

APPENDICE

Gruppo di Studio "Sesto Senso"

Albera R. (Torino)	Cavara M. (Bologna)	Ferri E. (Padova)
Alberti G. (Roma)	Ceron M. (Ferrara)	Ferroni M. (Ferrara)
Alonzi L. (Frosinone)	Cerritelli P. (Bologna)	Finco G. (Padova)
Amaretti B. (Forlì-Cesena)	Cerullo M. (Foggia)	Fini O. (Bologna)
Anastasi F. (Roma)	Chiappetta A. (Venezia)	Flori C. (Modena)
Angelillo M. (Caserta)	Chieffo A. (Ferrara)	Fois P. (Sassari)
Antoniacomì G. (Varese)	Ciammetti G. (Isernia)	Fossataro R. (L'Aquila)
Apuzzo M. (Napoli)	Ciarini M.E. (Perugia)	Frisina A. (Vicenza)
Armato E. (Venezia)	Ciferri G. (Viterbo)	Frogheri G. (Cagliari)
Attinà E. (Cuneo)	Cilione A.R. (Isernia)	Gabriele A. (L'Aquila)
Autiero Celidonio B. (Teramo)	Cinquegrani F. (Napoli)	Gaggini G. (Chieti)
Badaracco C. (Roma)	Ciorba A. (Ferrara)	Gagliardi V. (Cosenza)
Balsamo F. (Cosenza)	Cittadini S. (Roma)	Gamba P. (Brescia)
Balzanelli C. (Brescia)	Colacci A.C. (Isernia)	Gammera M. (Napoli)
Barbieri M. (Genova)	Comacchio F. (Padova)	Ghigna I. (Torino)
Barletta R. (Napoli)	Coscarella M. (Brescia)	Ghilardotti E. (Parma)
Bergamo D. (Napoli)	Cosenza A. (Roma)	Giacchini S. (Bologna)
Bernardi R. (Caserta)	Cravero L. (Torino)	Giordano L. (Roma)
Bernardi O. (Padova)	Crosara C. (Mantova)	Gorgoglione R. (Roma)
Berni A. (Alessandria)	Cuiuli G. (Roma)	Graziano O. (Napoli)
Bevilacqua F. (Napoli)	Cutrerà B. (Trieste)	Greco G. (Frosinone)
Bighi A. (Ferrara)	D'Agostino N. (Viterbo)	Iezza M. (Caserta)
Bocciolini C. (Bologna)	D'Alessio O. (Napoli)	Indraccolo A.S. (Bari)
Boccuto L. (Padova)	Dagna F. (Torino)	Khreisat I. (Cuneo)
Boninsegna M. (Padova)	Danza C. (Cagliari)	Lai C. (Olbia-Tempio)
Borghi G. (Mantova)	De Angelis A. (Roma)	Lanciani R. (Roma)
Borroni G. (Varese)	De Angelis E. (Roma)	Larosa G. (Viterbo)
Bosi P. (Bologna)	De Bartolo F. (Lecce)	Laurenzi P. (Ascoli Piceno)
Bozzini I. (Roma)	De Carli P. (Roma)	Lavopa G. (Pescara)
Bracchi E. (Terni)	De Cillis G. (Venezia)	Leo G. (Foggia)
Brandolini C. (Bologna)	De Lillo M.L. (Roma)	Leuzzi M.C. (Roma)
Briccarello G. (Torino)	De Zen M. (Padova)	Liccardi S. (Napoli)
Brizi S. (Perugia)	Del Colle R. (Verona)	Lombardi R. (Roma)
Bruno Bertetto I. (Olbia-Tempio)	Dell'Anna E. (Napoli)	Lora L. (Venezia)
Bucolo S. (Torino)	D'Emilia M. (Roma)	Lucarelli N. (Roma)
Calabrese G. (Perugia)	Di Candeloro S. (Pescara)	Magini R. (Pesaro-Urbino)
Calabrò P. (Milano)	Di Matteo L. (Latina)	Maltempo R. (Napoli)
Caldarazzo G. (Cremona)	Di Meo C. (Caserta)	Marangon R. (Latina)
Califano L. (Benevento)	Di Nucci G. (Isernia)	Marcelli V. (Salerno)
Caligo G. (Genova)	Di Rienzo L. (Roma)	Marcellini S. (Ancona)
Canino M. (Modena)	Donati C. (Pisa)	Marchetti A. (Reggio Emilia)
Capobianco S. (Sassari)	D'Onofrio F. (Teramo)	Martone R. (Caserta)
Capone A. (Lecce)	Dulcetti N. (Milano)	Massenzo D. (Cosenza)
Carbonaro V. (Torino)	Durso D. (Fermo)	Mataluni G. (Napoli)
Carboni M. (Terni)	Emiliani V. (Bologna)	Mattiazzo A. (Torino)
Casadio R. (Ravenna)	Fabiano B. (Torino)	Mazzei F. (Napoli)
Casagrande I. (Bologna)	Fadda G. (Torino)	Mazzeo O. (Ancona)
Casali C.M.G. (Modena)	Fanfani F. (Firenze)	Medda C. (Cagliari)
Casotti S. (Reggio Emilia)	Ferrero V. (Torino)	Melegari R. (Mantova)

