



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Gadolinium-enhanced MRI reveals dynamic development of endolymphatic hydrops in Ménière's disease[☆]



Xuanyi Li ^{a,b,1}, Qianru Wu ^{a,1}, Yan Sha ^c, Chunfu Dai ^{a,*} e Ru Zhang ^d

^a National Health Commission Key Laboratory of Hearing Medicine (Fudan University), Department of Otolaryngology and Skull Base Surgery, Xangai, China

^b Hospital of Xuzhou Medical University, Department of Otolaryngology, Xuzhou, China

^c Eye, Ear, Nose and Throat Hospital, Fudan University Department of Radiology Shanghai, Xangai, China

^d Shanghai East Hospital, Department of Otorhinolaryngology Shanghai, Xangai, China

Recebido em 21 de agosto de 2018; aceito em 24 de outubro de 2018

Disponível na Internet em 27 de janeiro de 2020

KEYWORDS

Endolymphatic hydrops;
Meniere disease;
Magnetic resonance imaging;
Gadolinium;
Injection;
Intratympanic

Abstract

Introduction: Meniere's disease is associated with impaired hearing, tinnitus, vertigo, and aural fullness. Many anatomical studies have suggested idiopathic endolymphatic hydrops as the pathological basis of Meniere's disease, which now can be visualized by using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the inner ear.

Objective: To investigate the development of endolymphatic hydrops in Meniere's disease by monitoring the vestibules and cochleae of affected patients.

Methods: Inner ears of 178 patients with definite unilateral Meniere's disease diagnosis were visualized by 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery and three-dimensional real inversion recovery magnetic resonance imaging following bilateral gadolinium intratympanic injection. The scans were used to evaluate the presence and degree of endolymphatic hydrops in the vestibules and cochlear structures, including the cochlear apical turn, the cochlear middle turn, and the cochlear basal turn. The correlation of endolymphatic hydrops occurrence between the various parts of the inner ear was determined.

Results: Symptomatic endolymphatic hydrops was detected on the affected side in all patients, whereas asymptomatic endolymphatic hydrops was detected on the unaffected contra-lateral side in 32 patients (18.0%). On the affected side, the cochlear apical turn and the cochlear middle turn demonstrated significantly higher rates of endolymphatic hydrops than the cochlear basal turn and the vestibule. The severity of endolymphatic hydrops gradually decreased from the cochlear apical turn to the cochlear basal turn. On the contra lateral side, the incidence and degree of

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.014>

[☆] Como citar este artigo: Li X, Wu Q, Sha Y, Dai C, Zhang R. Gadolinium-enhanced MRI reveals dynamic development of endolymphatic hydrops in Ménière's disease. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:165–73.

* Autor para correspondência.

E-mail: cfdai66@126.com (C. Dai).

¹ Xuanyi Li e Qianru Wu são os dois primeiros autores.

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Hidropsia endolinfática;
Doença de Ménière;
Imagem de ressonância magnética;
Gadolínio;
Injeção;
Intratimpânica

the detected asymptomatic endolymphatic hydrops were significantly greater in the cochleae than in the vestibules ($p < 0.05$), with no significant difference detected between the cochlear turns.

Conclusion: Progression of endolymphatic hydrops appears to be directional, initiated in the cochlea. The order of endolymphatic hydrops severity gradually decreases from the cochlear apical turn to the cochlear basal turn and then to the vestibule. Endolymphatic hydrops in the vestibule is associated with symptomatic Meniere's disease.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ressonância magnética com gadolínio revela o desenvolvimento dinâmico da hidropsia endolinfática na doença de Ménière

Resumo

Introdução: A doença de Ménière está associada a deficiência auditiva, zumbido, vertigem e plenitude auricular. Muitos estudos anatômicos sugerem hidropsia endolinfática idiopática como a base patológica da doença, que agora pode ser visualizada através de estudo por imagem da orelha interna por ressonância magnética com gadolínio.

Objetivo: Investigar o desenvolvimento da hidropsia endolinfática na doença de Ménière com monitoramento dos vestibulos e das cócleas dos pacientes afetados.

Métodos: Orelhas internas de 178 pacientes com diagnóstico definitivo de doença de Ménière unilateral foram visualizados através de imagem de recuperação de inversão atenuada por fluidos em ressonância magnética tridimensional, 3-D FLAIR, e por inversão real após injeção intratimpânica bilateral de gadolínio. Os exames foram usados para avaliar a presença e o grau de hidropsia endolinfática nos vestibulos e nas estruturas cocleares, inclusive o giro coclear apical, o giro coclear médio e o giro coclear basal. A correlação da ocorrência de hidropsia endolinfática entre as várias partes da orelha interna foi determinada.

Resultados: Hidropsia endolinfática sintomática foi detectada no lado afetado em todos os pacientes, enquanto hidropsia endolinfática assintomática foi detectada no lado contralateral não afetado em 32 pacientes (18,0%). No lado afetado, o giro apical da cóclea e o giro coclear médio demonstraram taxas significativamente mais altas de hidropsia endolinfática do que o giro basal e o vestibulo. A gravidade da hidropsia endolinfática diminuiu gradualmente do giro apical da cóclea para o giro basal. No lado contralateral, a incidência e o grau da hidropsia endolinfática assintomática detectada foram significativamente maiores nas cócleas do que nos vestibulos ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre os giros cocleares.

