1.1063, $p = 0.005$).

Conclusions: The analysis of our data showed an association between the hearing threshold before treatment and the recovery from ISSNHL. Further studies on larger cohorts (especially in a prospective setting) are needed to shed more light on the prognostic role of clinical parameters in patients with ISSNHL. In a correct counseling setting, with regard to the patient's concern about not being able to recover hearing, it is important to offer perspectives of appropriate hearing rehabilitation approaches.

2. INTRODUZIONE

L'orecchio è un sistema anatomico complesso suddiviso in tre porzioni principali: orecchio esterno, orecchio medio e orecchio interno. Queste strutture, strettamente interconnesse, collaborano per garantire la percezione del suono e il mantenimento dell'equilibrio. [1]

L'orecchio esterno comprende il padiglione auricolare, che cattura e convoglia le onde sonore, e il condotto uditivo esterno, che le dirige verso la membrana timpanica, posta tra l'orecchio esterno e l'orecchio medio. [2, 3]

L'orecchio medio, situato tra la membrana timpanica e l'orecchio interno, è una cavità riempita d'aria in comunicazione con la rinofaringe attraverso la tuba di Eustachio, una struttura che possiede diverse funzioni fondamentali all'omeostasi dell'orecchio: bilancia la pressione e la concentrazione di ossigeno tra l'ambiente esterno e l'orecchio medio, protegge quest'ultimo dalla risalita di patogeni provenienti dalle fosse nasali o dal rinofaringe, e drena eventuali secrezioni verso la rinofaringe affinché possano essere deglutite. [2, 3]

La cassa del timpano è la cavità principale dell'orecchio medio. Al suo interno si trova la catena ossiculare, formata da martello, incudine e staffa, tre ossicini collegati in serie che, vibrando, trasmettono le onde sonore dalla membrana timpanica alla finestra ovale della coclea; vi si localizzano anche i muscoli tensore del timpano e stapedio, che regolano la tensione degli ossicini. [2, 3]

L'orecchio interno ospita la coclea, una struttura a spirale responsabile della trasduzione del suono, e il sistema vestibolare, che controlla l'equilibrio e l'orientamento spaziale del corpo. [2, 3]

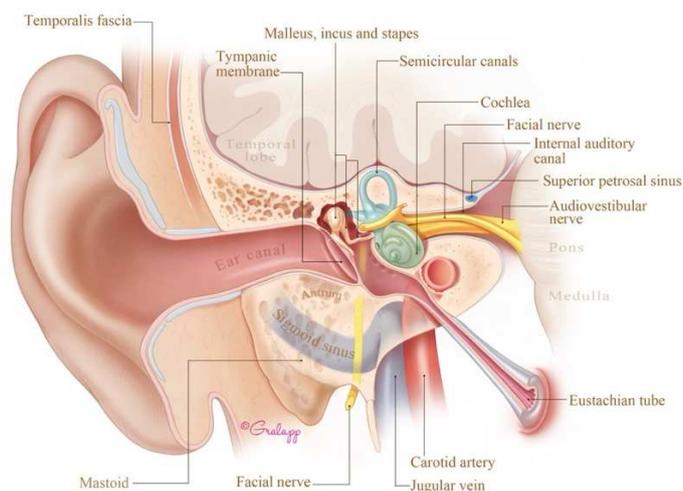


Figura 1. Anatomia dell'orecchio in una sezione coronale [4]

2.1 ANATOMIA DELL'ORECCHIO INTERNO

L'orecchio interno è situato nella parte petrosa dell'osso temporale, in profondità rispetto alla cavità timpanica, sulla cui parete sono scavate una serie di cavità che compongono il labirinto osseo. All'interno del labirinto osseo si localizza il labirinto membranoso, formato da una serie di sacchi e dotti collegati fra loro e contenenti l'endolinfa, la cui composizione ionica è simile a quella dei liquidi intracellulari (K^+ elevato). A separare il labirinto osseo da quello membranoso si interpone lo spazio perilinfatico, formato da un complesso di fessure fra loro comunicanti nelle quali è contenuta la perilinfa, un liquido la cui composizione è simile a quella dei liquidi extracellulari (Na^+ elevato). [1, 2]

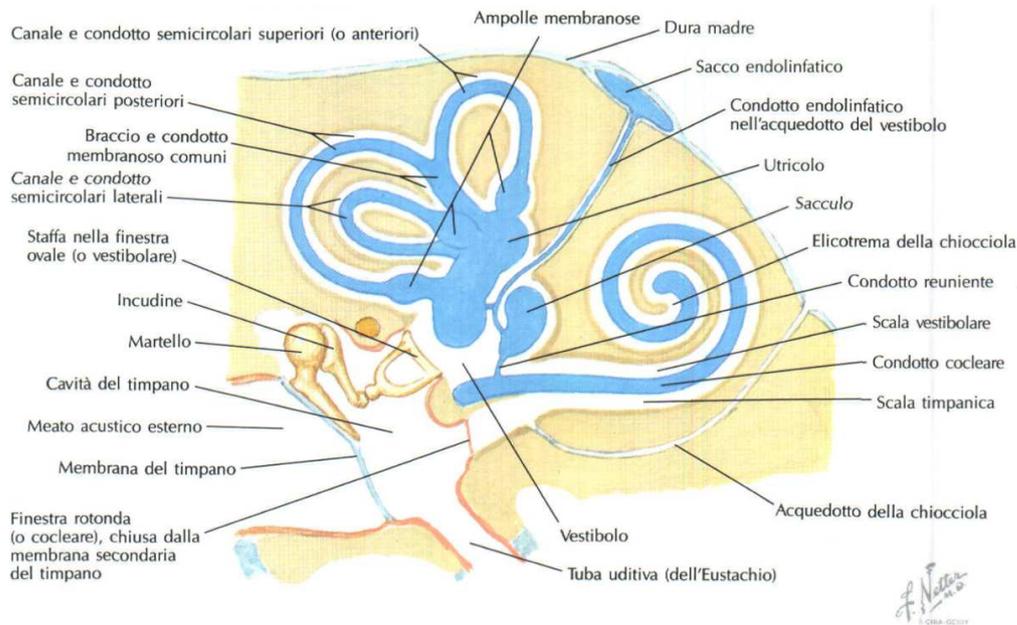


Figura 2. Labirinto osseo e membranoso dell'orecchio interno [5]

Le differenze elettrochimiche fra endolinfa e perilinfa determinano l'esistenza di un potenziale elettrico che sta alla base della trasformazione delle vibrazioni generate nei liquidi dell'orecchio interno dalla trasmissione meccanica delle onde sonore da parte degli ossicini dell'orecchio medio in segnali elettrici, ricevuti dal nervo vestibolo-cocleare e trasmessi al sistema nervoso centrale tramite le vie acustiche. [1, 2]

2.1.1 LABIRINTO OSSEO

Il labirinto osseo è formato da una serie di cavità rivestite internamente da periostio che possono essere distinte in una parte anteriore (o cocleare), che comprende la coclea e l'acquedotto della coclea, e una parte posteriore (o vestibolare), che comprende il vestibolo, i canali semicircolari e l'acquedotto del vestibolo. Medialmente al labirinto osseo si trova il meato acustico interno, anch'esso scavato nella parte petrosa dell'osso temporale. [1, 3]

La coclea ha una forma conica a spirale ed è costituita da una base, localizzata in corrispondenza del fondo del meato acustico interno, ed un apice, rivolto lateralmente verso la parete mediale della cavità timpanica. Risulta formata da un cono osseo centrale, detto modiolo (o columella di Brecht), su cui si avvolge – similmente al filo di una vite – una sottile lamina spirale ossea. Il modiolo è perforato nella sua base dalle fibre del nervo cocleare, ed attorno ad esso si avvolge il canale spirale della coclea, lungo 35 mm, compiendo due giri e tre quarti. Il primo giro del canale spirale, ossia il giro basale, sporge verso la cavità del timpano in corrispondenza del promontorio. Il diametro del canale si riduce gradualmente dal giro basale fino al giro apicale. [1, 3]

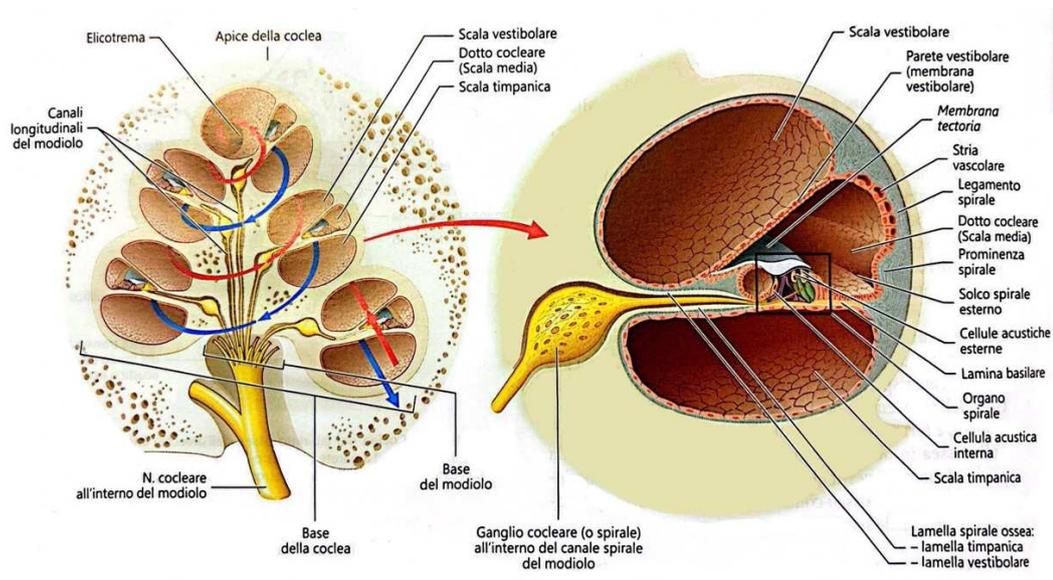


Figura 3. Anatomia della coclea [1]

La lamina spirale ossea divide parzialmente il canale spirale in due rampe separate: una superiore, la scala vestibolare, la cui base è costituita dalla membrana vestibolare (o membrana di Reissner), e una inferiore, la scala timpanica, il cui tetto è formato dalla membrana basilare. Sulla superficie interna della lamina basilare è situato l'organo spirale (di Corti). La scala vestibolare comunica con il vestibolo, mentre la scala timpanica comunica sia con la cavità del timpano tramite la finestra rotonda, sia con lo spazio subaracnoideo tramite la presenza di un esile canale osseo detto acquedotto della coclea. Le due scale comunicano anche tra loro all'apice della coclea tramite una piccola apertura chiamata elicotrema. L'area triangolare racchiusa tra la membrana vestibolare, la membrana basilare e la parete esterna del canale cocleare forma il dotto cocleare, o scala media, contenente endolinfa. [1, 3]

Il vestibolo è una piccola cavità di forma ovoidale situata medialmente rispetto alla cavità timpanica, localizzata dietro la coclea e davanti ai canali semicircolari. Si possono considerare sei pareti. La parete laterale è rivolta verso la cavità timpanica ed è occupata dalla finestra ovale, chiusa dalla platina della staffa e dal ligamento anulare. La parete mediale presenta tre recessi, separati dalla cresta del vestibolo: anteriormente il recesso sferico, che contiene il sacco, posteriormente il recesso ellittico, che contiene l'utricolo; inferiormente il recesso cocleare. Sono inoltre presenti le macule cribrose (superiore, media e inferiore), piccole aree perforate che consentono il passaggio dei rami utricolari e saccolari, derivati rispettivamente dalle branche superiore e inferiore del nervo vestibolare. Infine, posteriormente al recesso ellittico si apre l'orifizio interno dell'acquedotto del vestibolo, che raggiunge lo spazio epidurale della superficie posteriore della parte petrosa dell'osso temporale. La parete anteriore presenta l'orifizio vestibolare della coclea, che comunica con la scala vestibolare. La parete postero-superiore presenta cinque orifizi per i tre canali semicircolari. [1, 3]

I tre canali semicircolari ossei sono situati posteriormente e in alto rispetto al vestibolo, hanno forma di cerchi incompleti, lunghezza variabile fra 12 e 22 mm, diametro di 1 mm e presentano un'estremità dilatata, detta ampolla. Si aprono nella parete postero-superiore del vestibolo con cinque orifizi, uno dei quali comune a due canali. I canali semicircolari sono orientati nei tre piani dello spazio e formano così un sistema adatto alla rilevazione, attraverso la stimolazione dei recettori sensoriali della cresta ampollare, di accelerazioni angolari prodotte dalla rotazione della testa. Il canale semicircolare anteriore (o superiore) è disposto verticalmente

e perpendicolare rispetto all'asse lungo dell'osso temporale petroso, il canale semicircolare posteriore è anch'esso disposto verticalmente, ma secondo un piano parallelo all'asse dell'osso temporale. I due canali comunicano a livello del braccio osseo comune, che si apre nella parte mediale del vestibolo. Il canale semicircolare laterale giace invece secondo un piano approssimativamente orizzontale, in realtà sollevato in avanti. I canali anteriore e posteriore sono perpendicolari al canale laterale e ortogonali fra loro. [1, 3]

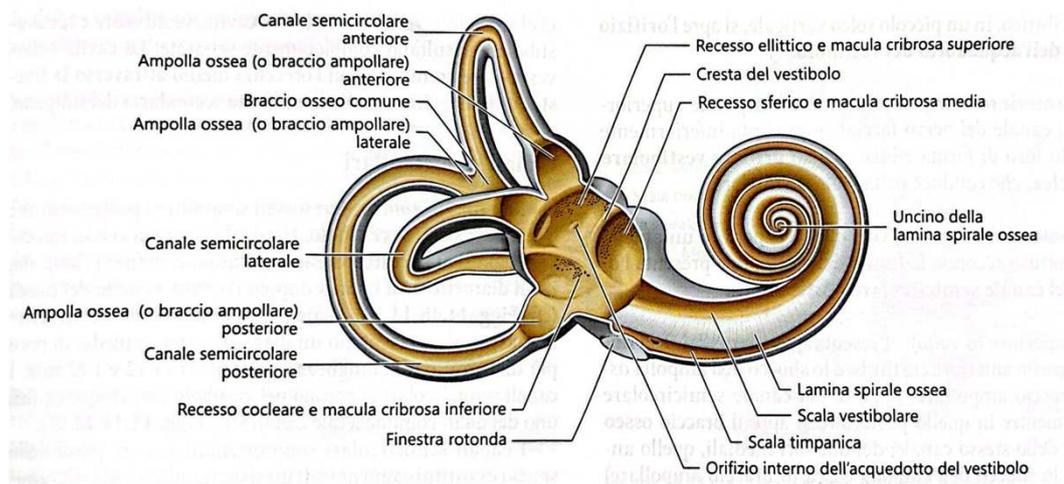


Figura 4. Anatomia del vestibolo e dei canali semicircolari [1]

2.1.2 LABIRINTO MEMBRANOSO

Il labirinto membranoso è un sistema di sacche e dotti di natura connettivale che si trovano all'interno del labirinto osseo. È riempito di endolinfa ed è distinto in due componenti funzionali che costituiscono rispettivamente gli organi di percezione dell'equilibrio e dell'udito: il labirinto vestibolare, formato da tre dotti semicircolari (localizzati nei rispettivi canali semicircolari ossei), da utricolo e sacculo (localizzati nel vestibolo osseo), e il labirinto cocleare, formato dal dotto cocleare (localizzato all'interno della coclea ossea). Le varie parti del labirinto membranoso sono interconnesse: il giro basale del dotto cocleare è collegato al sacculo tramite il dotto reuniente, il sacculo e l'utricolo sono collegati tramite il dotto utricolo-sacculare, che si espande a formare il dotto endolinfatico, il quale passa attraverso l'acquedotto del vestibolo fino alla superficie posteriore del temporale petroso, dove termina nel sacco endolinfatico. [1, 3]

L'organo spirale di Corti, principale recettore sensoriale dell'udito, è costituito da un epitelio specializzato situato sulla zona arcuata della membrana basilare; la sua funzione è quella di analizzare i suoni, che nella coclea vengono trasformati in vibrazioni della perilinfa e dell'endolinfa. Risulta costituito da cellule di sostegno, che formano l'impalcatura dell'organo (pilastrini interni ed esterni, cellule di Deiters, cellule di Hensen, cellule di Claudius) e cellule acustiche, che formano la porzione recettoriale dell'organo, comprendenti le cellule ciliate interne ed esterne. [1, 3]

Le cellule ciliate interne, in numero di circa 3.500, sono disposte in un'unica fila, hanno aspetto cilindrico, e nella loro porzione apicale presentano una serie lineare di circa 20 stereociglia; hanno funzione sensoriale primaria, cioè trasducono il segnale meccanico in segnale elettrico che viene trasmesso all'encefalo. [1, 2]

Le cellule ciliate esterne, in numero di circa 13.000, sono disposte in più file, passando da tre al giro basale a cinque al giro apicale della coclea; hanno anch'esse aspetto cilindrico, ma sezione trasversale circolare e nella loro porzione apicale presentano una serie lineare di circa 60-100 stereociglia di lunghezza maggiore che presentano, a livello apicale, dei filamenti proteici detti *tip link* che sono in contatto fisico con la sovrastante membrana tectoria; hanno funzione di amplificazione meccanica, aumentando la sensibilità uditiva. [1, 2]

L'innervazione delle cellule ciliate è complementare: mentre le cellule ciliate interne presentano una innervazione afferente predominante, mediata dalle cellule gangliari di tipo I verso i nuclei cocleari, le cellule ciliate esterne presentano una prevalente innervazione efferente, mediata dalle cellule gangliari di tipo II. [1]

