

## Enfermedad de Ménière

Mónica Saenz A.<sup>1</sup>

### Ménière Disease

La enfermedad de Ménière fue descrita por Próspero Ménière en 1861 asociando, en una paciente que presentaba un síndrome vertiginoso, una patología del oído interno; si bien es discutible la presencia de una hidropesía en esa paciente, su original idea se tradujo a muchos idiomas, y sus seguidores durante los 30 años siguientes la difundieron por el mundo.

Se definió a partir de lo anterior la sintomatología clínica que hasta hoy nos ayuda en forma importante para realizar el diagnóstico de enfermedad de Ménière. Este está basado en la triada clásica de hipoacusia fluctuante, tinnitus y vértigo recurrente, recalcando que la causa de la enfermedad se encontraba en el oído interno<sup>1</sup>.

A pesar de que han pasado 141 años, y la tecnología y los conocimientos actuales nos ayudan a un diagnóstico más preciso, aún existe la gran interrogante respecto a su etiología, y su fisiopatología es aún discutida.

En 1968 se precisan los términos de enfermedad de Ménière, diferenciándose el síndrome como el conjunto de síntomas sin etiología conocida, y la enfermedad cuando encontramos la posible causa de ellos<sup>2</sup>.

El Comité de Equilibrio de la Academia Americana de Otorrinolaringología la definió, en 1972, como una patología que afecta el laberinto membranoso del oído interno, con un sustrato patológico de distensión del sistema endolinfático por hidropesía, no variando sustancialmente esta definición hasta hoy. Algunos autores han atribuido la etiología de la enfermedad de Ménière a una hidropesía endolinfática; sin embargo, existe el consenso en la actualidad, según la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, para emplear este término sólo en aquellos casos en que la hidropesía es idiopática, y síndrome de Ménière cuando se encuentra una etiología<sup>3</sup>.

Al revisar la frecuencia de presentación de esta patología, nos dimos cuenta que se trata de una

problemática de difícil cuantificación, ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria, además de ser tratada por diferentes especialidades médicas. Algunas referencias bibliográficas señalan, respecto a la frecuencia, que se presenta en 46 pacientes por 100.000 habitantes en Suecia (1973), en Gran Bretaña la incidencia es de 16:10.000, y en Chile se estimó una prevalencia de acuerdo a su población (en ese momento de 12.000.000 de habitantes) de 48.000 a 300.000 enfermos (4 a 25 por 1.000 habitantes), con 12.000 casos nuevos al año. No hay estadísticas globales que actualicen lo anterior<sup>4</sup>.

Esta patología es muy poco frecuente en niños y adolescentes, iniciándose la sintomatología generalmente en la tercera y cuarta décadas de la vida; se produce un daño auditivo importante, aún sin crisis de vértigo, entre 15 y 17 años luego de haber presentado la primera crisis, con una distribución según edad y sexo tal como se observa en la Figura 1<sup>5</sup>.

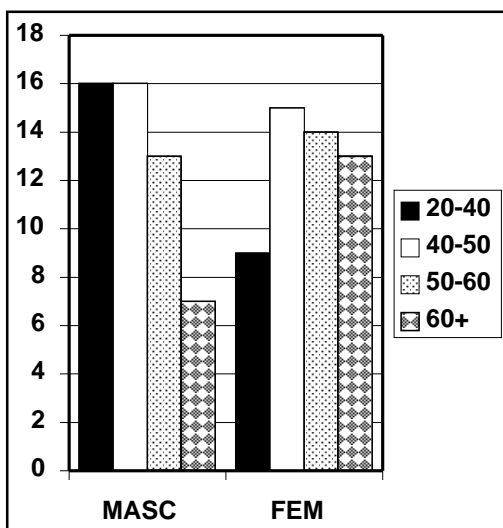


FIGURA 1. Distribución por edad y sexo en la enfermedad de Ménière.

<sup>1</sup> Médico Otorrinolaringólogo. Hospital Clínico Universidad de Chile Dr. José J. Aguirre

Morrison, en 1995, realiza un estudio poblacional en EEUU, encontrando que la enfermedad de Ménière es rara en la población negra e indios americanos, predominando en la población blanca<sup>6</sup>.

Wess, en 1997, publica los resultados del seguimiento de los enfermos portadores de enfermedad de Ménière, excluyendo aquellos en que la hidropesía presente una causa específica, encontrando que un 3% de las consultas de otoneurología serían por enfermedad de Ménière, con un 88,1% de inicio de síntomas entre los 21 y 60 años, y que un 30% de los pacientes estudiados presentan una enfermedad bilateral en el transcurso de los años<sup>7</sup>.

Presenta un costo social alto, debido al número de licencias médicas otorgadas, jubilaciones por enfermedad y ausentismo laboral<sup>8</sup>.

