



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Ressonância Magnética no Diagnóstico da Doença de Menière**

Beatriz Bartolomeu Duarte

---

**ABRIL'2020**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Ressonância Magnética no Diagnóstico da Doença de Menière**

Beatriz Bartolomeu Duarte

**Orientado por:**

Dr. Pedro Araújo

---

**ABRIL'2020**

## Resumo

A Doença de Menière é uma doença do ouvido interno caracterizada por acúfenos, vertigem e hipoacusia flutuante; é progressiva e causa significativo sofrimento psicológico nos doentes. A causa é multifatorial, mas tem como sinal histopatológico característico a hidròpsia endolinfática. Atualmente, o diagnóstico é baseado na clínica e complementado por testes audiovestibulares funcionais. Em 2007, foi identificada hidròpsia endolinfática *in vivo* em indivíduos com Doença de Menière usando Ressonância Magnética e este método encontra-se em transição do contexto experimental para o ambiente clínico.

Assim, este trabalho pretende fazer uma revisão da literatura atual sobre o uso da Ressonância Magnética no contexto da Doença de Menière, por forma a entender o papel que pode ter no diagnóstico e seguimento dos doentes.

A literatura mostra que esta técnica tem um alto grau de concordância inter-observadores para deteção da hidròpsia endolinfática; os achados imagiológicos têm uma correlação significativa com testes audiovestibulares e há vários métodos propostos para a classificação do grau de hidròpsia endolinfática. O seu uso na prática clínica pode vir a permitir a identificação da hidròpsia endolinfática nas fases precoces e nos ouvidos contralaterais assintomáticos e facilitar um *follow-up* consistente da evolução da doença e da resposta à terapêutica. Pode igualmente ter um papel importante no diagnóstico diferencial.

Por outro lado, esta técnica acarreta um risco de falsos positivos e, dado ser bastante recente, são necessários estudos longitudinais com um grupo suficientemente grande de doentes que permitam suportar e validar todas as conclusões até agora obtidas; bem como, inversamente, pesquisa a larga escala com indivíduos saudáveis, por forma a se obter, com este método, um conjunto de imagens de ouvidos internos sem patologia, e assim se obter um bom grupo de controlo; é também necessário um consenso relativamente ao melhor método de estratificar o grau de hidròpsia endolinfática .

**Palavras-chave:** Doença de Menière; hidròpsia endolinfática; diagnóstico; avaliação; Ressonância Magnética

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Abstract

Menière's disease is an inner ear illness characterized by tinnitus, vertigo and fluctuating hearing loss; it is progressive and causes significant psychological suffering on patients. Its cause is multifactorial, but its characteristic histopathological trait is endolymphatic hydrops. The current diagnosis is based on symptoms and complemented by functional audiovestibular tests. In 2007, endolymphatic hydrops was identified *in vivo* on people with Menière's disease using Magnetic Resonance imaging and this method is currently transitioning from an experimental to a clinical setting.

Thus, the aim of this paper is to make a review of current literature regarding the use of Magnetic Resonance in the context of Menière's Disease, so as to understand its role on the diagnosis and follow-up of patients.

Literature shows that this technique has a high degree of inter-observer agreement for the detection of endolymphatic hydrops; the imaging findings have a significant correlation with audiovestibular tests and there are several proposed methods for the classification of the degree of endolymphatic hydrops. Its use in clinical practice may come to allow the identification of endolymphatic hydrops in its early stages and in asymptomatic ears, and allow for an easier and more consistent follow-up of disease progression and response to treatment. It may also have an important role in establishing differential diagnosis.

On the other hand, this technique carries the risk of false positives and, given that it is fairly recent, longitudinal studies with a large enough group of patients are needed in order to support and validate the conclusions thus far obtained; inversely, large scale research with this technique is also needed in healthy volunteers, so as to obtain a big enough set of healthy inner ear images that allow for the establishment of a good control group; a consensus must also be reached regarding the best method for the grading of endolymphatic hydrops.

**Key-words:** Menière's disease; endolymphatic hydrops; diagnosis; grading; magnetic resonance

## Índice

Resumo	1
Abstract	2
1. Introdução	4
1.1. Sintomas e epidemiologia	4
1.2. Fisiopatologia e papel da Hidrósia Endolinfática	5
1.3. Critérios de diagnóstico	6
2. Ressonância Magnética como novo método de diagnóstico	8
2.1. Circunstâncias de aparecimento	8
2.2. Detalhes técnicos: contraste e janelas	9
2.3. Métodos de avaliação e classificação imagiológica	12
2.4. Comparação com outros métodos de diagnóstico	17
2.5. Descobertas feitas com Ressonância Magnética	18
2.5.1. Topografia da Hidrósia Endolinfática	18
2.5.2. Progressão temporal da Hidrósia Endolinfática	20
2.5.3. Relação entre sintomas e o grau de Hidrósia Endolinfática	20
2.5.4. Relação entre a duração da doença e a intensidade dos sintomas	21
2.5.5. Hidrósia Endolinfática secundária	22
2.5.6. Diagnóstico diferencial	22
2.5.7. Achados imagiológicos não relacionados com a Hidrósia Endolinfática	23
2.6. Como pode a Ressonância Magnética mudar a gestão dos doentes	24
2.7. Limitações da técnica e próximos passos a dar	27
3. Conclusão	28
4. Agradecimentos	30
5. Bibliografia	31

## 1. Introdução

### 1.1. Sintomas e epidemiologia

A Doença de Menière (DM) foi descrita pela primeira vez por Prosper Menière em 1861. Esta é uma patologia do ouvido interno que se caracteriza por episódios de uma tríade de sintomas: acúfenos, vertigem e perda auditiva neurossensorial uni ou bilateral flutuante (para baixas frequências na fase inicial da doença, atingindo depois outras frequências com o avançar da doença); normalmente, cada episódio deve durar, para ser contabilizado, entre 20 minutos e 12 horas, e pode ser precedido de uma aura sob a forma de sensação de plenitude auricular <sup>1</sup>. A doença apresenta-se maioritariamente de forma unilateral, podendo progredir para o ouvido contralateral. Entre os surtos episódicos, pode verificar-se a persistência de sintomas cocleares, como hipoacusia <sup>2</sup> – no entanto, de um modo geral, os doentes encontram-se assintomáticos, verificando-se, com cada episódio, uma perda progressiva e irreversível da função coclear e vestibular <sup>3</sup>.

Existe também a designação de DM nas suas formas atípicas, referindo-se a doentes que não se apresentam com a tríade sintomatológica típica completa. <sup>4</sup> Para além disso, nas fases iniciais da doença os sintomas podem ser heterogêneos, chegando a ser necessários, em 20% dos doentes, mais de 5 anos até que o diagnóstico seja feito. <sup>5</sup>

A prevalência da DM varia entre 3.5/100.000 e 513/100.000 <sup>6</sup>, aumentando a prevalência com a idade <sup>7</sup> e havendo um predomínio do sexo feminino <sup>2</sup>. Verifica-se também que a prevalência da doença bilateral aumenta com a idade <sup>7</sup>. O doente típico tem maior probabilidade de ser de meia idade, caucasiano, do sexo feminino, com um IMC alto e de sofrer de outras patologias como doenças auto-imunes, alergias ou enxaquecas. <sup>8</sup> Atualmente, a DM não tem cura e o curso da doença, que pode ser irregular e durar entre meses e décadas, é imprevisível. A recorrência inesperada, os sintomas pronunciados e a incerteza associada à vida com a doença provocam restrição e evitamento social, o que faz desta doença uma grande fonte de sofrimento subjetivo <sup>9</sup> – mesmo não sendo uma doença com elevada prevalência, esta é uma das razões pela qual vale a pena investigar novas formas de melhorar o diagnóstico e gestão destes doentes.

A DM faz diagnóstico diferencial com outras patologias que também possam originar sintomas auditivo-vestibulares, como AIT no território da artéria cerebelar antero-inferior, enxaqueca vestibular, paroxismos vestibulares, vestibulopatia recorrente unilateral e outras patologias vestibulares <sup>2</sup> – o uso da Ressonância Magnética pode identificar ou excluir HE e, assim, contribuir para o diagnóstico diferencial.

## 1.2. Fisiopatologia e papel da Hidrópsia Endolinfática

Há mais de 75 anos, com base em estudos histopatológicos *post-mortem* em ossos temporais de doentes com DM, foi descoberto que o achado característico da DM é a Hidrópsia Endolinfática (HE)<sup>3,4,10,11</sup> - uma acumulação excessiva de fluido endolinfático que leva à distensão do espaço endolinfático (EE) na cóclea e no vestíbulo<sup>3</sup>. Ocorre mais frequentemente no ducto coclear e no sáculo mas pode também envolver o utrículo e os canais semi-circulares.<sup>10</sup>

Foram propostos vários mecanismos que levam à acumulação de endolinfa que constitui a HE: diminuição da sua *clearance* dentro do sistema endolinfático, aumento da sua produção, alterações hormonais, alterações vasculares, infeções virais e alterações na regulação da pressão do ouvido interno.<sup>3</sup> Esta acumulação patológica de endolinfa pode levar à distensão de todo o sistema endolinfático, podendo conseqüentemente haver uma rotura secundária da membrana de Reissner e mistura da endolinfa e da perilinfa<sup>1</sup>; de destacar que, após o episódio, a Membrana de Reissner cicatriza, podendo todo o processo repetir-se de novo. A razão pela qual este fenómeno pode causar sintomatologia auditiva e vestibular é que, contrariamente a todos os fluidos extra-celulares, a endolinfa tem um alto conteúdo de potássio e baixo de cálcio e sódio - a mistura entre endolinfa e perilinfa permite que a endolinfa, rica em potássio, entre para o espaço peri-linfático (PE) e contacte com a superfície basal das células ciliadas e do nervo vestibulo-coclear. A repetida exposição destas células a um fluido com níveis tóxicos de potássio causam danos na condução de impulsos que se manifestam por hipoacúsia, vertigem episódica e declínio a longo prazo da função auditiva e vestibular.<sup>1</sup>

Assim, a HE é vista como um modelo satisfatório para explicar os sintomas de DM. Em primeiro lugar, no que diz respeito à hipoacúsia, sabemos que a membrana de Reissner é mais suave e elástica no ápex do que na base da cóclea – conseqüentemente, a distensão da membrana provocada pela HE começa no ápex e só depois na base. Assim se explica que a perda auditiva associada a DM comece com baixas frequências. Este mecanismo indica que a HE perturba a transmissão no ouvido interno pela distensão da membrana basilar<sup>12</sup>.

