

Doença de Menière e Migrânea são a mesma doença?

DOI: 10.5935/aborl-ccf.202400003

Raquel Mezzalira
Roseli Saraiva Moreira Bittar

INTRODUÇÃO

A Doença de Menière (DM) e a migrânea vestibular (MV), ao lado da vertigem postural paroxística benigna (VPPB), são as causas mais comuns de vertigem recorrente. Na ausência de testes que confirmem o diagnóstico, este é fundamentado na história clínica. Para tanto, são estabelecidos critérios diagnósticos para as duas doenças, ainda que a diferenciação entre elas não seja uma tarefa fácil: muitas vezes os sintomas se sobrepõem e os fatores desencadeantes são semelhantes. Assim, apenas o seguimento clínico vai identificar a doença.

Deste modo, a grande questão é se DM e MV são doenças que apresentam sintomas semelhantes ou se representam a mesma disfunção com amplo espectro clínico.

HISTÓRIA

Em 1861, Prosper Menière descreveu em uma série de quatro artigos um grupo de sintomas que mais tarde ficou conhecido como doença de Menière. Observou que as dores de cabeça da migrânea estavam constantemente presentes em seus pacientes com vertigem, zumbido e perda auditiva. Essas observações o levaram a argumentar que deveria existir uma etiologia comum entre os sintomas¹.

“If it is incontestable that individuals who are a prey to vertigo with syncope and vomiting have at the same time head noises and rapidly become deaf, it is not less certain that cerebral states, called migraine, give place in the end to similar attacks, and the deafness which arises in these circumstances would seem to us inevitably to be related to a disease of the same nature.”

Neste link, o leitor pode encontrar mais detalhes sobre as observações de Prosper Menière a respeito da relação entre a migrânea e os sintomas por ele descritos.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854155/pdf/nihms948143.pdf>

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE MENIÈRE

O papel da hidropisia endolinfática na origem da DM tem sido exaustivamente discutido. Atualmente, acredita-se que que aconteça uma desregulação na homeostase da orelha interna em consequência de uma disfunção nas estruturas da membrana celular (canais iônicos e aquaporinas que regulam a composição e o volume da endolinfa). Essa disfunção seria resultado da resposta a estímulos intrínsecos e ambientais em uma orelha predisposta geneticamente. Deste modo, a hidropisia parece ser condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença².

FISIOPATOLOGIA DA MIGRANEA VESTIBULAR (Figura 1)

O sistema nervoso central, sob influência de agentes moduladores (drogas, fatores ambientais, genéticos, metabólicos, hormonais, estresse etc) inicia um processo de ativação cortical com liberação de glutamato e ativação de receptores NMDA. O processo desencadeado deflagra uma excitação cortical anormal, a depressão alastrante. Uma onda de propagação tem início no córtex occipital e percorre todo o cérebro causando uma supressão da atividade elétrica cortical. Há ruptura do gradiente iônico transmembrana e liberação de mediadores inflamatórios (ácido araquidônico e óxido nítrico) na fenda sináptica. Vários fenômenos têm início a partir de então^{2,3,4,5,6,7,8}.

1. O primeiro deles é a ativação dos nociceptores meníngeos presentes no sistema trigemino vascular (STV). Há liberação de peptídeos vasoativos (substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina – CGRP) nas terminações perivasculares, com consequente vasodilatação. O aumento do fluxo sanguíneo e o aumento da permeabilidade propiciam o extravasamento de proteínas plasmáticas e a liberação de fatores inflamatórios que causam a inflamação neurogênica e a dor.
2. A ativação do STV afeta ainda a irrigação da orelha interna, uma vez que seus vasos são inervados por terminações trigeminais. Há vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo e extravasamento de proteínas plasmáticas para o interior da orelha interna causando os sintomas cócleovestibulares.
3. A liberação de mediadores inflamatórios da fenda sináptica ativa os neurônios dos núcleos trigeminais no complexo trigemino cervical, com consequente dor.
4. As conexões dos núcleos trigeminais com núcleos talâmicos formam uma área de integração multissensorial, que acabam por desencadear sintomas neurossensoriais.
5. E, por fim, o STV ainda pode ser ativado por uma via direta, a partir de uma disfunção nos núcleos nociceptivos do tronco cerebral.