Se postula que la evolución natural de esta patología no presenta diferencias significativas con el tratamiento médico y/o quirúrgico. Lo anterior se basa en evaluaciones realizadas en los últimos años respecto a los efectos a largo plazo de la enfermedad de Ménière. Se relacionó su efecto sobre la calidad de vida, comparando posibles diferencias en la evolución en tres grupos de pacientes: el primero, sin tratamiento; el segundo, con tratamiento médico que incluye dieta, vasodilatadores, tranquilizantes, antihistamínicos, exceptuando corticoides; y el tercero, con tratamiento quirúrgico. Los resultados muestran que no hay diferencia significativa entre la evolución natural de la enfermedad, en particular en relación

al daño que ella produce a la audición y las crisis vertiginosas comparado con tratamiento médico y/o quirúrgico. Todos los pacientes, sea cual sea su terapia, con el transcurso de los años presentan un gran desequilibrio emocional, debido a la severidad de los síntomas vertiginosos y la pérdida auditiva con una difícil adaptación de audífonos<sup>9</sup>.

Respecto a la fisiopatología, los estudios se iniciaron con Portmann en 1920, quien observó una alteración en la natación horizontal en peces al obstruirles el conducto endolinfático; sin embargo, no logró demostrar una alteración histopatológica en ellos<sup>10</sup>.

Recién en 1938, Hallpike y Cairns demostraron la distensión del conducto coclear en cortes histopatológicos de oídos en pacientes fallecidos con historia clínica de enfermedad de Ménière<sup>11</sup>. Posteriormente otros autores repitieron los estudios experimentales y los análisis histopatológicos, encontrando resultados similares<sup>12,13</sup>.

Se ha tratado de explicar las crisis menieriformes por la ruptura de la membrana endolinfática, lo que genera alteraciones funcionales cocleares y/o vestibulares, ya sea por contaminación perilinfática de la endolinfa o, al revés, por intoxicación con potasio de la perilinfa, perdiéndose el equilibrio electrolítico. Es importante destacar que existe una distribución electrolítica definida y constante en cada una de las rampas, siendo siempre su punto de comparación el líquido cefalorraquídeo, como se observa en la Figura 2<sup>14</sup>.

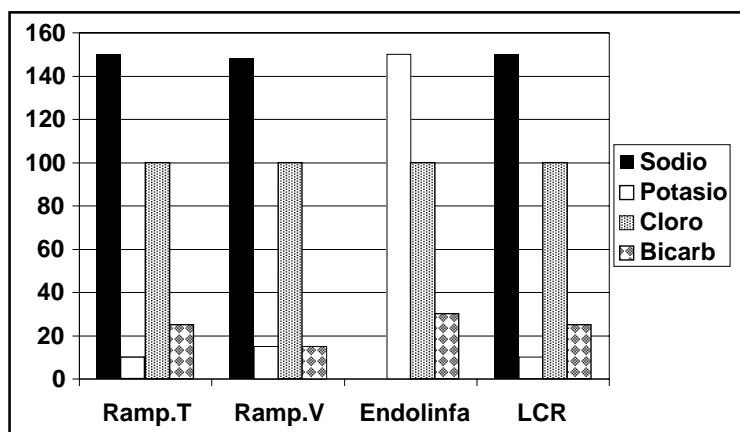


FIGURA 2. Distribución electrolítica normal del oído interno (T: timpánica, V: vestibular, LCR: líquido cefalorraquídeo).

Aparentemente se produciría un desequilibrio entre la producción de endolinfa y su reabsorción, lo que conlleva a la acumulación de endolinfa, lesión y ruptura posterior del tejido vestibular (membrana laberíntica), tanto posterior como anterior. Aún no está claro cuál es la estructura determinante en este hecho, ya que muchos estudios se refieren al daño y obstrucción del saco endolinfático como hecho fundamental, y otros lo relacionan con la alteración de la estría vascular. Este trastorno de acumulación de endolinfa en el espacio endolinfático, donde se ubica el órgano de Corti y los receptores vestibulares, se denomina hidropesía endolinfática. La distensión de la membrana de Reissner hasta su ruptura, y la mezcla consiguiente de endolinfa (rica en K+) y perilinfa (rica en Na+), produciría una alteración iónica. Esta explicaría, según los modelos experimentales, la sintomatología clínica<sup>15-21</sup>.

Se ha descrito por Brown en 1941 y 1949 y Bernstein en 1965, una asociación con sintomatología de la migraña; desde entonces se ha estimado su incidencia en la enfermedad de Ménière entre un 2,9% y un 12%<sup>22</sup>, encontrándose en estudios actuales un modo autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta<sup>23</sup>.

Diversos autores han estudiado varios factores que podrían tener importancia en la etiología de la enfermedad de Ménière. Al respecto, estudios experimentales en chinchillas demuestran que la infusión sistémica de adrenalina produce cambios en la electrofisiología coclear, sin encontrar una adecuada respuesta a la implicancia de este hallazgo<sup>24</sup>.

También han sido postuladas alteraciones metabólicas, especialmente en el metabolismo de los hidratos de carbono, hiperlipidemias, disfunción tiroidea, y diabetes mellitus, sin ser comprobada hasta ahora su relación directa con la enfermedad de Ménière<sup>25</sup>.

Experimentalmente se ha producido hidropesía mediante la inyección endovenosa de suero de caballo, tuberculina, albúmina de huevo, o peroxidasa de raíz de rábano picante y, también, con la inyección de suero humano por el agujero estilomastoideo en animales. Los estudios

electronistagmográficos y electrococleográficos sugieren un aumento de permeabilidad de la membrana de Reissner, así como un incremento de la secreción de la estría vascular. Todo ello apuntaría hacia un eventual mecanismo alérgico<sup>26</sup>.

