



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

DOTTORATO IN NEUROSCIENZE SPERIMENTALI E
CLINICHE
CURRICULA: PATOLOGIA DEL SISTEMA Uditivo

Coordinatore: Prof. A. Berardelli

TESI DI DOTTORATO

**“Protocollo sperimentale diagnostico – terapeutico
sulla paralisi di Bell ”**

Dottorando
Dott. Gianluca Rispoli

ANNO ACCADEMICO 2010-11

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
MATERIALI E METODI	8
RISULTATI	31
DISCUSSIONE	43
CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUZIONE

La paralisi di Bell costituisce la forma più comune di paralisi idiopatica periferica del VII nervo cranico e ne rappresenta circa il 60-75% di tutte le eziologie. Tra gli adulti la sua incidenza è stimata intorno a 20/30 casi su 100.000/anno (Yanagihara 1988)¹. La paralisi, solitamente monolaterale, si manifesta quasi sempre in modo improvviso, con deficit motorio massimo entro i primi due giorni dall'insorgenza, senza associazione con altra sintomatologia otoneurologica. Sintomi associati possono consistere in: alterazione della lacrimazione, della salivazione, disgeusia, lagofalmo, disestesia facciale, dolore facciale e retroauricolare, ipoacusia, iperacusia e fullness.

I primi accenni iconografici a forme di paralisi facciale sono visibili addirittura nell'arte rappresentativa egizia, greca, romana e inca (Peitersen 2002)².

Nella letteratura specialistica già Friedreich nel 1797 descrive casi di paralisi facciale acuta. Tra il 1821 e il 1829 Sir Charles Bell iniziò i suoi studi sull'innervazione motorio-sensitiva del volto dimostrando come il nervo facciale ne controllasse la motricità, mentre il trigemino la sensibilità³.

I primi studi sulla paralisi di Bell hanno evidenziato segni di edema perineurale, processi infiammatori e alterazioni circolatorie, che sarebbero

all'origine dei fenomeni degenerativi a carico delle guaine e dei cilindri assonali. Per tale motivo già dal 1953 Whitty e Rothendler consigliavano un trattamento basato sull'uso di corticosteroidi aventi, come noto, notevole effetto antinfiammatorio e antiedemigeno (Whitty 1953; Rothendler 1953)^{4,5}. Negli anni Settanta McCormick incentrò le proprie ricerche circa l'eziologia della paralisi di Bell sulla possibile genesi virale (McCormick 1972). Secondo i suoi studi la paralisi sarebbe determinata dalla riattivazione a livello del ganglio genicolato, favorita da fattori endogeni ed esogeni, del virus Herpes Simplex tipo I, il quale causerebbe demielinizzazione delle fibre motorie facciali durante il processo di replicazione virale. La successiva reazione infiammatoria provocherebbe l'instaurarsi di edema perineurale, aggravato dalla peculiare localizzazione anatomica del VII n.c., il quale decorre a livello temporale all'interno di un canale osseo inestensibile, il canale di Falloppio. Lo stato compressivo risulta critico secondo gli studi anatomici di vari autori, maggiormente gravoso in prossimità del fondo del CUI e del forame stilomastoideo, punto di uscita del nervo dall'osso temporale (Fisch 1972; McCormick 1972; Nakamura et al. 1988; Spruance et al. 1994)^{6,7,8,9}.

Seguendo questa teoria eziopatogenetica, alla somministrazione di corticosteroidi, si è ben presto associata quella di farmaci antivirali (Acyclovir e suoi profarmaci).

Due recenti revisioni sistematiche effettuate da Salinas e Allen hanno sottolineato come al momento non ci sia evidenza che l'uso combinato di corticosteroidi e antivirali dia risultati significativamente superiori nei soggetti trattati rispetto ai controlli (Salinas et al. 2004; Allen et al. 2004)^{10,11}. Infatti, ancora esigui sono gli studi clinici randomizzati, con risultati non sempre concordanti e confrontabili per la diversa scelta sia delle molecole che dei dosaggi somministrati (Hato et al. 2007; Kawaguchi et al. 2007; Sullivan et al. 2007; Adour et al. 1996)^{12,13,14,15}.

I risultati della maggior parte dei lavori finora pubblicati, inoltre, potrebbero essere inficiati dalla possibile presenza all'interno dei gruppi di soggetti studiati, di paralisi da Herpes Zoster Virus (malattia di Ramsay-Hunt), atipiche (es. sine herpete), facilmente confondibili per quadro clinico con le forme da Herpes Simplex tipo I. Il possibile bias potrebbe essere evitato attraverso l'amplificazione del DNA virale con la Polimerase Chain Reaction (PCR) e successivo sequenziamento. Secondo alcuni autori, la percentuale di infezioni da Zoster simulanti paralisi di Bell oscilla tra l'8% ed il 29% ed in tali casi il dosaggio di farmaco antivirale usualmente somministrato non sarebbe sufficiente a limitare la riattivazione virale, ma dovrebbe essere triplicato (Adour 1994; Hato et al. 2007; Furuta et al. 2001)^{16,12,17}.

Molti pazienti, circa l'85%, raggiungono la “*restitutio ad integrum*”, mentre in circa il 15% permangono sequele di varia gravità (Peitersen et al. 1982; Holland et al. 2004)^{18,19}.

Per i casi più gravi, con paralisi completa, al trattamento farmacologico possono essere associate tecniche di riabilitazione motoria. In origine sono state applicate al distretto facciale le metodiche in uso per il trattamento degli arti (esercizi grosso motori, massaggi e stimolazione termica ed elettrica), che con il passare del tempo hanno prodotto diversi effetti avversi, primo fra tutti lo svilupparsi di sincinesie ed ipertonie.

L'esigenza di strategie riabilitative specifiche per il distretto facciale ha reso possibile lo sviluppo di un nuovo concetto riabilitativo, il Neuro Muscular Retraining (NMR). Con esso si intende la stimolazione del movimento nel rispetto della simmetria e del coinvolgimento di selezionati gruppi muscolari. I pazienti, istruiti da personale qualificato, imparano a coordinare movimenti isolati e simmetrici del volto, inibendo le attività grosso motorie, attraverso l'esecuzione di specifici esercizi e l'utilizzo di strumenti di feedback, come lo specchio, l'elettromiografia e l'elettroencefalografia (Balliet et al. 1982; Diels 1997)^{20,21}.

La scarsità di studi sia sul trattamento farmacologico combinato che sulla riabilitazione motoria e sul reale vantaggio terapeutico derivante da una loro possibile associazione, ha fatto da starter allo sviluppo del protocollo sperimentale diagnostico-terapeutico oggetto di questa tesi,

attivato nel Giugno 2008 presso varie strutture ospedaliere romane, facente capo all'Istituto di Neurologia e Otorinolaringoiatria – Università di Roma "Sapienza".

Attraverso l'applicazione del protocollo si intende innanzitutto valutare l'effetto della riabilitazione motoria associata al precoce trattamento farmacologico nella paralisi di Bell, verificarne l'efficacia nell'abolizione e/o riduzione delle sincinesie ed inoltre quantificare l'eventuale beneficio da attribuire ad essa rispetto al solo trattamento farmacologico. Infine, ma non meno importante dal punto di vista puramente clinico, definire, a fronte della conferma sierologica di una recente infezione virale, se il trattamento precoce e combinato a base di corticosteroidi e antivirale migliori l'outcome dei pazienti rispetto a quanto già riportato in letteratura.

Il presente studio prenderà in considerazione i dati epidemiologici a disposizione, cercando di mettere in evidenza possibili correlazioni tra le variabili considerate.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Studio sperimentale in singolo cieco (cecità del valutatore), randomizzato, controllato: gruppo sperimentale (terapia farmacologica e riabilitazione fisica del VII n.c.) e gruppo di controllo (sola terapia farmacologica).

Criteri di inclusione:

- ◆ Pazienti di ambo i sessi.
- ◆ Età compresa tra i 15 e i 70 anni.
- ◆ Diagnosi clinica e neurologica di paralisi di Bell entro 48 ore dalla comparsa dei sintomi.
- ◆ Presenza di paralisi facciale al momento dell'osservazione o dopo il secondo giorno dall'esordio dei sintomi valutati secondo le scale di House-Brackmann (House 1985) Sunnybrook (Ross et al. 1996)^{22,23}.
- ◆ Nessun trattamento farmacologico e/o alcun tipo di riabilitazione motoria della paralisi effettuato.
- ◆ Assenza di deficit cognitivi.

Criteri di esclusione:

- ◆ Pazienti affetti da paralisi facciale di diversa eziopatogenesi (iatrogene, traumatiche, centrali o da patologie sistemiche) o per i quali non è possibile ottenere diagnosi eziologica certa.

