

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA

ACHADOS DE IMAGEM E TESTES FUNCIONAIS RELACIONADOS A  
ALTERAÇÃO DE SINAL NO DORSO DO TRONCO ENCEFÁLICO EM  
PACIENTES COM SCHWANNOMAS VESTIBULARES

CURITIBA

2019

BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA

ACHADOS DE IMAGEM E TESTES FUNCIONAIS RELACIONADOS A  
ALTERAÇÃO DE SINAL NO DORSO DO TRONCO ENCEFÁLICO EM  
PACIENTES COM SCHWANNOMAS VESTIBULARES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato.

CURITIBA

2019

T266 Teixeira, Bernardo Correa de Almeida  
Achados de imagem e testes funcionais relacionados a alteração de sinal no dorso do tronco encefálico em pacientes com schwannomas vestibulares [recurso eletrônico] / Bernardo Correa de Almeida Teixeira. – Curitiba, 2019.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato

1. Neuroma acústico. 2. Ângulo cerebelopontino. 3. Nervo vestibulococlear. 4. Doenças do nervo vestibulococlear.

I. Escuissato, Dante Luiz. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WL 140



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA** intitulada: **ACHADOS DE IMAGEM E TESTES FUNCIONAIS RELACIONADOS A ALTERAÇÃO DE SINAL NO DORSO DO TRONCO ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM SCHWANNOMAS VESTIBULARES**, sob orientação do Prof. Dr. DANTE LUIZ ESCUISSATO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Novembro de 2019.

DANTE LUIZ ESCUISSATO  
Presidente da Banca Examinadora

RODRIGO OLIVEIRA CARVALHO DE AGUIAR  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ARNOLFO DE CARVALHO NETO  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

EDUARDO ANTONIO ANDRADE DOS SANTOS  
Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO  
PARANÁ)

GRACILIANO JOSE FRANCA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais, ambos professores, que me ensinaram a valorizar o estudo e a dedicação. Dedico também a todos os pacientes e familiares, somente eles podem dizer por o que passaram.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo dos anos em que este trabalho foi realizado diversas pessoas tiveram importância fundamental para que eu possa ter chegado a sua conclusão:

Meu orientador, Dante Escuissato, cujos ensinamentos desde a época da residência médica em radiologia e diagnóstico por imagem já influenciaram os caminhos e idéias que optei por seguir ao longo da formação acadêmica e vida profissional, e pela orientação durante a realização da pós-graduação.

Meus co-autores, Felipe Constanzo, Patrícia Sens e Ricardo Ramina, que participaram ativamente em todas as etapas dos trabalhos desenvolvidos, disponibilizando tempo para a coleta de dados e paciência para revisão dos textos e achados encontrados.

Meus colegas de trabalho e hospital, que muitas vezes suportaram a sobrecarga de atividades quando tive que me ausentar para estar presente nas aulas e eventos da pós-graduação, assim como nos muitos finais de semanas e feriados em que escrevi grande parte dos artigos.

A estatística Márcia Olandoski, que aceitou rapidamente a tarefa de me ajudar com a análise dos dados, e o fez de forma sempre dinâmica e esteve sempre disponível.

A todos os professores e colegas da pós-graduação, que participaram das inúmeras etapas vividas para obtenção do título e crescimento científico.

Por fim, minha família e namorada, que sempre me apoiaram nos momentos difíceis e estressantes, assim como nas horas de lazer e diversão. Sem esses momentos a vida perde grande parte do seu sentido.

## RESUMO

**Introdução:** Hiperintensidade focal no dorso do tronco encefálico (HDT) foi descrita em casos de tumores do ângulo pontocerebelar com grandes dimensões, supostamente relacionado à degeneração dos núcleos vestibulares, porém a sua significância funcional ainda não foi completamente investigada. Nosso objetivo foi analisar sua relação com as características de imagem dos tumores e das estruturas do ouvido interno, assim como com testes funcionais vestibulococleares. Schwannomas do nervo intermédio (SI) são raros, e foram descritos mimetizando schwannomas faciais mas não schwannomas vestibulares (SV). Como objetivo secundário foi realizada uma revisão dos casos de schwannomas do nervo intermédio e facial em nossa amostra e comparado com a literatura. **Métodos:** Foram revisados retrospectivamente 54 casos com diagnóstico histopatológico de schwannoma vestibular. Características na ressonância magnética (dimensões, morfologia cística e distância da abertura coclear); razão da intensidade de sinal das cócleas e vestibulos nas sequências FLAIR e FIESTA/CUBE; e testes de função vestibulococlear (audiometria, potencial evocado auditivo de tronco encefálico e teste do impulso cefálico com video-oculografia) foram realizados. Análises estatísticas foram realizadas para avaliar a relação dos testes empregados com a presença da HDT. Foi realizado também uma revisão de escopo dos schwannomas do nervo intermedio seguindo as normatizações internacionais. **Resultados:** HDT foi encontrada em 22% dos casos de SV. Houve uma associação estatisticamente significativa entre tumores grandes ( $p < 0.001$ ), com morfologia cística ( $p = 0.004$ ), assim como com tumores localizados mais distantes da abertura coclear ( $p = 0.039$ ). A razão da intensidade de sinal da cóclea na sequência FLAIR foi maior em casos que apresentavam a HDT ( $p < 0.014$ ). Entretanto, essa diferença não foi encontrada nas sequências FIESTA/CUBE ( $p = 0.981$ ). Audiometria, potencial evocado auditivo do tronco encefálico e teste do impulso cefálico com video-oculografia não apresentaram diferenças em relação a presença da HDT, mas o potencial evocado auditivo de tronco encefálico apresentou resultados piores em casos com maior sinal da cóclea em FLAIR ( $p = 0.026$ ). Identificamos 2 casos de schwannomas do nervo intermedio em nossa amostra. Na literatura, identificamos 13 casos de SI, 11 casos de schwannomas da corda tímpano e 18 casos de schwannomas do nervo petroso superficial maior. Baseados na predileção dos schwannomas por acometimento de fibras sensitivas e na preservação da função motora facial durante a cirurgia nesses casos, a possibilidade de que alguns SV se originem do nervo intermédio deve ser considerada. **Conclusão:** HDT em pacientes com SV foi associada a uma maior razão da intensidade de sinal da cóclea na sequência FLAIR. Entretanto, não houve correlação entre os testes de função vestibulococleares e a presença de HDT. SV que na verdade se originam do nervo intermédio podem ser mais comuns que o proposto na literatura, baseado nos achados de rearranjo aracnoidal diferente dos SV mediais, compartilhamento da pia mater pelos nervos intermédio e vestibulares, assim como pela localização mais medial da zona de Obersteiner-Redlich do nevo intermédio.

Palavras-chave: Neuroma, Acústico; Ângulo pontocerebelar, Tronco encefálico, Ressonância magnética, Nervos vestibulococlear

## ABSTRACT

**Introduction:** Focal hyperintensity in the dorsal brainstem (HDB) has been described in large cerebellopontine angle tumors and is thought to represent vestibular nuclei degeneration, but its functional significance has not been thoroughly investigated. Our aim was to analyze its relationship to imaging characteristics of the tumor and inner ear structures and to vestibulocochlear functional tests. Intermediate nerve schwannomas (IS) are rare lesions, and have been described mimicking facial nerve schwannomas, but not vestibular schwannomas (VS). We also aimed to review the cases of IS in our sample and in the literature. **Methods:** We retrospectively reviewed 54 patients with a histological diagnosis of vestibular schwannoma. MRI tumor characteristics (size, cystic composition, and distance from the cochlear aperture); signal intensity ratio of the cochlea and vestibule in FLAIR and FIESTA/CUBE; and vestibulocochlear function tests (audiometry, auditory brainstem response (ABR), and video head impulse testing (vHIT)) were obtained. Statistical analyses were performed to evaluate their relation to HDB. We also performed a scoping review of IS following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extensions for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) statement. **Results:** HDB was found in 22% of VS. It was significantly associated with large ( $p < 0.001$ ) and cystic ( $p = 0.004$ ) tumors and also with tumors located more distant from the cochlear aperture ( $p = 0.039$ ). The signal intensity ratio of the cochlea on FLAIR was higher in patients with HDB ( $p < 0.014$ ), but this difference was not observed in FIESTA/CUBE ( $p = 0.981$ ). Audiometry, ABR, and vHIT results did not significantly differ in patients with HDB, but ABR results were worse in patients with higher cochlear signal intensity on FLAIR sequences ( $p = 0.026$ ). In our population, we identified 2 cases of IS. In literature, we found 13 cases of IS, 11 cases of chorda tympani schwannoma and 18 cases of great superficial nerve schwannoma. Based on the schwannomas predilection for sensory nerves and the ability to preserve the motor facial nerve during tumor resection, we support the hypothesis of intermediate nerve as the nerve of origin of some VS. **Conclusions:** HDB was associated with increased signal intensity ratio of the cochlea on FLAIR in patients with VS but not with results of vestibulocochlear function tests. VS originating from the intermediate nerve may be more common than described, based in different arachnoidal arrangement of medial VS, sharing of piamater vestibular and intermediate nerves and the medial location of the Obersteiner-Redlich zone of the intermediate nerve.

**Keywords:** Neuroma, Acoustic, Cerebellopontine Angle, Brain Stem, Magnetic resonance imaging, Vestibulocochlear Nerve.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – REVISÃO DA ANATOMIA DO NERVO VESTIBULOCOCLEAR.....	13
FIGURA 2 – EXEMPLOS DE SCHWANNOMAS VESTIBULARES COM PEQUENAS DIMENSÕES.....	14
FIGURA 3 – CRESCIMENTO DOS SCHWANOMAS VESTIBULARES.....	15
FIGURA 4 – EXEMPLOS DE SCHWANNOMAS VESTIBULARES COM REGRESSÃO ESPONTÂNEA DAS SUAS DIMENSÕES.....	15
FIGURA 5 – ASPECTOS DE IMAGEM DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES GIGANTES.....	17
FIGURA 6 – CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES.....	18
FIGURA 7 – CISTOS EXTRATUMORAIS: CORRELAÇÃO DA IMAGEM COM ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS.....	19
FIGURA 8 – ASPECTOS DE IMAGEM DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES MEDIAIS.....	20
FIGURA 9 – IDENTIFICAÇÃO DO TRAJETO DO NERVO FACIAL POR TRACTOGRAFIA.....	22
FIGURA 10 – EMPREGO DA PERFUSÃO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO.....	23
FIGURA 11 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO E ÂNGULO PONTOCEREBELAR APRESENTANDO REALCE PELO CONTRASTE.....	25
FIGURA 12 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO E ÂNGULO PONTOCEREBELAR SEM REALCE PELO CONTRASTE.....	26

FIGURA 13 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES BILATERAIS DOS MEATOS ACÚSTICOS INTERNOS E ÂNGULOS PONTOCEREBELARES COM REALCE PELO CONTRASTE.....	27
FIGURA 14 – ASSIMETRIA DA INTENSIDADE DE SINAL DOS LABIRINTOS MEMBRANOSOS.....	29
FIGURA 15 – TESTE DO IMPULSO CEFÁLICO COM VIDEO-OCULOGRAFIA EM PACIENTE COM SCHWANNOMA VESTIBULAR.....	33
FIGURA 16 – RESULTADO DE EXAME DE AUDIOMETRIA EM PACIENTE COM SCHWANNOMA VESTIBULAR.....	35
FIGURA 17 – POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO EM PACIENTE COM SCHWANNOMA VESTIBULAR.....	36
FIGURA 18 – POSICIONAMENTO DAS ÁREAS DE INTERESSE E MEDIDAS NA SEQUÊNCIA PONDERADA EM T2 (FIESTA).....	40
FIGURA 19 – POSICIONAMENTO DAS ÁREAS DE INTERESSE NA SEQUÊNCIA FLAIR E ASSIMETRIA ENTRE O SINAL DOS OUVIDOS INTERNOS.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL	-	Audiometria tonal limiar
CSS	-	Canal semicircular superior
CSP	-	Canal semicircular posterior
CSL	-	Canal semicircular lateral
FIESTA	-	do ingles, Fast imaging employing steady-state acquisition
FLAIR	-	do ingles, Fluid-attenuated inversion recovery
HDT	-	Hiperintensidade no dorso do tronco encefálico
IPRF	-	Índice percentual de reconhecimento de fala
MAI	-	Meato acústico interno
NEX	-	do inglês, Number of excitations
PEATE	-	Potencial evocado auditivo do tronco encefálico
RISc	-	Razão da intensidade de sinal da cóclea
RISv	-	Razão da intensidade de sinal do vestíbulo
RVO	-	Reflexo vestibulo-oculomotor
RSAN	-	Relação do sinal do lado afetado pelo não afetado
SI	-	Schwannoma do nervo intermedio
SV	-	Schwannoma vestibular
TICV	-	Teste do impulso cefálico com video-oculografia
TE	-	Tempo de eco
TR	-	Tempo de repetição
ZOR	-	Zona de Obersteiner-Redlich

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1	SCHWANNOMAS VESTIBULARES.....	12
1.1.1	Avaliação das características clínicas e de imagem.....	12
1.1.2	Avaliação de outros achados de imagem associados.....	28
1.2	TESTES FUNCIONAIS DO NERVO VESTIBULOCOCLEAR.....	32
1.2.1	Teste funcional das divisões vestibulares .....	32
1.2.2	Testes funcionais da divisão coclear .....	34
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	37
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	38
3.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	38
3.2	PROTOCOLOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	39
3.3	PROTOCOLOS DOS TESTES FUNCIONAIS DO NERVO VESTIBULOCOCLEAR.....	41
3.3.1	Teste funcional das divisões vestibulares.....	41
3.3.2	Testes funcionais da divisão coclear .....	42
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	44
4.1	ARTIGO 1: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DE IMAGEM E TESTES FUNCIONAIS VESTIBULOCOCLEARES COM O HIPERSINAL NO DORSO DO TRONCO ENCEFÁLICO.....	44
4.2	ARTIGO 2: DESCRIÇÃO DE CASOS DA AMOSTRA ESTUDADA E REVISÃO DE ESCOPO DOS CASOS DE SCHWANNOMAS ORIGINÁRIOS DO NERVO INTERMÉDIO.....	61
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	86
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	87
	<b>ANEXO 1 DOCUMENTO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA</b> .....	93

