IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Gli aspetti fisiopatologici dell'ipoacusia da Trauma Acustico Cronico (TAC)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/101214 since

Publisher:

Università di Torino

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

28 April 2024

La prevenzione e la rimediazione delle ipoacusie professionali

TORINO

16 - 17 ottobre 2009

Atti del convegno

PRESIDENTI

C. GIORDANO - E. PIRA

Sala Gianni Agnelli - Unione Industriale di Torino

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Iª CLINICA ORL
IIª CLINICA ORL - AUDIOLOGIA
MEDICINA DEL LAVORO

FEDERAZIONE ITALIANA AUDIOPROTESISTI

Atti del Convegno:

LA PREVENZIONE E LA RIMEDIAZIONE DELLE IPOACUSIE PROFESSIONALI

Torino 16 – 17 ottobre 2009

Segreteria Scientifica:
Dott. C. Canovi - ANAP
Dott. M. Garzaro – Università di Torino
Dott. A. Pira – Università di Torino

Gli aspetti fisiopatologici dell'ipoacusia da Trauma Acustico Cronico (TAC)

A. Pira[1], F. Beatrice[2]
[1] Clinica ORL 2 – Università di Torino
[2] SC ORL – P.O. S. Giovanni Bosco – ASL TO2

Basi fisiologiche del danno da rumore

Come è noto, l'ipoacusia da rumore interessa, almeno inizialmente, la frequenza 4 kHz del campo tonale e, più raramente le frequenze 3-6 kHz. Pur non essendo ancora totalmente accertata la sequenzialità degli eventi che portano al deficit funzionale, si sa con certezza che i processi degenerativi che interessano l'organo di Corti si localizzano dapprima a livello delle cellule acustiche esterne estendendosi poi a quelle interne in misura marginale. L'ipotesi del movimento perilinfatico di Békésy potrebbe servire, secondo Ruedi, a spiegare come l'inversione del senso di rotazione dei vortici per stimoli di elevata complessità possa provocare nel giro basale gli effetti eccitazione anomala sulle cellule situate nella zona dei 4 KHz.

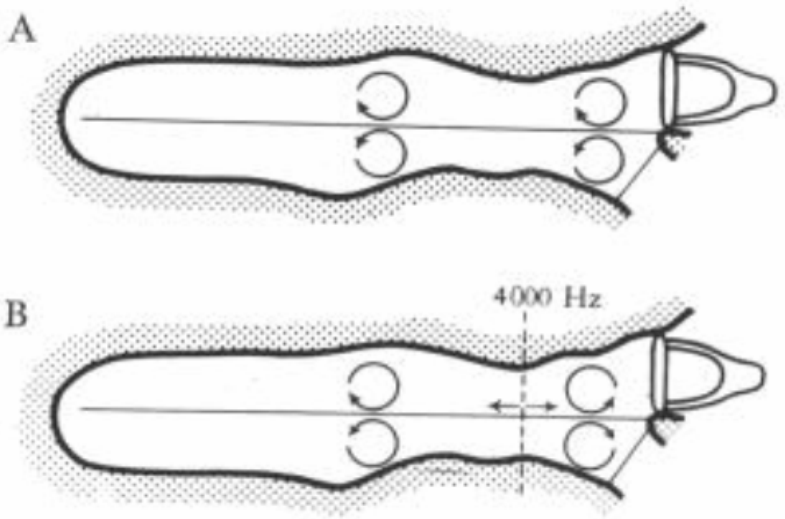

Figura 1 *Inversione dei vortici di rotazione*

A differenza di quanto può avvenire nel trauma acuto, in cui uno stimolo molto elevato (anche 130-140 db) e di breve durata può provocare importanti cadute sugli acuti, è ormai accertato che la perdita uditiva provocata dalla permanenza in ambiente a rumorosità media di 85 – 95 dB con esposizione quotidiana di 8 ore si sviluppa nell'arco di circa 15 anni.

Nei successivi 20 –30 anni l'evoluzione è molto lenta, simile a quella della presbiacusia (Glorig, Davis – 1961).