- ◆ Pazienti con prima osservazione oltre le 48 ore dalla comparsa dei sintomi.
- ◆ Stato di gravidanza.
- ◆ Deficit cognitivi.

L'applicazione del protocollo coinvolge il servizio DEA del Policlinico Umberto I – Università di Roma “Sapienza”, l'UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia – Ospedale S. Pertini di Roma e l'UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia – Ospedale Sant'Eugenio di Roma.

E' stato costituito un Comitato Scientifico per la selezione, valutazione e riabilitazione dei pazienti composto da varie figure professionali afferenti a: Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria – Università di Roma “Sapienza”, Servizio di malattie neuromuscolari – Dipartimento di Scienze Neurologiche – Università di Roma “Sapienza”, Dipartimento di Medicina Sperimentale – Università di Roma “Sapienza” e Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali – Università di Roma “Sapienza”.

Lo studio sperimentale prevede un periodo di reclutamento dei pazienti compreso tra il primo Luglio 2008 e il trenta Giugno 2011.

Sono giunti alla nostra osservazione 224 pazienti, 76 dei quali presentavano i requisiti per l'applicazione del protocollo. Cause di esclusione dei pazienti sono state:

- ◆ Gravidanza al nono mese .
- ◆ Prima osservazione oltre 2 giorni dalla comparsa dei sintomi.
- ◆ Assunzione di terapia farmacologica differente da quella prevista.
- ◆ Paralisi del facciale in paziente con sindrome di Guillain-Barrè.
- ◆ Impossibilità personale all'esecuzione della riabilitazione prescritta.
- ◆ Paralisi del VII n.c. in paziente con infezione da Herpes Zoster accertata.
- ◆ Rifiuto della terapia farmacologica prescritta.

Tutti i pazienti esclusi dal protocollo sperimentale sono stati ugualmente valutati dal nostro personale medico e sottoposti a esami diagnostici e a trattamenti terapeutici specifici.

Trattamenti

Gruppo sperimentale:

- ◆ Prednisone 1mg/kg/die per os, diviso in 2 somministrazioni (ore 8:00 e 15:00) per 10 giorni.
- ◆ Valaciclovir 500 mg, 1 compressa per os ogni otto ore per 6 giorni.
- ◆ Dacryogel o lacrime artificiali, tre gtt ogni otto ore, bende oculari in caso di necessità.
- ◆ Riabilitazione motoria secondo lo schema di randomizzazione predisposto. I pazienti sono stati seguiti ambulatorialmente tre

volte alla settimana per il primo mese (circa 10 sedute), al fine di istruirli adeguatamente all'esecuzione corretta ed autonoma degli esercizi domiciliari; successivamente una volta alla settimana fino a completo recupero o allo stabilizzarsi del quadro funzionale.

Gruppo di controllo:

- ◆ Prednisone 1mg/kg/die per os, diviso in 2 somministrazioni (ore 8:00 e 15:00) per 10 giorni.
- ◆ Valaciclovir 500 mg, 1 compressa per os ogni otto ore per 6 giorni.
- ◆ Dacryogel o lacrime artificiali, tre gtt ogni otto ore, bende oculari in caso di necessità.

Tutti i pazienti arruolati hanno eseguito il seguente iter diagnostico e gli esami di controllo programmati:

- ◆ Valutazione otorinolaringoiatrica, consistente in raccolta dei dati anamnestici, esame obiettivo, esame audio-impedenzometrico con valutazione dei riflessi stapediai, prelievo di sangue e saliva ai fini delle indagini infettivologiche descritte successivamente e somministrazione del consenso informato al momento della prima osservazione. In aggiunta è stata effettuata la valutazione della funzionalità

del VII n.c. utilizzando il Sunnybrook Grading (SFGS) e la House-Brackmann Scale (H-B FGS). La valutazione è stata videoregistrata e il punteggio è stato assegnato da due esaminatori indipendenti, ciechi rispetto all'assegnazione del paziente al gruppo sperimentale o a quello dei controlli. Tutto ciò è stato eseguito al momento della prima osservazione, a fine trattamento farmacologico, ad un mese dalla prima osservazione e infine mensilmente fino a completo recupero o allo stabilizzarsi del quadro funzionale, comunque per un periodo massimo di sei mesi, coincidente con il termine del follow-up.

- ◆ Valutazione neurologica entro le prime quarantotto ore dall'insorgenza dei sintomi.
- ◆ Valutazione neurofisiologica entro dieci giorni dall'insorgenza della paralisi, ripetuta a trenta, sessanta e novanta giorni di distanza. I pazienti hanno eseguito uno studio elettroencefalografico (ENOG) del VII n.c. ipsilaterale alla lesione confrontando i risultati con quelli ottenuti con la stimolazione controlaterale. L'esame prevede la stimolazione elettrica del facciale a livello della proiezione cutanea del forame stilomastoideo. Lo stimolo, rappresentato da un'onda quadra con frequenza di 0,1 ms e intensità di circa 40 mA,

viene registrato a livello cutaneo dal *m. orbicularis oculi* e dal *m. orbicularis oris*.

I pazienti hanno eseguito inoltre un esame elettromiografico (EMG) con ago-elettrodo monopolare concentrico valutando la funzionalità del *m. orbicularis oculi* e *oris* ipsilaterale alla lesione, ricercando potenziali patologici di fibrillazione e potenziali polifasici.

- ◆ Visita oculistica, al fine di evidenziare o prevenire danni corneali derivanti dalla incompleta chiusura dell'occhio colpito dalla paralisi.

I prelievi effettuati durante la valutazione orl sono stati inviati a due diversi laboratori del Policlinico Umberto I dove sono stati saggiati per l'isolamento virale, su campione salivare, secondo le metodiche correnti su cellule VERO (African green monkey kidney) e su MRC-5 (cellule embrionali diploidi) dell'HSV-1/2 e del VZV, per eseguire un'indagine sierologica volta alla determinazione qualitativa degli anticorpi anti-HSV-1/2 e anti-VZV. È stata infine effettuata un'analisi di screening per la ricerca del DNA di VZV e HSV-1/2 mediante amplificazione genica (PCR) e sua sequenziazione attraverso la Real Time PCR, tecnica che consente la rilevazione del target con sonde specifiche (TaqMan) o l'analisi diretta del DNA amplificato mediante curva di dissociazione. Tutti i campioni sono stati analizzati con ambo le tecniche per il controllo

dei falsi positivi. I campioni risultati negativi sono stati sottoposti ad un secondo processo di amplificazione (nested), al fine di elevarne la sensibilità.

Quali misure analitiche dell'outcome sono stati utilizzate l'indagine elettrofisiologia tramite l'ampiezza e la latenza del cMAP dopo stimolazione elettrica raccolte durante gli esami effettuati, la presenza di segni di danno neurogeno nei distretti esaminati con EMG, il grado di recupero funzionale associato a presenza e/o assenza di sincinesie valutati tramite la H-B FGS e la SFGS ed infine considerando i tempi di raggiungimento del massimo recupero funzionale.

Il trattamento riabilitativo, come il follow-up, si protrarrà sino alla completa "*restitutio ad integrum*" e/o comunque fino al sesto mese dalla comparsa dei primi sintomi.

I pazienti arruolati, previo consenso informato, sono stati assegnati ad uno dei due gruppi sperimentali, utilizzando lo schema di randomizzazione predisposto facendo ricorso alle tavole dei numeri aleatori create nel 1959 dall'Istituto di Statistica dell'Università di Roma "Sapienza". Gli strati della randomizzazione corrispondono ai gradi di paralisi sottoposti a studio (IV-V-VI secondo la H-B FGS). Tali tavole riportano numeri realmente casuali e uniformemente distribuiti. Il criterio di costruzione si basa, come precedentemente ricordato, sui numeri aleatori ricavati utilizzando la cifra delle unità del primo estratto di

ciascuna ruota delle estrazioni del lotto a partire dal 1862 sino al Marzo 1955 (Tabella 1).

GRADO IV		GRADO V		GRADO VI	
Numero paziente	Simbolo casuale	Numero paziente	Simbolo casuale	Numero paziente	Simbolo casuale
1	B	1	B	1	B
2	A	2	A	2	A
3	B	3	B	3	A
4	A	4	A	4	B
5	A	5	A	5	A
6	B	6	A	6	A
7	A	7	B	7	B
8	A	8	B	8	B
9	B	9	A	9	B
10	A	10	B	10	B
11	A	11	A	11	A
12	A	12	A	12	B
13	B	13	B	13	B
14	B	14	A	14	A
15	B	15	A	15	A
16	A	16	A	16	B
17	A	17	B	17	A
18	B	18	B	18	B
19	A	19	B	19	A
20	A	20	B	20	B
21	B	21	A	21	A
22	B	22	A	22	B
23	A	23	B	23	B
24	B	24	B	24	A
25	B	25	A	25	A
26	B	26	B	26	A
27	B	27	B	27	B
28	A	28	B	28	B
29	B	29	A	29	B
30	B	30	B	30	A
31	A	31	B	31	B
32	B	32	B	32	A
33	B	33	A	33	B

Tabella 1. Schema di randomizzazione: A = gruppo sperimentale ; B = gruppo di controllo.