Posteriormente, los mismos autores realizaron nuevos estudios que indicaron que la hidropesía podría ser resultado de un fenómeno de autoinmunidad, encontrando anticuerpos anticógeno tipo II en cantidades significativamente más elevadas en pacientes con otosclerosis y en aquellos con enfermedad de Ménière que en el grupo control; este colágeno, en general, se encuentra dañado en las enfermedades órgano-específicas autoinmunes<sup>27</sup>. Ulteriormente se pudo reproducir la hidropesía endolinfática mediante la sensibilización a colágeno tipo II en animales de experimentación, como método de comprobación de la hipótesis anterior<sup>28,29</sup>.

Varios estudios recientes han buscado un origen autoinmune, analizando con técnicas de inmunofluorescencia la positividad de sueros de pacientes con enfermedad de Ménière en extractos de oídos de donante; sin embargo, no han logrado identificar un antígeno específico del oído interno humano sobre el cual actúan los anticuerpos<sup>30-34</sup>.

El concepto de enfermedad autoinmune, tal como se conoce actualmente, fue inicialmente descrito por Cavelti en 1955; no obstante, desde 1904 Donath y Landsteiner reconocían enfermedades de tipo autoinmune, pero ninguna comprometiendo el oído. Lehnhardt, en 1958, reporta casos de hipoacusia sensorineural bilateral con degeneración del órgano de Corti y con el resultado de la producción de un anticuerpo anticoclear. Kikuchi, en 1959, con el título de otitis simpática publica casos de daño sensorineural contralateral después de una cirugía de oído<sup>35</sup>.

Así se inicia un nuevo período en la investigación de las enfermedades del órgano de Corti, considerando que éste está separado de la circulación sanguínea general, tiene un desarrollo embriológico lento y tardío, y que existen, en el oído, antígenos reconocidos como propios y no propios<sup>36</sup>.

En estudios efectuados durante la última década respecto a la autoinmunidad de la enfermedad de Ménière se recolectó tejido de la estría vascular de conejos normales, utilizados como antígeno y se inyectó en cobayos; estos presentaron hidropesía endolinfática, diseñándose un modelo experimental en animales. Luego se estudió el mecanismo de desarrollo de la hidropesía endolinfática, encontrándose un autoanticuerpo IgG fijo al colágeno tipo II de la estría vascular. Esta estructura fue evaluada con microscopía electrónica y marcada con peroxidasa de raíz de rábano picante, encontrándose que posee un papel importante en el desarrollo de la hidropesía; se produjo un incremento de la permeabilidad vascular y en sus paredes se detectó, en la enfermedad de Ménière, una reacción inflamatoria con depósito de complejos inmune circulantes tipo IgG. Por consiguiente, en forma experimental se plantearía un mecanismo tipo III de daño inmunológico en el oído interno, definiéndose como específico de un determinado órgano (Figura 3)<sup>37</sup>.

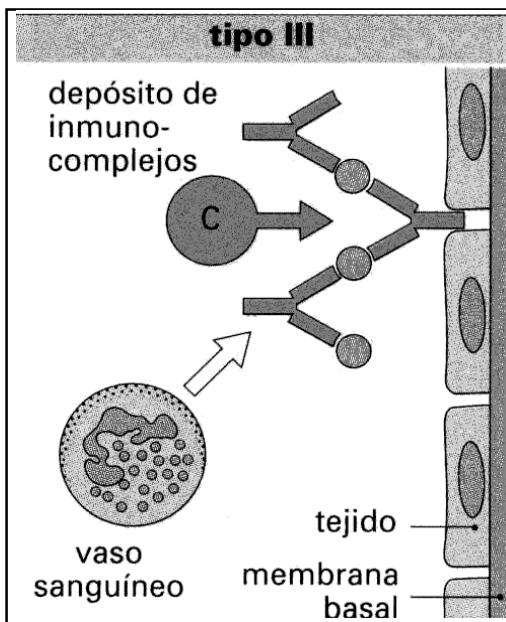


FIGURA 3. Modelo teórico de hipersensibilidad tipo III según Coombs y Gell (texto: Inmunología, de Roitt I., Brostoff J., Male D.) Posible tipo de mecanismo planteado para la enfermedad de Ménière.

En otras enfermedades del oído interno, como la sordera sensorial autoinmune, se ha identificado inmunoglobulinas, principalmente IgG y, con menor frecuencia, IgM e IgA, las que se asocian a las enfermedades de otros órganos denominadas autoinmunes<sup>38,39</sup>.

El detectar autoanticuerpos puede aportar datos importantes en una enfermedad. En algunos casos, dependiendo del nivel de titulación encontrado, nos habla de intensidad y también puede tener valor predictivo. Al buscar en modelos experimentales el desarrollo de una hidropesía endolinfática, ésta se presenta cuando se inyecta estría vascular de conejo en cuyes, encontrando un aumento en la permeabilidad vascular e IgG unido a complejos circulantes<sup>40</sup>.

En otro estudio se recolectaron sueros de 50 pacientes con enfermedad de Ménière, los cuales fueron puestos en contacto con sacos endolinfáticos de cuyes y marcados con técnica inmunohistoquímica, encontrando inmunoreactividad en un 40% de ellos, en comparación con un 10% del grupo control<sup>41</sup>.