Em segundo lugar, no que diz respeito aos sintomas vestibulares, a literatura sugere que a causa das vertigens passará não tanto pela alteração da membrana em si mas pela forma como a HE altera a hidrodinâmica do próprio espaço endolinfático – a

endolinfa pode deslocar-se da cóclea para os canais semi-circulares, resultando numa redução da HE na cóclea mas num aumento da HE nos canais semi-circulares<sup>13</sup>.

Apesar disso, é importante dizer que o modelo da HE como fenómeno patológico basilar da DM, apesar de aceite, ainda se encontra envolvida em controvérsia; não é ainda totalmente clara a associação entre esta e os sintomas da doença, dado que podemos encontrar doentes assintomáticos apesar de HE proeminente<sup>1,11</sup> e, inversamente, achados de HE em doentes sem patologia

7. Mais ainda, a literatura indica que há outros fatores, para além da HE, que causam vertigem<sup>11</sup> e, como será mencionado posteriormente, outras doenças que se apresentam com HE e que também originam sintomas vestibulo-cocleares, tornando o diagnóstico diferencial difícil.<sup>3</sup> Alguns doentes têm sintomas apenas cocleares ou vestibulares apesar de terem HE tanto na cóclea como no vestíbulo. Adicionalmente, na maioria dos casos, os sintomas de DM apresentam-se após uma acumulação considerável de endolinfa, mas outros desenvolvem sintomas nas fases precoces da HE. A razão desta variabilidade é desconhecida, e a relação entre a HE e os sintomas clínicos de DM requerem mais estudo<sup>3</sup>.

A literatura sugere então que, apesar de a HE ter uma relação causal com a DM, são necessários outros fatores para esta se tornar sintomática<sup>14</sup> – estes podem ser variações anatómicas no osso temporal, fatores genéticos, auto-imunidade, alteração da dinâmica do fluido intra-labiríntico, mecanismos celulares e moleculares<sup>3</sup> ou isquémia secundária a alterações vasculares no ouvido interno<sup>9</sup>.

### 1.3. Critérios de diagnóstico

A tentativa de estabelecer um novo método de diagnóstico para qualquer patologia pressupõe que haja uma definição clara e inequívoca dos seus critérios, por forma a que, na prática clínica, saibamos do que estamos à procura. No entanto, no caso da DM, esta questão constitui um problema significativo, uma vez que não há consenso entre as várias sociedades científicas sobre quais são os verdadeiros critérios diagnósticos.

Em 1972 foram publicados os primeiros critérios de diagnóstico pela American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology (AAOO), em que os autores referem a importância da HE na fisiopatologia, referindo que a DM é uma patologia do ouvido interno com uma correlação patológica específica, a HE.<sup>15</sup> Estes critérios abordam a questão das formas frustes (como mencionado acima, formas de DM sem a tríade típica de sintomas), através do reconhecimento de dois subtipos de DM: DM coclear e DM vestibular. Os autores admitem claramente que a DM coclear, com a sua típica hipoacúsia

flutuante para baixas frequências, é mais fácil de diagnosticar do que a DM vestibular, cujo diagnóstico é de exclusão.

Em 1974, o *Menière's Disease Research Committee of Japan* publicou as suas próprias guidelines com uma diferente abordagem.<sup>4</sup> As variantes monossintomáticas da DM passam a ter mais uma possível solução, uma vez que o grau de certeza diagnóstica passa a ser subdividido em diferentes categorias: “diagnóstico definitivo” ou “diagnóstico suspeito/incerto”; apenas doentes que se apresentem com a tríade sintomática completa podem ser classificados como tendo “diagnóstico definitivo”. Doentes com formas cocleares ou vestibulares são reconhecidos, mas apenas na forma de diagnóstico suspeito. Em 1985, a *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* estabelece, nos seus critérios, a necessidade de a perda auditiva ser flutuante, excluindo assim doentes que tenham atingido um plateau estável no audiograma; para além disso, estes critérios já não reconhecem as variantes coclear e vestibular da DM.<sup>16</sup>

Em 1988, a *Japanese Society of Equilibrium Research* propôs a adição de novos critérios para o estabelecimento do diagnóstico de DM baseados, pela primeira vez, em métodos complementares de diagnósticos objetivos, como o fenómeno de recrutamento auditivo, testes calóricos e testes para a deteção funcional de HE – teste do glicerol, teste da furosemida, e eletrococleografia.<sup>4</sup>

Em 1991, foi publicado o score de Gibson, que eliminou as restrições audiométricas da hipoacúsia; simultaneamente, os autores sublinham a importância tanto da natureza flutuante como da simultaneidade de diferentes sintomas do ouvido interno.<sup>17</sup> Para além disso, este score destaca que um ataque vertiginoso com duração superior a 10 minutos aumenta a probabilidade de diagnóstico de DM e reitera o uso da eletrococleografia, método este que voltou a ser usado no *Menière's Disease Index*.

Em 1995, a AAO-HNS reviu os seus critérios prévios, estabelecendo as guidelines mais ampla e comumente usadas até recentemente.<sup>18</sup> Estes baseiam-se largamente na anamnese e definem a DM como uma reflexão sindrómica da HE, dando ênfase à exclusão de diagnósticos alternativos; dividem a doença em certa (em casos em que há confirmação histopatológica da HE), definitiva, provável e possível. Não é necessário que os sintomas sejam flutuantes e as variantes monossintomáticas são incluídas na classificação provável, sendo que nesta categoria passa a ser necessária documentação audiométrica da hipoacúsia para baixas frequências (0.25–1 kHz) e no global (0.5–3kHz).

No entanto, em 2015 a Sociedade Bárány publicou novos critérios de diagnóstico, que passam a contemplar apenas as categorias definitiva e provável, sem qualquer

referência à necessidade de demonstração de HE para o diagnóstico de DM definitiva.<sup>2</sup> Esta nova categorização foi criticada na literatura <sup>4</sup>, uma vez que está demonstrado que doentes com sintomatologia vertiginosa recorrente sem sintomatologia auditiva podem ter DM diagnosticável segundo critérios anteriores, demonstrada por eletrococleografia e, como será posteriormente explorado, RM do ouvido interno.<sup>19</sup> Mais importante, nestes critérios deixa de ser reconhecido o papel da HE como marcador biológico da DM, pela primeira vez, parecendo contrariar o resultado de meta-análises de estudos post-mortem de ossos temporais, que mostram relações significativas entre todos os casos de DM definitivos e sinais de HE<sup>14</sup>.

Tudo isto para demonstrar que, historicamente, nem entre os especialistas existe consenso em relação aos quadros clínicos que podem ou não ser diagnosticados como DM e ao papel que a HE tem na DM. Estas dificuldades ilustram a diferença de abordagem entre a escola americana, a escola japonesa e, mais recentemente, a Sociedade Bárány.<sup>20</sup> Por exemplo, há divergências entre os académicos japoneses e americanos em relação à própria definição de vertigem e na simultaneidade dos sintomas vestibulares e cocleares; <sup>20</sup> por outro lado, ambas se encontram em concordância relativamente ao papel central da HE na fisiopatologia da DM, enquanto que, mais recentemente, segundo a Sociedade Bárány, a patogénese não pode ser apenas explicada pela HE. Ou seja, é de destacar, para os propósitos deste trabalho, que não existe consenso entre os académicos relativamente ao papel da HE na fisiopatologia da DM.

## 2. Ressonância Magnética como novo método de diagnóstico

### 2.1. Circunstâncias de aparecimento

A visualização clínica do espaço endolinfático por Ressonância Magnética ocorreu pela primeira vez em 2005 por Zou et al; foi seguida pela primeira visualização de HE *in vivo*, em 2007, por Nakashima et al.<sup>21</sup> Um alto grau de concordância inter-observadores na literatura para deteção da HE sugere que este método é robusto o suficiente para ser seriamente considerado. <sup>22</sup> De facto, os achados imagiológicos têm uma correlação estatisticamente significativa com testes audiovestibulares como a eletrococleografia, a audiometria de tons puros e testes calóricos.<sup>23,24</sup>

A visualização das estruturas do ouvido interno via RM já era realizada há mais de 20 anos, usando sequências imagiológicas de alta resolução; no entanto, não era possível distinguir os compartimentos endo- e perilinfático e, como tal, não se conseguia

a demonstração de HE. Em 2003, foi descoberta uma potencial técnica de visualização direta da HE em modelos animais sujeitos a trauma acústico, quando se tentava avaliar a passagem de gadolínio para a *scala media* num sistema 4.7T <sup>25</sup>. Observou-se que o gadolínio se acumulava no espaço perilinfático, mas que o espaço endolinfático permanecia impermeável, devido à presença das *tight junctions* da barreira hemato-endolinfática. Uma vez que o gadolínio originava um aumento do sinal em T1 dentro do espaço perilinfático, tornou-se possível distinguir os dois compartimentos. A partir daqui, o espaço endolinfático passou a poder ser separado do restante espaço de fluido do ouvido interno, ou seja, passou a ser possível demonstrar alterações morfológicas de HE em estudos animais.

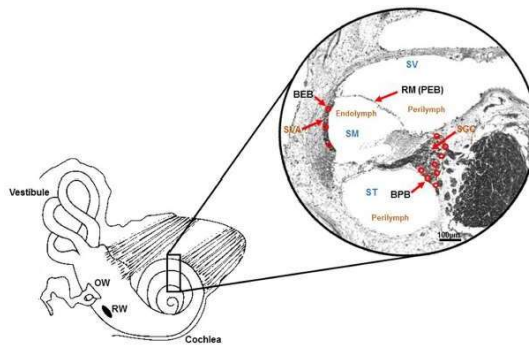
No entanto, a adaptação desta técnica para o uso em humanos, e assim para a prática clínica, foi problemática, devido à fraca acumulação e concentração de gadolínio no espaço perilinfático quando o contraste é introduzido por via sistémica. Após a descoberta da possibilidade do uso da via intra-timpânica para aplicação de contraste, o método foi aplicado em humanos num sistema de RM de 1.5 T. A primeira demonstração clara de HE em doentes com DM ocorreu, como referido acima, em 2007, por Nakashima et. al, usando a injeção intratimpânica de gadolínio diluído, um *scanner* de 3T e uma sequência 3D-FLAIR <sup>26</sup>. No entanto, o método de administração intratimpânica de contraste requeria um intervalo de 24h entre a administração de contraste e a obtenção das imagens, tendo permanecido *off-label* e considerado menos prático que a administração IV. <sup>27</sup>

## 2.2. Detalhes técnicos: contraste e janelas

Existem então duas vias de aplicação do contraste de gadolínio: intra-venosa (IV) ou intra-timpânica (IT).