Conclusões: A progressão da hidropsia endolinfática parece ser direcional, iniciando-se na cóclea. A sua ordem da gravidade diminui gradualmente do giro apical da cóclea para o giro basal e, em seguida, para o vestibulo. A hidropsia endolinfática no vestibulo está associada à doença de Ménière sintomática.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A doença de Ménière (DM), relatada pela primeira vez em 1861 por Prosper Ménière, está associada a deficiência auditiva, zumbido, vertigem e plenitude auricular.¹ A síndrome é causada por distúrbios na homeostase orelha interna, resulta em comprometimento das funções coclear e vestibular. Desde os primeiros relatos de hidropsia endolinfática (HE) nos ossos temporais de pacientes com DM, muitos estudos anatômicos, sem identificação de anormalidades causais, sugeriram a HE idiopática como a base patológica da

DM.²⁻⁵ Vários fatores, inclusive fatores virais, infecções,^{6,7} distúrbios autoimunes^{8,9} e funções endócrinas,¹⁰ têm sido associados ao desenvolvimento de HE. No entanto, alguns estudos sugeriram que HE não fosse um fator etiológico direto no desenvolvimento de DM e no surgimento de sintomas de DM.^{11,12} Investigações sobre o papel da HE na DM ainda são dificultadas por uma compreensão limitada do desenvolvimento da HE *in vivo*.

O padrão-ouro atual para a detecção de HE é a análise de autópsias de ossos temporais, que geralmente detecta HE já estabelecida e não é capaz de analisar a progressão

de HE. Nakashima et al.¹³ visualizaram primeiro o espaço endolinfático *in vivo* com imagem de recuperação de inversão atenuada por fluidos em RM tridimensional (3-D FLAIR) e por inversão real após injeção intratimpânica bilateral de Gadolínio (Gd). Desde então, a ressonância magnética 3D-FLAIR e a ressonância magnética tridimensional por inversão real (3D-real IR) têm sido comumente usadas para análise de HE.^{14,15} Estudos em humanos e animais mostraram que imagens de infravermelho em 3D fornecem mais clara e consistente observações histopatológicas do que a imagem 3D-FLAIR. Estudos em humanos e em animais revelaram que a imagem em 3D-real IR fornece observações histopatológicas mais claras e consistentes do que as imagens em 3D-FLAIR.^{15,16} Entretanto, a imagem 3D-FLAIR supera a 3D-real IR sob condições de fornecimento insuficiente de Gd no espaço perilinfático após a injeção intratimpânica.¹⁶

Esse estudo usou a imagem da orelha interna por ressonância magnética com Gd para investigar o desenvolvimento de HE em pacientes com DM. Especificamente, imagens de RM 3D-FLAIR e 3D-real IR foram usadas para analisar a ocorrência e grau de HE no vestíbulo e cada giro coclear das orelhas internas de pacientes com DM.

Pacientes e método

Pacientes

Esse estudo avaliou 178 pacientes (110 do sexo masculino e 68 do feminino) com diagnóstico unilateral definitivo de DM, de acordo com as diretrizes de 1995 da American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.¹⁷ A mediana da idade dos pacientes foi de 52 anos (23-74 anos) e a mediana da duração da DM foi de 3,7 anos (2 meses-20 anos). Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: doença unilateral; dois ou mais episódios definitivos de vertigem com perda auditiva, zumbido ou plenitude auricular; e sem histórico de distúrbios na orelha média ou neurológicos. Todos os indivíduos apresentavam queixa de perda auditiva no lado afetado. Todos os pacientes foram diagnosticados pelo autor correspondente no Departamento de Otologia e Cirurgia da Base do Crânio do *Eye, Ear, Nose and Throat Hospital* da Fudan University de entre julho de 2013 e maio de 2017. O estágio da DM foi determinado com base no pior audiograma dos 6 meses anteriores à ressonância magnética com a média de tom puro calculada nos limiares de 0,5, 1, 2 e 3 kHz.¹⁷

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica do *Eye, Ear, Nose and Throat Hospital* da Fudan University (2014007) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ressonância magnética

Os pacientes receberam injeções intratimpânicas bilaterais de Gd diluído em soro fisiológico (v/v 1: 7) com uma agulha espinhal de calibre 22 e uma seringa de 1 mL. O gadopentetato de dimeglumina foi adotado nesta pesquisa como o agente de contraste do Gd. Após as injeções, os pacientes permaneceram na posição sentada por 30 minutos, sem falar ou engolir. Após 24 horas, os exames de ressonância magnética foram feitos com uma unidade de 3 Tesla MRI (Verio,

Tabela 1 Graduação em três estágios da hidropsia endolinfática com ressonância magnética

Estágio de hidropsia	Vestíbulo ^a	Cóclea
Nenhum	Razão de área $\leq 1/3$	Nenhum deslocamento da membrana de Reissner.
Leve	$1/3 < \text{Razão de área} < 1/2$	Deslocamento da membrana de Reissner, com área de espaço endolinfático não excedendo a área da rampa vestibular.
Significante	Razão de área $> 1/2$	A área do espaço endolinfático excede a área da rampa vestibular.

^a A razão entre a área do espaço endolinfático para a área do espaço do líquido vestibular (soma das áreas dos espaços endolinfático e perilinfático).

Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) com uma bobina tipo *phased-array* de 32 canais de recepção para a cabeça.

