

Università degli Studi di Padova

*Scuola di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Neuroscienze - DNS*

**Corso di Laurea in Tecniche Audiometriche  
Presidente: Prof.ssa Rosamaria Santarelli**

**TESI DI LAUREA**

**LA PERCEZIONE VERBALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA  
ACQUEDOTTO VESTIBOLARE LARGO.  
L'OUTCOME A BREVE – MEDIO TERMINE**

Relatore: Prof.ssa Cama Elona

Laureanda: Abruzzo Elisa  
(matricola n.: 2012201)

*Anno Accademico 2022-2023*

## ABSTRACT

L'acquedotto vestibolare largo (EVA - Enlarged Vestibular Aqueduct) è la più comune malformazione congenita dell'orecchio interno e tra le più frequenti cause di ipoacusia. Il quadro clinico è caratterizzato da ipoacusia neurosensoriale, spesso asimmetrica, fluttuante e/o progressiva, con configurazione audiometrica altamente variabile e talvolta associata anche ad una disfunzione vestibolare. La presenza di un acquedotto vestibolare largo determina un aumento di pressione dei liquidi endococleari con conseguente rottura delle membrane cocleari e vestibolari e comparsa di ipoacusia. La diagnosi, ipotizzabile dai riscontri clinici e audio-impedenzometrici, si avvale della tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione e della risonanza magnetica nucleare. Grazie al progresso tecnologico a cui le due tecniche, complementari nello studio dell'orecchio interno, sono andate incontro, la prima definizione di acquedotto vestibolare largo, 1,5 mm nel punto di mezzo, proposta da Valvassori e Clemis nel 1978 è stata rivisitata e ridefinita, in maniera più stringente da Boston et al. nel 2007, ovvero 0,9 mm nel punto di mezzo e 1,9 mm all'opercolo. Il nostro studio prende in esame 28 pazienti affetti da acquedotto vestibolare largo bilaterale, in follow-up presso la UOSD Audiologia e Otoneurologia - Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo di Venezia. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda della scelta riabilitativa: apparecchi acustici, strategia bimodale e impianto cocleare. Abbiamo quindi esaminato le abilità percettive verbali con prove somministrate a voce di conversazione e con test standardizzati (Italian Matrix Test) a distanza di oltre cinque anni dall'applicazione riabilitativa.

Il ripristino dell'ingresso uditivo per mezzo di apparecchi acustici e/o impianto cocleare permette lo sviluppo (evoluzione – a seconda dell'età) delle abilità percettive verbali i cui livelli risentono, a parità di efficacia garantita dalla scelta riabilitativa, anche dell'età mentale e anagrafica.

## **INDICE**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUZIONE.....</b>                           | <b>2</b>  |
| 1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'ORECCHIO INTERNO ..... | 2         |
| 1.2 IL SACCO E IL DOTTO ENDOLINFATICO .....           | 8         |
| 1.3 MALFORMAZIONI DELL'ORECCHIO INTERNO .....         | 9         |
| 1.4 ANATOMIA DELL'ACQUEDOTTO VESTIBOLARE .....        | 11        |
| 1.5 EVA - FORME SINDROMICHE .....                     | 13        |
| 1.6 SINDROME DI PENDRED E GENI COINVOLTI.....         | 14        |
| 1.7 PROGnosi E TRATTAMENTI.....                       | 15        |
| <b>2. MATERIALI E METODI .....</b>                    | <b>17</b> |
| <b>3. RISULTATI .....</b>                             | <b>18</b> |
| <b>4. DISCUSSIONE .....</b>                           | <b>33</b> |
| <b>5. CONCLUSIONI.....</b>                            | <b>36</b> |

## **BIBLIOGRAFIA**

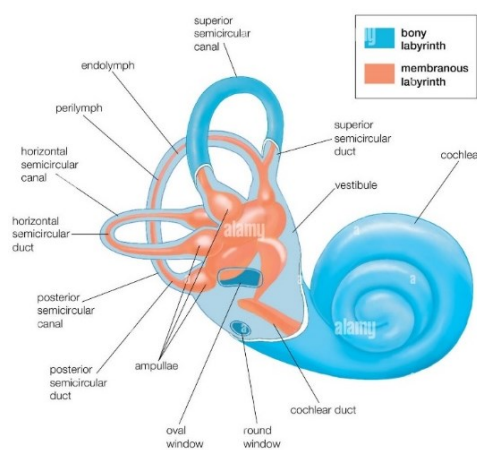
# 1. INTRODUZIONE

La perdita uditiva è il più frequente deficit sensoriale che colpisce almeno 1 neonato su 1.000 rappresentando una delle principali cause di disabilità nei bambini (Koffler, Ushakov, & Avraham, 2015). In oltre il 50-60% dei casi, l'ipoacusia è riconducibile ad una causa genetica, il restante 40-50% può dipendere da diversi fattori eziologici: infezioni, farmaci ototossici, disordini metabolici (Pandya, 2016). Le perdite uditive ereditarie si dividono ulteriormente in sindromiche (30%) e non sindromiche (70%) (Kemperman, Hoefsloot, & Cremers, 2002); (Hilgert, Smith, & Van Camp, 2009).

L'acquedotto vestibolare largo (EVA- Enlarged Vestibular Aqueduct) rappresenta la malformazione più comunemente rilevata nell'orecchio interno. Può presentarsi in forma non sindromica associata o meno a disfunzione vestibolare o come parte di sindromi complesse (la sindrome di Pendred, sindrome di Waardenburg, sindrome di BOR) (Gonzalez-Garcia, et al., 2006).

## 1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'ORECCHIO INTERNO

L'orecchio interno occupa una parte di cavità scavate all'interno della rocca petrosa dell'osso temporale. Nell'insieme costituiscono il **labirinto osseo**, al cui interno ospita il **labirinto membranoso** (Fig. 1). Essi sono separati dalla perilinfia, un liquido ad alta concentrazione di  $\text{Na}^+$  e poco  $\text{K}^+$ ; contrariamente, all'interno del labirinto membranoso è presente l'endolinfa, ricca di  $\text{K}^+$  ma con un basso contenuto di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , la cui composizione è diversa da altri liquidi corporei.



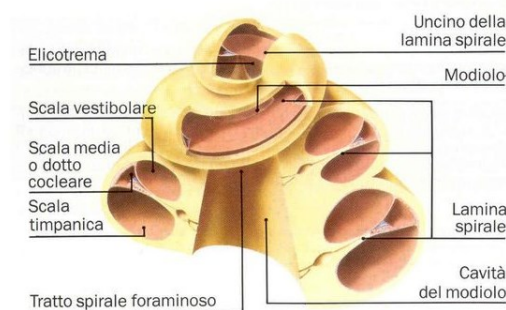
*Fig. 1 - Schema anatomico della compartimentazione del labirinto osseo e membranoso della coclea.*

La differenza elettrolitica dei due liquidi crea un ambiente elettrochimico tale da favorire la trasduzione meccano-neurale.

## ▪ IL LABIRINTO OSSEO

Il labirinto osseo accoglie il labirinto membranoso, sede dei meccanorecettori per il senso dell'udito e dell'equilibrio. È suddiviso in tre porzioni: anteriore (coclea ossea), media (vestibolo), posteriore (canali semicircolari).

Il vestibolo si presenta come una piccola camera centrale cava, di forma ovoidale appiattita. È in continuità con la coclea anteriormente e con i canali semicircolari posteriormente. I tre canali semicircolari (laterale, anteriore e posteriore) sono condotti circolari disposti a 90° tra loro e presentano alle loro estremità rigonfiamenti chiamate ampolle. La coclea è la porzione del labirinto osseo a forma di guscio spirale, contenente l'organo recettoriale uditivo: l'Organo del Corti. Il canale spirale è lungo 35 mm e alto circa 5 mm; esso compie  $2\frac{1}{2}$  giri attorno al modiolo. Quest'ultimo contiene i vasi e i nervi di supporto alla coclea e il ganglio spirale. Si identificano tre giri della coclea: basale, medio, apicale. La lamina spirale ossea è una porzione ossea che decorre lungo il modiolo dividendo parzialmente lo spazio interno della coclea in due camere: scala vestibolare e scala timpanica (Fig. 2). Esse comunicano tra loro all'estremità apicale del condotto detto elicotrema, la cui funzione è assicurare un equilibrio pressorio della perilinfia. Verso l'orecchio medio, la scala vestibolare è chiusa dalla membrana della finestra ovale, mentre la scala timpanica è chiusa dalla membrana della finestra rotonda.



*Fig. 2 - Rappresentazione schematica della coclea (Colletti e Sittoni 1993).*

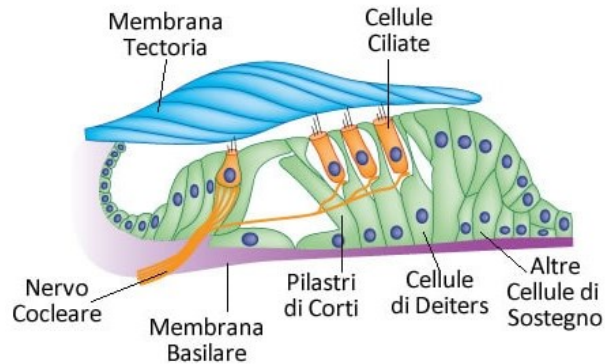
## ▪ IL LABIRINTO MEMBRANOSO

Il labirinto membranoso è un insieme di organi cavi, delimitati da pareti connettivali, rivestiti internamente da epitelio e contenuti nelle cavità del labirinto osseo. Tale sistema di membrane, oltre a separare i due fluidi differenti, è costituito da recettori sensoriali uditivi e vestibolari, chiamate cellule ciliate, organizzate in organi:

1. l'organo del Corti, deputato alla ricezione dell'informazione uditiva;

2. le macule dell'utricolo e del sacco;
3. le creste ampollari dei canali semicircolari.

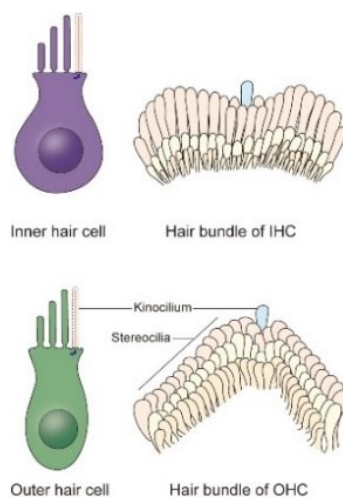
L'organo del Corti è composto da: cellule ciliate esterne ed interne, cellule di sostegno, membrana basilare e membrana tectoria (Fig. 3).



*Fig. 3 - Rappresentazione dell'Organo del Corti in una sezione trasversale.*

La membrana basilare, lunga 35 mm, percorre lungo la coclea sostenendo l'Organo del Corti. Essa non è lineare in quanto le fibre alla base sono corte e sottili, diversamente all'apice sono lunghe e spesse. Questa conformazione determina una diversa selettività frequenziale dei suoni in ingresso (Falk, Lösl, & et al., 2015); (Richman, 2013); (Studio di Otorinolaringoiatria Tanzariello, 2017); (Aicardi, et al., 2018); (Artico, Castano, & et al.); (Recettore sensoriale formato de cellule sensoriali specializzate, s.d.); (Aicardi, Carabelli, Carbone, & et al.).

Le cellule ciliate esterne, a forma cilindrica, sono circa 16000 disposte in tre file parallele a forma di W rovesciata. Le cellule ciliate interne hanno una forma a fiasco ordinate in un'unica fila; sono circa 3500 circondate dalle cellule di sostegno (Fig. 4).

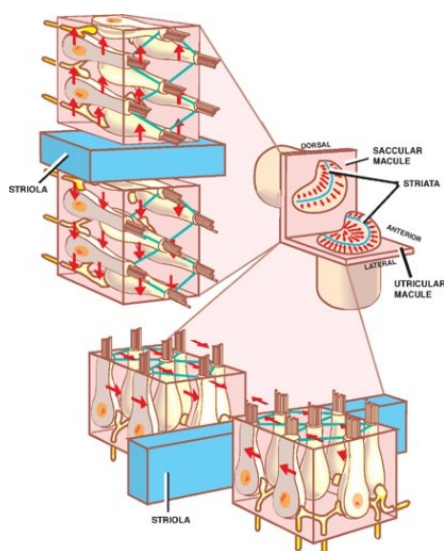


*Fig. 4 - In alto è raffigurata la cellula ciliata interna, in basso la cellula ciliata esterna.*

Le cellule di sostegno sono denominate di Deiters, Hensen e Claudius, oltre alla loro funzione di sostegno hanno un importante ruolo metabolico. Al di sopra dell'Organo del Corti si estende la membrana tectoria, una struttura acellulare e gelatinosa costituita da fibrille. Essa è a contatto solo con le stereociglia più lunghe delle cellule ciliate esterne tramite una proteina di adesione.

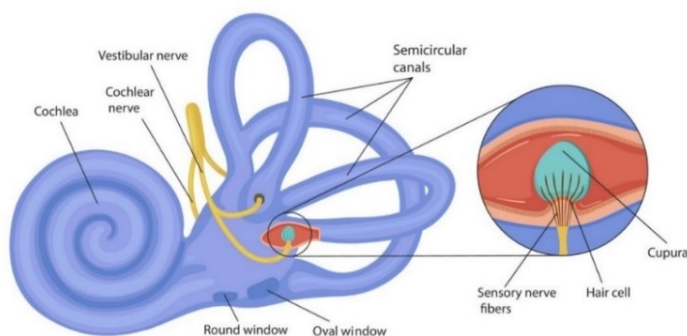
Lungo le stereociglia decorre un fascio di filamenti proteici tra loro paralleli (actina) legati da ponti trasversali di fibrina; l'apice di ciascun ciglio è collegato al ciglio più alto da una proteina chiamata elastina. Questo meccanismo permette la deflessione delle ciglia più lunghe affinché sia sufficiente a flettere le ciglia adiacenti. La lunghezza delle ciglia aumenta gradualmente dal giro basale verso l'apice della coclea, dalla prima all'ultima fila formando una struttura a scalinata. L'innervazione delle cellule ciliate è garantita da terminazioni dendritiche del nervo cocleare. Circa il 95% delle cellule ciliate interne sono innervate da fibre afferenti, pertanto, il loro ruolo è quello di trasmettere al sistema nervoso centrale la maggior parte dell'informazione acustica.

Le macule dell'utricolo e del sacco contengono organi recettoriali del vestibolo immersi nella membrana otolitica, costituita da cristalli di carbonato di calcio detti otoconi. La macula utricolare è disposta orizzontalmente, pertanto, rileva e regola le accelerazioni lineari orizzontali; la macula sacculare, localizzata verticalmente, rileva e regola le accelerazioni lineari verticali (Fig. 5). La direzione delle ciglia rispetto al chinociglio varia lungo la superficie della macula in base alla striola. In sintesi, gli organi otolitici sono sensibili alle accelerazioni lineari e alla forza di gravità, provocando il piegamento delle stereociglia dovuto allo spostamento dei cristalli di otoliti.



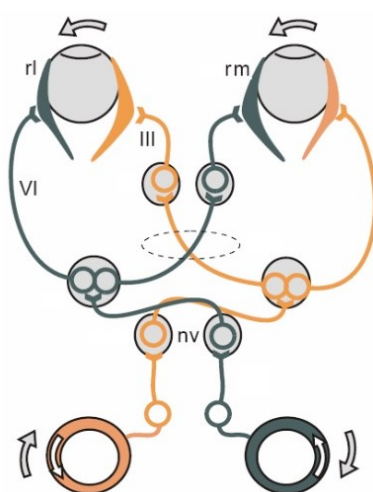
*Fig. 5 - Macula di utricolo e sacco, rispettivamente disposte su un piano orizzontale e verticale.*

La cresta ampollare di ciascun canale semicircolare è costituita da un epitelio sensoriale, o cresta, che a sua volta contiene le cellule ciliate. I ciuffi di ciglia si estendono al di fuori della cresta in una massa gelatinosa detta cupola (Fig. 6).