Es importante considerar que la función del saco endolinfático aún no está claramente definida. Se le ha asignado un importante papel inmunológico con relación al oído interno y en la inmunoregulación, y puede participar tanto en la respuesta inmune aferente como en la eferente. Se le considera, además, un plexo con capacidad de absorción y filtración, permitiendo el equilibrio electrolítico. En estudios de los canales proteicos (Aquaporin) que median los flujos osmóticos de agua a través de la membrana plasmática, se ha detectado Aquaporin 1 en todos los tejidos constitutivos del oído interno, Aquaporin 5 sólo en el órgano de Corti y la membrana de Reissner y Aquaporin 2 en el saco endolinfático y los túbulos renales<sup>42</sup>.

En estudios comparativos de la morfología del saco endolinfático extraído de pacientes con enfermedad de Ménière y de enfermos sometidos a translaberintectomías por schwannomas, se encontró, en los primeros, oclusión parcial de la vena vestibular, oclusión parcial del saco, fibrosis subepitelial con destrucción del epitelio, neoformación ósea en acueducto vestibular, en

contraposición a los sacos endolinfáticos extraídos por schwannomas, los que no presentaban estas alteraciones<sup>43</sup>.

Se ha descrito pruebas inmunológicas de laboratorio que podrían ser específicas para detectar antígenos contra el oído interno. Se ha utilizado la prueba de transformación linfocítica, que resulta poseer una alta especificidad (93%) pero una baja sensibilidad (50%). Además, el inmunoanálisis Western blot<sup>44</sup>, que ha sido usado para identificar anticuerpos séricos que reaccionen contra antígenos del oído interno, encontrando en algunos síndromes (vgr: Cogan, poliarteritis nodosa) antígenos de 68 kD<sup>45</sup>.

Posteriormente, otros autores describieron la presencia de antígenos de 68 kD, detectados por Western blot inmunoanálisis, en los sueros de pacientes con enfermedad de Ménière. Esta proteína fue identificada como "*heat shock protein 70*" (HSP70), presente en el 58,8% de los pacientes con Ménière bilateral, en el 33,3% de aquellos con enfermedad unilateral, sólo en el 2% de sujetos normales, y en ningún paciente con otosclerosis. Es preciso señalar que en todos los pacientes con síndrome de Cogan se encuentran anticuerpos que reaccionan con una banda de 55 kD, pero no con la de 68 kD<sup>46,47</sup>.

Recientemente, estudios inmunohistoquímicos muestran que el 67,9% de los animales inmunizados con la proteína HSP70 presentan una vasculitis modiolar e infiltración mononuclear celular perivascular, con inmunoglobulinas depositadas en algunos vasos en el 65,6%<sup>48,49</sup>.

En Chile se realizaron varios estudios con inmunofluorescencia y peroxidasa de raíz de rábano picante, detectando anticuerpos anticocleares en enfermedades llamadas autoinmunes del oído interno, como la hipoacusia súbita. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y aquel de probable causa autoinmune<sup>50-52</sup>.

En pacientes con enfermedades del oído interno denominadas inmunomediadas, como la hipoacusia autoinmune, se halló anticuerpos contra glicosfingolípidos, un antígeno reconocido en neuropatías periféricas. La diferencia respecto a los controles fue estadísticamente significativa:

63,6% de los pacientes *versus* 7% de los controles. En estos estudios se consideró su valor predictivo en relación a la enfermedad del oído interno y respecto a otras enfermedades inmunes generales asociadas a la enfermedad de Ménière<sup>53</sup>.

Así, las investigaciones han demostrado que el oído interno es inmunocompetente y que las enfermedades inmunológicas sistémicas pueden producir una enfermedad del oído interno mediada inmunológicamente. Sin embargo, el conocimiento de la inmunología del oído interno es aún escaso, y el término "enfermedad autoinmune del oído" se ha aplicado ampliamente a varios desórdenes inmunológicos, incluyendo los efectos indirectos no inmunológicos de las enfermedades inmunológicas sistémicas. Por lo tanto, las enfermedades del oído interno mediadas por el sistema inmune podrían clasificarse en: 1. primarias (originadas en el oído interno) y 2. secundarias (originadas fuera del oído interno). Las enfermedades primarias pueden: 1a. estar localizadas solamente en el oído, o 1b. ser generalizadas, esto es asociadas con alteraciones sistémicas. Las secundarias pueden producir: 2a efectos directos en el oído interno (por ej. síndrome de Cogan) o pueden ocasionar 2b. efectos indirectos por alteraciones en la circulación o en la bioquímica<sup>54</sup>.

Las pruebas inmunológicas de laboratorio deberían ser específicas para antígenos del oído interno, utilizando membranas del oído interno, ya sea homólogas u heterólogas. Sin embargo, el diagnóstico también se puede apoyar con pruebas inespecíficas que van a evidenciar indirectamente una actividad inmune como, por ej. factores del complemento, factor reumatoideo, y VHS. Las pruebas específicas proveen evidencias más directas de la participación de autoinmunidad.