Tendo em vista todos estes aspectos fisiopatológicos, somos capazes de entender a enorme gama de apresentações clínicas da MV. São observados sinais e sintomas como vertigem recorrente, perda auditiva neurossensorial flutuante e progressiva, sintomas auditivos, como zumbido e plenitude auricular, fonofobia e fotofobia etc. Por este motivo, pacientes com MV tendem a ser erroneamente diagnosticados como DM por grande parte dos otorrinolaringologistas.

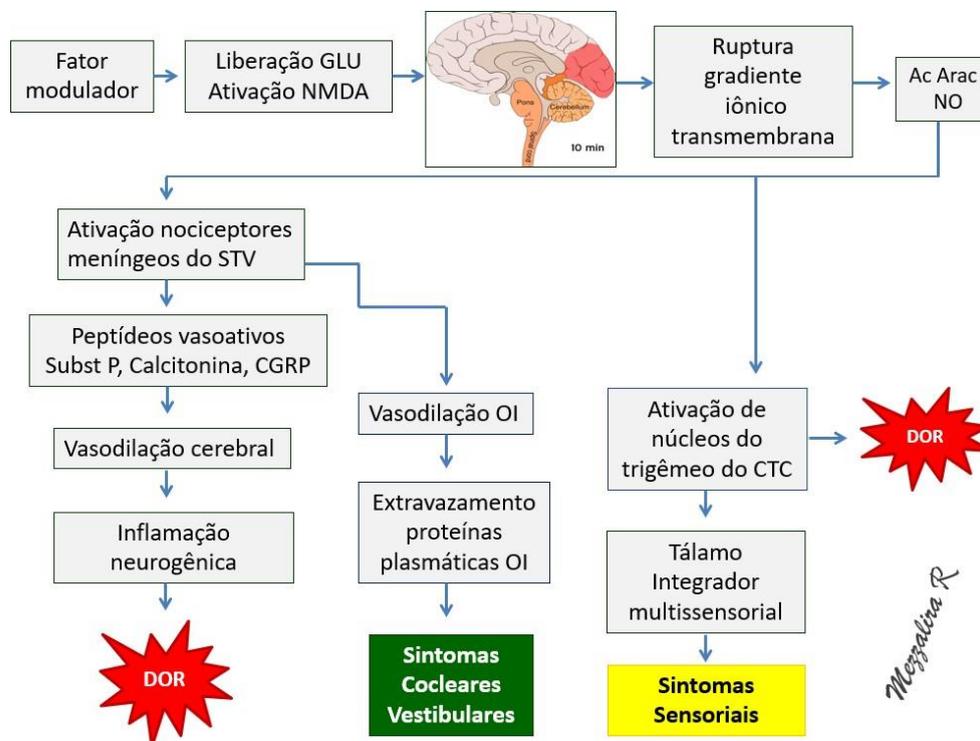


Figura 1: Fisiopatologia da migração vestibular

Ac arac: ácido aracdônico. NO: óxido nítrico. GLU: glutamato. STV: sistema trigemino vascular. Subst P: substância P. CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. OI: orelha interna. CTC: complexo trigemino cervical.

FISIOPATOLOGIA DA HIDROPISIA NA MV - LINK ENTRE DOENÇA DE MENIÈRE E MIGRANA VESTIBULAR

Se a DM é um distúrbio dos órgãos vestibulares periféricos e a MV uma disfunção do sistema nervoso central, como as duas doenças podem estar relacionadas?

Para discutir essa questão é preciso considerar alguns pontos. Primeiramente, é sabido que a hidropisia pode resultar de uma lesão no órgão periférico causada pela migrânea. Portanto DM e MV, de fato, compartilhariam a mesma etiologia.

Um segundo ponto a ser levantado diz respeito à ativação do sistema trigemino vascular na migrânea e a hipoperfusão recorrente da orelha interna com lesão crônica, justificando assim a presença da hidropisia na MV.

Deste modo, acredita-se que uma origem comum para MV e DM esteja relacionada à hipoperfusão crônica e a consequente lesão dos órgãos-alvo. Uma hipótese proposta é a redução da perfusão da artéria modiolar espiral, que supre principalmente os giros médio e apical da cóclea. O sofrimento regional induz à perda auditiva de baixa frequência, como na DM típica e ainda, o dano recorrente e crônico ocasionado pelo vasoespasmos causa a hidropisia encontrada na MV. Por essa via proposta, o TVS em pacientes com migrânea compromete a perfusão na orelha interna e, com base nos padrões anastomóticos individuais, diferentes partes da orelha interna são afetadas^{2,3,4,6}.