*Fig. 6 - Posizione della cresta ampollare all'interno dei canali semicircolari dell'orecchio interno.*

I canali semicircolari, disposti sui tre piani spaziali paralleli ai tre assi x,y,z, rilevano e regolano le accelerazioni angolari della testa e si connettono all'utricolo. Questa disposizione anatomica permette la determinazione della percezione spaziale tridimensionale. Durante le fasi di accelerazione e decelerazioni rotatorie, l'inerzia dell'endolinfa determina una deflessione della cupola nel senso opposto a quello della rotazione del capo generando un potenziale con fasi di depolarizzazione o iperpolarizzazione. Nella cupola del canale semicircolare laterale (CSL), il chinociglio è posto verso l'utricolo; nel canale semicircolare superiore (CSS) e posteriore (CSP) è in direzione opposta. Per i CSL, la deflessione della cupola verso l'utricolo determina un flusso endolinfatico ampullipeto; per i CSS e CSP la depolarizzazione avviene per un flusso endolinfatico ampullifugo (Fig. 7).

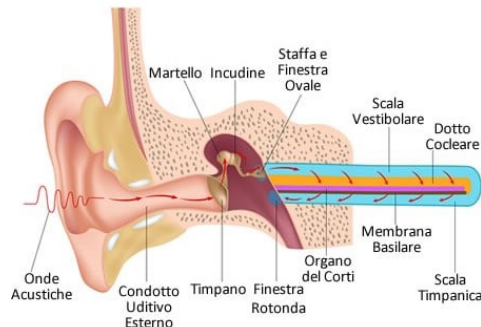


*Fig. 7 - Durante la rotazione del capo verso destra, nel CSL destro l'endolinfa subirà una rotazione in direzione opposta alla direzione del capo producendo una corrente endolinfatica ampullipeta (eccitatoria); nel CSL sinistro si produce una corrente endolinfatica ampullifuga (inibitoria).*



## ▪ FISIOLOGIA COCLEARE

A livello cocleare avviene la trasduzione dell'energia meccanica vibratoria, in ingresso alla finestra ovale, in energia elettrica in uscita nel nervo acustico. La stimolazione sonora determina una vibrazione della finestra ovale, dove si inserisce la platina della staffa che, compiendo un movimento a pistone, genera delle onde pressorie nei liquidi labirintici della scala vestibolare (Fig. 8). Tale movimento si propaga verso l'elicotrema, percorre lungo la scala timpanica fino ad estroflettere la finestra rotonda al fine di compensare l'aumento di pressione.



*Fig. 8 - Trasmissione del suono dal padiglione auricolare all'orecchio interno.*

Pertanto, il movimento dei liquidi endococleari determina l'oscillazione della membrana basilare costituita da fibre elastiche trasversali al modiolo, corte e fitte alla base, più rare e lunghe all'apice. Come descritto da Von Békésy, l'ampiezza di un'onda sinusoidale che viaggia lungo la coclea aumenta fino ad un punto massimo, poi decresce rapidamente. Ogni punto della membrana presenta una massima ampiezza in ragione della frequenza dello stimolo sonoro. Con le frequenze acute, la massima oscillazione avviene verso le regioni basali, le frequenze più gravi coinvolgono l'apice. Le stereociglia delle cellule ciliate esterne dell'Organo del Corti sono bagnate dall'endolinfa, caratterizzata da un potenziale di +80 mV a contatto con la membrana tectoria. All'interno di esse si registra un potenziale cellulare di -60 mV, esiste quindi una differenza di potenziale transmembrana di circa 140 mV. Il loro movimento verso l'esterno, generato dallo spostamento della membrana basilare, permette la deflessione delle stereociglia favorendo l'apertura dei canali ionici del  $K^+$ . L'ingresso di ioni  $K^+$  all'interno della cellula avviene per gradiente elettrico, depolarizzando la membrana. La deflessione verso l'interno genera una iperpolarizzazione, i tip links non sono più stirati e i canali ionici vengono chiusi. Questo fenomeno causa l'apertura di canali voltaggio-dipendenti permettendo l'uscita di  $K^+$  e di  $Ca^{2+}$  per il rilascio di neuromediatore, il glutammato (Klinke, Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2012). Le cellule ciliate interne sono i veri recettori sensoriali in quanto la depolarizzazione attiva le fibre nervose afferenti, che permettono il trasferimento dell'informazione sonora al sistema nervoso centrale. Le cellule ciliate esterne invece, dotate di

elettromotilità favorita da numerose proteine, operano come amplificatore dello spostamento della membrana basilare. La depolarizzazione produce un accorciamento ed un ingrossamento delle pareti della cellula, la fase di iperpolarizzazione produce un allungamento e un assottigliamento delle pareti. Il movimento della cellula determinerà il movimento dell'endolinfa e la deflessione delle stereociglia delle cellule ciliate interne, che non sono in contatto con la membrana tectoria.

## 1.2 IL SACCO E IL DOTTO ENDOLINFATICO

Il sacco e il dotto endolinfatico non sono organi sensoriali dell'orecchio interno. Le principali funzioni a loro attribuite sono la regolazione della composizione ionica, del pH, regolazione del volume e della pressione endolinfatica, risposta immunitaria dell'orecchio interno ed eliminazione dei prodotti di scarto. Queste funzioni vengono svolte dalle cellule epiteliali *chiare e scure*, ricche di mitocondri e ribosomi, presenti nella porzione intermedia del sacco che sono in grado rispettivamente di riassorbire l'endolinfa, prodotta dalla stria vascolare, e digerire i detriti cellulari mediante fagocitosi (Lundquist, 1976); (Couloigner, Teixeira, Sterkers, Rask-Andersen, & Ferrary, 2004); (Dahlmann & von Düring, 1995).

Il **dotto endolinfatico** è un canale molto sottile che percorre l'acquedotto vestibolare fino al sacco endolinfatico, situato a livello della fossetta ungueale. Pertanto, il **sacco endolinfatico** è un prolungamento intracranico del labirinto membranoso contenuto in una guaina connettivale molto vascolarizzata e, attraverso la dura madre, contrae rapporti con il cervelletto e il seno sigmoideo (Fig. 9).

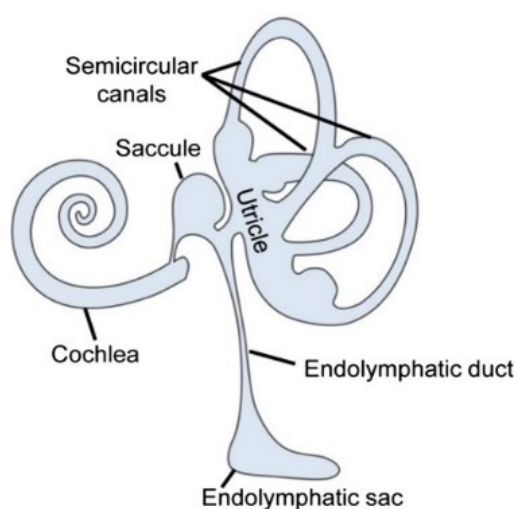


Fig. 9 - Rappresentazione schematica delle strutture dell'orecchio interno.

### 1.3 MALFORMAZIONI DELL'ORECCHIO INTERNO

La causa delle malformazioni può essere su base genetica, distinguendo forme isolate o sindromiche, o non genetica. Le malformazioni che possono coinvolgere le diverse strutture dell'orecchio corrispondono ad anomalie morfologiche e possono causare alterazioni funzionali (Georgakopoulos & Zafar Gondal, 2023). Nei pazienti candidati ad impianto cocleare, le malformazioni dell'orecchio interno di interesse chirurgico sono: ipoplasia cocleare, anomalie della finestra ovale e rotonda, anomalie del nervo facciale, la partizione incompleta di tipo I, II, III e l'acquedotto vestibolare largo. Esse possono: complicare l'approccio chirurgico, rappresentare una controindicazione assoluta all'impianto, complicare il fitting e richiedere diversi mappaggi per una instabilità del cavetto porta-elettrodi o altre cause legate alla variazione dell'impedenza elettrica. Le condizioni che richiedono maggiore esperienza chirurgica sono quelle che si associano ad anomalie di decorso del nervo facciale, a probabile gusher, quelle che possono portare ad un errato posizionamento dell'array nel condotto uditivo interno o nel canale carotideo, l'arteria carotide interna aberrante, così come la grave ipoplasia mastoidea. In base a queste condizioni è necessario modificare l'approccio chirurgico, scegliere gli elettrodi adatti ma soprattutto valutare, attraverso la tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica (RM), la presenza e/o complessità delle malformazioni (Martini & Bovo, 2019).

In studi più recenti, le malformazioni dell'orecchio interno, inizialmente descritte da Jackler et al (1987) sono state rivisitate e riclassificate in ulteriori sottogruppi (Jackler, Luxford, & House, 1987); (Sennaroglu & Munir Demir, 2017); (Sennaroglu, 2017). Di seguito è riportata la recente classificazione proposta da Sennaroglu et al (2017):

- **Aplasia labirintica completa** (Michel deformity): è una malformazione in cui è assente la coclea, il vestibolo, i canali semicirculari, l'acquedotto vestibolare e l'acquedotto cocleare. È normale lo sviluppo dell'orecchio esterno e medio. In questi casi non è possibile eseguire un intervento di impianto cocleare per l'assenza dell'orecchio interno, l'unica opzione è l'impianto al tronco encefalico;
- **Otocisti rudimentale**: è presente una singola cisti (di forma rotonda o ovoidale) all'interno della capsula otica. L'ipoacusia è di grado profondo, anche in questo caso la chirurgia dell'impianto cocleare è controindicata data l'assenza di elementi neurali;
- **Aplasia cocleare**: è una malformazione in cui è assente la porzione anteriore del labirinto, ossia la coclea. Esistono due sottogruppi: aplasia cocleare con labirinto posteriore normale e aplasia cocleare con vestibolo dilatato;
- **Cavità comune** (common cavity): è una malformazione in cui si distingue un'unica cavità cistica, ovoidale o rotonda, collegata al condotto uditivo interno, che rappresenta sia le strutture cocleari

che quelle labirintiche. Per la chirurgia dell'impianto cocleare è consigliato un elettrodo dritto e non-modiolare;

- **Ipoplasia cocleare:** la coclea presenta dimensioni ridotti rispetto al normale. Si distinguono 4 forme di ipoplasia (I-IV), caratterizzate da una perdita uditiva neurosensoriale, trasmissiva o mista, di entità da lieve a moderata;
- **Partizione incompleta di tipo I (IP-I):** in questa malformazione la coclea presenta un aspetto cistico, l'intero modiolo e i setti interscalari sono assenti. La presenza di un acquedotto vestibolare largo è molto rara;
- **Partizione incompleta di tipo II (IP-II):** la parte apicale del modiolo è assente. Se si associa ad un acquedotto vestibolare largo e vestibolo largo, costituisce la triade della deformità di Carlo Mondini, descritta per la prima volta nel 1791. La soglia uditiva varia da lieve a profonda può essere simmetrica o asimmetrica ma solitamente fluttuante e/o progressiva; è presente un gap VA/VO, soprattutto alle basse frequenze, dovuto ad un effetto "terza finestra";
- **Partizione incompleta di tipo III (IP-III):** in questa malformazione si riconosce una ereditarietà X-linked, descritta da Nance et al (Nance, Setleff, McLeod, Sweeney, & et al., 1971). La morfologia esterna della coclea è normale a differenza della struttura interna; infatti, il modiolo è completamente assente;
- **Acquedotto vestibolare largo (EVA):** tra le malformazioni è la più frequente causa di ipoacusia. Spesso si associa ad altre malformazioni come le partizioni incomplete di tipo II, III. Il calibro dell'acquedotto è considerato aumentato per diametri superiori a 0,9 mm al punto di mezzo e di 1,9 mm all'opercolo (Boston, Halsted, Maizen-Derr, & et al., 2007).
- **Stenosi, atresia del condotto uditivo interno:** seppur rare, 1,8-2% delle sordità gravi-profonde, sono tra malformazioni maggiormente presenti tra i pazienti con ipoacusia profonda e quadro strumentale suggestivo di neuropatia uditiva (Cinar, Sennaroglu, Tahir, & al., 2020).

La valutazione vestibolare, nei pazienti che presentano malformazioni dell'orecchio interno, è poco considerata in quanto la riabilitazione uditiva ha un'importanza più significativa, soprattutto nei pazienti pediatrici. Nonostante ciò, le alterazioni dell'orecchio interno possono causare delle conseguenze sullo sviluppo neuromotorio del paziente (Wiener-Vacher, 2008).

Dato che le malformazioni a carico della coclea e dei canali semicircolari si presentano senza segni visibili all'esame obiettivo otoscopico, per identificare le alterazioni congenite, così come avviene per le ipoacusie in generale, è fondamentale l'applicazione di programmi di screening uditivo neonatale che nella maggior parte dei neonati con malformazione congenita dell'orecchio interno risultano *refer*. In questi casi i pazienti verranno successivamente indirizzati ad un centro di II o III livello per la diagnosi audiologica. Essa si avvale della registrazione dei potenziali evocati uditivi del tronco

encefalico per la ricerca della soglia audiometrica, dell'impedenzometria, del rilievo delle otoemissioni acustiche così come di esami diagnostici di pertinenza di altre discipline. In particolare, la ricerca delle malformazioni delle vie uditive in generale richiede uno studio neuroradiologico, per mezzo della tomografia assiale computerizzata (TC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN) (Olson, Dorwart, & Brant, 1982); (Jackler & Dillon, 1988).

#### 1.4 ANATOMIA DELL'ACQUEDOTTO VESTIBOLARE

L'acquedotto vestibolare è un canale osseo lungo 20 mm, situato all'interno dell'osso temporale, che si estende dalla parete mediale del vestibolo fino alla fossa cranica posteriore. Contiene il dotto endolinfatico che termina nel sacco endolinfatico all'interno dell'opercolo osseo; è inoltre costituito da strutture membranose che comprendono l'istmo, ossia il punto più stretto, la porzione rugosa e la porzione liscia (Dossena & Paulmichl, 2017). L'acquedotto vestibolare largo (EVA – Enlarged Vestibular Aqueduct) è stato descritto per la prima volta da Valvassori e Clemis nel 1978, che definirono la misura allargata quando superiore a 1,5 mm a metà del suo percorso o nel punto di mezzo (Valvassori & Clemis, 1978). Embriologicamente potrebbe essere causato da un arresto dello sviluppo dell'orecchio interno durante la 7<sup>a</sup> settimana di gestazione. In altri casi l'acquedotto vestibolare largo si associa ad una malformazione cocleare descritta da C. Mondini (1791), caratterizzata da una fusione tra giro apicale e medio della coclea (Fig. 10) (Mondini, 1971); (Hartley & Phelps, 1997); talvolta si associa anche una displasia del labirinto posteriore (canali semicircolari e/o vestibolo).



*Fig. 10 – A sinistra (freccia nera) malformazione di Mondini; a destra una coclea normale per un confronto (freccia bianca) (Hartley & Phelps, 1997).*

L'EVA è la più comune malformazione congenita dell'orecchio interno e tra le più frequenti cause di ipoacusia. Le espressioni fenotipiche associate sono eterogenee, infatti, il quadro clinico presenta un'ipoacusia neurosensoriale, spesso asimmetrica, fluttuante e/o progressiva, talvolta improvvisa a

seguito di un trauma cranico anche di minima entità, e/o associata anche ad una disfunzione vestibolare. La configurazione audiometrica è altamente variabile, tipicamente l'ipoacusia interessa le frequenze acute ma in alcuni casi la curva audiometrica potrebbe essere piatta-pantonale o in salita e maggiore sulle basse frequenze (Fig. 11). I sintomi vestibolari quali vertigine, dizziness, instabilità posturale, ritardo nella deambulazione o scarsa coordinazione possono interessare dal 4% al 71% dei pazienti (Ertugrul, Sennaroglu, Karakaya, & et al., 2021).