Imagens de ressonância magnética em T2, 3D-real IR e 3D-FLAIR foram coletadas conforme descrito anteriormente.¹⁴ Resumidamente, os parâmetros para a sequência 3D-real IR foram os seguintes: tamanho de voxel de $0,4 \times 0,4 \times 0,8$ mm, tempo de varredura de 14 minutos, tempo de repetição (TR) de 9.000 milissegundos, tempo de eco (TE) de 181 milissegundos, tempo de inversão (TI) de 1.730 milissegundos, espessura de corte de 0,80 mm, campo de visão (FOV, do inglês *Field Of View*) de 160×160 mm e tamanho de matriz de 3.300×918 . Os parâmetros para a sequência 3D-FLAIR foram os seguintes: tamanho de voxel de $0,7 \times 0,7 \times 0,6$ mm, tempo de varredura de 6 minutos, TR de 6.000 milissegundos, TE de 387 milissegundos, TI de 2.100 milissegundos, espessura de corte de 0,60 mm, comprimento do trem de eco 173, FOV de 220×220 mm e tamanho de matriz de 1701×810 .

Avaliação da imagem

Após a injeção intratimpânica, o Gd permeia a perilinfa através das janelas ovais e redondas até a orelha interna. Portanto, o espaço perilinfático com Gd acumulado é detectável como sinal realçado por contraste, enquanto o espaço endolinfático demonstra um sinal negativo. A análise da delimitação entre os espaços perilinfático e endolinfático facilita a detecção da HE, evidenciada como um sinal negativo aumentado que se expande dentro do sinal positivo do espaço perilinfático confinado ao labirinto óseo.

Um radiologista experiente, sem informações sobre o diagnóstico clínico, avaliou os exames de ressonância magnética para determinar o grau de HE como Nenhum, Leve ou Significativo, de acordo com os critérios de classificação de três estágios¹⁸ (tabela 1). O programa Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA) foi usado para calcular a razão entre o espaço endolinfático e o espaço do líquido vestibular.

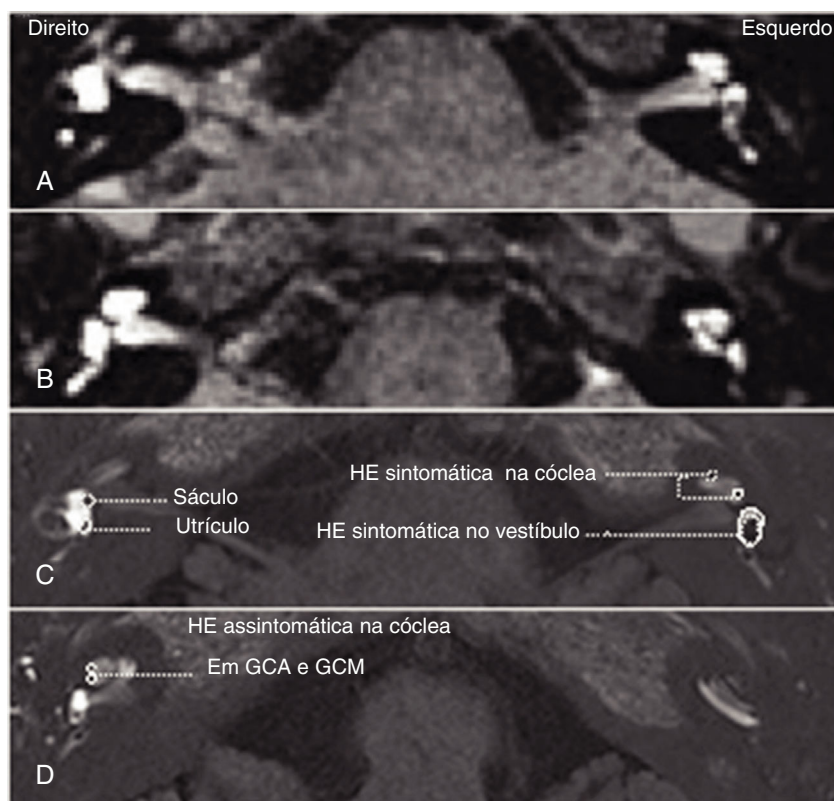


Figura 1 Hidropsia endolinfática (HE) bilateral foi detectada em um paciente diagnosticado com doença de Ménière (DM) unilateral esquerda. Imagem de recuperação de inversão atenuada por fluidos em RM tridimensional (3-D FLAIR) (A, B) e imagem por inversão real (3-D IR real) (C,D). A ressonância magnética (RM) foi realizada 24 horas após uma injeção intratimpânica bilateral de gadolínio (Gd). A RM 3D-FLAIR mostrou espaço perilinfático bilateral permeado por Gd (A, B). A HE estava presente nas cócleas bilaterais (C, D) e no vestibulo esquerdo (A, C, D), mas ausente no vestibulo direito (B, D). O grau de HE sintomática na cóclea esquerda (lado afetado) foi maior do que a HE assintomática na cóclea direita (lado não afetado) (C). EH significativa foi observada no vestibulo esquerdo, no qual a delimitação entre o sáculo e o utrículo não era detectável (C, D). O sáculo e o utrículo puderam ser detectados no vestibulo direito, no qual não havia HE presente (D).