A relação entre DM e MV com doenças atópicas é uma observação comum e importante argumento para uma suspeita da existência de disfunção comum do sistema imunológico em ambas. Os antígenos inalantes geralmente desencadeiam reação de hipersensibilidade mediada por IgE. O processo acarreta degranulação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, que resultam em aumento da permeabilidade vascular. A hipótese sugerida é a de que o aumento nos níveis séricos de IgE possa estar associado à precipitação da crise na DM e na MV em pacientes atópicos. Por outro lado, a hipersensibilidade do tipo III é caracterizada por expressão de grandes quantidades de imunoglobulina circulante com formação de imunocomplexos. Na orelha interna, os locais potenciais para deposição de imunocomplexos incluem a estria vascular, o saco endolinfático e seus capilares circundantes. Há evidências de depósitos de imunocomplexo IgG na área subepitelial do saco endolinfático e em vasos meníngeos de pacientes com DM e MV, respectivamente. A alergia alimentar pode iniciar todos os tipos de reações de hipersensibilidade. Na DM, a restrição dietética sugere uma resposta imunomoduladora de alérgenos alimentares. Da mesma forma, 25% dos pacientes com migrânea relatam que a cefaléia pode ser iniciada por determinados alimentos. No entanto, o mecanismo exato pelo qual a MV e a DM estão ligadas à alergia alimentar permanece incerto^{5,9}.

E por fim, os gatilhos sugeridos para hidropisia (estresse, privação de sono, mudança de dieta, etc.) são semelhantes aos da migrânea. Além disso, a história familiar é frequentemente positiva tanto para MV quanto para DM sugerindo que ambas são uma síndrome hereditária com expressão clínica variável. Recentemente, as canalopatias foram identificadas como a causa de vários distúrbios paroxísticos, como paralisia hipocalêmica, ataxias episódicas ou familiar e enxaqueca hemiplégica. Consequentemente, foi sugerido que na MV um canal iônico defeituoso com expressão predominante no cérebro e na orelha interna seria responsável pelo aumento local de potássio extracelular. Essa característica teria a capacidade de provocar tanto a depressão alastrante na migração quanto um desequilíbrio osmótico paroxístico, com consequente hidropisia endolinfática e aumento do potássio perilinfático e seus efeitos tóxicos nas células ciliadas da orelha interna⁵.

COMO A ENXAQUECA PRODUZ SINTOMAS VESTIBULARES

A alta incidência de enxaqueca em pacientes com DM sugere a possibilidade de mecanismos fisiopatológicos comuns cuja existência é capaz de levar ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas no tratamento da DM.

Uma hipótese que procura explicar os sintomas vestibulares na migrânea é a ideia de que essas manifestações seriam um tipo de aura, causada pela disseminação da depressão alastrante cortical para os núcleos ou cortex vestibulares. No entanto, os sintomas vestibulares na MV duram de segundos a dias, característica que não se encaixa no perfil típico de auras. A hipótese também não explica a paresia do canal vestibular unilateral observada em alguns pacientes. Quando a vertigem ocorre como uma aura, está frequentemente associada à disartria, diplopia, ataxia e alteração de consciência, que são sintomas mais sugestivos de enxaqueca basilar².

Talvez uma maneira melhor de justificar a relação entre DM e enxaqueca seja por meio de teorias vasculares que envolvem diretamente o STV, como já foi mencionado anteriormente. O trigêmeo afeta diretamente o fluxo sanguíneo da orelha interna por meio da inervação da vasculatura coclear. Portanto, a ativação do STV em indivíduos migranosos pode causar disfunção vestibular periférica. Já os sintomas vestibulares centrais, como nistagmo durante os ataques de MV não podem ser simplesmente explicados por eventos isquêmicos que afetam os órgãos vestibulares periféricos, mas pela disseminação da depressão alastrante e à uma disfunção do processamento vestibular central.