A via IT, originalmente utilizada por Nakashima em 2007, tem a vantagem de permitir concentrações locais mais elevadas que na via IV, visualizando-se melhor os espaços de fluido do ouvido interno e usando uma menor dose total de contraste (cerca de 1/1000). No entanto, a aplicação de contraste por esta via é feita de modo *off-label*; apesar de diminuir a probabilidade de toxicidade sistémica em doentes com, por exemplo, doença renal, pode teoricamente causar irritação e toxicidade locais <sup>28</sup> – no entanto, não há relatos de ototoxicidade a curto ou a longo prazo, nem de complicações locais como perfuração da membrana timpânica ou infeção. Ou seja, este é um procedimento simples

e bem tolerado.<sup>29</sup> Assim, com via IT usam-se menores quantidades de contraste, sendo este injetado através da janela timpânica diretamente no ouvido médio.<sup>30</sup> O doente é mantido com a cabeça rodada contralateralmente a 45° durante 30 minutos após a injeção.<sup>29</sup> A partir daí, o contraste difunde-se através da janela redonda e da janela oval, resultando no destaque imagiológico do espaço peri-linfático, que capta o contraste, ao contrário do espaço endolinfático.<sup>31</sup> Como referido acima, dada a existência das *tight junctions* na membrana hemato-endolinfica, o contraste fica contido no espaço perilinfático e não se difunde para o espaço endolinfático (**Figura 1**).



**Figura 1** Ilustração esquemática das barreiras do ouvido interno, importantes para a difusão de contraste no ouvido interno. A barreira hemato-labiríntica é constituída pela barreira hemato-endolinfica (BEB); barreira hemato-perilinfica (BPB); barreira perilinfendoendolinfica (PEB), formada pela Membrana de Reissner (RM).<sup>31</sup>

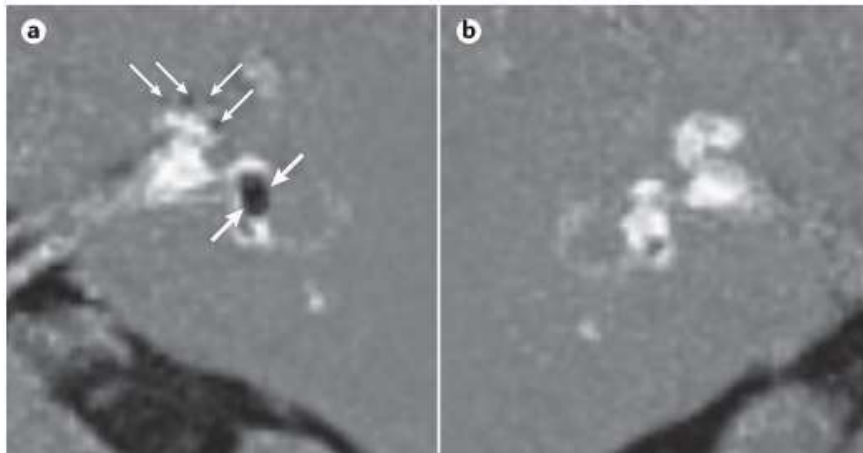
A via IV, por outro lado, tem a vantagem de permitir a avaliação e comparação de ambos os ouvidos simultaneamente, e, mais importante, é independente da permeabilidade da janela redonda. De facto, está demonstrado que a permeabilidade da janela redonda se encontra diminuída na DM, impedindo a correta difusão do contraste para o ouvido interno<sup>32</sup> – a aplicação IV é uma forma de contornar esta limitação. Assim, é proposto na literatura que esta é a via mais adequada para utilização em doentes com DM.<sup>9</sup> Esta técnica distingue o espaço perilinfático (EP) e o EE por permitir que o contraste diluído se acumule dentro do EP, onde a barreira hemato-labiríntica é permeável, fazendo uma delimitação do EE, que é impermeável e por isso não recebe contraste.<sup>33</sup> No entanto, dada a dificuldade em atingir concentrações suficientemente grandes de gadolínio no ouvido interno, é necessário o uso de sequências de RM com maior resolução e mais pós-processamento<sup>27</sup>, apesar de se atingir uma qualidade de imagem equiparável à via IV<sup>3</sup>.



**Figura 2** Hidrópsia Endolinfática visualizada por Ressonância Magnética 3T usando uma janela com *3D real inversion* 24 horas após a administração intra-timpânica de contraste de gadolínio. A imagem mostra um espaço endolinfático extremamente alargado na cóclea (setas finas) e no vestibulo (setas grossas) no ouvido interno de um doente com DM.<sup>3</sup>

Para além do tipo de contraste, outro detalhe que pode afetar o resultado do procedimento é o tipo de janela imagiológica usada, sendo que vários tipos de janelas e sequências são referidas na literatura. A RM 3D com contraste com um delay de 4 horas (3D-FLAIR) é o método mais frequentemente usado, dado ser bastante específico e sensível, principalmente na hidrópsia do sáculo<sup>34</sup>. Outras janelas utilizadas são, por exemplo, 3D-IR<sup>22</sup>, T2 SPACE e heavily T2-weighted FLAIR. Em estudos em humanos, foi demonstrado que a sequência heavily T2-weighted 3D FLAIR é superior às sequências 3D FLAIR convencionais na deteção de HE<sup>5</sup>.

Em 2012, foi desenvolvido por Naganawa et al. um conjunto de sequências e técnicas de pós-processamento imagiológico<sup>35</sup>. Por exemplo, a janela HYDROPS consiste na subtração de uma imagem positiva de endolinfa a uma imagem positiva de perilinf (a *HYbriD of Reversed image Of Positive endolymph signal and native image of positive perilymph Signal*) e permite demonstrar informação anatómica e os compartimentos do ouvido interno numa única série de imagens. No entanto, pressupõe uma grande quantidade de pós-processamento para diminuir o sinal do osso temporal, o que é uma desvantagem relativamente a técnicas menos dispendiosas em termos de tempo e de software, como as técnicas baseadas em 3D-FLAIR acima referidas.



**Figura 3** Visualização da Hidrópsia Endolinfática usando RM 3T 4 horas após injeção de contraste de gadolínio intravenoso. Janela imagiológica HYDROPS gerada através da subtração do sinal positivo da endolinfa à imagem da perilinfa; consegue obter-se uma imagem de qualidade semelhante àquela obtida com injeção intra-timpânica de contraste. a) O ouvido afetado mostra um alargamento do espaço endolinfático (hidrópsia endolinfática, hipointensa) dentro da perilinfa hiperintensa, que contém contraste – tanto na cóclea (setas finas) como no vestíbulo (setas grossas); b) o ouvido contralateral não mostra alterações. <sup>3</sup>

### 2.3. Métodos de avaliação e classificação imagiológica

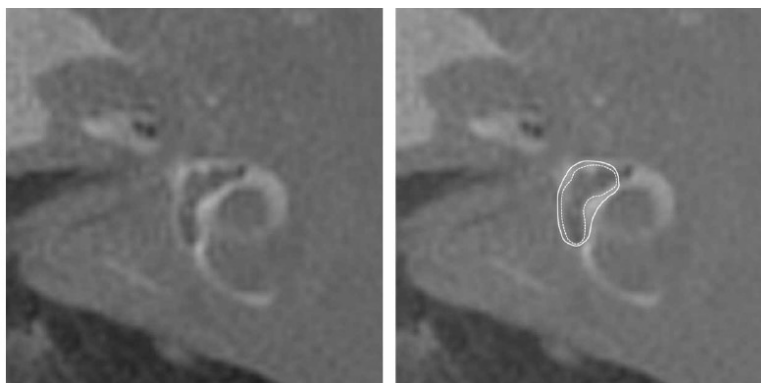
Já na época de estudo da HE em amostras post-mortem, foram desenvolvidos métodos de classificação e avaliação da HE. Em 1993, foi proposto por Sperling et. al um sistema de classificação da HE com as categorias “ligeira, moderada e profunda”, com base no crescente deslocamento da membrana de Reissner. <sup>36</sup>

Com o advento do uso de RM para avaliação da DM, surgiram vários métodos para o estadiamento do grau de HE nas imagens obtidas por RM – atualmente, esta classificação não tem relevância em si no diagnóstico da DM, mas pode ser essencial para a escolha da terapêutica, *follow-up* e avaliação do sucesso terapêutico no futuro. <sup>9</sup>

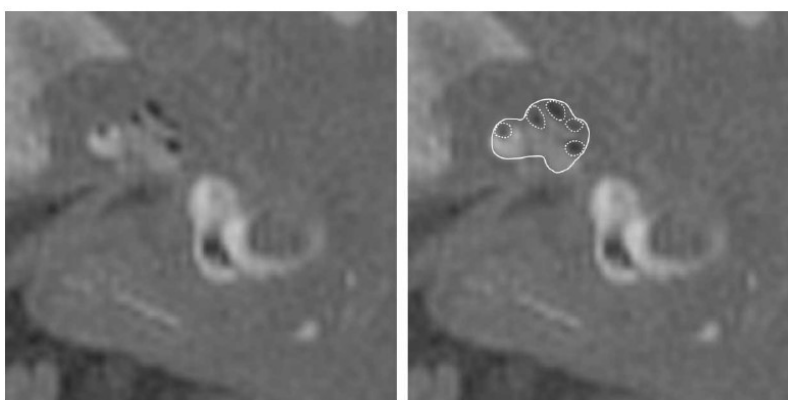
O primeiro sistema, proposto por Nakashima et. al em 2008, divide a HE em três categorias: nenhuma, ligeira e significativa, tanto na cóclea como no vestibulo. <sup>30</sup> Este caracteriza-se pela facilidade de interpretação e por necessitar menos tempo para pós-processamento. <sup>23</sup> No vestibulo, o estadiamento é determinado pelo rácio área de EE/área do espaço de fluido vestibular (FV) (ou seja, a soma da área do EE com a área do EP). Doentes sem HE têm um rácio de 1/3 (33.3%) ou menos; doentes com HE ligeira têm um rácio entre 1/3 e 1/2 (33.3%-50%); doentes com HE significativa têm um rácio maior que 50% <sup>27</sup> (**Figura 4**). Na cóclea, doentes sem HE não mostram deslocamento da membrana

de Reissner (MR); doentes com HE ligeira têm a MR deslocada mas sem que a área do EE coclear seja maior que a área da *scala vestibuli* (SV); nos doentes com HE significativa, a área do EE é maior que a área da *scala vestibuli* (**Figura 5**).