Meli A. (Varese)	Pintucci J.P. (Monza e Brianza)	Solazzo A. (Padova)
Menabue S. (Modena)	Pinzi G. (Ancona)	Soprani F. (Ravenna)
Merlo E. (Como)	Pozzo T. (Torino)	Sorrentino G. (Napoli)
Mestretta R. (Torino)	Principi P. (Fermo)	Spasiano R. (Lecco)
Micci S. (Roma)	Quattrini G. (Frosinone)	Spuri C. (Ancona)
Miconi A. (Roma)	Rafati M. (Napoli)	Squeglia C. (Brescia)
Misale M. (Lucca)	Re R. (Asti)	Stabile C. (Roma)
Mola P. (Torino)	Rigo S. (Trieste)	Tassoni A. (Ascoli Piceno)
Monserrino S. (Bologna)	Riontino E. (Torino)	Tesi G. (Pistoia)
Morgante G. (Viterbo)	Rizzo G. (Napoli)	Testoni S. (Modena)
Napolitano D. (Napoli)	Roffi G. (Cremona)	Tondolo E. (Torino)
Natale A. (Lucca)	Rolfo A. (Roma)	Travagli M. (Ferrara)
Neri G. (Chieti)	Ronchetti F. (Roma)	Trebbi M. (Modena)
Nisticò A. (Terni)	Ronconi R. (Avellino)	Turano T. (Perugia)
Nola G. (Roma)	Rosati F. (Campobasso)	Turco I. (Padova)
Padovani D. (Ravenna)	Roselli R. (Como)	Valboa R. (Caserta)
Padula G.B. (Latina)	Rossi M.T. (Ascoli Piceno)	Vannuccini P. (Bologna)
Panizzut B. (Torino)	Rossi S. (Roma)	Vargiolu G. (Cagliari)
Pantaleoni M. (Ancona)	Rossi A. (Terni)	Venè S. (Rimini)
Panu F. (Cagliari)	Russo L. (Caserta)	Venuto C. (Cosenza)
Paoletti M. (Campobasso)	Saginario V. (Milano)	Verdecchia M.C. (Roma)
Pardu B. (Rimini)	Salsi D. (Ravenna)	Vingolo G. (Roma)
Parisi P. (Cremona)	Saracino B. (Taranto)	Zacchini T. (Ferrara)
Parlangeli A. (Brindisi)	Scaringi A. (Foggia)	Zanetidou G. (Reggio Emilia)
Pasetti E. (Parma)	Schiarea M. (Perugia)	Zanni M. (Modena)
Pecci R. (Firenze)	Schiraldi G. (Matera)	Zanon D. (Vicenza)
Pedrotti I. (Varese)	Scotto L. (Genova)	Zilio R. (Milano)
Petrillo G. (Roma)	Sinopoli A. (Latina)	Zoso G. (Padova)
Piantedosi B. (Napoli)	Smarra F. (Caserta)	

VESTIBOLOGIA

Survey italiana sulla vertigine parossistica posizionale

Italian survey on benign paroxysmal positional vertigo

A. MESSINA¹, A.P. CASANI², M. MANFRIN³, G. GUIDETTI⁴

¹ Ambulatorio Otoneurologia e Acufenologia, Cattedra di Audiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo; ² Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica e di Area Critica, Università degli Studi di Pisa; ³ Clinica Otorinolaringoiatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴ Vertigo Center, Poliambulatorio Chirurgico Modenese, Modena

RIASSUNTO

La vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) è il tipo più comune di vertigine periferica. Frequentemente dopo il primo episodio la VPPB presenta recidive, con un tasso di ricorrenza tra il 15% e il 50%. A oggi non vi è chiarezza sui processi eziopatogenetici che portano al distacco degli otoliti, né su quali siano i fattori che rendono la VPPB una patologia recidivante, ma recenti studi epidemiologici hanno evidenziato una possibile associazione con fattori di rischio cardiovascolari. Lo scopo del presente studio (Sesto Senso Survey) è stato quello di valutare nella popolazione italiana, attraverso un'indagine osservazionale, le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con VPPB (primo episodio o ricorrente), con particolare attenzione ai potenziali fattori di rischio cardiovascolare. L'indagine è stata condotta in 158 centri di Vestibologia in tutta Italia su 2.682 pazienti (età media $59,3 \pm 15,0$ anni; 39,1% maschi e 60,9% femmine) affetti da VPPB, da gennaio 2013 a dicembre 2014. I risultati hanno mostrato in questi pazienti l'alta prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione arteriosa (55,8%), ipercolesterolemia (38,6%) e diabete (17,7%), oltre a una elevata familiarità per malattie cardiovascolari (49,4%). In un'elevata percentuale di pazienti si è inoltre registrata la presenza di ipoacusia (42,9%), acufeni (41,2%) o entrambi (26,8%). Significativamente correlata agli episodi di recidiva di VPPB è risultata la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e comorbidità cardiovascolare accertata (range OR tra 1,84 e 2,31). Rilevanti anche le associazioni con diabete e patologie tiroidee e autoimmuni (range OR tra 1,73 e 1,89). I risultati dell'indagine confermano la significativa associazione tra comorbidità cardiovascolari e VPPB recidivanti e le identificano come importante potenziale fattore di rischio per le recidive di VPPB nella popolazione italiana, aprendo la strada alla valutazione di nuove strategie terapeutiche nel trattamento di questa patologia.

PAROLE CHIAVE: Vertigine parossistica posizionale benigna • Fattori di rischio • Patologie cardiovascolari • Terapia

SUMMARY

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common type of peripheral vertigo. BPPV often relapses after the first episode, with a recurrence rate between 15% and 50%. To date both the aetiopathogenetic processes that lead to otoconia detachment and the factors that make BPPV a relapsing disease are still unclear, but recent epidemiological studies have shown a possible association with cardiovascular risk factors. The aim of the present study (Sesto Senso Survey) was to evaluate in the Italian population through an observational survey, the main demographic and clinical characteristics of patients with BPPV (first episode or recurrent) with particular focus on the potential cardiovascular risk factors. The survey was conducted in 158 vestibology centres across Italy on 2,682 patients (mean age 59.3 ± 15.0 years; 39.1% males and 60.9% females) suffering from BPPV, from January 2013 to December 2014. The results showed a high prevalence of cardiovascular risk factors such as high blood pressure (55.8%), hypercholesterolaemia (38.6%) and diabetes (17.7%), as well as a family history of cardiovascular disease (49.4%). A high percentage of patients also had hearing loss (42.9%), tinnitus (41.2%), or both (26.8%). The presence of hypertension, dyslipidaemia and pre-existing cardiovascular comorbidities were significantly related to recurrent BPPV episodes (OR range between 1.84 and 2.31). In addition, the association with diabetes and thyroid/autoimmune disease (OR range between 1.73 and 1.89) was relevant. The survey results confirm the significant association between cardiovascular comorbidities and recurrent BPPV and identify them as a potential important risk factor for recurrence of BPPV in the Italian population, paving the way for the evaluation of new therapeutic strategies in the treatment of this disease.

KEY WORDS: *Benign paroxysmal positional vertigo • Risk factors • Cardiovascular diseases • Therapy*

Introduzione

La vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) è una sindrome clinica caratterizzata da episodi di vertigine brevi e ricorrenti, scatenati da cambiamenti della posizione della testa rispetto alla gravità e dovuti a una stimolazione anomala della cupola di uno dei tre canali semicircolari, più di frequente quello posteriore. La risposta eccitatoria della cupola è determinata da otoliti che si distaccano dalla macula dell'utricolo e si spostano nel lume del canale semicircolare, in risposta ai movimenti della testa gli otoliti arrivano quindi fino ai canali semicircolari della cupola, che viene stimolata in modo anormale dai piccoli cristalli, causando vertigine e nistagmo. Gli otoliti, possono in alcuni casi aderire alla cupola, generando una forma di VPPB chiamata cupulolitiasi^{1,2}.