## 1 INTRODUÇÃO

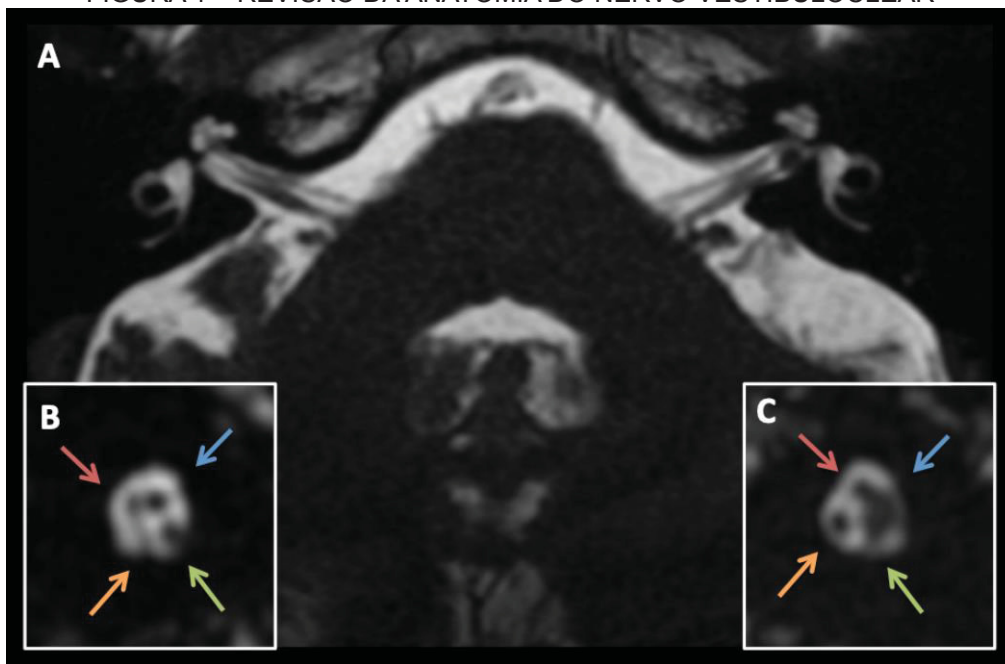
Os tumores intracranianos são doenças relativamente raras quando comparadas com os demais tumores do corpo humano, porém continuam sendo considerados grandes desafios diagnósticos e terapêuticos na medicina atual. Após o advento dos métodos de imagem seccionais, em especial da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, houve um aumento na detecção e melhor caracterização dessas lesões, levando ao diagnóstico precoce e melhor planejamento cirúrgico. Os tumores localizados na fossa posterior são considerados mais desafiadores do ponto de vista diagnóstico e cirúrgico, devido a complexidade da anatomia locorregional e diversidades dos acessos operatórios. Entre eles, os schwannomas vestibulares (SV) são considerados os tumores benignos mais comuns dessa região, sendo usualmente indicado tratamento cirúrgico para os tumores com grandes dimensões, principalmente devido a compressão de estruturas nobres adjacentes.

### 1.1 SCHWANNOMAS VESTIBULARES

#### 1.1.1 Avaliação das características clínicas e de imagem

Schwannoma vestibular (SV), também conhecido como neuroma ou neurinoma do acústico, é um tumor benigno originário das células de Schwann encontradas nas ramificações dos nervos vestibulares, representando 6-8% de todos os tumores intracranianos e 80% dos tumores do ângulo pontocerebelar (MAHALEY et al., 1990). Os schwannomas do ângulo pontocerebelar podem se originar do tronco comum do nervo vestibular ou das divisões superior e inferior do oitavo nervo craniano, ou menos frequentemente, dos nervos coclear e facial, lateralmente ou ao nível da zona de Obersteiner-Redlich (ZOR), esta última considerada a interface entre a mielina de origem central e a mielina de origem periférica, tipicamente localizada próxima ao meato acústico interno (ROOSLI et al., 2012; BRIDGER; FARKASHIDY, 1980) (FIGURAS 1 e 2).

FIGURA 1 – REVISÃO DA ANATOMIA DO NERVO VESTIBULOCLEAR

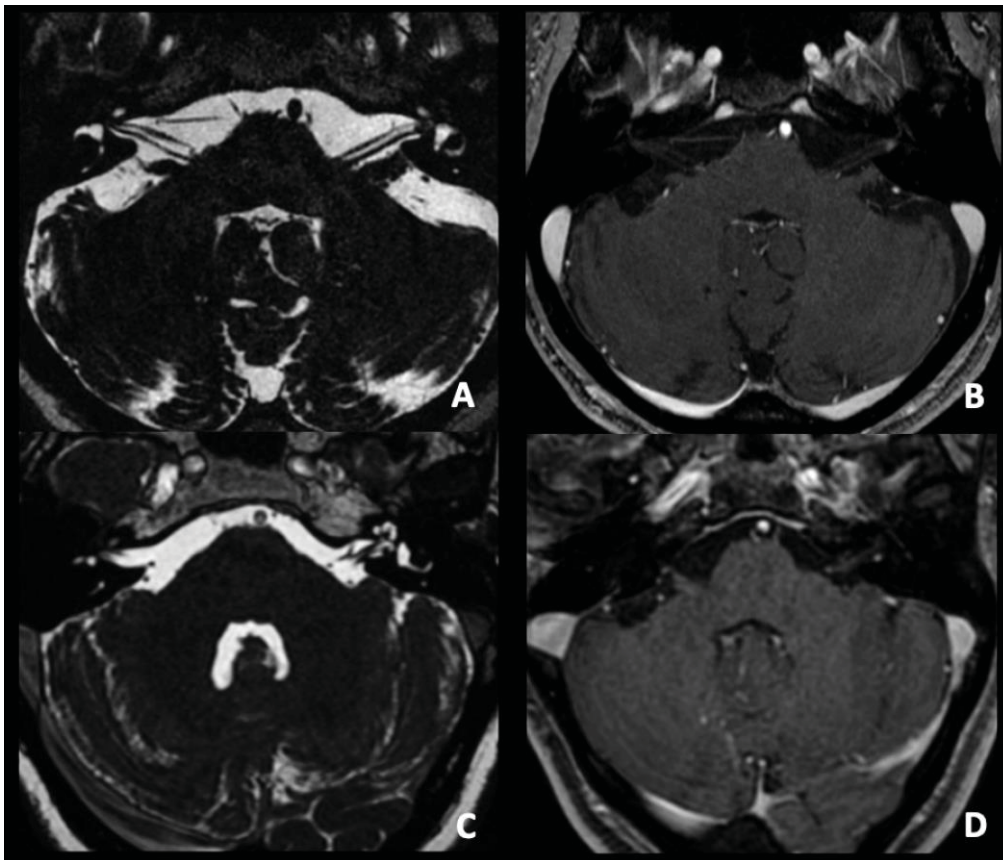


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A) Imagem de ressonância magnética no plano axial em sequência volumétrica ponderada em T2, demonstrando a anatomia normal do nervo vestibulococlear a direita, com visualização do gânglio vestibular ao nível do nervo vestibular superior. B e C) Imagens sagitais oblíquas perpendiculares ao eixo longo dos meatos acústicos internos (nervo facial: seta vermelha; nervo coclear: seta laranja; nervo vestibular superior: seta azul; nervo vestibular inferior: seta verde). Nota-se pequena lesão expansiva arredondada localizada na profundidade do meato acústico interno esquerdo, que na cirurgia foi confirmada como schwannoma originário do nervo vestibular superior.

A relevância da identificação do nervo de origem dos schwannomas vestibulares se encontra na diferença prognóstica relacionada à preservação da audição após a cirurgia (BRACKMANN et al., 2000; COHEN; LEWIS; RANSOHOFF, 1993), sendo que tumores originários do nervo vestibular superior apresentam 67-75% de preservação da audição em comparação a 16-28% para o nervo vestibular inferior (HE et al., 2016; JACOB et al., 2007). Até o momento a maior parte dos estudos que tentaram identificar o nervo de origem através de ressonância magnética e testes funcionais dos nervos não apresentaram taxas adequadas de sucesso (INOUE et al., 2002; SUZUKI et al., 2008; USHIO et al., 2009; TSUTSUMI et al., 2000), ou foram limitados a uma população específica de pacientes, como por exemplo em casos de tumores pequenos. Dessa forma, a identificação intraoperatória representa o padrão-ouro, apesar de que em tumores muito grandes esta pode ser uma tarefa árdua ou mesmo impossível.

FIGURA 2 – EXEMPLOS DE SCHWANNOMAS VESTIBULARES COM PEQUENAS DIMENSÕES

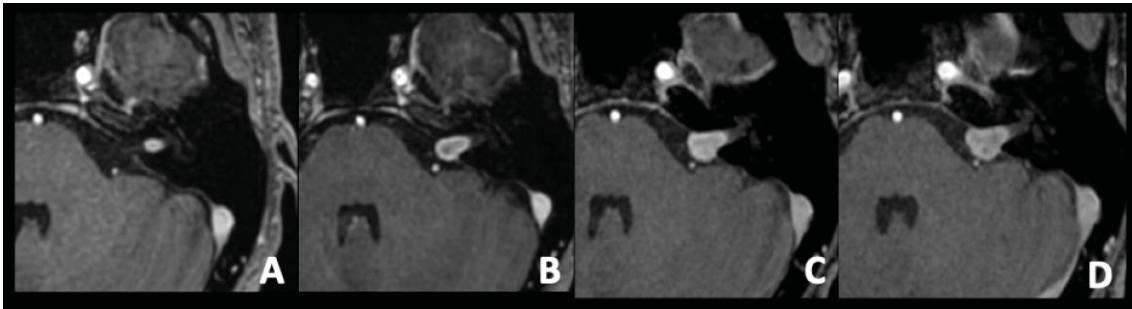


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A e C) Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequência volumétrica ponderada em T2. B e D) Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequências ponderadas em T1 com uso de contraste. As imagens demonstram diminutas lesões nodulares com realce pelo contraste na profundidade dos meatos acústicos internos, localizadas na topografia do nervo vestibular superior (A e B) e inferior (C e D).

A apresentação clínica costuma ser próxima aos 50 anos de idade, sem diferença entre os gêneros, sendo os sintomas geralmente relacionados a compressão de nervos cranianos, principalmente perda auditiva neurosensorial crônica assimétrica, e menos comumente *tinnitus* e tontura. Sintomas agudos são incomuns, devido ao crescimento tumoral usualmente lento. Apesar de mais da metade dos tumores apresentarem taxa de crescimento entre 2-4 mm/ano (FIGURA 3), sabe-se que tumores maiores de 2 cm tendem a crescer mais quando comparados com os de menores dimensões, e que cerca de 10% podem regredir espontaneamente (FIGURA 4) (SMOUHA et al., 2005; STANGERUP et al., 2006).

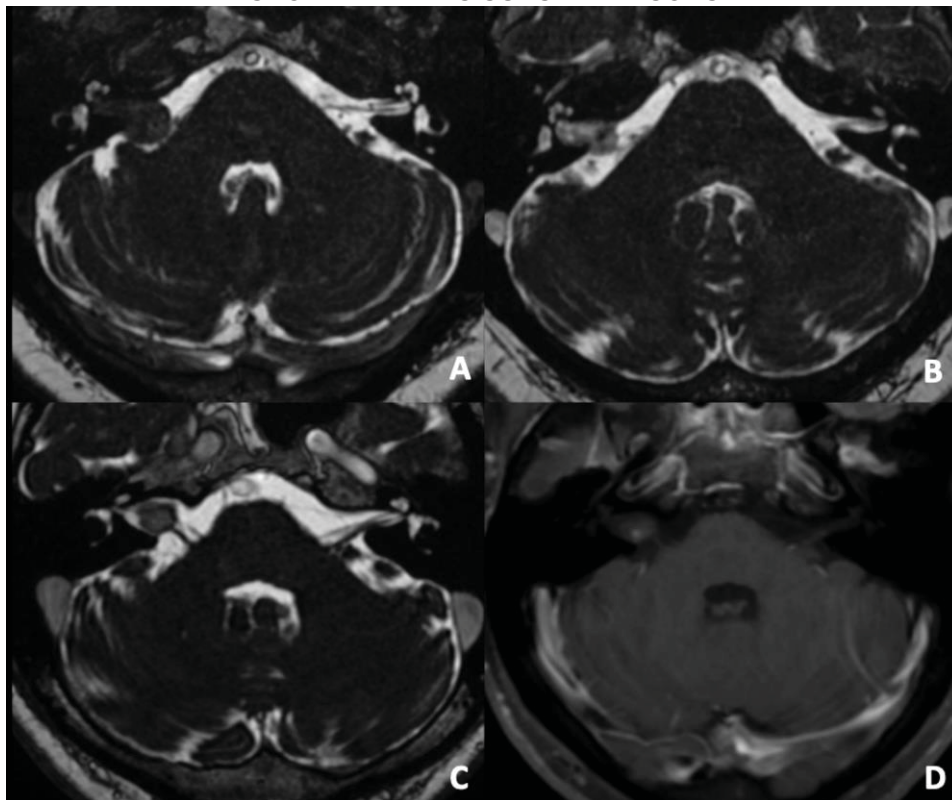
FIGURA 3 – CRESCIMENTO DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A) Exame inicial. B) Controle após 16 meses. C) Controle após 22 meses. D) Controle após 25 meses. Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequências ponderadas em T1 com uso de contraste, exemplificando o crescimento lento dos schwannomas vestibulares (3,6 mm/ano neste caso). Observe a progressiva extensão a cisterna do ângulo pontocerebelar da lesão, mantendo contato com estrutura vascular adjacente.

FIGURA 4 – EXEMPLOS DE SCHWANNOMAS VESTIBULARES COM REGRESSÃO ESPONTÂNEA DAS SUAS DIMENSÕES



FONTE: O autor (2019).