Os sintomas sensoriais observados são decorrentes da ativação talâmica. A maior estação sensorial da via vestibular é o tálamo. A estrutura participa da integração multissensorial e do processamento das aferências vestibulares, visuais e proprioceptivas. Portanto, a função do tálamo é a chave para a sensibilização sensorial na migrânea.

Resumindo, sugere-se que possa haver um aumento da sensibilidade do processamento sensorial vestibular e uma sensibilização cerebral anormal com alterações multimodais na integração sensorial e no processamento de áreas corticais nesses pacientes. Há evidências ainda, da existência de um circuito trigemino-vestibular interconectado, que inclui conexões entre o sistema trigeminal, os núcleos vestibulares e o vestibulocerebelo.

Em um estudo comparativo entre os sintomas da MV e da DM na crise¹⁰, foi observado que zumbido, plenitude auricular, hipoacusia e vômito foram mais frequentes na DM enquanto que fonofobia, fotofobia, aura visual, cefaléia e ansiedade estiveram mais presentes na MV. A náusea esteve presente igualmente em ambos. Entretanto, pacientes com DM também apresentaram fonofobia, fotofobia, aura visual e ansiedade em menor proporção que aqueles com MV e, os pacientes com MV também relatam sintomas auditivos menos frequentemente em relação àqueles com DM. A cefaléia também esteve presente nos pacientes com DM mas, nem sempre com características de migrânea. E por fim, os sintomas de migrânea (fonofobia, fotofobia, cefaleia moderada a severa, unilateral, pulsátil, que piora com esforço) apresentaram incidência semelhante na DM e na MV provável, sugerindo que a relação entre ambas parece estar além do acaso.

EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS

Está descrito que 8,4% dos pacientes com DM apresentam cefaléia compatível com enxaqueca, durante crises de vertigem. O maior diferencial nos critérios de diagnóstico para essas doenças está nos sintomas auditivos necessários para o diagnóstico de DM definitiva. No entanto, pacientes com VM podem apresentar zumbido durante os ataques de vertigem e, cerca de 25% dos pacientes com enxaqueca sofrem de perda auditiva¹¹.

Portanto, nos primeiros anos dos sintomas a diferenciação entre MV e DM é difícil sobretudo se a DM se manifestar apenas com tontura.

Na DM surdez é unilateral (bilateral é rara) com progressão mais rápida do que na MV. A vertigem vai se tornando mais rara enquanto a função vestibular periférica vai piorando ao longo da evolução da doença. Com o tempo, o paciente passa a apresentar desequilíbrio.

Já na MV a surdez pode estar presente, ser bilateral, estável ou progredir lentamente, embora não atinja níveis profundos. A vertigem permanece ao longo da vida e a função vestibular pode ser comprometida durante a evolução da doença, com consequente disfunção oculomotora, outras disfunções centrais ou periféricas.

Os sintomas cognitivos como cansaço persistente e sensação de nevoeiro cerebral (*brain fog*), são mais comuns em pacientes com MV, assim como a associação com ansiedade e pânico¹².

EXAMES

Os critérios diagnósticos da DM e da MV enfatizam sinais clínicos e não utilizam exames (exceto audiometria na DM) para a confirmação das doenças. Entretanto, exames eletrofisiológicos, laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para exclusão de outras doenças, para buscar fatores desencadeantes ou agravantes e avaliar o estado de compensação.

Durante a crise, o paciente com DM apresenta sinais de quadro vertiginoso agudo com nistagmo espontâneo e fase rápida direcionada para o lado sadio. O nistagmo semiespontâneo se intensifica da direção da componente rápida do nistagmo espontâneo (obedece a Lei de Alexander), há presença de sacada corretiva quando o impulso da cabeça é feito para o lado lesado e não é observado o desvio skew. Na fase intercrise o exame físico pode ser normal, mostrar sinais de compensação ou ainda de hipofunção vestibular unilateral na dependência do estágio da doença.

Na crise da MV o paciente pode apresentar nistagmo espontâneo e semi espontâneo de características centrais. O *head impulse test* pode ser normal ou alterado quando houver comprometimento vestibular periférico.

Na audiometria, a surdez unilateral, flutuante e progressiva é mais comum na DM. Pacientes com MV não costumam apresentar perda auditiva mas, quando presente, sua progressão é mais lenta. Entretanto, alguns indivíduos podem desenvolver surdez neurossensorial, durante a crise de migrânea, geralmente reversível, demonstrando um caráter flutuante semelhante ao que ocorre na DM¹².