I segni caratteristici della VPPB vengono evocati quando la testa del soggetto viene posizionata in modo tale che il piano del canale semicircolare interessato si trovi allineato alla gravità, in posizione verticale, provocando nistagmo e sintomatologia vertiginosa. La durata, la frequenza e l'intensità dei sintomi possono variare e a volte sono presenti anche manifestazioni neurovegetative (nausea, vomito) o una sensazione persistente di instabilità^{1,2}.

La VPPB è il tipo più comune di vertigine periferica, con una prevalenza riportata tra 11 e 64 casi per 100.000 abitanti, con un picco nella fascia di età 50-70 anni e una incidenza maggiore nel genere femminile^{1,3}.

La VPPB di frequente presenta episodi recidivanti dopo il primo, con un tasso di ricorrenza tra il 15% e il 50%, di solito entro pochi mesi^{1,4}.

Ad oggi sia i processi eziopatogenetici che portano al distacco degli otoliti, sia i fattori che rendono la VPPB una patologia recidivante, non risultano chiari.

Negli ultimi anni diversi studi epidemiologici hanno raccolto dati anamnestici utili a comprendere se esistano comorbidità correlate al ripetersi degli eventi di VPPB³⁻⁶. Tra il 2007 e il 2009 il registro internazionale Revert ha raccolto i dati di oltre 4.000 casi consecutivi di vertigine osservati in 618 centri ambulatoriali di vestibologia in 13 paesi nel mondo⁷. Da queste indagini emerge un'associazione tra VPPB recidivante e ipertensione arteriosa (presente fino al 52% dei casi), iperlipidemia (fino al 55% dei casi), disfunzione tiroidea (fino al 21,3% dei casi) e una significativa prevalenza del diabete nei soggetti con VPPB rispetto alla popolazione generale^{4,6,8}. In un recente studio osservazionale, ipertensione e diabete sono risultati significativamente correlati al rischio di recidive di VPPB, con un aumento del rischio se entrambe le comorbidità risultano presenti contemporaneamente⁵. Dal registro Revert emerge che il 46,3% dei soggetti con VPPB ha comorbidità cardiovascolare e il 17,2% disfunzioni ormonali⁷. Ciò è coerente con l'ipotesi che l'ipertensione arteriosa e l'iperlipidemia possano causare un danno vascolare all'orecchio interno. A tal proposito è già noto che la VPPB

può seguire a un evento ischemico a livello del distretto dell'arteria vestibolare anteriore, che faciliterebbe il distacco degli otoliti dall'utricolo. Inoltre, l'ischemia vertebrobasilare è stata suggerita come fattore predisponente per la VPPB e alcuni dati sostengono una correlazione tra VPPB e ictus⁴. Un recente studio retrospettivo sulla popolazione taiwanese ha esaminato i dati provenienti dal *National Health Research Institute* (NHRI) per valutare il rischio cerebrovascolare in pazienti con VPPB rispetto a un gruppo di controllo. In un periodo di 9 anni il rischio di ictus nei soggetti con VPPB è risultato 1,4 volte superiore al rischio dei soggetti senza VPPB ($p = 0,001$)⁹.

L'obiettivo della presente indagine è stato quello di valutare, attraverso un'indagine osservazionale, le caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti con VPPB (primo episodio o recidiva) nella popolazione italiana, con particolare attenzione ai potenziali fattori di rischio cardiovascolari.

Materiali e metodi

La nostra indagine è uno studio osservazionale multicentrico. Sono stati raccolti i dati anamnestici, diagnostici e clinici di 2.682 pazienti che si sono rivolti a 158 centri ambulatoriali di vestibologia, facenti parte del *Gruppo di Studio Sesto Senso* (appendice). Il criterio di inclusione era la diagnosi di VPPB, sia (primo episodio che recidive). Sono stati considerati come episodi di VPPB ricorrente le nuove manifestazioni cliniche di segni e sintomi di vertigine insorte dopo la risoluzione del precedente episodio, e diagnosticate secondo gli standard di ciascun centro.

I dati sono stati raccolti tra gennaio 2013 e dicembre 2014 tramite una scheda divisa in quattro sezioni (Fig. 1):

1. Anamnesi del paziente (possibili fattori di rischio): familiarità per vertigini e per malattie cardiovascolari, presenza di fattori di rischio vascolari e metabolici (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, cerebrovasculopatia acuta o cronica, cardiovasculopatia acuta o cronica, diabete, iperuricemia), uso di farmaci e/o altre comorbidità.
2. Ipoacusia e acufeni: sintomatologia audiologica riferita dal paziente, associata agli episodi di VPPB.
3. Caratteristiche della VPPB, primo episodio o recidiva: numero e frequenza degli episodi, canale interessato.
4. Trattamento del primo episodio di VPPB e degli eventuali episodi successivi: descrizione del trattamento utilizzato in caso di trattamento farmacologico, durata della terapia.

I dati demografici e clinici sono stati riassunti in tabelle di frequenza, o tabelle di tendenza centrale e dispersione, utilizzando gli indicatori più appropriati alla distribuzione effettiva delle variabili (media, deviazione standard).

I dati discreti sono stati riassunti presentando frequenze assolute e frequenze relative percentuali. I valori mancanti non sono stati considerati per il calcolo delle frequenze relative percentuali.

Dr. _____

////// DATA / /

////// DATI PAZIENTE (iniziali) _____ ETÀ _____ SESSO: M F

////// ANAMNESI DEL PAZIENTE (Possibili Fattori di Rischio)

Familiarità per Malattie Cardiovascolari per Sintomatologia Vertiginosa	<input type="checkbox"/>	Altro Disturbi del rene Cefalea o ipertensione Emicrania Radioterapia Fumatore Aterosclerosi e diabete pigment Crisi di migrale Macroglobulinemia Patologia tiroidea Patologia linfatica autoimmune Patologia immunologica e/o autoimmune (acuta o cronica) Se si indicare quale:	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--	--------------------------

Vascolari
Ipertensione arteriosa
Ipertensione renale
Ipertensione secondaria
Cerebrovasculopatia (acuta o cronica)
Cardiovasculopatia (acuta o cronica)

Metabolici
Diabete
Iperuricemia

Farmaci
Uso di farmaci inibitori di pompa
Uso di farmaci statinici

Altri farmaci: _____

////// IPOACUSIA E ACUFENI

IPOACUSIA NO

Insorgenza dell'ipoacusia
Prima degli episodi vertiginosi Durante gli episodi vertiginosi Dopo gli episodi vertiginosi