L'esposizione prolungata a rumore produce una sequenza di eventi:

1. Sollecitazione membrana basilare
2. Alterazioni cellule cigliate esterne
3. Degenerazione cellule cigliate interne (tardiva e parziale, situazioni particolari)
4. Degenerazione cellule ganglio di Corti
5. Atrofia fibre nervose

Il meccanismo patogenetico può essere schematizzato nella seguente successione di eventi:

- **Tessuti e cellule danneggiate nell'orecchio interno**
  - Danno delle cellule cigliate esterne
  - Membrana reticolare
  - Cellule sostegno
- **Danno meccanico dell'architettura cocleare**
  - Danni macromeccanici
  - Danni micromeccanici
- **Stress metabolico**
  - Degradazione delle proteine del citoscheletro
  - Stress ossidativo
  - Ossido nitrico e rumore
  - Eccitotossicità
  - Aumentata vulnerabilità al rumore
  - Morte cellulare

Danno meccanico dell'architettura cocleare

Danni meccanici grossolani

I danni macromeccanici sono decisamente rari. Solo effetti esorbitanti quali quelli che avvengono in alcuni traumi o in animali da esperimento (>150 dB) portano a danni istologicamente visibili.

Il danno distruttivo meccanico in dettaglio prende la forma di una alterazione strutturale dell'organo di Corti, in particolare si evidenzia la rottura di gruppi di cellule sulla superficie apicale, nello strato reticolare e nelle cellule di supporto.

In seguito al rilascio di potassio dallo spazio endolinfatico si raggiungono delle concentrazioni elevatissime di tale elettrolita che contribuiscono ad incrementare i processi di morte cellulare.

Le alterazioni causate dalla distruzione dei tessuti esitano in una perdita irreversibile di cellule cigliate.

Danni micromeccanici

Di regola la maggior parte dei traumi acustici determina danni micromeccanici o, addirittura, nessun danno a carico dell'architettura dell'orecchio interno.

Una reazione micromeccanica precoce è la perdita di rigidità delle stereociglia. Le stereociglia delle cellule acustiche che normalmente sono rigide e tese in alto, nelle cellule danneggiate risultano molli e piegate, ma non rotte. Questa è, in realtà, una risposta al danno metabolico ed è legata alla degradazione delle proteine del citoscheletro (actina), con le conseguenti alterazioni micromeccaniche. Risulterebbe così alterata una normale trasduzione meccano-elettrica.

La perdita o comunque deformazione delle stereociglia più lunghe a carico delle CCI porta ad una riduzione del potenziale di riposo con la conseguente riduzione o interruzione del processo di trasduzione.

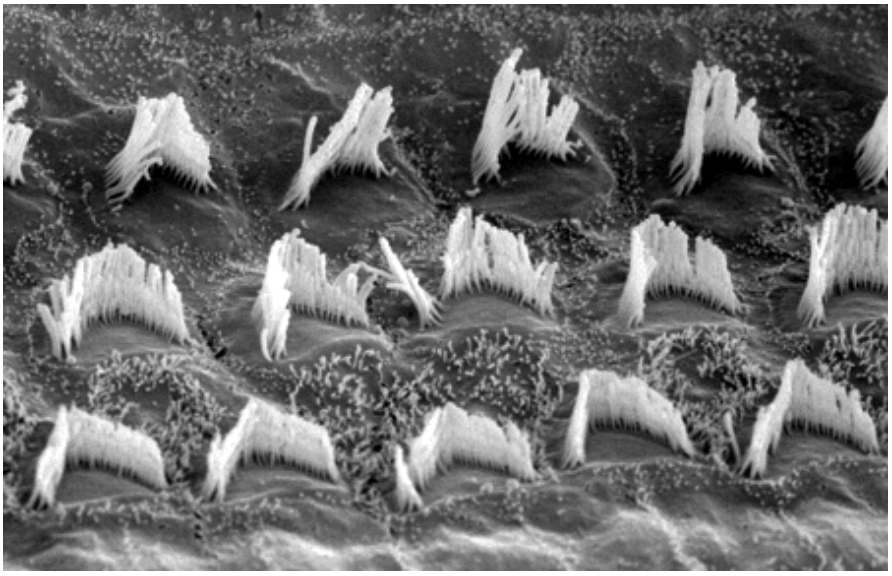

Figura 2 *Fotografia la microscopio elettronico di cellule ciliate esterne con stereocilia piegate*

Stress metabolico

Lo stress metabolico – risultante dalla sovrastimolazione funzionale – gioca il ruolo fondamentale nel danno uditivo da rumore.