La presenza di un acquedotto vestibolare largo determina un aumento di pressione dei liquidi endococleari dell'orecchio interno con conseguente rottura delle membrane cocleari e vestibolari e comparsa di ipoacusia, a sede cocleare. Tuttavia, una parte dei pazienti presentano un gap tra via aerea e via ossea, sulle frequenze gravi per effetto della "terza finestra" o per un aumento di rigidità della membrana della finestra rotonda a causa di una variazione del volume dei fluidi labirintici che modificano l'impedenza del sistema (Sato, Nakashima, Lilly, & et al., 2002); (Nakashima, Ueda, Furuhashi, Sato, & et al., 2000); (Zhou, Gopen, & Kenna, 2008); (Lai & Shiao, 2004); (Fitoz, et al., 2007). Inoltre, l'associazione tra ipoacusia ed EVA è presente in diverse patologie sindromiche (sindrome di Pendred, acidosi tubulare renale distale -dRTA, sindrome branchio-oto-renale - BOR, sindrome di Waardenburg, sordità congenita legata all'X) e non sindromiche, in forma isolata.

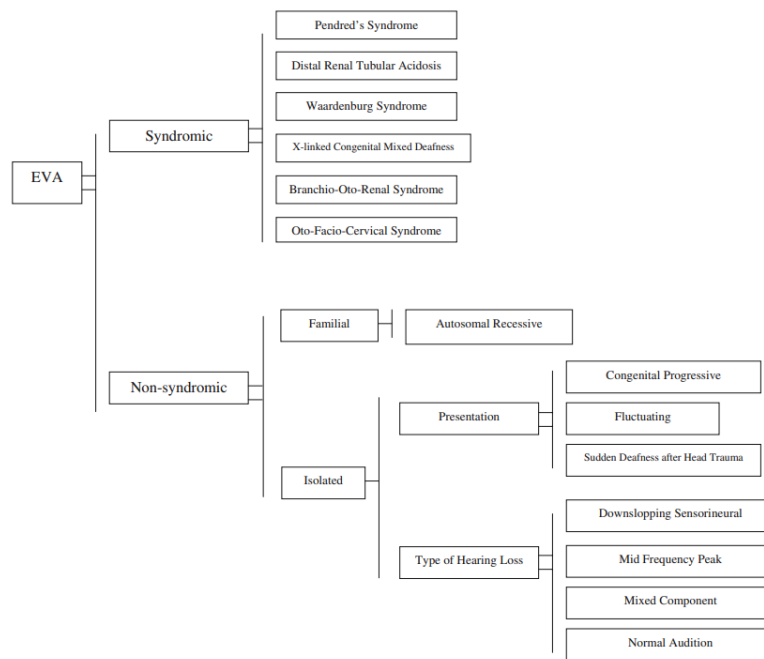


Fig. 11 - Suddivisione schematica dell'acquedotto vestibolare in forma sindromica e non sindromica.

La diagnosi, ipotizzabile dai riscontri clinici e audio-impedenzometrici, si avvale della TC ad alta risoluzione e della RMN. Prendendo come punto di repere il canale semicircolare laterale, è possibile notare un'anomalia di forma triangolare sulla faccia posteriore dell'osso petroso (Fig. 12). Come già

descritto in precedenza, la prima definizione di acquedotto vestibolare largo venne proposta da Valvassori e Clemis nel 1979. I criteri furono rivisitati e ridefiniti da Boston et al., nel 2007, definendo l'acquedotto vestibolare largo quando il diametro a livello dell'opercolo è  $> 1,9$  mm o  $> 0,9$  mm nel punto medio, tra la crus communis e l'istmo (Boston, Halsted, Maizen-Derr, & et al, 2007).



EVA destro



Acquedotto vestibolare sinistro normale

Fig. 12 - Confronto tra un acquedotto vestibolare normale sinistro e un EVA destro.

## 1.5 EVA - FORME SINDROMICHE

- **EVA e acidosi tubulare renale distale (dRTA)**

L'acidosi tubulare renale distale è un disturbo caratterizzato da un deficit di acidificazione urinaria in assenza di aminoaciduria o glicosuria dovuta ad un'alterata secrezione di ioni idrogeno. La modalità di trasmissione è sia autosomica dominante sia recessiva. In un terzo dei casi è presente un'ipoacusia neurosensoriale di entità variabile, da lieve a profonda. L'associazione tra EVA e dRTA è dovuta ad una crescita aberrante dell'acquedotto vestibolare durante la vita fetale o nei primi 3-4 anni di vita determinata da uno squilibrio elettrolitico, così come nella sindrome di Pendred (Berrettini, et al., 2002).

- **EVA e sindrome di Waardenburg (WS)**

La sindrome di Waardenburg è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da ipoacusia congenita neurosensoriale, anomalie della pigmentazione dei capelli e degli annessi cutanei, eterocromia dell'iride. Rappresenta il 2-5% delle ipoacusie congenite con una prevalenza di 1:40.000 nati. Sono stati identificati diversi geni responsabili quali *PAX3*, *SOX10*, *MITF*. La presenza di EVA nei pazienti affetti da WS è associata ad una mancata migrazione dei

melanociti che causano l'assenza di cellule intermedie e atrofia della stria vascolare (Tassabehji, Newton, & Read, 1994); (Tassabehji, Read, Newton, Harris, & et al., 1992). Tuttavia, in anni più recenti Kontorinis et al. non hanno confermato la presenza di malformazioni dell'orecchio interno in 20 pazienti con diagnosi di S. di Waardenburg (Kontorinis, Goetz, Lanfermann, Luytenski, & Gieseemann, 2014).

- **EVA e sindrome brachio-oto-renale (BOR)**

La modalità di trasmissione è autosomica dominante causata da una mutazione del gene *EYAI*. Le principali caratteristiche sono lievi malformazioni dei padiglioni auricolari e seni preauricolari, ipoacusia trasmissiva, neurosensoriale o mista, fistole cervicali branchiogene del secondo arco branchiale e displasia renale. Può essere presente un'ipoplasia cocleare con acquedotto vestibolare largo (Stinckens, Standaert, Casselman, Huygen, & et al., 2001).

## **1.6 SINDROME DI PENDRED E GENI COINVOLTI**

Le mutazioni del gene *SLC26A4* (PDS), in omozigosi o eterozigosi, sono considerate una delle cause più comuni di ipoacusia congenita. Tale gene svolge un ruolo fondamentale nella sintesi di una proteina altamente idrofobica chiamata pendrina (Everett, Glaser, Beck, & Idol, 1997). Essa è implicata nel trasporto cellulare di anioni in tre distinti tessuti: nel tessuto tiroideo per il trasporto dello iodio, nel tessuto renale per il processo di secrezione di bicarbonato renale, a livello dell'orecchio interno per mantenere l'omeostasi endolinfatica grazie al trasporto di cloruro (Dorwart, Shcheynikov, Yang, & Muallem, 2008); (Scott D. , Wang, Kreman, Sheffield, & Karniski, 1999); (Scott & Karniski, 2000); (Royaux, Wall, Karniski, Everett, & et al., 2001); (Royaux, Belyantseva, Wu, Kachar, & et al., 2003). Un quadro clinico associato alla mutazione del gene della pendrina, in forma sindromica, è la sindrome di Pendred. Alcune mutazioni in *SLC26A4* causano DFNB4, un tipo di sordità non sindromica associata ad EVA anche in assenza di gozzo tiroideo (Fig. 13). Entrambe le forme sono ereditate in modo autosomico recessivo (Fugazzola, et al., 2007); (Fraser, 1965), ma si differenziano, secondo alcuni studi, in base alla funzione residua del gene della pendrina: mutazioni che comportano una perdita totale del trasporto di iodio e cloro si riscontrano nei pazienti affetti da sindrome di Pendred, mutazioni che comportano un trasporto residuo di ioni sembrano preservare o posticipare l'insorgenza del gozzo ma non della sordità neurosensoriale (Abe, Usami, Hoover, & et al., 1999); (Scott D. , et al., 2000). Dal punto di vista genetico le sordità non sindromiche DFNB4, sono causate da mutazioni monoalleliche del gene *SLC26A4*, mentre la sindrome di Pendred è causata dalla mutazione di due alleli del gene.





Fig. 13 - Descrizione delle diverse caratteristiche dell'acquedotto vestibolare non sindromico (NSEVA – Non-Syndromic Enlarged Vestibular Aqueduct) e della Sindrome di Pendred (PDS – Pendred Syndrome). (Forli, Lazzarini, Auletta, Bruschini, & et al, 2020).

La **sindrome di Pendred (PS)**, descritta per la prima volta da Vaughin Pendred (Pendred, 1896), dovuta a una mutazione biallelica del gene *SLC26A4* localizzato sul cromosoma *7q31*, presenta un'ipoacusia neurosensoriale bilaterale congenita, di entità variabile, da severa a profonda, con interessamento prevalente delle frequenze acute, spesso asimmetrica e progressiva. Clinicamente è difficile distinguere tra PS e DFNB4 in quanto il gozzo non è evidente fino all'adolescenza e la disfunzione tiroidea è variamente presente. In questa patologia l'interruzione del ciclo del potassio causa l'alterazione della composizione e del potenziale dell'endolinfa, dovuto alla mutazione del gene che codifica per la pendrina, proteina implicata nel trasporto di anioni di cloro nella stria vascolare e di iodio nella tiroide.

È possibile diagnosticare precocemente una perdita uditiva grazie allo screening uditivo neonatale attraverso il rilievo delle TEOAE (emissioni otoacustiche transienti) e all'aABR (aABR – Automated Auditory Brainstem Response). L'osservazione di un acquedotto vestibolare largo, alle indagini neuroradiologiche dell'orecchio interno, suggerisce tra le probabili eziologie anche la sindrome di Pendred.

## 1.7 PROGNOSI E TRATTAMENTI

La valutazione diagnostica comprende: una valutazione audiologica completa ed eventuali test della funzionalità vestibolare (cVemp, oVemp, vHIT, VOR) se clinicamente indicati, una valutazione radiologica della rocca petrosa, test di funzionalità tiroidea e studi genetici per l'identificazione di eventuali mutazioni del gene *SLC26A4*. Il programma riabilitativo prevede, a seconda dell'entità dell'ipoacusia, l'applicazione degli apparecchi acustici, dell'impianto cocleare o una strategia bimodale.

Per strategia bimodale si intende il contemporaneo utilizzo di un impianto cocleare, nel lato affetto da ipoacusia profonda, e di un apparecchio acustico nell'orecchio controlaterale con ipoacusia di entità da lieve a grave. I vantaggi rilevati sono legati al beneficio fornito dall'ascolto binaurale quali: migliore qualità del suono e dell'ascolto musicale, migliore capacità di localizzazione sonora e di riconoscimento del parlato nel rumore.

Durante la cocleostomia per l'intervento di impianto cocleare può verificarsi la fuoriuscita del liquido cerebro-spinale chiamato "gusher". Tuttavia, la sua comparsa non controindica l'intervento, non inficia la corretta esecuzione della chirurgia e le successive prestazioni dell'impianto cocleare.

Nei neonati e nei bambini che presentano una perdita uditiva grave, l'intervento precoce è fondamentale per assicurare un'appropriata acquisizione del linguaggio, per lo sviluppo delle capacità comunicative, per favorire l'interazione sociale e migliorare la qualità di vita. Il trattamento con corticosteroidi può migliorare la soglia uditiva in alcuni pazienti, soprattutto in corso di episodi di ipoacusia fluttuante o improvvisa. La decompressione o l'obliterazione del sacco endolinfatico non mostrano miglioramenti anzi, nella maggior parte dei casi hanno persino peggiorato i sintomi (Grimmer, Hedlund, & Park, 2008).

## 2. MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati selezionati 28 pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale associata ad un acquedotto vestibolare largo bilaterale.

I criteri di selezione sono stati:

- diagnosi audiologica e follow-up di almeno 5 anni presso il nostro centro (Fig. 14)
- presenza di EVA bilaterale documentato mediante TC e/o RMN
- abilitazione /riabilitazione con protesi e/o impianto cocleare

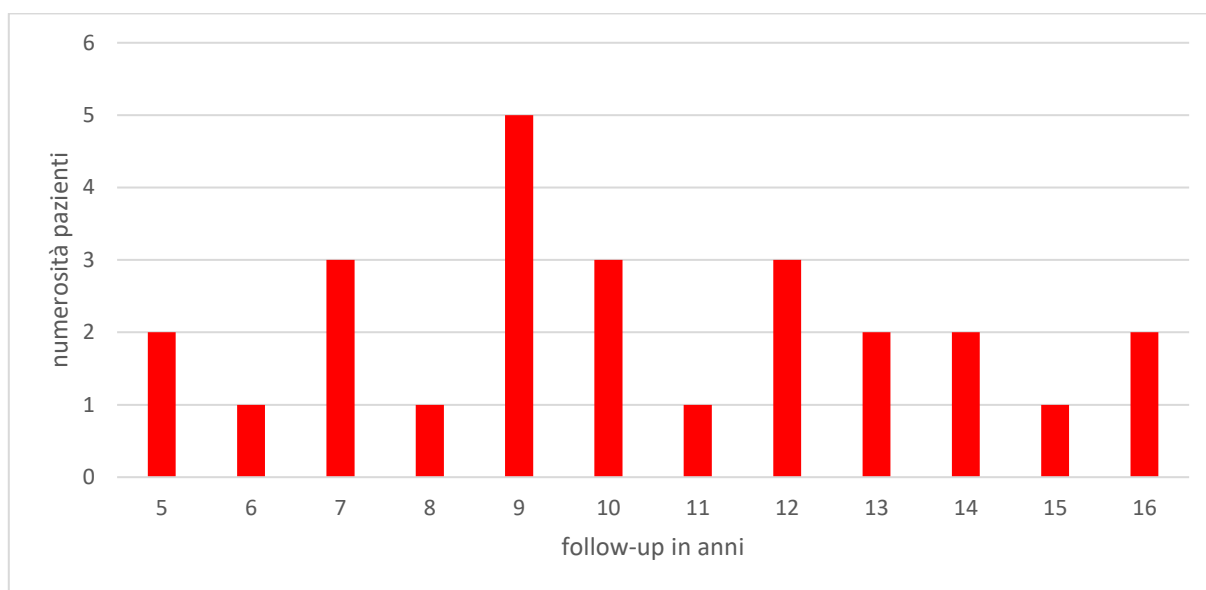


Fig. 14 - Durata del follow-up in anni.

Ogni paziente è stato sottoposto ad indagine clinica audiologica comprensiva di anamnesi completa, esame audiometrico tonale e vocale, audiometria condizionata (in accordo con l'età del paziente), Italian Matrix Test (a partire dal 2018), impedenzometria, valutazione del guadagno protesico, adattamento e fitting di impianto cocleare. Il grado di ipoacusia è stato valutato effettuando una media della capacità uditiva per le frequenze 500 – 1000 – 2000 – 4000 Hz (PTA). Per le sordità profonde è stato scelto arbitrariamente il valore 120 dB HL per ciascuna frequenza.

Inoltre, i pazienti sono stati sottoposti periodicamente, a cadenza almeno annuale a valutazione logopedica delle abilità percettive verbali e dello sviluppo del linguaggio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad indagine neuroradiologica tramite tomografia assiale e risonanza magnetica nucleare per confermare la presenza di un acquedotto vestibolare largo. Lo studio della funzione vestibolare è stato eseguito solo nei pazienti sintomatici.

E' stato verificato e riportato l'esito dell'indagine genetica nei pazienti in cui era disponibile.

### 3. RISULTATI

Sono stati individuati 28 pazienti di cui 20 femmine e 8 maschi, di età compresa tra i 9 e 70 anni - media 21 anni, mediana 15 anni (Fig. 15). La distribuzione dell'età è variabile, ma in oltre la metà dei casi, i pazienti sono di età compresa tra 0 e 18 anni (Fig. 16).