Lato ipoacusia Destro Sinistro Bilaterale

Tipo ipoacusia Trasmissiva Mista Neurosensoriale

ACUFENI NO

Insorgenza dell'acufene:
Prima degli episodi vertiginosi Durante gli episodi vertiginosi Dopo gli episodi vertiginosi

Lato: Destro Sinistro Bilaterale

////// CARATTERISTICHE DELLA VPPB

Frequenza degli episodi di VPPB
Primo episodio
Altri episodi negli ultimi 12 mesi
Altri episodi precedentemente agli ultimi 12 mesi
Altri episodi sia negli ultimi 12 mesi che precedentemente agli ultimi 12 mesi
Se il paziente ha avuto altri episodi negli ultimi 12 mesi, la frequenza di eventi è stata di:
Da 1 a 5 episodi
Da 6 a 9 episodi
Più di 9 episodi

Caratteristiche degli episodi di VPPB negli ultimi 12 mesi
La prima crisi interessava:
• Canale semicircolare superiore (SCS)
• Canale semicircolare laterale (CSL) o ma geotropo
• Canale semicircolare laterale (CSL) forma apogeotropo
Altre forme di labirintoliti:
La successione di crisi hanno coinvolto in stesso lato?
Le successive crisi hanno coinvolto lo stesso canale?

////// INDAGINI ED ANAMNESI NELLA VPPB PROGESSA

In seguito alla prima crisi sono stati eseguiti i seguenti accertamenti:

Nessun accertamento <input type="checkbox"/>	RX cervicale <input type="checkbox"/>	Eccolor Doppler TSA <input type="checkbox"/>	Test tiroidei <input type="checkbox"/>	Test per patologia autoimmune <input type="checkbox"/>	Visita oculistica con esame fundus <input type="checkbox"/>	Emocromo completo con formula e piastrine <input type="checkbox"/>	VFS <input type="checkbox"/>	glucemia <input type="checkbox"/>	Acetemia <input type="checkbox"/>	Cholesterolo - HDL <input type="checkbox"/>	Trigliceridi <input type="checkbox"/>	Transaminasi <input type="checkbox"/>	D-dimero <input type="checkbox"/>	Creatinemia <input type="checkbox"/>	PCR <input type="checkbox"/>	Fibrinogeno <input type="checkbox"/>	Proteine totali con elettroforesi <input type="checkbox"/>	Antitrombina III <input type="checkbox"/>	Timbix emia <input type="checkbox"/>	g-RCA Test (pediculi-basi) <input type="checkbox"/>
--	---------------------------------------	--	--	--	---	--	------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	---	---------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	------------------------------	--------------------------------------	--	---	--------------------------------------	---

In seguito alle successive/e crisi sono stati eseguiti i seguenti accertamenti:

Nessun accertamento <input type="checkbox"/>	RX cervicale <input type="checkbox"/>	Eccolor Doppler TSA <input type="checkbox"/>	Test tiroidei <input type="checkbox"/>	Test per patologia autoimmune <input type="checkbox"/>	Visita oculistica con esame fundus <input type="checkbox"/>	Altre <input type="checkbox"/>
--	---------------------------------------	--	--	--	---	--------------------------------

Nel caso il paziente fosse in trattamento con farmaci per altre patologie, e prendendo in esame il principale di questi, rammentare il nome del farmaco, a quale classe farmacia (gruppo appartiene tale farmaco, es. anti-erbatico, antiinfiammatorio o corticosteroide ecc)? _____

Tale farmaco era assunto dal paziente:
Da 1 a 2 mesi
Da 3 a 6 mesi
Da 7 a 12 mesi
Da oltre 1 anno

////// IL TRATTAMENTO DELLA VPPB

Trattamento utilizzato per gli episodi di VPPB

Manovre stabilizzative <input type="checkbox"/>	Farmaci anti-vertiginosi <input type="checkbox"/>	Farmaci ad azione vascolare <input type="checkbox"/>	Farmaci sciolativi del SNC <input type="checkbox"/>	Altro <input type="checkbox"/>
---	---	--	---	--------------------------------

Farmaco prescritto per:
Da 1 a 3 mesi Da 3 a 6 mesi Da 7 a 9 mesi Da 9 a 12 mesi

Considerazioni

Fig. 1. Scheda raccolta dati.

L'analisi dell'associazione tra recidive e possibili fattori di rischio è stata effettuata mediante test χ^2 e calcolo degli odds ratio (OR) con relativi intervalli di confidenza 95%.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS Statistical Package, ver. 16.0.

Risultati

Dati demografici

Sono state raccolte 2.682 schede totali valide per l'elaborazione statistica (Tab. I).

La maggior parte dei pazienti era di genere femminile (60,9%). L'età media alla diagnosi era 59,3 anni (SD \pm 15,0), con una percentuale di over 65 pari al 38,3%. La fascia di età più rappresentativa è stata quella 60-69 anni (26,6%), mentre solo lo 0,2% aveva meno di 18 anni.

Tabella I. Dati demografici.

Pazienti	2.682
Genere (n = 2579) *	n (%)
Maschi	1008 (39,1%)
Femmine	1571 (60,9%)
Età (n = 2621)†	n (%)
Media (\pm DS)	59,3 \pm 15,0
Over 65 (%)	1004 (38,3%)
Classi di età n. (%)	
< 18 anni	6 (0,2%)
18-29 anni	84 (3,2%)
30-39 anni	204 (7,8%)
40-49 anni	418 (15,9%)
50-59 anni	486 (18,5%)
60-69 anni	698 (26,6%)
70-79 anni	535 (20,4%)
\geq 80 anni	190 (7,2%)

* n = 103 dati mancanti sul genere.

† n = 61 dati mancanti sull'età.

Tabella II. Anamnesi del paziente e possibili fattori di rischio.