Scale valutative

La necessità di definire la severità della disfunzione facciale, seguirne la progressione e poter confrontare i dati derivanti da differenti studi ha spinto i ricercatori a costruire delle scale valutative atte allo scopo.

Purtroppo nonostante gli sforzi, le scale più utilizzate ancora peccano di scarsa obiettività dei dati forniti, in quanto si basano di fatto sulla valutazione effettuata da un osservatore che per quanto addestrato mantiene comunque un'importante variabilità soggettiva.

Come precedentemente esposto i sistemi di grading utilizzati nel presente protocollo sono l'H-B FGS e il SFGS. L'H-B FGS nel 1985 è stato validato per il suo utilizzo diagnostico dal Facial Nerve Disorders Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS). Nonostante ciò le succitate differenze di valutazione interosservatore e la difficoltà di definire all'interno di un'unica categoria di grado disfunzioni a volte estremamente discordanti del 1/3 superiore e del 1/3 inferiore del volto, suscitarono originariamente non poche critiche applicative (Murty et al. 1994, Ross et al. 1996, Croxson et al. 1990, Ahrens et al. 1999, Coulson et al. 2005, Scriba et al. 1999, Yen et al. 2003)^{24,23,25,26,27,28,29} (Tabella 2).

L'SFGS è una scala di grandezza regionale pesata, in cui vengono assegnati ad aree facciali differenti punteggi diversi a seconda della loro

importanza funzionale e cosmetica. Tale sistema di valutazione differisce dalla H-B FGS in quanto considera contemporaneamente al deficit motorio la presenza di sincinesie, che insieme alle ipercinesie e agli spasmi emifacciali rappresentano difetti a presentazione ritardata della funzione e dell'estetica facciale (Tabella 3).

Infine, negli ultimi anni sistemi di analisi computerizzata sono stati implementati a livello sia hardware che software per raggiungere una valutazione inizialmente bidimensionale ed ultimamente tridimensionale della motilità facciale, comportando altresì la necessità, per le strutture interessate, di dotarsi di speciali equipaggiamenti subendone i gravi costi (Giovanoli et al. 2003)³⁰.

GRADE	DESCRIPTION	CHARACTERISTICS
I	Normal	Normal facial function in all areas
II	Mild dysfunction	<i>Gross:</i> slight weakness noticeable on close inspection; may have very slight synkinesis. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: moderate to good function. Eye: complete closure with minimal effort Mouth: slight asymmetry.
III	Moderate dysfunction	<i>Gross:</i> obvious but not disfiguring difference between two sides; noticeable but not severe synkinesis, contracture, and/or hemifacial spasm. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: slight to moderate movement. Eye: complete closure with effort. Mouth: slightly weak with maximum effort
IV	Moderately severe dysfunction	<i>Gross:</i> obvious weakness and/or disfiguring asymmetry. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: none. Eye: incomplete closure. Mouth: asymmetry with maximum effort.
V	Severe dysfunction	<i>Gross:</i> only barely perceptible motion. <i>At rest:</i> asymmetry. <i>Motion:</i> Forehead: none. Eye: incomplete closure. Mouth: slight movement.
VI	Total paralysis	No movement

Tabella 2. Scala di House-Brackmann per la gradazione della paralisi facciale.

RESTING SYMMETRY Compared to normal side	
Eye (choose only one)	
Normal	0
Narrow	1
Wide	1
Eyelid surgery	1
Ceek (naso-labial fold)	
Normal	0
Absent	2
Less pronounced	1
More pronounced	1
Mouth	
Normal	0
Corner drooped	1
Corner pulled up/out	1

SYNKINESIS Rate the degree of involuntary muscle contraction associated with each expression				
	None	Mild	Moderate	Severe
Brow lift	0	1	2	3
Gentle eye closure	0	1	2	3
Open mouth smile	0	1	2	3
Snarl	0	1	2	3
Lip pucker	0	1	2	3

SYMMETRY OF VOLUNTARY MOVEMENT Degree of muscle excursion compared to normal side					
Standar expressions	Unable to initiate movement	Initiates slight movement	Initiates movement with mild excursion	Movement almost complete	Movement complete
Brow lift	1	2	3	4	5
Gentle eye closure	1	2	3	4	5
Open mouth smile	1	2	3	4	5
Snarl	1	2	3	4	5
Lip pucker	1	2	3	4	5
	Gross asymmetry	Severe asymmetry	Moderate asymmetry	Mild asymmetry	Normal symmetry

Voluntary movement score (x4) – Resting symmetry score (x5) – Synkinesis score = **Composive score**

Tabella 3. Scala Sunnybrook per la valutazione del grado di paralisi facciale modificata da Ross et al. 1996.

Neuro Muscular Retraining (NMR)

Il Neuro Muscular Retraining (NMR) è una metodica riabilitativa usata per migliorare gli outcome funzionali di soggetti affetti da paralisi del facciale, descritta per la prima volta da Balliet nel 1982²⁰.

La paralisi facciale comporta non soltanto problematiche di carattere estetico, ma anche di tipo funzionale, per le sue ripercussioni sulla comunicazione e sull'alimentazione. I sintomi fisici possono includere: difficoltà o impossibilità alla chiusura dell'occhio e di lacrimazione; difficoltà nelle funzioni oro facciali, con conseguenze sia sull'articolazione del linguaggio (alterazione di tutti i fonemi bilabiali) che sull'alimentazione (difficoltà di contenimento del bolo, con possibilità di perdita di liquidi dal lato lesa; alterazione della masticazione; perdita di sensibilità gustativa dei 2/3 anteriori della lingua). Dal punto di vista comunicativo, inoltre, il paziente non può veicolare attraverso il volto i normali segnali sociali (mimici) della comunicazione interpersonale.

La riabilitazione del paziente con paralisi del facciale è, quindi, una riabilitazione globale, che prende in considerazione tutte le problematiche del paziente. Migliorare le funzioni oro facciali e le possibilità di espressione mimica comporta un miglioramento dello stato di salute, dell'autostima, dell'autoaccettazione e della qualità della vita. Il NMR è stato sviluppato per aiutare il paziente a raggiungere un recupero ottimale,

trattando tutte le sequele che possono andare dalla flaccidità all'ipertonìa, agli spasmi e alle sincinesie, migliorando il controllo motorio facciale e mantenendo alta la soddisfazione del paziente stesso.

Il NMR sfrutta il principio psicopedagogico del coinvolgimento attivo del paziente che, attraverso tecniche di problem solving, viene guidato verso il controllo di ciascun movimento facciale che deve essere il più possibile armonico, evitando le attività grossomotorie indesiderate (sincinesie).

Il trattamento inizia con un'attenta valutazione clinica. Vengono stabiliti obiettivi realistici ed implementato un programma terapeutico, completo ed individualizzato, da eseguire non solo durante gli incontri con il terapeuta, ma giornalmente anche a casa. Il terapeuta fornisce informazioni di anatomia, fisiologia e kinesiologia del facciale, pertinenti alla situazione del singolo caso.

Successivamente guida il paziente verso la comprensione di come ciascun gruppo muscolare venga coinvolto in un determinato atto facciale (es. mandare un bacio): ciascun movimento viene illustrato direttamente e tramite filmati e successivamente il paziente viene invitato ad osservarne su se stesso l'azione con l'ausilio di uno specchio. Si tratta di una fase esplorativa che fa da scoperta per il paziente, il quale può così identificare specifiche aree di funzione e disfunzione e inizia a formulare strategie di

miglioramento del movimento facciale. Successivamente il paziente viene guidato verso:

- ◆ Un'esecuzione lenta: iniziare i movimenti lentamente e gradualmente concede ai pazienti di osservare e modificare angolo, forza e velocità dell'escursione con cui il movimento stesso è realizzato e di sperimentare in prima persona strategie di controllo motorio.
- ◆ Un'escursione ridotta: movimenti di escursione ridotta preservano risposte isolate da parte della muscolatura facciale, limitando il recruitment delle unità motorie. Movimenti più ampi, di contro, reclutano un maggior numero di unità motorie, comprese quelle di muscoli vicini, diminuendo l'accuratezza.
- ◆ Mantenimento della simmetria: i pazienti sono istruiti nel realizzare un'escursione simmetrica dei movimenti, per rinforzare la normale risposta fisiologica ed evitare il prevalere del lato sano su quello lesa.