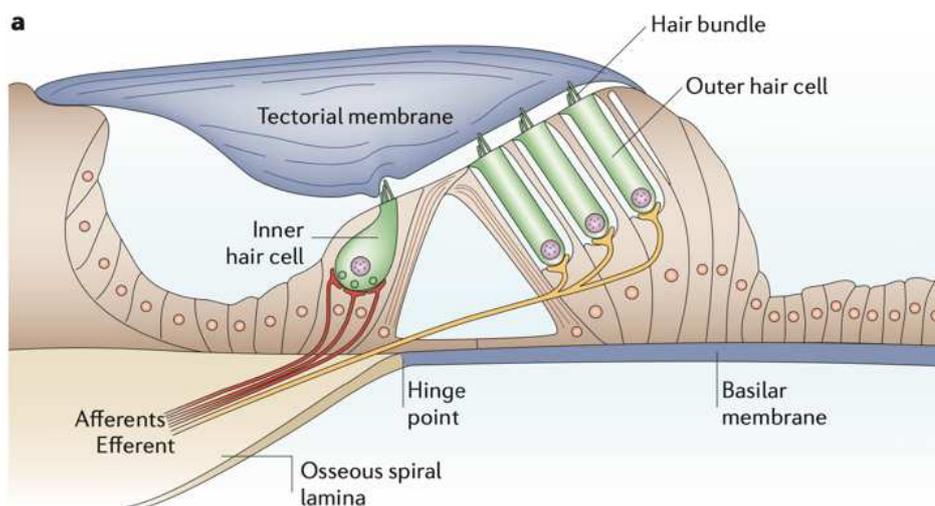


Figura 5. Anatomia dell'organo di Corti [6]

2.2 FISIOLOGIA DELL'UDITO

L'orecchio è l'organo responsabile della percezione uditiva, e ogni sua parte svolge un ruolo fondamentale nel processo dell'udito. L'orecchio esterno, attraverso il padiglione auricolare, localizza e raccoglie le onde sonore, che vengono poi convogliate nel condotto uditivo esterno e mettono in vibrazione il timpano. Tali vibrazioni vengono trasmesse alla catena ossiculare, che amplifica ulteriormente il segnale, e lo trasferisce alla finestra ovale, la membrana che funge da interfaccia tra l'orecchio medio e l'orecchio interno. [2, 7]

La vibrazione produce un'onda pressoria che si propaga nel liquido perilinfatico contenuto all'interno della scala vestibolare, cioè un'onda migrante che mette in vibrazione la membrana basilare e che si propaga in direzione dell'elicotrema, per poi passare nella scala timpanica, lungo la quale scenderà fino a raggiungere la finestra rotonda. Quest'ultima, grazie alla sua flessibilità, si muove in maniera complementare alla finestra ovale, permettendo alla perilinfatica di adattarsi rapidamente alle variazioni di pressione generate dalle vibrazioni sonore, consentendo l'instaurarsi di un equilibrio dinamico che permette una trasmissione fluida e continua delle vibrazioni. [2, 7]

Sulla superficie della membrana basilare sono localizzate le cellule recettoriali, cioè le ciliate esterne ed interne, le quali sono in contatto con la sovrastante membrana tectoria. L'organizzazione spaziale della membrana basilare segue una precisa tonotopia, cioè una mappatura progressiva delle frequenze sonore lungo la sua estensione longitudinale. Alla base della coclea la membrana basilare è più rigida e stretta, e vibra in risposta ad alte frequenze. Al contrario, verso l'elicotrema, la membrana diventa più larga e flessibile, rispondendo in modo ottimale alle frequenze basse. [2, 7]

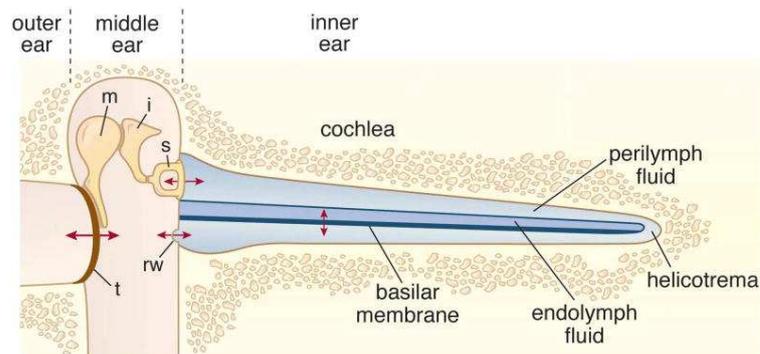


Figura 6. Schema della trasmissione sonora dal timpano alla coclea [8]

A seguito della vibrazione della membrana basilare, le stereociglia delle cellule ciliate interne vengono deflesse (la direzione della deflessione è verso le stereociglia di lunghezza maggiore), causando lo stiramento dei tip link, filamenti proteici mecano-sensibili che determinano l'apertura di canali ionici per il K^+ a loro connessi, permettendone l'ingresso nel citosol della cellula ciliata, depolarizzandola. Le cellule ciliate possiedono un potenziale di membrana a riposo di -70 mV, mentre il valore del potenziale endococleare è di circa $+80$ mV, ne consegue che tra endolinfa e citoplasma delle cellule ciliate è presente una differenza di potenziale di circa 150 mV che costituisce la forza motrice per l'ingresso di ioni K^+ dall'endolinfa al citosol. La depolarizzazione determina l'apertura di canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti presenti sulla membrana laterale delle cellule ciliate interne, determinando un afflusso di Ca^{2+} che causa la liberazione del neurotrasmettitore glutammato. Le vescicole contenenti il neurotrasmettitore sono disposte sia all'interno della terminazione presinaptica, sia in specifiche zone della membrana presinaptica dette zone attive, dove si trovano anche proteine SNARE che favoriscono i processi di esocitosi del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico. La liberazione di glutammato determina la formazione di un potenziale d'azione che eccita le fibre nervose afferenti dei neuroni del ganglio spirale, i cui assoni formano il nervo acustico. [2, 7]

La deflessione delle stereociglia in direzione opposta (verso le stereociglia di lunghezza minore) determina la chiusura dei canali del K^+ , l'iperpolarizzazione e inibisce la trasmissione nervosa. [2, 7]

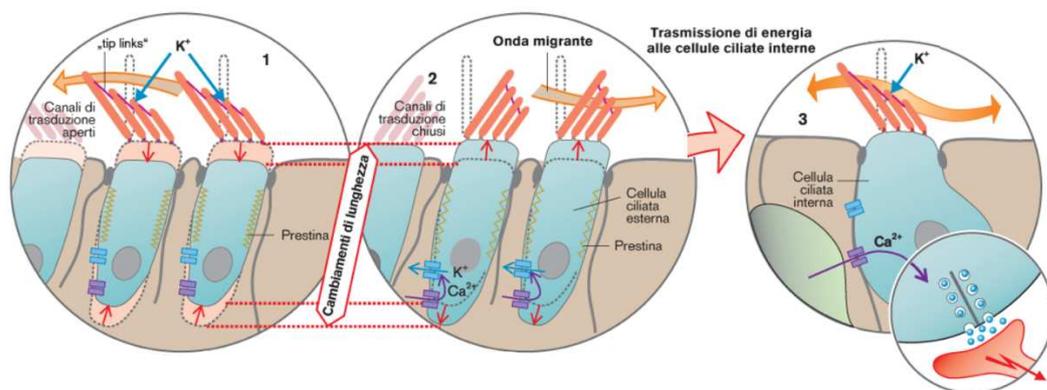


Figura 7. Meccanismo di funzionamento delle cellule ciliate [2]

Nell'organo di Corti, le cellule ciliate sono organizzate in quattro file, di cui tre di cellule ciliate esterne (per un totale di circa 20.000 cellule) e una di cellule ciliate interne (circa 3.500 cellule). Sebbene le cellule ciliate interne siano in numero minore, esse sono responsabili per la trasmissione della maggior parte dell'input sensoriale (il 95% dei neuroni sensoriali innervano le cellule ciliate interne), mentre le cellule ciliate esterne hanno il ruolo principale di amplificare il segnale sonoro prima che esso venga trasmesso alle fibre del nervo acustico e migliorare la sensibilità e selettività del sistema auditivo. [2, 7]

L'amplificatore cocleare è un meccanismo chiave nell'udito, mediato dalle cellule ciliate esterne, che ha la funzione di aumentare la sensibilità e la precisione nella percezione del suono. Le cellule ciliate esterne sono dotate di una proteina contrattile voltaggio-dipendente chiamata prestina, che consente alle cellule di contrarsi e allungarsi in risposta alle vibrazioni della membrana basilare. Quando le cellule si contraggono, esercitano una forza che accentua le vibrazioni della membrana basilare, quando si allungano, riducono invece la tensione su di essa. Queste oscillazioni della lunghezza delle cellule sono in fase con la frequenza dell'onda sonora, per cui generano un'energia meccanica che amplifica localmente l'ampiezza dell'onda migrante sino a 100 volte. Questo meccanismo attivo di amplificazione cocleare viene innescato solo in corrispondenza del picco di massima oscillazione passiva ed in tal modo la selettività per le frequenze viene ad essere sensibilmente migliorata. [2, 7]

2.3 VIA ACUSTICA CENTRALE ASCENDENTE

Il ruolo principale del sistema uditivo centrale risiede nell'analisi del linguaggio parlato tramite l'estrazione di informazioni specifiche dal pattern di attività elettrica nelle fibre del nervo cocleare. Ciò è possibile grazie ad alcuni principi fondamentali, quali l'elaborazione a più livelli lungo la via acustica centrale ascendente in più nuclei prima di raggiungere la corteccia uditiva, l'analisi binaurale del suono per mezzo di vie crociate eccitatorie e inibitorie che confrontano i segnali uditivi provenienti da ciascun orecchio, e il mantenimento della tonotopia per tutta l'estensione della via acustica, permettendo una rappresentazione precisa delle frequenze sonore. [2, 3]

I neuroni bipolari del ganglio spirale sono i primi neuroni della via acustica, presentano una branca centrifuga che contatta le cellule ciliate, cioè i recettori uditivi, e una branca centripeta che forma il nervo cocleare, il quale si dirige ai nuclei cocleari dorsale e ventrale localizzati nel tronco encefalico. [1, 9]

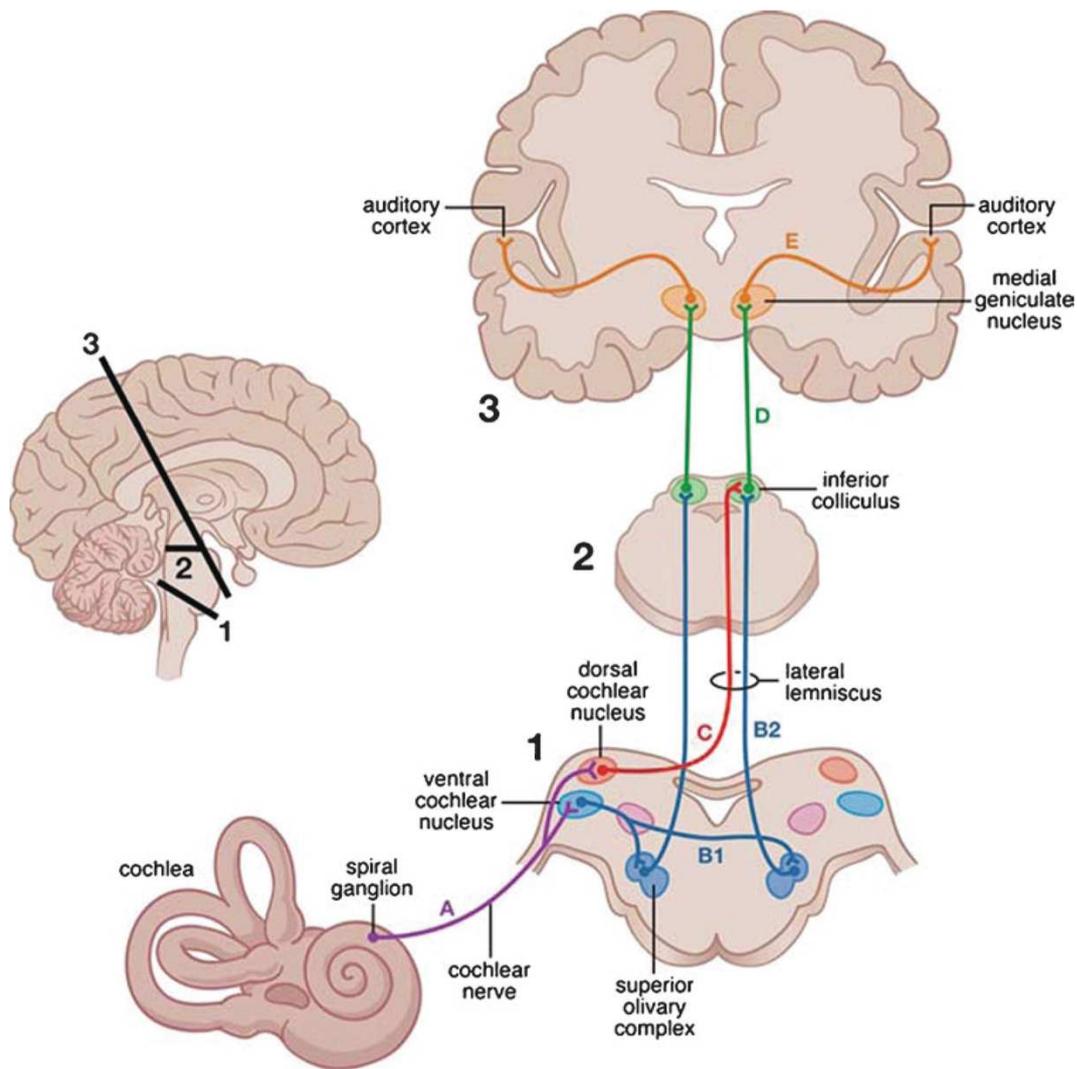


Figura 8. Diagramma delle vie acustiche [10]

Nei nuclei cocleari ventrale e dorsale, localizzati tra bulbo e ponte, lateralmente ai nuclei vestibolari, sono localizzati i secondi neuroni della via acustica. Nel nucleo dorsale sono presenti reti neuronali che estraggono alcune proprietà dello stimolo uditivo come l'inizio, la fine, variazioni di frequenza, oppure scompongono ed evidenziano le singole componenti spettrali dello stimolo. Dal nucleo dorsale le fibre si fanno ascendenti, formando il lemisco laterale e si dirigono al collicolo inferiore del mesencefalo. [1, 9]

Nel nucleo ventrale invece i neuroni, prima di dirigersi al collicolo inferiore del mesencefalo, contraggono sinapsi con i nuclei olivari superiori, in cui i neuroni di coincidenza decodificano lo stimolo acustico in maniera da discernere, in base alle differenze di intensità sonora e tempo, da che parte proviene lo stimolo. [1, 9]

Il collicolo inferiore del mesencefalo presenta un'architettura a più strati, ciascuno dei quali è sensibile a un diverso range di frequenza sonora. In questa sede avviene l'analisi quantitativa della periodicità temporale dei potenziali d'azione. I neuroni del collicolo inferiore, in contatto con i neuroni del collicolo superiore, ricevono anche input somatosensoriali: queste connessioni permettono la rappresentazione spaziale coordinata degli input visivi, tattili ed acustici. [1, 9]

Dal mesencefalo, le informazioni elaborate vengono veicolate ai neuroni del corpo genicolato mediale del talamo, e da quest'ultimo giungono alla corteccia uditiva primaria (A1) del lobo temporale, corrispondente all'area 41 di Brodmann, localizzata in profondità nella scissura laterale di Silvio (giro di Heschl). [1, 9]

I neuroni della corteccia uditiva primaria sono organizzati in modo tonotopico, cioè le diverse frequenze sonore sono rappresentate in porzioni specifiche all'interno della corteccia: le frequenze basse sono rappresentate nella parte anteriore della corteccia, mentre le frequenze alte sono rappresentate più posteriormente. La corteccia uditiva primaria è connessa sia alla corteccia uditiva secondaria (A2), che ha la funzione di interpretare i suoni, confrontandoli con dati uditivi già in possesso dall'individuo, sia all'area di Broca e di Wernicke, implicate nel linguaggio. [1, 9]

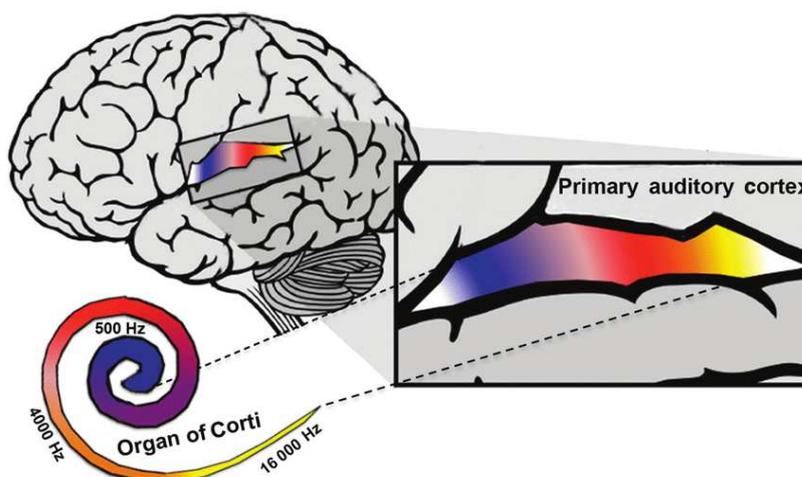


Figura 9. Tonotopia nel sistema uditivo [11]

3. IPOACUSIA NEUROSENSORIALE IMPROVVISA IDIOPATICA

L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa (*Sudden Sensori-Neural Hearing Loss*, SSNHL) è una condizione otologica comune caratterizzata dall'insorgenza di una perdita uditiva neurosensoriale di almeno 30 decibel (dB) su tre o più frequenze audiometriche consecutive, che si manifesta entro un periodo di 72 ore [12].