Familiarità	n / N (%)
Per malattie cardiovascolari	1253 / 2538 (49,4%)
Per sintomatologia vertiginosa	401 / 2318 (17,3%)
Fattori di rischio e patologie vascolari	
Iperensione arteriosa	1416 / 2537 (55,8%)
Ipercolesterolemia	917 / 2377 (38,6%)
Ipertrigliceridemia	477 / 2266 (21,1%)
Cerebrovasculopatia (acuta o cronica)	277 / 2196 (12,6%)
Patologia cardiovascolare diagnosticata	268 / 2185 (12,3%)
Patologie metaboliche	
Diabete	419 / 2363 (17,7%)
Iperuricemia	72 / 2193 (3,3%)
Farmaci	
Uso di farmaci inibitori di pompa (PPI)	638 / 2279 (28,0%)
Uso di farmaci ototossici	193 / 2122 (9,1%)
Altro	
Cefalea e/o emicrania	668 / 2202 (30,3%)
Fumatore	665 / 2216 (30,0%)
Disturbi del visus	473 / 2163 (22,0%)
Ernie cervicali	311 / 2111 (14,7%)
Patologia tiroidea	298 / 2102 (14,2%)
Patologia autoimmune	100 / 2024 (4,9%)
Patologia infiammatoria e/o autoimmune (acuta o cronica)	79 / 1958 (4,0%)
Radioterapia	71 / 2066 (3,4%)
Artrite a cellule giganti	37 / 2046 (1,8%)
Macroglobulinemia	19 / 2022 (0,9%)
Crioglobulinemia	8 / 2031 (0,4%)
IPOACUSIA	1131 / 2637 (42,9%)
Insorgenza	
Prima dell'episodio di VPPB	811 / 1010 (80,3%)
Durante l'episodio di VPPB	115 / 1010 (11,4%)
Dopo l'episodio di VPPB	81 / 1010 (8,0%)
Sede	
Lato destro	121 / 1020 (11,9%)
Lato sinistro	107 / 1020 (10,5%)
Bilaterale	792 / 1020 (77,6%)
Tipologia	
Trasmissiva	24 / 929 (2,6%)
Mista	112 / 929 (12,1%)
Neurosensoriale	793 / 929 (85,4%)
ACUFENE	1027 / 2494 (41,2%)
Insorgenza (indicata in 902 casi)	
Prima dell'episodio di VPPB	631 / 902 (69,9%)
Durante l'episodio di VPPB	156 / 902 (17,3%)
Dopo l'episodio di VPPB	115 / 902 (12,8%)
Sede (indicata in 848 casi)	
Lato destro	221 / 848 (26,1%)
Lato sinistro	184 / 848 (21,7%)
Bilaterale	443 / 848 (52,2%)
IPOACUSIA e ACUFENE *	719 (26,8%)

* Sono stati considerati tutti i pazienti (n = 2682) e tra essi si sono contati tutti quelli che presentano risposta "Si" a "Ipoacusia" e a "Acufene".

Anamnesi e comorbidità

I possibili fattori di rischio rilevati in anamnesi sono riportati nella Tabella II. Il 55,8% dei pazienti presentava ipertensione arteriosa e circa la metà (49,4%) aveva familiarità per malattie cardiovascolari. Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia sono state rilevate rispettivamente nel 38,6% e 21,1% dei pazienti e il diabete nel 17,7%. Il 12,3% del campione ha riferito all'anamnesi una patologia cardiovascolare già diagnosticata e il 12,6% una cerebrovasculopatia. La frequenza della patologia tiroidea è risultata del 14,2%. Il 28% dei pazienti faceva uso di farmaci inibitori di pompa e il 30% era fumatore.

Ipoacusia e acufene

In buona parte dei casi alla VPPB era associata sintomatologia audiologica (Tab. II). Il 42,9% del campione presentava ipoacusia, nell'80,3% dei casi con insorgenza prima dell'episodio di VPPB, e nell'85,4% dei casi di natura neurosensoriale. Il 41,2% dei pazienti presentava acufene, nel 69,9% dei casi con insorgenza prima dell'episodio di VPPB e nel 52,2% dei casi con sede bilaterale. Il 26,8% del campione presentava contemporaneamente ipoacusia e acufene.

Caratteristiche della VPPB

Le caratteristiche cliniche degli episodi di VPPB sono riportate in Tabella III. È stata registrata una distribuzione pressoché omogenea tra primo episodio di VPPB (47,5%) e VPPB recidivante (52,5%). Come frequenza degli episodi ricorrenti di VPPB, il range 1-5 episodi/anno è quello più comunemente riferito (84,3%), mentre nel 15,7% dei casi è stata riportata una frequenza uguale o superiore a 6 episodi/anno. La sede canalare più colpita nel primo episodio di VPPB è risultata il canale semicircolare posteriore (57,4%), e buona parte degli episodi di recidiva ha interessato il medesimo canale (49,2%).

Il trattamento della vertigine

Il trattamento della VPPB, riportato in Tabella IV, è stato centrato sulle manovre riabilitative (85,9%), seguite da "farmaci ad azione vascolare" (35,9%). Il ricorso a farmaci antivertiginosi ha riguardato circa un terzo del campione globale (32,7%). Solo nel 4,4% dei casi si è fatto ricorso a farmaci sedativi del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

La durata della terapia farmacologica prescritta è stata nella maggior parte dei casi compresa tra 1 e 2 mesi (64,7%), in circa un terzo dei pazienti (30%) tra 3 e 6 mesi e solo nel 5,3% dei casi la durata del trattamento è stata superiore ai 6 mesi.

Associazione fra recidive e comorbidità

Oltre alla rilevazione descrittiva, è stata effettuata un'elaborazione statistica dei dati per analizzare l'associazione tra recidive di VPPB e possibili fattori di rischio (Tab. V,

Tabella III. Caratteristiche degli episodi di VPPB.

	N (%)
Patients - BPPV*	2638
Primo episodio	1252 (47,5%)
Recidive	1386 (52,5%)
Altri episodi negli ultimi dodici mesi (< 12 mesi)	781 (56,4%)
Altri episodi precedentemente agli ultimi 12 mesi (> 12 mesi)	326 (23,5%)
Altri episodi sia negli ultimi 12 mesi, che precedentemente agli ultimi 12	279 (20,1%)
Frequenza di recidiva di VPPB negli ultimi 12 mesi †	
Da 1 a 5 episodi	840 (84,3%)
Da 6 a 9 episodi	101 (10,1%)
Più di 9 episodi	56 (5,6%)
Sede interessata nel primo episodio di VPPB ‡	
Il canale semicircolare posteriore (CSP)	1356 (57,4%)
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma geotropa	681 (28,8%)
Il canale semicircolare laterale (CSL) forma apogeotropa	214 (9,1%)
Altre forme di labirintoliti	112 (4,7%)
Sede interessata negli episodi di VPPB successivi al primo	
Medesimo canale	682 / 1386 (49,2%)

* n = 44 dati mancanti per caratteristiche VPPB.

† n = 63 dati mancanti per numero di episodi VPPB nei 1060 (781 + 279) pazienti che riferiscono episodi negli ultimi dodici mesi.

‡ n = 319 dati mancanti per sedi interessate nel primo episodio di VPPB.

Tabella IV. Il trattamento della VPPB.