Estas pruebas pueden pesquisar reactividad inmune humoral o celular. Entre las que identifican esta última, está el test de transformación blástica, en el cual se asume que los linfocitos circulantes que se han sensibilizado a proteínas del oído interno, responderán a los antígenos respectivos *in vitro*, proliferando y secretando linfoquinas. Se ha obtenido con esta prueba una elevada especificidad, pero se desconoce su sensibilidad. En el futuro se espera que los centros que realizan estos exámenes

cuenten con paneles de linfocitos T clonados capaces de reaccionar con las proteínas del oído interno asociadas a las moléculas HLA. Estos clones de linfocitos T se pueden desarrollar identificando primero a los pacientes que muestren una dramática proliferación de linfocitos expuestos a un homogeneizado de oído interno, y luego clonando las células T reactivas. Se garantiza así la respuesta a la estimulación con antígenos del oído interno, contribuyendo a una mejor comprensión de la respuesta de las células T en las enfermedades inmunológicas del oído interno. La hipótesis de una etiopatogenia autoinmune de la enfermedad de Ménière implica que proteínas del oído interno en estos individuos sean reconocidas por el sistema inmune como extrañas o no propias. En condiciones fisiológicas existe una tolerancia adquirida a los autoantígenos, que se produce a través de mecanismos de delación intratímica de los linfocitos T con potencial para reconocer lo propio durante la ontogenia (tolerancia central), y por varios mecanismos periféricos que hacen "invisibles" a los linfocitos autoreactivos T y B frente a los antígenos propios (tolerancia periférica)<sup>55</sup>.

En estudios de seguimiento inmunológico de pacientes con enfermedad de Ménière, hipoacusia autoinmune e hipoacusia súbita, se encontró en los primeros que un 100% de los anticuerpos antinucleares (ANA) eran negativos; no ocurrió así en los pacientes con hipoacusia súbita, en quienes un 35,4% presentaba ANA positivo, y en hipoacusia autoinmune, donde un 47,8% era ANA positivo. El análisis inmunofenotípico de los linfocitos en sangre periférica, mediante citometría de flujo, mostró una población disminuida de células T nativas (CD4), con una reducción significativa de T supresoras (CD8)<sup>56</sup>.

Dentro del contexto de las enfermedades autoinmunes clásicas, como el lupus, resulta difícil correlacionar las fases activas de la enfermedad con la pérdida auditiva, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico diferente al depósito de inmunocomplejos circulantes con la consecuente vasculitis, como podría ser un defecto en las células T supresoras, lo que facilitaría la agresión autoinmune<sup>57</sup>.

En la gran variedad de tipos patológicos de la enfermedad de Ménière se encontró en un 30% la presencia de enfermedad autoinmune sistémica, artritis reumatoide, lupus eritematoso, vasculitis; todas se presentarían en el momento en que la enfermedad se hace bilateral<sup>58</sup>.

Es importante considerar la presencia de algunos tipos de colágeno existentes en el oído interno; ellos están presentes desde la embriogénesis en una distribución conocida, sobre todo el tipo II. Debido a que muchos de los mecanismos de autoinmunidad se basan en el contenido y distribución del colágeno tipo II, es fundamental, además, reconocer las estructuras histológicas para distinguir el tipo de antígeno<sup>59</sup>.

La utilización de estudios con resonancia magnética (RM) puede ser útil en etapas muy precoces de la enfermedad, pudiendo demostrar hiperintensidades en el interior del laberinto membranoso concordante con una vasculitis inmune, habiéndose correlacionado la intensidad de la pérdida auditiva con el incremento de la señal<sup>60-62</sup>.

Este estado de tolerancia puede quebrarse generando la autoinmunidad patológica, y que puede producirse por varios mecanismos: expresión aberrante de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad clase II, activación policlonal de los linfocitos B, defectos de las células T supresoras, defectos de la red de ideotipos-antiideotipos, etc., así como la acción de efectos ambientales: agentes infecciosos, drogas, traumatismos con exposición de antígenos, todos ellos estudiados en la enfermedad de Ménière<sup>63</sup>.

Estudios microbiológicos recientes<sup>64</sup> sitúan en menos de un 30% la presencia de un agente infeccioso en sordera súbita idiopática, y en menos de un 5% para los pacientes con enfermedad de Ménière, considerando la posibilidad de una etiología viral<sup>65,66</sup>. Estos agentes no sólo aparecen en la génesis de las enfermedades autoinmunes sistémicas, sino que también participan en el desencadenamiento de una respuesta inmunológica responsable del daño tisular en la enfermedad inmunomediada del oído interno. La dificultad para aislar estos agentes y la hipótesis de posibles infecciones latentes o recurrentes requiere nuevas tecnologías como hibridación *in*

*situ* y reacción en cadena de la polimerasa que puedan aplicarse a los huesos temporales de los pacientes<sup>67</sup>. De los últimos agentes infecciosos involucrados se ha estudiado el virus herpes simple, adenovirus y citomegalovirus, los cuales no siempre han logrado ser reproducidos.

Por consiguiente los posibles mecanismos involucrados podrían resumirse en:

*Autoinmunidad patológica:* expresión anormal de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad clase II, activación policlonal de los linfocitos B, defectos de las células T supresoras, defectos de la red de ideotipos-antiideotipos.