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o programa SPSS 20.0 (IBM, Armonk, Nova Iorque). O teste de McNemar, o teste de postos sinalizados de Wilcoxon e o teste de correlação de postos de Spearman foram usados para analisar os dados. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Deteção da HE

As cócleas e os vestibulos foram detectados em exames de ressonância magnética obtidos 24 horas após as injeções intratimpânicas bilaterais do agente de contraste. As sequências 3D-FLAIR e 3D-real IR foram usadas para a detecção e avaliação da HE nos vestibulos e nas estruturas cocleares, inclusive o giro apical da cóclea (GCA), o giro médio coclear (GCM) e o giro basal da cóclea (GCB) dos pacientes com DM (fig. 1). Entre os 178 pacientes com diagnóstico de DM unilateral, a HE assintomática foi detectada

na orelha interna não afetada contralateral de 32 pacientes (18,0%).

A HE ocorreu habitualmente em todas as estruturas anatômicas analisadas nas orelhas internas afetadas (tabela 2). Especificamente, a HE foi detectada em GCAs, GCMs, GCBs e vestibulos no lado afetado em 97,2%, 97,2%, 94,9% e 95,5% dos 178 pacientes, respectivamente. Nos 32 pacientes com DM unilateral e HE bilateral, em contraste, a HE assintomática no lado assintomático foi detectada em 96,9%, 96,9%, 90,6% e 31,3% dos GCAs, GCMs, GCBs e vestibulos, respectivamente (tabela 3).

Em ambos os lados, a prevalência de HE no GCA foi semelhante à do GCM ($p = 1,000$). No lado afetado, a HE ocorreu com maior frequência no GCA e no GCM do que no vestibulo ou no GCB (teste de McNemar, $p < 0,05$). Não houve significância estatística nas taxas de detecção de HE entre os vestibulos e os GCBs (tabela 2).

No lado não afetado contralateral, a HE assintomática foi significativamente menos comum no vestibulo do que na cóclea (tabela 3) (vestibulo vs. GCA, vestibulo vs. GCM, vestibulo vs. GCB, $p = 0,000$). Não foram detectadas diferenças significativas nas taxas de HE entre os giros cocleares. Além disso, a HE vestibular foi detectada com taxas

Tabela 2 Hidropsia endolinfática (HE) em várias partes da orelha interna sintomática de 178 pacientes com doença de Ménière unilateral

	Vestíbulo+	Vestíbulo–	Total	GCA+	GCA–	Total
GCA+	165 (92,7%)	8 (4,5%)	173 (97,2%)			
GCA–	5 (2,8%)	0 (0,0%)	5 (2,8%)			
Total	170 (95,5%)	8 (4,5%)	178 (100%) ^a			
GCM+	165 (92,7%)	8 (4,5%)	173 (97,2%)	173 (97,2%)	0 (0,0%)	173 (97,2%)
GCM–	5 (2,8%)	0 (0,0%)	5 (2,8%)	0 (0,0%)	5 (2,8%)	5 (2,8%)
Total	170 (95,5%)	8 (4,5%)	178 (100%) ^a	173 (97,2%)	5 (2,8%)	178 (100%) ^c
GCB+	162 (91,0%)	7 (3,9%)	169 (94,9%)	168 (94,4%)	1 (0,6%)	169 (94,9%)
GCB–	8 (4,5%)	1 (0,6%)	9 (5,1%)	5 (2,8%)	4 (2,2%)	9 (5,1%)
Total	170 (95,5%)	8 (4,5%)	178 (100%) ^b	173 (97,2%)	5 (2,8%)	178 (100%) ^a

GCA, Giro coclear apical; GCM, Giro coclear médio; GCB, Giro coclear basal; + Representa a detecção de HE na estrutura indicada; – Representa a ausência de HE na estrutura indicada.

^a GCA vs. Vest, GCM vs. Vest, GCB vs. GCA, $p=0,000$.

^b GCB vs. Vest, $p=0,188$.

^c GCM vs. GCA, $p=1,000$.

Tabela 3 Hidropsia endolinfática (HE) em várias partes das orelhas assintomáticas contralaterais de 178 pacientes com doença de Ménière bilateral

	Vestíbulo+	Vestíbulo–	Total	GCA+	GCA–	Total
GCA+	9 (28,1%)	22 (68,8%)	31 (96,9%)			
GCA–	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)			
Total	10 (31,3%)	22 (68,8%)	32 (100%) ^a			
GCM+	9 (28,1%)	22 (68,8%)	31 (96,9%)	31 (96,9%)	0 (0,0%)	31 (96,9%)
GCM–	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
Total	10 (31,3%)	22 (68,8%)	32 (100%) ^a	31 (96,9%)	1 (3,1%)	32 (100%) ^c
GCB+	7 (21,9%)	22 (68,8%)	29 (90,6%)	29 (90,6%)	0 (0,0%)	29 (90,6%)
GCB–	3 (9,4%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	3 (9,4%)
Total	10 (31,3%)	22 (68,8%)	32 (100%) ^a	31 (96,9%)	1 (3,1%)	32 (100%) ^b

GCA, Giro coclear apical; GCM, Giro coclear médio; GCB, Giro coclear basal; + Representa a detecção de HE na estrutura indicada; – Representa a ausência de HE na estrutura indicada.

^a GCA vs. Vest, GCM vs. Vest, GCB vs. Vest, $p=0,000$.

^b GCB vs. GCA, $p=0,125$.

^c GCM vs. GCA, $p=1,000$.

significativamente maiores no lado afetado (95,5%) do que no lado contralateral (31,3%).