Para comparação, em indivíduos sem patologia, o EE coclear (*scala media*) ocupa 8-26% do espaço de fluido, estando rodeado pelo EP (na *scala tympani* e no vestíbulo). No vestíbulo, o sáculo endolinfático e o utrículo ocupam 20-41% do espaço de fluido, estando rodeados por um EP de grandes dimensões.<sup>27</sup>



**Figura 4.** RM 3D-real IR. As linhas a tracejado indicam o espaço endolinfático (EE) e a linha sólida indica o espaço de fluido do vestíbulo. O rácio entre área(EE)/área(FV) é de 67.5%, demonstrando HE vestibular significativa.<sup>30</sup>



**Figura 5.** RM 3D-real IR. As linhas a tracejado indicam os espaços endolinfáticos (hipointensos) das voltas cocleares. As linhas sólidas indicam a área de fluido da cóclea. Pode observar-se que o espaço endolinfático (ducto coclear/*scala media*) é maior que a área da *scala vestibuli* (área de fluido perilinfático) nas voltas da região superior, demonstrando assim HE significativa na cóclea.<sup>30</sup>

Tecnicamente, na avaliação por RM do EE, este é dividido em voltas cocleares, sendo cada unidade de espaço endolinfático que se vê nas imagens muito pequena. No entanto, dado por vezes poder ser difícil visualizar o EE em todas as voltas da cóclea,

verificou-se que a região mais adequada para a avaliação deste é a a secção que inclui o modíolo <sup>30</sup>.

É de destacar que nem sempre uma classificação de “sem HE” é sinónimo de um ouvido interno normal – quando o EE está colapsado (por exemplo em consequência de outras patologias como hipotensão intracraniana com diminuição da pressão do líquido) não é reconhecido pelos *scanner* de RM; quando há rutura da membrana de Reissner, o contraste de gadolínio pode entrar no EE (supostamente ficaria apenas no EP), tornando impossível a distinção entre ambos os espaços. <sup>30</sup> Para além disso, ainda não foi estudada a forma como o intervalo entre um crise sintomatológica e a realização de RM pode interferir com os resultados.

No entanto, foi recentemente discutido que este sistema não permite a diferenciação entre a HE de doentes sintomáticos e aquela de voluntários saudáveis. <sup>37</sup> Consequentemente, foi proposto por Attyé et. al um sistema qualitativo, o sistema volumétrico/*saccule to utricle ratio inversion* (SURI), baseado na morfologia sacular, de acordo com a inversão do rácio entre os tamanhos do utrículo e o sáculo. <sup>37</sup> Esta „inversão“ define-se como uma relação  $\geq 1$  entre a área do sáculo e a área do utrículo (ou seja, o sáculo ser maior que o utrículo), que ocorre quando o sáculo é maior ou igual que o utrículo. Os diferentes graus de HE com base no SURI definem-se como:

1. Grau 0: nenhuma alteração sacular (SURI <1)
2. Grau 1: SURI  $\geq 1$
3. Grau 2: sáculo não visível

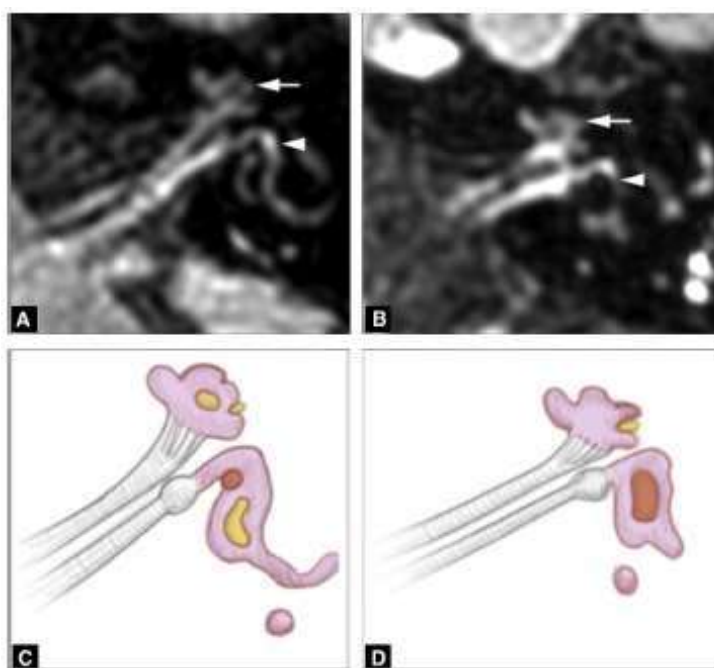
Verificou-se uma diferença significativa no número de doentes com SURI comparativamente a doentes saudáveis. A especificidade e sensibilidade de SURI  $\geq 1$  (Grau 1) foram, respetivamente, 100% e 50%; a especificidade e sensibilidade do Grau 2 (sáculo não visível) foram, respetivamente, 100% e 10%.<sup>37</sup>

Este método pode ter vários problemas – por exemplo, utrículos grandes são considerados anormais, quando podem simplesmente ser uma variação anatómica, encontrando-se também em indivíduos saudáveis.

Comparou-se o método semi-quantitativo e o método SURI<sup>9</sup> nas janelas T2 FLAIR e T2DRIVE, usando a audiometria como controlo, e verificou-se que, embora ambas se correlacionem com a audiometria, esta correlação é maior para o método semi-quantitativo. De destacar, no entanto, que tais achados não foram posteriormente corroborados e que este estudo utilizou uma população de apenas 10 doentes.

As seqüências de RM usadas para o diagnóstico de HE variam no tempo de inversão usado para o pós-processamento das imagens, o que pode alterar os rácios entre a endolinfa e a perilinfa. O método semi-quantitativo é útil no diagnóstico quando se usa os parâmetros imagiológicos usados por Nakashima; no entanto, com a utilização de outros parâmetros, os resultados não são reprodutíveis, sendo a dificuldade no diagnóstico mais marcada na hidrôpsia coclear. A vantagem do sistema SURI é que não necessita de técnicas de pós-processamento que reduzam o sinal do osso temporal, que podem deturpar o resultado final.<sup>37</sup>

Por estas razões, Atyyé et al sugerem que o método de primeira linha deve ser o SURI/método volumétrico; por outro lado, outros autores sugerem que o método semi-quantitativo deve ser preferido devido à sua rapidez e maior simplicidade, devendo recorrer-se a avaliações volumétricas em situações em que a anatomia do ouvido interno seja fora do normal (tumores do labirinto ou variações anatómicas, por exemplo)<sup>38</sup>.



**Figura 6** Score de SURI com base em *RM 3D- FLAIR Brainview*. A e B – indivíduo saudável,  $SURI < 1$  (o sáculo não é maior que o utrículo). C e D – representação esquemática de um doente com DM e um  $SURI \geq 1$  (o sáculo [a vermelho] é maior que o utrículo [área amarela mais apical]).

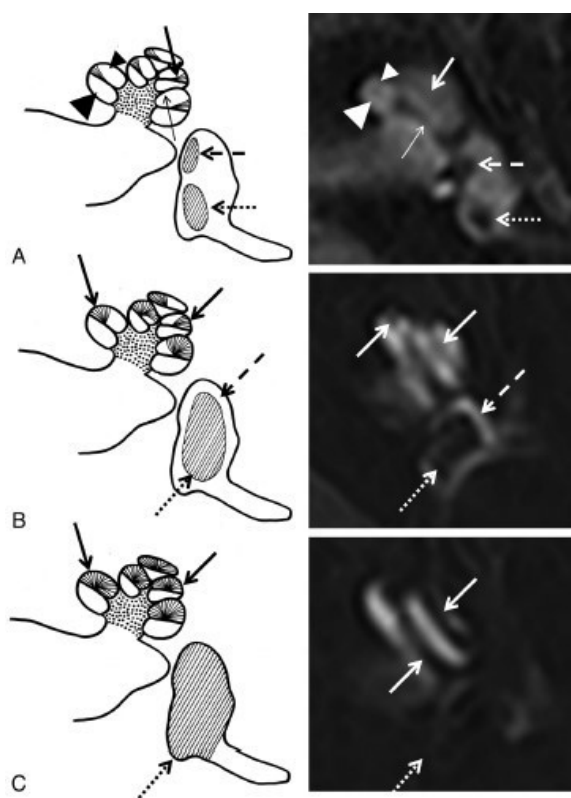
Seta branca: cóclea; seta com risco: vestibulo. Áreas vermelhas: sáculo; área amarela mais apical, no vestibulo: utrículo; área amarela na cóclea, mais basal: ducto endolinfático.<sup>45</sup>

Em 2014, foi proposto por Barath et al outro sistema de classificação<sup>22</sup>, que divide a HE em três graus e os separa nas suas vertentes coclear e vestibular. Uma cóclea normal

carateriza-se pela visualização de todos os seus componentes: a membrana de Reissner, a membrana basilar, a *scala media*/ducto coclear, a *scala tympani* e a *scala vestibuli*; num vestibulo normal, a soma das áreas de superficie do utrículo e do sáculo é <50% da área totall do vestibulo ao nível do modíolo (**Figura 7a**).

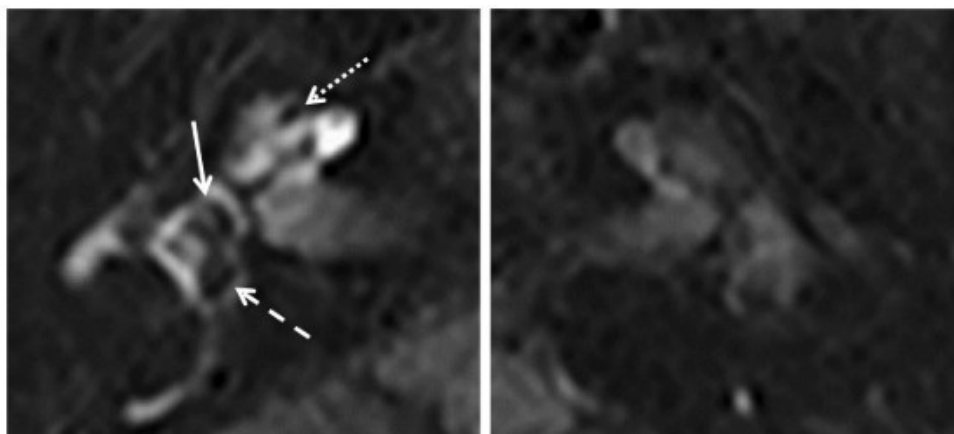
Por outro lado, a HE coclear de grau I define-se como uma ligeira dilatação do ducto coclear/*scala media* (regiões sem destaque de contraste), enquanto outras partes do espaço peri-linfático da *scala vestibuli* são poupadas. HE vestibular grau I apresenta-se como uma distensão do espaço endolinfático no sáculo/utrículo/ ambos que ainda permite que o espaço perilinfático seja visível na periferia do vestibulo – no entanto, a dilatação do espaço endolinfático, corresponde a >50% do vestibulo (**Figura 7b**).

Na hidrópsia coclear de grau II, o ducto coclear/*scala media* encontra-se de tal forma distendido que leva à obliteração uniforme da *scala vestibuli*. Na hidrópsia vestibular de grau II, todo o vestibulo ósseo encontra-se totalmente ocupado pelo espaço endolinfático (**Figura 7c**).