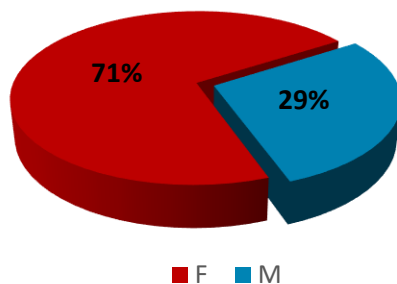


Fig. 15 - Distribuzione per sesso della casistica.

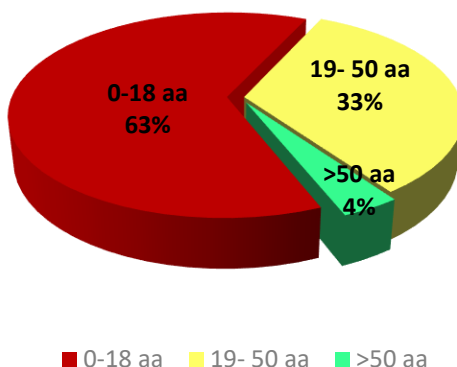


Fig. 16 - Distribuzione per fasce d'età.

L'analisi del fenotipo clinico permette di individuare la presenza di una IP-II in 17 pazienti (61%), di cui 3 affetti anche da ipotiroidismo tiroideo (10%), configurandosi pertanto una condizione di S. di Pendred. Gli altri 11 pazienti (39%) presentano un acquedotto vestibolare largo bilaterale.

Risultano sottoposti ad indagine genetica 18 pazienti (64%), con definizione diagnostica ottenuta in 12 casi (66,6%). Mutazioni mono o bialleliche del gene *SLC26A4* sono state riscontrate in 11 pazienti. In 12 pazienti sono state rilevate mutazioni in più di un gene, senza poter mettere in relazione con la perdita uditiva le varianti identificate. Cinque di questi erano pazienti con mutazioni patogene del gene *SLC26A4*. Il grafico seguente (Fig. 17) riporta in ordine decrescente di numerosità, dal basso verso l'alto, i geni oggetto di mutazione.

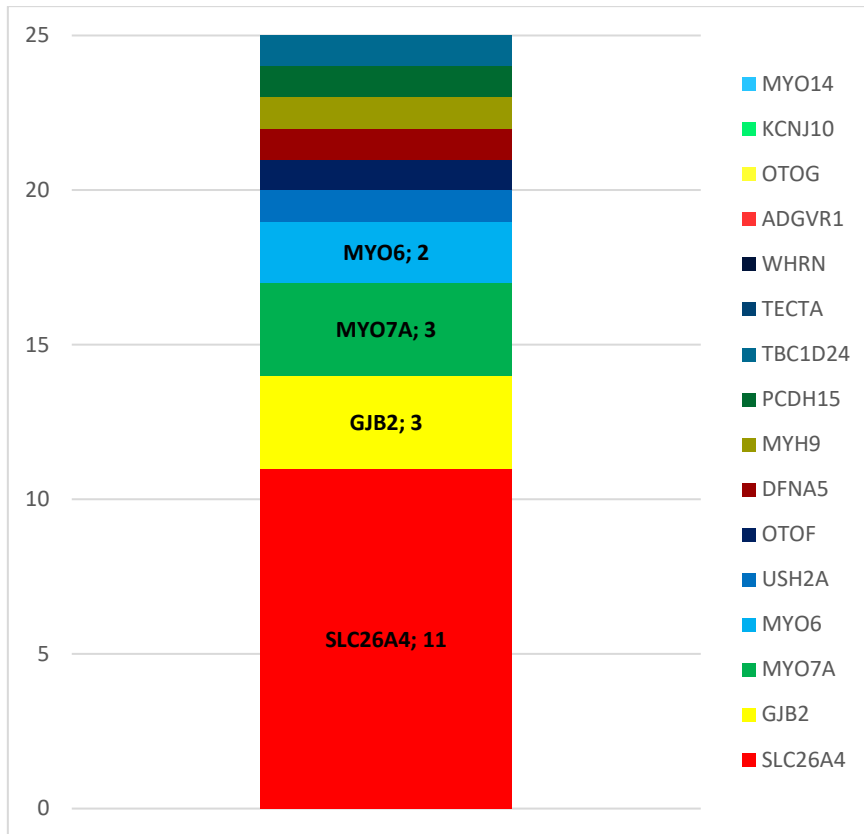


Fig. 17 - Geni risultati mutati nei 28 pazienti.

Il grafico della Fig. 18 riporta la resa diagnostica dell'indagine genetica mediante pannello multigenico di tipo NGS (Next Generation Sequencing)

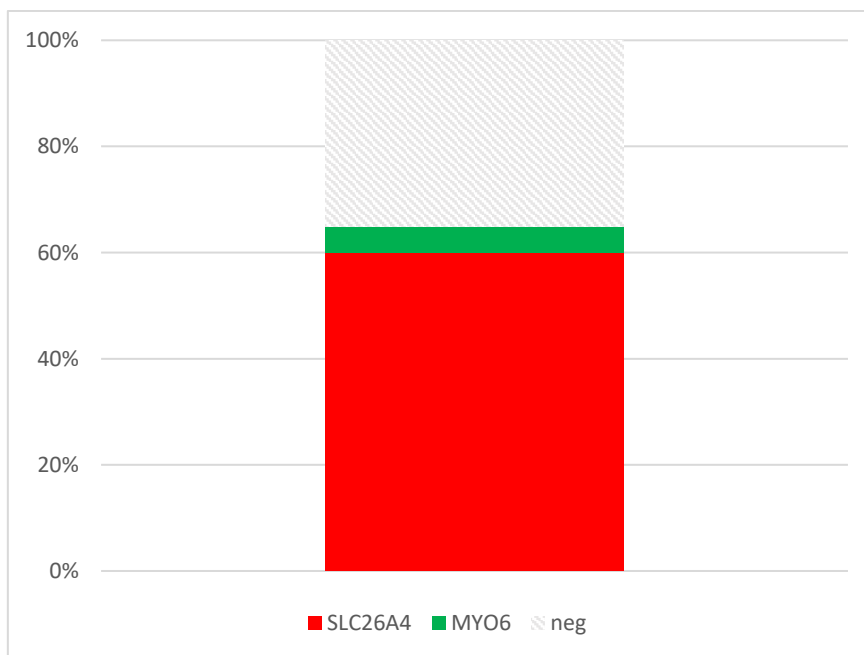


Fig. 18 - Resa diagnostica dal pannello multigenico.

In undici pazienti sono state identificate varianti patologiche del gene *SLC26A4*; cinque pazienti presentano almeno una mutazione (M1), mentre gli altri le mutazioni patologiche interessano entrambi gli alleli (M2), in omozigosi o eterozigosi composta. Nella Fig. 19 viene riportata la distribuzione del genotipo insieme al fenotipo radiologico.

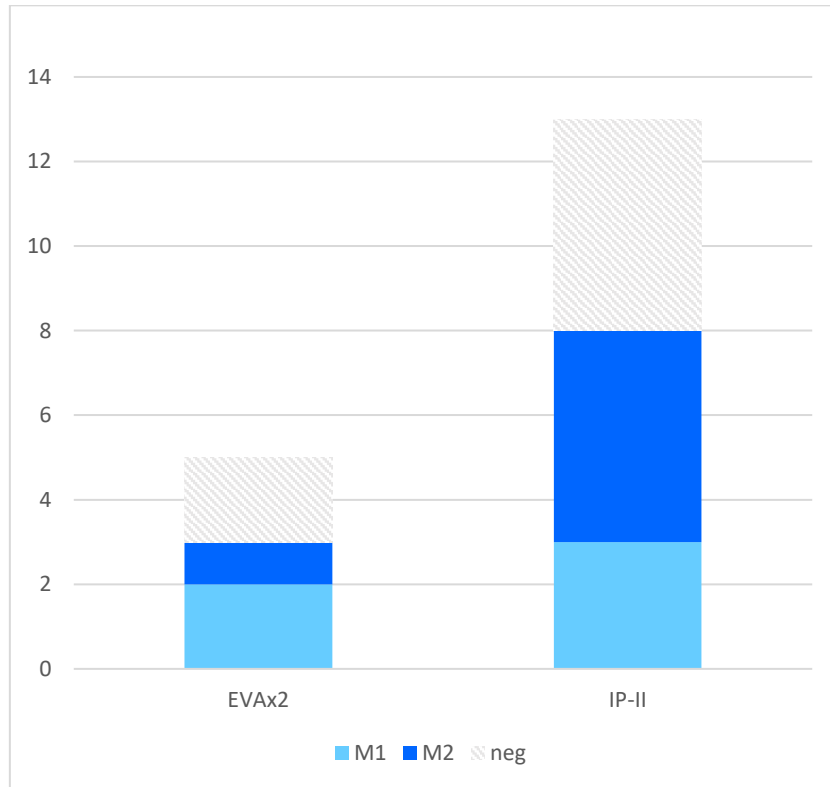


Fig. 19 - Presenza mutazioni in *SLC26A4*.

Tra i pazienti con mutazione biallelica (M2) l'83% presenta una partizione incompleta di tipo II (Fig. 20).

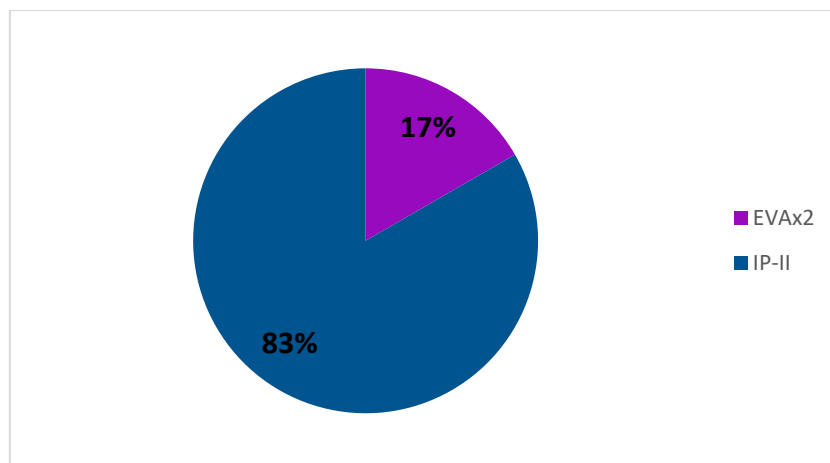


Fig. 20 - Fenotipo radiologico M2.

Nel 61% dei pazienti l'acquedotto vestibolare largo è parte di una malformazione di Mondini e quindi associata ad una partizione incompleta di tipo II e nel restante 39% si presenta in forma isolata (Fig. 21).

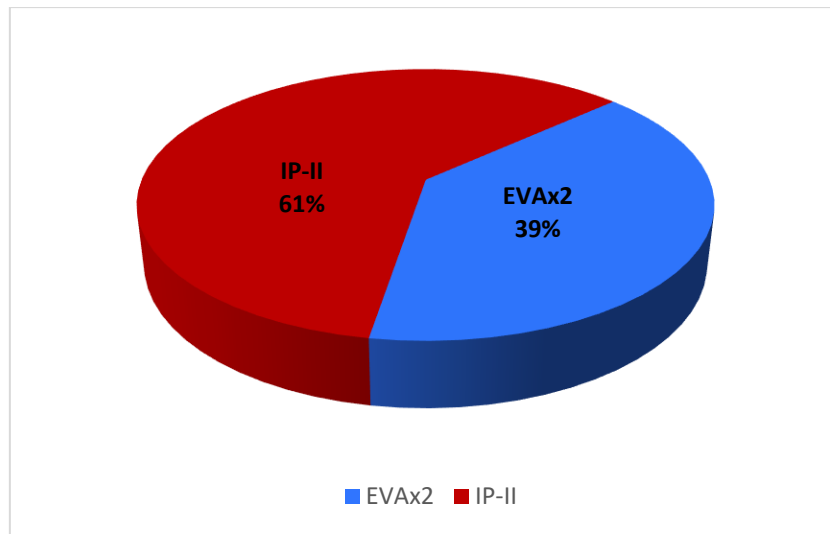


Fig. 21 - Rapporto tra EVA bilaterale e partizione incompleta di tipo II.

L'analisi del fenotipo audiologico ha evidenziato un quadro clinico più grave nei pazienti con la IP-II. Nelle figure che seguono (Grafico 1, Grafico 2) è riportata la soglia audiometrica tonale dell'orecchio migliore, valutata in cabina silente in cuffia, dei pazienti che presentano rispettivamente un acquedotto vestibolare largo e una partizione incompleta di tipo II.

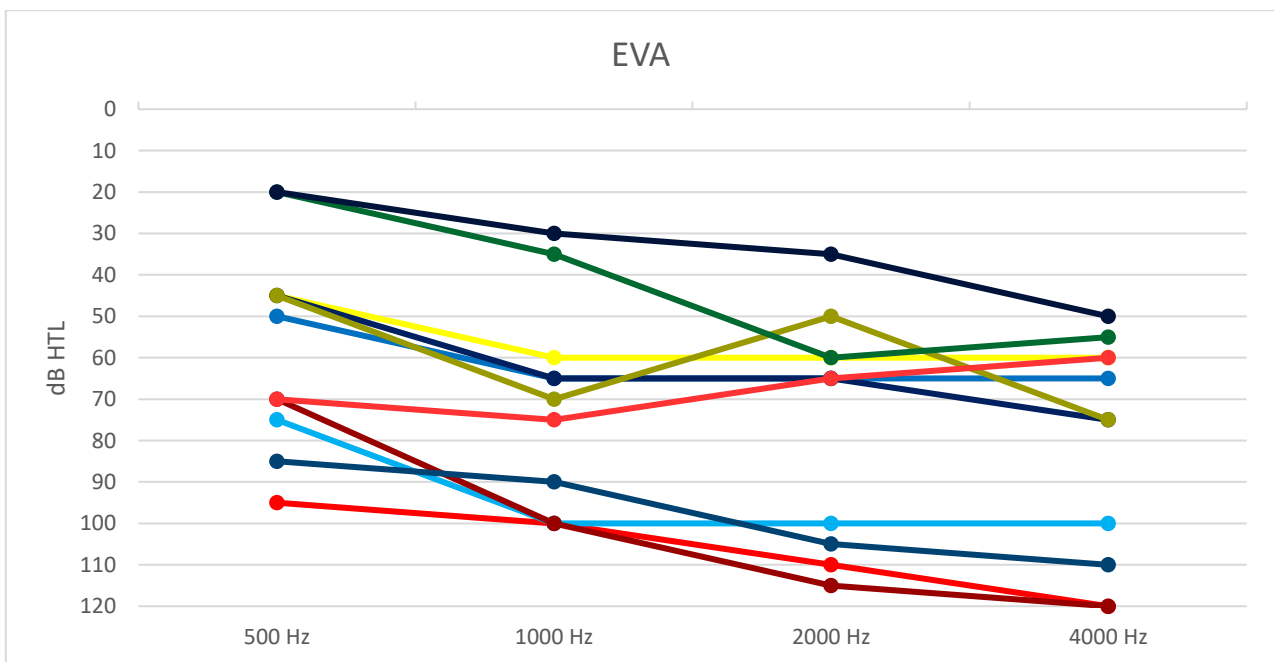


Grafico 1 - Soglie audiometriche tonali di 11 pazienti con acquedotto vestibolare largo.