Come per tutte le cellule, così anche per le cellule della coclea, differenti noxae patogene (stress meccanico, ipossia, veleni, sostanze chimiche, patogeni, ecc.) possono portare ad una risposta metabolica simile, che porta all'attivazione della stessa – o di simile – cascata di eventi cellulari (via finale comune).

Secondo le attuali conoscenze il ruolo più importante a livello del SNC e della periferia uditiva è giocato dall'aumento massivo del glutammato extracellulare, dall'ingresso del calcio nella cellula e dalla formazione di radicali liberi dell'ossigeno.

Quindi per sovrastimolazione acustica le cellule sono soggette ad uno stress metabolico.

Come risultato la cellula interessata può *degradare parte del suo citoscheletro* o anche morire (stress metabolico scompensato), o attivare meccanismi di compenso o di riparazione che evitano la morte cellulare (stress metabolico compensato).

Una forma importante di stress metabolico è lo *stress ossidativo* che avviene in particolare nelle cellule cigliate (radicali liberi dell'ossigeno).

Altra forma è l'*eccitotossicità* che è legata all'aumentata concentrazione di glutammato extracellulare e all'aumentato ingresso di calcio nella cellula, evento che avviene prevalentemente nei neuroni afferenti del nervo acustico.

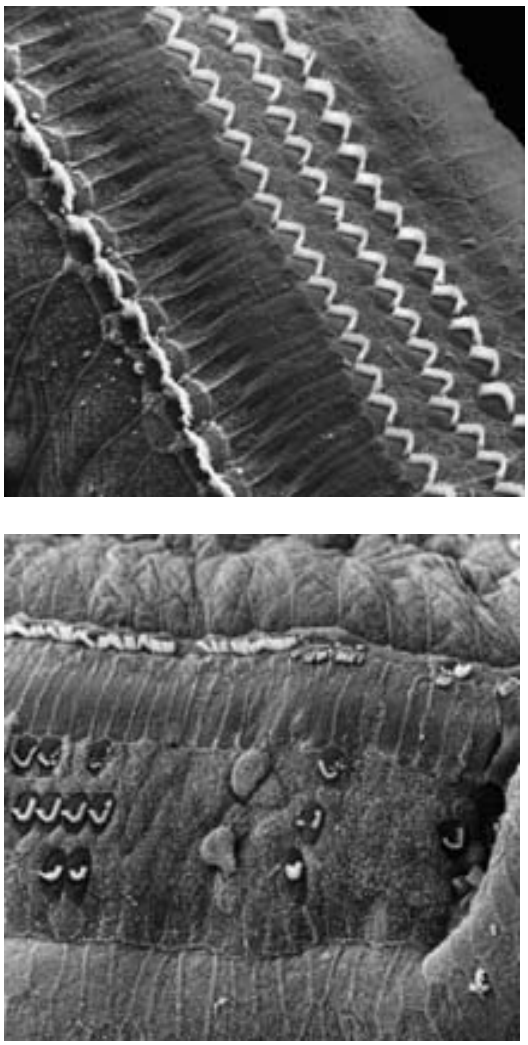

Figura 3
Fotografia al microscopio elettronico di sezione di Organo di Corti di cavia, che evidenzia normale disposizione delle cellule ciliate esterne (in alto) e dopo esposizione a rumore (in basso)

Degradazione delle proteine del citoscheletro

Il fenomeno delle stereociglia molli con il successivo indebolimento micromeccanico effettivo delle stereociglia è una reazione metabolica precoce

delle cellule cigliate specifica e ben documentata. Al microscopio elettronico le stereociglia appaiono piegate o anche fuse con quelle vicine, quando danneggiate.

Alla base di questo effetto vi è una modificazione molecolare dei filamenti di actina legata all'alterazione delle molecole che uniscono i filamenti di actina contigui.

Stress ossidativo

Studi su animali hanno dimostrato che la formazione di specie reattive dell'ossigeno e composti dell'azoto nella coclea rappresentano un meccanismo primario di danno dopo un trauma.