**Figura 7** A, Cóclea e labirinto normais; B, hidrópsia coclear grau I com dilatação irregular da *scala vestibuli* (setas); na hidrópsia vestibular grau I, a dilatação do espaço endolinfático (seta a tracejado) corresponde a <50% do vestibulo, mantendo-se uma região circular de espaço perilinfático visível; C, hidrópsia coclear grau II, com obliteração total da *scala vestibuli*. Na hidrópsia vestibular grau II, a dilatação do espaço endolinfático leva a apagamento do espaço perilinfático. <sup>22</sup>

Este método, comumente utilizado na prática clínica<sup>39</sup>, foi demonstrado como fidedigno; num estudo recente, foi até sugerida a sua combinação com o SURI<sup>39</sup> como forma de aumentar a sensibilidade sem perda de especificidade. Ou seja, um sistema de quatro graus que combina uma avaliação quantitativa com uma avaliação qualitativa através da adição de um grau extra de HE vestibular de baixo grau, no qual o sáculo é maior ou igual que o utrículo mas sem que haja ainda confluência entre ambos ( $SURI \geq 1$ ).



**Figura 8** HE visualizada numa sequência 3D-IR (lado direito e esquerdo do mesmo doente). O lado direito mostra o sáculo dilatado (seta) e o utrículo ligeiramente distendido (seta tracejada) com hidrósia coclear grau I (seta pontuada). O lado esquerdo encontra-se normal.<sup>22</sup>

#### 2.4. Comparação com outros métodos de diagnóstico

Neste momento, os exames complementares que contribuem para a caracterização da DM incluem os testes audiométricos, a eletrococleografia, os testes calóricos e os VEMPs cervicais (cVEMPs), que sugerem o estado da HE de forma indireta. A chegada da RM de alta resolução com contraste de gadolínio permite a observação direta da HE e a correlação de defeitos vestibulares a audiológicos com a extensão das alterações hidrópticas.

Em termos de acuidade diagnóstica, verificou-se que os achados da RM se correlacionam com os achados destes métodos típicos de diagnóstico, quando as imagens são interpretadas segundo tanto o método semi-quantitativo como o SURI<sup>23,38</sup>; esta acuidade verifica-se tanto em casos de doença unilateral como bilateral. Evidência de Cho et al, usando contraste IV, indica que a correlação é maior com os testes audiométricos (para sons de frequências altas, médias e baixas) e com o eletrococleografia, sendo variável a relação com os cVEMPs e os testes calóricos.<sup>23</sup> São

necessários mais estudos que clarifiquem a relação entre os cVEMPs e o grau de HE, apesar de evidência de Gu et al<sup>29</sup> indicar que RM oferece maiores taxas de diagnóstico do que os testes calóricos e os cVEMPs.

## 2.5. Descobertas feitas com Ressonância Magnética

### 2.5.1. Topografia da Hidrópsia Endolinfática

A análise imagiológica da HE mostrou <sup>10</sup> que os compartimentos coclear e vestibular podem ser afetados de formas diferentes, que a HE se encontra muitas vezes presente nos ouvidos contralaterais assintomáticos dos indivíduos com doença aparentemente unilateral<sup>2</sup> e que pode também ser encontrada nos casos de doença atípica<sup>3</sup>. De facto, a RM mostrou que proporção de alterações hidrópticas no ouvido contralateral destes doentes pode chegar aos 65% <sup>10,2</sup>, levando autores como Nakashima a afirmar que a DM é, em si, uma patologia bilateral e deve ser vista como sistémica<sup>5</sup>. Esta informação parece contradizer dados anteriores segundo os quais a prevalência de doença bilateral se situa entre os 11-14% (à apresentação) e os 35-47% (até 20 anos após o diagnóstico)<sup>3</sup>.

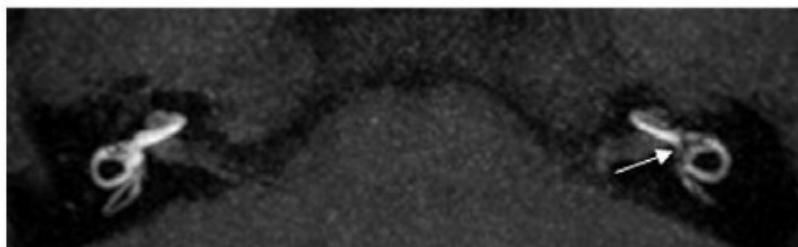
Assim, os estudos imagiológicos mostraram novas evidências relativamente à distribuição topográfica da HE, sendo interessante comparar estes novos dados com o conhecimento prévio proveniente de estudos histopatológicos *post-mortem* de ossos temporais. Em primeiro lugar, em termos de prevalência da HE, os achados imagiológicos são sobreponíveis aos dos estudos histo-patológicos realizados em ossos temporais por Rauch et al<sup>40</sup> e Merchant et al<sup>41</sup>: foi encontrada HE em 5% (segundo Rauch) e 26% (segundo Merchant) de ossos temporais de doentes sem sintomas prévios de DM, enquadrando-se com uma incidência de 22% em ouvidos clinicamente “silenciosos” obtida por Baráth et al em estudos de RM<sup>22</sup>. Para além disso, no mesmo estudo, foi detetada HE em 73% dos ouvidos com DM “possível”, 100% na DM “provável” e 95% dos ouvidos com DM definitiva. Também se encontrou HE no lado clinicamente afetado em 90% dos 61 ouvidos do mesmo estudo, sobreponível aos achados histopatológicos de Fraysse et al<sup>42</sup>, de 93% de 21 ouvidos. Uma conclusão importante destes dados é que, neste estudo, não se encontrou HE em 10% dos doentes com DM estudados. Por outro lado, Nakashima et al and Fiorino et al demonstraram, em estudos RM com humanos, que a HE é encontrada presente em todos os doentes com DM definitiva <sup>5</sup>.

No entanto, o uso de RM revelou também achados potencialmente contraditórios àqueles descritos em análises histopatológicas. Em 1938, Hallpike e Cairns descreveram

a existência de distensão macroscópica do canal coclear e uma dilatação muito maior do sáculo que do utrículo. No entanto, segundo pesquisa com RM realizada por Baráth et. al<sup>22</sup>, a hidrópsia no vestíbulo não pode ser atribuída exclusivamente nem ao sáculo nem ao utrículo, sendo raro haver distensão preferencial de um ou de outro. Relativamente a estas discrepâncias, os autores fazem uma ressalva, com base em considerações anatómicas: dado o facto de, neste estudo, a avaliação das imagens ter sido baseada em cortes axiais do vestíbulo, a dilatação do sáculo (verticalmente orientado) pode ter sido sub-estimada comparativamente ao utrículo (horizontalmente orientado), alterando os as frequências relativas da dilatação de ambos encontradas.

Para além disso, evidência recente sugere que a distribuição da HE é, mais frequentemente, cocleovestibular<sup>10</sup>; dentro desta topografia, Nakashima et al<sup>5</sup> sugerem que a HE é mais frequente no vestíbulo do que na cóclea. Estes resultados parecem contradizer a as observações histopatológicas de um padrão de distribuição maioritariamente cocleocêntrico<sup>10</sup>. Por um lado, estes achados imagiológicos podem ser resultados de uma sobre-estimação; por outro, podem ser explicados pelo facto de a HE ligeira poder ser mais facilmente observável no vestíbulo do que na cóclea, e pelas diferenças entre as os dois tipos de populações diferentes – cadáveres (nos exames histopatológicos) vs. doentes vivos que reportam sintomas e nos quais se procuram ativamente alterações.<sup>10</sup>

Assim, a grande vantagem dos dados imagiológicos sobre os dados histopatológicos de autópsia é a possibilidade de uma associação temporal precisa entre a sintomatologia e o estado da HE nesse momento, bem como de uma descrição clínica muito mais detalhada.<sup>10</sup> No entanto, estas discrepâncias levantam uma questão importante relativamente aos falsos positivos obtidos pela análise por RM – o facto de esta técnica permitir uma melhor visualização do espaço endolinfático pode levar a uma sobre-estimação dos achados e, conseqüentemente, a falsos positivos.

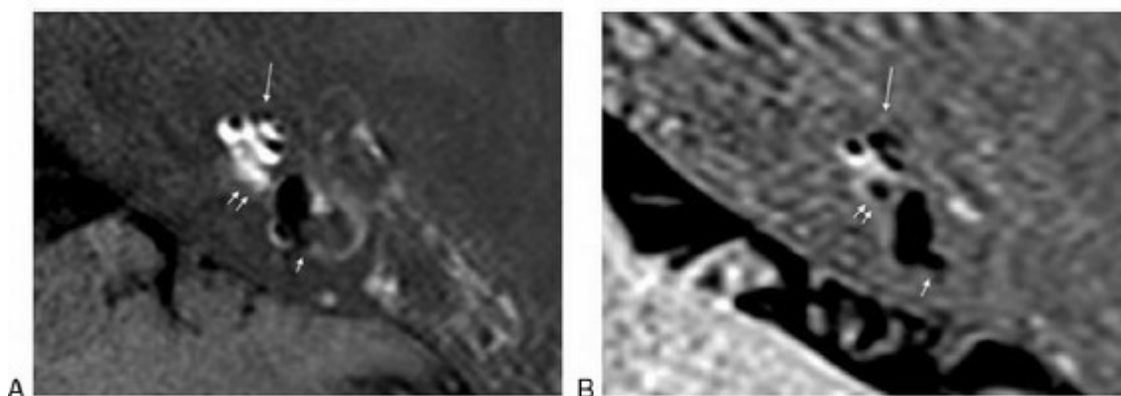


**Figura 9** Doente com DM unilateral esquerda. O contraste foi distribuído no EP do ouvido direito, não afetado. No ouvido esquerdo patológico, o contraste ficou limitado à cóclea, observando-se hipointensidade no vestíbulo (seta), indicando expansão do sáculo e do útrículo<sup>29</sup>

### 2.5.2. Progressão temporal da Hidrópsia Endolinfática

Jerin et al relataram a progressão imagiológica da HE ao longo do tempo em doentes individuais (**Figura 10**)<sup>43</sup> Apesar do potencial interesse deste achado, é de notar que este artigo tem uma amostra apenas de 3 doentes e que estes achados ainda não foram confirmados por outros estudos.

No entanto, outros estudos com RM mostraram que a HE progride ao longo da doença<sup>3,10,44</sup> e que a sua gravidade se relaciona com a deterioração da função coclear, sacular e do canal semi-circular horizontal<sup>3,44</sup>. Na HE coclear, esta progressão é feita do ápex para a base<sup>3</sup>.