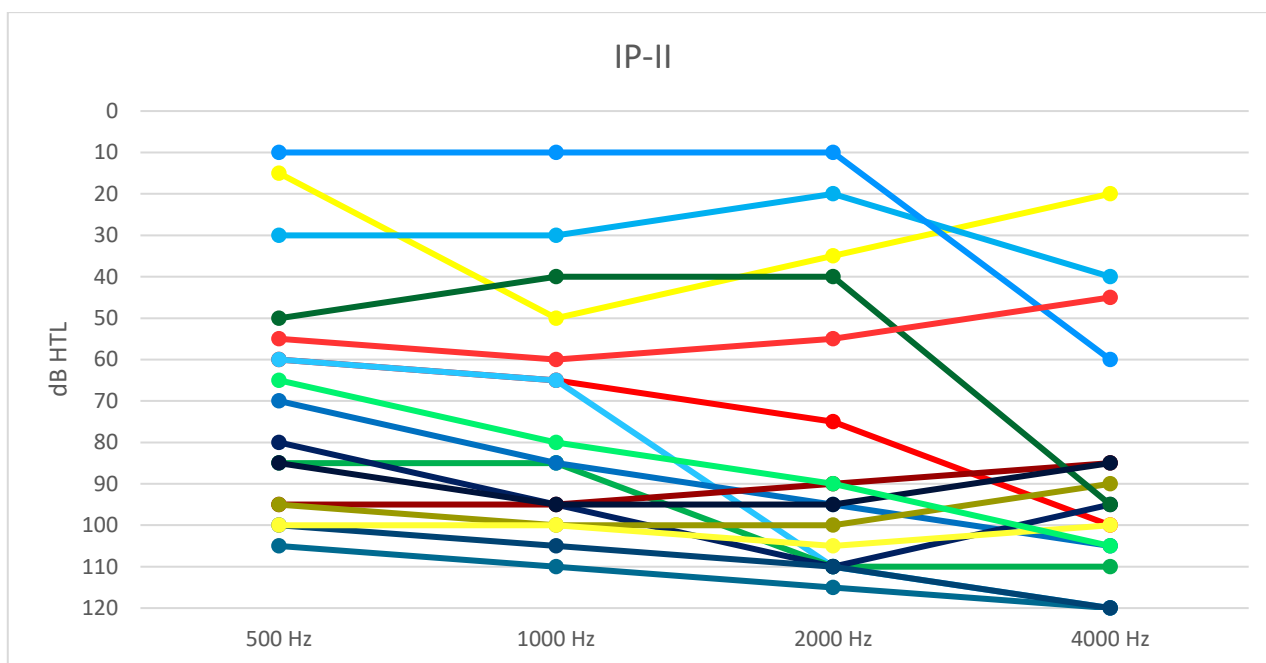


Grafico 2 - Soglie audiometriche tonali di 17 pazienti che presentano una partizione incompleta di tipo II.

I 28 pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi a seconda della scelta riabilitativa: apparecchi acustici mono o bilaterale, impianto cocleare mono o bilaterale, strategia bimodale (Fig. 22). Inoltre, tutti i pazienti sottoposti ad impianto cocleare hanno in precedenza beneficiato dell'amplificazione acustica tramite apparecchi acustici .

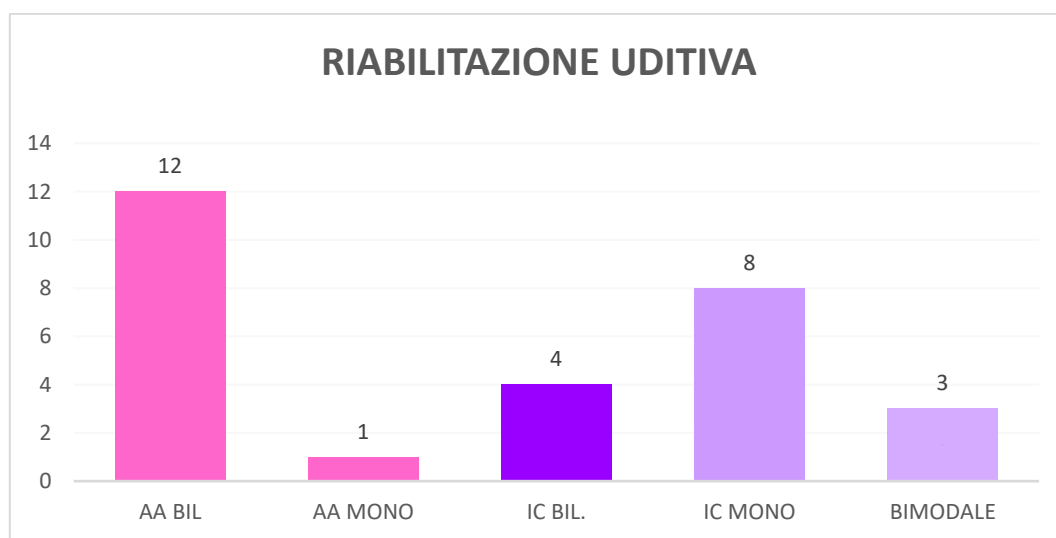


Fig. 22 - Rappresentazione schematica della scelta riabilitativa. 12/28 pazienti sono portatori di due apparecchi acustici (AA bil.), solo 1 paziente utilizza un'amplificazione monolaterale (AA mono); 4 pazienti portano un impianto cocleare sequenziale (IC bil.); 8/28 pazienti utilizzano un impianto cocleare monolaterale; la strategia bimodale è utilizzata da 3/28.



Nella figura che segue è riportata in istogrammi la scelta riabilitativa in funzione della malformazione (Fig. 23).

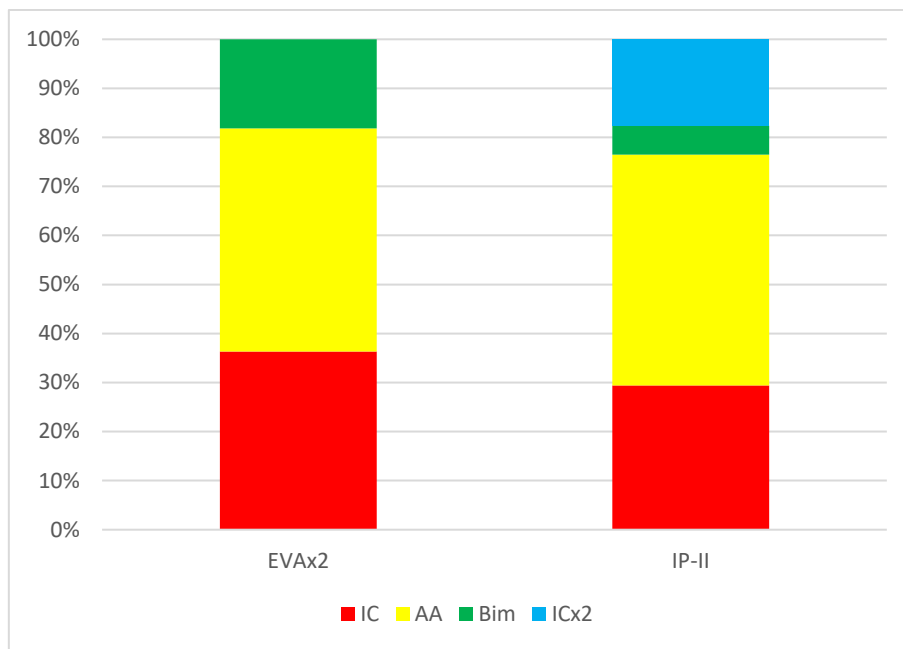
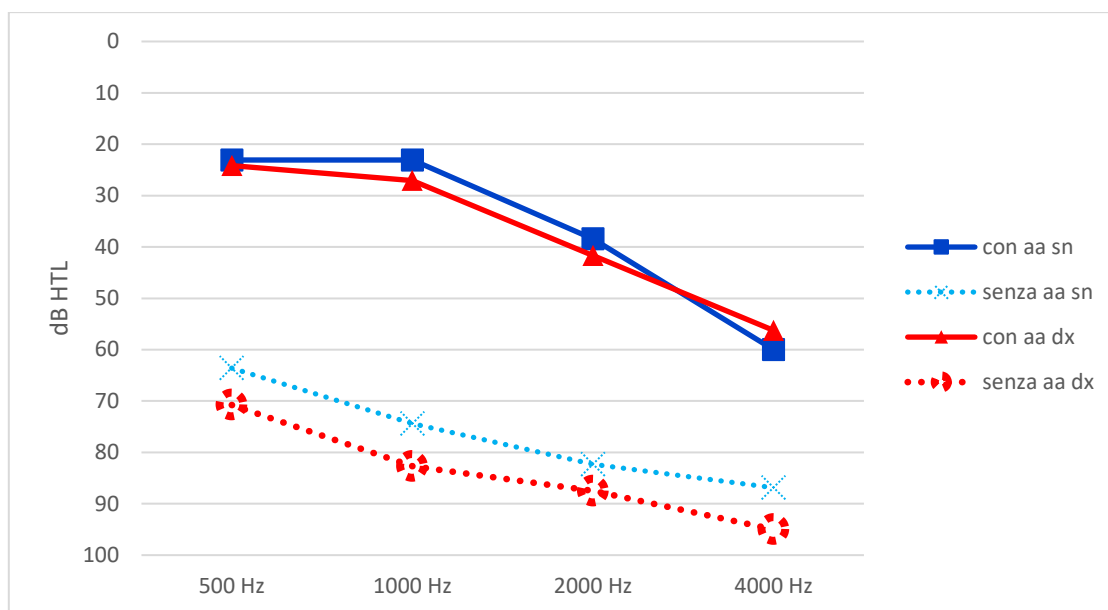


Fig. 23 - Scelta riabilitativa in funzione della malformazione.

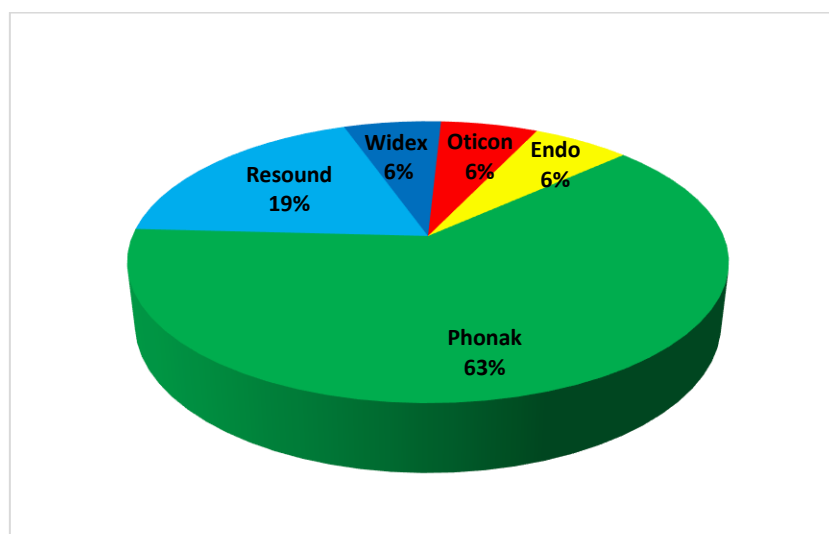
#### • RIABILITAZIONE CON APPARECCHI ACUSTICI

Per ciascun paziente, sono stati considerati gli ultimi esami audiometrici effettuati presso il reparto di Audiologia dell'Ospedale di Venezia. Come riportato nel Grafico 3, si mettono a confronto le medie delle soglie alle frequenze principali 500 – 1000 – 2000 – 4000 Hz, studiate in cabina silente in cuffia e in campo libero, con e senza apparecchi acustici, riportando singolarmente i due lati: orecchio destro e orecchio sinistro. Si evidenzia un netto guadagno funzionale, indicativo di un'adeguata amplificazione acustica: da 83 dBHL a 37 dBHL a destra, da 77 dBHL a 36 dBHL a sinistra. Inoltre, in 9 pazienti, è stata rilevata la presenza di un gap via aerea (VA) - via ossea (VO) per frequenze inferiori a 1000 Hz.



*Grafico 3 - Guadagno con apparecchi acustici.*

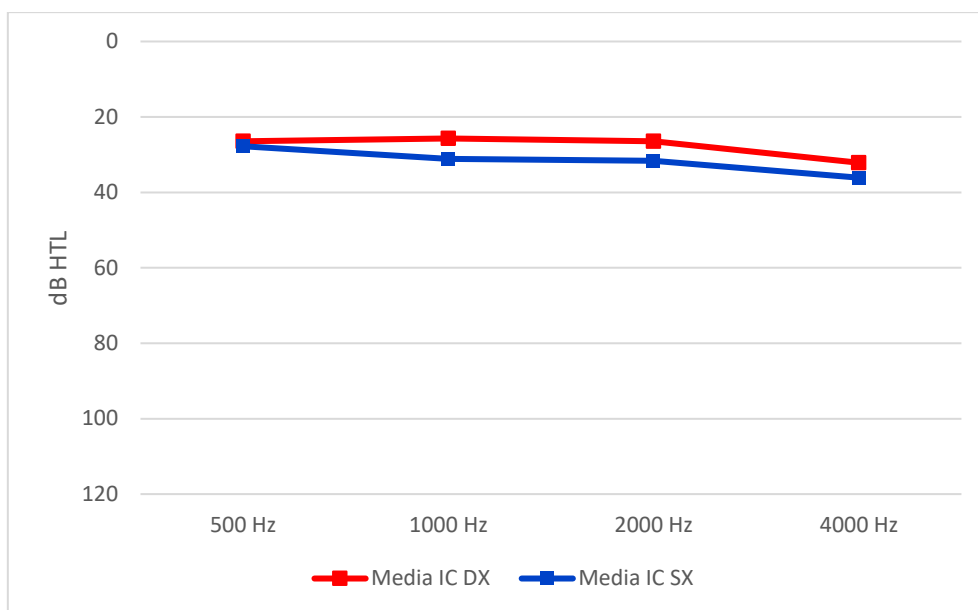
Gli apparecchi acustici maggiormente utilizzati risultano quelli della marca Phonak (10 pazienti) seguiti da Resound (3 pazienti). Nella Fig. 24 è riportata la ripartizione dei modelli di apparecchi acustici.



*Fig. 24 - Numerosità per marca di apparecchi acustici.*

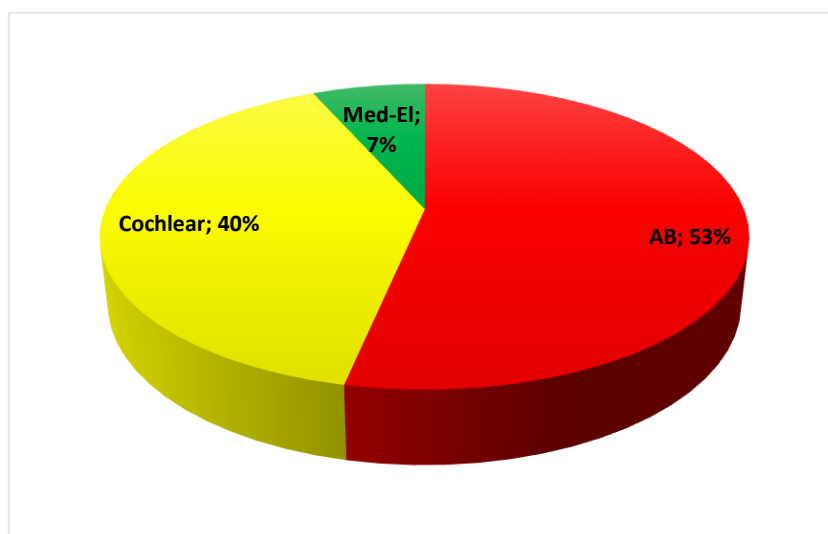
### • RIABILITAZIONE CON IMPIANTO COCLEARE

Nel successivo Grafico 4, si riportano le medie delle soglie alle frequenze principali 500 – 1000 – 2000 – 4000 Hz studiate in cabina silente, in campo libero con impianto cocleare destro e sinistro. I dati sono relativi all'ultimo controllo.