A avaliação funcional das vias vestibulares é importante no planejamento terapêutico porque fornece informações sobre o grau de comprometimento vestibular e a fase de compensação.

Os testes oculomotores geralmente estão normais da DM, enquanto na MV podem estar normais ou mostrar alterações dependendo da fase da doença.

Com grande frequência os testes posicionais são positivos na MV, em decorrência da alteração na densidade da endolinfa mas, com características diferentes do nistamo da VPPB. A desatenção para este fato faz com que muitos pacientes migranosos sejam tratados com manobras para reposição de ototólitos, sem melhora.

A prova calórica pode estar normal na DM inicial e, nas fases mais avançadas da doença, é percebida uma hipofunção vestibular. O mesmo pode acontecer na MV, muito embora a prova calórica do paciente migranoso é bem mais complexa. Com muita frequência são observadas alterações qualitativas como hiperreflexia, disritmia e ausência de efeito inibidor da fixação ocular, sugerindo que a doença interrompe a aferência inibitória do flóculo cerebelar para os núcleos vestibulares. A prova calórica pode demonstrar ainda se a via vestibular está compensada ou não, por meio da presença do recrutamento vestibular^{12,13}. O leitor pode obter mais informações sobre o recrutamento vestibular na prova calórica no link abaixo:

<https://aborlccf.org.br/wp-content/uploads/2023/02/Recrutamento-Vestibular-13.02-ok.pdf>

O *video head impulse test* de sujeitos com DM costuma ser normal, uma vez que avalia a via do reflexo vestibulo ocular que recebe aferências vestibulares provenientes das células tipo I. Essas células não são habitualmente acometidas na DM. Na MV as sacadas cobertas são relativamente comuns e podem estar presentes mesmo com ganho normal. Ocorrem pela falta de inibição do flóculo cerebelar sobre os núcleos vestibulares, como consequência da depressão central clássica da enxaqueca¹². É descrito ainda o aumento de ganho em pacientes com enxaqueca, sem vertigem ou desequilíbrio, por provável comprometimento da via cerebelar GABAérgica sobre os núcleos vestibulares¹⁴.

As amplitudes no VEMP cervical comumente mostram-se mais assimétricas nos pacientes com DM em comparação com pacientes migranosos. Essa observação sugere que o sáculo pode ser crucial na fisiopatologia da DM¹². Por outro lado, outro grupo de pesquisa observou redução da amplitude no VEMP cervical tanto na MV quanto na DM, sugerindo que o sáculo pode ser acometido nas duas doenças: na DM em decorrência da hidropisia e na MV pelos repetidos vasoespasmos e consequente hidropisia ou lesão direta na orelha interna¹⁵.

A ressonância magnética tem sido usada para detecção de hidropisia endolinfática. No entanto, ela tem sido documentada não só na DM, mas também na MV e na perda auditiva neurosensorial isolada. Já foi observada hidropisia também na orelha contralateral assintomática e até em pacientes saudáveis. Portanto, a hidropisia endolinfática isoladamente não pode ser considerada um achado específico da DM^{16,17}. A mesma interpretação pode ser feita para a eletrococleografia.

E, por fim, pacientes com DM ou VM têm características pró-inflamatórias com diferente assinatura. Um painel de citocinas incluindo IL-1 β , CCL3, CCL22 e CXCL1 pode ser usado como marcadores biológicos para o diagnóstico diferencial de MV e DM¹¹.

CONCLUSÃO

Acredita-se que a migração seja a causa da MV como resultado de efeitos do STV na orelha interna e pela ativação direta dos centros vestibulares centrais. Embora a hidropisia endolinfática ainda seja considerada a causa da DM, essa teoria vem sendo contestada e a migração tem sido apontada como uma etiologia comum entre a MV e a DM. Não há evidências suficientes para vincular definitivamente as duas doenças, mas a consciência da existência de linhas tênues que separam os dois distúrbios pode ajudar no diagnóstico clínico e no tratamento. A implicação prática desse conhecimento é o fato de que os medicamentos utilizados para tratamento da migração podem ser eficazes no controle dos sintomas da DM.