**Figura 10.** Progressão da HE ao longo de dois anos num doente com DM esquerda. A. RM Real-IR com contraste mostra o espaço peri-linfático hiperintenso (branco) e o espaço endolinfático hipodenso (preto) claramente engorgitado. Dois anos depois, no mesmo ouvido, a HE progrediu no ápex coclear (seta comprida), base coclear (setas duplas pequenas) e no canal semi-circular posterior (seta curta).<sup>43</sup>

### 2.5.3. Relação entre sintomas e o grau de Hidrópsia Endolinfática

Na cóclea, o facto de a HE progridir do ápex para a base reflete-se na progressão das frequências dos sons que os doentes vão deixando de conseguir ouvir – inicialmente a hipoacúsia é para baixas frequências, visto que estas são conduzidas a partir das células ganglionares do ápex da cóclea, mas, com o avançar da doença e com a expansão da HE na cóclea, a hipoacúsia passa a ser para sons de outras frequências<sup>3</sup>.

Assim, foi investigado se o grau de HE imagiologicamente medida se correlaciona com as alterações nos testes funcionais audiovestibulares – ou seja, até que ponto alterações sintomatológicas, objetivamente medidas, se refletem em alterações

imagiológicas da HE. Jerin et al observou a progressão imagiológica da HE de uma população com DM definitiva a curto (2 semanas), médio (3 meses) e longo prazo (>4 meses) <sup>44</sup> e concluiu que a relação entre o agravamento dos sintomas e a progressão da HE se verifica apenas para alterações a longo prazo – ou seja, flutuações sintomatológicas num curto espaço de tempo não são acompanhadas por alterações no volume da HE, ainda que a HE progrida a longo prazo no curso da DM. Neste trabalho, verificou-se uma correlação significativa entre HE coclear e vestibular e os testes audiométricos, sem correlação significativa entre a HE e provas vestibulares, como o teste de irrigação calórica. Contrariamente, a literatura descreve que esta correlação se estende à função vestibular; os autores sugerem então a necessidade de mais estudos que investiguem a correlação entre o resultado de outros testes vestibulares (teste de impulso cefálico por vídeo e teste da cadeira rotatória) e o grau de HE imagiológica, para investigar se, como se verifica na função coclear, existe ou não correlação entre a progressão da HE e o declínio da função vestibular.

No entanto, a curto e a médio prazo, a ausência de observação de flutuações mensuráveis por RM no volume da HE não significa que a extensão da HE não influencie a sintomatologia da DM de todo. A resolução da RM até agora usada em estudos pode ser demasiado baixa para permitir a visualização de flutuações ligeiras do tamanho da HE. Por outras palavras, as flutuações no tamanho da HE que ocorrem a curto e a médio prazo podem ser de uma magnitude bastante abaixo do poder de resolução dos aparelhos de RM usados. Da mesma forma, o canal endolinfático dos canais semi-circulares é, devido às suas configurações, demasiado pequeno para ser visível por RM, tanto em indivíduos doentes como saudáveis. Para além disso, o facto de as flutuações da HE a curto e médio prazo não serem visíveis imagiologicamente pode também ter implicações na forma como, no futuro, os clínicos que usem a RM para medir a resposta à terapêutica possam interpretar o seu resultado; para além disso, pode explicar o porquê de em estudos anteriores não se terem observado reduções da HE após tratamento com gentamicina – essa redução pode ter acontecido, mas pode simplesmente não ter sido visível na RM.

#### 2.5.4. Relação entre a duração da doença e a intensidade dos sintomas

Perante hipóteses prévias de que a frequência das vertigens e dos sintomas-aura diminuam de frequência com o avançar da doença, podendo desaparecer totalmente (“*burning out*” da DM), os autores do estudo acima referido observam que não existe

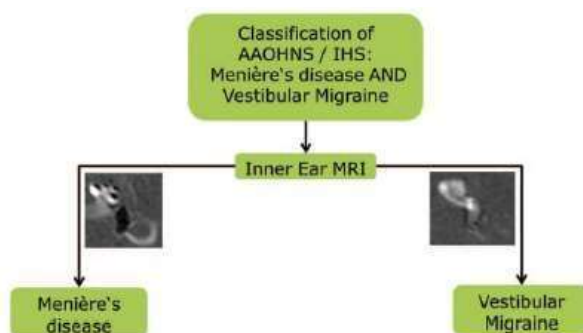
relação entre a duração da doença e a frequência dos sintomas vertiginosos<sup>44</sup>; contrariamente, como observado acima, esta relação existe para os sintomas auditivos <sup>44</sup>.

### 2.5.5. Hidrópsia Endolinfática secundária

Estudos com RM demonstraram também o desenvolvimento de HE secundária a diferentes lesões do ouvido interno. Foi observado o desenvolvimento de HE em patologias como malformações do ouvido interno, schwannoma vestibular, Síndrome do Aqueduto Vestibular Alargado, labirintite e mesmo em casos de meningite, perda auditiva grave de longa data e trauma acústico. <sup>10</sup> Também em doentes com Vestibulopatia Periférica Recorrente, displasia do canal semi-circular, hipoacúsia aguda para tons baixos e otosclerose.<sup>45</sup> Apesar destas observações deitarem alguma luz sobre o fenómeno da HE em si, colocam em causa o seu papel central na fisiopatologia da DM, dado corroborarem que estes não são mutuamente exclusivos.

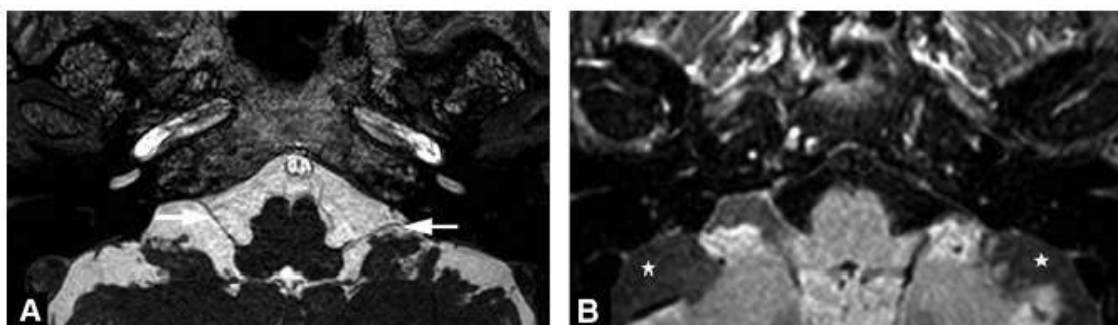
### 2.5.6. Diagnóstico diferencial

Por outro lado, a RM pode auxiliar no diagnóstico diferencial com outras patologias que tenham sintomas sobreponíveis com a DM, como é o caso das fistulas de perilinfa ou da enxaqueca vestibular. Na enxaqueca vestibular, nem sempre se verifica a presença de cefaleias mas existe vertigem, hipoacúsia, acufenos e plenitude auricular; nestes casos, a RM poderia ajudar a excluir HE e, indiretamente, DM, apontando para o diagnóstico correto de enxaqueca vestibular<sup>46</sup> (**Figura 11**). Estas duas doenças têm resultados semelhantes nos testes de cVEMPs, nos testes calóricos e nos testes de vídeo de impulso cefálico – até ao uso de RM para observação do ouvido interno, não havia meios diagnósticos que pudessem distinguir ambas as patologias, sendo o fator distintivo a presença de HE na DM.



**Figura 11** A questão do diagnóstico diferencial entre a DM e a EV é resolvida pela RM. <sup>10</sup>

Em doentes com sintomas de DM, é necessário observar o parênquima cerebral para excluir uma lesão retro-coclear que altere as vias cocleovestibulares centrais (**Figura 12**). As principais vias auditivas e vestibulares em direção ao córtex cerebral passam pelo labirinto, pelo nervo vestibulo-coclear e pelos núcleos cocleares e vestibulares na ponte. Lesões das vias centrais a montante da decussação para o núcleo olivar superior podem levar a um síndrome pseudo-Meniere, com hipoacúsia neurosensorial assimétrica; por esta razão, é importante fazer esta distinção. Por exemplo, nos quistos cerebello-pônticos bilaterais, pode haver sintomas semelhantes aos da DM, flutuantes no tempo; em neoplasias os sintomas podem dever-se a hemorragias intra-tumorais microscópicas. Assim, a literatura reitera a importância de investigar imagiologicamente as vias centrais em casos de sintomatologia Meniere-like, por forma a excluir este tipo de lesões.<sup>45</sup> Adicionalmente, recomenda-se o uso de RM para a exclusão de patologias que fazem diagnóstico diferencial com a DM, como o schwannoma vestibular ou tumores do saco endolinfático.<sup>2</sup>



**Figura 12** Doente com sintomas de DM à direita. (A) mostra deslocamento anterior no IX par craniano no seu trajeto na região das cisternas; (B) mostra RM com sequência 3D-FLAIR, evidenciando densificação do espaço peri-cerebelar.<sup>45</sup>

#### 2.5.7. Achados imagiológicos não relacionados com a Hidrópsia Endolinfática

A literatura mostra que, nos doentes com DM, a RM pode revelar também alterações nos canais semi-circulares e fístulas peri-linfáticas<sup>45</sup>. De facto, estudos histopatológicos observaram que doentes com DM podem apresentar-se sem HE mas com fístulas do labirinto, que envolvem maioritariamente o sáculo.<sup>37</sup> Como mencionado anteriormente, sabe-se que a HE envolve tipicamente o sáculo, o que pode indicar que o mecanismo fisiopatológico subjacente à HE se pode manifestar também sob a forma de fístulas peri-linfáticas. Attyé et al relata, em estudos de RM<sup>37</sup>, a existência de doentes

nos quais é impossível visualizar o sáculo, tendo sugerido a ocorrência de um processo fistuloso decorrendo da DM que permitisse a mistura da endolinfa e da perilinfa no vestíbulo, e conseqüentemente impedisse a visualização imagiológica do sáculo. São necessários mais estudos para clarificar a relação entre a visualização do sáculo e os sintomas de DM; não se pode excluir que a ausência de sáculo não seja secundária a colapso sacular, em vez de a uma fistula.