*Grafico 4 - Soglia in campo libero con impianto cocleare destro e sinistro.*

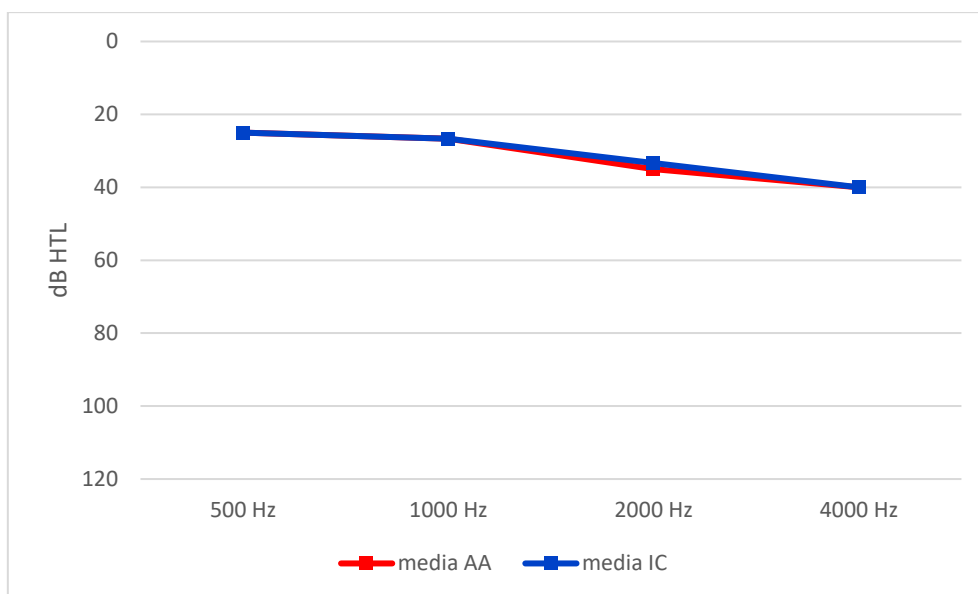
L'impianto cocleare maggiormente utilizzato risulta quello della marca AB (8 pazienti), seguiti da Cochlear (6 pazienti) e infine Med-El (1 paziente). Nella Fig. 25 è riportata la ripartizione dei modelli di impianto.



*Fig. 25 - Numerosità per marca di impianti cocleari.*

#### • RIABILITAZIONE BIMODALE

Nel nostro studio solo 3 pazienti utilizzano una strategia bimodale. Per valutare il beneficio protesico, è stata eseguita una media delle soglie alle frequenze principali 500 – 1000 – 2000 – 4000 Hz, in campo libero con apparecchi acustici e impianto valutate separatamente. Dal Grafico 5 è possibile notare una chiara sovrapposizione dei valori in termini di soglia audiometrica in campo libero.



*Grafico 5 - Soglia media in campo libero con apparecchi acustici e impianto cocleare.*

- **PERCEZIONE VERBALE**

Per la valutazione della percezione verbale, i pazienti sono stati suddivisi in due fasce di età (9-17, >18 anni). Si confrontano i valori relativi all’Italian Matrix Test (Fig. 26), SRT dell’audiometria vocale eseguita in campo libero, con apparecchi acustici (Tabella 1, Tabella 2), ascolto bimodale (Tabella 3) o impianto cocleare (Tabella 4), test di riconoscimento di parole bisillabiche e frasi somministrati a voce.

L’Italian Matrix Test è un test vocale adattivo in competizione, costituito da matrici di frasi in lingua italiana, utilizzato per la valutazione dell’intelligibilità verbale nel rumore. Le frasi, grammaticalmente corrette ma semanticamente improbabili, sono composte da una combinazione casuale di parole. Il test misura la soglia SRT, ossia a quale valore del rapporto S/R si raggiunge il 50% delle risposte corrette. Il valore SRT nei soggetti adulti normoacusici è di  $-6,7 \pm 0,7$  dB SNR (Puglisi, Astolfi, Prodi, Visentin, & et al, 2014).

La maggior parte dei pazienti è stato sottoposto all’Italian Matrix Test in più occasioni e i risultati dei singoli pazienti sono riportati nella Fig. 26.

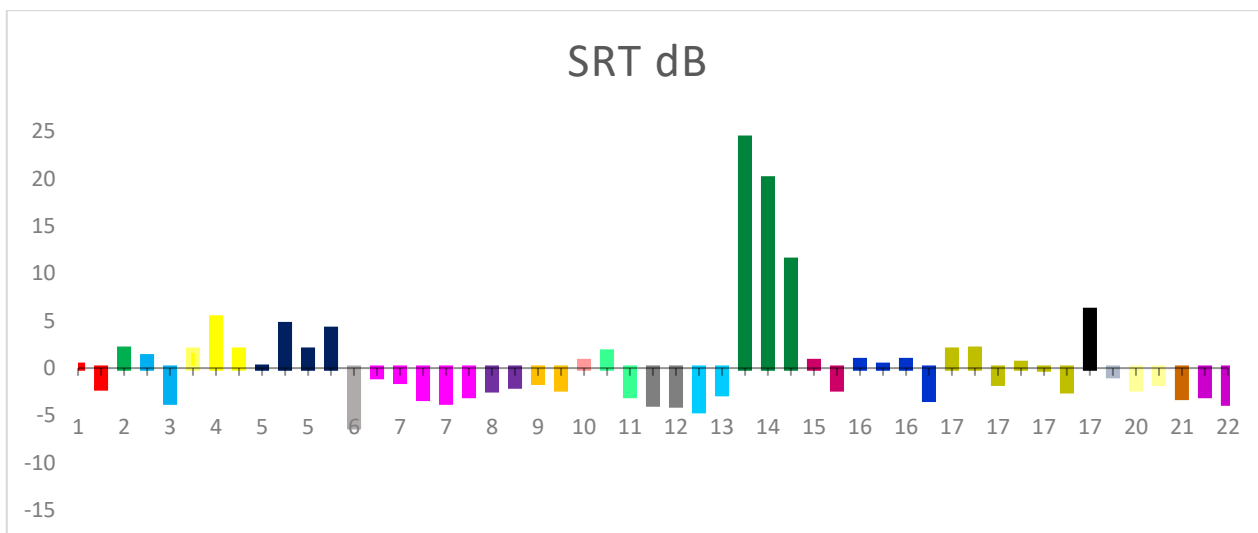


Fig. 26 - Italian Matrix Test. Gli istogrammi dello stesso colore rappresentano i valori SRT raggiunti dal singolo paziente nelle varie misurazioni.

Abbiamo inoltre confrontato l'età in cui è stato somministrato il Matrix test e i valori di SRT di un campione di bambini e ragazzi normoudenti precedentemente esaminati nel nostro centro (i dettagli della casistica dei soggetti normoudenti non sono descritti nel presente studio) con quella dei pazienti dello studio. Nelle due figure che seguono (Fig. 27, Fig. 28) sono riportati i relativi grafici. La differenza tra i due gruppi (normoudenti e ipoacusici) è statisticamente significativa per entrambi i parametri confrontati (età di somministrazione e SRT).

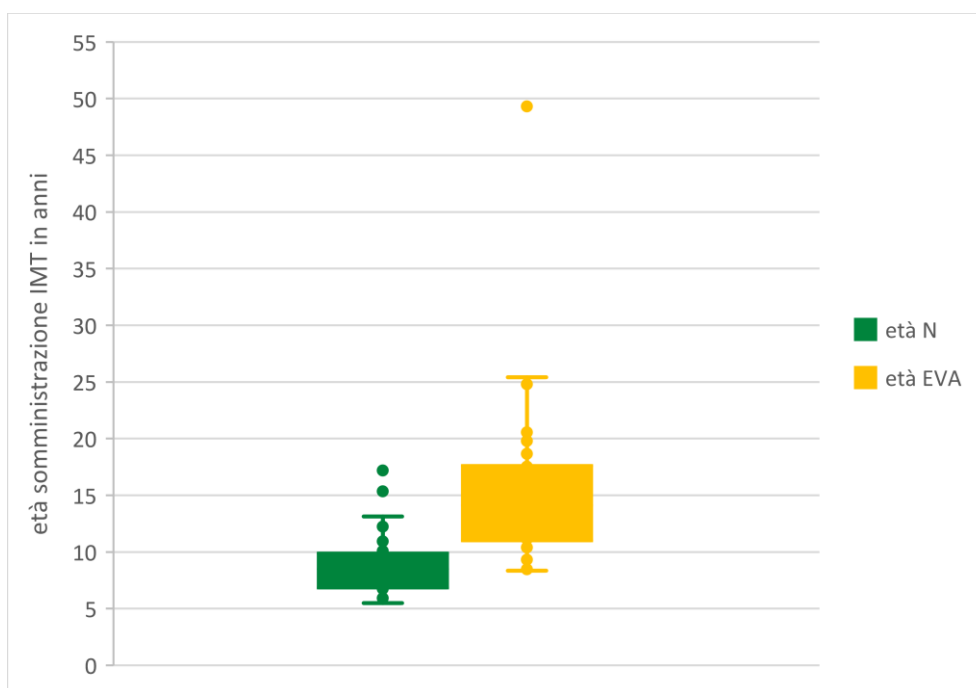


Fig. 27 - Confronto dell'età di somministrazione dell'Italian Matrix Test (IMT) tra pazienti normoudenti (N) e pazienti affetti da acquedotto vestibolare largo del nostro studio (EVA).

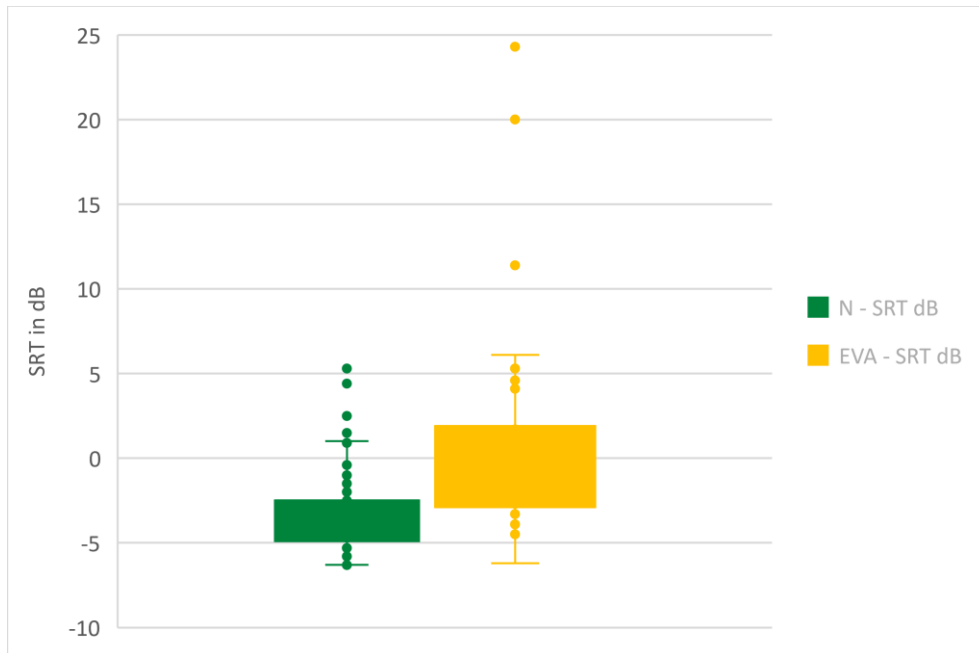


Fig. 28 - Confronto del valore SRT ottenuto all'IMT tra i pazienti normoudenti e pazienti affetti da acquedotto vestibolare largo del nostro studio.

Un'ulteriore analisi ha riguardato il confronto dei punteggi all'Italian Matrix Test tra i due gruppi di pazienti: EVA bilaterale isolato e IP-II e riportati nella seguente Fig. 29. Anche in questo confronto i pazienti affetti da EVA bilaterale presentano abilità percettive nel rumore significativamente migliori rispetto a quelli con la malformazione di Mondini ( $p < 0,05$  al t-test di Student).

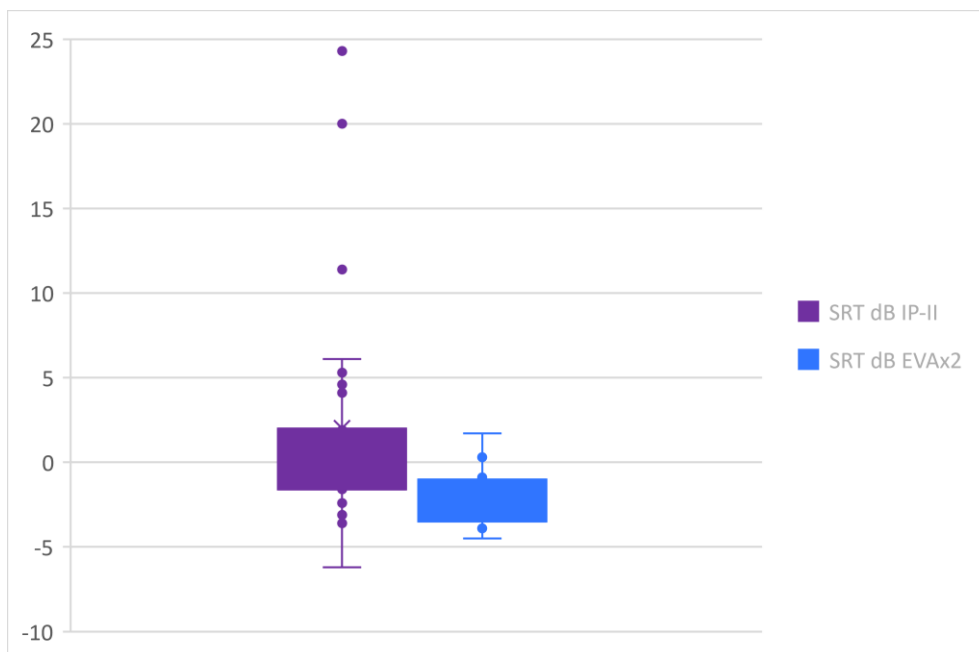
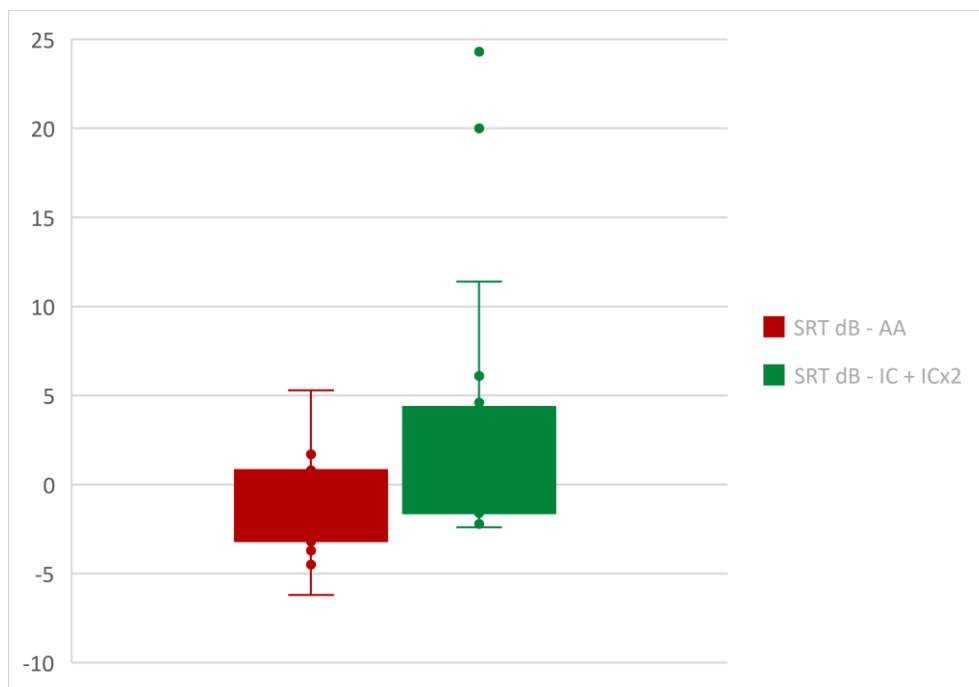


Fig. 29 - Confronto del valore SRT ottenuto all'IMT tra pazienti con IP-II e pazienti con EVA bilaterale.