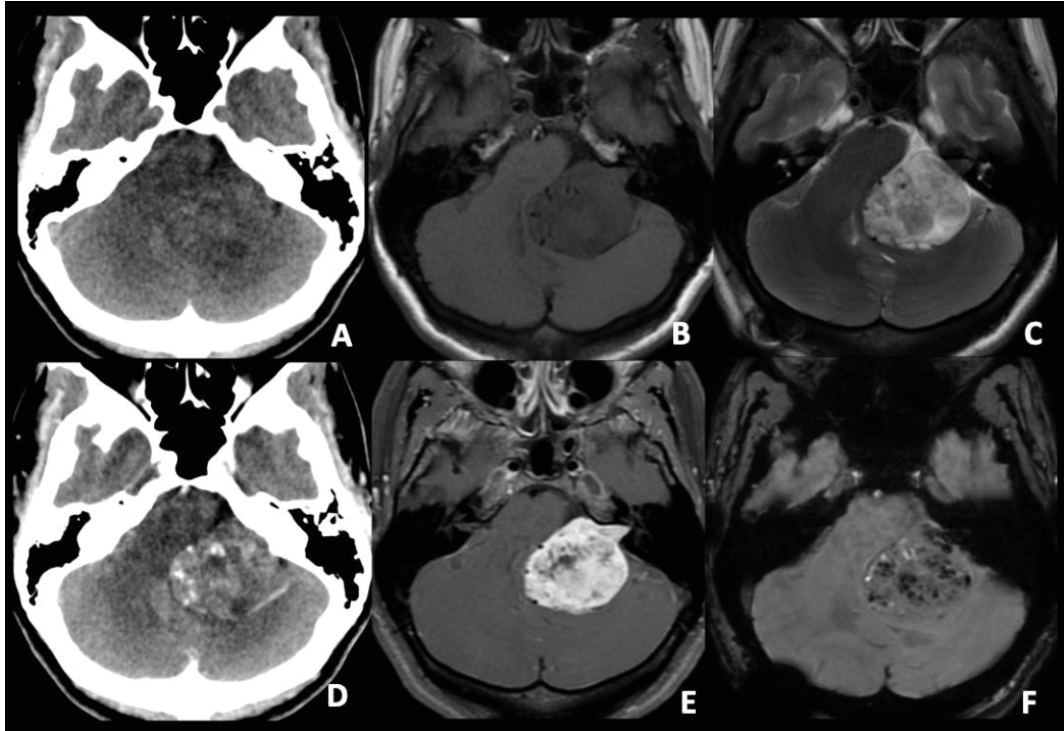
LEGENDA: A e B) Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequência volumétrica ponderada em T2, demonstrando redução espontânea das dimensões da lesão localizada no meato acústico interno com extensão a cisterna do ângulo pontocerebelar à direita (A, exame inicial; B, exame de controle). As imagens C e D mostram lesão expansiva com sinais de remodelamento e alargamento do meato acústico interno a direita, assim como realce frusto pelo contraste pela lesão (D), sugerindo schwannoma em involução.



Apesar da tomografia detectar lesões grandes e avaliar sinais de remodelamento do meato acústico interno (MAI), a ressonância magnética é o método de escolha para o diagnóstico dos SV, principalmente devido a sua maior sensibilidade e resolução de contraste para avaliar as estruturas da fossa posterior. Na RM, os SV são lesões hipointensas nas sequências ponderadas em T1, apresentando intenso realce pelo contraste. Tumores com diâmetro superior a 4 cm são classificados como gigantes, e apresentam maior probabilidade de componentes císticos e hemorragias intralesionais (FIGURA 5). Lesões císticas são consideradas um subtipo tumoral, sendo responsáveis por cerca de 10% dos casos, e apresentam maior associação com degeneração mixóide, padrão de crescimento lobular e atipia celular (MEHROTA et al., 2008). Além disso, tumores císticos são considerados mais agressivos e hipervasculares, podendo envolver e aderir a estruturas neurovasculares adjacentes (LIN; CRANE, 2017).

Nosso grupo já demonstrou, em estudos prévios, que a classificação morfológica dos schwannomas vestibulares em homogêneos/sólidos, heterogêneos ou císticos, apresenta valor prognóstico em relação a função vestibular, sendo que os tumores císticos apresentam piores resultados, possivelmente secundário ao processo de formação das áreas císticas através de hemorragia, levando a maior processo inflamatório local (FIGURA 6) (CONSTANZO et al., 2019). Essa mesma fisiopatologia com inflamação local pode levar a formação de adesões peritumorais e pseudoduplicações leptomeníngicas, supostamente contribuindo para o mecanismo de formação de cistos extratumorais/cistos aracnoides adquiridos, descritos em cerca de 5% dos casos de SV (TALI et al., 1993) (FIGURA 7).

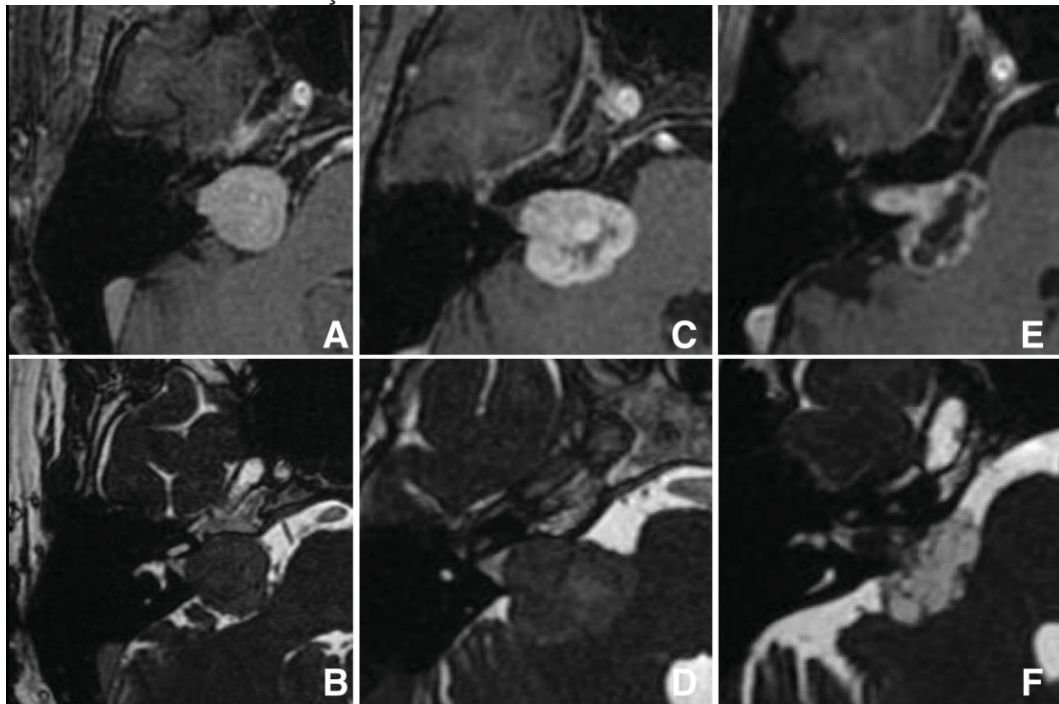
FIGURA 5 – ASPECTOS DE IMAGEM DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES GIGANTES



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A e D) Imagens de tomografia computadorizada no plano axial, antes e após a injeção endovenosa de contraste iodado. Note que os limites tumorais são de difícil definição na imagem sem contraste e múltiplas estruturas vasculares peritumorais são visualizados na aquisição pós-contraste. B, C, E e F) Imagens de ressonância magnética no plano axial demonstrando a origem da lesão no meato acústico interno, a qual apresenta hipossinal em T1 (B), hiperssinal em T2 (C), realce heterogêneo pelo contraste (E), assim como múltiplos focos de hipossinal na sequência ponderada em susceptibilidade magnética, compatíveis com micro-hemorragias (F). Estruturas vasculares proeminentes são identificadas entre o tumor e o parenquima encefálico, sugerindo hipervascularização tumoral.

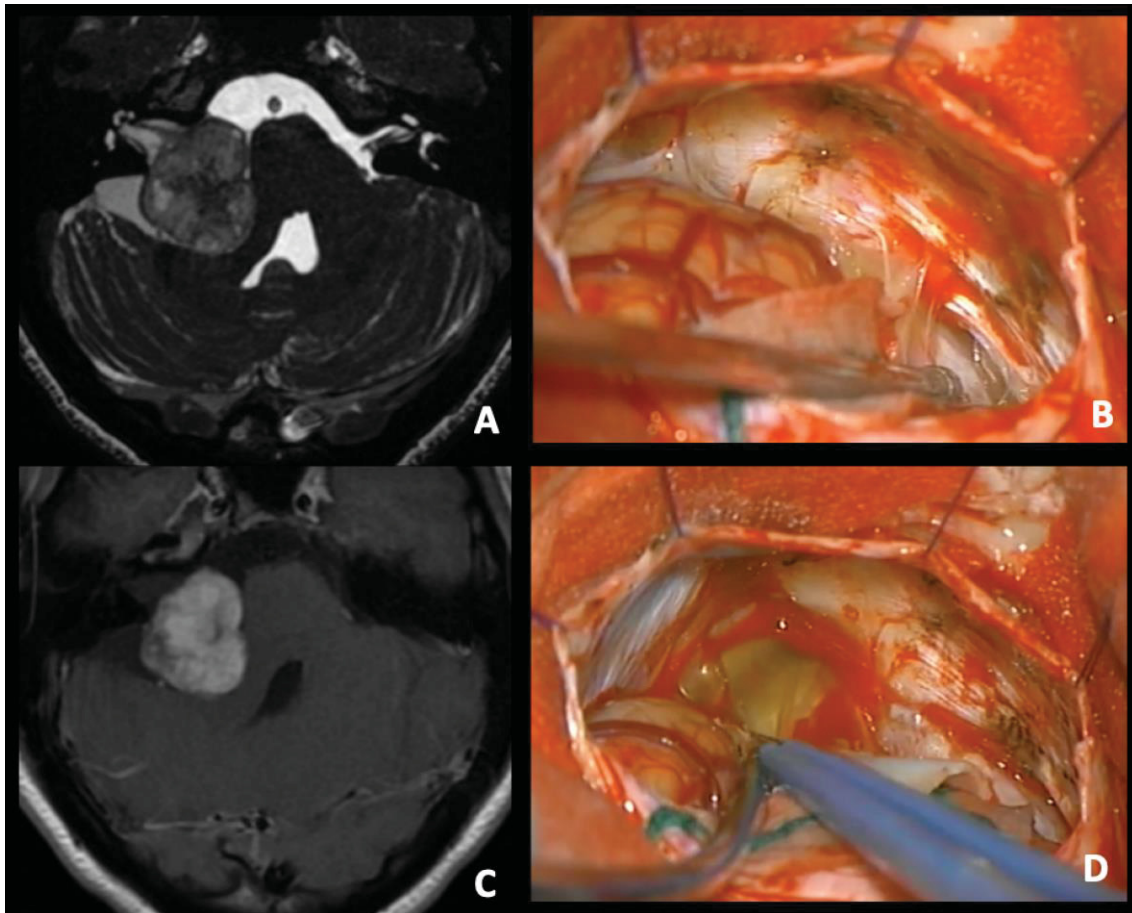
FIGURA 6 – CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES



FONTE: Adaptado de CONSTANZO (2019).

LEGENDA: Classificação morfológica por ressonância magnética dos schwannomas vestibulares: Schwannoma vestibular sólido caracterizado por realce homogêneo pelo contraste na sequência ponderada em T1 (A), assim como hipossinal homogêneo na sequência ponderada em T2 (B). Schwannoma vestibular heterogêneo apresentando realce irregular pelo contraste na sequência ponderada em T1 (C), mantendo hipossinal homogêneo na sequência ponderada em T2 (D). Schwannoma vestibular cístico demonstrando realce irregular nas sequências ponderadas em T1 (E) e hiperssinal nas sequências ponderadas em T2 (F). As áreas sem realce pelo contraste correlacionam-se com as áreas de hiperssinal em T2.

FIGURA 7 – CISTOS EXTRATUMORAIS: CORRELAÇÃO DA IMAGEM COM ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS

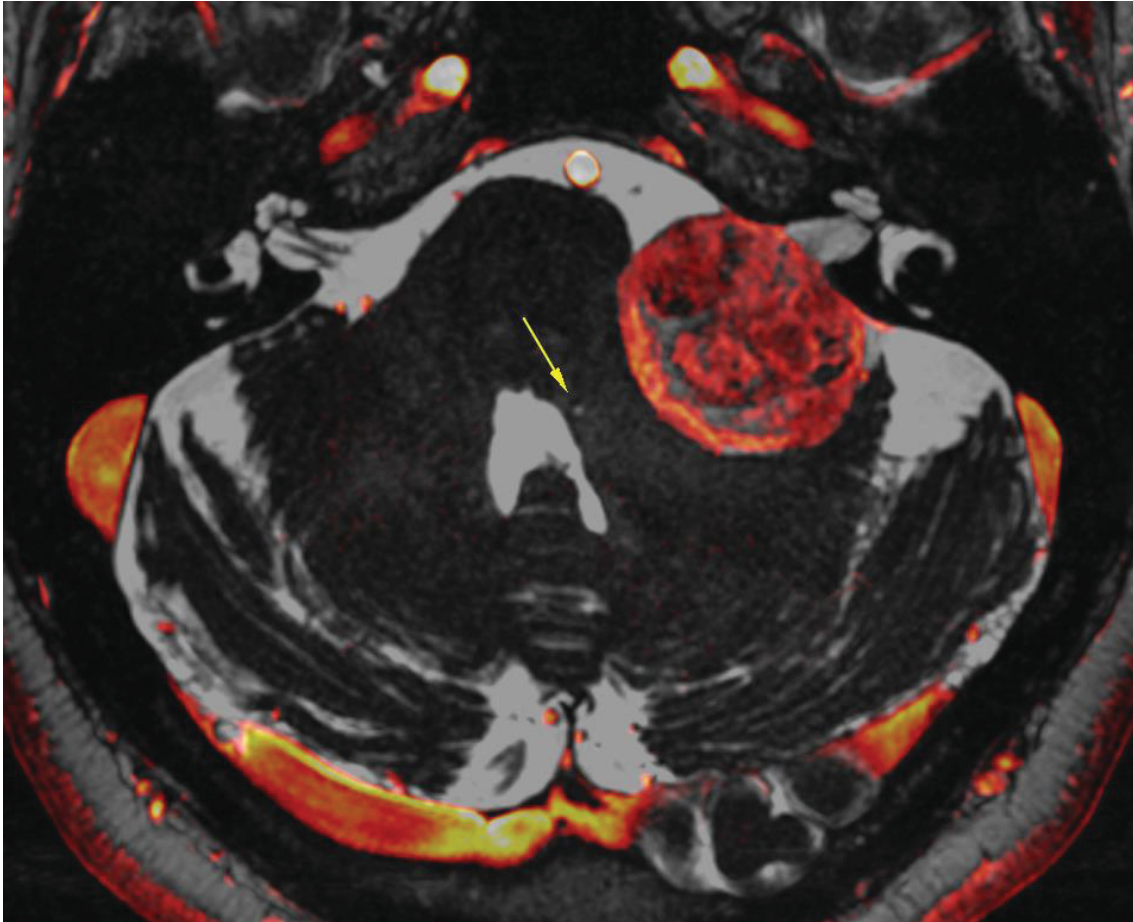


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A e C) Imagens de ressonância magnética demonstrando volumoso schwannoma vestibular sólido-cístico a direita, apresentando formações císticas extratumorais, mais evidente posteriormente ao tumor e no interior do meato acústico interno. B e D) Achados intraoperatórios obtidos após craniotomia suboccipital retrosigmoidéia, com rebatimento da dura mate e exposição de parte do hemisfério cerebelar abaixo das pinças cirúrgicas, antes (B) e após (D) a secção do cisto extratumoral, sendo possível identificar a sua superfície esbranquiçada e conteúdo amarelado.