Grau da HE

Para examinar a relação entre a progressão da doença e o grau de HE (tabela 1), classificamos o estágio da DM de cada paciente de acordo com os cálculos do limiar de tom puro. Assim, oito pacientes foram classificados no estágio 1, 20 no estágio 2, 109 no estágio 3 e 41 no estágio 4. Considerando o pequeno número de indivíduos com DM em estágio inicial, combinamos os estágios 1 e 2 para a análise. Além disso, fizemos análises separadas para os lados sintomáticos e contralaterais assintomáticos dos 32 pacientes com DM bilateral.

Nos pacientes com HE bilateral, as cócleas dos lados assintomáticos, contralaterais, demonstraram a presença de HE predominantemente de intensidade leve, com taxas muito baixas de HE significativa detectada (fig. 2A). Os

vestibulos dos lados assintomáticos eram, na maioria, livres de HE detectável, sem HE significativa observada. Assim, embora não tenham sido detectadas diferenças no grau de HE entre os giros cocleares, os perfis do grau de HE dos vestibulos e da cóclea foram significativamente diferentes (tabela 4).

Em contraste com os lados contralaterais assintomáticos, os lados sintomáticos da DM no estágio inicial demonstraram taxas substanciais tanto de HE leve quanto significativas no vestibulo (fig. 2B). Além disso, orelhas sintomáticas também demonstraram menos diferenças nos perfis de grau de HE dos giros cocleares e dos vestibulos do que as orelhas assintomáticas. (fig. 2A-D) (tabela 4). A progressão da DM do estágio 1 para o estágio 4 correspondeu ao aumento da gravidade da HE em cada parte da orelha interna (fig. 2B-D). Para todos os estágios de DM classificados, HE significativa foi a menos comum no GCB em relação aos demais giros cocleares (fig. 2A-D). No entanto, pacientes com estágio 4 de DM exibiram HE significativa em todas as partes da orelha interna, sem diferenças significantes detectadas entre

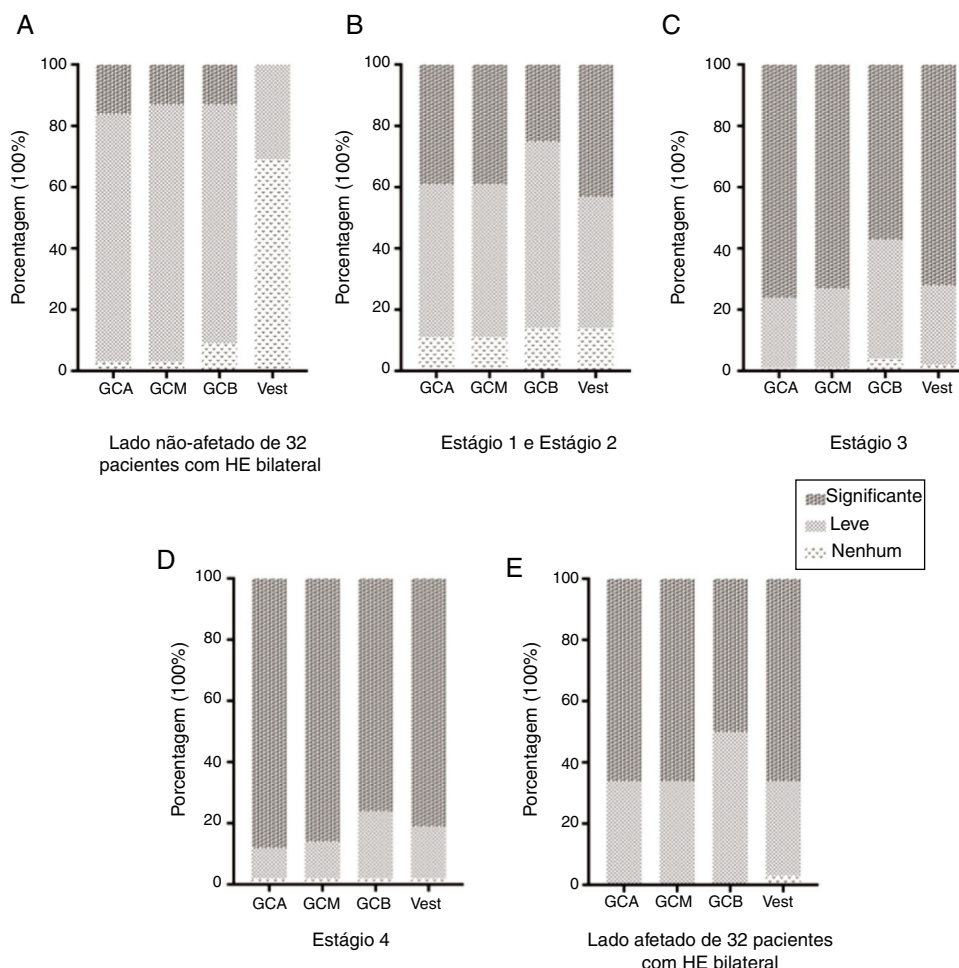


Figura 2 Distribuição percentual dos níveis de hidropsia endolinfática (HE) em diferentes grupos classificados de acordo com os estágios de doença de Ménière (DM) e sintomas laterais. (A) HE assintomática no lado não afetado contralateral de 32 pacientes com HE bilateral. (B) HE no lado afetado de 28 pacientes com estágio 1 e estágio 2 da DM. (C) HE no lado afetado de 109 pacientes com estágio 3 da DM. (D) HE no lado afetado de 41 pacientes com estágio 4 da DM. (E) HE no lado afetado de 32 pacientes com HE bilateral. A HE foi classificada como indetectável (nenhuma), leve ou significativa. Os dados são apresentados como porcentagens de HE detectadas em um certo grau. GCA, giro coclear apical; GCM, giro coclear médio; GCB, giro coclear basal; Vest, Vestíbulo.