Referências

1. Moshtaghi O, Sahyouni R, Lin HW, Ghavami Y, Djalilian HR. A Historical Recount: Discovering Menière's Disease and Its Association With Migraine Headaches. *Otol Neurotol*. 2016 Sep;37(8):1199-203. doi: 10.1097/MAO.0000000000001122
2. Liu YF, Xu H. The Intimate Relationship between Vestibular Migraine and Meniere Disease: A Review of Pathogenesis and Presentation. *Behav Neurol*. 2016;2016:3182735. doi: 10.1155/2016/3182735
3. Ray J, Carr SD, Popli G, Gibson WP. An epidemiological study to investigate the relationship between Meniere's disease and migraine. *Clin Otolaryngol*. 2016 Dec;41(6):707-710. doi: 10.1111/coa.12608.
4. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1700-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39
5. Ibekwe TS, Fasunla JA, Ibekwe PU, Obasikene GC, Onakoya PA, Nwaorgu GO. Migraine and Meniere's disease: two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. *J Natl Med Assoc*. 2008 Mar;100(3):334-8.
6. Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC, Carey JP. Can Vestibular-Evoked Myogenic Potentials Help Differentiate Ménière Disease from Vestibular Migraine? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 May;146(5): 788-796. doi:10.1177/0194599811434073.
7. Kim YS, Lee HO, Yoo DM, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH, Park B, Lee HJ, Choi HG. Association Between Meniere Disease and Migraine. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148(5):457-464. doi:10.1001/jamaoto.2022.0331
8. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Front Neurol*. 2015 Feb 6;6:12. doi: 10.3389/fneur.2015.00012
9. Sem P, Georgalas C, Papesch M. Co-morbidity of migraine and Ménière's disease – is allergy the link? *J Laryngol Otol*. 2005; 119: 455-460
10. Lopez-Escamez JA, Dlugaiczyk J, Jacobs J, Lempert T, Teggi R, von Brevern M, Bisdorff A. Accompanying symptoms overlap during attacks in Menière's disease and vestibular migraine. *Front Neurol*. 2014 Dec 15;5:265. doi: 10.3389/fneur.2014.00265
11. Flook M, Frejo ,L Gallego-Martinez A, Martin-Sanz E, Rossi-Izquierdo M, Amor-Dorado JC, Soto-Varela A , Santos-Perez S , Batuecas-Caletrio A , Espinosa-Sanchez JM, Pérez-Carpena P, Martinez-Martinez M, Aran I, Lopez-Escamez JA. Differential Proinflammatory Signature in Vestibular Migraine and Meniere Disease. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10:1229. doi: 10.3389/fimmu.2019.01229
12. Chen JY, Guo ZQ, Wang J, Liu D, Tian E, Guo JQ, Kong WJ, Zhang SL. Vestibular migraine or Meniere's disease: a diagnostic dilemma. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):1955-1968. doi: 10.1007/s00415-022-11532-x
13. Bittar RSM, Mezzalana R, Ramos ACM, Risso GH, Real DM, Grasel SS. Vestibular recruitment: New application for an old concept. *Braz J Otorrinolaringol*. 2022 Nov-Dec;88 Suppl 1(Suppl 1):S91-S96. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.04.006.
14. Bernetti L, Pellegrino C, Corbelli I, Caproni S, Eusebi P, Faralli M, Ricci G, Calabresi P, Sarchielli P. Subclinical vestibular dysfunction in migraineurs without vertigo: A Clinical study. *Acta Neurol Scand*. 2018 Oct;138(4):270-7. doi: 10.1111/ane.12941.

15. Baier B, Dieterich M. Vestibular-Evoked Myogenic Potentials in “Vestibular Migraine” and Meniere’s Disease. A Sign of an Electrophysiological Link? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1164: 324–327 (2009). doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03868.x
16. Hoskin JL. Menière’s disease: new guidelines, subtypes, imaging, and more. *Curr Opin Neurol.* 2022 Feb 1;35(1):90-97. doi: 10.1097/WCO.0000000000001021
17. Lingam RK, Connor SEJ, Casselman JW, Beale T. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Meniere ’s disease. *Clin Radiol.* 2018 Jan;73(1):35-44. doi: 10.1016/j.crad.2017.09.002