Existe mais um subtipo tumoral que apresenta relevância clínica, os denominados schwannomas vestibulares mediais. Em 1992, essa classificação foi descrita pela primeira vez, correspondendo a tumores com características atípicas, sendo predominantemente extrameatais, ou seja, com maior componente cisternal e sem extensão significativa para o interior do meato acústico interno, assim como apresentando dimensões maiores, acometendo pacientes mais jovens e com acuidade auditiva melhor do que a esperada pelas dimensões tumorais (TOS; DRODZIEWICZ; THOMSE N, 1992; DUNN et al., 2014) (FIGURA 8).

FIGURA 8 – ASPECTOS DE IMAGEM DOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES MEDIAIS



FONTE: O autor (2019).

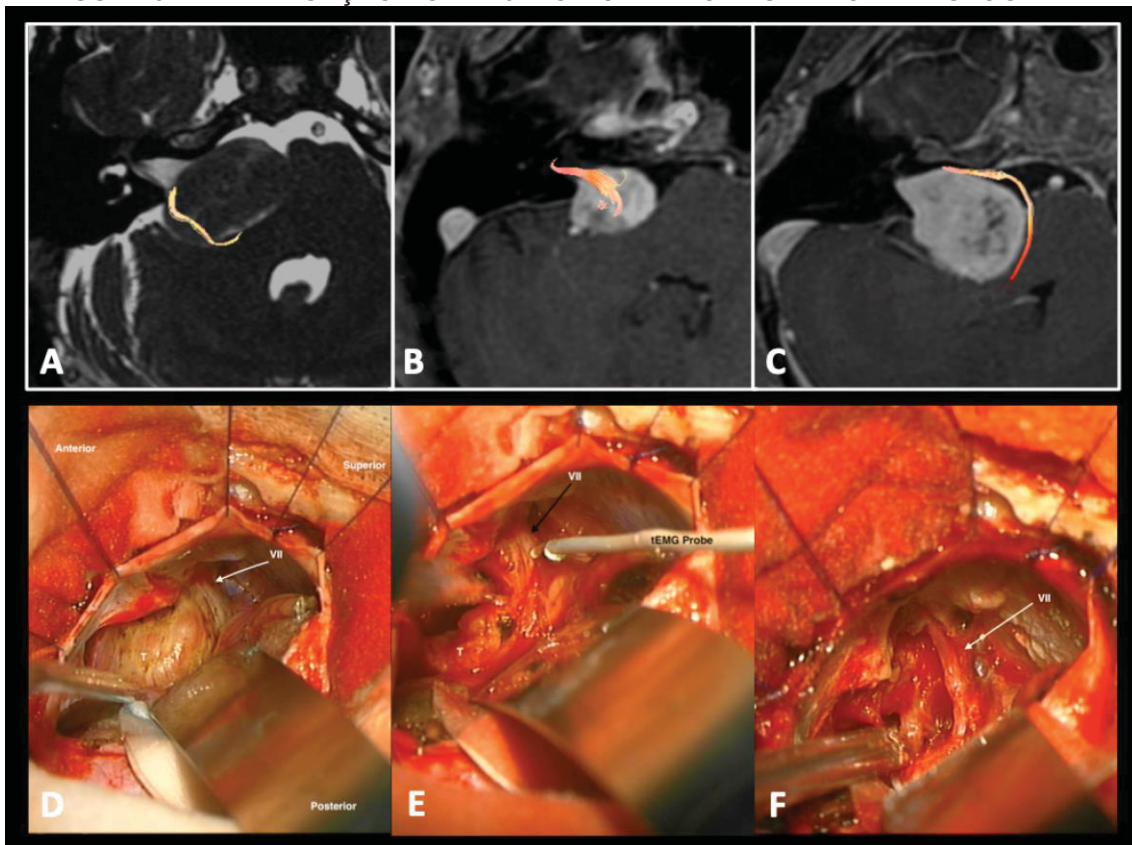
LEGENDA: Imagem de ressonância magnética no plano axial adquirida com fusão de sequência ponderada em T1 com uso endovenoso de contraste paramagético e sequência ponderada em T2, demonstrando grande lesão expansiva na cisterna do ângulo pontocerebelar a esquerda, sem evidência de extensão intrameatal significativa, compatível com schwannoma vestibular medial. A lesão apresenta realce heterogêneo pelo contraste, assim como áreas císticas sem realce pelo contraste no seu interior. Nota-se diminuta hiperintensidade focal no dorso do tronco encefálico do mesmo lado que o tumor (seta amarela), assim como discreta redução do sinal do meato acústico interno e da cóclea à esquerda, achados que serão melhor abordados na próxima seção.

Em relação ao tratamento dos SV, três opções são possíveis: cirurgia, radioterapia e conduta expectante. Tumores grandes são usualmente manejados com tratamento cirúrgico devido a compressão das estruturas vizinhas ao tumor e risco de complicações graves. O objetivo do tratamento cirúrgico vem mudando ao longo dos anos, passando de uma abordagem mais agressiva com resseção macroscópica total para resseções subtotais com preservação da função dos nervos cranianos acometidos (CARLSON et al., 2015). O tratamento radioterápico estereotáxico é considerado aceitável quando indicado com o intuito de controlar as dimensões e o crescimento

tumoral, apresentando níveis de controle semelhantes ao tratamento cirúrgico e risco reduzido de paralisia facial permanente. Por fim, a conduta expectante é uma escolha para tumores pequenos, pacientes idosos ou portadores de comorbidades limitantes. Apesar de tudo, a melhor opção terapêutica, em especial para tumores pequenos e médios, permanece controversa e extremamente variável entre os centros especializados e a literatura médica disponível.

Quando o tratamento cirúrgico está indicado, uma descrição detalhada da posição e trajetória dos trajetos cisternais e intrameatias do nervo facial ipsilateral ao tumor pode interferir na escolha do acesso cirúrgico pelo neurocirurgião. Recordemos o posicionamento habitual dos nervos no interior do MAI: o nervo facial é antero-superior, o nervo coclear é antero-inferior, o nervo vestibular superior é pósterio-superior e o nervo vestibular inferior é pósterio-inferior (FIGURA 1). Baseado no conhecimento anatômico normal podemos deduzir que SV originários do nervo vestibular superior deslocarão o nervo facial anteriormente, e SV originários do nervo vestibular inferior deslocarão o nervo facial superiormente. Entretanto, devido as mesmas dificuldades relacionadas a identificação do nervo de origem do tumor, a correta individualização do trajeto do nervo facial torna-se árdua em casos de tumores grandes, em especial quando somente são utilizadas técnicas convencionais de ressonância magnética. Estudos recentes, utilizando técnicas de tractografia determinística e probabilística, apresentaram resultados conflitantes, porém promissores, com taxas de visualização variando entre 30 e 100% do nervo facial deslocado pelo tumor (JACQUESSON et al., 2019). Nosso grupo está atualmente conduzindo estudos visando otimizar a avaliação dos SV através de sequências avançadas de ressonância magnética, com enfoque especial em tractografia para identificação do trajeto do nervo facial (FIGURA 9) e perfusão como biomarcador para crescimento tumoral e ferramenta auxiliar no diagnóstico diferencial das lesões do MAI (FIGURA 10).

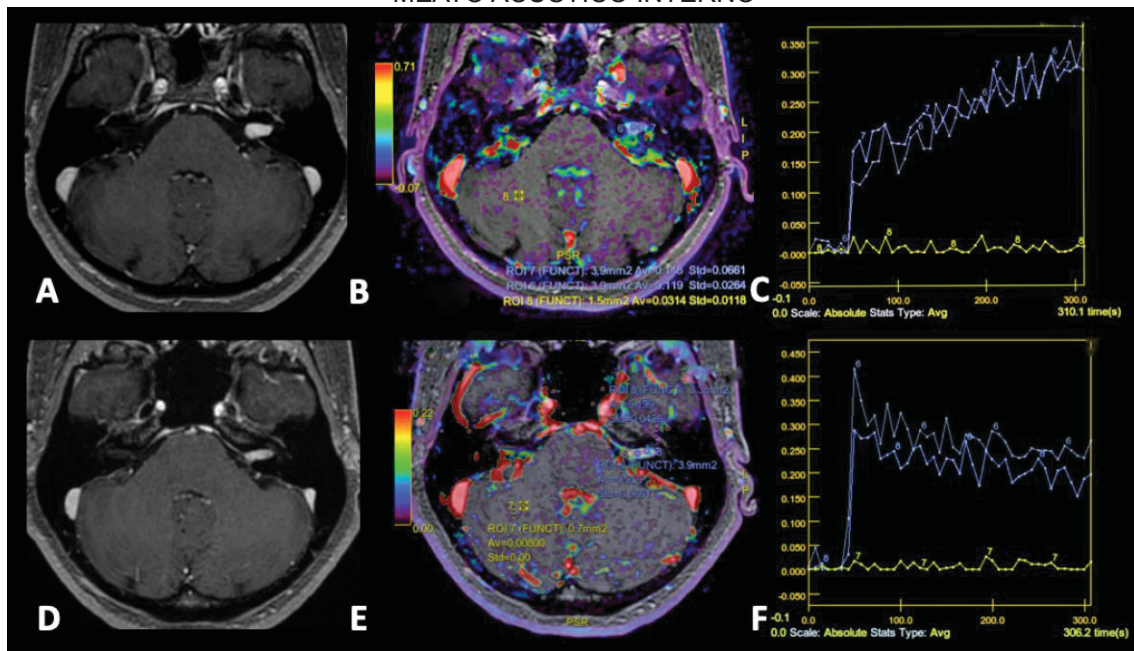
FIGURA 9– IDENTIFICAÇÃO DO TRAJETO DO NERVO FACIAL POR TRACTOGRAFIA



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A, B e C) Imagens de ressonância magnética no plano axial adquiridas com fusão de sequências convencionais anatômicas com reconstrução do trajeto do nervo facial em três casos diferentes. Em A o nervo está deslocado pótero-superiormente, em B está deslocado superiormente e em C antero-superiormente. D, E e F) Imagens intraoperatórias do caso B, obtidas após craniotomia suboccipital retrosigmoidéia com rebatimento da dura mater e exposição da cisterna do ângulo pontocerebelar, com afastamento do hemisfério cerebelar por espátula cirúrgica, mostrando a visualização do nervo facial sobre o tumor (D), com subsequente confirmação do nervo após estímulo elétrico pelo eletrodo (E) e status após a ressecção completa da lesão demonstrando preservação da integridade de todo o trajeto do nervo (F). Na última imagem é possível visualizar que o interior do meato acústico interno foi exposto através de ressecção de sua parede posterior, visando permitir a ressecção completa da lesão, sendo que o nervo facial está localizado superiormente na imagem.

FIGURA 10 – EMPREGO DA PERFUSÃO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A e D) Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequências ponderadas em T1 com uso endovenoso de contraste paramagético em dois pacientes diferentes, demonstrando lesões com características muito similares ao estudo convencional, apresentando realce pelo contraste e centradas no meato acústico interno. B e E) Mapas de cores gerados a partir de técnica avançada de perfusão visando analisar a permeabilidade capilar através do parâmetro do  $K_{trans}$ . C e F) Curvas de permeabilidade com características morfológicas e dinâmicas diferentes. Em C, observando-se as curvas azuis, nota-se realce progressivo sem *wash-out* significativo, aspecto típico de schwannoma; enquanto que em F, existe *wash-in* evidente seguido de *wash-out* e com sinais de extravasamento, sugerindo meningioma.

Por fim, apesar da maior parte das lesões do ângulo pontocerebelar serem diagnosticadas como sendo SV, é importante lembrar dos diagnósticos diferenciais incomuns e raros, principalmente os que podem ser realizados através de exames de imagem. Sugerimos a classificação dessas lesões em três categorias para facilitar o raciocínio diagnóstico: lesões expansivas unilaterais com realce pelo contraste (FIGURA 11), lesões expansivas unilaterais sem realce pelo contraste (FIGURA 12) e lesões expansivas bilaterais com realce pelo contraste (FIGURA 13).