Accanto al controllo del movimento, il NMR prevede un programma di accurata igiene del volto, mirato al mantenimento di un corretto grado di idratazione, metabolismo e trofismo del lato paretico. È importante, infatti, soprattutto nel caso di paralisi complete, evitare che i muscoli vadano incontro ad ipotrofia e a perdita di tono muscolare, finché i normali

fenomeni di rigenerazione neuronali non riprendano e il muscolo non ricominci a ricevere impulsi nervosi. A tale scopo esso prevede stimolazioni termiche calde e massaggi, al fine di favorire l'attività del microcircolo e quindi un corretto metabolismo del lato lesa. Il paziente è istruito ad eseguirle in autonomia giornalmente a casa 3 volte al dì ,per circa 10 minuti.

Le sessioni di trattamento ambulatoriali, della durata di circa 30 minuti, vengono disegnate per identificare, sviluppare e rifinire i patterns di movimento che sono di maggiore beneficio per ciascun paziente, il quale li pratica ripetutamente in clinica per assicurarne l'accuratezza, venendo successivamente invitato a sperimentare giornalmente a casa le strategie implementate.

Piano di trattamento

I primi 10 incontri verranno effettuati 3 volte a settimana (Tabella 4).

N seduta	Obiettivi	Attività
I seduta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fornire al paziente informazioni esaustive sulle funzioni della muscolatura del volto (espressioni, masticazione, parlato) ■ Illustrare i meccanismi di funzionamento corretto e abnorme (movimenti isolati vs sincinesie) ■ Illustrare finalità e motivazioni della riabilitazione 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spiegazione della funzione dei muscoli del volto con materiale illustrato ■ Visione filmati su espressioni ■ Visione filmati movimenti aberranti ■ Illustrazione del programma riabilitativo
II seduta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Far comprendere al paziente la necessità di una corretta “igiene” del volto e del mantenimento del trofismo muscolare 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Impacchi caldi ■ Massaggi ■ Stiramenti
III seduta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Coinvolgimento diretto del paziente nell’esecuzione dei massaggi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Esecuzione dei massaggi insieme al paziente davanti ad uno specchio, che possa fornire feedback visivo
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verifica della capacità del 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Richiesta e

IV-VI seduta	<p>paziente ad eseguire correttamente l'igiene del volto ed i massaggi</p>	<p>chiarificazione di ogni eventuale domanda od incertezza da parte del paziente</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Esecuzione controllata dei massaggi
VII-X seduta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stimolare il movimento attivo dei singoli muscoli colpiti da paralisi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Esecuzione davanti ad uno specchio dei movimenti facciali, isolati, simmetrici, interessanti la muscolatura colpita

Tabella 4. Piano terapeutico riabilitativo, sedute programmate.

Dalla XI seduta, i pazienti verranno seguiti 1-2 volte a settimana a seconda delle difficoltà incontrate, per la verifica del programma domiciliare ed il controllo dell'andamento funzionale, fino al momento del recupero completo o, comunque, entro 6 mesi dall'insorgenza dei sintomi.

Misure statistiche

Dimensione del campione

Per la stima della dimensione di ciascuno dei due campioni è stata considerata la H-B FGS (grado IV-V-VI), come previsto dai criteri di inclusione, ed eseguita una stratificazione secondo i predetti gradi. I due gruppi hanno la medesima dimensione, garantendo in tal modo la massima efficienza ed affidabilità dei confronti. È stato considerato un errore di prima specie $\alpha=0,05$ ed uno di seconda specie $\beta=0,80$. Inoltre, tenuto conto della letteratura, la proporzione del gruppo relativo al recupero completo dei pazienti π_1 è stata posta uguale a 0,85, mentre quella relativa al gruppo di controllo π_2 pari a 0,58. Come test statistico è stato preso in considerazione il test esatto di Fisher valutato ad una coda (Fisher 1935). I risultati dell'elaborazione, eseguiti con il software "nQuery", sono riportati nella Tabella 5³¹.

TEST SIGNIFICANCE LEVEL, α	0,050	0,050
1 or 2 sided test?	1	1
Group 1 proportion, π_1	0,850	0,850
Group 2 proportion, π_2	0,600	0,580
Power (%)	74	80
n1	39	39
n2	39	39

Tabella 5. Stima della dimensione del campione mediante test esatto di Fisher ad una coda.

Nella tabella n°5 valutando l'ultima colonna si rileva che ciascun campione, con proporzione $\pi_1=0,85$ e $\pi_2=0,58$, sarà composto da 39 pazienti, a meno dei drop out di cui si parlerà più avanti.

Quindi ciascuno strato, tenuto conto dei tre gradi della H-B FGS, sarà composto da 13 soggetti. La colonna centrale mostra come decresce la potenza (74%) se la proporzione π_2 viene posta uguale a 0,60.

Ipotizzando una funzione di perdita durante il follow-up, proporzionale al 10% per il collettivo sperimentale ed al 30% per quello di controllo, le numerosità salgono rispettivamente, con opportuni arrotondamenti, a 45 (43,3) e 54 (54,7) pazienti.

In definitiva ogni strato del primo campione sarà composto da 15 pazienti e ogni strato del secondo da 18.

Analisi Statistica

L'analisi quantitativa di tipo statistico può considerarsi suddivisa in due stadi.

Il primo, di tipo *descrittivo*, prenderà in considerazione la valutazione delle usuali costanti statistiche che caratterizzano i pazienti arruolati sotto il profilo demografico e clinico, fulcro della presente tesi di dottorato. Quindi saranno preparate le tabelle di frequenza, i rispettivi grafici e calcolate, a seconda dei casi, percentuali, medie, mediane, quartili, deviazione standard, intervalli di confidenza, deviazione interquartile, massimi e minimi etc.

Il secondo, di tipo *inferenziale*, sarà rivolto alla valutazione dei test statistici non parametrici unitamente alla stima delle rispettive probabilità esatte. Per queste valutazioni si farà ricorso al software "StaXact". Verranno considerati significativi i test al livello critico $p < 0,05$ e comunque si forniranno i valori esatti di p . Qualora la complessità del calcolo ne impedisca una misurazione diretta, la stima della probabilità verrà eseguita via Montecarlo con 10.000 simulazioni.

Tra i test che saranno utilizzati si ricordano il test esatto di Fisher estensibile a tabelle di $r > 2$ righe e $c > 2$ colonne, il test di

Kologorov-Smirnov, il χ^2 di Pearson e gli intervalli di confidenza sugli odds ratio.

RISULTATI

Dei 224 pazienti giunti alla nostra osservazione (92 femmine; 132 maschi), di età compresa tra 15 e 89 anni (età media 46 anni), 198 sono stati reclutati dal P.S. del Policlinico Umberto I, 26 dal P.S. dell'Ospedale Sant'Eugenio, nessun paziente dall'Ospedale Sandro Pertini. Di questi, 175 provenivano da un centro abitato maggiore (78%), 49 da luoghi di provincia (22%).

Il 47% (105 pz) presentavano una lesione a carico del VII n.c. di sinistra e il 53% (119 pz) di destra, nessun paziente ha evidenziato lesioni bilaterali del nervo facciale.

Il timing di esordio della paralisi è stato valutato in rapporto all'intervallo di tempo intercorrente tra comparsa dei primi sintomi e della paralisi facciale, identificando tre possibili varianti: esordio *immediato* (entro le 24 h dall'insorgere della sintomatologia associata), *progressivo* (24 h > esordio < 48 h) e *tardivo* (esordio > 48 h). Dei 224 pazienti, 120 riferivano un esordio della paralisi immediato (53,6%), 88 progressivo (39,3%) e solamente 16 tardivo (7,1%) (Grafico 1).