Outra característica frequentemente encontrada em ouvidos de doentes com DM é o aumento de permeabilidade da barreira hemato-labiríntica, embora ainda não se tenha estabelecido se este achado é significativo o suficiente para ser considerado um marcador de doença. No entanto, foi encontrado um aumento de permeabilidade desta nos ouvidos sintomáticos de doentes com DM unilateral, comparativamente aos ouvidos assintomáticos <sup>47</sup>– achados concordantes com resultados de estudos previamente realizados em animais com HE. Outros estudos, no entanto, revelaram o contrário – ou seja, que a permeabilidade da barreira hemato-labiríntica é maior nos ouvidos assintomáticos. Estes achados sugerem que a DM pode ser o resultado de um processo sistémico que envolve ambos os ouvidos. Esta hipótese é suportada pelos dados clínicos que mostram que muitos doentes com DM sofrem de doença bilateral, sendo diferente a altura de início dos sintomas em cada ouvido. <sup>33</sup>

Por outro lado, verificou-se que em casos em que a HE provocou o deslocamento lateral da membrana basilar, também se verificou evidência imagiológica de contacto do ouvido interno com a base do estribo. <sup>37</sup>

## 2.6. Como pode a Ressonância Magnética mudar a gestão dos doentes

Em primeiro lugar, em doentes com sintomas atípicos ou na fase precoce da doença, pode já haver desenvolvimento de HE sem que esta seja detetável – nestas circunstâncias, os testes auditivos podem ser normais, impedindo o diagnóstico<sup>29</sup>; nestes casos, o uso de RM pode permitir a identificação de HE na fase precoce da doença. <sup>11,29</sup>

Em segundo lugar, a RM pode clarificar a lateralidade da doença <sup>29</sup> – ou seja, se esta é uni ou bilateral, o que pode ter implicações na terapêutica. Se a sintomatologia da DM for muito frequente ou afetar a qualidade de vida do doente, persistindo após terapêutica médica, a seleção da terapêutica cirúrgica depende não só do estado auditivo do ouvido em causa mas também da lateralidade do envolvimento da doença. A RM pode identificar facilmente a lateralidade da DM e assim ajudar a seleccionar os doentes que podem beneficiar de terapêutica cirúrgica.

Em terceiro lugar, o aparecimento da RM e a visualização in vivo da HE pode permitir uma nova abordagem diagnóstica, permitindo, segundo Gurkov et al, o estabelecimento de novos critérios de diagnóstico de doença do ouvido interno causada por HE <sup>4</sup>. Este novo sistema pressupõe o agrupamento de todas as doenças do ouvido interno relacionadas com a presença de HE, diferenciando-se se a sua origem é primária/secundária ou coclear/vestibular/cocleovestibular, agrupando várias patologias até agora separadas mas com ténues fronteiras no que diz respeito à fisiopatologia, sintomatologia e diagnóstico (**Tabela 1**). Segundo Gurkov et al, a nova terminologia deve basear-se no reconhecimento imagiológico da HE em conjugação com a clínica, e contempla as categorias de Doença Auditiva Hidróptica Primária (“*primary hydropic ear disease*” - PHED) e Secundária (“*secondary hydropic ear disease*” - SHED).

A categoria PHED seria caracterizada pela ausência de causa evidente para a HE, incluindo doentes não só com DM definitiva mas também outras entidades anteriormente conhecidas como “DM coclear” ou “DM vestibular”. Se, por outro lado, se verificasse a existência de fatores causadores de HE (tumores, mal-formações, história de trauma acústico), usar-se-ia a categoria SHED. Os autores destacam que o uso da RM para o estabelecimento de critérios de diagnóstico é particularmente útil no caso da DM vestibular/vestibulopatia periférica recorrente, que até agora tem uma descrição clínica vaga – a descrição da presença ou não de HE pode adicionar informação patológica importante e ajudar a definir claramente esta entidade clínica.

Table 1 Proposed terminology for inner ear diseases related to endolymphatic hydrops, based on clinical and imaging findings			
Proposed new terminology		Old terminology	Other terms
Primary hydropic ear disease (PHED)	Cochleovestibular type	Definite MD	Typical MD
	Cochlear type	Cochlear MD	FLFSNHL, ALFSNHL
	Vestibular type	Vestibular MD	RPV, Forme fruste
Secondary hydropic ear disease (SHED)	Cochlear/vestibular/ cochleovestibular type, associated with:	Secondary MD	Menière syndrome
	- VS	-	-
	- LVAS	-	-
	- Labyrinthitis, meningitis	-	-
	- Noise-induced hearing loss	-	-
	- Trauma	-	-
	- Congenital hearing loss	DEH	-
	- Inner ear malformation	-	-
	...	-	-

*MD* Menière's disease, *FLSNHL* fluctuating low-frequency sensorineural hearing loss, *ALFSNHL* acute low-frequency sensorineural hearing loss, *RPV* recurrent peripheral vestibulopathy, *DEH* delayed endolymphatic hydrops, *VS* vestibular schwannoma, *LVAS* large vestibular aqueduct syndrome.

**Tabela 1.** Nova terminologia proposta para doenças do ouvido interno relacionadas com a Hidrósia Endolinfática <sup>4</sup>

Esta classificação unifica todas as manifestações clínicas da HE num sistema único e resolve a questão das variantes monossintomáticas e o problema da diferenciação entre DM idiopática/secundária através da combinação de diferentes graus de certeza diagnóstica, variação sintomática e etiologia numa só matriz de raciocínio clínico.

A análise imagiológica do ouvido interno não substitui a avaliação clínica mas pode ser um valioso método de *follow-up* e de monitorização da resposta à terapêutica - neste sentido, falta a realização de estudos longitudinais em larga escala que o comprovem. É sabido que os sintomas da DM sofrem flutuações ao longo do tempo, podendo até desaparecer por alguns períodos de tempo – o curso clínico nem sempre indica se uma aparente resposta à terapêutica instituída reflete verdadeiramente uma alteração no processo patológico ou se é apenas um reflexo da história natural da doença. Com o uso dos protocolos de RM direcionados à avaliação da HE para *follow-ups* seriados dos doentes, estas questões poderão um dia vir a ser respondidas. <sup>33</sup> Assim, são necessários estudos longitudinais realizados com populações suficientemente grandes que permitam concluir se a RM é ou não um bom método de *follow-up* clínico e de resposta à terapêutica.

## 2.7. Limitações da técnica e próximos passos a dar

Em primeiro lugar, como referido em secções anteriores, a relação entre a HE e a DM é complexa e ainda não está totalmente compreendida. Por exemplo, a HE ter origem num grande número de outros processos<sup>3</sup> e pode não resultar necessariamente em sintomas de DM nem estar presente em todos os doentes diagnosticados com DM.<sup>27</sup> De facto, entre 10-33% dos doentes com DM não têm sinais de HE demonstráveis por RM.<sup>22,33</sup>

A falta de estudos imagiológicos *case-controlled* a larga escala tornam problemáticas tentativas de definir imagiologicamente a HE, por falta de um banco de imagens-controlo de indivíduos saudáveis que seja grande o suficiente para ser significativa. Até agora, os estudos realizados em pessoas saudáveis basearam-se em amostras de pequeno tamanho ou usaram métodos de contraste difíceis de reproduzir, como a perfusão de contraste imagiológico através da Trompa de Eustáquio. É necessária também a criação de critérios de avaliação padronizados para a HE, por forma a realizar observações a larga escala do impacto diagnóstico e terapêutico dos métodos imagiológicos e comparar dados de diferentes hospitais.<sup>37</sup>

Para além disso, também não se sabe ainda de que forma o intervalo de tempo entre a crise e a obtenção de imagens pode influenciar os resultados – sendo para isso também necessária a realização de estudos longitudinais.

Por outro lado, ainda não há consenso total sobre a capacidade diagnóstica e a interpretação deste método - apesarde vários estudos relatarem 90% de sensibilidade deste tipo de análise imagiológica para a identificação de HE no contexto de DM, estes resultados devem ser interpretados com cuidado. Tais estudos não incluíram grupos de controlo saudáveis que fossem grandes o suficiente e relataram presença de HE em ouvidos assintomáticos contralaterais em frequências da ordem dos 22-75%. Apesar de tal ser perfeitamente possível, pode também refletir uma sobre-estimação da HE, com conseqüente possibilidade de falsos positivos; ainda não há consenso sobre o significado dos achados nos ouvidos saudáveis – mais uma vez, também porque não há um grupo de controle robusto.<sup>33</sup>

### 3. Conclusão

A Doença de Menière foi descrita pela primeira vez há 159 anos por Prosper Menière e há mais de 75 anos que se sabe que o seu principal homólogo histopatológico é a hidrópsia endolinfática. No entanto, durante muito tempo, só foi possível observar este achado em exames *post-mortem* de doentes – por isso, o diagnóstico definitivo não podia se feito *in vivo* e o diagnóstico provável sempre se baseou em critérios clínicos, o que, dada a apresentação heterogénea da doença e as suas formas frustes e atípicas, era problemático. Igualmente difícil era distinguir esta doença de muitas outras que se apresentavam com sintomas semelhantes. Apenas recentemente foi possível visualizar *in vivo* a hidrópsia endolinfática, abrindo a possibilidade de uma nova forma de diagnosticar esta doença e de fazer o seu *follow-up*.

É necessário ressaltar, no entanto, que relação entre a HE e a DM não é mutuamente exclusiva e é considerada controversa, havendo outros fatores que contribuem para o aparecimento da doença e podendo existir doentes com DM sem evidência imagiológica de HE; inversamente, a HE pode ser causada por outros processos patológicos que não a DM.

Desenvolvido em 2007 por Nakashima et al, o uso de Ressonância Magnética, após aplicação intratimpânica/intravenosa de contraste de gadolínio, permite a visualização da hidrópsia endolinfática e ajuda a obter não só um diagnóstico certo *in-vivo* de DM mas também a classificação e avaliação da hidrópsia endolinfática. A vantagem da via intratimpânica é permitir concentrações locais de contraste mais elevadas e, por isso, diminuir a toxicidade sistémica, apesar de ser usada em modo *off-label*. Por outro lado, a via intravenosa permite a avaliação e comparação de ambos os ouvidos simultaneamente, e, mais importante, é independente da permeabilidade da janela redonda, sendo atualmente considerada a mais adequada para a avaliação da DM.

Há vários métodos propostos para a classificação das imagens obtidas por RM: entre eles, o método semi-quantitativo, o método SURI/volumétrico e o método de Baráth. Apesar de não haver consenso relativamente a qual o melhor método, o mais utilizado é este último; faz falta a realização de estudos com um número robusto de doentes e com grupos de controlo grandes o suficiente para averiguar qual o melhor método por forma a que uniformize a abordagem clínica.

Para além de auxiliar no diagnóstico definitivo da DM, a análise imagiológica do ouvido interno nestes doentes permitiu a descoberta de novas evidências relativamente à doença em si. Foi descoberto novo conhecimento em relação à distribuição topográfica

da HE dentro do ouvido interno; à presença da HE no ouvido contralateral, clinicamente silencioso, colocando-se a hipótese de a doença ser na realidade um processo sistémico; à expansão da HE ao longo da doença – sendo que, contrariamente ao que anteriormente se achava, não há relação entre a duração da doença e a frequência dos sintomas vertiginosos, apesar de haver para os sintomas auditivos; demonstrou-se também o desenvolvimento de HE secundariamente a diferentes lesões do ouvido interno, o que coloca em causa o seu papel central na fisiopatologia da DM, dado corroborarem que estes não são mutuamente exclusivos.