No primeiro grupo, os principais diagnósticos diferenciais são: schwannomas originários de outros nervos (facial e coclear), nesses casos a suspeita diagnóstica se dá pela extensão da lesão junto ao trajeto esperado destes nervos (segmentos labiríntico, geniculado, temporal e mastoide para o



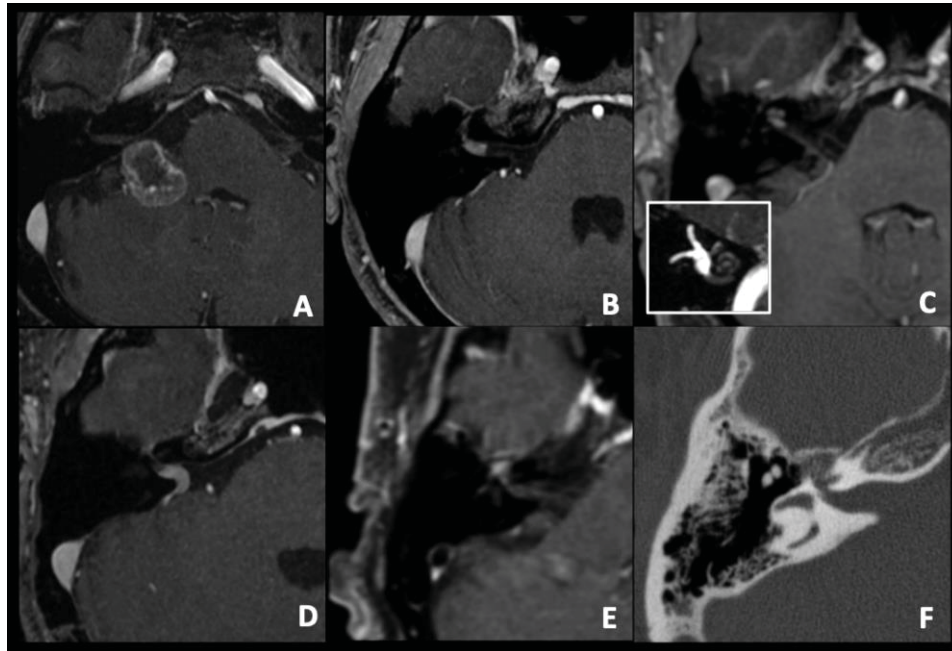
nervo facial; e espiras basais da cócleas para o nervo coclear); hemangiomas do gânglio geniculado, que tipicamente apresentam trabeculado ósseo fino na tomografia computadorizada, diferenciando-os dos schwannomas; meningiomas, os quais podem ser indistinguíveis dos SV, porém a presença da cauda dural e sinais de hiperostose óssea adjacente podem indicar o diagnóstico; e metástases, sendo que neste último caso a correlação com dados clínicos e outros exames de estadiamento oncológico se faz fundamental (KRAINIK et al, 2001; WATANABE et al., 2016).

No segundo grupo se enquadram as lesões não neoplásicas, sendo que a principal característica a ser observada é a intensidade de sinal das lesões nas demais sequências do exame de ressonância magnética. Cistos aracnoides são isointensos ao liquor em todas as sequências. Cistos epidermóides podem ser semelhantes aos cistos aracnoides, porém demonstram “aspecto sujo” na sequência FLAIR e restrição a difusão das moléculas de água. Cistos neuroentéricos são lesões congênitas raras, com limites melhor definidos que as lesões anteriores mencionadas e apresentando hiperssinal na sequência T1 devido ao alto teor proteico do seu conteúdo. Outras duas lesões podem apresentar hiperssinal em T1: os granulomas de colesterol e os lipomas, sendo que a principal diferença entre elas é a queda do sinal da gordura nas sequências com saturação de gordura, achado este característico dos lipomas e ausente nos granulomas de colesterol. Aneurismas saculares da fossa posterior também podem se apresentar como lesões expansivas, entretanto a presença de hipossinal em T2 (*flow voids*) indica a origem arterial da lesão (BONNEVILLE et al., 2001)

No terceiro grupo as possibilidades diagnósticas são mais restritas quando comparadas aos grupos anteriores, sendo que a hipótese de lesão de origem neoplásica secundária é o principal diagnóstico. Pacientes com múltiplas lesões expansivas intracranianas, apresentando aspectos de imagem sugestivos de schwannomas e meningiomas devem ser investigados para facomatoses e síndromes oncológicas, em especial neurofibromatose tipo II. Quando bilaterais, os meningiomas dos ângulos pontocerebelares podem ser de difícil diagnóstico somente pelos aspectos morfológicos e pela extensão, mas usualmente apresentam realce mais homogêneo pelo contraste quando

comparados às demais lesões, assim como isosinal ao parênquima cerebral nas sequências ponderadas em T1 e sinal variável nas sequências ponderadas em T2.

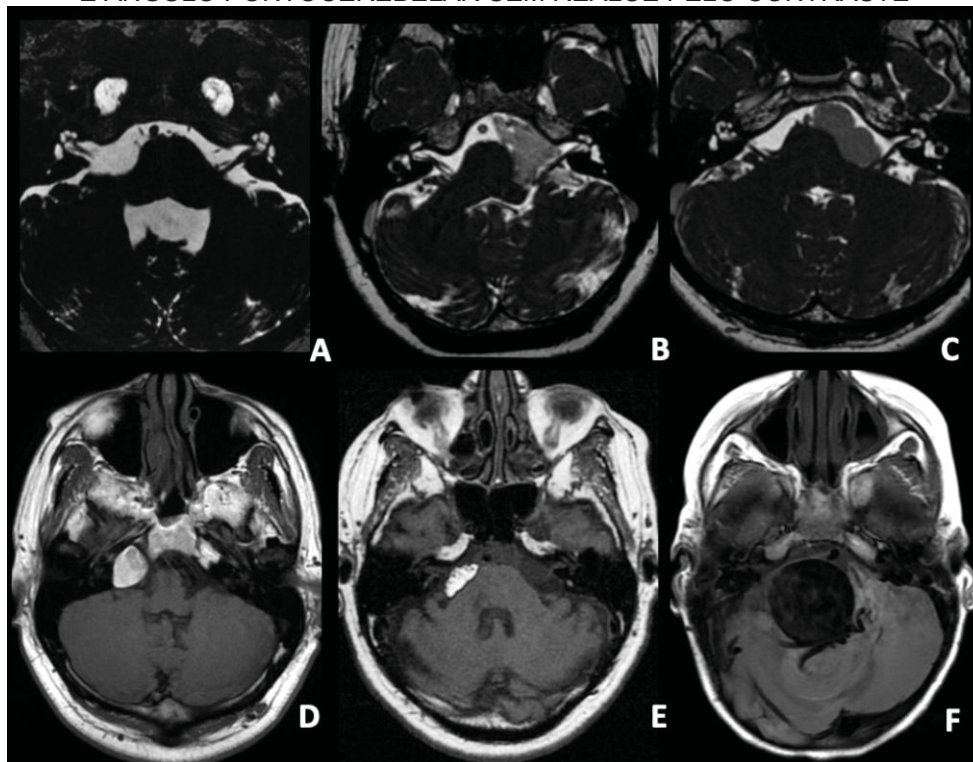
FIGURA 11 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO E ÂNGULO PONTOCEREBELAR APRESENTANDO REALCE PELO CONTRASTE



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A, B, C, D e E) Imagens de ressonância magnética no plano axial ponderada em T1 com uso endovenoso de contraste paramagético de pacientes diferentes, demonstrando exemplos de lesões expansivas unilaterais com realce pelo contraste. A) Metástase de tumor primário de pulmão. B) Schwannoma do nervo facial. C) Schwannoma do nervo coclear com extensão transmodiolar e acometimento das espiras basais da cóclea (imagem ponderada em T2 mostrando obliteração das espiras da cóclea (hipossinal) no detalhe). D) Meningioma com cauda dural posterior. E) Hemangioma do gânglio geniculado, apresentando aspecto típico com trabeculado ósseo fino na tomografia computadorizada (F).

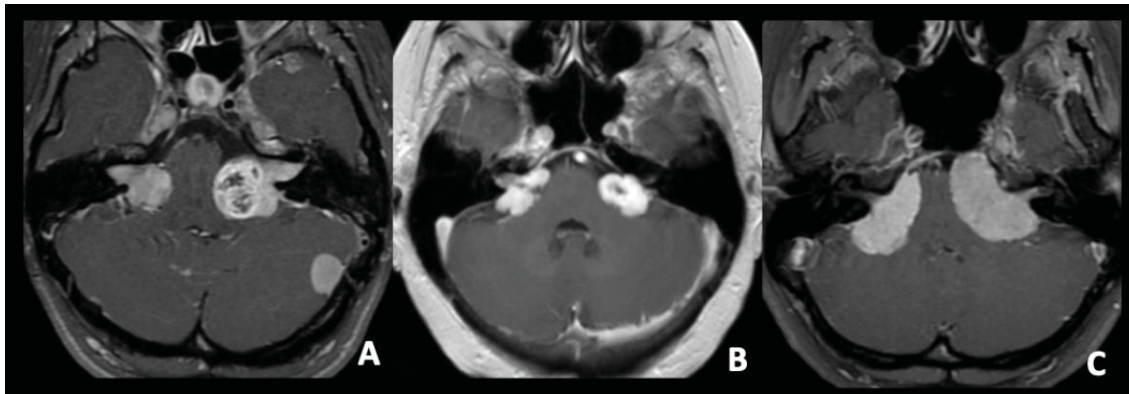
FIGURA 12 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES DO MEATO ACÚSTICO INTERNO E ÂNGULO PONTocereBELAR SEM REALCE PELO CONTRASTE



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A, B e C) Imagens de ressonância magnética no plano axial em sequências ponderadas em T2. D, E e F) Imagens no plano axial em sequências ponderadas em T1 sem uso de contraste e sem técnica de saturação de gordura. A) Cisto aracnoide na cisterna do ângulo pontocerebelar à direita. B) Cisto epidermóide na cisterna do ângulo pontocerebelar à esquerda (havia restrição a difusão, não mostrado). C) Cisto neuroentérico na cisterna do ângulo pontocerebelar a esquerda (havia hiperssinal em T1, não mostrado). D) Granuloma de colesterol no ápice petroso à direita. E) Lipoma intracraniano na cisterna do ângulo pontocerebelar à direita. F) Aneurisma sacular gigante da junção vértbro-basilar a direita.

FIGURA 13 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESÕES BILATERAIS DOS MEATOS ACÚSTICOS INTERNOS E ÂNGULOS PONTOCEREBELARES COM REALCE PELO CONTRASTE



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A, B e C) Imagens de ressonância magnética no plano axial ponderada em T1 com uso endovenoso de contraste paramagético de pacientes diferentes, demonstrando lesões expansivas nas cisternas dos ângulos pontocerebelares bilateralmente (Note que na imagem B não foi empregada técnica de saturação de gordura). A) Lesões expansivas extra-axiais heterogêneas sugerindo schwannomas, associadas a meningioma occipital a esquerda e schwannomas nas porções visualizadas dos cavuns de Meckel, em paciente portador de neurofibromatose tipo II. B) Metástases de tumor primário de mama. C) Meningiomas bilaterais nas cisternas dos ângulos pontocerebelares.

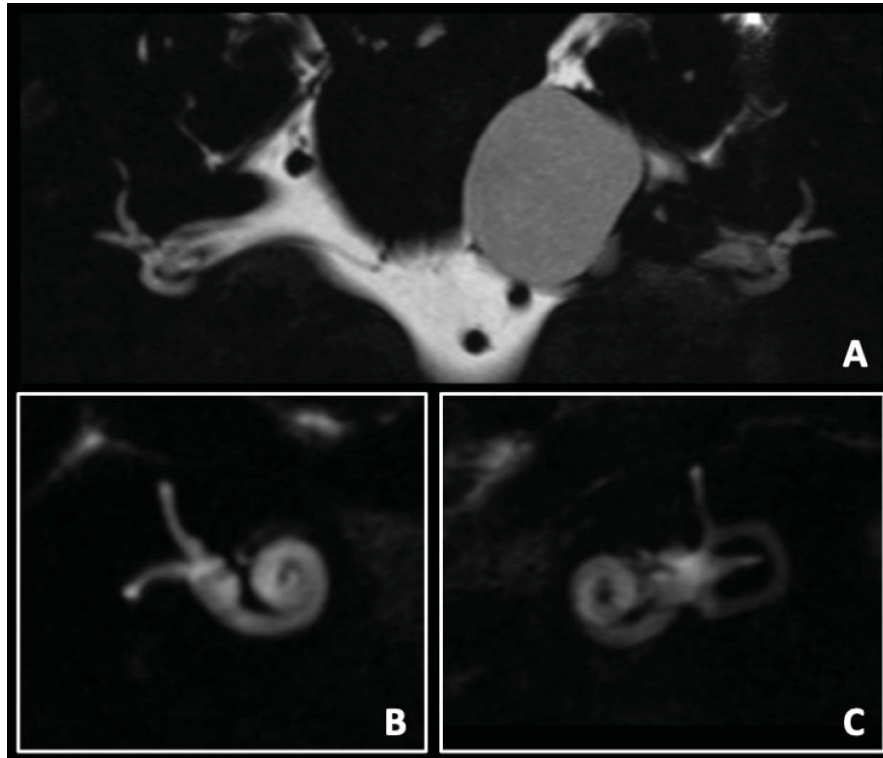
A incidência dos SV está aumentando, entre as causas podemos citar o maior acesso a exames de imagem, como a ressonância magnética, assim como ao constante e progressivo aumento da expectativa média de vida. Apesar de serem agrupados, esses tumores apresentam características clínicas e de crescimento variáveis, inferindo heterogeneidade da entidade nosológica e possíveis subtipos tumorais ainda não adequadamente caracterizados. Novas técnicas de imagem e marcadores histopatológicos podem ser fundamentais para este fim, sendo que mais estudos são necessários para podermos diferenciar tumores agressivos com pior prognóstico funcional que possivelmente sejam candidatos a cirurgia precoce, de tumores de baixa agressividade e pouca repercussão clínica nos quais o tratamento expectante, ou mesmo radioterápico possam ser melhor indicados de forma precoce.

### 1.1.2 Avaliação de outros achados de imagem associados

A ressonância magnética é uma modalidade de exame de imagem médico que utiliza a detecção do sinal de prótons de hidrogênio no corpo humano para construção de imagens para fins de diagnóstico médico. Apesar de ser usualmente mais utilizada na caracterização morfológica de lesões focais anormais em diversas partes do corpo humano, muitas vezes é possível analisar alterações na composição habitual de estruturas anatômicas, como por exemplo: tractos de substância branca, núcleos de nervos cranianos, canais semicirculares, cóclea, etc.

Além da avaliação específica das características de imagem da lesão tumoral nos casos de SV, já descritas anteriormente neste trabalho, o reconhecimento de alterações relacionadas as estruturas circunjacentes ou próximas ao tumor ganhou importância nos últimos anos. Estudos qualitativos e quantitativos de imagem comparando a intensidade de sinal das estruturas que compõem o labirinto membranoso dos ouvidos internos (cóclea, vestíbulo e canais semicirculares) mostram que em pacientes portadores de schwannomas vestibulares existe uma redução significativa da intensidade de sinal em relação as estruturas contralaterais homólogas nas sequências com alta resolução e volumétricas ponderadas fortemente em T2 (eg: FIESTA, CUBE, SPACE, DRIVE) (FIGURAS 8 e 14), sendo que estes achados não foram encontrados em outros tumores do ângulo pontocerebelar, como por exemplo meningiomas, metástases ou cistos epidermóides (SOMERS et al., 2001; ISHIKAWA; HANEDA; OKAMOTO, 2013). Portanto, podendo assim, auxiliar no diagnóstico diferencial por imagem através da correta análise destes achados de imagem associados. Ainda, esta alteração do sinal do labirinto membranoso ipsilateral ao tumor, quando encontrada no exame de imagem inicial, está associada a menores taxas de preservação da audição após o tratamento cirúrgico, tendo também implicação prognóstica (SOMERS et al., 2001).