Tabela 4 Comparação do grau de hidropsia endolinfática em diferentes estágios da doença de Ménière (valor de p)

	HE assintomática contralateral	Estágio 1 + 2	Estágio 3	Estágio 4
Estrutura Anatômica	n = 32	n = 28	n = 109	n = 41
GCA vs. GCM	0,317	1,000	0,083	0,317
GCA vs. GCB	0,180	0,059	0,000 ^a	0,059
GCA vs. Vest	0,000 ^a	0,978	0,234	0,317
GCM vs. GCB	0,157	0,059	0,000 ^a	0,102
GCM vs. Vest	0,000 ^a	0,978	0,499	0,527
GCB vs. Vest	0,000 ^a	0,197	0,009 ^a	0,593

GCA, Giro coclear apical; GCM, Giro coclear médio; GCB, Giro coclear basal; Vest, Vestíbulo.

^a $p < 0,05$.

quaisquer das partes (fig. 2D) (tabela 4). Além disso, confirmamos que o grau de HE sintomática no lado afetado dos 32 pacientes com HE bilateral não foi de modo geral mais leve e foi semelhante a HE sintomática no lado afetado de todos os 178 pacientes.

Correlação da ocorrência de HE

No lado sintomático dos pacientes com diagnóstico de DM unilateral, foi observada uma correlação significativa da ocorrência de HE entre quaisquer das partes da orelha

Tabela 5 Correlação entre a ocorrência de hidropsia endolinfática (HE) nos vestibulos e giros cocleares

	Lado sintomático de pacientes com DM (n = 178)				Lado contralateral assintomático de pacientes com HE bilateral (n = 32)			
	GCA	GCM	GCB	Vest	GCA	GCM	GCB	Vest
GCA	1	0,949 ^a	0,674 ^a	0,447 ^a	1	0,903 ^a	0,628 ^a	0,234
GCM		1	0,686 ^a	0,424 ^a		1	0,863 ^a	0,155
GCB			1	0,442 ^a			1	-0,065
Vest				1				1

DM, Doença de Ménière; GCA, Giro coclear apical; GCM, Giro coclear médio; GCB, Giro coclear basal; Vest, Vestíbulo.

^a $p < 0,01$.

interna. A correlação entre os diferentes giros cocleares foi maior do que entre o vestibulo e a cóclea. O maior coeficiente foi observado na comparação entre o GCA e o GCM.

No lado assintomático contralateral dos 32 pacientes com HE bilateral detectados neste estudo, a correlação de HE assintomática entre os giros cocleares foi consistente com a observada para o lado afetado. Especificamente, a correlação entre o GCA e o GCM foi maior do que entre o GCM e o GCB (teste de correlação de Spearman, $p < 0,05$). Pelo contrário, nenhuma correlação significativa foi detectada no lado não afetado entre o vestibulo e qualquer dos giros cocleares (tabela 5).

Discussão

A DM está associada a vertigem episódica recorrente, zumbido, plenitude aural e perda auditiva flutuante.¹⁹ É um distúrbio multifatorial da orelha interna caracterizada por hidropsia endolinfática, ou espaço endolinfático distendido, o qual é detectável nos ossos temporais na análise da autópsia. Modelos animais têm sido usados para explorar os mecanismos subjacentes da DM e HE.^{20,21} No entanto, evidências sobre o papel da HE como fator causador da DM ou um epifenômeno durante a progressão da DM permaneceram inconclusivas.²² Que seja de nosso conhecimento, o desenvolvimento *in vivo* de HE em pacientes com DM permanece pouco compreendido. A autópsia do osso temporal, considerada o padrão-ouro para a detecção da HE, não pode ser usada para monitorar o processo patogênico ou para controlar variáveis como o início da doença.

Ao permitir a visualização da delimitação entre os espaços endolinfático e perilinfático, a ressonância magnética após injeção intratimpânica ou intravenosa de Gd facilita a detecção de HE em pacientes vivos.²³⁻²⁵ Neste estudo, fizemos ressonância magnética com Gd para visualizar a ocorrência e o grau de HE em diferentes partes do ouvido interno e também correlacionamos os estágios dos pacientes com a gravidade da HE para analisar e deduzir o desenvolvimento dinâmico da HE na população.

Todos os 178 pacientes com DM unilateral definitiva testados neste estudo tinham HE no vestibulo ou na cóclea da orelha sintomática afetada. HE assintomática também foi detectada nas orelhas não afetadas contralaterais de 32 pacientes. A HE assintomática apareceu com mais frequência na cóclea do que nos vestibulos. Estudos anteriores que usaram autópsia do osso temporal ou ressonância magnética

do osso temporal com realce por Gd relataram, de forma semelhante, HP assintomática. Após análise do osso temporal em crianças, Bachor and Karmody²⁶ relataram baixas taxas de dilatação do sáculo e do utrículo, mas alta incidência de abaulamento no duto coclear, 65,6% ocorreram no giro apical. Estudos recentes também relataram HE assintomática nos vestibulos e nas cócleas das orelhas não afetadas, embora em taxas diferentes daquelas observadas em nosso estudo.^{25,27} Esses estudos sugeriram que a HE bilateral não se correlaciona necessariamente com os sinais clínicos de DM em ambos os lados. Evidências de HE assintomática têm sido usadas para apoiar a ideia de que HE é uma característica, em vez de uma causa, da DM.^{11,12} Entretanto, a detecção de HE através da autópsia do osso temporal em 100% dos pacientes com histórico de DM apoia a hipótese de que a EH causa DM.²²