	N (%)
Trattamento utilizzato per gli episodi di VPPB	
Manovre riabilitative	2305 (85,9%)
Farmaci antivertiginosi	878 (32,7%)
Farmaci ad azione vascolare	964 (35,9%)
Farmaci sedativi del SNC	118 (4,4%)
Totale pazienti trattati con farmaci*	1571 (58,6%)
Durata della terapia farmacologica prescritta†	
Da 1 a 2 mesi	841 (64,7%)
Da 3 a 6 mesi	390 (30,0%)
Da 7 a 9 mesi	26 (2,0%)
Da 9 a 12 mesi	43 (3,3%)

* Sono presenti 365 su 1571 (23,2%) pazienti che assumono più di un farmaco.

† Dei 1571 pazienti con prescrizione di farmaci 271 presentano dati mancanti per "Durata della terapia farmacologica prescritta".

Fig. 2). Sono emerse le seguenti correlazioni significative: familiarità per vertigini associate a malattie cardiovascolari (OR = 1,5, p < 0,001 e OR = 1,46, p < 0,005), ipertensione arteriosa (OR = 2,05, p < 0,001), ipercolesterolemia (OR = 1,84, p < 0,001), ipertrigliceridemia (OR = 2,11, p < 0,001), cerebrovasculopatia (OR = 1,88, p < 0,001) e patologia cardiovascolare diagnosticata (OR = 2,31, p < 0,001). Significativa anche l'associazione con il diabete (OR = 1,73, p < 0,001). Infine è stata rilevata una correlazione con l'impiego di inibitori di pompa e farmaci ototossici (OR 1,81, p < 0,001 e OR 1,96, p < 0,001).

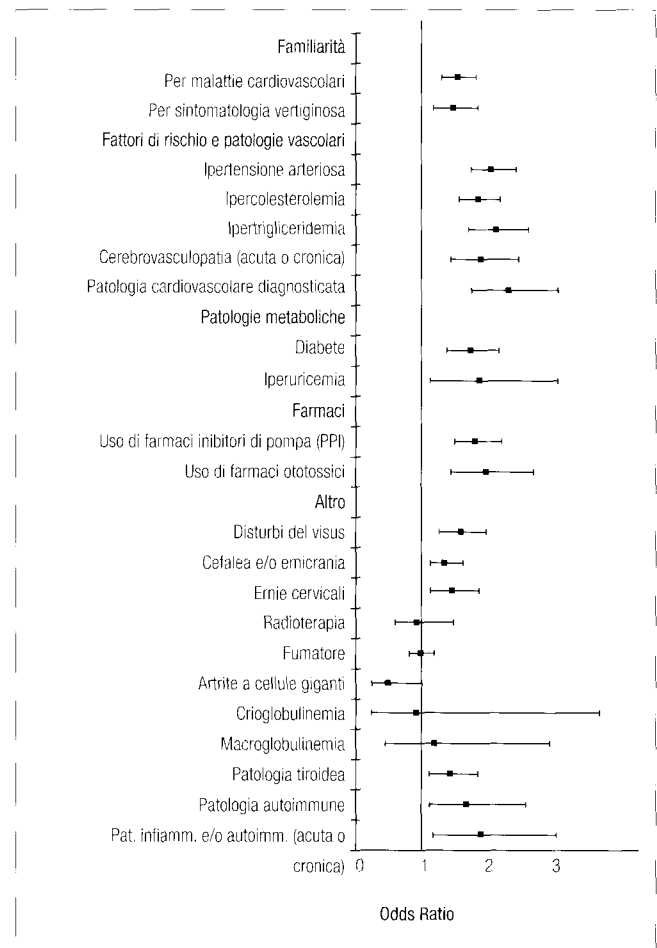


Fig. 2. Associazione fra presenza o meno di recidive e comorbidità, farmaci, stili di vita: OR grezzi e intervalli di confidenza 95%.

Tabella V. Associazione fra presenza o meno di recidive e comorbidità, farmaci, stili di vita.

	VPPB		OR grezzo	IC 95%	p (*)
	Pazienti al primo episodio	Pazienti con recidive			
Familiarità					
Per malattie cardiovascolari	526 (44,1%)	715 (54,7%)	1,54	1,31-1,80	< 0,001
Per sintomatologia vertiginosa	159 (14,6%)	239 (20,0%)	1,46	1,17-1,82	< 0,005
Fattori di rischio e patologie vascolari					
Iperensione arteriosa	557 (46,9%)	844 (64,4%)	2,05	1,75-2,41	< 0,001
Ipercolesterolemia	348 (31,2%)	558 (45,5%)	1,84	1,55-2,18	< 0,001
Ipertrigliceridemia	157 (14,8%)	314 (26,8%)	2,11	1,70-2,61	< 0,001
Cerebrovasculopatia (acuta o cronica)	96 (9,2%)	178 (15,9%)	1,88	1,44-2,45	< 0,001
Patologia cardiovascolare diagnosticata	82 (7,9%)	183 (16,5%)	2,31	1,76-3,05	< 0,001
Patologie metaboliche					
Diabete	152 (13,6%)	261 (21,5%)	1,73	1,39-2,16	< 0,001
Iperuricemia	24 (2,3%)	47 (4,2%)	1,86	1,13-3,06	< 0,05
Farmaci					
Uso di farmaci inibitori di pompa (PPI)	234 (21,9%)	396 (33,7%)	1,81	1,50-2,19	< 0,001
Uso di farmaci ototossici	63 (6,2%)	124 (11,5%)	1,96	1,43-2,69	< 0,001
Altro					
Disturbi del visus	180 (17,9%)	288 (25,6%)	1,59	1,29-1,96	< 0,001
Cefalea e/o emicrania	279 (27,0%)	377 (33,1%)	1,34	1,12-1,61	< 0,01
Ernie cervicali	122 (12,4%)	187 (17,0%)	1,44	1,13-1,84	< 0,025
Radioterapia	35 (3,6%)	36 (3,4%)	0,93	0,58-1,45	ns
Fumatore	316 (30,3%)	338 (29,6%)	0,97	0,81-1,16	ns
Artrite a cellule giganti	24 (2,5%)	13 (1,2%)	0,49	0,25-0,97	< 0,05
Crioglobulinemia	4 (0,4%)	4 (0,4%)	0,92	0,23-3,69	ns
Macroglobulinemia	8 (0,8%)	10 (1,0%)	1,17	0,45-2,94	ns
Patologia tiroidea	118 (11,9%)	174 (16,1%)	1,42	1,10-1,82	< 0,025
Patologia autoimmune	35 (3,7%)	63 (6,0%)	1,68	1,10-2,57	< 0,05
Patologia infiammatoria e/o autoimmune (acuta o cronica)	26 (2,8%)	52 (5,2%)	1,89	1,17-3,04	< 0,05

Odds Ratio (OR) grezzi e intervalli di confidenza 95% (IC 95%) e relativi p-value.