FIGURA 14 – ASSIMETRIA DA INTENSIDADE DE SINAL DOS LABIRINTOS MEMBRANOSOS



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: A, B e C) Imagens de ressonância magnética nos planos coronal (A) e coronais oblíquos (B e C), ponderadas em T2 com aquisição volumétrica e alta resolução espacial (técnica CUBE), demonstrando assimetria entre a intensidade de sinal das cócleas, vestibulos e canais semicirculares, sendo menos intensos à esquerda, ou seja, do mesmo lado que a lesão expansiva visualizada no ângulo pontocerebelar esquerdo, sugerindo schwannoma vestibular com componente predominantemente cístico.

Apesar de atualmente, a ressonância magnética ser o método de escolha para o diagnóstico dos schwannomas vestibulares (SKOLNIK et al., 2016; YIN et al., 2015), antes do advento dos métodos de diagnóstico por imagens seccionais, a análise bioquímica da perilinfa era realizada através de labirintotomia em casos com suspeita de schwannomas vestibulares, sendo encontrados níveis de proteínas de 5 a 15 vezes maiores quando comparado aos sujeitos normais (SILVERTEIN, 1973; SILVERTEIN; SCHUKNECHT, 1966).

Através da RM também é possível identificar sinais sugestivos de hemorragia e presença de altas concentrações de proteínas no corpo humano, sendo que diversas sequências podem ser utilizadas para este fim. As imagens de RM baseadas na sequência FLAIR podem ser usadas em aquisições 2D e 3D, sendo a última mais adequada devido a menor espessura e maior resolução espacial multiplanar. Estudos prévios já demonstraram que os sinais das estruturas dos ouvidos internos estão aumentados em diversas

enfermidades, entre elas: SV (FIGURA 19), meningiomas, doença de Menière, síndrome de Ramsay Hunt, otosclerose e perda auditiva neurosensorial idiopática aguda, sugerindo possível hidropsia do ouvido interno (SUGIURA et al., 2006; LEE; KIM; CHUNG, 2010; KIM et al., 2014). No caso específico dos SV, o alto sinal coclear em FLAIR é atribuído ao alto teor protéico encontrado na perilinfa, provavelmente secundário a compressão tumoral do nervo coclear interferindo no transporte neuro-axonal de proteínas (BHADELIA et al., 2008). Além disso, Kim et al. demonstraram que o aumento de sinal da cóclea na sequência 3D-FLAIR apresentou correlação com o grau de perda auditiva em tumores intrameatais, denotando repercussão funcional deste achado nessa população específica (KIM et al., 2014). Entretanto, foram realizadas somente análises dos achados audiométricos, sendo que até o momento não dispomos de estudos avaliando alterações em exames de potencial evocado auditivo do tronco encefálico.

Outro achado de imagem descrito associado aos schwannomas vestibulares é uma diminuta hiperintensidade focal localizada no dorso do tronco encefálico ipsilatetral ao tumor, ou seja, uma alteração de sinal localizada no parênquima encefálico adjacente ao tumor. A análise do parênquima encefálico visando a identificação e individualização de estruturas anatômicas usualmente não visíveis em exames de ressonância magnética, como as que compõem o tronco encefálico, é de difícil realização através de imagens convencionais. Entretanto, é possível utilizarmos técnicas de difusão tensorial com tractografia para identificar os principais feixes de substância branca do encéfalo, assim como imagens ponderadas em susceptibilidade magnética para melhor visualização dos núcleos da base. Quando acometidos por processos patológicos, essas estruturas anatômicas costumam cursar com alterações de sinais em sequências convencionais, usualmente hiper-sinal na ponderação T2, facilitando a sua identificação e visualização, assim como consequente localização anatômica, fato exemplificado em casos de degeneração walleriana do tracto cortico-espinhal e degeneração talâmica secundária nos infartos cerebrais, assim como na degeneração transneuronal do sistema límbico em pacientes com epilepsia do lobo temporal (YAMADA et al., 1998; KODAMA et al., 2003).

Esta diminuta área de hiperssinal em T2 descrita em exames de ressonância magnética na topografia do dorso do tronco encefálico em alguns casos de schwannomas vestibulares, em especial os apresentando dimensões acima de 2 cm, pressupõe-se estar relacionada a sinal de degeneração do complexo dos núcleos vestibulares, sendo descrita inicialmente como específica dos schwannomas vestibulares, baseado na sua localização e lateralidade homônima ao tumor (FIGURA 8) (OKAMOTO et al., 2005). Recentemente, essa alteração foi avaliada por outro grupo utilizando-se somente equipamentos de ressonância magnética de 3 Tesla, sendo encontrado um número significativamente maior de casos e descrito com maiores detalhes sua morfologia alongada e oblíqua no plano sagital, assim como sua ocorrência em outros tumores do ângulo pontocerebelar, em casos de meningiomas e schwannomas do nervo facial (YAMAMOTO et al., 2018). Apesar de termos encontrado na literatura somente esses dois artigos citando sinais radiográficos sugestivos de degeneração retrógrada de vias neuronais em schwannomas vestibulares, existe vasta literatura apontando sinais de degeneração do sistema vestibular periférico através de análise histopatológica realizada em cadáveres, descrevendo redução do número de fibras e de células nessas estruturas (MAHMUD; KHAN, 2003; MOLLER; HANSEN; CAYE-THOMASEN, 2015; HIZLI et al., 2016).

Até o momento, não dispomos na literatura de estudos histopatológicos, correlação com outros testes funcionais ou mesmo descrição de mais características de imagem ou cirúrgicas relacionadas à presença dessa alteração de sinal descrita no dorso do tronco encefálico em pacientes com schwannomas vestibulares. Portanto, consideramos o assunto inédito e um nicho de pesquisa ainda pouco explorado na literatura, assim como apresentando um grande potencial para desenvolvimento de biomarcadores baseados em achados de imagem, que possam ter impacto funcional e prognóstico no tratamento desses tumores. A análise da relação deste achado com as características de imagem dos schwannomas vestibulares, as alterações de sinal das estruturas dos ouvidos internos e com os resultados de teste funcionais do nervo vestibuloclear são os principais objetivos de estudo desta tese. Secundariamente, foi realizado uma revisão de escopo da literatura



sobre os schwannomas originários do nervo intermédio, ramo sensitivo do nervo facial, partindo de dois casos encontrados na amostra estudada.

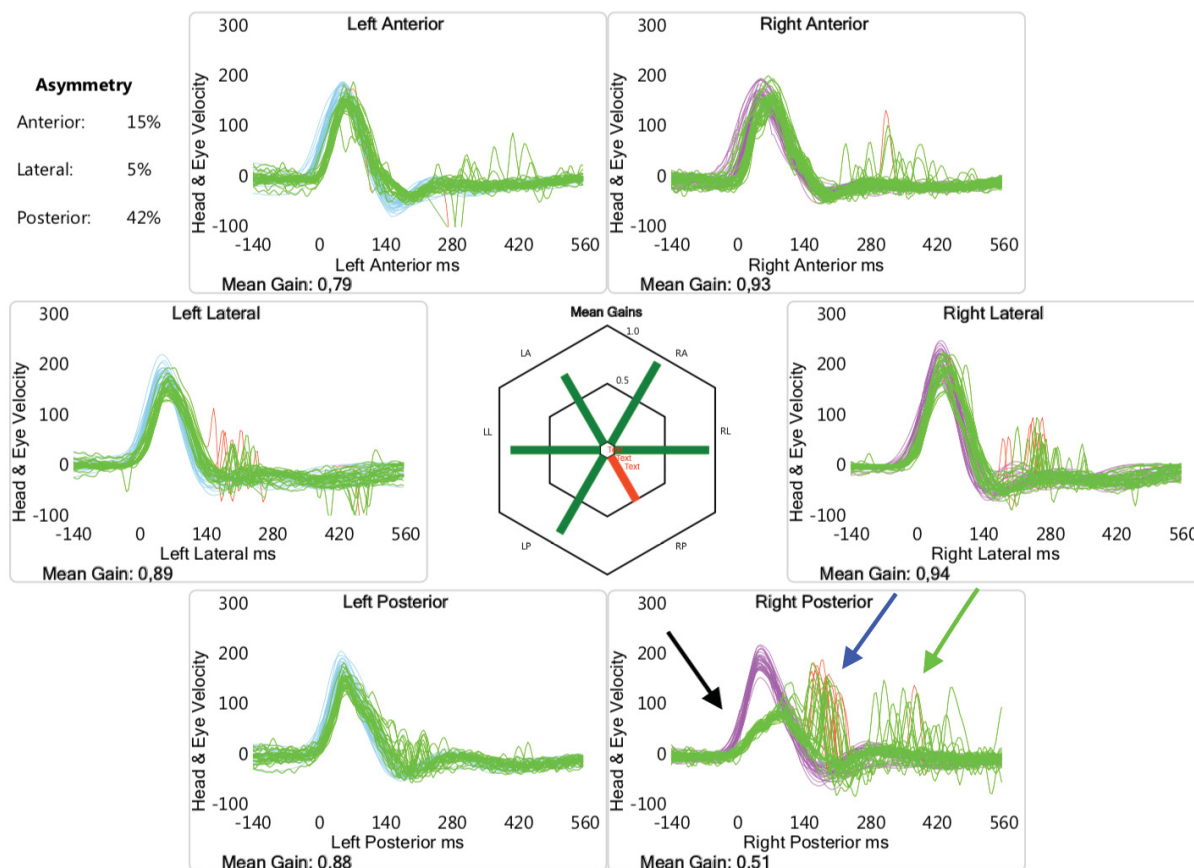
## 1.2 TESTES FUNCIONAIS DO NERVO VESTIBULOCOCLEAR

### 1.2.1 Teste funcional das divisões vestibulares

O teste do impulso cefálico com video-oculografia (TICV) foi descrito pela primeira vez em 2005 como um aprimoramento do teste clínico de impulso cefálico usando o videonistagmoscópio (ULMER; CHAYS, 2005). É um teste não invasivo, que permite uma avaliação quantitativa da função vestibular através da mensuração do ganho do reflexo vestibulo-oculomotor (RVO), assim como a identificação de sacadas covert, ou seja encobertas, (ocorrendo quando a cabeça ainda está em movimento) e sacadas overt, ou seja descobertas, (ocorrendo após o término do movimento da cabeça), podendo ocorrer nos canais semicirculares laterais (CSL), canais semicirculares superiores (CSS) e canais semicirculares posterior (CSP) (FIGURA 15).

Otorinolaringologistas tem usado o TICV em pacientes com SV somente para descrição da sensibilidade do teste, associação com sintomas vestibulares e recuperação vestibular após cirurgia (KIM et al., 2016; VON KIRSCHBAUM; GÜRKOV, 2016; BLÖDOW et al., 2013; BATUECAS-CALETRIO et al., 2017; BATUECAS-CALETRIO et al., 2014). Em estudo prévio, demonstramos que o TICV apresenta valor na identificação do nervo de origem dos SV. Considerando que o nervo vestibular superior transmite impulsos a partir dos CSL e CSS, e o nervo vestibular inferior a partir do CSP, propusemos que em pacientes sem vestibulopatia periférica conhecida, as alterações do TICV relacionadas a canais semicirculares específicos podem indiretamente traduzir disfunção do nervo vestibular correspondente em casos de SV (CONSTANZO et al., 2019).

FIGURA 15 – TESTE DO IMPULSO CEFÁLICO COM VIDEO-OCULOGRAFIA EM PACIENTE COM SCHWANNOMA VESTIBULAR



FONTE: Adaptado de CONSTANZO (2019).

LEGENDA: Resultado de exame de impulso cefálico com video-oculografia demonstrando gráficos de velocidade de movimentação da cabeça e dos olhos no eixo vertical ( $^{\circ}/s$ ) e do tempo em milissegundos (ms) no eixo horizontal. Alteração compatível com hipofunção do canal semicircular posterior direito: caracterizada por redução do ganho do reflexo vestibulo-oculomotor no canal semicircular posterior direito (seta preta), com presença de sacadas covert (seta azul) e sacadas overt (seta verde). As imagens de ressonância magnética demonstraram lesão compatível com schwannoma vestibular intrameatal a direita, e os achados intraoperatórios confirmaram origem no nervo vestibular inferior (não mostradas).

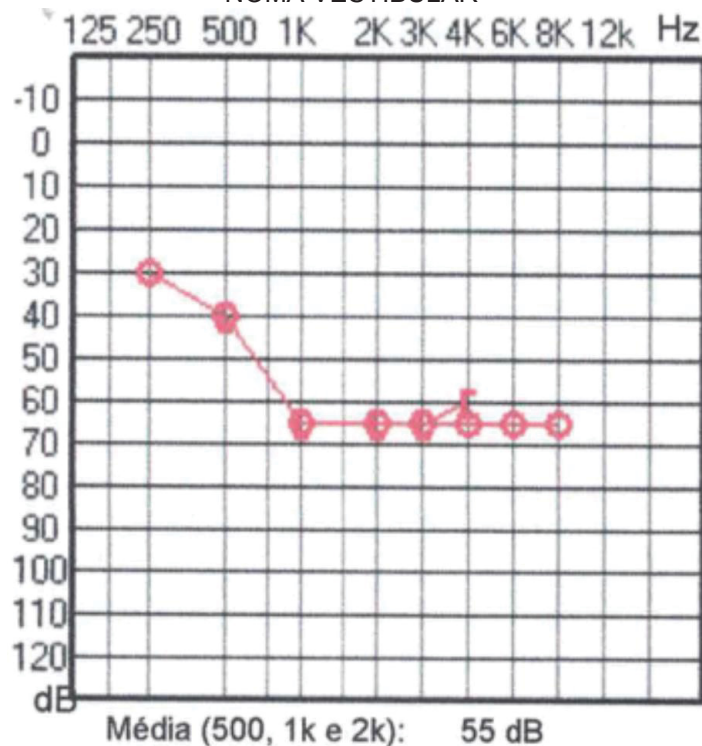
Disfunção vestibular é uma das característica clínicas mais importantes nas apresentações dos SV (MATTHIES; SAMII, 1997), mas é normalmente subvalorizada quando comparada as disfunções dos nervos facial e coclear. (DI GIUSTINO; PECCI; VANNUCCHI, 2016; TEGGI et al., 2014). A função vestibular em casos de SV já foi avaliada através de testes calóricos (DI GIUSTINO; PECCI; VANNUCCHI, 2016; TEGGI et al., 2014), manobra de sacudir a cabeça (*head shaking test*) (DI GIUSTINO; PECCI; VANNUCCHI, 2016; TEGGI et al., 2014; ASAWAVICHIANGIANDA et al., 1999; HUMPHRISS; BAGULEY; MOFFAT, 2003), teste de impulso cefálico (*head impulse test*) (DI GIUSTINO; PECCI; VANNUCCHI, 2016; TEGGI et al., 2014; KIM et al., 2016; MANDALÀ et

al., 2012), testes de hiperventilação (TEGGI et al., 2014; ASAWAVICHIANGI-ANDA et al., 1999; CHOI et al., 2007; CALIFANO et al., 2015; PATKO et al., 2003), assim como potencial evocado miogênico vestibular cervical (PATKO et al., 2003; MUROFUSHI; MATSUZAKI; MIZUNO, 1998; MATSUZAKI; MUROFUSHI; MIZUNO, 1999), porém com aplicações restritas. O TICV apresenta vantagem em relação aos demais testes, devido a possibilidade de quantificação do grau de disfunção do sistema vestibular.