*Efectos ambientales:* agentes infecciosos, drogas, traumatismos con exposición de antígenos, virus herpes simple, adenovirus y citomegalovirus<sup>68</sup>.

En el caso de algunas enfermedades autoinmunes se ha demostrado que ellas se deben a mutaciones genéticas que afectan la supervivencia de los linfocitos; en la enfermedad de Ménière se ha descrito, en un 5% de los casos, esta posible asociación<sup>69</sup>, y un subgrupo de los pacientes con enfermedad de Ménière (57%) presenta un proto-oncogen RAF-1 como autoantígeno<sup>70</sup>.

Entonces, según sus cualidades el oído interno se caracterizaría por ser:

Un órgano cerrado inmunológicamente con una concentración de inmunoglobulinas en la cóclea, en relación a la sangre, de 1/1000, predo-

minando la IgG, seguido de IgM, y luego de IgA. La cóclea normal no posee células inmunes. El saco endolinfático contiene linfocitos T helper, T supresores, macrófagos, y células B productoras de IgM>IgG> IgA.

Según lo anterior podría resumirse las posibles acciones para este tipo de lesión del oído interno, considerándose que el efector en la enfermedad de Ménière sería el órgano de Corti y presentando, entonces, un tipo de daño tisular<sup>71</sup>.

Actualmente debemos adentrarnos más en este nuevo mundo en la búsqueda de la patogenia de las enfermedades. La revolución que ha despertado la biología molecular apenas comienza a rendir frutos en la medicina. Es una época excitante para participar en las investigaciones biomédicas y también es un período novedoso para los clínicos pues esperamos la aplicación de estos conocimientos nuevos.

Es interesante plantear la utilización de estas herramientas en la investigación clínica otorrinolaringológica, pues si bien en otras áreas clínicas ya han sido incorporadas, en nuestra especialidad siguen siendo de escasa utilización.

Considerar el uso de la alta especificidad de un anticuerpo para aislar un antígeno determinado no deben ser palabras novedosas dentro de nuestro vocabulario; es importante incorporar en el quehacer de la Otorrinolaringología nuevas herramientas para mejores y más prontas respuestas en beneficio de un mejor diagnóstico y un tratamiento más eficaz.