Assim, procuramos investigar a relação entre a HE e os sintomas da DM. Nossos resultados enfatizaram as diferenças entre a HE na orelha sintomática e na orelha assintomática contralateral. Embora a HE coclear fosse prevalente em ambos os lados, as diferenças nas taxas de HE entre a cóclea e o vestibulo foram mais substanciais no lado assintomático do que no lado afetado. A HE assintomática foi detectada em 31,3% dos vestibulos no lado não afetado, enquanto 95,5% dos vestibulos do lado sintomático exibiram sinais de HE. O grau de HE também foi significativamente diferente entre os dois lados. O grau de HE assintomática no lado contralateral foi muito mais leve do que o da HE sintomática no lado afetado. Em particular, a diferença no grau de HE nos vestibulos das orelhas assintomáticas e nas orelhas sintomáticas dos estágios iniciais da DM ressaltou o papel da HE vestibular nos sintomas clínicos da DM. Com base na análise acima, a presença de HE em qualquer parte da orelha interna, especialmente nos giros da cóclea, não foi necessária para o início dos sintomas da DM, portanto a HE deve ser identificada como a base patológica da DM, em vez do fator causal e definitivo. Entretanto, como a gravidade da HE no vestibulo piorou progressivamente, potencialmente em conjunto com outros fatores, era mais provável que o início dos sintomas da DM ocorresse.^{21,28} Esse resultado foi bastante consistente com os de Yoshida et al.,²⁹ 2018. Yoshida et al. relataram que a HE estava presente na cóclea de 45/52 orelhas afetadas de pacientes com DM (87%) e em 16/42 orelhas controle que não estavam associadas com DM (38%). Entretanto, no vestibulo, a HE sintomática estava presente em 49/52 das orelhas afetadas (94%) e HE assintomática em 3/42 orelhas controle (7%). Consequentemente, Yoshida et al. consideraram a HE

no vestíbulo como um preditor mais específico de DM definitiva do que a HE coclear. Da mesma forma, os resultados deste manuscrito também enfatizam a importância da HE no vestíbulo para o início dos sintomas da DM, especialmente a gravidade da HE no vestíbulo.

Quanto à susceptibilidade da HE, nossas observações mostraram que, em ambos os lados, a HE ocorreu mais comumente e com maior grau de severidade na cóclea, especialmente no giro apical, do que no vestíbulo. Esse resultado é consistente com os achados da autópsia do osso temporal de Okuno e Sando, demonstra que a HE é mais comumente observada na pars inferior (cóclea e sáculo) do que na pars superior (utrículo e canais semicirculares) do osso temporal.³⁰ Quanto à maior susceptibilidade da HE na cóclea, podemos relacioná-la à distribuição de células escuras no ouvido interno. Kimura³¹ relatou que as células escuras no vestíbulo estão localizadas principalmente nas ampolas, nos utrículos e ramos comuns, o que não foi detectado no sáculo, no duto sacular, no *ductus reuniens* e nas principais partes dos canais pelo uso combinado de observações macroscópicas, microscopia ótica e microscopia eletrônica. Devido às características da distribuição das células escuras vestibulares e à morfologia e função da válvula de Bast, a endolinfa no sáculo deve ser produzida com maior probabilidade a partir das células escuras da estria vascular na cóclea. Assim, enfatizamos a importância da estria vascular na cóclea na patogênese da DM, o que pode produzir endolinfa redundante.

Vários estudos forneceram evidências para a suscetibilidade do giro apical à HE significativa.^{32,33} Nageris et al. relataram que graus variados de deslocamento da membrana basilar em direção à rampa timpânica no giro apical, o que não foi observado em outros giros da cóclea, podem estar relacionados à atrofia do ligamento espiral.³² Valk et al. relataram que, em cobaias, a ruptura da membrana de Reissner em resposta à hidropsia endolinfática aguda destrutiva ocorre mais frequentemente no giro apical da cóclea.³³ Quanto à maior susceptibilidade de HE significativa no apex da cóclea, não temos certeza de que seja a causa da perda auditiva no início da DM, que normalmente se inicia com tons de baixa frequência, embora tons de baixa frequência sejam consistentes com a localização da membrana basilar no giro apical.¹⁹

Com base nas associações observadas entre o estágio da DM e a distribuição e grau da HE, propomos que haja um desenvolvimento dinâmico da HE em pacientes com DM. Considerando-se que a incidência de HE assintomática foi muito menor no vestíbulo do que na cóclea e foi muito semelhante entre os giros cocleares, propomos que a HE se desenvolva inicialmente na cóclea. Durante o estágio assintomático, a HE é provavelmente de grau leve tanto na cóclea quanto no vestíbulo. Com a progressão da doença, a gravidade da HE aumenta gradualmente, especialmente no vestíbulo, e os sintomas clínicos da DM tornam-se aparentes. Considerando a prevalência de HE nos giros apicais e médios da cóclea e a alta correlação de HE observada para cada duas partes anatômicas adjacentes, propomos que a HE se origina no GCA, a gravidade da HE diminui do giro apical para o basal e então da cóclea ao vestíbulo.