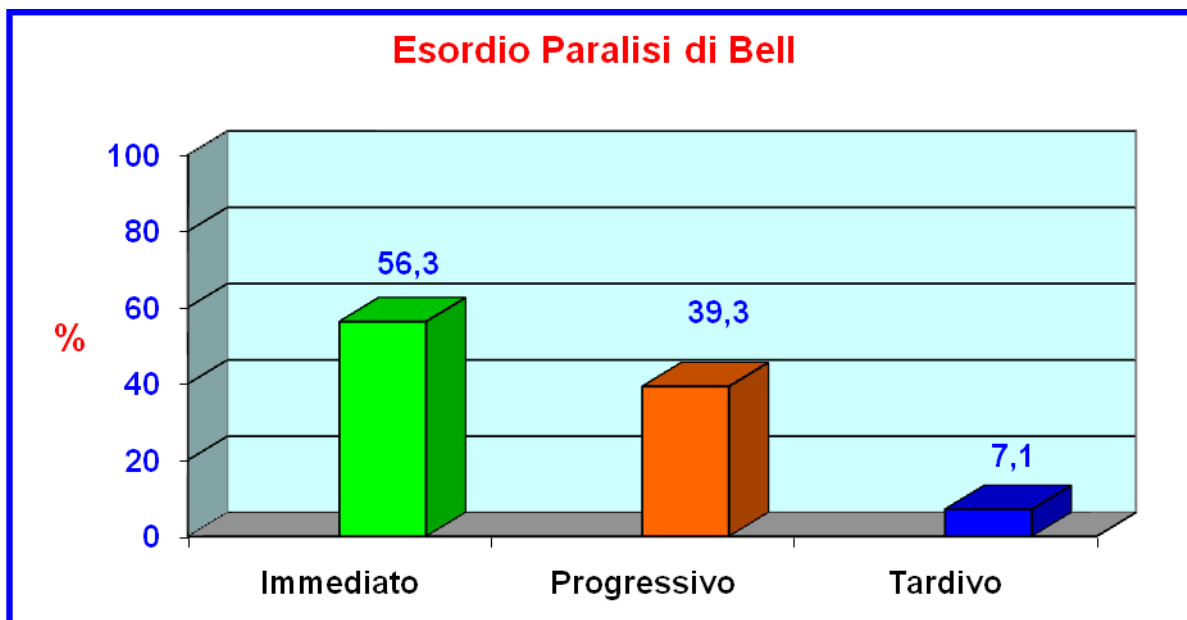


Grafico 1. Esordio Paralisi di Bell.

Relativamente alle patologie associate, il 27,2% (61 pz) presentava ipertensione arteriosa di varia natura in trattamento farmacologico, il 9,4% (21 pz) diabete mellito e il 4,9% (11 pz) patologie tiroidee. La raccolta anamnestica ha altresì evidenziato l'associazione della paralisi facciale con numerose altre patologie tra cui: HIV, coagulopatia, neuropatia diabetica, febbre reumatica, ipercolesterolemia familiare, prostatite non batterica cronica, stomatite cronica, calcolosi renale, allergia verso graminacee e pesce e piastrinopenia autoimmune. (Grafico 2).

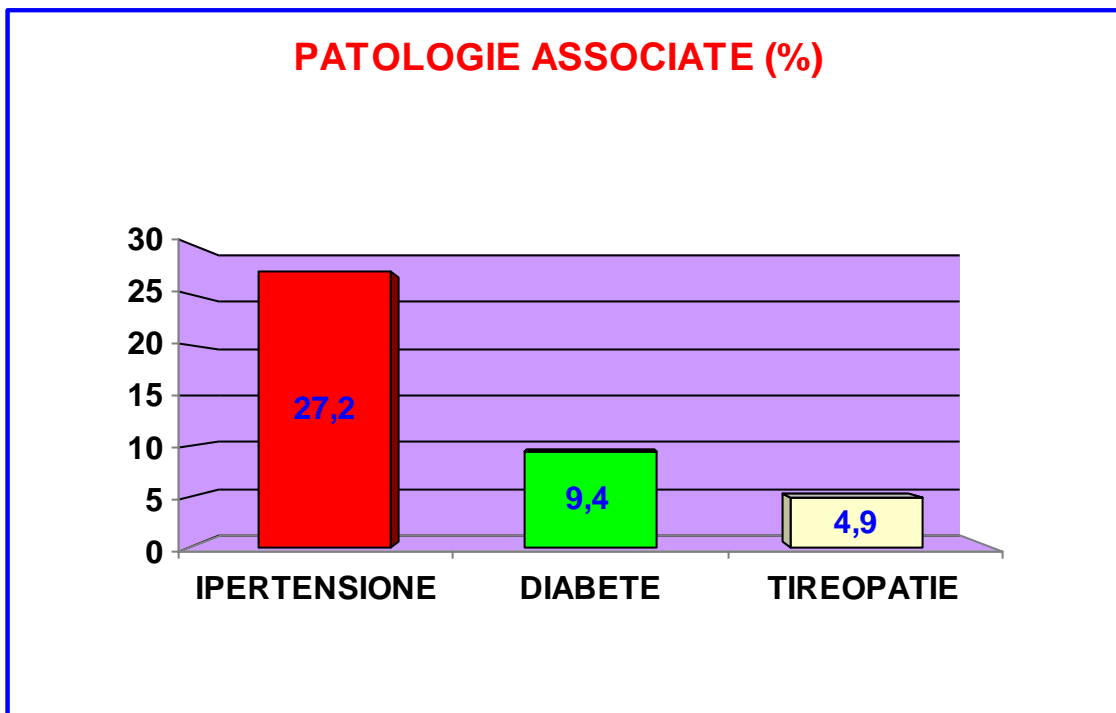


Grafico 2. Patologie associate alla Paralisi di Bell.

Il 36% (81 pz) ha riferito pregresse affezioni erpetiche a localizzazione labiale, mentre familiarità positiva per paralisi facciale di natura idiopatica si è presentata nel 10,3% degli esaminati (23 pz). Recidive si sono avute in 5 pazienti (2,2%), 3 delle quali controlateralmente al primo evento paralitico.

Il deficit motorio facciale si è presentato associato a dolore retroauricolare nel 41,5% (93 pz), xeroftalmia 32,6% (73 pz), disgeusia 32,1% (72 pz), dolore facciale 15,6% (35 pz), aumento della lacrimazione 14,3% (32 pz), fullness 12% (27 pz), xerostomia 1,8% (4 pz), disestesia

facciale ipsilaterale, cefalea e iperacusia all'1,3% (3 pz); infine ipoacusia, acufeni e lagoftalmo allo 0,9% (2 pz). (Grafico 3).

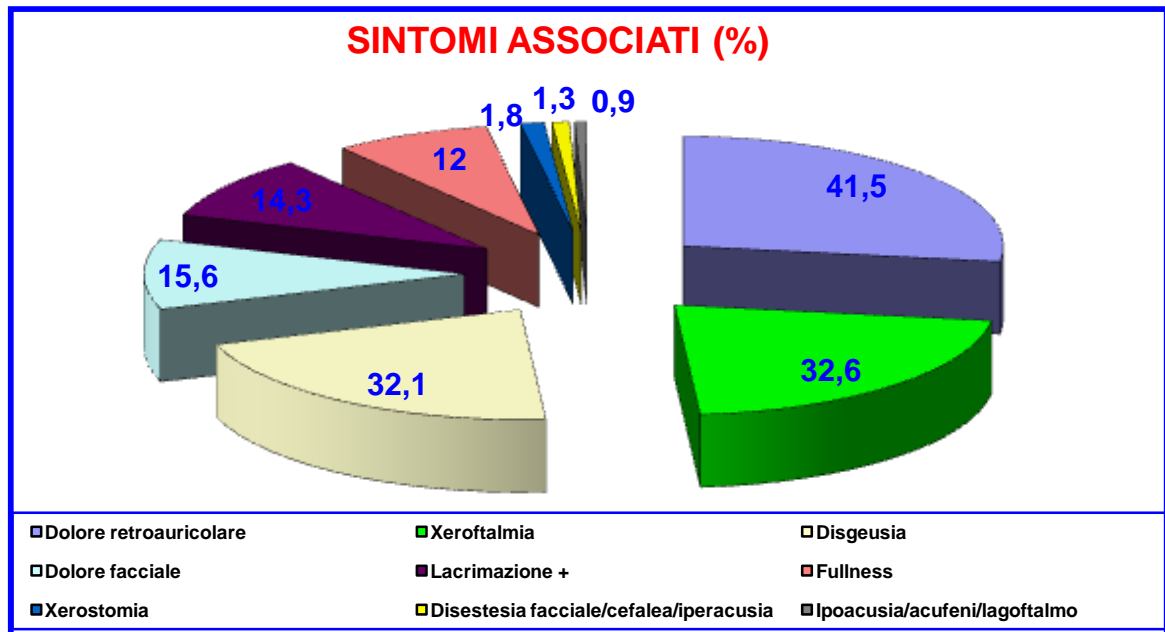


Grafico 3. Sintomatologia associata al deficit motorio facciale.

L'esame obiettivo otologico ha evidenziato in un paziente la presenza di una lieve iperemia del manico del martello ipsilaterale al lato paralitico, mentre in un altro la presenza di piccole vescicole a livello della cute concale ipsilaterale al lato colpito.

Dalle prove audiometriche effettuate da ogni paziente è emersa l'assenza del riflesso stapediale nel 31,3% (70 pz). Come precedentemente esposto, solo 2 dei nostri pazienti avevano riferito la presenza di ipoacusia e 3 di iperacusia alla data di arruolamento, mentre i successivi esami

diagnostici hanno evidenziato la presenza di ipoacusia in 24 pazienti (10,7%) di cui 2 serviti da protesi acustica binaurale, 1 caso di iperacusia (0,5%) e 199 casi di normoacusia (88,8%).