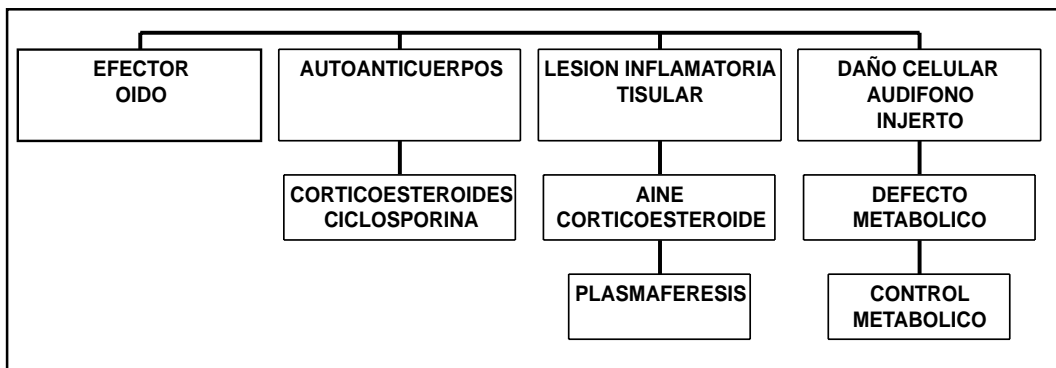


FIGURA 4. Posible esquema actual de tratamiento de la Enfermedad de Ménière, según lo planteado por la inmunología para otras enfermedades con daño tisular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MÉNIÈRE P. Memoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* s. 3 1861; 16: 597-601.
2. WILLIAMS H. Definition of terms in Ménière disease. En *Ménière Disease*. 1968; 267-72, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
3. ALFORD BR. Report of Subcommittee on Equilibrium and its *Measurements*. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76: 1462.
4. ARENBERG IK, BALKANY TJ, GLODMAN G, PILLSBURY HC. The incidence and prevalence of Ménière's disease. A statical analysis of limits. *Otolaryngol Clin North Am* 1980; 12: 597-601.
5. WLADISLAVOSKY-WASERMAN P, FASER GW, MOKRI B, KURLAND LT. Ménière's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, MN, 1951-1980. *Laryngoscope* 1984; 94: 1098-102.
6. MORRISON AW. Anticipation in Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 499-502.
7. WESS I. Evolución clínica de la enfermedad de Ménière. *Rev otorrinolaringol cir cab cue* 1997; 57: 123-30.
8. KINNEY S, SANDRIDGE S, NEWMAN C. Long-Term Effects of Ménière's Disease on Hearing and Quality of Life. *Am J Otol* 1997; 18: 67-73.
9. SHEA J. Medical and surgical treatment of Ménière's disease. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20 (5): 686-9.
10. PORTMANN G. VERTIGO. Surgical treatment by opening saccus endolymphaticus. *Arch Otolaryngol* 1927; 6: 309-15.
11. HALLPIKE CS, CAIRNS H. Observations on the pathology of Ménière's Syndrome. *Proc R Soc Med* 1938; 1: 1317-36.
12. COLARD M, CHEVALIER Y. Vértigo. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 88-92.
13. ARENBERG JK, MURRAY JP, RAUCHBACH E, SCHENCK NL. An experimental model for the study of endolymphatic hydrops in sharks. Implications for the clinician. *Laryngoscope* 1976; 86: 1426-34.
14. BEBEAR JP, PORTMANN G. Ménière: *Am J Otol* 1980; 2: 40-3.
15. VIADA J. Fisiopatología de la Enfermedad de Ménière. *Bol Otol* 1987; 2: 85-9.
16. SCHUKNECHT H. *Pathology of the ear*. Second edition 1993; Cap. 14: 499-518.
17. KIMURA RS, SCHUKNECHT HF. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1975; 27: 343-54.
18. ARENBERG IK, SHAMBAUGH GE JR. Fistulae with off-center prosthesis. A case report with histologic study. *Arch Otolaryngol* 1977; 90: 275-82.
19. LAWRENCE M. Fluid balance in the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965; 74: 486-99.
20. SWART JG, SCHUKNECHT HF. Long-term effects of destruction of the endolymphatic sac in a primate species. *Laryngoscope* 1988; 98: 1183-9.
21. MORRISON A, MOFFAT D, O'CONNORS A. Clinical Usefulness of Electrocochleo-graphy in Meniere's Disease. An Analysis of dehydrating Agents. *Otolaryngol Clin North Am* 1980; 13: 703-21.
22. OLIVEIRA C, MESSIAS CH, FERRARI I. Occurrence of familial Ménière's syndrome and migraine in Brasilia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 229-36.
23. WACKYM P, CHEN C, KERNER M, BELL T. Characterization of DNA extracted from archival celloidin-embedded human temporal bone sections, *The American Journal of Otolology* 1995; 16: 14-20.
24. SCHUKNECHT HF. The pathophysiology of Ménière's Disease. *Am J Otol* 1994; 5: 526-7.
25. YOO TJ. Etiopathogenesis of Ménière's Disease. A hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93 Suppl 113: 6-12.
26. YOO TJ, STUART JM, KANG AH, TOWNES AS, TOMADA K, DIXIT S. Type II collagen autoimmunity in otoesclerosis and Ménière's disease. *Science* 1982; 217: 1153-5.
27. YOO TJ, YASADA Y, TOMADA K, FLOYD R. Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in Guinea pig. *Science* 1983; 222: 65-7.
28. YOO TJ, YASADA Y, FLOYD R, TOMADA K. Antibody activity in perilymph from cats with type II collagen-induced autoimmune inner ear disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93. Suppl 113: 1-2.



29. YOO TJ, TOMADA K, HERNANDEZ A. Type II collagen-induced autoimmune inner ear lesions in Guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93. Suppl 113: 3-5.
30. HUGHES G, MOSCICKI R. Immune inner ear disease. *Instructional courses American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 1995; Vol 8: 297-300.
31. HUGHES G, MOSCICKI R, BARNA B, SAN MARTÍN J. Laboratory diagnosis of immune inner ear disease. *Am J Otol* 1994.15: 198-202.
32. HARRIS JP. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge. *American Journal Of Otolaryngology* 1989; 10: 193-5.
33. McCABE BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-9.
34. MOSCICKI RA, SAN MARTÍN JE, QUINTERO CH, ET AL. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA* 1994; 272: 611-6.
35. HUGHES G, BARNA B, CALABRESE L, KOO A. Immunologic study on the inner ear. In Bailey B, editor: *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* 1993; 1833-42.
36. TAKAHASHI M, HARRIS JP. Analysis of immunocompetent cells following inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 1988; 98: 1133-39.
37. ARNOLD W, ALTERMATT H, GEBBERS JO. Demonstration of immunoglobulins (SIgA, IgG) in the human endolymphatic sac. *Laryngol Rhinol Otol* 1984; 63: 464-70.
38. TAMOTSU H, MITSUHIITO S, MASAFUMI S, SATOSHI O, TORU M. Mechanism of immune complex-mediated inner ear diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 72-7.
39. SANO M, OGINO S, SAKAGAMI M, MATSUNAGA T. Mechanism of immune complex-mediated inner ear diseases. *Ann Otol Laryngol* 1992; 101: 72-7.
40. TERAYAMA Y, YUKIHIRO S. Studies on experimental allergic (isoimmune) Laberyntitis in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1963; 8: 49-64.
41. MASUTANI H, TAKAHASHI H, SANDO I, SATO H. Vestibular aqueduct in Meniere's disease with endolymphatic hydrops: a computer aided volumetric study. *Auris Nasus Larynx* 1991; 18: 351-7.
42. BEITZ E, KUMAGAMI H, KRIPPEIT-DREWS P, RUPPERSBERG JP, SCHULTZ JE. Expression pattern of aquaporin water channels in the inner ear of the rat. The molecular basis for a water regulation system in the endolymphatic sac. *Hear res* 1999; 132(1-2): 76-84.
43. SOLIMAN A. A subpopulation of Meniere's patients produce antibodies that bind to endolymphatic sac antigens. *Am J Otol* 1996; 17: 76-80.
45. HARRIS J, SHARP P. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 516-20.
46. RAUCH S, SAN MARTÍN J, MOSCICKI R, BLOCH K. Serum antibodies against heat shock protein 70 in Meniere's disease. *The American Journal of Otolaryngology* 1995; 5: 648-52.
47. MOGI G, LIM D, WATANABE N. Immunologic study on the inner ear. Immunoglobulins in perilymph. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 270-8.
48. GOTTSCHLICH S, BILLINGS P, KEITHLEY E, WEISMAN M, HARRIS J. Assessment of Serum Antibodies in Patients with rapidly progressive Sensorineural Hearing Loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995; 105: 1347-57.
49. SHIN So, BILLINGS PB, KEITHLEY EM, HARRIS JP. Comparison of anti-heat shock protein (anti-hsp 70) and anti 68 Kd inner ear protein in the sera of patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 1997; 107: 222-27.
50. RIVALTA G, VIADA J, SEPULVEDA C, MERINO Y, SAN MARTÍN R. Técnica inmunohistoquímica en hueso temporal en enfermedad autoinmune de oído interno. *Rev otorrinolaring cir cab cue*, 1992; 52: 151-6.
51. VIADA J, RIBALTA G, SAN MARTÍN R. Resultados de la detección de anticuerpos anticocleares en diversas patologías del oído. *Rev otorrinolaring cir cab cue* 1993; 53: 7-14.
52. VIADA J, RIBALTA G, SEPULVEDA C, SAN MARTÍN R, SALAZAR R. *Detection of specific anticochlear antibodies in several ear diseases*. Proceedings of XV World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. June 1993, pp 61-4, Turkiye, Multi Science Publishing Co Lt, Brentwood, Essex, UK.