Le potenziali cause di sordità improvvisa sono molteplici e variegata, comprendendo fattori infettivi, traumatici, neoplastici, immunologici, tossici, vascolari, neurologici, metabolici e altri quadri patologici specifici o rari. [13]

INFETTIVI

Meningite meningococcica
Herpesvirus (simplex, zoster e varicella)
Parotite
AIDS
Mononucleosi
Febbre di Lassa
Mycoplasma
Meningite criptococcica
Toxoplasmosi
Sifilide
Citomegalovirus
Rosolia

TRAUMATICI

Fistola perilinfatica
Malattia da decompressione
Frattura dell'osso temporale
Concussione dell'orecchio interno
Chirurgia otologica
Complicazioni di chirurgia non-otologica

NEOPLASTICI

Schwannoma vestibolare
Leucemia
Mieloma
Metastasi dell'orecchio interno
Carcinomatosi meningea

IMMUNOLOGICI

Malattia immune primitiva
Arterite temporale
Granulomatosi di Wegener
Sindrome di Cogan
Poliarterite nodosa
Idrope endolinfatica ritardata

TOSSICI

Morso di serpente
Ototossicità

VASCOLARI

Malattia vascolare/alterazione del microcircolo
Malattia vascolare associata a mitocondropatia
Insufficienza vertebrobasilare
Deformabilità degli eritrociti
Anemia drepanocitica
Anomalie dell'arteria carotide
Bypass cardiopolmonare

NEUROLOGICI

Sclerosi multipla
Ischemia focale pontina

METABOLICI

Ipokaliemia tireotossica
Alterazioni del metabolismo del ferro
Diabete mellito
Insufficienza renale/dialisi

ALTRI

Malattia di Ménière
Pseudopsicosi
Neurosarcoidosi
Trapianto renale trattato con ciclosporine
Chirurgia odontoiatrica
Iperostosi cranica interna
Predisposizione genetica
Stress

Figura 10. Lista sintetica delle principali cause di sordità improvvisa [13]

Nonostante l'ampia gamma di possibili cause, l'origine della malattia viene identificata approssimativamente solo fra il 10% e il 15% dei casi. Di conseguenza, l'ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica (*Idiopathic Sudden Sensori-Neural Hearing Loss*, ISSNHL) rappresenta una condizione in cui – nonostante un'adeguata indagine clinico-strumentale – non è stato possibile determinare una causa specifica della perdita uditiva [14].

3.1 EPIDEMIOLOGIA

L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica è una patologia frequente, con un'incidenza stimata tra 5 e 20 casi ogni 100.000 abitanti all'anno in Europa e negli Stati Uniti. Tuttavia, poiché il tasso di guarigione spontanea in assenza di trattamento specifico è significativo, stimato approssimativamente tra 32% e 65%, è possibile ipotizzare che l'incidenza reale sia maggiore [15]. Altri studi più recenti, condotti sulla popolazione giapponese, evidenziano infatti un'incidenza superiore, pari a circa 61 casi ogni 100.000 abitanti [16].

Il picco di incidenza si verifica tipicamente tra 43 e 53 anni, con una distribuzione pressoché equa tra uomini e donne [17]. Tuttavia, sebbene sia meno frequente nei giovani e negli anziani, sembra che i pazienti di età inferiore a 16 anni e oltre i 65 anni manifestino mediamente una perdita uditiva più severa rispetto ai pazienti nel range d'età maggiormente colpito [18].

Per quanto riguarda la stagionalità, alcuni studi evidenziano una incidenza maggiore durante la primavera ed una inferiore durante la stagione invernale [19].

Nel 95% dei casi, la sordità improvvisa è un disturbo monolaterale, coinvolgendo quindi soltanto un orecchio. Tuttavia, se si manifesta in maniera bilaterale, è necessario sospettare che sia dovuta ad un disturbo sottostante – spesso di natura ototossica, neoplastica, autoimmune o vascolare – richiedendo un'attenta valutazione clinica e un trattamento tempestivo, in quanto la sordità improvvisa bilaterale è associata a un grado più elevato di perdita uditiva, a una prognosi meno favorevole dopo il trattamento e a una compromissione più significativa della qualità di vita [20].

I principali fattori di rischio sembrano essere di natura vascolare e metabolica: è stato infatti ipotizzato che condizioni quali ipertensione, diabete mellito di tipo 2, aumento del colesterolo totale e del colesterolo LDL e storia

clinica pregressa di infarto miocardico siano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di ISSNHL [21]. Anche l'iperfibrinogenemia è stata associata all'insorgenza di ISSNHL per il ruolo che assume nella promozione della disfunzione cardiovascolare [22]. Infine, sono stati condotti studi di associazione genetica sulla SSNHL, che si sono concentrati prevalentemente su varianti pro-infiammatorie o pro-trombotiche in geni candidati; tuttavia, le prove a sostegno di un contributo genetico alla SSNHL erano limitate [23].

3.2 TEORIE EZIOPATOGENETICHE

Sono state avanzate varie teorie per spiegare l'eziopatogenesi dell'ipoacusia neurosensoriale idiopatica, tra cui l'infezione virale, il danno microvascolare, la rottura delle membrane labirintiche, i meccanismi immunomediati e le risposte cellulari anomale allo stress presenti all'interno della coclea [24].

3.2.1 DANNO MICROVASCOLARE

La coclea è irrorata da due arterie terminali, rami dell'arteria cerebellare anteriore inferiore, cioè l'arteria cocleare comune e il ramo cocleare dell'arteria vestibolo-cocleare [1].

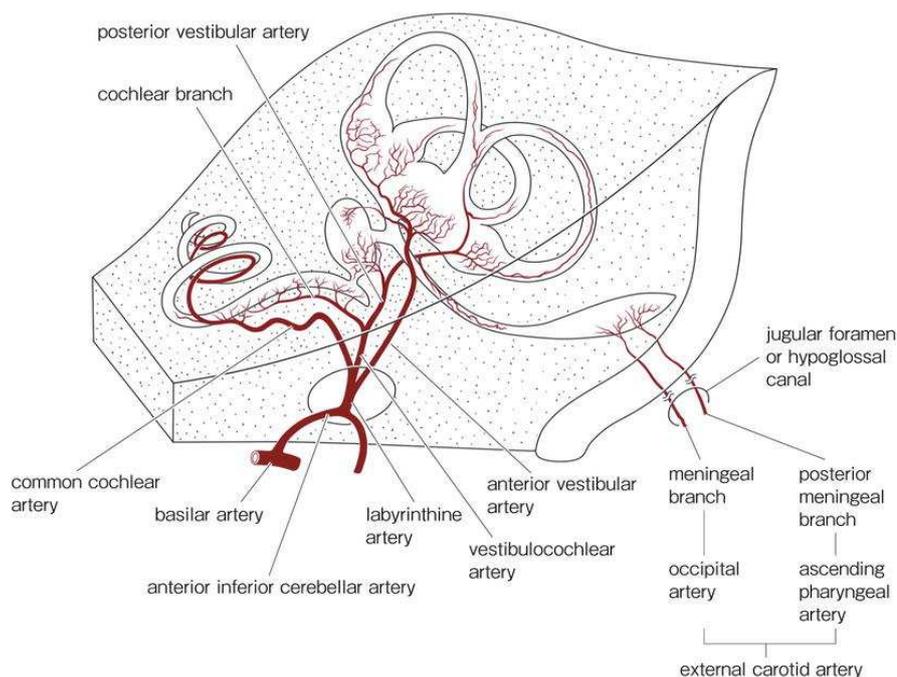


Figura 11. Diagramma della vascolarizzazione dell'orecchio interno [25]

Data l'assenza di circoli collaterali che possano compensare eventuali condizioni di ipoperfusione, qualsiasi riduzione o interruzione del flusso sanguigno può provocare un insufficiente apporto di ossigeno che determina sofferenza cellulare. Inoltre, l'orecchio interno, e specialmente la coclea e la macula sacculare, a parità di peso hanno una richiesta metabolica maggiore rispetto ad altri organi; pertanto, è ragionevole concludere che condizioni di insufficiente apporto di ossigeno siano in grado di causare un danno cocleare precoce ed irreversibile [3, 7].

Il danno vascolare può insorgere attraverso meccanismi pleiotropici: tromboembolia, vasospasmo, malformazioni vascolari, turbe emodinamiche, compressione vascolare ab extrinseco, anomalie morfo-funzionali dei globuli rossi e alterazioni aspecifiche del microcircolo cocleare. Tutte queste cause condividono la caratteristica di provocare un'occlusione vascolare permanente o reversibile, o una ipoperfusione [26].

Innanzitutto, ci si aspetterebbe che gli eventi tromboembolici che causano l'ISSMHL fossero più frequenti negli anziani o nei soggetti con malattie vascolari periferiche, ma non è il caso: infatti, l'ISSNHL si manifesta spesso in individui giovani e in buona salute [15]. Inoltre, se la sordità improvvisa fosse causata da un'occlusione vascolare totale e permanente dell'arteria labirintina, che vascolarizza la coclea e l'apparato vestibolare, ciò porterebbe ad anossia, successiva necrosi delle membrane labirintiche, fibrosi ed ossificazione dell'orecchio interno. Questo potrebbe spiegare la perdita uditiva, ma non il suo successivo recupero, che si verifica in una percentuale considerevole di casi nei giorni o nelle settimane successive. Soprattutto, non spiegherebbe i casi di ISSNHL profonda senza vertigini e con funzione vestibolare conservata, in quanto anche l'apparato vestibolare sarebbe severamente compromesso [15].

La tolleranza cocleare all'ischemia è molto limitata e i potenziali d'azione iniziano ad essere compromessi dopo soli 60 secondi di anossia [15]. Modelli sperimentali hanno dimostrato che dopo 1 ora di occlusione vascolare si ha una perdita irreversibile dell'udito anche se il flusso sanguigno viene successivamente ripristinato [27]. Date tali premesse, la prospettiva di un recupero della funzionalità uditiva sembra essere strettamente correlata alla durata dell'occlusione vascolare. Ciò suggerisce che l'ipotesi di occlusione vascolare reversibile sia valida solo qualora il flusso sanguigno venga ripristinato entro un breve periodo di tempo [27].

Un'ulteriore osservazione che sembra a sfavore dell'ipotesi vascolare emerge da uno studio che ha confrontato la morfologia istopatologica di 7 ossa temporali colpite da precedenti interventi chirurgici, con compromissione vascolare nota, e 11 ossa temporali di pazienti con storia di perdita uditiva improvvisa idiopatica. Questo studio ha evidenziato la presenza di fibrosi perilinfatica e una significativa perdita neuronale in 6 dei 7 casi di ossa con compromissione vascolare, ma totale assenza di fibrosi riportata nelle ossa dei pazienti affetti da ISSNHL [28].

Dal punto di vista clinico, il trattamento di prima linea della ISSNHL prevede la somministrazione di steroidi per via orale o tramite iniezione intratimpanica [14]. Tuttavia, questo approccio terapeutico presuppone un'eziopatogenesi di natura prevalentemente infiammatoria, contraddicendo così l'ipotesi di una causa soprattutto vascolare della condizione.

Per concludere, quindi, l'insufficienza vascolare può essere associata alla perdita uditiva improvvisa idiopatica, tuttavia, quando si manifesta, rappresenta di solito un sintomo di altri processi patologici sistemici noti [28].

3.2.2 INFEZIONE VIRALE

Esistono due potenziali meccanismi che sono stati proposti per spiegare come un'infezione virale possa determinare ISSNHL. Il primo meccanismo prevede l'invasione virale diretta degli spazi fluidi e/o dei tessuti molli della coclea (cocleite) o l'invasione del nervo cocleare (neurite) per via ematogena, tramite il liquido cerebrospinale o per continuità dall'orecchio medio. Il secondo meccanismo consiste nella riattivazione di un virus neurotrofo latente all'interno dei neuroni cocleari con conseguente infezione dell'orecchio interno [29, 30].

Sulla base di studi clinici e sierologici, il virus della parotite è stato associato a ISSNHL in meno del 10% dei casi [31, 32]. Similmente, anche i virus del morbillo e della rosolia sono stati associati a pochi casi di sordità improvvisa [30, 33]. Con la diffusa immunizzazione contro le malattie esantematiche, l'incidenza di tali patologie è diminuita drasticamente nella popolazione adulta; tuttavia, non si è verificato un calo concomitante dell'incidenza della ISSNHL, a sostegno della tesi che tali virus non siano la causa principale di ISSNHL [34].

La famiglia Herpesviridae comprende HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 e HHV-8, una serie di virus che, una volta contratti, persistono in

forma latente per tutta la vita. Questi virus sono stati ipotizzati come possibili agenti eziologici di ISSNHL [29]; tuttavia, è difficile stabilire una correlazione definitiva poiché la maggior parte della popolazione adulta risulta sieropositiva per la maggior parte di questi virus [35]. Anche nel caso in cui la ISSNHL fosse dovuta alla riattivazione di un virus latente, non esistono test sierologici adeguati in grado di diagnosticare tale riattivazione, poiché un semplice aumento del titolo anticorpale non è considerato sufficiente per confermarla. In aggiunta, sono stati pubblicati una serie di studi clinici che hanno evidenziato la mancata efficacia dei farmaci antivirali aciclovir e valaciclovir nel trattamento della ISSNHL, supportando la tesi che HSV e VZV, bersagli terapeutici di tali farmaci, non abbiano un ruolo nella ISSNHL [36, 37].

La compromissione uditiva è spesso associata alla meningite batterica, ma non a quella virale. Uno studio ha rilevato che la perdita dell'udito si è verificata nel 21% dei 110 pazienti sopravvissuti a meningite batterica, ma in nessuno dei 204 pazienti con meningite asettica [38]. Ciò suggerisce da un lato che gli enterovirus (coxsackievirus, echovirus, ecc.), che sono la causa principale di meningite virale [39], non siano invece causa di ISSNHL, dall'altro che la via liquorale-perilinfatica non sia la principale via d'ingresso dei virus nell'orecchio interno. A sostegno di quest'ultima osservazione, si osserva che la maggior parte dei casi di ipoacusia neurosensoriale causata dal virus della parotite non si verifica dopo i rari casi di meningoencefalite da parotite, ma piuttosto dopo l'infezione della parotide stessa, deponendo per la via ematogena come via d'ingresso preferenziale [40, 41].

Nonostante i risultati istopatologici nelle ossa temporali di individui con ISSNHL siano morfologicamente simili ai cambiamenti osservati in individui che hanno perso l'udito a seguito di labirintite virale - come atrofia delle cellule ciliate e delle cellule di supporto dell'organo di Corti, lesioni della stria vascolare, della membrana tectoria e dei neuroni cocleari - diversi studi che hanno analizzato i reperti istopatologici delle ossa temporali in pazienti con storia di ISSNHL hanno evidenziato la mancanza di prove di infezione virale diretta dell'orecchio interno. Queste prove comprendono l'isolamento del virus dal labirinto, la presenza di anomalie citopatologiche caratteristiche, l'identificazione di particelle virali al microscopio elettronico, e la rilevazione di antigeni virali specifici o acidi nucleici virali tramite reazione a catena della polimerasi in sezioni di tessuto delle ossa temporali [42-46].

Gli studi condotti con l'inoculazione diretta di virus patogeni nell'orecchio interno di animali da esperimento hanno evidenziato come questa producesse una perdita dell'udito progressiva, piuttosto che improvvisa, ed alterazioni istopatologiche caratterizzate da degenerazione diffusa delle strutture sensoriali e neurali e, in alcuni casi, fibrosi e ossificazione [47-49].

In conclusione, sebbene vi sia motivo di credere che in una percentuale limitata di casi l'infezione da virus della parotite possa causare sordità improvvisa, le prove a favore dell'ipotesi che le infezioni virali siano una causa comune di ISSNHL sono indirette e circostanziali. Inoltre, ci sono anche prove contrarie alla causalità virale, sebbene non siano conclusive.

3.2.3 MECCANISMI IMMUNOMEDIATI

L'ipotesi immunologica della ISSNHL si fonda sulla presenza di linfociti T attivati che danneggiano l'orecchio interno e/o sulla presenza di anticorpi circolanti che cross-reagiscono con antigeni cocleari, fra cui il collagene di tipo 2, la β -actina, la coclina e la β -tectorina [50-53]; tuttavia, il più documentato è quello della proteina 2 simile al trasportatore della colina (CTL2) [54]. Su un gruppo di 20 pazienti con ISSNHL, 9 sono risultati avere anticorpi contro CTL2 [55]. Uno studio condotto su modelli animali di porcellini d'India ha evidenziato una perdita uditiva dopo somministrazione intracocleare di anticorpi contro CTL2: tale risultato, tuttavia, è stato osservato solo in 3 dei 6 porcellini d'India coinvolti; inoltre, la perdita dell'udito si è sviluppata nell'arco di più di 3 giorni, piuttosto che improvvisamente [56].

È importante notare che la principale evidenza a sostegno dell'ipotesi di una componente immunomediata nella ISSNHL risiede nella sua risposta positiva agli steroidi [14]. Tuttavia, questa considerazione non tiene conto del fatto che gli steroidi antinfiammatori sono noti per avere un impatto pleiotropico su una vasta gamma di processi corporei non legati all'immunità [57].

Lo sviluppo di ISSNHL può essere considerato anche come epifenomeno di una malattia autoimmune sistemica che ha determinato lo sviluppo di anticorpi anti-coclea, l'attivazione del complemento, alterazioni funzionali nelle sottopopolazioni T linfocitarie o un processo infiammatorio dell'orecchio interno [58]. Sebbene nella maggior parte dei casi la SNHL immuno-mediata si manifesti in maniera bilaterale,

asimmetrica e rapidamente progressiva, essa, in una quota minore di casi, può essere unilaterale, con esordio improvviso ed associata a processi autoimmuni sistemici fra cui lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia, sindrome di Sjögren, sindrome di Cogan, tiroidite di Hashimoto, ecc. [59-61].