Assim, estamos perante uma técnica com bastante potencial no que diz respeito a alterações na forma como estes doentes são geridos. Pode permitir um diagnóstico precoce e com um grau de certeza que, até agora, só era possível ser atingido com exames histopatológicos *post-mortem*; pode otimizar o *follow-up* e a resposta à terapêutica; pode clarificar questões de diagnóstico diferencial com, por exemplo, a enxaqueca vestibular, schwannoma vestibular e tumores do saco endolinfático e excluir patologia central com sintomatologia Menière-like.

No entanto, é de destacar que a análise imagiológica pode levar a falsos positivos, e que, por motivos anteriormente descritos, nem sempre a ausência de deteção imagiológica de HE é sinónimo de um ouvido sem patologia. É também necessário ter em conta que esta técnica acarreta um elevado de risco de sobre-estimação dos achados de HE e, assim, de falsos positivos. Para além disso, é também um procedimento bastante recente – como tal, há várias questões que precisam de ser estudadas longitudinalmente com grandes grupos de participantes como, por exemplo, a forma como o intervalo entre a crise e a realização de RM pode interferir com os resultados imagiológicos obtidos ou qual o melhor método de interpretação e classificação das imagens obtidas. Falta também realizar estudos em larga escala, em indivíduos saudáveis, que permitam obter um banco de imagens de dimensão considerável, por forma a que se obtenha um satisfatório grupo de controlo que possa servir de termo de comparação. Pela mesma razão, é necessário comprovar a grande maioria da evidência anteriormente enunciada através de estudos longitudinais a larga escala.

Apesar de se encontrar ainda no início e de estar associado a controvérsia, o uso de Ressonância Magnética para diagnosticar e otimizar o *follow-up* de indivíduos com Doença de Menière é uma técnica extremamente promissora e com potencial para mudar o paradigma desta doença e, por isso, merece que lhe seja dada atenção.

#### 4. Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Pedro Araújo e ao Prof. Dr. Óscar Dias toda a disponibilidade, paciência, atenção e simpatia que tiveram ao longo de toda a execução deste trabalho.

## 5. Bibliografia

1. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016;263:71-81. doi:10.1007/s00415-015-7930-1
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2015;25(1):1-7. doi:10.3233/VES-150549
3. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, et al. Meniere's disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(May):1-19. doi:10.1038/nrdp.2016.28
4. Gürkov R, Hornibrook J. On the classification of hydropic ear disease (Menière's disease). *HNO.* 2018;66(6):455-463. doi:10.1007/s00106-018-0488-3
5. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: A reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open.* 2013;3(2). doi:10.1136/bmjopen-2012-001555
6. Alexander TH, Harris JP. Current Epidemiology of Meniere's Syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):965-970. doi:10.1016/j.otc.2010.05.001
7. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, et al. European position statement on diagnosis, and treatment of meniere's disease. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):317-321. doi:10.5152/iao.2018.140818
8. Tyrrell JS, Whinney DJD, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for ménière's disease. *Ear Hear.* 2014;35(4):e162-9. doi:10.1097/AUD.0000000000000041
9. Homann G, Vieth V, Weiss D, et al. Semi-quantitative vs. volumetric determination of endolymphatic space in Menière's disease using endolymphatic hydrops 3T-HR-MRI after intravenous gadolinium injection. *PLoS One.* 2015;10(3):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0120357
10. Gürkov R. Menière and friends: Imaging and classification of hydropic ear disease. *Otol Neurotol.* 2017;38(10):e539-e544. doi:10.1097/MAO.0000000000001479
11. Shi S, Guo P, Li W, Wang W. Clinical Features and Endolymphatic Hydrops in Patients With MRI Evidence of Hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128(4):286-292. doi:10.1177/0003489418819551
12. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic Hydrops: Pathophysiology and Experimental Models. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):971-983.

doi:10.1016/j.otc.2010.05.007

13. Gibson WPR. Hypothetical Mechanism for Vertigo in Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):1019-1027. doi:10.1016/j.otc.2010.05.013
14. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: Cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol.* 2013;34(7):1210-1214. doi:10.1097/MAO.0b013e31829e83df
15. Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(6):1462-1464.
16. Pearson BW, Brackmann DE. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1985;93(5):579-581. doi:10.1177/019459988509300501
17. Gibson WPR. The 10-point score for the clinical diagnosis of Ménière's disease. In: *Kaufman Arenberg I (Ed) Proceedings of the Third International Symposium and Workshops on the Surgery of the Inner Ear.* Kugler & Ghedini, Snowmass. ; 1990.
18. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease\*. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1995;113(3):181-185. doi:10.1016/S0194-5998(95)70102-8
19. Hornibrook J, Flook E, Greig S, et al. MRI Inner Ear Imaging and Tone Burst Electrocochleography in the Diagnosis of Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* 2015;36(6):1109-1114. doi:10.1097/MAO.0000000000000782
20. Maeda Y, Ikezono T. Diagnostic criteria of Ménière's disease: Japanese, AAO-HNS, and Bárány Society's criteria. *Equilib Res.* 2017;76(1):8-16. doi:10.3757/jser.76.8
21. Zou J, Pyykkö I, Bjelke B, Dastidar P, Toppila E. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neurotol.* 2005;10(3):145-152. doi:10.1159/000084024
22. Baráth K, Schuknecht B, Monge Naldi A, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SCA. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Ménière disease using MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1387-1392. doi:10.3174/ajnr.A3856
23. Cho YS, Ahn JM, Choi JE, et al. Usefulness of Intravenous Gadolinium Inner Ear

- MR Imaging in Diagnosis of Ménière's Disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-018-35709-5
24. 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.* 2016;126(4):974-979. doi:10.1002/lary.25576
  25. Zou J, Pyykkö I, Bretlau P, Klason T, Bjelke B. In vivo visualization of endolymphatic hydrops in guinea pigs: Magnetic resonance imaging evaluation at 4.7 tesla. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(12):1059-1065. doi:10.1177/000348940311201212
  26. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2007;117(3):415-420. doi:10.1097/MLG.0b013e31802c300c
  27. Lingam RK, Connor SEJ, Casselman JW, Beale T. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Ménière's disease. *Clin Radiol.* 2018;73(1):35-44. doi:10.1016/j.crad.2017.09.002
  28. Louza JPR, Flatz W, Krause E, Gürkov R. Short-term audiologic effect of intratympanic gadolinium contrast agent application in patients with Ménière's disease. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2012;33(5):533-537. doi:10.1016/j.amjoto.2011.12.004
  29. Gu X, Fang ZM, Liu Y, Huang ZW, Zhang R, Chen X. Diagnostic advantages of intratympanically gadolinium contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with bilateral Meniere's disease. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2015;36(1):67-73. doi:10.1016/j.amjoto.2014.10.003
  30. Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. In: *Acta Oto-Laryngologica.* Vol 129. ; 2009:5-8. doi:10.1080/00016480902729827
  31. Bykowski J, Harris JP, Miller M, Du J, Mafee MF. Intratympanic contrast in the evaluation of Meniere disease: Understanding the limits. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(7):1326-1332. doi:10.3174/ajnr.A4277
  32. Shi H, Li Y, Yin S, Zou J. The Predominant Vestibular Uptake of Gadolinium Through the Oval Window Pathway Is Compromised by Endolymphatic Hydrops in Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* 2014;35(2):315-322. doi:10.1097/MAO.0000000000000196
  33. Pakdaman MN, Ishiyama G, Ishiyama A, et al. Blood-labyrinth barrier

- permeability in menière disease and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Findings on delayed postcontrast 3D-FLAIR MRI. *Am J Neuroradiol.* 2016;37(10):1903-1908. doi:10.3174/ajnr.A4822
34. Eliezer M, Poillon G, Horion J, et al. MRI diagnosis of saccular hydrops: comparison of heavily-T2 FIESTA-C and 3D-FLAIR sequences with delayed acquisition. *J Neuroradiol.* 2019;(2018). doi:10.1016/j.neurad.2019.04.005
  35. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of ménière's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: Utility of subtraction images with different inversion time. *Magn Reson Med Sci.* 2012;11(3):213-219. doi:10.2463/mrms.11.213
  36. Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic Versus Asymptomatic Endolymphatic Hydrops. *Laryngoscope.* 1993;103(3):277-285. doi:10.1288/00005537-199303000-00007
  37. Attyé A, Eliezer M, Boudiaf N, et al. MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3138-3146. doi:10.1007/s00330-016-4701-z
  38. Homann G, Vieth V, Weiss D, et al. Semi-quantitative vs. volumetric determination of endolymphatic space in Menière's disease using endolymphatic hydrops 3T-HR-MRI after intravenous gadolinium injection. *PLoS One.* 2015;10(3). doi:10.1371/journal.pone.0120357
  39. Bernaerts A, Vanspauwen R, Blaivie C, et al. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Menière's disease on MRI. *Neuroradiology.* 2019;61(4):421-429. doi:10.1007/s00234-019-02155-7
  40. Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops: Double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(11):873-883. doi:10.1177/000348948909801108
  41. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Ménière's syndrome: Are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):74-81. doi:10.1097/00129492-200501000-00013
  42. Fraysse BG, Alonso A, House WF. Meniere's disease and endolymphatic hydrops. Clinical-histopathological correlations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89(Suppl. 76):2-22. doi:10.1177/00034894800896s201

43. Jerin C, Krause E, Ertl-Wagner B, Gürkov R. Longitudinal assessment of endolymphatic hydrops with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the labyrinth. *Otol Neurotol.* 2014;35(5):880-883. doi:10.1097/MAO.0000000000000393
44. Jerin C, Floerke S, Maxwell R, Gürkov R. Relationship between the Extent of Endolymphatic Hydrops and the Severity and Fluctuation of Audiovestibular Symptoms in Patients with Menière's Disease and MRI Evidence of Hydrops. *Otol Neurotol.* 2018;39(2):e123-e130. doi:10.1097/MAO.0000000000001681
45. Attyé A, Eliezer M, Galloux A, et al. Endolymphatic hydrops imaging: Differential diagnosis in patients with Meniere disease symptoms. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(10):699-706. doi:10.1016/j.diii.2017.06.002
46. Sun W, Guo P, Ren T, Wang W. Magnetic resonance imaging of intratympanic gadolinium helps differentiate vestibular migraine from Ménière disease. *Laryngoscope.* 2017;127(10):2382-2388. doi:10.1002/lary.26518
47. Yamazaki M, Naganawa S, Tagaya M, et al. Comparison of contrast effect on the cochlear perilymph after intratympanic and intravenous gadolinium injection. *Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):773-778. doi:10.3174/ajnr.A2821