53. LAKE III G, SISMANIS A, ARIGA T, YAMAWAKI M, GAO Y, YU R. Antibodies to Glycosphingolipid Antigens in Patients with Immune-Mediated Cochleovestibular Disorders. *The American Journal of Otology*, 1997; 18: 175-8.
54. OWEN M, STEWARD M. Capítulo 9, Reconocimiento de Antígenos. En: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 2000, Ediciones Harcourt, S.A.
55. STEWARD M, MALE D. Capítulo 29, *Técnicas inmunológicas*. En: Roitt I., Brostoff J., Male D. *Inmunología*. 2000, Ediciones Harcourt, S.A.
56. GARCIA JR, ARELLANO B, GONZÁLEZ F, RAMÍREZ R. Laberintitis experimental autoinmune: evaluación de diversos modelos de cobayas. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997; 48: 5-10.
57. GARCÍA J, RAMÍREZ-CAMACHO R, OCHOA L, MILLÁN I. Enfermedad inmuno-mediada del oído interno: una actualización. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995, 46: 416-20.
58. YOO T, SHEA J, GE X, KWON S, YAZAWA Y, SENER O. Presence of autoantibodies in the sera of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 779-82.
59. HELFGOTT SM, MOSCISCKI RA, SAN MARTÍN J. Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 1991; 337: 387-9.
60. KANO K, TONO T, USHISAKO Y, MORIMITSU T, SUZUKI Y, KODAMA T. Magnetic resonance imaging in patients with sudden deafness. *Acta Otol* 1994; 514: 32-6.
61. MARK AS, SELTZER S, DRAKE J, CHAPMAN JC, FITZGERALD DC, GULYA AJ. Labyrinthine enhancement on Gd-MRI in patients with sudden deafness and vertigo: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 459-64.
62. GARCIA JR, VARGAS JA, VAQUERO M, RAMÓN Y CAJAL S, RAMÍREZ C. Cogan's syndrome: an oculo-audiovestibular disease. *Posgrad Med J* 1999; 75: 262-4.
63. HUGHES G, MOSCICKI R. Immune Inner Ear Disease. *Instructional Courses American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 1995; 8: 297-300.
64. HAY F, OLWYN W. Capítulo 25, Hipersensibilidad tipo III. En: Roitt I., Brostoff J., Male D. *Inmunología*. 2000, Ediciones Harcourt, S.A.
65. GARCIA JR, RAMÍREZ R, PORTERO F, VARGAS JA. Viral infection in sudden hearing loss. *Arch Otol Head Neck Surg* 2001; 236-40.
66. WILSON WR, VELTRI RW, LAIRD N, SPRINKLE P. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden sensorineural loss. *Otol Head Neck Surg*. 1983; 91: 653-58.
67. JAFFE BF. Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 1978; 11: 63-9.
68. MORIMOTO C, STEINBERG A, LETVIN N. A defect of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Invest* 1987; 79: 762-68.
69. GARCIA JR, VARGAS JA, RAMÍREZ R. Deficiency of naive T cells in patients with sudden deafness. *Arch Otol Head Neck Surg* 1997; 123: 712-7.
70. KUANG-CHUAN CH. HIROSHI M, KYUNG MI L, NACKSUNG K, MARC K. Proto-Oncogene RAF-1 as an autoantigen in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000. 621-25.
71. ROITT I. *Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias reconocimiento de antígenos*. En: Roitt I., Brostoff J., Male D. *Inmunología*. 2000, Ediciones Harcourt, S.A. Capítulo 28.

---

Dirección: Dra. Mónica Sáenz A.  
Santos Dumont 999  
OTORRINO@NShospital.chile.cl