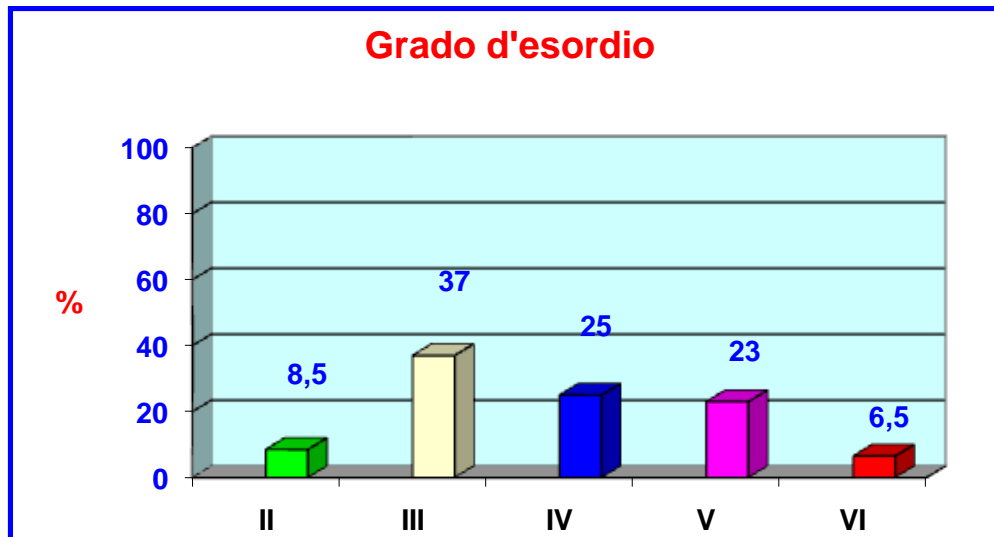


Grafico 4. Distribuzione dei pazienti secondo il grado (H-B FGS) all'esordio della sintomatologia.

Dei 224 pazienti esaminati, l'8,5% presentava un II° secondo la H-B FGS con valori variabili tra 55 e 92 all'SFGS; il 37% un III° secondo H-B FGS e valori di SFGS tra 38 e 71; il 25% un IV° con valori tra 20 e 59; il 23% un V° con valori tra 4 e 33 ed infine il 6,5% presentava un VI° associato a score tra 9 e 58 all'SFGS (Grafico 4).

Tra questi sono stati arruolati e successivamente divisi in 2 gruppi, secondo lo schema di randomizzazione, 76 pazienti, 38 per gruppo.

Quali valori identificativi del danno paretico raccolti utilizzando le scale di H-B e la SFGC sono stati utilizzati quelli riguardanti il secondo controllo, effettuato a fine terapia farmacologica, quindi al decimo giorno.

Nel Gruppo A formato da 22 femmine e 16 maschi, 23 pazienti presentavano un IV° sec H-B, 12 un V° e 3 un VI°.

Nel Gruppo B formato da 25 maschi e 13 femmine, 16 presentavano un IV° sec H-B, 16 un V° e 6 un VI°.

In nessun paziente è stata rilevata la presenza di sincinesie alla fine della terapia farmacologica.

Nel gruppo A:

- Dei pazienti con VI° (H-B), uno ha presentato sincinesia di grado moderato ad un unico gruppo muscolare al quinto controllo, divenuta severa al termine del follow-up; un paziente è stato perso al follow-up.
- Dei pazienti con V° (H-B), due hanno presentato sincinesia severa a più gruppi muscolari al settimo controllo, una sincinesia moderata al sesto controllo ed un'altro paziente sincinesia moderata per un gruppo muscolare e lieve per un altro; cinque pazienti sono stati persi al follow-up.
- Dei pazienti con IV° (H-B) nessuno ha presentato sincinesia, mentre i persi al follow-up sono stati sei.

Complessivamente nel gruppo A sono stati persi al follow-up 12 pazienti (31,6%).

Nel gruppo B:

- Dei pazienti con VI° (H-B) un paziente ha presentato sincinesia severa al settimo controllo, due pazienti hanno presentato sincinesia moderata entrambe al sesto controllo; tre pazienti risultano persi al follow-up.
- Dei pazienti con V° (H-B) un paziente ha presentato sincinesia moderata al settimo controllo; in un altro caso una prima sincinesia moderata è stata rilevata durante il sesto controllo, a cui se ne è aggiunta un'altra sempre moderata all'ottavo controllo; un paziente ha presentato al quinto controllo sincinesia di grado lieve divenuta severa al settimo controllo; ancora sincinesia di grado rispettivamente lieve e severa si sono riscontrate in due pazienti differenti al settimo controllo ed infine un ulteriore paziente ha presentato sincinesia moderata al quinto controllo; tre pazienti risultano persi al follow-up.
- Dei pazienti con un IV° (H-B) un solo paziente ha presentato sincinesia di grado lieve al sesto controllo mentre due paziente risulta perso al follow-up.

Complessivamente nel gruppo B sono stati persi al follow-up 8 pazienti (21%).

Dei 38 pazienti appartenenti al gruppo A, esclusi i 12 persi al follow-up, alla fine del periodo di osservazione 19 hanno avuto una restitutio ad integrum pari al 73%, 3 pazienti hanno presentato deficit facciali di II° e III° (H-B) pari all'11,5%, mentre un solo paziente ha presentato un deficit di V° pari al 4%.

In questo gruppo la completa guarigione si è avuta per 2 pazienti al terzo controllo (30 gg), 10 pazienti al quarto controllo (60 gg) e infine 7 pazienti al quinto controllo (90 gg); media pari a 67,9 giorni.

Dei 7 arruolati del gruppo A che hanno presentato esiti paretici di varia entità, 5 associano la presenza di sincinesie permanenti (71,4%).

Altro dato rilevato nei pazienti giunti al termine del follow-up è l'associazione tra gradi paretici più elevati al T0 (V° e VI° sec H-B) e residui paretici, il 100% dei VI°, il 66,6% dei V° e il 5,5% dei IV°.

Per quel che riguarda il gruppo B al netto dei pazienti persi al follow-up (8pz), al termine dell'osservazione 19 hanno presentato una completa guarigione senza esiti pari al 63,3%, 1 paziente presentava un V° (H-B) pari al 3,3%, 2 pazienti un IV° (6,7%), 3 pazienti un III° (10%) infine 5 pazienti un II° (16,7%).

In questo gruppo la guarigione senza segni paretici residui è stata raggiunta da 4 pazienti al terzo controllo (30 gg), in 8 pazienti al quarto controllo (60 gg), in 2 arruolati al quinto controllo (90 gg), 4 al sesto

controllo (120 gg) ed infine 1 al settimo controllo (150 gg); media 74,2 giorni.

Degli 11 pazienti che hanno presentato paralisi residua al termine della osservazione clinica, 10 hanno manifestato sincinesie di varia gravità (91%).

Anche nel gruppo B è stata valutata la percentuale di arruolati con alti gradi paretici a T0 che presentano esiti paretici al termine dell'osservazione: il 75% dei VI°, il 54% dei V° e il 9,1% dei IV°.

Gli esami di laboratorio in nostro possesso hanno evidenziato l'assenza di DNA virale sui campioni salivari saggiati sia con metodica su cellule VERO che su MRC-5. I dati riguardanti lo screening per la ricerca del DNA di HSV-1/2 e VZV mediante amplificazione genica (PCR) e sua sequenziazione hanno evidenziato su 224 pazienti esaminati 12 casi di positività al HSV-1/2 con numero di copie virali maggiori di 500/ml e 3 pazienti positivi per VZV con numero di copie maggiori di 500 /ml. Relativamente ai gruppi di studio, nel gruppo A un solo paziente è risultato positivo all'esame PCR sia per HSV1 e VZV, mentre un altro paziente è risultato positivo unicamente per HSV1. Nel gruppo B un solo paziente è risultato positivo alla PCR per HSV1.

L'indagine sierologica per la determinazione qualitativa anticorpale mediante dosaggio immunoenzimatico (ELISA "Radim Diagnostic"), ha rilevato per le IgG anti-HSV1 l'81,6% (62 pz) di risultati positivi, il 13,2%

(10 pz) di esami non eseguiti per inadeguatezza del campione o per mancato recapito delle provette, il 2,6% (2 pz) negativi, il 2,6% (2 pz) dubbi. Per le IgG anti-HVS2 il 63,2% (48 pz) negativi, il 13,2% (10 pz) dubbi, il 13,2% (10 pz) di esami non eseguiti e il 10,5% (8 pz) positivi. Infine la valutazione delle IgM, il cui titolo elevato indica una infezione virale recente, ha evidenziato 82,9% (63 pz) negativi, 13,2% (10 pz) di esami non effettuati, 1,3% (1 pz) positivi, 2,6% (2 pz) dubbi.