Traumi differenti (TAC, ipossia/ischemia, aminoglicosidi, chemioterapici, la sottrazione di fattori di crescita) portano tutti ad una alterazione dei meccanismi ossidativi .

La stimolazione acustica eccessiva aumenta la produzione di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) così come aumenta l'attività dei meccanismi antiossidanti endogeni (es. glutatione) nell'orecchio interno. I ROS sono radicali liberi o altre molecole prodotte continuamente dal metabolismo tissutale,in particolare dai mitocondri, la cui concentrazione è controllata da antiossidanti endogeni. Se l'esposizione ad agenti ossidanti è alta i meccanismi di difesa possono non essere sufficienti a contrastare i loro effetti dannosi; da qui deriva la condizione denominata "stress ossidativo", cioè uno sbilanciamento tra i fattori ossidanti e quelli antiossidanti a favore dei primi.

L'attivazione dei sistemi antiossidanti attenua la perdita di cellule cigliate indotta dal trauma e l'innalzamento della soglia uditiva.

L'attenuazione dei sistemi antiossidanti endogeni mediante inibizione farmacologica del sistema del glutatione o manipolazione genetica promuove il danno morfologico e funzionale da trauma acustico in seguito ad esposizione a rumore: tale possibilità potrebbe essere la base dell'interazione fra farmaci e danno da rumore.

Uno squilibrio tra ROS e sistemi antiossidanti endogeni (stress ossidativo scompensato) rende insufficiente la protezione cellulare da cui consegue la distruzione delle membrane cellulari mediante:

- Perossidazione lipidica
- Frammentazione del DNA
- Attivazione delle proteasi (es. caspasi)
- Aumento del calcio intracellulare
- Morte cellulare per apoptosi

A livello citologico, l'apoptosi si manifesta con una condensazione del nucleo e del citoplasma. Successivamente, la cellula si frammenta in vescicole, dette corpi apoptotici, che sono rapidamente fagocitate e digerite dai macrofagi o da cellule vicine. La cellula scompare senza lasciare traccia, cioè senza dar luogo a fenomeni infiammatori o necrotici. Il termine apoptosi fu appunto coniato da Kerr nel 1972 proprio per distinguerlo dal fenomeno necrotico.

In altri termini: morte controllata ed antisettica della cellula.

Le caspasi sono i “carnefici” dell'apoptosi. Sono enzimi proteolitici che tagliano proteine strategiche nella cellula. Il nome C-ASP-ASI (Cisteina ASPartato proteASI) si riferisce a due proprietà di questi enzimi cioè proteasi alla cisteina che usano l'atomo di zolfo della cisteina per compiere la reazione di taglio a carico delle proteine vicino agli amminoacidi di aspartato. Non tagliano in modo casuale, ma sono progettate per i giusti tagli necessari per “smontare” la cellula in modo ordinato.

In sintesi pertanto i principali meccanismi che determinano il danno e la morte delle cellule ciliate sono costituiti da:

1) Stress ossidativo – la concentrazione eccessiva per iperproduzione di ROS provocata dal rumore è citotossica
2) Attività sinaptica eccessiva – iperattività legata ad eccesso di neurotrasmettitore (glutammato), aumento di permeabilità per il Ca++ e rottura della sinapsi

3) Alterazioni del microcircolo cocleare – ipossia, alterato apporto energetico

4) Accumulo di Ca++ nelle cellule cigliate esterne – se la sovrastimolazione è protratta favorisce la rottura del citoscheletro, alterazioni del DNA, fissurazioni della membrana.

Bibliografia

Albera R., Schindler O. Audiologia e Foniatria. Ed. Minerva Medica, Torino, 2001.

Davis H., Glorig A.: Minimum requirements for apparatus for “audio analgesia”. J Am Dent Assoc. 63, 520, 1961.

Giordano C., Albera R., Beatrice F. Audiometria Clinica – Applicazioni in Medicina del Lavoro e Medicina Legale. Ed. Minerva Medica, Torino, 2003.

Kerr AG. Tympanic membrane repair. J Laryngol Otol 86 (10) 1063, 1972.

Rossi G. Lineamenti ed appunti di Audiologia industriale. Ed. Minerva Medica, Torino, 1978.

Rossi G. Manuale di Otorinolaringoiatria IV Edizione. Ed. Minerva Medica, Torino, 1987.