3.2.4 ROTTURE DELLA MEMBRANA LABIRINTICA

Si è ipotizzato che la causa dell'ISSNHL possa essere un'improvvisa rottura delle membrane del labirinto membranoso cocleare, con o senza rottura della membrana della finestra ovale o rotonda, legata ad eventi precipitanti quali sforzi fisici, traumi cranici, manovra di Valsalva, starnutazione o eventi barotraumatici (volo, immersioni) che possono aver determinato un improvviso cambiamento della pressione intralabyrinthica. È stato ipotizzato che sia proprio la mescolanza di endolinfa e perilinfia in corrispondenza del sito di rottura della membrana a provocare una ipofunzione cocleare generalizzata [62, 63].

La sperimentazione animale e i dati istopatologici dell'osso temporale, come quelli relativi ai pazienti con Malattia di Ménière, hanno dimostrato inoltre che le rotture localizzate delle membrane labirintiche e le fistole del dotto cocleare non comportano una disfunzione cocleare diffusa [64]. Altri autori che hanno esaminato le ossa temporali di pazienti con ISSNHL non hanno trovato evidenza di rotture attive o cicatrizzate delle finestre ovali o rotonde, della membrana basilare o della membrana di Reissner [65-67].

3.2.5 RISPOSTA CELLULARE ALLO STRESS

L'ipotesi della risposta cellulare allo stress afferma che la ISSNHL può essere il risultato di un'attivazione anomala di vie di stress cellulare che coinvolgono il fattore nucleare kB (NF-kB), presente in quantità significative in tessuti cocleari specifici quali le cellule di supporto dell'organo di Corti, il limbus spirale e il legamento spirale [68]. Diversi eventi scatenanti, fra cui una malattia virale o infiammatoria sistemica, uno stress fisico, mentale o metabolico, possono innescare la risposta anomala allo stress. NF-kB induce a sua volta la produzione di citochine infiammatorie e proteine legate allo stress che possono alterare l'equilibrio omeostatico dell'orecchio interno [68, 69].

Vi sono alcune osservazioni a favore di questa teoria. Innanzitutto, il recupero spontaneo dell'udito, che si verifica in molti casi, può essere spiegato considerando un'attivazione temporanea del sistema anziché una persistente. Tuttavia, nei casi in cui non si risolve spontaneamente, la prima linea terapeutica prevede l'impiego di steroidi. È ormai ampiamente accettato che i corticosteroidi agiscano come inibitori efficaci di NF-κB, il che è coerente con la risposta positiva agli steroidi osservata nei pazienti affetti da questo disturbo uditivo. [14, 57]

La ISSNHL tende a manifestarsi in maniera unilaterale, suggerendo un'attivazione asimmetrica di NF-κB da parte di un ligando circolante. In uno studio condotto su modelli murini, l'iniezione intraperitoneale di endotossina lipopolisaccaridica ha attivato NF-κB nei fibrociti di tipo II del legamento spirale, in maniera asimmetrica tra le due orecchie [24]. Ciò suggerisce in ogni caso che perturbazioni sistemiche possono causare disturbi asimmetrici nell'orecchio interno.

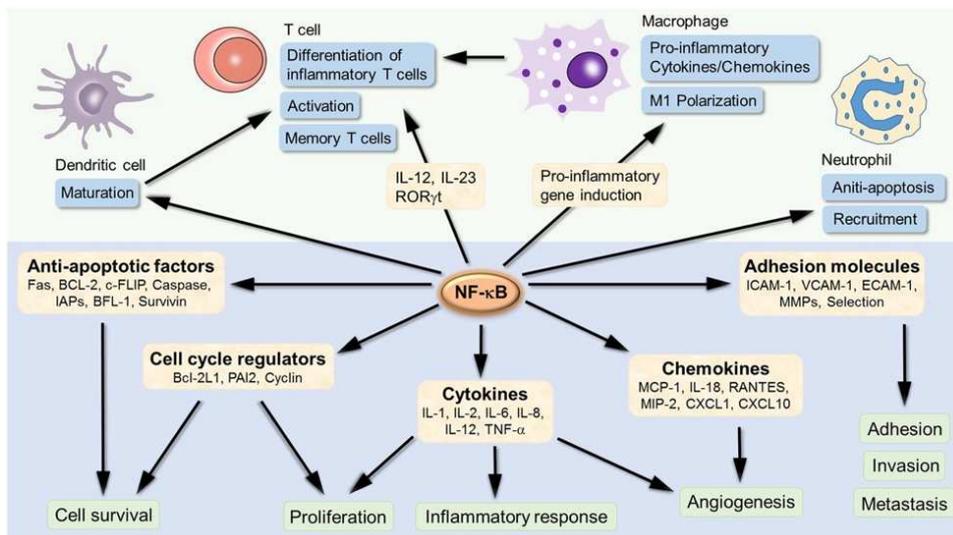


Figura 12. Gli effetti pleiotropici dell'attivazione del pathway di NF-κB [69]

3.3 ITER DIAGNOSTICO

L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa è una condizione che richiede un'accurata anamnesi e un esame obiettivo approfondito, poiché può essere causata da diverse condizioni, molte delle quali necessitano di un approccio diagnostico e terapeutico specifico. [13]

3.3.1 ANAMNESI

In un paziente che si presenta all'attenzione medica riferendo ipoacusia, è fondamentale raccogliere una serie di dati che permettono di caratterizzare meglio la natura del disturbo. In primo luogo, è necessario stabilire da quanto tempo è soggettivamente insorta la perdita uditiva, se è monolaterale o bilaterale, e se si associa ad altri sintomi quali vertigini, sensazione di fullness auricolare o acufene [17].

Dopo aver appurato la natura improvvisa del disturbo, è possibile raccogliere una serie di informazioni cliniche utili per orientare il medico verso una possibile ipotesi eziologica della sordità. Le cause di sordità improvvisa sono molteplici, e la diagnosi di ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica viene formulata solo dopo aver escluso le cause più comuni [14].

Nei pazienti anziani è fondamentale considerare innanzitutto una possibile origine vascolare, spesso legata a un'ischemia acuta del circolo cocleare il quale, essendo terminale, cioè privo di circoli collaterali, non è in grado di compensare il danno, causando così una disfunzione uditiva improvvisa e monolaterale. Al contrario, l'ischemia cronica provoca un'ipoacusia a insorgenza progressiva e bilaterale. È quindi essenziale indagare la presenza di fattori di rischio cardiovascolare di comune riscontro, come ipertensione arteriosa, dislipidemia, aterosclerosi, obesità, diabete mellito, malattie valvolari cardiache, pregressi fenomeni tromboembolici o ischemici. Inoltre, si devono considerare condizioni più rare, ma ugualmente predisponenti ad un danno vascolare acuto, quali leucemie, sindromi da iperviscosità, ictus dell'arteria cerebellare antero-inferiore (da cui origina l'arteria cocleare comune) o malformazioni muscolo-scheletriche che possono causare compressione vascolare [21, 70].

In secondo luogo, è fondamentale considerare che diversi agenti eziologici di natura virale possono causare ipoacusia improvvisa. Pertanto, se questo sintomo si presenta in concomitanza con febbre, astenia e segni clinici specifici, è possibile ipotizzare un'infezione virale. Tra gli agenti patogeni più comuni troviamo il virus dell'herpes simplex (HSV-1 e HSV-2). In caso di infezione latente, il virus può riattivarsi e colpire il nervo cocleare. Oltre all'ipoacusia, il paziente può riferire otalgia e la comparsa di vescicole erpetiche nelle vicinanze del padiglione auricolare o del condotto uditivo esterno. Un altro agente patogeno frequentemente associato all'ipoacusia è il virus della varicella-zoster (VZV), responsabile della sindrome di Ramsay Hunt. In questa condizione, la riattivazione del virus a livello del ganglio genicolato del nervo facciale determina un quadro clinico caratterizzato da otalgia, disgeusia, paralisi dei muscoli di un emivolto e la presenza di eritema cutaneo o vesciche dolorose nell'orecchio esterno o nel palato molle. Inoltre, possono manifestarsi sintomi legati al coinvolgimento del nervo vestibolococleare, come tinnito, ipoacusia e vertigini o disequilibrio. Anche i virus influenzali, così come i virus della parotite, della rosolia e del morbillo, possono causare ipoacusia, seppur raramente. Il citomegalovirus rappresenta una causa significativa di ipoacusia nei neonati, ma può colpire anche gli adulti immunocompromessi. Infine, nella fase precoce disseminata della malattia di Lyme, causata da batteri del genere *Borrelia burgdorferi*, è possibile l'insorgenza di ipoacusia improvvisa neurosensoriale. Pertanto, è essenziale chiedere al paziente se ha recentemente visitato aree, come le zone montane, dove la malattia è endemica ed indagare la presenza di altri sintomi quali febbre, malessere, astenia, cefalea, linfoadenopatia, maculo-papule multiple, artralgie migranti, neuropatia del nervo facciale [71].

L'ipoacusia improvvisa può avere un'origine post-traumatica, risultando da sollecitazioni brusche e intense del labirinto osseo o membranoso della coclea. Questo fenomeno può verificarsi a seguito di sforzi eccessivi durante la manovra di Valsalva, come il ponzamento, il sollevamento di pesi, il parto o uno starnuto; in questi casi, un'eccessiva pressione nell'orecchio interno può causare la rottura della finestra rotonda. Inoltre, un trauma cranico associato a frattura della rocca petrosa dell'osso temporale, spesso accompagnata da ecchimosi nella regione mastoidea, può compromettere le strutture uditive e portare a ipoacusia. Infine, anche eventi barotraumatici, comuni soprattutto in pazienti che praticano immersioni in apnea o

in piloti di aerei militari, possono essere causa di ipoacusia, specialmente in situazioni di variazioni rapide della pressione atmosferica [72].

L'assunzione di farmaci con effetto ototossico dev'essere sempre documentata, pertanto è necessario eseguire un'attenta anamnesi farmacologica, con particolare attenzione ad alcune classi di farmaci più prone a dare ipoacusia quali aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, neomicina, streptomina), macrolidi (eritromicina, claritromicina), diuretici (furosemide, bumetanide, acido etacrinico), antitumorali (cisplatino, carboplatino, vincristina), antimalarici (chinino, idrossiclorochina). È molto importante il monitoraggio della funzione uditiva nei pazienti che ricevono trattamenti noti per la loro ototossicità, specialmente se somministrati per via sistemica o in contesti di chemioterapia [73].

Esistono diverse sostanze, sia ad esposizione lavorativa che ambientale, che possono causare intossicazioni acute, determinando ipoacusia. Tra queste, i metalli pesanti come piombo e mercurio e i solventi come toluene e stirene sono noti per la loro tossicità. Anche l'esposizione al monossido di carbonio può causare gravi conseguenze a carico del sistema uditivo. Alcune sostanze utilizzate per la conservazione alimentare del pesce, in particolare dei gamberetti, possono causare tossicità. Infine, è importante indagare il consumo di sostanze stupefacenti, in particolare la cocaina, che esercita un'azione fortemente vasocostrittiva sul microcircolo cocleare ed interferisce con i meccanismi di trasporto del potassio, essenziale per mantenere il potenziale endococleare [74, 75].

L'ipoacusia di origine autoimmune è rara e difficile da diagnosticare, colpisce più frequentemente donne giovani o di mezza età. Può manifestarsi nel contesto di una malattia autoimmune dell'orecchio interno (AIED), cioè una condizione caratterizzata da ipoacusia improvvisa rapidamente progressiva, spesso preceduta da tinnito e sensazione di pienezza auricolare. In alternativa, l'ipoacusia può essere un sintomo di malattie autoimmuni sistemiche, come la sindrome di Cogan, che si manifesta con ipoacusia neurosensoriale e cheratite interstiziale. Quest'ultima si presenta con arrossamento oculare, dolore, fotofobia, visione offuscata, e può essere accompagnata da sintomi sistemici quali febbre, affaticamento e dolori articolari [59, 61].

Infine, è necessario indagare la storia familiare per neurofibromatosi tipo 2, una condizione genetica autosomica dominante caratterizzata in molti casi dalla

formazione di tumori benigni, in particolare i neurinomi del nervo acustico, che rappresentano l'1% delle cause di ipoacusia improvvisa [76].

3.3.2 ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo prevede l'esecuzione di otoscopia, test di Weber, test di Rinne e valutazione otoneurologica dei nervi cranici e della funzione cerebellare. In caso di pazienti che manifestano concomitanti disturbi dell'equilibrio o sintomi vertiginosi, è possibile eseguire anche un esame vestibolare, che comprende valutazione clinica, test di stimolazione calorica e videonistagmografia [77-79].

L'otoscopia è un esame non invasivo che si avvale dell'utilizzo di uno strumento detto otoscopio che permette di esaminare il condotto uditivo esterno e la membrana timpanica, escludendo così le principali cause di ipoacusia trasmissiva. Nei casi di ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica, l'aspetto otoscopico è quasi sempre normale [77].

I test di Rinne e di Weber sono due test clinici di valutazione dell'ipoacusia che permettono di valutare la trasmissione sonora per via ossea e per via aerea e di stabilire se il paziente presenta ipoacusia trasmissiva – in caso di Rinne negativo e Weber lateralizzato verso l'orecchio malato, o neurosensoriale – in caso di Rinne positivo e Weber lateralizzato verso l'orecchio sano [78].

Per quanto riguarda la valutazione dei nervi cranici e le prove cerebellari, queste risulteranno negative a meno che il paziente non presenti un disturbo dell'equilibrio, o l'ipoacusia neurosensoriale non sia associata ad una condizione neurologica, come ad esempio la sclerosi multipla o forme cerebrovascolari [80].

3.3.3 ESAMI AUDIOLOGICI

Gli esami audiologici più utilizzati per approfondire la natura dell'ipoacusia includono l'audiometria tonale, l'audiometria vocale, l'impedenzometria e i potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR) [14].

L'audiometria è un esame essenziale per la diagnosi di ISSNHL in quanto permette di confermare la natura neurosensoriale della perdita d'udito e permette di stabilire le soglie uditive per ciascuna frequenza testata [81].

L'audiometria tonale viene eseguita sulle frequenze di 250–500–1000–2000–3000–4000–8000 Hz sia per via aerea, utilizzando cuffie tramite cui vengono somministrati una serie di toni puri, che per via ossea, tramite l'utilizzo di un oscillatore osseo che viene posizionato sull'osso mastoideo o sulla fronte. In caso di ipoacusia neurosensoriale, l'audiogramma evidenzierà una riduzione della soglia uditiva sia per via aerea che per via ossea [81]. Si veda la Figura 13 per alcuni esempi.

La media tonale (PTA), che rappresenta il livello generale di perdita dell'udito del paziente, viene stimata come il valore medio delle soglie uditive a 500–1000–2000–4000 Hz misurate durante l'audiometria e permette di classificare l'ipoacusia in base ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [82] come:

- Grado 0: nessuna compromissione, se $PTA \leq 25$ dB
- Grado 1: ipoacusia lieve se PTA compreso fra 26-40 dB;
- Grado 2: ipoacusia moderata se PTA compreso fra 41 e 60 dB;
- Grado 3: ipoacusia severa se PTA compreso fra 61 e 80 dB;
- Grado 4: ipoacusia profonda/sordità se $PTA \geq 81$ dB.

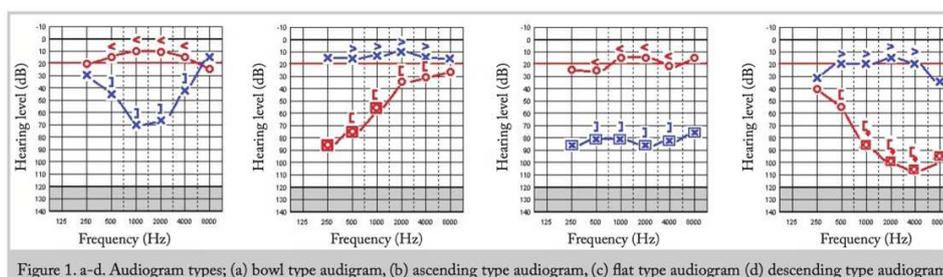


Figura 13. Audiogrammi di morfologia comune in pazienti con ISSNHL [83]

L'audiometria vocale è un esame complementare all'audiometria tonale che permette, tramite l'ascolto di parole monosillabiche, bisillabiche o frasi più lunghe, di misurare la capacità del paziente di comprendere e ripetere il linguaggio parlato. Dalle curve dell'audiometria vocale si individuano soglie diverse:

- Soglia di detezione, cioè il livello minimo di intensità sonora al quale il paziente è in grado di percepire la presenza di un suono;
- Soglia di percezione, cioè il livello di intensità sonora al quale il paziente riconosce e ripete correttamente almeno il 50% delle parole presentate;
- Soglia di intellesione, cioè il livello di intensità sonora al quale il paziente riconosce e ripete correttamente il 100% delle parole presentate.

Questo esame consente non solo di quantificare la soglia uditiva per gli stimoli vocali, ma anche di fornire una verifica della media tonale calcolata [81].

L'impedenzometria è un esame diagnostico che valuta la compliance dell'orecchio medio, analizzando la mobilità della membrana timpanica sia in condizioni normali (timpanometria statica), sia in risposta a variazioni di pressione generate dal timpanometro (timpanometria dinamica). In base alla forma del timpanogramma ottenuto dalla registrazione, si possono sospettare specifiche patologie dell'orecchio medio. Durante l'impedenzometria viene misurato anche il riflesso stapediale, funzionale a proteggere l'orecchio interno da potenziali traumi acustici. Si testa tramite l'emissione di toni ad alta intensità (80-90 dB) a diverse frequenze (tra 500 Hz e 4000 Hz). L'assenza del riflesso stapediale può indicare diverse patologie, come l'otosclerosi, in cui la rigidità della staffa compromette il movimento necessario; una perdita uditiva neurosensoriale grave, dove l'intensità dello stimolo sonoro non è sufficiente a raggiungere la soglia di attivazione del riflesso; o lesioni del nervo vestibolo-cocleare, che interferiscono con la trasmissione del segnale necessario per attivarlo [84, 85].