* Test χ^2 .

Discussione

A oggi è ancora poco chiaro quale sia il meccanismo eziopatogenetico della VPPB e se esistano comorbidità associate al ripetersi degli eventi di VPPB. Recenti studi epidemiologici hanno evidenziato una possibile associazione con fattori di rischio cardiovascolari^{3,5-7,9}.

In questa indagine osservazionale, è stata valutata l'anamnesi cardiovascolare di 2.682 pazienti con diagnosi di VPPB, sia primo episodio che recidive, che si sono rivolti a 158 centri ambulatoriali italiani tra gennaio 2013 e dicembre 2014. La maggior parte dei pazienti era over-40 (88,6%), con una prevalenza del genere femminile (60,9%) e un tasso di recidiva di VPPB del 52,5%, in linea con quanto riportato in letteratura¹³. Per quanto riguarda la prevalenza delle recidive di VPPB solo la survey condotta negli Stati Uniti da Ogun et al. ha sino a ora registrato una frequenza maggiore (76,3%) ma ciò, come riportato dagli autori, può essere dovuto alla modalità di

indagine eseguita, che favoriva una selezione di pazienti con recidive di VPPB⁶.

L'indagine condotta in Italia ha rilevato un'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione arteriosa (55,8%), ipercolesterolemia (38,6%) e diabete (17,7%), oltre a una elevata familiarità per malattie cardiovascolari (49,4%). Confrontando le frequenze relative di questi fattori di rischio nel campione dello studio con i dati disponibili per la popolazione generale, emerge la maggiore prevalenza di questi parametri nei soggetti con VPPB rispetto alla popolazione generale (Fig. 3)¹⁰.

Un'elevata percentuale di pazienti presentava ipoacusia e/o acufeni (fino al 42,9%), dato in linea con lo studio di Ogun et al, in cui il 41,9% dei soggetti aveva ipoacusia, suggerendo che i sintomi audiologici in pazienti con VPPB potrebbero essere potenziali markers, che necessitano di validazione, di una fisiopatologia vascolare a carico dell'orecchio interno¹¹.

	DATI SESTO SENSO	DATI POPOLAZIONE GENERALE *
Familiarità per Malattie Cardiovascolari	49,4%	40%
Iperensione arteriosa	55,8%	32%
Ipercolesterolemia	38,6%	23%
Ipertrigliceridemia	21,1%	24%
Diabete	17,70%	8%

* Da Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (VascVert Study). *Otorinolaringol.* 2005;55:237-46

Fig. 3. Prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari nel campione dello studio e nella popolazione generale.

Dall'analisi delle correlazioni emerge inoltre che i fattori di rischio cardiovascolari espongono il soggetto con VPPB a un rischio di recidive con valori di OR anche superiori a 2. In particolare, sembrerebbero significativamente correlati agli episodi di recidiva di VPPB la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e comorbidità cardiovascolari accertate (range OR tra 1,84 e 2,31), così come sembrerebbe rilevante anche l'associazione con diabete e patologie tiroidee e autoimmuni (range OR tra 1,42 e 1,89).

Questi risultati avvalorano l'ipotesi del ruolo vascolare nell'eziopatogenesi della VPPB e delle recidive di questa patologia. Del resto il legame tra meccanismi fisiopatologici infiammatori e vascolari a carico dell'orecchio interno e disturbi audio-vestibolari è già stato evidenziato¹⁰⁻¹³. Come è noto, la vascolarizzazione dell'orecchio interno è di tipo terminale e data la mancanza di un circolo collaterale, l'eventuale occlusione anche solo parziale dell'AICA (arteria cerebellare anteriore inferiore) o della VBA (arteria vertebrobasilare) può causare un evento ischemico localizzato all'orecchio interno¹¹. Recentemente in soggetti con ipoacusia idiopatica improvvisa sono stati riscontrati valori di *flow-mediated dilation* dell'arteria brachiale significativamente più bassi rispetto ai controlli ($5,6 \pm 1,6$ vs $7,7 \pm 3,7$ p < 0,01)¹⁴, la diminuzione significativa (p = 0,018) delle cellule progenitrici endoteliali¹⁵ e l'aumento dei livelli plasmatici delle molecole di adesione, un segnale precoce di disfunzione endoteliale¹⁶.

I risultati dell'indagine suggeriscono anche alcune correlazioni inattese riguardo la VPPB recidivante e l'impiego degli inibitori di pompa e confermano una possibile correlazione fra episodi ricorrenti di VPPB e utilizzo di farmaci ototossici. Questi dati sono uno spunto per ulteriori studi specifici.

Infine è interessante notare come oltre l'80% del campione, riferisca l'insorgenza di ipoacusia o acufene che precede l'episodio di VPPB. Allo stesso tempo, va sottolineato che i pazienti con ipoacusia erano significativamente più anziani. Per queste ragioni e data l'importanza del tema, per il futuro sarebbe necessario condurre studi specifici per valutare la correlazione fra ipoacusia e VPPB, valutando nel dettaglio le caratteristiche dell'ipoacusia

per classi di età, e confrontandole con un campione adeguato di soggetti che non soffrono di VPPB.

I risultati della survey suggeriscono inoltre alcune considerazioni riguardanti le strategie terapeutiche adottate nel trattamento della VPPB. Il trattamento standard prevede generalmente una terapia riabilitativa basata sulle manovre liberatorie o di riposizionamento che risultano efficaci nella risoluzione della sintomatologia fino al 90% dei casi entro 24 ore¹⁷. Tuttavia il numero di manovre necessarie a ottenere la risoluzione può variare e l'incidenza di *residual dizziness* post-trattamento è elevata (60%) e duratura (13-16 giorni), rendendo complessa la risoluzione completa dei sintomi¹⁸⁻¹⁹. L'utilizzo di farmaci ad azione vascolare potrebbe quindi essere di aiuto soprattutto per contrastare possibili meccanismi eziopatogenetici a componente microcircolatoria. In particolare, potrebbero rivelarsi utili non solo i farmaci già in uso per ridurre l'impatto dei fattori di rischio noti individuati (antipertensivi, statine, antidiabetici), ma anche farmaci vascolari più specifici per contrastare i danni "causali" generati sulla parete endoteliale a livello dell'orecchio interno, come ad esempio i glicosaminoglicani (GAGs), che hanno proprietà antitrombotiche e antinfiammatorie sulla parete vascolare¹⁰⁻²⁰⁻²⁴. A tale proposito, l'indagine italiana ha registrato l'indicazione per una terapia farmacologica con farmaci antivertiginosi nel 33% dei casi e in circa il 36% con farmaci ad azione vascolare, mostrando una consapevolezza dei fattori di rischio vascolari da parte degli specialisti.