La determinazione degli anticorpi anti-VZV ha rilevato valori di IgG nel 79% (60 pz) positivi, nel 10,5% (8 pz) gli esami non sono stati eseguiti, nel 5,25% negativi, 5,25% dubbi. I valori di IgM anti-VZV sono risultati nell' 82,9% (63 pz) negativi, nel 13,2% esami non effettuati, nel 2,6% (2 pz) dubbi e nell' 1,3% (1 pz) positivi.

Sono giunte alla nostra osservazione 76 valutazioni elettrofisiologiche (EMG, ENOG, BLINK TEST), di cui 30 rilevano la presenza a T0 di danno neurale di tipo assonotmesico variabile da sub-totale a totale, 46 un danno neuroprassico. Ricordiamo a tal proposito come le lesioni traumatiche dei nervi periferici siano state classificate nel 1972 da Seddon in tre gradi³²:

- I. *Neuroprassia*: la continuità dell'assone è mantenuta ed il danno riguarda principalmente la guaina mielinica degli assoni di calibro maggiore. La conduzione è transitoriamente rallentata o interrotta e la sintomatologia è prevalentemente

motoria. Il ritorno alla norma è completo, nel volgere di giorni o settimane.

II. *Assonotmesi*: l'assone è interrotto, ma è mantenuta la continuità delle guaine connettivali. Il ripristino è buono e avviene con i tempi della rigenerazione (≈ 1 mm/die). Il risultato funzionale dipenderà dal ripristino delle corrette relazioni tra fibra e effettori.

III. *Neurotmesi*: è interrotta la continuità delle guaine connettivali, fino alla sezione del nervo. Il ripristino è imperfetto anche dopo sutura chirurgica.

Tra i dati elettrofisiologici si è posta maggiore attenzione alla percentuale di fibre rimaste indenni, valutata tramite l'EnoG al 14° giorno, ed alla presenza o meno di attività spontanea all'EMG del 10° giorno per i pazienti con VI° H-B. Confrontando i dati raccolti nei pazienti con grado VI (H-B), si è potuto notare che dei 9 pazienti con VI° alla valutazione post terapia farmacologica, 4 presentavano residui paretici severi a 6 mesi ed in tutti il valore dell'EnoG al 14° giorno era inferiore al 10% associato ad assenza di attività spontanea all'EMG.

Tutto ciò è stato effettuato onde valutare il ruolo predittivo sulla prognosi a distanza dei due esami strumentali menzionati e la loro

eventuale utilità quali determinanti per la decompressione chirurgica immediata.

Ulteriori valutazioni elettrofisiologiche sono al vaglio dei colleghi statisti per una loro organizzazione.

DISCUSSIONE

La valutazione dei dati epidemiologici a nostra disposizione ha permesso di evidenziare un sostanziale accordo con la letteratura internazionale.

Comprendendo anche i pazienti esclusi dal protocollo, abbiamo rilevato un 58,9% maschile contro il 41,1% di pazienti di sesso femminile. È stato possibile identificare un aumento nell'incidenza stagionale della paralisi di Bell nel periodo autunnale ed invernale.

I dati coincidono con quelli derivati dagli studi di Adour et al. del 1978 e di Peitersen del 2002, dai quali non emergono differenze statisticamente significative di sesso e razza, mentre differiscono sulla predisposizione stagionale all'insorgenza della paralisi di Bell^{33,2}.

Per quel che riguarda la distribuzione per fasce d'età abbiamo rilevato uno 0,5% \leq 15 anni (1 pz) e un 21% $>$ 60 anni (47 pz). Il 42,8% dei soggetti valutati aveva un'età compresa tra i 15 e i 45 anni, dato quest'ultimo in accordo con il succitato lavoro di Peitersen del 2002 che evidenziava un picco di incidenza appunto tra i 15 e i 45 anni, contrariamente ad Adour e Rowlands che rispettivamente nel 1978 e nel 2002 osservarono un aumento di incidenza negli over 60^{2,33,34}.

Nei 76 arruolati si è potuto rilevare un aumento della suscettibilità alla paralisi facciale periferica idiopatica nei soggetti ipertesi (31,6%) e

diabetici (7,9%), come già evidenziato da Gillman e Peitersen nel 2002. Viceversa non abbiamo potuto riscontrare un aumento di incidenza nelle donne in gravidanza, come rilevato da Gillman^{35,2}. Altre patologie associate riscontrate sono state: ipercolesterolemia (6,6%), tireopatia (3,9%) e piastrinopenia autoimmune, gastrite atrofica, patologie dismetaboliche, psoriasi, allergia alle graminacee, depressione maggiore tutte all'1,3%.

Il 10,5% ha riferito familiarità per paralisi facciale idiopatica; 2 pazienti hanno riferito pregressi episodi paretici facciali; solo in un caso il secondo episodio paretico ha interessato il volto a livello controlaterale. Infine nel 39,4% (30 pz) l'anamnesi ha accertato pregressi episodi di Herpes labialis.

L' 11,8% ha presentato una paralisi completa mentre il restante 88,2% incompleta, tutto ciò in disaccordo con i dati della letteratura che ad esempio riporta, in uno studio su larga scala (2570 pz) effettuato da Peitersen in un arco di 25 anni e pubblicato nel 2002, un' incidenza di forme complete del 70% ed incomplete del 30%².

In rapporto ai dati derivanti dalle scale di grado, l' 11,8% presentava alla valutazione post terapia farmacologica (T0) un VI° secondo la H-B FGS, il 36,8% un V°, il 51,4% un IV°.

L'SFGS da noi utilizzato per la prima volta, ha evidenziato valori estremamente variabili con I° associati a punteggi da 76 a 100, II° da 55 a 92, III° da 38 a 71, IV° da 20 a 59, V° da 4 a 33 e VI° da 9 a 58. Questi dati si sovrappongono a quelli di Berg et al. del 2004 nel caso dei gradi IV, V e VI in cui anche noi non abbiamo mai rilevato scores superiori a 63, a differenza dei pazienti assegnati al III° secondo l'H-B FGS in cui abbiamo potuto apprezzare punteggi superiori a 71³⁶.

Infine un accenno ai dati sull'effetto della terapia riabilitativa (NMR).

Nessuno dei 38 pazienti arruolati presentava a T0 difetti secondari di motilità ed estetica facciale. Nei controlli successivi la frequenza di sincinesie di grado severo si è attestata all' 11,5%, di grado moderato al 7,7% e di grado lieve al 3,8%, valori sovrapponibili a quelli rilevati da Peitersen nel 2002².

Confrontando i dati dei due gruppi in studio, notiamo un aumento importante nel gruppo B di sincinesie di grado moderato al termine del follow-up (16%); risultano invece pressochè sovrapponibili i valori dei gradi severo e lieve.

Valutando i tempi di recupero dei due gruppi non sono emerse differenze statisticamente rilevanti.

Pertanto la NMR non sembra influire sul tempo di recupero funzionale e sulla prognosi a distanza.

L'ampia diffusione delle infezioni erpetiche nella popolazione generale (90% di positività alle IgG anti-HVS1, 20% di positività alle IgG anti-HVS2 e 90% di positività alle IgG anti-VZV negli individui adulti), rende le prove sierologiche per la dimostrazione degli anticorpi specifici diagnostiche solo in caso di accertata sier conversione (Dianzani et al. 1997)³⁷. Inoltre in base alle notizie sierologiche non è possibile discriminare tra infezione primaria o ricorrente, dato che le IgM possono essere prodotte anche in corso di recidive e, per di più, la risposta di tipo IgM è spesso assente nei soggetti immunodepressi. Si è riscontrato un movimento anticorpale delle IgM anti-HSV, segno di riattivazione, nel 2,6% (1 pz), delle IgM anti-VZV sempre nel 2,6% (1 pz), mentre in nessun paziente si è rilevata una reattività crociata.

Tali valori risultano in disaccordo con quelli pubblicati da Kawaguchi et al. nel 2007¹³, in cui le percentuali si attestano rispettivamente al 15,3%, 14,7% e 4%.

I dati derivanti dall'isolamento salivare su cellule VERO e MRC-5 hanno escluso nella totalità dei pazienti esaminati la presenza di DNA virale.

I risultati dello screening per la ricerca del DNA-VZV e HSV-1/2 mediante amplificazione genica (PCR) e sua sequenziazione hanno rilevato nel gruppo A un paziente con positività per la presenza di DNA-HSV1 e VZV ed un altro con positività per DNA-HSV1, mentre nel gruppo B un unico paziente ha presentato positività per DNA-HSV1. Ricordiamo come la percentuale di identificazione di DNA virale tramite tale metodica possa variare dallo 0 al 79% a seconda delle differenti casistiche e dei diversi substrati biologici utilizzati (liquido cerebro-spinale, muscolo retroauricolare, lacrime, saliva, siero) (Kanerva et al. 2007; Furuta et al. 2000; Murakami et al. 1996)^{38,39,40}.