La registrazione dei potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR otoneurologico) è un esame audiologico utilizzato per escludere la presenza di lesioni retrococleari che possano essere causa di ipoacusia. L'esame si esegue applicando elettrodi sulla testa del paziente e inviando stimoli acustici sotto forma di clic. Le risposte elettriche generate dalle strutture del sistema uditivo vengono registrate e rappresentate graficamente come onde, numerate da I a VII, ciascuna caratterizzata da specifici parametri di ampiezza e latenza. Le variazioni rispetto ai valori fisiologici indicano la presenza di un deficit in uno o più livelli del sistema uditivo. L'ABR è particolarmente utile per identificare lo schwannoma vestibolare o del nervo acustico, un tumore benigno che rappresenta l'80% delle masse dell'angolo pontocerebellare e che nel 10-20% dei casi può manifestarsi con ipoacusia improvvisa. Il principale limite dell'esame risiede nella sua capacità diagnostica: l'ABR ha un'eccellente sensibilità per tumori di dimensioni > 1 cm, ma può non rilevare fino al 42% dei tumori di piccole dimensioni, mancando la diagnosi nel 20% dei casi di lesioni retrococleari. Un risultato normale dell'ABR non esclude, quindi, la presenza di patologie retrococleari [81, 86].

3.3.4 ESAMI DI IMAGING

L'esame di imaging di riferimento per la caratterizzazione delle lesioni retrococleari è la risonanza magnetica (MRI) dell'encefalo, del tronco encefalico, dell'angolo pontocerebellare (APC) e del condotto uditivo interno (CUI) con mezzo di contrasto (gadolinio). Può essere eseguita come primo esame di imaging o in seguito al riscontro di un ABR alterato [14]. La MRI offre una sensibilità superiore rispetto all'ABR e alla TC dell'osso temporale nel rilevare lesioni responsabili di ipoacusia improvvisa, principalmente lo schwannoma vestibolare, ma anche altre condizioni patologiche [87], tra cui:

- Emorragia labirintica soprattutto in pazienti con diatesi emorragica;
- Emorragia subaracnoidea in fase iniziale;
- Cisti aracnoidee dell'APC;
- Tumori del sacco endolinfatico soprattutto in pazienti affetti da sindrome di von Hippel-Lindau;
- Sindrome di Arnold-Chiari di tipo 1 soprattutto in bambini con ipoacusia fluttuante e vertigini ricorrenti;
- Lesioni demielinizzanti periventricolari tipiche della sclerosi multipla, che raramente può esordire con ipoacusia e/o vertigini.

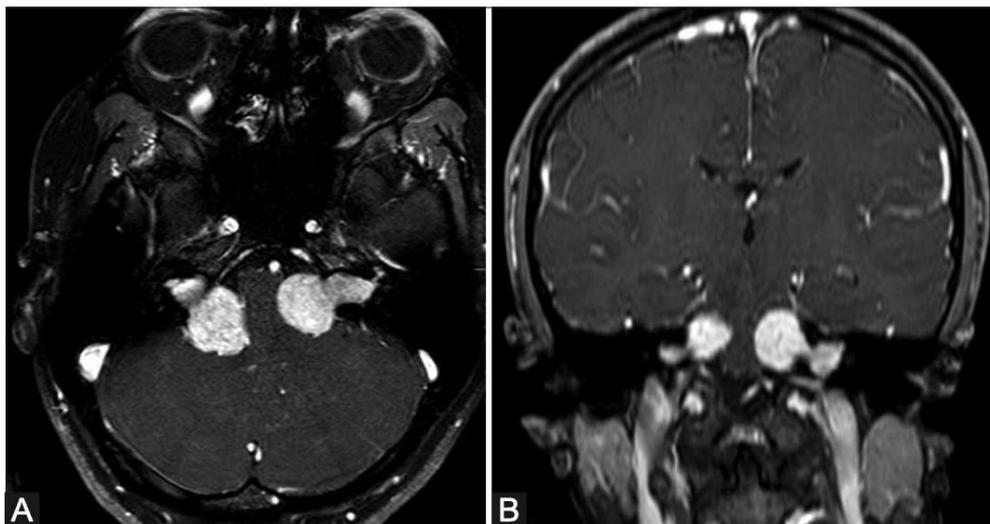


Figura 14. Schwannoma vestibolare bilaterale in visione assiale (A) e coronale (B) che si presenta col classico aspetto “a cono gelato”, in cui la componente intracanicolare del tumore rappresenta il cono, mentre la componente cerebello-pontina rappresenta la pallina di gelato [88]

Sebbene la TC cerebrale non sia indicata come esame di imaging di prima scelta in caso di ipoacusia, può essere appropriata nei pazienti con anamnesi recente di traumi cranici, acustici o barotraumi, o in presenza di deficit neurologici focali (come cefalea, confusione, diplopia, disartria, debolezza focale, atassia). Esami più specifici, come la TC ad alta risoluzione dell'osso temporale, risultano particolarmente utili nei casi in cui l'anamnesi e l'esame obiettivo facciano sospettare la presenza di colesteatoma o altre patologie dell'osso temporale [14].

3.3.5 ESAMI EMATOCHIMICI

Gli esami ematochimici hanno un ruolo marginale nella diagnostica dell'ipoacusia neurosensoriale improvvisa idiopatica. Nonostante esami di base quali emocromo con formula leucocitaria, glicemia, assetto lipidico, proteina C-reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES) e fibrinogeno possano fornire indicazioni sulla presenza di uno stato infiammatorio o su potenziali fattori di rischio per lo sviluppo della patologia, il loro utilizzo non è raccomandato come esame di routine [14].

Nel sospetto di determinate forme infettive, quali l'infezione da CMV, la neuroborreliosi o la neurosifilide, è indicata l'esecuzione di indagini sierologiche o pannelli autoanticorpali [71, 89].

Nel sospetto di una forma autoimmune, oltre agli esami ematochimici di primo livello è possibile ricercare la presenza di anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), anticorpi anticardiolipina o antifosfolipidi, fattore reumatoide (FR). Inoltre, può essere utile il dosaggio delle immunoglobuline (IgG, IgM, IgA) e dei fattori del complemento C3 e C4, per approfondire la possibilità di un processo autoimmune sistemico che possa essere alla base dell'ipoacusia [90, 91].

3.4 TERAPIA

Il trattamento dell'ipoacusia improvvisa idiopatia è oggetto di discussione e la sua efficacia è difficile da valutare, in quanto il 32-65% dei pazienti sperimenta un recupero spontaneo dell'udito [15]. Sebbene la vigile attesa sia un'alternativa che il medico può considerare, soprattutto nei pazienti con perdita uditiva lieve o moderata, in cui i tassi di recupero spontaneo sono più elevati, nella maggior parte dei casi la terapia di prima linea consiste nella somministrazione di corticosteroidi sistemici (per via orale o endovenosa) o intratimpanici, da avviare idealmente il più precocemente possibile, e comunque entro 7-14 giorni dall'esordio dei sintomi, poiché la tempestività del trattamento sembra essere un fattore prognostico positivo per un miglior recupero uditivo [14].

I regimi terapeutici più utilizzati includono la somministrazione di prednisone per via orale al dosaggio di 0.5-1 mg/kg/d (dose massima di 60 mg/d) oppure metilprednisolone per via endovenosa al dosaggio di 0.1-1 mg/kg/d (dose massima di 48 mg/d). Il trattamento dev'essere protrato per 7-10 giorni alla dose massima, quindi gradualmente ridotto per un periodo di durata simile [14].

La terapia corticosteroidica intratimpanica può essere considerata come trattamento iniziale o come terapia di salvataggio nel caso di fallimento della terapia sistemica, ovvero nei pazienti che presentano un recupero incompleto dell'udito entro 2-6 settimane dall'esordio dei sintomi. Essa risulta particolarmente indicata nei pazienti che presentano controindicazioni alla terapia steroidea sistemica, quali diabete insulino-dipendente o scarsamente controllato, ipertensione non controllata, glaucoma, tubercolosi e malattia ulcerosa peptica. I regimi più utilizzati prevedono la somministrazione di 0.4-0.8 mL di desametasone (10 mg/mL) o metilprednisolone (30-40 mg/mL) fino ad un massimo di 4 iniezioni nell'arco di 14 giorni [14].

L'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) è un trattamento che prevede dalle 10 alle 20 sedute, ciascuna della durata di 60-120 minuti, distribuite nell'arco di giorni o settimane. Il paziente viene sottoposto a una concentrazione di ossigeno al 100% in una camera pressurizzata, a una pressione di 1,5-2 atmosfere, con l'obiettivo di aumentare la pressione parziale dell'ossigeno e favorire una maggiore diffusione di ossigeno nei tessuti, in particolare nella coclea, estremamente sensibile all'ischemia. L'ossigenoterapia iperbarica può essere utilizzata in combinazione con la terapia corticosteroidica come trattamento di prima linea, entro 14 giorni

dall'insorgenza dei sintomi, oppure come terapia di salvataggio entro il primo mese, sempre associata agli steroidi, soprattutto nei pazienti con perdita uditiva severa o profonda [14].

I dati riguardanti l'uso di altre terapie, come farmaci antivirali (es. aciclovir, valaciclovir), vasodilatatori e agenti vasoattivi (es. prostaglandina E1, naftidrofurile, calcio-antagonisti, *Ginkgo biloba*, pentossifillina, destrano, aspirina) e integratori (es. vitamina C, zinco, N-acetilcisteina), non hanno evidenziato benefici significativi. Di conseguenza, tali trattamenti non dovrebbero essere considerati come opzioni terapeutiche standard. Fanno eccezione i casi in cui l'eziologia dell'ipoacusia sia chiaramente identificata, come nella Malattia di Ménière o nella sindrome di Ramsay Hunt, dove l'uso di terapie farmacologiche mirate può essere appropriato [14].

3.5 PROGNOSE E FOLLOW-UP

Nella ISSNHL, il tasso di guarigione spontanea, anche in assenza di un trattamento specifico, è significativo e stimato approssimativamente tra il 32% e il 65% [15, 92]. La maggior parte dei pazienti sperimenta un recupero parziale o totale dell'udito entro 14 giorni, tuttavia, nei casi in cui non si osserva un miglioramento in questo intervallo, e i deficit uditivi persistono per oltre 2 mesi senza intervento terapeutico, il rischio che la perdita uditiva diventi permanente aumenta considerevolmente [93].

Per monitorare l'efficacia del trattamento steroideo e/o dell'ossigenoterapia, è fondamentale confrontare la valutazione audiometrica iniziale, in particolare le soglie uditive specifiche per frequenza e l'audiometria vocale, con le successive valutazioni effettuate durante il follow-up. Si raccomanda infatti l'esecuzione di una valutazione audiometrica di controllo al termine del trattamento e almeno la ripetizione dell'esame entro sei mesi dalla sua conclusione, così da identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di opzioni riabilitative per la perdita uditiva residua, e per valutare possibili eziologie che potrebbero manifestarsi molto tempo dopo l'episodio iniziale di perdita uditiva, come la Malattia di Ménière [14, 17].

I fattori prognostici maggiormente associati a una prognosi più sfavorevole includono l'età > 60 anni, la perdita uditiva lieve o moderata, l'inizio del trattamento oltre le 2 settimane dall'esordio dei sintomi, la presenza di vertigine, e un aspetto dell'audiogramma "down-sloping", che indica un coinvolgimento maggiore delle frequenze acute rispetto a quelle gravi. I fattori che richiedono ulteriori studi per accertarne il valore prognostico includono l'elevazione di marcatori infiammatori (in particolare proteina C-reattiva, rapporto neutrofili-linfociti, rapporto piastrine-linfociti, fibrinogeno) e la presenza di comorbidità (ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa) [94].

In un paziente con perdita uditiva residua, è importante avviare una discussione sui benefici della protesizzazione uditiva per gestire l'ipoacusia e sull'importanza di proteggere l'orecchio sano. Si dovrebbero fornire quindi raccomandazioni per evitare attività che possano comprometterne la salute, come le immersioni subacquee o l'esposizione a rumori intensi [14, 17].

4. SCOPO DELLO STUDIO

L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa è definita come una perdita di 30 decibel (dB) o più su almeno tre frequenze audiometriche consecutive, che si verifica entro 72 ore [12]. La patogenesi della SSNHL rimane poco chiara, con ipotesi che spaziano fra infezioni virali, fattori vascolari, rottura della membrana cocleare, disturbi autoimmuni, metabolici e neoplastici [95]. Solo il 10%–15% dei casi ha cause note [23]. La SSNHL idiopatica è definita come una ipoacusia improvvisa neurosensoriale senza causa identificabile nonostante un'adeguata indagine clinico-strumentale e di imaging [14]. Con un'incidenza mondiale stimata tra 8 e 15 casi ogni 100.000 persone all'anno, la ISSNHL è una comune condizione otologica che rappresenta l'1% dei casi di perdita d'udito neurosensoriale [96].

C'è una carenza di informazioni sui fattori in grado di predire la risposta al trattamento per la ISSNHL in termini di recupero dell'udito; tuttavia, nel corso del tempo sono state proposte diverse ipotesi [97]. Da una prospettiva clinica, è stato indagato il ruolo giocato da diverse comorbidità: i pazienti con sindrome metabolica e/o diabete mellito, ipertensione, nefropatia e malattie autoimmuni hanno un rischio più elevato di sviluppare ISSNHL e una prognosi peggiore dopo l'insorgenza di questo disturbo [98-100]. Tuttavia, sebbene nessuna di queste condizioni sembri essere specificamente associata al rischio di ISSNHL e al tasso di recupero dell'udito dopo ISSNHL [99, 100], bisogna considerare che può essere difficile determinare l'impatto esatto di ciascuna malattia sulla ISSNHL e sulla sua prognosi, poiché queste malattie spesso si presentano in comorbidità. Di conseguenza, molteplici fattori possono influenzare l'insorgenza e la prognosi della ISSNHL. Da una prospettiva audiologica, è stata inoltre dimostrata una correlazione tra il tipo e la gravità della perdita dell'udito e la prognosi dopo ISSNHL [101]. È stato dimostrato che i pazienti con un grado di perdita dell'udito da moderato a grave, specialmente se si estende su tutte le frequenze, erano a maggior rischio di ISSNHL e potevano avere una prognosi peggiore [102].

L'obiettivo di questo studio è stato quello di applicare modelli statistici univariati e multivariati in un contesto clinico retrospettivo di pazienti trattati per ISSNHL presso i centri audiologici accademici di terzo livello di Padova (sede di Treviso) o Modena per investigare il valore prognostico di segni e sintomi clinici e delle comorbidità in relazione al recupero dell'udito.

5. MATERIALI E METODI

5.1 PAZIENTI

Lo studio è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e il suo disegno è stato approvato dal Comitato Etico della Provincia di Treviso, Italia (n° 1344/CE Marca, 25 maggio 2023). I dati sono stati esaminati in conformità con le leggi italiane sulla privacy e i dati sensibili.

È stata valutata retrospettivamente una casistica consecutiva multicentrica di pazienti trattati presso l'Unità di Foniatria e Audiologia dell'Università di Padova e l'Unità di Audiologia dell'Università di Modena e Reggio Emilia.

I criteri di inclusione sono stati: (i) quadro di ISSNHL, definita come perdita dell'udito neurosensoriale di almeno 30 dB, che interessa 3 o più frequenze consecutive, entro un periodo di 3 giorni [14] e trattata presso i centri audiologici accademici di terzo livello di Padova o Modena; (ii) età ≥ 18 anni; (iii) disponibilità di dati clinici e audiologici quali la storia clinica completa, audiometria tonale, audiometria vocale, timpanometria, riflesso stapediale, dettagli del trattamento, imaging (TC dell'osso temporale e RM cerebrale).

I criteri di esclusione erano: (i) perdita dell'udito in caso di schwannoma acustico, idrope endolinfatica, meningite, trauma (trauma cranico, frattura dell'osso temporale, trauma acustico), barotrauma, fistola perilinfatica; (ii) esposizione a livelli di rumore ≥ 80 dB nell'ambiente di lavoro; (iii) qualsiasi perdita uditiva unilaterale o bilaterale (eccetto presbiacusia) prima della diagnosi di ISSNHL; (iv) qualsiasi patologia dell'orecchio esterno o medio; (v) qualsiasi precedente intervento chirurgico all'orecchio; (vi) rifiuto del paziente di rendere disponibili i dati clinici per lo studio.

Dai registri dei pazienti sono stati recuperati dati demografici e clinici sui sintomi presentati (fra cui ipoacusia soggettiva, fullness auricolare, otalgia, acufeni, sindrome influenzale concomitante, segni e sintomi vestibolari), comorbidità sistemiche (come diabete, ipertensione, malattie vascolari e autoimmunità), soglie uditive alla diagnosi e dopo il trattamento, e, se disponibili, diagnostica di secondo livello (inclusi potenziali evocati uditivi del tronco encefalico, TC dell'osso temporale e/o RM dell'angolo pontocerebellare).

I sintomi e i segni audio-vestibolari sono stati definiti come segue: (i) ipoacusia soggettiva (una diminuzione della acuità uditiva percepita dal paziente, rispetto al suo stato uditivo abituale); (ii) sensazione di fullness (una sensazione soggettiva di riempimento o pressione dell'orecchio); (iii) sintomi vestibolari, tra cui vertigini (definite come un'illusione di movimento rotatorio dell'ambiente circostante o del proprio corpo) e disequilibrio (una sensazione di instabilità, incertezza o oscillazione, che si verifica principalmente durante la deambulazione) [103, 104]; (iv) presenza di nistagmo spontaneo o posizionale all'esame fisico; (v) presenza di deviazione laterale; (vi) presenza di riflessività vestibolare asimmetrica al test di stimolazione calorica.

Il database impiegato per l'archiviazione dei dati era lo stesso in entrambi i centri audiologici coinvolti.