L'indagine osservazionale condotta presenta alcuni limiti. Diversi parametri non sono stati valutati, come la RM, la vertigine post-traumatica e i disturbi psichiatrici. Inoltre lo studio non comprende il confronto con la popolazione senza VPPB. Infine la natura osservazionale dello studio non permette di affermare in modo definitivo le correlazioni investigate, che richiedono ulteriori indagini specifiche, ma tuttavia fornisce un quadro *real life* della VPPB in Italia, utile per una migliore comprensione delle comorbidità della VPPB già rilevate in precedenti studi osservazionali²⁵⁻²⁷.

Conclusioni

La presente indagine osservazionale ha valutato le caratteristiche demografiche e cliniche di 2.682 pazienti italiani con VPPB. I risultati evidenziano, in particolare in una popolazione VPPB con un'età media di 60 anni, una prevalenza del genere femminile (60,9%) e un elevato tasso di recidive (52,5%). Infine lo studio sembra confermare la prevalenza di comorbidità cardiovascolari nei pazienti con VPPB, identificandole come importanti fattori di rischio potenziali per gli episodi recidivanti di VPPB nella popolazione italiana, indicando nuove strategie di approccio terapeutico.

Bibliografia

- ¹ Kim JS, Zee DS. *Benign paroxysmal positional vertigo*. N Engl J Med 2014;370:1138-47.
- ² Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. *Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2008;70:2067-74.
- ³ Saxena A, Prabhakar MC. *Performance of DHI Score as a predictor of benign paroxysmal positional vertigo in geriatric patients with dizziness/vertigo: a cross-sectional study*. PLoS One 2013;8:e58106.
- ⁴ von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. *Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:710-5.
- ⁵ De Stefano A, Dispenza F, Suarez H, et al. *A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo*. Auris Nasus Larynx 2014;41:31-6.
- ⁶ Ogun OA, Janky KL, Cohn ES, et al. *Gender-based comorbidity in benign paroxysmal positional vertigo*. PLoS One 2014;9:e105546.
- ⁷ Agus S, Benecke H, Thum C, et al. *Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT Registry*. Front Neurol 2013;4:48.
- ⁸ Papi G, Guidetti G, Corsello SM, et al. *The association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis is not related to thyroid status*. Thyroid 2010;20:237-8.
- ⁹ Kao CL, Cheng YY, Leu HB, et al. *Increased risk of ischemic stroke in patients with benign paroxysmal positional vertigo: a 9-year follow-up nationwide population study in Taiwan*. Front Aging Neurosci 2014;6:108.
- ¹⁰ Guidetti G. *La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (VascVert Study)*. Otorinolaringol 2005;55:237-46.
- ¹¹ Lee H. *Recent advances in acute hearing loss due to posterior circulation ischemic stroke*. J Neurol Sci 2014;38:23-9.
- ¹² Trune D. *Vascular pathophysiology in hearing disorders*. Semin Hear 2012;33:242-50.
- ¹³ Faralli M, Ricci G, Molini E, et al. *Paroxysmal positional vertigo: the role of age as a prognostic factor*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2006;26:25-31.
- ¹⁴ Ciccone MM, Cortese F, Pinto M, et al. *Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Atherosclerosis 2012;225:511-6.
- ¹⁵ Quaranta M, Ramunni A, De Luca C, et al. *Endothelial progenitor cells in sudden sensorineural hearing loss*. Acta Otolaryngol 2011;131:347-50.
- ¹⁶ Quaranta M, Ramunni A, Brescia P, et al. *Soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble vascular cell adhesion molecule 1 in sudden hearing loss*. Otol Neurotol 2008;29:470-4.
- ¹⁷ Mandalà M, Santoro GP, Asprella Libonati G, et al. *Double-blind randomized trial on short-term efficacy of the Semont maneuver for the treatment of posterior canal benign paroxysmal positional vertigo*. J Neurol 2012;259:882-5.
- ¹⁸ Seok JI, Lee HM, Yoo JH, et al. *Residual dizziness after successful repositioning treatment in patients with benign paroxysmal positional vertigo*. J Clin Neurol 2008;4:107-10.
- ¹⁹ Leopardi G, Chiarella G, Serafini G, et al. *Paroxysmal positional vertigo: short- and long-term clinical and methodological analyses of 794 patients*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2003;23:155-60.
- ²⁰ Ferrari G, Agnese A, Cavallero A, et al. *Medical and surgical treatments for tinnitus: the efficacy of combined treatment with sulodexide and melatonin*. J Neurosurg Sci 2015;59:1-9.
- ²¹ Coccheri S, Mannello F. *Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment*. Drug Des Dev Ther 2014;8:49-65.
- ²² Neri G, De Stefano A, Baffa C, et al. *Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered melatonin and sulodexide: personal experience from a randomized controlled study*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009;29:86-91.
- ²³ Panu F, Manca T, Cauli S, et al. *Efficacia del trattamento con sulodexide nei pazienti affetti da vertigine di origine vascolare*. Otorinolaringol 2008;58:159-64.
- ²⁴ Tirelli G, Zarcone O, Giacomarra V et al. *La vertigine da causa vascolare. Ipotesi patogenetiche e considerazioni terapeutiche*. Otorinolaringol 2001;51:61-8.
- ²⁵ Babac S, Djerić D, Petrović-Lazić M, et al. *Why do treatment failure and recurrences of benign paroxysmal positional vertigo occur?* Otol Neurotol 2014;35:1105-10.
- ²⁶ Picciotti PM, Lucidi D, De Corso E, et al. *Comorbidities and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: personal experience*. Int J Audiol 2016;55:279-84.
- ²⁷ Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, et al. *Clinical features of recurrent or persistent benign paroxysmal positional vertigo*. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;147:919-24.

Ricevuto: 25 febbraio 2016 - Accettato: 21 marzo 2017

Indirizzo per la corrispondenza: Aldo Messina, Ambulatorio Otoneurologia ed Acufenologia, Cattedra di Audiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo. Tel. +39 091 6554250. E-mail: aldo_odecon@libero.it