Infine, relativamente ai dati elettrofisiologici, in attesa della valutazione statistica completa, abbiamo osservato, come Fish nel 1981⁴¹, che l'associazione tra la percentuale di fibre indenni al controllo EnoG al 14° giorno e la presenza/assenza di attività spontanea elettromiografica possa essere importante quale indice prognostico a distanza. Infatti dei 76 pazienti arruolati, 9 presentavano un VI° H-B al decimo giorno associato in 4 pazienti a valori all'Enog inferiori al 10% ed l'assenza di attività spontanea all'EMG. Tutti questi pazienti hanno avuto esiti paretici severi al termine del follow-up. Nonostante l'esiguità del campione, l'elettro-neuronografia in associazione all'elettromiografia appare un valido ausilio per la valutazione prognostica dei pazienti affetti da paralisi di Bell,

in disaccordo con il lavoro di Lee et al. del 2006⁴², in cui tale metodica viene definita uno strumento di inadeguata specificità e sensibilità ai fini della prognosi.

Come proposto da Fish nel 1981⁴¹ e da Yanagihara nel 2001⁴³, il riscontro di valori EnoG <10% nei gradi severi di paralisi potrebbe rappresentare un valido indicatore per la decompressione chirurgica immediata.

CONCLUSIONI

La paralisi di Bell rappresenta una entità nosologica complessa ad elevato impatto medico-sociale. I pazienti affetti devono confrontarsi, a volte improvvisamente, da un lato con una sintomatologia estremamente disabilitante e dall'altro con un danno estetico psicologicamente non facile da accettare. Fortunatamente i dati della letteratura internazionale ci dicono che più dell'80% degli affetti otterrà a tempo variabile una completa "*restitutio ad integrum*" della funzione ed estetica facciale e meno del 20% potrà presentare a distanza deficit permanenti, di cui solo 4% definibili severi². La sua natura idiopatica non permette di definire "di scelta" alcuna delle terapie utilizzate. Attualmente la somministrazione associata a base di corticosteroidi a dose piena (Prednisone 1mg/Kg/die per os per 10 gg.) e antivirale (Valaciclovir 500 mg ogni 8h per os per 6 gg) rappresenta la più largamente utilizzata.

I dati emersi dal presente lavoro, tranne che per l'elevata incidenza di forme di paralisi incomplete e un lieve aumento dell'insorgenza nel periodo autunnale ed invernale, sono in linea con la letteratura.

La NMR quale tecnica di riabilitazione non ha mostrato benefici rilevanti per quel che riguarda decorso e prognosi.

Da rilevare infine la relazione tra dati EnoG ed elettromiografici ed esiti a distanza; il 44,4% dei pazienti con paresi di VI° H-B ha presentato,

al termine del follow-up, deficit funzionali severi in associazione a sincinesie o ipercinesie.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Yanagihara N. Incidence of Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988; 137: S3-4.
- 2) Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 549: 4-30.
- 3) Resende LA, Weber S. Peripheral facial palsy in the past: contributions from Avicenna, Nicolaus Friedreich and Charles Bell. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008 Sep; 66 (3B): 756-9.
- 4) Whitty CW. Cortisone in Bell's palsy. *Lancet.* 1953 Jul 11; 265 (6776): 86.
- 5) Rothendler HH. Bell's palsy treated with cortisone. *Am J Med Sci.* 1953 Apr; 225 (4): 358-61.
- 6) McCormick DP. Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy. *Lancet.* 1972; 1: 937Y9.
- 7) Fish U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic finding in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol.* 1972 Apr; 95 (4): 335-41.
- 8) Nakamura K, Yanagihara N. Neutralization antibody to herpes simplex virus type 1 in Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988 ;97: 18Y21.
- 9) Spruance SL. Bell's palsy and herpes simplex virus. *Ann Intern Med.* 1994; 124: 1045Y6.
- 10) Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: CD001942.
- 11) Allen D, Dunn L. Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD001869.

- 12) Hato N, Yamada H, Kokno H, et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *Otol Neurotol*. 2007; 28: 408-13
- 13) Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope*. 2007; 117: 147-56.
- 14) Sullivan FM, Swan IRC, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(16): 1598-607.
- 15) Adour KK, Ruboyanes JM, Von Doersten PG, et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996; 105: 371-8.
- 16) Adour KK. Otolological complications of herpes zoster. *Ann Neurol*. 1994; 35: S62-4.
- 17) Furuta Y, Ohtani F, Sawa H, et al. Quantitation of varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpete. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2856Y9.
- 18) Peitersen E. Natural history of Bell's palsy. In: *Disorders of facial nerve* (Graham MD, House WF, eds). New York: Raven Press. 1982; pp 307-312.
- 19) Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *BMJ*. 2004; 329: 553Y7.
- 20) Balliet R, Shinn JB, Bach-y-Rita P. facial paralysis rehabilitation: retraining selective muscle control. *Int Rehabil Med*. 1982; 4 (2): 67-74.
- 21) Diels JH, Combs D. Neuromuscular retraining for facial paralysis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997; 30: 727-43.

- 22)** House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93: 146-7.
- 23)** Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 114: 380-86.
- 24)** Murty GE, Diver JP, Kelly PJ, et al. The Nottingham System: objective assessment of facial nerve function in the clinic. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 110: 156-61.
- 25)** Croxson G, May M, Mester SJ. Grading facial nerve function: House-Brackmann versus Burres-Fisch methods. *Am J Otol.* 1990; 11: 240-6.
- 26)** Ahrens A, Skarada D, Wallace M, Cheung JY, Neely JC. Rapid simultaneous comparison system for subjective grading scales for facial paralysis. *Am J Otol.* 1999 Sep; 20 (5): 667-71.
- 27)** Coulson SE, Croxson GR, Adams RD, O 'Dwyer NJ. Reliability of the "Sydney" , "Sunnybrook", and "House Brackmann" facial grading systems to assess voluntary movement and synkinesis after facial nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132: 543-9.
- 28)** Scriba H, Staeckli SJ, Veraguth D, Pollak A, Fisch U. Objective evaluation of normal facial function. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999 Jul; 108 (7 Pt 1): 641-4.
- 29)** Yen TL, Driscoll CL, Lalwani AK. Significance of House-Brackmann facial nerve grading global score in the setting of differential facial nerve function. *Otol Neurotol.* 2003 Jan; 24 (1): 118-22.
- 30)** Giovanoli P, Tzou CH, Ploner M, Frey M. Three dimensional video-analysis of facial movements in healthy volunteers. *Br J Plast Surg.* 2003 Oct; 56 (7); 644-52.
- 31)** Fisher RA. The logic of scientific inference. *J of the Royal Statistical Society.* 1935; vol 98; 39-54.

- 32)** Seddon H. Surgical disorders of peripheral nerve. *Churchill-Livingstone*. Edinburgh 1972.
- 33)** Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, Kahn ZM, Sheldon MI. The true nature of Bell 's palsy:analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope*. 1978; 88: 787-801.
- 34)** Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P. The epidemiology and treatment of Bell 's palsy in the UK. *Eur J Neurol*. 2002; 9: 63-7.
- 35)** Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy; a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2002 Jan; 126 (1): 26-30.
- 36)** Berg T, Jonsson L, Engström. Agreement between the Sunnybrook, House-Brackmann and Yanagihara facial nerve grading systems in Bell's palsy. *Otol Neurotol*. 2004 Nov; 25 (6): 1020-6.
- 37)** Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR, Dolei A. Manuale di Virologia Medica. *McGraw-Hill Libri Italia*. Milano 1997: 171-183.
- 38)** Kenerva M, Mannonen L, Piiparinen H, Peltomaa M, Vaheri A, Pitkäranta A. Search for Herpesviruses in cerebrospinal fluid of facial palsy patients by PCR. *Acta Otolaryngol*. 2007 Jul; 127 (7): 775-9.
- 39)** Furuta Y, Othani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergströ T. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute facial palsy. *Clin Infect Di*. 2000; 30: 529-533.
- 40)** Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell's palsy and herpes virus : identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 27-30.
- 41)** Fisch U. Surgery for Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 1-11.

- 42)** Lee DH, Chae SY, Park YS, Yeo SW. Prognostic value of electroneurographi in Bell's palsy and Ramsay-Hunt's syndrome. *Clin Otolaryngol*. 2006 Apr; 31 (2): 144-8.
- 43)** Yanagihara N, Hato N, Murakami S, Honda N. Transmastoid decompression as a treatment of Bell's palsy. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001; 124: 82-86.