5.2 WORK-UP DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

Alla diagnosi, ogni paziente è stato sottoposto ad uno studio audiologico che includeva: (i) audiometria tonale sulle frequenze di 250–500–1000–2000–4000–8000 Hz sia per via aerea che per via ossea, (ii) audiometria vocale e (iii) impedenzometria completa. La pure-tone average (PTA) è stata stimata come il valore medio delle soglie a 500–1000–2000–4000 Hz. Dalle curve dell'audiometria vocale, sono state considerate le seguenti soglie: (i) soglia di detezione, (ii) soglia di percezione, cioè soglia del punteggio di discriminazione vocale al 50% (SDS50) e (iii) soglia di intellesione, cioè soglia del punteggio di discriminazione vocale al 100% (SDS100).

Le indagini di secondo livello includevano: potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR), RM dell'angolo ponto-cerebellare con gadolinio, TC dell'osso temporale e analisi del sangue (conta dei globuli bianchi [WBC], emoglobina [Hb], piastrine [PLT], conta dei neutrofili, linfociti, monociti, proteina C-reattiva [CRP] e velocità di sedimentazione degli eritrociti [ESR]).

In tutti i pazienti, il trattamento è stato avviato subito dopo aver definito lo stato uditivo di base, quindi il tempo trascorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento corrispondeva al ritardo del trattamento. A tutti i pazienti è stata somministrata una terapia steroidea sistemica, o per via orale con prednisone (0,5 a

1 mg/kg) o per via endovenosa con metilprednisolone (0,5 a 1 mg/kg). Quando clinicamente indicato, la terapia steroidea è stata inoltre associata ad altri farmaci, fra cui complessi multivitaminici e betaistina in caso di vertigini. La terapia di seconda linea includeva iniezioni intratimpaniche di steroidi (un ciclo di 3 iniezioni intratimpaniche di 0,5–1 cc di desametasone 10 mg/mL, in un periodo di 10 giorni) e/o ossigenoterapia iperbarica (HBOT) (almeno 20 sessioni di 40 minuti, con una pausa d'aria di 5 minuti per prevenire la tossicità dell'ossigeno, utilizzando il 100% di O₂ ad una pressione costante di 2,2 atmosfere).

Per una suddivisione dettagliata delle strategie terapeutiche impiegate, si rimanda alla Tabella A1 e alla sezione Risultati.

Il tempo mediano di follow-up è stato di 4,00 settimane (IQR: 2,00–8,00 settimane). La definizione degli esiti funzionali si basava sui criteri modificati di Siegel [105] come segue:

- Recupero completo (CR): livello uditivo finale ≤ 25 dB;
- Recupero parziale (PR): guadagno uditivo superiore a 15 dB e livello uditivo finale 26–45 dB;
- Leggero miglioramento (SI): guadagno uditivo superiore a 15 dB e livello uditivo finale 46–75 dB;
- Nessun miglioramento (NI): guadagno uditivo inferiore a 15 dB o livello uditivo finale 76–90 dB;
- Orecchio non utilizzabile (NS): livello uditivo finale > 90 dB.

Per l'analisi statistica, gli esiti sono stati dicotomizzati come CR vs. recupero non completo (includendo PR, SI, NI e NS).

5.3 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state riassunte con la mediana e l'intervallo interquartile. Le variabili categoriche sono state descritte come conteggi e percentuali in ciascuna categoria. La normalità delle variabili continue è stata verificata con un Q-Q plot e il test di Shapiro-Wilk. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare la distribuzione delle variabili continue, mentre il Fisher's exact test è stato utilizzato per le variabili categoriche. Un confronto a coppie delle variabili continue è stato effettuato utilizzando un test a due code.

L'associazione tra variabili cliniche continue e l'esito dicotomico (CR vs. recupero non completo) è stata indagata con un modello di regressione logistica. Il risultato di tale modello statistico è stato espresso come Odds Ratio di recupero non completo. La bontà di adattamento del modello di regressione logistica è stata esaminata tramite lo Hosmer and Lemeshow's test e la Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis. La probabilità di recupero non completo per ciascun valore delle variabili è stata valutata con strumenti di post-stima della regressione logistica. Il modello di regressione logistica ha previsto la probabilità di non recupero completo per ciascuna osservazione in base ai valori delle variabili indipendenti considerate. Una previsione è stata considerata "positiva" se la probabilità dell'esito era $\geq 50\%$; altrimenti, era "negativa". Il correct classification rate è stato definito come la proporzione di casi in cui la previsione e l'esito effettivo coincidevano (casi classificati come "positivi" che effettivamente hanno mostrato un recupero non completo o quelli classificati come "negativi" che hanno presentato un recupero completo).

Un modello di regressione logistica multivariata è stato implementato considerando le variabili non multicollineari che hanno mostrato un p-value $\leq 0,10$ nell'analisi univariata. La multicollinearità è stata testata tramite il calcolo degli uncentered variance inflation factors (uncentered VIFs). Un valore di VIF non centrato ≥ 10 è stato considerato indicativo di un alto rischio di multicollinearità. Il livello di significatività statistica è stato fissato a un p-value $< 0,05$. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stata 16.1 (College Station, TX, USA).

6. RISULTATI

6.1 CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI

Secondo i criteri di inclusione/esclusione, 86 pazienti (38 donne, 48 uomini; età mediana: 58,00 anni, IQR: 47,00–69,00) sono stati inclusi in questo studio retrospettivo. Il tempo mediano trascorso dall'insorgenza dei sintomi alla valutazione clinica è stato di 7,00 giorni (IQR: 1,50–20,00 giorni).

La distribuzione dei dati demografici, delle caratteristiche cliniche, delle comorbidità e delle soglie uditive alla diagnosi è riassunta nella Tabella A1. La PTA mediana (500-2000 Hz) alla diagnosi era di 48,13 dB (IQR: 36,25–73,75 dB) sul lato affetto e di 21,25 dB (15,0–35,00 dB) su quello controlaterale.

Alla diagnosi, 82 pazienti lamentavano ipoacusia soggettiva, 37 avevano sensazione di fullness auricolare, 55 acufene, 4 otalgia e 26 sintomi vestibolari. Per quanto riguarda i segni vestibolari, 6 pazienti presentavano nistagmo spontaneo e 7 nistagmo posizionale, mentre 6 mostravano riflettività vestibolare asimmetrica al test di stimolazione calorica.

Degli 85 pazienti con dati disponibili sulla terapia, 83 hanno ricevuto un trattamento steroideo orale di prima linea, iniziando con una dose mediana di 30,00 mg di prednisone (IQR: 25,00–50,00 mg), 10 pazienti hanno ricevuto steroidi per via endovenosa (2 come trattamento iniziale, 8 come terapia di seconda linea dopo somministrazione di steroidi orali), iniziando con una dose mediana di metilprednisolone di 60,00 mg (IQR: 60,00–60,00 mg). In due casi, l'iniezione intratimpanica di steroidi è stata somministrata come terapia di seconda linea dopo un trattamento orale iniziale. Inoltre, 45 pazienti hanno ricevuto una terapia concomitante con altri farmaci (inclusi complessi multivitaminici e, in caso di vertigini, betaistina). In 21 casi, l'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) è stata impiegata come trattamento di seconda linea.

Dopo un tempo mediano di follow-up di 4,00 settimane (IQR: 2,00–8,00 settimane), la PTA mediana (500-2000 Hz) sul lato colpito è migliorata significativamente rispetto a quella alla diagnosi (two-sided sign test: $p < 0.001$), raggiungendo 37,50 dB (IQR: 25,00–60,00). Degli 86 pazienti, 21 (24,42%) hanno mostrato un recupero completo, secondo i criteri modificati di Siegel.

6.2 FATTORI PROGNOSTICI CLINICI

I pazienti con diabete hanno mostrato valori mediani di PTA (500-2000 Hz) significativamente maggiori all'ultimo follow-up (Mann–Whitney U test, $p = 0.0203$) rispetto a quelli senza questa comorbidità. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di PTA (500-2000 Hz) all'ultimo follow-up stratificando la popolazione inclusa per la presenza o assenza di ipertensione, malattie vascolari, insufficienza renale, dislipidemia e autoimmunità (one-sided Fisher's exact test, $p = 0.2183$, $p = 0.3152$, $p = 0.2118$, $p = 0.0879$, $p = 0.0887$, rispettivamente). I pazienti con diabete hanno anche mostrato un tasso più elevato di recupero non completo, secondo i criteri modificati di Siegel, rispetto ai pazienti non diabetici (one-sided Fisher's exact test, $p = 0.048$).

Per quanto riguarda i sintomi e segni audiologici, ipoacusia soggettiva, fullness, acufeni e otalgia non erano significativamente associati al rischio di recupero non completo (one-sided Fisher's exact test, $p = 0.560$, 0.560 , 0.333 e 0.454), mentre i pazienti con sintomi vestibolari mostravano un tasso più elevato di recupero non completo (one-sided Fisher's exact test, $p = 0.043$). Viceversa, la presenza di nistagmo spontaneo o posizionale, così come la riflessività vestibolare asimmetrica al test di stimolazione calorica, non erano significativamente associate al rischio di recupero non completo (one-sided Fisher's exact test, $p = 0.485$, $p = 0.370$, $p = 0.417$).

La Tabella A1 riassume l'associazione tra caratteristiche cliniche e rischio di recupero non completo.

6.3 VALORE PROGNOSTICO DEI RISULTATI AUDIOMETRICI ALLA DIAGNOSI

Secondo il modello di regressione logistica univariata, è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra il PTA (500-2000 Hz) sul lato affetto alla diagnosi e il rischio di non completa guarigione (OR: 1,0715, IC 95%: 1,0282–1,1167; $p = 0,001$).

Il modello di regressione logistica basato sul PTA (500-2000 Hz) sul lato affetto ha mostrato un correct classification rate dell'80,23%. L'area sotto la curva ROC per questo modello era 0,8117, e lo Hosmer and Lemeshow's goodness-of-fit test non ha potuto rifiutare il modello ($p = 0,1811$). La relazione tra probabilità di non completa guarigione e i valori di PTA (500-2000 Hz) sul lato affetto, basata sul modello di regressione logistica, è rappresentata nella Figura 15.

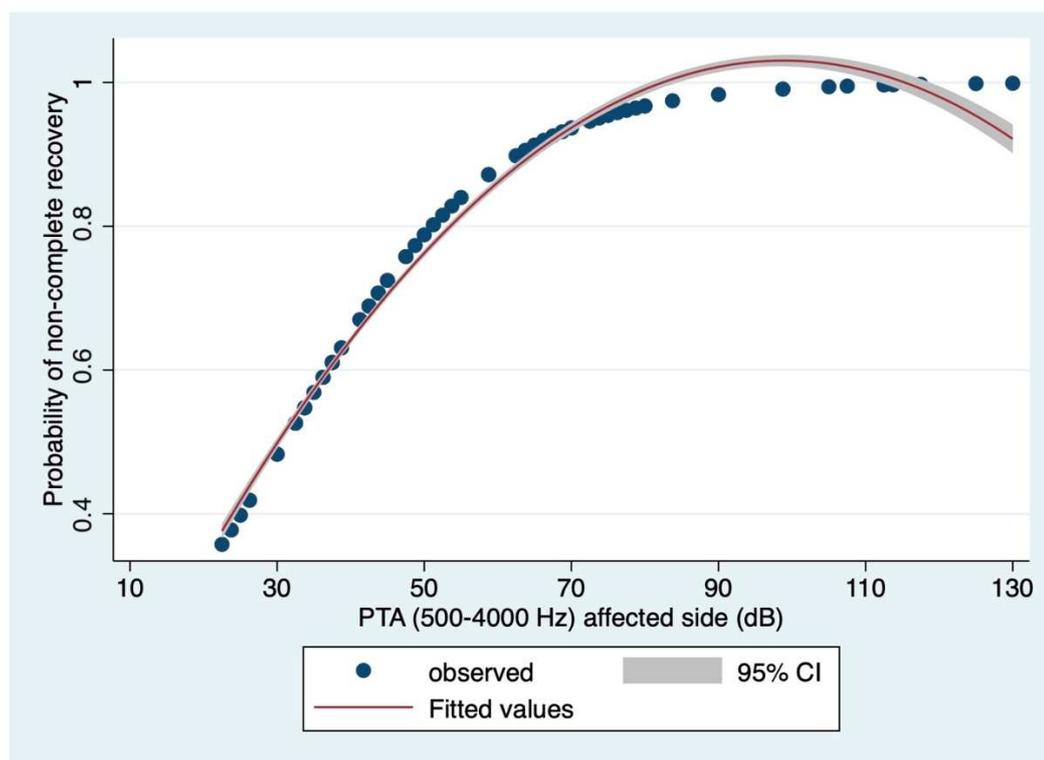


Figura 15. Relazione tra la probabilità di recupero non completo e i valori di PTA (500-2000 Hz) sul lato interessato, basata sul modello di regressione logistica (punti: osservazioni; curva rossa: valori stimati; intervallo grigio: intervallo di confidenza al 95%).

Considerando ciascuna frequenza testata sul lato affetto, è stata significativa un'associazione con il rischio di recupero non completo per le soglie audiometriche a 250 Hz (OR: 1.0346, IC 95%: 1.0100–1.0609; $p = 0.008$), 500 Hz (OR: 1.0388, IC 95%: 1.0126–1.0658; $p = 0.004$), 1000 Hz (OR: 1.0375, IC 95%: 1.0128–1.0628; $p = 0.003$), 2000 Hz (OR: 1.0475, IC 95%: 1.0197–1.0761; $p = 0.001$), 4000 Hz (OR: 1.0388, IC 95%: 1.0144–1.0638; $p = 0.002$) e 8000 Hz (OR: 1.0333, IC 95%: 1.0124–1.0545; $p = 0.002$).

Per quanto riguarda il valore prognostico delle soglie del riflesso stapediale sul lato interessato, queste sono risultate significative solo a 2000 Hz (OR: 1.1371, IC 95%: 1.0087–1.2818; $p = 0.036$). Il modello di regressione logistica basato sulla soglia del riflesso stapediale a 2000 Hz ha mostrato un correct classification rate dell'80,65%. L'area sotto la curva ROC per questo modello era 0.4057 e lo Hosmer and Lemeshow's goodness-of-fit test non ha potuto rifiutare il modello ($p = 0.3460$). La relazione tra la probabilità di recupero non completo e la soglia del riflesso stapediale a 2000 Hz, basata sul modello di regressione logistica, è rappresentata nella Figura 16.

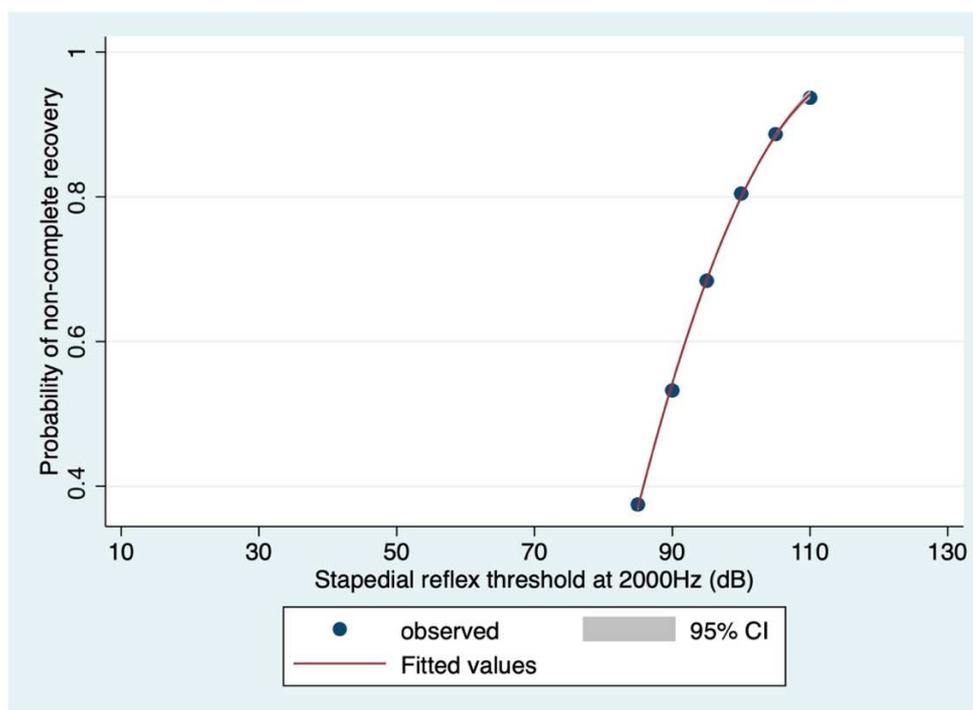


Figura 16. Relazione tra la probabilità di recupero non completo e la soglia del riflesso stapediale a 2000 Hz, basata sul modello di regressione logistica (punti: osservazioni; curva rossa: valori stimati; intervallo grigio: intervallo di confidenza al 95%).

Considerando i parametri dell'audiometria vocale dal lato affetto, è stato trovato un significativo valore prognostico in termini di rischio di non completa guarigione per la soglia di detezione (OR: 1,0567, IC 95%: 1,0125–1,1029; $p = 0,011$; correct classification rate: 72,55%; vedi anche Figura 17). L'area sotto la curva ROC era 0,7759 e lo Hosmer and Lemeshow's goodness-of-fit test ($p = 0,4257$) ha permesso di non rifiutare questo modello di regressione logistica.

Invece, l'associazione tra il rischio di non completa guarigione e sia SDS50 che SDS100 non era significativa ($p = 0,051$ e $p = 0,202$, rispettivamente).