La Fig. 30 invece riporta il confronto di SRT all'Italian Matrix Test tra i pazienti riabilitati con apparecchi acustici e quelli sottoposti ad impianto cocleare mono o bilaterale. Sono stati esclusi da questo confronto i tre pazienti con riabilitazione bimodale in quanto 2/3 non sono stati sottoposti al test. In questo caso i pazienti portatori di apparecchi acustici presentano punteggi di SRT significativamente migliori rispetto ai pazienti impiantati (considerati come unico gruppo impiantati monoaurali e bilaterali,  $p < 0,05$ ).



*Fig. 30 - Confronto del valore SRT ottenuto all'IMT tra pazienti riabilitati con apparecchi acustici e impianto cocleare (monolaterale e sequenziale).*

In questa tabella (Tabella 1) sono riassunti i punteggi ottenuti all'Italian Matrix Test, l'SRT all'audiometria vocale, la percentuale di riconoscimento corretto di parole bisillabiche e frasi dei pazienti portatori di apparecchi acustici di età 9-17 anni.

Tabella 1 - Valori relativi all'Italian Matrix Test, SRT dell'audiometria vocale, riconoscimento di parole bisillabiche e frasi dei pazienti portatori di apparecchi acustici (AA) di età compresa tra i 9-17 anni.

| RIBILITAZIONE CON APPARECCHI ACUSTICI |                     |                     |                            |                      |              |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|--------------|
| 9-17 anni                             |                     |                     |                            |                      |              |
| paziente                              | Italian Matrix Test | Valore SRT (dB SPL) | Riconoscimento parole bis. | Riconoscimento frasi | Strategia AA |
| 2.A                                   | 2,01                | 40                  | /                          | /                    | bilaterale   |
| 5.C                                   | -3,6                | 25                  | 92%                        | /                    | bilaterale   |
| 9.D                                   | -3,6                | 35                  | 95%                        | 100%                 | bilaterale   |
| 16.G                                  | -2,7                | 30                  | 95%                        | 100%                 | bilaterale   |
| 20.M                                  | -3,3                | 37,5                | 90%                        | 94%                  | bilaterale   |
| 28.Z                                  | -3,7                | 45                  | 80%                        | 100%                 | bilaterale   |

La Tabella 2 riassume i punteggi ottenuti all'Italian Matrix Test, l'SRT all'audiometria vocale, la percentuale di riconoscimento corretto di parole bisillabiche e frasi dei pazienti portatori di apparecchi acustici di età >18 anni.

Tabella 2 - Valori relativi all'Italian Matrix Test, SRT dell'audiometria vocale, riconoscimento di parole bisillabiche e frasi dei pazienti portatori di apparecchi acustici di età > 18 anni.

| RIABILITAZIONE CON APPARECCHI ACUSTICI |                     |                     |                            |                      |              |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|--------------|
| >18 anni                               |                     |                     |                            |                      |              |
| paziente                               | Italian Matrix Test | Valore SRT (dB SPL) | Riconoscimento parole bis. | Riconoscimento frasi | Strategia AA |
| 3.A                                    | -2,1                | 40                  | 86%                        | 90%                  | bilaterale   |
| 4.A                                    | 1,9                 | 45                  | 85%                        | 87,80%               | bilaterale   |
| 7.C                                    | -6,2                | 30                  | /                          | /                    | bilaterale   |
| 10.D                                   | -1,9                | 37,5                | 95%                        | 94%                  | bilaterale   |
| 14.F                                   | -2,9                | 45                  | 85%                        | 90%                  | bilaterale   |
| 25.S                                   | -0,8                | 35                  | 95%                        | 94%                  | monolaterale |
| 27.T                                   | -3,1                | 40                  | 95%                        | 100%                 | bilaterale   |



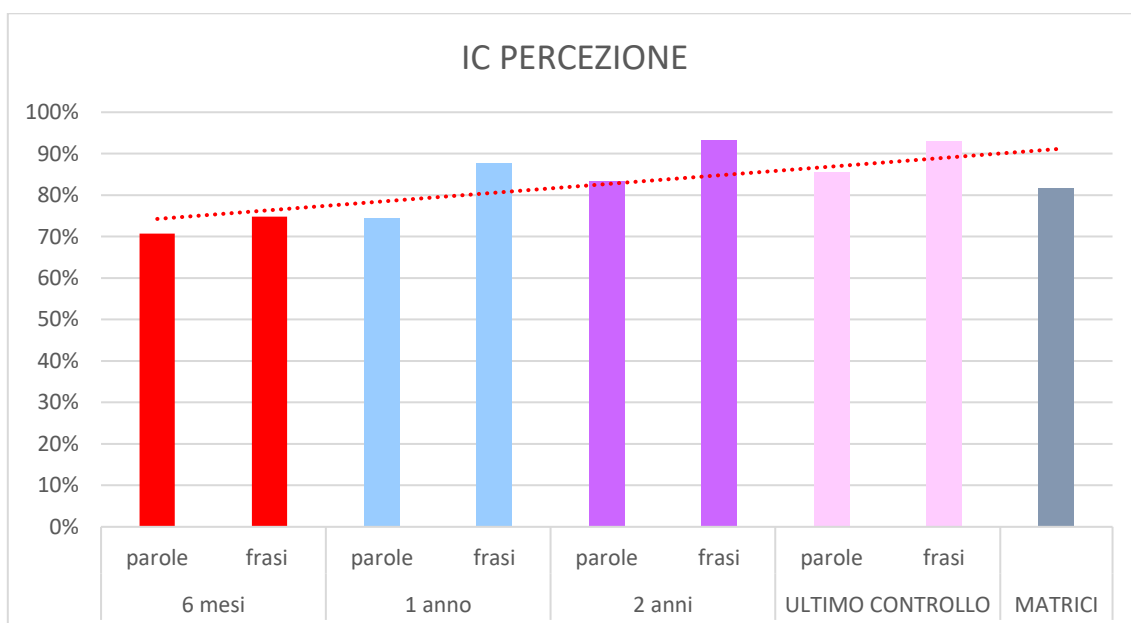
Infine, la Tabella 3 riassume i punteggi ottenuti all'Italian Matrix Test, l'SRT all'audiometria vocale, la percentuale di riconoscimento corretto di parole bisillabiche e frasi dei pazienti riabilitati con strategia bimodale, età 9-17 anni.

*Tabella 3 - Valori relativi all'Italian Matrix Test, SRT dell'audiometria vocale, riconoscimento di parole bisillabiche e frasi dei pazienti portatori di impianto cocleare e apparecchio acustico (ascolto bimodale) relativo all'ultimo controllo. Due di questi pazienti, di 10 e 12 anni, non hanno eseguito l'Italian Matrix Test, mentre uno non ha mai eseguito l'audiometria vocale.*

| STRATEGIA BIMODALE |                     |              |  |
|--------------------|---------------------|--------------|--|
| 9-17 anni          |                     |              |  |
| paziente           | Italian Matrix Test | SRT (dB SPL) | Valutazione logopedica                   |
| 15.G               | -4.5                | dx 40        | parole bisillabiche: 90%<br>frasi: 94%   |
|                    |                     | sn 30        |  |
| 23.P               | /                   | non eseguito | parole bisillabiche: 100%<br>frasi: 100% |
| 24.R               | /                   | dx 35        | parole bisillabiche: 100%<br>frasi: 100% |
|                    |                     | sn 25        |  |

Per i pazienti portatori di impianto cocleare, sono stati rilevati e confrontati i punteggi ottenuti al test di riconoscimento di parole bisillabiche e frasi, rispettivamente a 6 mesi, 1 anno, 2 anni dall'attivazione dell'impianto cocleare e di identificazione di matrici di confusione consonantica all'ultimo controllo.

*Tabella 4 - Media dei punteggi ottenuti alle prove di percezione verbale a 6 mesi, 1 anno, 2 anni dall'attivazione e identificazione di matrici di confusione consonantica all'ultimo controllo.*



Nella Fig. 31 si confronta la media dei punteggi ottenuti ai test di riconoscimento di parole bisillabiche e frasi, somministrati a voce, con apparecchi acustici, impianto cocleare e strategia bimodale. Nelle performance dei due gruppi non risultano differenze statisticamente significative.

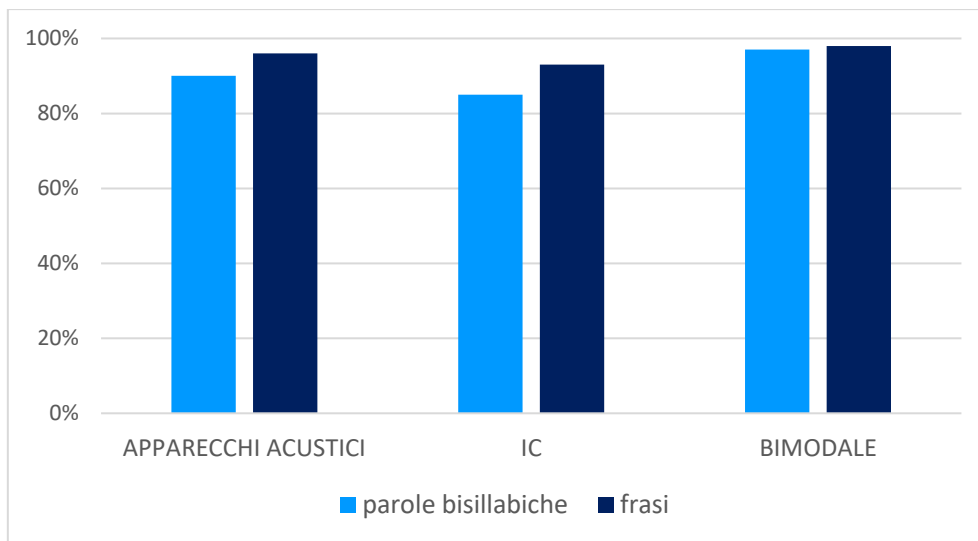


Fig. 31 - Confronto tra i punteggi ottenuti nel riconoscimento di parole bisillabiche e frasi nei tre gruppi di pazienti che differiscono per scelta riabilitativa.

Infine, abbiamo confrontato i punteggi nei test di percezione verbale a voce in relazione alla scelta riabilitativa tra i gruppi di pazienti appartenenti alle due fasce di età per cui i test prevedono materiale vocale differente 9-17 anni e >18 anni. I punteggi appaiono migliori, senza raggiungere la significatività statistica, nei pazienti di età 9 -17 anni riabilitati con la scelta bimodale rispetto ai pazienti di pari età anagrafica protesizzati (Fig. 32).

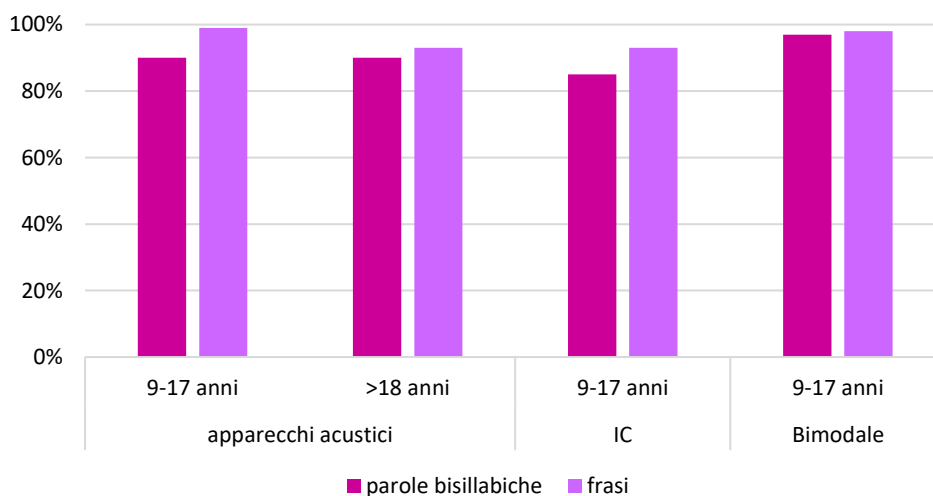


Fig. 32 - Percezione per soluzione riabilitativa e fascia d'età.

## 4. DISCUSSIONE

L'acquedotto vestibolare largo, a distanza di 45 anni dalla sua prima descrizione radiologica rappresenta la malformazione più comune dell'orecchio interno. Esso costituisce all'incirca il 30% delle malformazioni dell'orecchio interno riscontrate nelle indagini neuroradiologiche dei pazienti con ipoacusia. La sua associazione ad una partizione incompleta di tipo II è riportata in circa il 40% dei casi (Jackler, Luxford, & House, 1987), (Bamiou, Phelps, & Sirimanna, 2000). Nella nostra casistica invece, il gruppo di pazienti con EVA bilaterale associato a IP-II rappresenta il 61%. Questa discrepanza potrebbe essere attribuita a nostro avviso a diversi fattori. Prima fra tutti quelli legati ai criteri di selezione della casistica (sono stati inclusi solo pazienti con EVA bilaterale documentato); in secondo luogo la migliore risoluzione fornita dalle tecniche di imaging negli ultimi anni e infine ai criteri di definizione dell'acquedotto vestibolare largo attualmente più stringenti rispetto a quelli utilizzati fino al 2007 (Valvassori & Clemis, 1978), (Boston, Halsted, Maizen-Derr, & al., 2007).

La maggior parte dei nostri pazienti (63%) sono di età pediatrica e solo un paziente è di età superiore ai 50 anni. In oltre la metà dei casi (18 pazienti, 64%) sono state eseguite indagini genetiche, inizialmente usando il sequenziamento diretto di geni candidati, già associati all'EVA (*SLC26A4*, *KCNJ10*, *FOXP1*) e a partire dal 2018 mediante studio di pannello multigenico (NGS) per geni noti quale causa di ipoacusia ad esordio precoce. Queste indagini hanno permesso di ottenere una definizione eziologica genetica in 12/18 (66,6%) pazienti. In 11 pazienti le mutazioni riguardavano il gene *SLC26A4*, in forma di eterozigosi (M1, 5 pazienti), eterozigosi composta o di omozigosi (M2, 6 pazienti). Analogamente a quanto riportato in letteratura anche nei nostri pazienti il fenotipo audiologico è stato più grave nei pazienti con mutazioni bialleliche del gene *SLC26A4*, mentre hanno una perdita uditiva meno pronunciata i pazienti portatori di una singola mutazione. Chao et al. (2019) hanno documentato la presenza di un aplotipo di 12 varianti, chiamato CEVA (Caucasian EVA) che si estende per 613 kb, in trans, a monte del gene *SLC26A4*. Esso si comporta come un allele mutato a penetranza incompleta, o modificatore, in presenza di un allele mutato (M1) localizzato nelle regioni codificanti o nei splice sites (Chattaraj, Munjal, Honda, & et al., 2017), (Chao, Chattaraj, Munjal, & et al, 2019).

Tra i pazienti con mutazione biallelica il fenotipo radiologico è costituito per la stragrande maggioranza, ovvero l'83%, da quello con partizione incompleta di tipo II. Questo dato è molto simile all'87% riportato da Mey et al. (2018), la cui casistica peraltro è molto simile alla nostra anche per l'età mediana di 16 anni dei pazienti contro i 15,7 della nostra coorte (Mey, Muhamad, Tranebjærg, & et al, 2018).

In un paziente l'indagine genetica ha permesso di individuare una mutazione patogenica nel gene della miosina 6 (*MYO6*), messa in relazione con l'ipoacusia a trasmissione dominante ereditata nel nostro paziente dalla madre.