Limitações devem ser consideradas na interpretação deste estudo. Embora este estudo tenha demonstrado a ocorrência e as características distintas da

HE assintomática no lado não afetado de alguns pacientes com DM, ele não avaliou a incidência de HE assintomática na população em geral e a potencial progressão de HE assintomática na DM.

Conclusão

O desenvolvimento dinâmico da HE parece ser direcional, provavelmente inicia-se na cóclea. O grau de gravidade da HE diminui gradualmente do GCA para o vestíbulo, é mais provável que HE significativa apareça no GCA e no GCM. Além disso, a ocorrência de HE no vestíbulo está significativamente correlacionada com a DM sintomática.

Financiamento

National Natural Science Foundation of China, 81570917, 81600802, 81771009.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Rauch SD. Meniere's disease: damaged hearing but reduced vertigo. *Lancet*. 2016;388:2716–7.
2. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otolaryngology). *Proc R Soc Med*. 1938;31:1317–36.
3. Monsanto RD, Pauna HF, Kwon G, Schachern PA, Tsprun V, Paparella MM, et al. A 3-Dimensional analysis of the endolymph drainage system in Meniere disease. *Laryngoscope*. 2017;127:E170–5.
4. Hallpike CS, Wright AJ. On the histological changes in the temporal bones of a case of meniere's disease: (section of otology and section of laryngology). *Proc R Soc Med*. 1939;32:1646–56.
5. Frayssse BG, Alonso A, House WF. Meniere's disease and endolymphatic hydrops: clinical-histopathological correlations. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1980;89:2–22.
6. Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, Wilcox RD. Meniere's disease as a form of cranial polyganglionitis. *Laryngoscope*. 1980;90:392–8.
7. Gartner M, Bossart W, Linder T. Herpes virus and Meniere's disease. *Orl-journal for Oto-Rhino-Laryngology and its related specialties*. 2008;28–31.
8. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;104:7–58.
9. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C, et al. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:28–32.
10. Moller MN, Kirkeby S, Vikesa J, Nielsen FC, Caye-Thomasen P. The human endolymphatic sac expresses natriuretic peptides. *Laryngoscope*. 2017;127:E201–8.
11. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol*. 2005;26:74–81.
12. Alpay HC, Linthicum FH Jr. Endolymphatic hydrops without Meniere's syndrome. *Otol Neurotol*. 2007;28:871–2.
13. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2007;117:415–20.
14. Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic

- hydrops visualized by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*. 2015;126:974–9.
15. Wang F, Lyu H, Zhao M, Sha Y, Zhang F, Cheng Y, et al. Assessment of cochlea endolymphatic hydrops using 3-D FLAIR and 3-D Real IR sequence in guinea pigs via 3T MRI after intratympanic gadolinium: a histopathological comparison. *Otol Neurotol*. 2017;585–90.
 16. Nakashima T, Naganawa S, Katayama N, Teranishi M, Nakata S, Sugiura M, et al. Clinical significance of endolymphatic imaging after intratympanic gadolinium injection. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2009;9–14.
 17. Adams JC. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:181–5.
 18. Nakashima T, Naganawa S, Pyrkko I, Gibson WP, Sone M, Nakata S, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2009;5–8.
 19. Nakashima T, Pyrkko I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Meniere's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16028.
 20. Egami N, Kakigi A, Takeda T, Yamasoba T. Dehydration effects of a V2 antagonist on endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Hear Res*. 2016;332:151–9.
 21. Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T. Morphological and functional changes in a new animal model of Meniere's disease. *Lab Invest*. 2013;93:1001–11.
 22. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol*. 2013;34:1210–4.
 23. Sone M, Yoshida T, Sugimoto S, Morimoto K, Okazaki Y, Teranishi M, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of endolymphatic hydrops and post-operative findings in cases with otosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:242–5.
 24. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Patient with an SLC26A4 gene mutation who had low-frequency sensorineural hearing loss and endolymphatic hydrops. *J Laryngol Otol*. 2015;129:95–7.
 25. Morimoto K, Yoshida T, Sugiura S, Kato M, Kato K, Teranishi M, et al. Endolymphatic hydrops in patients with unilateral and bilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:23–8.
 26. Bachor E, Karmody CS. Endolymphatic hydrops in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1995;57:129–34.
 27. Liu Y, Jia H, Shi J, Zheng H, Li Y, Yang J, et al. Endolymphatic hydrops detected by 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI following intratympanic injection of gadolinium in the asymptomatic contralateral ears of patients with unilateral Meniere's disease. *Med Sci Monit*. 2015;21:701–7.
 28. Filipo R, Ciciarello F, Attanasio G, Mancini P, Covelli E, Agati L, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:77–82.
 29. Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, et al. Imaging of the endolymphatic space in patients with Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45:33–8.
 30. Okuno T, Sando I. Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96:438–45.
 31. Kimura RS. Distribution, structure, and function of dark cells in the vestibular labyrinth. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1969;78:542–61.
 32. Nageris B, Adams JC, Merchant SN. A human temporal bone study of changes in the basilar membrane of the apical turn in endolymphatic hydrops. *Am J Otol*. 1996;17:245–52.
 33. Valk WL, Wit HP, Albers FW. Rupture of Reissner's membrane during acute endolymphatic hydrops in the guinea pig: a model for Meniere's disease? *Acta Otolaryngol*. 2006;126:1030–5.