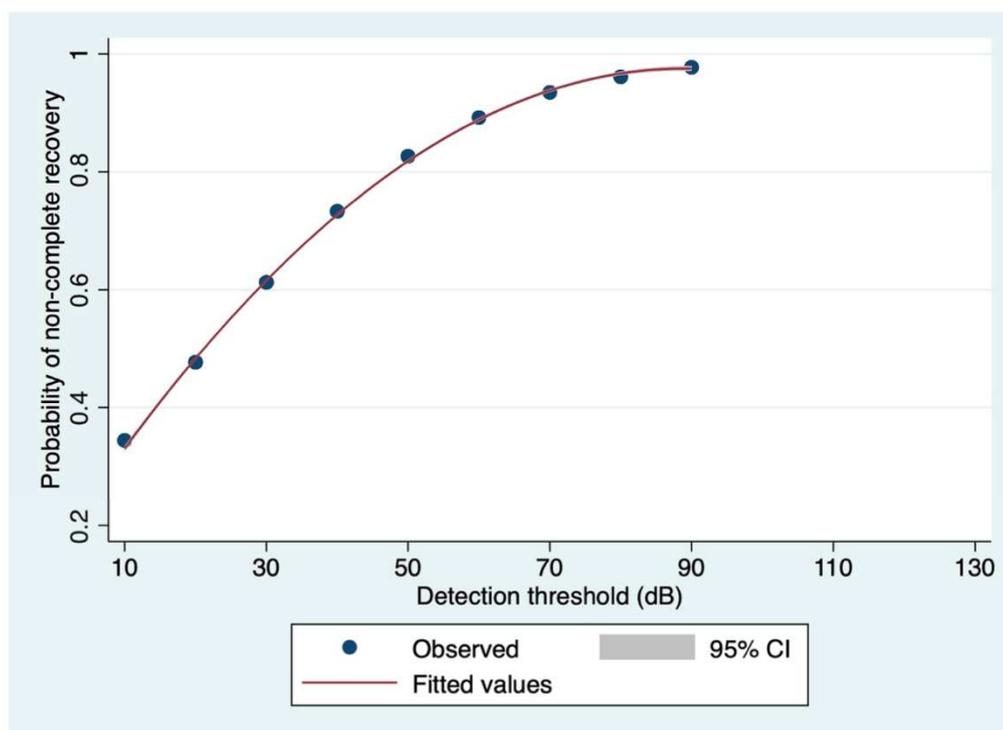


Figura 17. Relazione tra la probabilità di recupero non completo e la soglia di rilevamento all'audiometria vocale, basata sul modello di regressione logistica (punti: osservazioni; curva rossa: valori stimati; intervallo grigio: intervallo di confidenza al 95%).

È stato implementato un modello di regressione logistica multivariata, includendo le variabili cliniche e audiologiche non collineari che hanno mostrato un valore $p \leq 0.10$ nelle analisi univariate (cioè età alla diagnosi, tempo alla diagnosi, dose di steroidi orali e PTA sul lato interessato). Anche nell'analisi multivariata, il PTA sul lato affetto ha mantenuto la sua significatività statistica (OR: 1.0615, IC 95%: 1.0185–1.1063, $p = 0.005$), mentre l'età alla diagnosi, il tempo alla diagnosi e la dose di steroidi orali non sembravano prevedere indipendentemente l'esito uditivo ($p = 0.490$, $p = 0.168$ e $p = 0.469$, rispettivamente, vedi anche Tabella 1). Il correct classification rate per il modello multivariato era dell'81.48% e l'area sotto la curva ROC era 0.8381. Lo Hosmer and Lemeshow's goodness-of-fit test non ha consentito di rifiutare il modello ($p = 0.5616$).

Variabile	Odds Ratio (95% C.I.)	Errore Standard	p-Value
Età alla diagnosi	1.0174 (0.9687 – 1.0686)	0.0255	0.490
Tempo alla diagnosi	1.0400 (0.9835 – 1.0996)	0.0296	0.168
Dose di steroidi orali	1.0214 (0.9646 – 1.0814)	0.0298	0.469
PTA sul lato affetto alla diagnosi	1.0615 (1.0185 – 1.1063)	0.0224	0.005

Tabella 1. Risultati del modello di analisi di regressione logistica multivariata, includendo l'età alla diagnosi, il tempo alla diagnosi e il PTA sul lato interessato alla diagnosi.

7. DISCUSSIONE

ISSNHL è un reperto clinico comune per audiologi e otorinolaringoiatri. La maggior parte dei pazienti che lamentano una perdita dell'udito vuole sapere se sia possibile una completa guarigione e quali siano le probabilità di tornare alla loro soglia uditiva precedente. Tali situazioni richiedono strumenti prognostici in grado di prevedere il recupero dell'udito. La maggior parte della letteratura disponibile riguardante l'ISSNHL si concentra sul trattamento appropriato, mentre poche indagini hanno esaminato i fattori clinici che influenzano la probabilità di recupero dell'udito nei pazienti.

Nel presente studio, abbiamo mirato a indagare, mediante modelli statistici univariati e multivariati, il valore prognostico dei segni clinici, dei sintomi e delle comorbidità in relazione al recupero dell'udito utilizzando un approccio quantitativo.

7.1 FATTORI DEMOGRAFICI, COMORBIDITÀ E PROGNOSI

Tra i fattori demografici, l'invecchiamento (tipicamente definito come 60 anni e oltre nella maggior parte degli studi) è stato frequentemente correlato a una diminuzione del tasso di recupero dell'udito, nonché a un aumento delle soglie uditive assolute [94]. Poiché l'orecchio interno è uno degli organi con il più alto consumo di ossigeno specifico per unità di massa, la ragione dell'influenza dell'invecchiamento potrebbe essere che i pazienti anziani hanno una prevalenza più alta di comorbidità associate alla microangiopatia, il che potrebbe spiegare un danno cronico delle strutture dell'orecchio interno e un conseguente tasso di recupero inferiore in caso di insulto acuto [96]. Anche nella nostra casistica di pazienti, l'analisi statistica univariata ha mostrato che i pazienti di età ≥ 65 anni erano significativamente associati ad una prognosi peggiore in termini di recupero completo dell'udito dopo il trattamento (Tabella A1).

Il ruolo delle comorbidità nella previsione del recupero dell'udito è controverso [107]. Le condizioni sistemiche associate all'incidenza dell'ISSNHL includono dislipidemia, ipertensione, malattia coronarica, malattia

cerebrovascolare, malattia renale cronica e anemia. Tuttavia, vi è un dibattito in corso riguardo alle prove che supportano l'associazione tra questi disturbi e il tasso di recupero dell'udito nell'ISSNHL [94]. Nell'indagine di Askar et al. [108], il diabete mellito è stato considerato un indicatore prognostico sfavorevole, in accordo con il nostro studio. Una revisione retrospettiva dei pazienti diabetici con ISSNHL è stata condotta presso il National Taiwan University Hospital dal 1984 al 2003 [109]. È stato riportato che la prognosi sfavorevole di ISSNHL nei pazienti diabetici potrebbe essere causata da lesioni microvascolari preesistenti nell'orecchio interno, e il livello di glucosio plasmatico post-prandiale potrebbe essere un indicatore di rischio per la disfunzione cocleare nei pazienti diabetici. Ryu et al. [110] hanno investigato il valore prognostico dell'iperglicemia nella previsione del recupero dell'udito dopo ISSNHL e hanno trovato che il tasso di recupero dell'udito del gruppo con tolleranza normale al glucosio (normoglicemia) era significativamente migliore rispetto a quello del gruppo con regolazione del glucosio compromessa. È stato ipotizzato che l'iperglicemia potrebbe essere un fattore prognostico negativo perché potrebbe causare danni microvascolari e neuropatia. Weng et al. [109] hanno affermato che i glucocorticoidi ad alte dosi non dovrebbero essere controindicati nei pazienti diabetici con ISSNHL.

7.2 VARIABILI AUDIOLOGICHE PRE-TRATTAMENTO E PROGNOSI

I nostri risultati supportano l'ipotesi di un'associazione tra la soglia uditiva pre-trattamento ed il recupero dall'ISSNHL. Secondo il modello di regressione logistica univariata, è stata evidenziata un'associazione significativa tra il PTA sul lato affetto alla diagnosi e il rischio di non completo recupero. In un modello di regressione logistica multivariata che includeva le variabili cliniche e audiologiche non multicollineari, solo il PTA sul lato interessato ha mantenuto la sua significatività statistica. Dong et al. [111] hanno riportato che la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un recupero completo dall'ISSNHL diminuiva con l'aumento della frequenza della perdita uditiva, con il tasso di recupero minore nei casi di perdita uditiva alle alte frequenze (11,1% nel caso di perdita uditiva alle alte frequenze rispetto al 69% nel caso di perdita uditiva alle basse frequenze). Psillas et al. [112] hanno trovato un recupero completo dell'udito nel 77,7% dei pazienti

nel gruppo con perdita uditiva alle basse frequenze e nel 15% dei pazienti nel gruppo con perdita uditiva alle alte frequenze. Su questo argomento, Choo et al. [113] hanno riportato risultati significativamente migliori e maggiori tassi di recupero nella perdita uditiva alle basse frequenze rispetto a quella alle alte frequenze. Questi dati suggeriscono una maggiore suscettibilità della base della coclea, rispetto alla regione apicale, probabilmente anche a causa della diversa vascolarizzazione della coclea nelle regioni apicale e basale. È stato ipotizzato che potrebbero esserci differenze di vulnerabilità tra le cellule ciliate basali e apicali e/o diverse concentrazioni di steroidi ottenibili in diverse localizzazioni anatomiche [114].

La percezione del parlato è stata associata ai livelli uditivi post-trattamento, e chiaramente diminuisce nei casi di perdita uditiva alle alte frequenze, particolarmente in ambienti rumorosi [115]. Sebbene in un contesto statistico univariato, anche nella nostra casistica, la percezione del parlato è risultata essere significativamente associata al recupero dall'ISSNHL ed un indicatore di prognosi sfavorevole in caso di alta soglia di percezione del parlato. In alcuni casi, la capacità di discriminare le parole potrebbe essere significativamente peggiore di quanto previsto dall'audiometria tonale dei pazienti [116], suggerendo la presenza di un danno nell'elaborazione centrale uditiva nonostante il recupero della funzione uditiva periferica.

Il ruolo del riflesso stapediale nella previsione del tasso di recupero dopo ISSNHL non è ancora stato ampiamente stabilito. I nostri risultati preliminari hanno supportato l'ipotesi di un'associazione tra l'assenza dei riflessi stapediali e una prognosi sfavorevole, particolarmente a 2000 Hz. Secondo Margolis [117], all'aumentare della perdita uditiva, diminuiva la probabilità che il riflesso fosse presente. Di conseguenza, la presenza o l'assenza dei riflessi stapediali può essere considerata un potenziale predittore di recupero. Coerentemente con i nostri risultati, Gerwin e LaCoste [118] hanno riportato un'associazione significativa tra i riflessi stapediali e il recupero dall'ISSNHL, indicando i riflessi stapediali come un accurato indicatore prognostico in 32 dei loro 34 pazienti (94%).

7.3 DEBOLEZZE E PUNTI DI FORZA DELL'INDAGINE

Le principali limitazioni di questo studio risiedono nella sua dimensione campionaria relativamente limitata e nel suo disegno retrospettivo. Quest'ultima modalità di indagine, infatti, ha reso impossibile lo stabilire a priori un programma di trattamento omogeneo per tutti i pazienti inclusi e potrebbe aver condotto a potenziali bias informativi legati sia alla difficoltà di recuperare accuratamente i dettagli clinici dei pazienti trattati in passato, sia all'assenza di una definizione preliminare dei sintomi soggettivi.

Tuttavia, i punti di forza di questo studio risiedono principalmente nel suo contesto multicentrico e nell'omogeneità della serie considerata riguardo ai seguenti aspetti: (i) i criteri di inclusione/esclusione erano molto definiti, permettendo una sostanziale omogeneità nella definizione dei casi; (ii) la valutazione audiologica e la diagnosi, basate su un approccio standardizzato, erano omogenee nei due centri; (iii) la terapia era basata sulle linee guida AAOHNS, che raccomandavano i corticosteroidi come terapia iniziale per l'ISSNHL entro due settimane dall'inizio dei sintomi [14] (inoltre, la terapia con ossigeno iperbarico è stata suggerita entro un mese dall'insorgenza dell'ISSNHL; gli steroidi intratimpanici erano considerati un'opzione terapeutica di seconda linea in caso di recupero incompleto dopo due-sei settimane; altri trattamenti farmacologici non erano raccomandati di routine per l'ISSNHL [14]); (iv) la definizione degli esiti clinici era omogeneamente basata sui criteri modificati di Siegel.

8. CONCLUSIONI

L'ISSNHL è sempre stata una grande sfida per audiologi e otorinolaringoiatri. La maggior parte degli studi disponibili si è tradizionalmente concentrata sul ruolo della diagnostica e dei trattamenti farmacologici per l'ISSNHL. Questo studio, invece, ha mirato a investigare il valore prognostico di dati demografici, comorbidità, sintomi e segni clinici in relazione al recupero dell'udito utilizzando un approccio quantitativo. L'analisi dei nostri dati ha mostrato un'associazione tra la soglia uditiva pre-trattamento e il recupero dall'ISSNHL. Sebbene nell'impostazione univariata di analisi, i pazienti di età ≥ 65 anni fossero significativamente associati a una prognosi peggiore in termini di recupero completo dell'udito, il nostro modello di regressione logistica multivariata ha rilevato che solo il PTA sul lato interessato ha mantenuto la sua significatività statistica.

Ulteriori studi su coorti più ampie (specialmente in contesti prospettici) sono necessari per chiarire meglio il ruolo prognostico dei parametri clinici nei pazienti con ISSNHL. Inoltre, è necessario approfondire il ruolo dei biomarcatori circolatori nell'ISSNHL. Future indagini appropriatamente disegnate, condotte seguendo linee guida internazionali, una raccolta e una segnalazione adeguate dei livelli dei biomarcatori e l'uso di metodi standardizzati di misurazione degli esiti potrebbero fornire ai clinici ulteriori strumenti di utilità prognostica e terapeutica nell'ISSNHL [97].

Inoltre, ulteriori ricerche cliniche (preferibilmente in un contesto randomizzato, prospettico e multicentrico) dovrebbero affrontare la sicurezza e l'efficacia di possibili alternative alla terapia steroidea sistemica, inclusa la somministrazione di steroidi intratimpanici, in particolare nei pazienti con diabete o altre condizioni che li espongono al rischio di effetti collaterali sistemici.

Per quanto riguarda la preoccupazione del paziente di non poter recuperare l'udito, in un corretto contesto di counseling, è importante offrire prospettive di approcci riabilitativi uditivi appropriati.

9. APPENDICE

Tabella A1. Distribuzione di caratteristiche demografiche, cliniche, comorbidità e soglie uditive alla diagnosi nell'intero campione e nei pazienti che hanno ottenuto un recupero completo e quelli che non l'hanno ottenuto.

Variabile	Totale N = 86	Recupero Completo N = 21	Recupero Incompleto N = 65	p-Value
Età (anni) Mediana (IQR)	58.00 (47.00-69.00)	54.00 (50.00-60.00)	60.00 (46.00-63.00)	0.165*
Età < 65 anni N (%)	54 (62.79)	17 (80.95)	37 (56.92)	0.040 **
Età ≥ 65 anni N (%)	32 (37.21)	4 (19.05)	28 (43.08)	
Femmine N (%)	38 (44.19)	11 (52.38)	27 (41.54)	0.268 **
Maschi N (%)	48 (55.81)	10 (47.62)	38 (58.46)	
Tempo alla diagnosi (giorni) Mediana (IQR)	7.00 (1.50-20.00)	5.00 (1.00-7.00)	7.00 (2.00-20.00)	0.102 *
Tempo alla diagnosi ≤ 7 giorni N (%)	49 (56.98)	16 (76.19)	33 (50.77)	0.035 **
Tempo alla diagnosi > 7 giorni N (%)	37 (43.02)	5 (23.81)	32 (49.23)	
No ipertensione N (%)	43 (53.09)	13 (65.00)	30 (49.18)	0.166 **
Ipertensione N (%)	38 (46.91)	7 (35.00)	31 (50.82)	
No diabete N (%)	71 (87.65)	20 (100.00)	51 (83.61)	0.048 **
Diabete N (%)	10 (12.39)	0 (0.00)	10 (16.39)	
No malattia vascolare N (%)	70 (86.42)	16 (80.00)	54 (88.52)	0.268 **
Malattia vascolare N (%)	11 (13.58)	4 (20.00)	7 (11.48)	
No dislipidemia N (%)	61 (75.31)	17 (85.00)	44 (72.13)	0.197 **
Dislipidemia N (%)	20 (24.69)	3 (15.00)	17 (27.87)	
No insufficienza renale N (%)	79 (97.53)	20 (100.00)	59 (96.72)	0.565 **
Insufficienza renale N (%)	2 (2.47)	0 (0.00)	2 (83.28)	
No malattie autoimmuni N (%)	74 (92.50)	10 (90.00)	56 (93.33)	0.470 **
Malattie autoimmuni N (%)	4 (7.50)	2 (10.00)	4 (6.67)	
No ipoacusia soggettiva N (%)	2 (2.38)	0 (0.00)	2 (3.17)	0.560 **
Ipoacusia soggettiva N (%)	82 (97.62)	21 (100.00)	61 (96.83)	