Il ripristino dell'ingresso uditivo nei pazienti esaminati è stato ottenuto con l'applicazione di apparecchi acustici in 13 pazienti (46%), con l'applicazione di un impianto cocleare monolaterale in 9 pazienti (32%), impianto cocleare bilaterale sequenziale in 3 pazienti (11%) e riabilitazione bimodale in altri 3 pazienti (11%). Lo studio ha rilevato che con il ripristino della sensibilità uditiva con l'amplificazione acustica, l'outcome percettivo è prevedibilmente positivo nonostante la presenza di ampie variabilità interindividuali (identificazione non sempre tempestiva, protesizzazione tardiva, scarsa collaborazione dei pazienti nei primi anni di follow-up). Questa scelta riabilitativa riguarda soprattutto, ma non solo, i pazienti con l'EVA isolato e geneticamente eterozigoti o negativi per mutazioni del gene *SLC26A4*. D'altro canto, nei pazienti con mutazione biallelica e fenotipo radiologico e audiologico più grave (IP-II) l'applicazione tempestiva dell'impianto cocleare mono o bilaterale consente lo sviluppo di abilità percettive verbali altrettanto valide già al 6° mese dall'attivazione con punteggi superiori all'80-90% nei test di riconoscimento di parole bisillabiche e frasi rispettivamente. Questi risultati mostrano un ulteriore lieve miglioramento fino a circa due anni dall'utilizzo dell'impianto, per poi sostanzialmente stabilizzarsi. L'efficacia del ripristino della sensibilità uditiva sullo sviluppo delle abilità percettive è prevedibile tenendo conto degli aspetti istopatologici che caratterizzano queste due forme di malformazioni dell'orecchio interno: la morfologia degli elementi sensoriali sostanzialmente conservata e il non interessamento della componente neurale della via uditiva (Sennaroglu, 2017).

Per quanto riguarda i dati raccolti dai vari rilievi dell'Italian Matrix Test, a cui la maggior parte dei pazienti (22/28, 78,5%) sono stati sottoposti e in più occasioni a partire dal 2018, le nostre osservazioni evidenziano come non sia possibile utilizzare il test come una misura del progresso delle abilità percettive. Di fatto, abbiamo osservato che il test presenta un'ampia variabilità di risultati, anche nello stesso spaziente, il che suggerisce la forte dipendenza da variabili sia legate all'ottimale funzionamento del dispositivo (ad es. qualità dei microfoni nelle protesi come nell'impianto, usura di parti del dispositivo) che a variabili individuali (p.es. stanchezza o la capacità di mantenere l'attenzione durante l'esame). È stato inoltre, interessante notare che l'età in cui questo test è stato somministrato ai pazienti è significativamente superiore (media 16 anni, mediana 14 anni) a quella in cui è stato somministrato ad un gruppo di ragazzi normoudenti (media 8,5 anni, mediana 8,7 anni) esaminati in precedenza presso il nostro Centro. Il ritardo di somministrazione e utilizzo del test non appare giustificato poiché i soggetti, oltre alla malformazione dell'orecchio interno (EVA e IP-II) non presentano alcuna disabilità associata. Altro dato interessante che emerge dall'analisi dei punteggi di

SRT del test riguarda le differenze tra i pazienti con EVA bilaterale (media -2,1 dB, mediana -2,5 dB) e IP-II (media 2 dB, mediana 0,8 dB), con performance significativamente peggiore nel secondo gruppo (T-test di Student;  $p=0.0074$ ). Infine, i risultati dell'IMT eseguito nel gruppo di pazienti con apparecchi acustici (media -1,3 dB, mediana -2 dB) risultano significativamente migliori rispetto al gruppo di pazienti portatori di impianto cocleare, a prescindere se quest'ultimo è mono o bilaterale (media 2 dB, mediana 0,7 dB;  $p=0.0048$ ).

## 5. CONCLUSIONI

L'acquedotto vestibolare largo associato o meno alla partizione incompleta di tipo II rappresenta la condizione malformativa dell'orecchio interno più frequente. Nonostante siano trascorsi quasi cinquant'anni dalla sua prima descrizione sospettarne la presenza a partire dal fenotipo audiologico non è scontato. L'ampia variabilità del quadro audiometrico inter e intraindividuale rende la diagnosi audiologica difficile in contesti non altamente specializzati. D'altronde i riscontri neuroradiologici non sempre trovano una corrispondenza con i dati forniti dalla genetica molecolare, in particolare nel caso dell'EVA isolato, mentre in presenza di una partizione incompleta di tipo II il feedback genetico supera il 60%. L'abilitazione/ riabilitazione e il ripristino dell'ingresso uditivo si avvale della protesizzazione acustica, dell'impianto cocleare o di una scelta bimodale e i risultati attesi, al netto della tempestività e appropriatezza di intervento, sono molto soddisfacenti. Tuttavia, se da una parte le abilità percettive verbali valutate con test somministrati a voce e in quiete sono pressoché ottimali, la valutazione delle stesse abilità con test standardizzato e con rumore di competizione (Italian Matrix Test) è fortemente dipendente dal regolare funzionamento dei dispositivi e non permette di verificare puntualmente i progressi dal punto di vista percettivo. Infine, l'utilizzo di questo test nella nostra casistica appare riservato a ragazzi e ragazze di età superiore ai 14 anni, senza che in realtà ci sia una motivazione clinica, una volta esclusa la presenza di una disabilità associata.

## BIBLIOGRAFIA

- Abe, S., Usami, S., Hoover, D., & et al. (1999). Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene. *Am. J. Med. Genet.*, 322–328.
- Aicardi, G., Carabelli, V., Carbone, E., & et al. (s.d.). Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati. In *Sistema Uditivo*. Napoli: Edises s.r.l.
- Aicardi, G., Carabelli, V., Carbone, E., Citrata, F., Ciranna, L., & et al. (2018). Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati. In *I sistemi sensoriali*. Napoli: Edises s.r.l.
- Artico, M., Castano, P., & et al. (s.d.). citoplasma e suoi organuli (ciglia e flagelli). In *Anatomia Umana -Principi*. Milano: Edi.Ermes s.r.l.
- Bamiou, D., Phelps, P., & Sirimanna, T. (2000). Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. *Arch Dis Child*, 257–260.
- Berrettini, S., Forli, F., Franceschini, S., Ravecca, F., Massimetti, M., & Neri, E. (2002). Distal renal tubular acidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 385–391.
- Boston, M., Halsted, M., Maizen-Derr, J., & et al. (2007). The large vestibular aqueduct: A new definition based on audiologic and computed tomography correlation. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*
- Chao, J. R., Chattaraj, P., Munjal, T., & et al. (2019). SLC26A4-linked CEVA haplotype correlates with phenotype in patients with enlargement of the vestibular aqueduct. *BMC Med Genet*.
- Chattaraj, P., Munjal, T., Honda, K., & et al. (2017, Oct). A common SLC26A4-linked haplotype underlying non-syndromic hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct. *J Med Genet*, 54(10), 665–673.
- Cinar, B. C., Sennaroglu, G., Tahir, E., & al., e. (2020). Inner-ear malformations as a cause of single-sided deafness. *J Laryngology & Otology*.
- Couloigner, V., Teixeira, M., Sterkers, O., Rask-Andersen, H., & Ferrary, E. (2004). The endolymphatic sac: Its roles in the inner ear. *Med. Sci.*, 20, 304–310.
- Dahlmann, A., & von Düring, M. (1995). The endolymphatic duct and sac of the rat: a histological, ultrastructural, and immunocytochemical investigation. *Cell Tissue Res.*, 282, 277–289.

- Damiou, D., Phelps, P., & Sirimanna, T. (2000). Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. *Arch Dis Child*, 257–260.
- Demir, B., Cesur, S., Incaz, S., Alberalar, N., Ciprut, A., & Batman, C. (2020). The effect of canal diameter on audiologic results in patients with cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 743–750.
- Dorwart, M., Shcheynikov, N., Yang, D., & Muallem, S. (2008). The solute carrier 26 family of proteins in epithelial ion transport. *Physiology*, 104–114.
- Dossena, S., & Paulmichl, M. (2017). *The Role of Pendrin in Health and Disease*. Springer.
- Ertugrul, G., Sennaroglu, G., Karakaya, J., & et al. (2021). Postural instability in children with severe inner ear malformations: Characteristics of vestibular and balance function. *Int J Audiol.*, 115-122. doi:10.1080/14992027.2020.1808250
- Everett, L., Glaser, B., Beck, J., & Idol, J. (1997). Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat. Genet.*, 411–422.
- Falk, N., Lösl, M., & et al. (2015). Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. 4, 500-519.
- Fitoz, S., Sennaroglu, L., Incesulu, A., Cengiz, F., Koc, Y., & Tekin, M. (2007). SLC26A4 mutations are associated with a specific inner ear malformation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 479–486.
- Forli, F., Lazzerini, G., Auletta, G., Bruschini, L., & et al. (2020). Enlarged vestibular aqueduct and Mondini Malformation: audiological, clinical, radiologic and genetic features. 7(2).
- Fraser, G. (1965). Association of congenital deafness with goitre (Pendred's Syndrome) a study of 207 families. *Ann. Hum. Genet.*, 28, 201–249.
- Fugazzola, L., Cirello, V., Dossena, S., Rodighiero, S., Muzza, M., Castorina, P., . . . et al. (2007). High phenotypic intrafamilial variability in patients with Pendred syndrome and a novel duplication in the SLC26A4 gene: Clinical characterization and functional studies of the mutated SLC26A4 protein. *Eur. J. Endocrinol.*, 331–338.
- Georgakopoulos, B., & Zafar Gondal, A. (2023). Embryology, Ear Congenital Malformations. *Treasure Island*.
- Giorgio, G., Comacchio Francesco, & Casani, A. P. (2021). Malformazioni labirintiche e EVA syndrome. In M. Alessandro, & D. Brotto, *Trattato italiano di Vestibologia clinica*. CLEUP.



- Gonzalez-Garcia, J., Ibanez, A., Ramirez-Camacho, R., Rodriguez, A., Garcia-Berrocal, J., Trinidad, A., & et al. (2006). Enlarged vestibular aqueduct: Looking for genotypic-phenotypic correlations. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 263, 971–976.
- Grimmer, J., Hedlund, G., & Park, A. (2008). Steroid treatment of hearing loss in enlarged vestibular aqueduct anomaly. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1711–1715.
- Hartley, G., & Phelps, P. (1997). The anatomical section of a boy born deaf (Mondini translation). *Am J Otol*, 288e93.
- Hartley, G., & Phelps, P. (1997). The anatomical section of a boy born deaf (Mondini translation). *Am J Otol*, 288, 93.
- Hilgert, N., Smith, R., & Van Camp, G. (2009). Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes. *Curr. Mol Med.*, 9, 546–564.
- Hura, N., Stewart, M., & Walsh, J. (2020). Progression of hearing loss and cochlear implantation in large vestibular aqueduct syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 110133.
- Jackler, R., & Dillon, W. (1988). Computed tomography and magnetic resonance imaging of the inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 494-504.
- Jackler, R., Luxford, W., & House, W. (1987). Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *The Laryngoscope*, 2-14.
- Kemperman, M., Hoefsloot, L., & Cremers, C. (2002). Hearing loss and connexin 26. *J. R. Soc. Med.*, 95, 171–177.
- Klinke, R., Pape, H., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2012). Udito e linguaggio: la comunicazione verbale nell'uomo. In *Fisiologia* (p. 675-693). EdiSES.
- Koffler, T., Ushakov, K., & Avraham, K. (2015). Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngol.* 48, 1041–1061.
- Kontorinis, G., Goetz, F., Lanfermann, H., Luytenski, & Giesemann, A. (2014). Inner ear anatomy in Waardenburg syndrome: radiological assessment and comparison with normative data. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1320-6.
- Lai, C., & Shiao, A. (2004). Chronological changes of hearing in pediatric patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope*, 832-838.

- Lundquist, P. (1976). Aspects on endolymphatic sac morphology and function. . *Arch. Otorhinolaryngol.*, 212, 231–240.
- Martini, A., & Bovo, R. (2019). Indicazioni all'IC nelle malformazioni e loro classificazione. In *L'impianto Cocleare* (p. 120). Padova: CLEUP.
- Mey, K., Muhamad, A. A., Tranebjærg, L., & et al. (2018). Association of SLC26A4 Mutations, Morphology, and Hearing in Pendred Syndrome and NSEVA. *The Laryngoscope*.
- Mondini, C. (1971). *De Bononiensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia Commentarii*.
- Nakashima, T., Ueda, H., Furuhashi, A., Sato, E., & et al. (2000). Air bone gap and resonant frequency in large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Otol*, 671-674.
- Nance, W., Settleff, R., McLeod, A., Sweeney, A., & et al. (1971). X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 64-9.
- Olson, J., Dorwart, R., & Brant, W. (1982). Use of high resolution thin section CT scanning of the petrous bone in temporal bone anomalies. *The Laryngoscope*, 1274-8.
- Pandya, A. (2016). Genetic hearing loss: The journey of discovery to destination—How close are we to therapy? *Mol. Genet. Genom. Med.*, 4, 583–587.
- Pendred, V. (1896). Deaf-mutism and goitre. *Lancet* 2, 532.
- Puglisi, E., Astolfi, A., Prodi, N., Visentin, C., & et al. (2014). Construction and first evaluation of the Italian Matrix Sentence Test for the assessment of speech intelligibility in noise. *FORUM ACUSTICUM 2014*. Krakow.
- Recettore sensoriale formato de cellule sensoriali specializzate.* (s.d.). Tratto da <http://content.elearning-unicam.it/park/>
- Richman, E. (2013). Terapia per la Sindrome di Usher di tipo 1. *Retina Suisse*.
- Royaux, I., Belyantseva, I., Wu, T., Kachar, B., & et al. (2003). Localization and functional studies of pendrin in the mouse inner ear provide insight about etiology of deafness in Pendred syndrome. *JARO*, 394– 404.
- Royaux, I., Wall, S., Karniski, L., Everett, L., & et al. (2001). Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *PNAS*, 4221–4226.

- Sato, E., Nakashima, T., Lilly, D., & et al. (2002). Tympanometric findings in patients with enlarged vestibular aqueducts. *Laryngoscope*, 1642-1646.
- Scott, D., & Karniski, L. (2000). Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, C207–C211.
- Scott, D., Wang, R., Kreman, T., Andrews, M., McDonald, J., Bishop, J., & et al. (2000). Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum. Mol. Genet.*, 1709–1715.
- Scott, D., Wang, R., Kreman, T., Sheffield, V., & Karniski, L. (1999). The Pendred syndrome gene encodes a chloride–iodide transport protein. *Nat. Genet.*, 440–443.
- Sennaroglu, L. (2017). Histopathology of inner ear malformations: Do we have enough evidence to explain pathophysiology? *Cochlear Implants Int*, 3-20.
- Sennaroglu, L., & Munir Demir, B. (2017). Classification and Current Management of Inner ear Malformations. *Balkan Med J*, 397-411.
- Stinckens, C., Standaert, L., Casselman, J., Huygen, P., & et al. (2001). The presence of a widened vestibular aqueduct and progressive sensorineural hearing loss in the branchio-oto-renal syndrome. A family study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 163–172.
- Studio di Otorinolaringoiatria Tanzariello*. (2017). Tratto da “sindrome di Usher, la Sindrome Graefe-Usher, La Sindrome sordità-retinite pigmentosa”: <http://www.tanzariello.it/index.php/naso/156-studio-prof-a-tanzariello/orecchio/patologia/patologie-del-labirinto/vertigine-nell-infanzia/920-vertigine-nell-infanzia>
- Tassabehji, M., Newton, V., & Read, A. (1994). Waardenburg syndrome type II caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet*, 251–255.
- Tassabehji, M., Read, A., Newton, V., Harris, R., & et al. (1992). Waardenburg’s syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature*, 635–636.
- Valvassori, G. E., & Clemis, J. D. (1978). The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope*.
- Wiener-Vacher, S. (2008). Vestibular disorders in children. *Int J Audiol.*, 578-83. doi:10.1080/14992020802334358
- Zhou, G., Gopen, Q., & Kenna, M. (2008). Delineating the hearing loss in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope*, 2062–2066.