No fullness auricolare N (%)	46 (55.42)	13 (61.90)	33 (53.23)	0.333 **
Fullness auricolare N (%)	37 (44.58)	8 (38.10)	29 (46.77)	
No tinnito N (%)	26 (32.10)	6 (28.57)	20 (33.33)	0.454 **
Tinnito N (%)	55 (67.90)	15 (71.43)	40 (66.67)	
No sintomi vestibolari N (%)	57 (68.67)	18 (85.71)	39 (62.90)	0.043 **
Sintomi vestibolari N (%)	26 (31.33)	3 (14.29)	23 (37.10)	
No nistagmo spontaneo N (%)	50 (89.29)	14 (93.33)	36 (87.80)	0.485 **
Nistagmo spontaneo N (%)	6 (10.71)	1 (6.67)	5 (12.20)	
No nistagmo posizionale N (%)	44 (86.27)	13 (92.86)	31 (83.78)	0.370 **
Nistagmo posizionale N (%)	7 (13.73)	1 (7.14)	6 (16.22)	
No riflessi vestibolari asimmetrici N (%)	38 (86.36)	12 (92.31)	26 (83.87)	0.417 **
Riflessi vestibolari asimmetrici N (%)	6 (13.64)	1 (7.69)	5 (16.13)	
Dose di steroidi orali (mg) Mediana (IQR)	30 (25-50)	40 (25-50)	25 (25-37.5)	0.0249 *
PTA sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	48.13 (36.25-73.75)	36.25 (30.00-37.50)	58.75 (42.50-76.25)	<0.0001 *
Soglia 250 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	45.00 (30.00-65.00)	35.00 (15.00-45.00)	50.00 (35.00-70.00)	0.0038 *
Soglia 500 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	50.00 (35.00-70.00)	40.00 (25.00-45.00)	55.00 (40.00-75.00)	0.0012 *
Soglia 1000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	50.00 (35.00-75.00)	35.00 (20.00-40.00)	60.00 (35.00-80.00)	0.0010 *
Soglia 2000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	50.00 (30.00-75.00)	30.00 (20.00-35.00)	60.00 (40.00-75.00)	0.0001 *
Soglia 4000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	60.00 (40.00-80.00)	45.00 (35.00-50.00)	70.00 (50.00-90.00)	0.0003 *
Soglia 8000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	7.00 (50.00-90.00)	50.00 (40.00-65.00)	80.00 (55.00-95.00)	0.0006 *
Soglia del riflesso stapediale 500 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	95.00 (90.00-100.00)	95.00 (85.00-97.50)	97.50 (90.00-100.00)	0.0808 *
Soglia del riflesso stapediale 1000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	95.00 (90.00-100.00)	95.00 (85.00-100.00)	100.00 (90.00-100.00)	0.1150 *
Soglia del riflesso stapediale 2000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	95.00 (90.00-100.00)	87.50 (85.00-100.00)	100.00 (95.00-105.00)	0.0301 *
Soglia del riflesso stapediale 4000 Hz sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	95.00 (90.00-100.00)	90.00 (85.00-100.00)	100.00 (90.00-105.00)	0.1787 *
Soglia di detezione lato affetto (dB) Mediana (IQR)	30.00 (30.00-70.00)	30.00 (20.00-30.00)	45.00 (30.00-70.00)	0.0017 *
SDS50 sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	40.00 (30.00-50.00)	40.00 (30.00-40.00)	45.00 (40.00-55.00)	0.0323 *
SD100 sul lato affetto (dB) Mediana (IQR)	50.00 (40.00-60.00)	50.00 (40.00-60.00)	50.00 (50.00-70.00)	0.2816 *

* Mann-Whitney U test; ** One-sided Fisher's exact test.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi G, et al. Trattato di anatomia umana sistemica e funzionale. Vol 3: Sistema nervoso e organi di senso. Milano: Ediermes; 2020. p. 300-52.
- [2] Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Fisiologia. 4th ed. Napoli: Edises; 2017. p. 736-49.
- [3] Anniko M, Bernal-Sprekelsen M. Otorhinolaryngology, head and neck surgery. Berlin: Springer; 2010. p. 3-10.
- [4] Jackler RK, Gralapp C. Ear surgery illustrated: A comprehensive atlas of otologic microsurgical techniques. New York: Thieme; 2019.
- [5] Netter FH. Atlante di anatomia umana. 6th ed. Milano: Edra; 2018. p. 105-10.
- [6] Fettiplace R, Hackney C. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:19–29.
- [7] Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 663-74.
- [8] Fettiplace R. Hair cell transduction, tuning, and synaptic transmission in the mammalian cochlea. *Compr Physiol.* 2017 Sep;7(4):1197-227.
- [9] De Caro R. Lezioni di neuroanatomia. 2nd ed. Padova: Cleup; 2020. p. 268-69, 341-50.
- [10] Hall DA, Talavage TM. fMRI of the central auditory system. In: Faro SH, Mohamed FB, editors. *Functional neuroradiology.* Cham: Springer; 2023.
- [11] Perrone-Capano C, Volpicelli F, Di Porzio U. Biological bases of human musicality. *Rev Neurosci.* 2017;28(3):235-45.
- [12] National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. NIDCD Fact Sheet: Sudden Deafness. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.
- [13] Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29:393-405.
- [14] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1_suppl).
- [15] Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86(4 Pt 1):463-80.

- [16] Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2014 Nov;134(11):1158-63.
- [17] Rauch SD. Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med.* 2008;359:833-40.
- [18] Kitoh R, et al. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137.
- [19] Simani L, Oron Y, Shapira U, Handzel O, Abu Eta R, Warshavsky A, et al. Is idiopathic sudden sensorineural hearing loss seasonal? *Otol Neurotol.* 2022;43(9):1016-21.
- [20] Sara SA, Teh BM, Friedland P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol.* 2014;128(S1):S8-S15.
- [21] Oussoren FK, Schermer TR, van Leeuwen RB, Brintjes TD. Cardiovascular risk factors, cerebral small vessel disease, and subsequent risk of stroke in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Systematic review and meta-analyses of the current literature. *Audiol Neurootol.* 2024;29(1):1-29.
- [22] Suckfüll M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2002;23(3):309-311.
- [23] Yélamos Lorente MÁ, Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. A systematic review on heritability of sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2024. In press.
- [24] Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(1):52-60.
- [25] Nomura Y. Blood vessels. In: *Morphological aspects of inner ear disease.* Tokyo: Springer; 2014.
- [26] Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(4):554-61.
- [27] Perlman HB, Kimura RS, Fernandez C. Experiments on temporary occlusion of the internal auditory artery. *Laryngoscope.* 1959;69:591-613.
- [28] Linthicum FH Jr, Doherty J, Berliner KI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: vascular or viral? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(6):914-7.
- [29] Wilson WR. The relationship of the herpes-virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope.* 1986;96:870-7.
- [30] Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89:137-41.

- [31] Yanagita N, Murahashi K. A comparative study of mumps deafness and idiopathic profound sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243:197-9.
- [32] Okamoto M, Shitara T, Nakayama M, Takamiya H, Nishiyama K, Ono Y, et al. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;514:45-8.
- [33] Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;514:49-51.
- [34] Pitkäranta A, Vasama JP, Julkunen I. Sudden deafness and viral infections. *Otorhinolaryngol Nova*. 1999;9:190-7.
- [35] Straus SE. Introduction to Herpesviridae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1756-61.
- [36] Westerlaken BO, Stokroos RJ, Wit HP, Dhooge IJ, Albers FW. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:993-1000.
- [37] Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:544-9.
- [38] Nadol JB Jr. Hearing loss as a sequela of meningitis. *Laryngoscope*. 1978;88:739-55.
- [39] Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2148-61.
- [40] Azimi PH, Cramblett HG, Haynes RE. Mumps meningoencephalitis in children. *JAMA*. 1969;207:509-12.
- [41] Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *BMJ*. 1979;1:14-5.
- [42] Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM. The pathology of sudden deafness. *Acta Otolaryngol*. 1973;76:75-97.
- [43] Nomura Y, Hiraide F. Sudden deafness: a histopathological study. *J Laryngol Otol*. 1976;90:1121-42.
- [44] Sando I, Harada T, Loehr A, Sobel JH. Sudden deafness: histopathologic correlation in temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86:269-79.
- [45] Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope*. 1990;100:707-15.

- [46] Vasama JP, Linthicum FH Jr. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:527-32.
- [47] Tanaka K, Fukuda S, Suenaga T, Terayama Y. Experimental mumps virus-induced labyrinthitis: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;456:98-105.
- [48] Tamura M, Ogino S, Matsunaga T, Asada H, Kondo K, Kurata T, et al. Experimental labyrinthitis in guinea pigs caused by a hantavirus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1991;53:1-5.
- [49] Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol*. 1998;19:447-52.
- [50] García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:989-97.
- [51] Yoo TJ, Tomoda K, Hernandez AD. Type II collagen-induced autoimmune inner ear lesions in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1984;113:3-5.
- [52] Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol*. 2000;25:535-41.
- [53] Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest*. 2004;113:1210-7.
- [54] Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, Kommareddi PK, Ueda Y, Gong TW, et al. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody-induced hearing loss. *J Neurosci*. 2004;24:1772-9.
- [55] Disher MJ, Ramakrishnan A, Nair TS, Miller JM, Telian SA, Arts HA, et al. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to a phylogenetically conserved inner-ear-supporting cell antigen. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;830:253-65.
- [56] Nair TS, Prieskorn DM, Miller JM, Mori A, Gray J, Carey TE. In vivo binding and hearing loss after intracochlear infusion of KHRI-3 antibody. *Hear Res*. 1997;107:93-101.
- [57] Shaikh S, Verma H, Yadav M, Jauhari M, Bullangowda J. Applications of steroid in clinical practice: a review. *ISRN Anesthesiol*. 2012;2012.
- [58] Ralli M, D'Aguanno V, Di Stadio A, de Virgilio A, Croce A, Longo L, et al. Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases. *J Immunol Res*. 2018;2018:5798103.
- [59] McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88:585-9.

- [60] Atturo F, Colangeli R, Bandiera G, Barbara M, Monini S. Can unilateral, progressive or sudden hearing loss be immune-mediated in origin? *Acta Otolaryngol.* 2017;137(8):823-828.
- [61] Rossini BAA, Penido NO, Munhoz MSL, Bogaz EA, Curi RS. Sudden sensorineural hearing loss and autoimmune systemic diseases. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jul;21(3):213-223.
- [62] Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol.* 1968;88:41-48.
- [63] Simmons FB. The double membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope.* 1979;89:59-66.
- [64] Schuknecht HF. *Pathology of the ear.* 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 672.
- [65] Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005;26(2):151-160.
- [66] Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(1):1-15.
- [67] Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* 1993;113(2):303-306.
- [68] Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol.* 2002;23(3):316-322.
- [69] Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023.
- [70] Tsuzuki N, Wasano K. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A review focused on the contribution of vascular pathologies. *Auris Nasus Larynx.* 2024 Aug;51(4):747-754.
- [71] Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: A review for hearing health professionals. *Trends Hear.* 2014;18:1-17.
- [72] Pomponio MK, Roehm PC. Auditory dysfunction after head trauma: causes, evaluation, and treatment. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2024;12(4):353-358.
- [73] Rizk HG, Lee JA, Liu YF, Endriukaitis L, Isaac JL, Bullington WM. Drug-induced ototoxicity: a comprehensive review and reference guide. *Pharmacotherapy.* 2020 Dec;40(12):1265-1275.
- [74] Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, et al. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996;14(3):198-212.

- [75] Stenner M, Stürmer K, Beutner D, Klussmann JP. Sudden bilateral sensorineural hearing loss after intravenous cocaine injection: a case report and review of the literature. *Laryngoscope*. 2009 Dec;119(12):2441-2443.
- [76] Asthagiri AR, Vasquez RA, Butman JA, et al. Mechanisms of hearing loss in neurofibromatosis type 2. *PLoS One*. 2012;7(9)
- [77] Witsell DL, Khoury T, Schulz KA, Stachler R, Tucci DL, Wojdyla D. Evaluation of compliance for treatment of sudden hearing loss: a CHEER network study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(1):48-55.
- [78] Shuman AG, Li X, Halpin CF, Rauch SD, Telian SA. Tuning fork testing in sudden sensorineural hearing loss. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):706-707.
- [79] Jhawar M, Srivastava A, Keshree NK, et al. Evaluation and assessment of roles of neurootological examinations, vestibular tests, and videonystagmography in patients with dizziness. *Egypt J Otolaryngol*. 2023;39(1):100.
- [80] Li S, Cheng C, Lu L, et al. Hearing loss in neurological disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 11;9:716300.
- [81] Davies RA. Audiometry and other hearing tests. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:157-176.
- [82] Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss grades and the international classification of functioning, disability and health. *Bull World Health Organ*. 2019;97(10):725-728.
- [83] Toroslu T, Kilickap M, Cevik MA, Ozcan A, Kizilay A. Comparison of different treatment methods for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2018;56(4):226-232.
- [84] Sutherland JE, Campbell K. Immitance audiometry. *Prim Care*. 1990 Jun;17(2):233-247.
- [85] Hirsch A. The stapedius reflex tests in retrocochlear hearing disorders. *Audiology*. 1983 Sep-Oct;22(5):463-470.
- [86] Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(1):19-22.
- [87] Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, Scipione S, Tartaglione T, Galli J, et al. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol*. 2006 Oct;35(5):310-316.
- [88] Geethapriya S, Govindaraj J, Raghavan B, Ramakrishnan B, Arafath R, Vishwanathan S, Krishna M. Cranial nerve schwannoma – A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*. 2020 Apr-Jun;30(2):116-125.

- [89] Peltomaa M, Pyykko I, Sappala I, Viitanen L, Viljanen M. Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(6):317-322.
- [90] Agrup C, Luxon LM. Immune-mediated inner-ear disorders in neuro-otology. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):26-32.
- [91] Dayal VS, Ellman M, Sweiss N. Autoimmune inner ear disease: clinical and laboratory findings and treatment outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37(5):591-596.
- [92] Chaushu H, Ungar OJ, Abu Eta R, Handzel O, Muhanna N, Oron Y. Spontaneous recovery rate of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2023 May;48(3):395-402.
- [93] Lee HS, Lee YJ, Kang BS, Lee BD, Lee JS. A clinical analysis of sudden sensorineural hearing loss cases. *Korean J Audiol.* 2014;18(2):69-75.
- [94] Lee HA, Chung JH. Contemporary review of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: management and prognosis. *J Audiol Otol.* 2024 Jan;28(1):10-17.
- [95] Aldè M, Ambrosetti U, Piatti G, Romanini C, Filipponi E, Di Bernardino F, et al. Sudden sensorineural hearing loss in patients aged from 15 to 40 years. *J Clin Med.* 2024;13(9):3303.
- [96] Lionello M, Staffieri C, Breda S, Turato C, Giacomelli L, Magnavita P, et al. Uni- and multivariate models for investigating potential prognostic factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):1899-1906.
- [97] Frosolini A, Franz L, Dalloiso A, Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Digging into the role of inflammatory biomarkers in sudden sensorineural hearing loss diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):963.
- [98] Boesen EI, Kakalij RM. Autoimmune-mediated renal disease and hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(19):2165-2196.
- [99] Park JS, Kim SH, Kim I, Kim H, Kim JH, Lee JB. Does metabolic syndrome affect the incidence and prognosis of sudden sensorineural hearing loss? *Life (Basel).* 2022;12(7):930.
- [100] Zheng Z, Shen Y, Xia L, Xiao L, Sun Y, Wang H, et al. Thyroid-related hormone levels in clinical patients with moderately severe-to-profound sudden sensorineural hearing loss: A prospective study. *Front Neurol.* 2021;12:753270.
- [101] Cvorović L, Deric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2008;29(4):464-469.

- [102] Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, Baki A, Yiğit Ö. Recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol.* 2015;11(2):122-126.
- [103] Stanton VA, Hsieh YH, Camargo CA Jr, Edlow JA, Lovett PB, Goldstein JN, et al. Overreliance on symptom quality in diagnosing dizziness: Results of a multicenter survey of emergency physicians. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1319-1328.
- [104] Aldè M, Barozzi S, Di Bernardino F, Zuccotti G, Consonni D, Ambrosetti U, et al. Prevalence of symptoms in 1512 COVID-19 patients: Have dizziness and vertigo been underestimated thus far? *Intern Emerg Med.* 2022;17(6):1343-1353.
- [105] Cheng YF, Chu YC, Tu TY, Shiao AS, Wu SL, Liao WH. Modified Siegel's criteria for sudden sensorineural hearing loss: Reporting recovery outcomes with matched pretreatment hearing grades. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(11):1008-1012.
- [106] Lionello M, Tealdo G, Breda S, Giacomelli L, Staffieri A, Marioni G. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in elderly patients: Univariate and multivariate analysis of potential clinical prognostic factors. *Hear Balance Commun.* 2014;12(3):182-188.
- [107] Singh A, Kumar Irugu DV. Sudden sensorineural hearing loss—A contemporary review of management issues. *J Otol.* 2020;15(2):67-73.
- [108] Askar AA, Ghonim MR, Shabana YK. Discriminant analysis of the prognostic factors for hearing outcomes in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol.* 2023;19(2):162-168.
- [109] Weng SF, Chen YS, Hsu CJ, Tseng FY. Clinical features of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients. *Laryngoscope.* 2005;115(9):1676-1680.
- [110] Ryu OH, Choi MG, Park CH, Kim DK, Lee JS, Lee JH. Hyperglycemia as a potential prognostic factor of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(5):853-858.
- [111] Dong A, Peng J, Lin R. Predictive model for prognosis of sudden sensorineural hearing loss by nomogram. *Ear Nose Throat J.* 2024;23:1455613241230823.
- [112] Psillas G, Rizou A, Rachovitsas D, Tsiropoulos G, Constantinidis J. Hearing outcome of low-tone compared to high-tone sudden sensorineural hearing loss. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(1):65-69.
- [113] Choo OS, Yang SM, Park HY, Lee JB, Jang JH, Choi SJ, et al. Differences in clinical characteristics and prognosis of sudden low- and high-frequency hearing loss. *Laryngoscope.* 2017;127(8):1878-1884.
- [114] Jun HJ, Chang J, Im GJ, Kwon SY, Jung H, Choi J. Analysis of frequency loss as a prognostic factor in idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(6):590-596.

[115] Kitoh R, Nishio SY, Usami SI. Speech perception in noise in patients with idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(3):302-307.

[116] Diao T, Duan M, Ma X, Liu J, Yu L, Jing Y, et al. The impairment of speech perception in noise following pure tone hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Sci Rep.* 2022;12:866.

[117] Margolis RH. Detection of hearing impairment with the acoustic stapedius reflex. *Ear Hear.* 1993;14(1):3-10.

[118] Gerwin JM, LaCoste P. The acoustic stapedial reflex as a prognostic indicator in sudden onset sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982;90(6):857-861.