### 1.2.2 Testes funcionais da divisão coclear

O exame de audiometria é considerado padrão ouro para obtenção de limiares auditivos, sendo possível avaliar a função auditiva através de diversos parâmetros e escalas. Os resultados e o audiograma gerado pelo teste são compostos por duas partes: audiometria tonal limiar (ATL) ou *Pure Tone Audiometry* (PTA) e audiometria da fala ou *Speech Audiometry*. Na primeira, os limiares de condução pelo ar e pelo osso são testados em diferentes frequências (FIGURA 16); na segunda, são testadas as habilidades de perceber e discriminar palavras e frases. O parâmetro do limiar de reconhecimento da fala ou *Speech Recognition Threshold* (SRT) é medido em decibels (dB), enquanto que o índice percentual de reconhecimento da fala ou *Speech Discrimination Score* (SDS) é expresso em porcentagem de palavras reconhecidas e repetidas pelo paciente, provenientes de uma lista padronizada e apresentadas em limiar acima da média. A ATL normalmente pode variar entre 0 e 120 dB, e o IPRF pode variar de 0 a 100%. Apesar de perdas súbitas da audição serem possíveis em casos de SV, o sintoma cardinal é a perda progressiva da função auditiva (KIM et al, 2016). Nos estágios iniciais, a perda auditiva pode ocorrer em todas as frequências, sendo que perdas auditivas em frequências baixas (500 Hz) são características de tumores grandes. Apesar disso, os achados da audiometria são inespecíficos em cerca de 60% dos casos de SV (KENTALA; PYYKKO, 2001). A fisiopatologia da perda auditiva é multifactorial, podendo ser secundária a compressão mecânica direta sobre o nervo coclear pelo tumor, compressão de estruturas vasculares e alterações bioquímicas das estruturas da orelha interna, as últimas previamente citadas na seção anterior desta tese.

FIGURA 16 – RESULTADO DE EXAME DE AUDIOMETRIA EM PACIENTE COM SCHWAN-NOMA VESTIBULAR



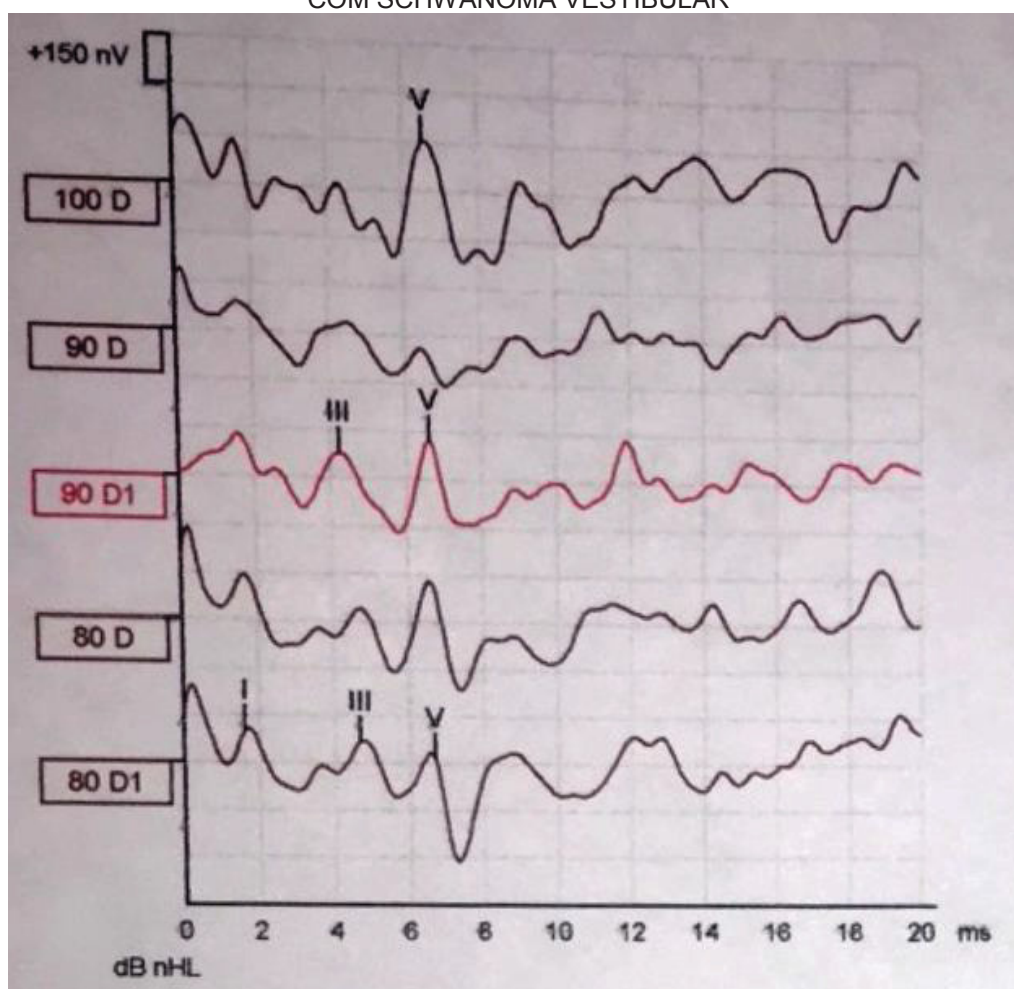
FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Audiograma demonstrando resultado através de gráfico de nível de ruído em decibels (dB) no eixo vertical e frequência em Hertz (Hz) no eixo horizontal. Audiometria do ouvido direito realizada em paciente com schwannoma vestibular demonstrando perda moderada da audição com predomínio em altas frequências.

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) é um método da avaliação eletrofisiológica que se baseia no registro da atividade elétrica que ocorre ao longo do sistema auditivo nos primeiros 10 ms após estímulo acústico de forte intensidade (80 dB nHL), iniciando na orelha interna e atingindo o tronco encefálico, secundário ao estímulo acústico. Ele é composto por sete ondas diferentes, sendo que as ondas I, III e V são as que apresentam maior relevância clínica. Os locais de origem das ondas são assim distribuídos: I – porção distal do nervo auditivo ao tronco encefálico; II – porção proximal do nervo auditivo ao tronco encefálico; III – núcleo coclear; IV – complexo olivar superior; V – lemnisco lateral; VI – colículo inferior e VII – corpo geniculado medial. Diversos parâmetros podem ser avaliados considerando essas curvas: morfologia, latência absoluta e amplitude das ondas I, III e V; latências dos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V; relação da amplitude e latência I-V e diferença interaural do intervalo I-V ou da latência absoluta da onda V3 (FIGURA 17)

(RUTH; LAMPERT, 1991; FERRARO; DURRANT, 1994; ESTEVES et al., 2009). O PEATE foi por muito tempo o teste diagnóstico inicial para casos suspeitos para SV. Entretanto, o advento e avanços nas técnicas de ressonância magnética reduziram o valor e aplicabilidade clínica do PEATE, sendo atualmente mais empregado em casos de triagem e pesquisa, o primeiro devido ao menor custo em relação a ressonância magnética e alta sensibilidade, e o segundo visando a análise eletrofisiológica da integridade da via auditiva (NAESSENS et al.; 1996).

FIGURA 17 – POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO EM PACIENTE COM SCHWANOMA VESTIBULAR



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Resultado do exame do potencial evocado auditivo do tronco encefálico demonstrado através de gráfico de latência (dB nHL) no eixo vertical por tempo (ms) no eixo horizontal. Observa-se latência normal da onda I, aumento da latência das ondas III e V, assim como aumento do intervalo I-III e I-V, sugerindo comprometimento da integridade neural ao nível do tronco encefálico baixo. A ressonância magnética mostrou lesão compatível com schwannoma vestibular, achado confirmado no intraoperatório.

## 2 OBJETIVOS

1. Analisar se existe relação entre a hiperintensidade focal no dorso do tronco encefálico com as características de imagem dos schwannomas vestibulares e com os testes funcionais do nervo vestibulococlear.
2. Analisar se existe relação entre a intensidade de sinal na ressonância magnética das estruturas do ouvido interno e os testes funcionais do nervo vestibulococlear em pacientes com schwannomas vestibulares.
3. Descrever as características dos schwannomas do ângulo pontocerebelar originários do nervo intermédio da amostra estudada e fazer uma revisão de escopo da literatura.

### 3 METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, transversal e observacional baseado em dados obtidos a partir dos prontuários médicos coletados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2019, englobando todos os pacientes com diagnóstico de schwannoma vestibular tratados no Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC) conforme o CAAE 80395217.6.0000.5227, sendo aprovada após adequações do modelo do estudo. O preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes foi dispensado devido a natureza retrospectiva do estudo.

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os critérios de inclusão foram pacientes com schwannomas vestibulares submetidos a tratamento cirúrgico no INC, apresentando exames de imagem pré e pós-operatórios completos disponíveis, assim como confirmação histológica no período pré-determinado. Foram excluídos pacientes portadores de neurofibromatose e/ou submetidos a tratamento radioterápico, assim como tumores que apresentaram extensão intralabiríntica ou portadores de síndromes com potencial oncológico.

Entre janeiro de 2015 e janeiro de 2019 foram encontrados um total de 61 pacientes. Entretanto, 7 pacientes foram excluídos, sendo 1 caso de schwannoma intralabiríntico, 3 casos onde não tivemos acesso as imagens pré-operatórias e 3 casos onde não foi realizado protocolo específico para avaliação do ouvido interno, impossibilitando a análise. Portanto, foram incluídos um total de 54 pacientes com diagnóstico de schwannoma vestibular no estudo.

### 3.2 PROTOCOLO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

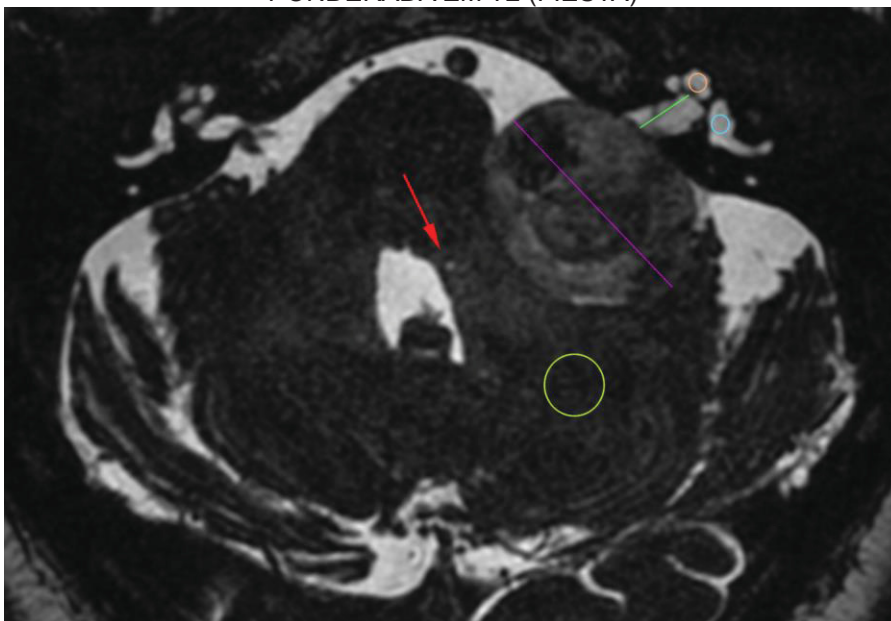
Os exames de ressonância magnética foram realizados em equipamentos de 1.5 e 3.0 Tesla: (Signa HDxt; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), campo magnético: 1.5 Tesla, bobina de 8 canais, através de sequências axiais 3D Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition (3D-FIESTA) com os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) 4.9 ms; tempo de eco (TE) 1.8 ms; flip angle 60°; field of view (FOV) 190 mm; espessura 0.8 mm; number of excitations (NEX) 2; matrix 320x224; pixel size 0.37x0.37 mm; e tempo de aquisição de 3 minutos and 40 segundos; (Discovery MR750w; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), campo magnético 3.0 Tesla, através de sequências axiais Fast Spin Echo T2 images (3D-CUBE) com os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) 3.000 ms; tempo de eco (TE) 414 ms; flip angle 90°; field of view (FOV) 120 mm; espessura 0.4 mm; number of excitations (NEX) 1; matrix 320x320; pixel size 0.35x0.35 mm; e tempo de aquisição de 6 minutos e 34 segundos.

As imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética foram revisadas por um único médico neurorradiologista (5 anos de experiência clínica, BCAT). As imagens ponderadas em T2 foram analisadas em busca de diminuta área de hiperssinal no dorso da ponte, próximo ao ângulo lateral do quarto ventrículo ipsilateral ao tumor (FIGURA 8). Foram realizadas análises da aferições do maior diâmetro tumoral no plano axial, distância do tumor a abertura coclear, calibre máximo do conduto auditivo interno, formação de cistos tumorais, realce homogêneo ou heterogêneo pelo contraste e intensidade de sinal das cócleas e vestíbulos do labirinto membranoso nas sequências FIESTA/CUBE e FLAIR ponderadas em T2 (FIGURAS 18 e 19). Os tumores foram classificados como císticos quando apresentavam áreas hiperintensas em T2 sem realce pelo contraste; heterogêneos quando apresentavam áreas sem realce pelo contraste e sem hiperssinal em T2; e homogêneos quando não apresentavam áreas sem realce pelo contraste ou com hiperssinal em T2 (conforme FIGURA 6). O cálculo do RIS foi realizado através da obtenção do valor da intensidade de sinal da cóclea (RISc) ou



vestíbulo (RISv) através de posicionamento de ROI (*region of interest*) com 5 mm<sup>3</sup> nestes locais divididos por outro ROI na profundidade do hemisfério cerebelar ipsilateral com 50 mm<sup>3</sup>, de maneira similar a descrita previamente descrito por Ishikawa (2013) (FIGURA 18). Cálculo idêntico foi realizado utilizando a sequência FLAIR volumétrica, de forma semelhante ao descrito por Lee (2010) e conforme a FIGURA 19. Foi também realizado o cálculo da relação do sinal do lado afetado pelo não afetado (RSAN), que é obtido através da divisão da RIS ipsilateral ao tumor pelo valor contralateral ao mesmo.

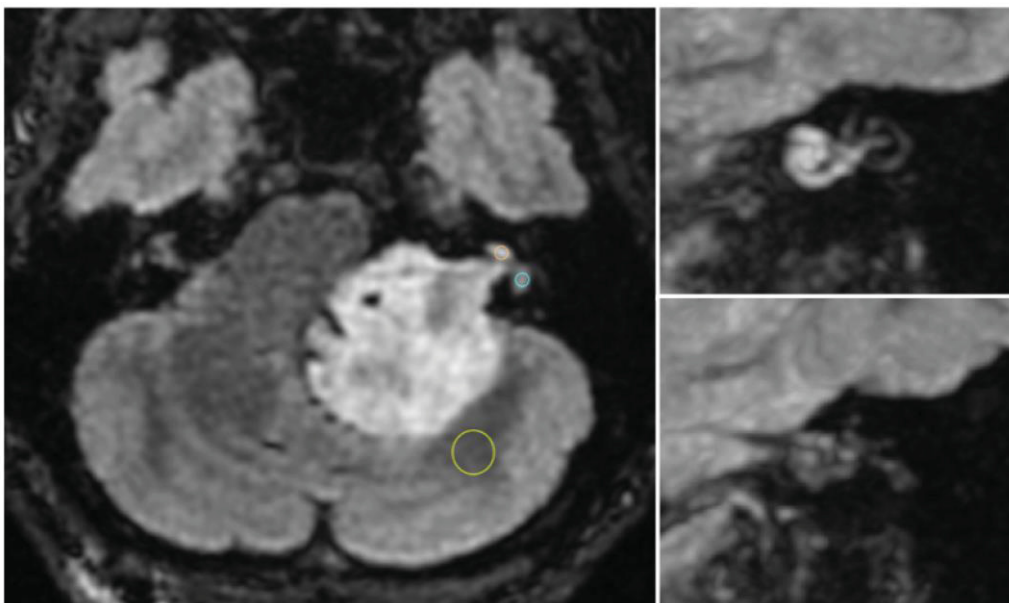
FIGURA 18 - POSICIONAMENTO DAS ÁREAS DE INTERESSE E MEDIDAS NA SEQUÊNCIA PONDERADA EM T2 (FIESTA)



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA. Linha magenta: Diâmetro máximo do tumor no plano axial; linha verde: distância do tumor até a abertura coclear; círculo laranja: intensidade de sinal da cóclea, círculo azul: intensidade de sinal do vestíbulo, círculo amarelo: intensidade de sinal do cerebelo; seta vermelha: hiperintensidade no dorso do tronco encefálico.

FIGURA 19 - POSICIONAMENTO DAS ÁREAS DE INTERESSE NA SEQUÊNCIA FLAIR E ASSIMETRIA ENTRE O SINAL DOS OUVIDOS INTERNOS



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA. Imagens de ressonância magnética no plano axial e sagitais oblíquos, na sequência FLAIR, demonstrando lesão expansiva na cisterna do ângulo pontocerebelar a esquerda com extensão ao meato acústico interno, compatível com schwannoma vestibular. Note a assimetria entre o sinal das estruturas dos ouvidos internos, apresentando sinal aumentado do mesmo lado que o tumor. Círculo laranja: intensidade de sinal da cóclea, círculo azul: intensidade de sinal do vestíbulo, círculo amarelo: intensidade de sinal do cerebelo.

### 3.3 PROTOCOLO DOS TESTES FUNCIONAIS DO NERVO VESTIBULOCOCLEAR

#### 3.3.1 Teste funcional das divisões vestibulares

O TICV foi realizado por uma única médica neuro-otologista experiente, através de aparelho específico com uso de óculos acoplados a sistema de vídeo ICS (GN Otometrics, Taastrup, Denmark), sendo utilizado o software Vestlab 7.1 para a análise dos dados obtidos. O exame consistiu da análise dos movimentos oculares realizado através de câmera de vídeo-oculografia com reconhecimento de até 250Hz e um sensor de movimentos da cabeça. Inicialmente o paciente é orientado a fixar o olhar em um alvo localizado a cerca de 1 metro de distância, depois o examinador realiza a rotação da

cabeça do paciente no plano horizontal entre 15 e 20 graus, com duração entre 150-200 milissegundos (ms), produzindo um pico de aceleração entre 2000-6000 grau por segundo ao quadrado (deg/s<sup>2</sup>). A janela de avaliação entre 0 e 150 ms permite a análise de ambos os canais semicirculares laterais. Os canais semicirculares verticais são avaliados com uma rotação da cabeça de 45 graus para a direita (canais semicirculares superior esquerdo e posterior direito) e depois para a esquerda (canais semicirculares superior direito e posterior esquerdo), produzindo um impulso anterior e depois posterior. Vinte estímulos para cada canal semicircular são executados para garantir uma resposta adequada. Os parâmetros avaliados são: ganho do reflexo vestibulo-oculomotor (relação entre a velocidade da cabeça e o movimento dos olhos) de cada canal, expresso em percentagens para avaliar o déficit funcional da orelha afetada, e a presença de sacadas overt e sacadas covert. O ganho do reflexo vestibulo-oculomotor foi classificado como normal ou anormal conforme valores normativos idade dependentes (MCGARVIE et al., 2015).

### 3.3.2 Testes funcionais da divisão coclear

A audiometria tonal limiar foi realizada em cabine acústica com audiômetro Madsen Midimate 622 (GN Otometrics, Copenhagen, Dinamarca), calibrado segundo o padrão ANSI S3.6-1996. Os limiares tonais por via aérea foram obtidos com os tons puros nas frequências de 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz e 8000 Hz, apresentados em fones supra-aurais (TDH 39). Os testes foram realizados e analisados seguindo recomendações internacionais para avaliação em pacientes com schwannomas vestibulares (MONSELL et al., 1995).

O PEATE foi realizado utilizando o equipamento Interacoustics EP15 Eclipse (Interacoustics A/S). Foram usados como estímulo cliques com polaridades de rarefação entre 1000-2000, sendo as repostas registradas através de eletrodos de superfície seguindo o sistema internacional 10-20 (JASPER, 1958). Para fins de interpretação dos resultados, dividimos em 3 padrões possíveis de resposta: transmissão normal do impulso (sem alteração das on-

das); transmissão alterada (alteração na amplitude ou latência das ondas, mas com morfologia preservada); e ausência de resposta (ausência de ondas discerníveis). Em nosso estudo optamos por utilizar a análise das latências dos intervalos interpicos das ondas I-III, I-V, III-V, sendo os mesmos considerados normais, aumentados ou sem resposta ao estímulo, e a partir disso, respectivamente interpretados como exame normal, alterado ou sem resposta ao estímulo. A ausência de resposta ao estímulo foi considerado o pior padrão de resultado, definido quando não foi detectado sinal em nenhuma das ondas.

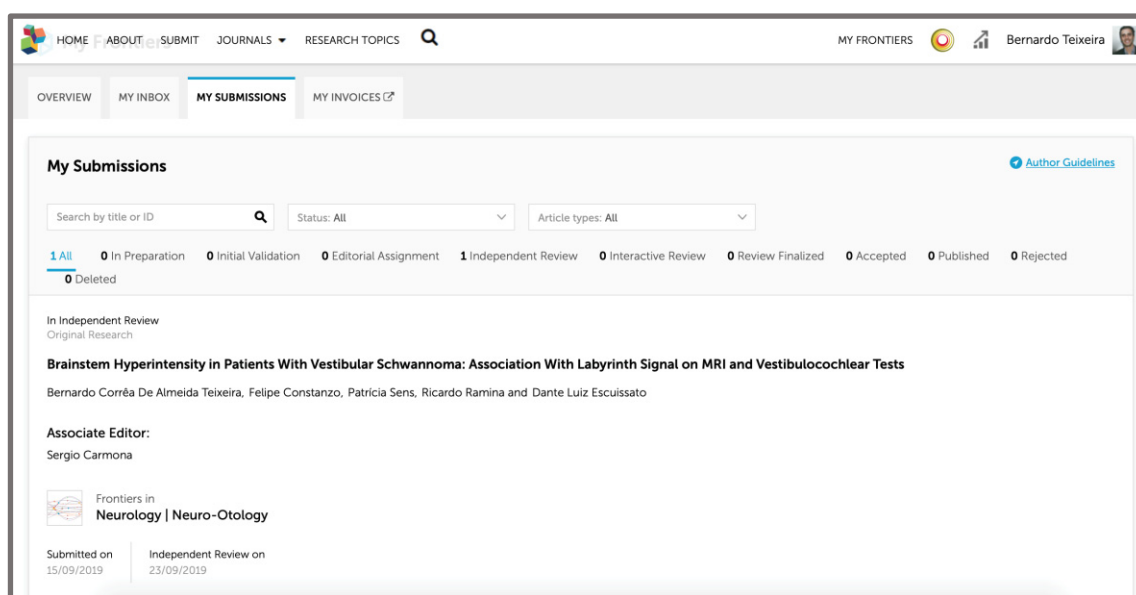
Estes testes funcionais de análise do nervo vestibulococlear são executados de forma rotineira na avaliação pré-operatória de schwannomas vestibulares no Instituto de Neurologia de Curitiba desde 2016.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), conferidos e exportados para posterior análise estatística. Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. Para a comparação de dois grupos, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para avaliar a associação entre duas variáveis quantitativas foram estimados coeficientes de correlação de Pearson. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ARTIGO 1: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DE IMAGEM E TESTES FUNCIONAIS VESTIBULOCLEARES COM O HIPERSSINAL NO DORSO DO TRONCO ENCEFÁLICO



### **Brainstem Hyperintensity in Patients With Vestibular Schwannoma: Association With Labyrinth Signal on MRI and Vestibulocochlear Tests**

Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira<sup>1,4</sup>, Felipe Constanzo<sup>2</sup>, Patricia Sens<sup>3</sup>, Ricardo Ramina<sup>2</sup>, Dante Luiz Escussato<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroradiology, Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Otorhinolaryngology, Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Federal University Of Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná, Brazil.

\* Correspondence:

Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira  
berteixeira@gmail.com

## ABSTRACT

**Objectives:** Focal hyperintensity in the dorsal brainstem (HDB) has been described in large cerebellopontine angle tumors and is thought to represent vestibular nuclei degeneration, but its functional significance has not been thoroughly investigated. Our aim was to analyze its relationship to imaging characteristics of the tumor and inner ear structures and to vestibulocochlear functional tests.

**Methods:** We retrospectively reviewed 54 patients with a histological diagnosis of vestibular schwannoma (VS). MRI tumor characteristics (size, cystic composition, and distance from the cochlear aperture); signal intensity ratio of the cochlea and vestibule in FLAIR and FIESTA/CUBE; and vestibulocochlear function tests (audiometry, auditory brainstem response (ABR), and video head impulse testing (vHIT)) were obtained. Statistical analyses were performed to evaluate their relation to focal HDB.

**Results:** Focal HDB was found in 22% of VS. It was significantly associated with large ( $p < 0.001$ ) and cystic ( $p = 0.004$ ) tumors and also with tumors located more distant from the cochlear aperture ( $p = 0.039$ ). The signal intensity ratio of the cochlea on FLAIR was higher in patients with HDB ( $p < 0.014$ ), but this difference was not observed in FIESTA/CUBE ( $p = 0.981$ ). Audiometry, ABR, and vHIT results did not significantly differ in patients with HDB, but ABR results were worse in patients with higher cochlear signal intensity on FLAIR sequences ( $p = 0.026$ ).

**Conclusions:** Focal HDB in patients with VS was associated with increased signal intensity ratio of the cochlea on FLAIR in patients with VS but not with results of vestibulocochlear function tests.

**Keywords:** Neuroma, Acoustic, Cerebellopontine Angle, Brain Stem, Magnetic resonance imaging, Vestibulocochlear Nerve.

## **INTRODUCTION**

Vestibular schwannoma (VS) is the most common tumor of the cerebellopontine angle (1). It is a benign neoplasm originating from the proliferation of Schwann cells in the vestibular branch of the vestibulocochlear nerve near the myelin transition zone adjacent to the vestibular ganglion (2,3). MRI provides excellent tumor characterization and is the modality of choice for diagnosis and preoperative planning (4,5). Previous studies have described MRI findings associated with VS: (1) a small area of hyperintensity in the dorsal brainstem (HDB), particularly in large VS, and thought to arise from degeneration of the vestibular nuclei (6,7); and (2) changes in the signal intensity of ipsilateral inner ear structures, mainly explained by an increased concentration of protein in the perilymphatic space (8–10).

The functional significance of HDB has not been thoroughly investigated; therefore, we sought to analyze its relationship with vestibulocochlear function testing and signal alteration of the labyrinth on fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA)/fast spin-echo imaging with variable flip angles (CUBE) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI sequences (11–13).

## **MATERIALS AND METHODS**

From January 2015 to January 2019, 61 patients with previously untreated unilateral sporadic VS proven by histopathological examination underwent surgical treatment at our tertiary neurosurgical referral center. Patients with intralabyrinthine extension of the tumor (one patient) and inadequate preoperative MRI (six patients) were excluded. Fifty-four patients were finally included for analysis. Institutional review board approval was obtained. Written informed consent was not required because of the retrospective nature of the study and the anonymization of patient data.

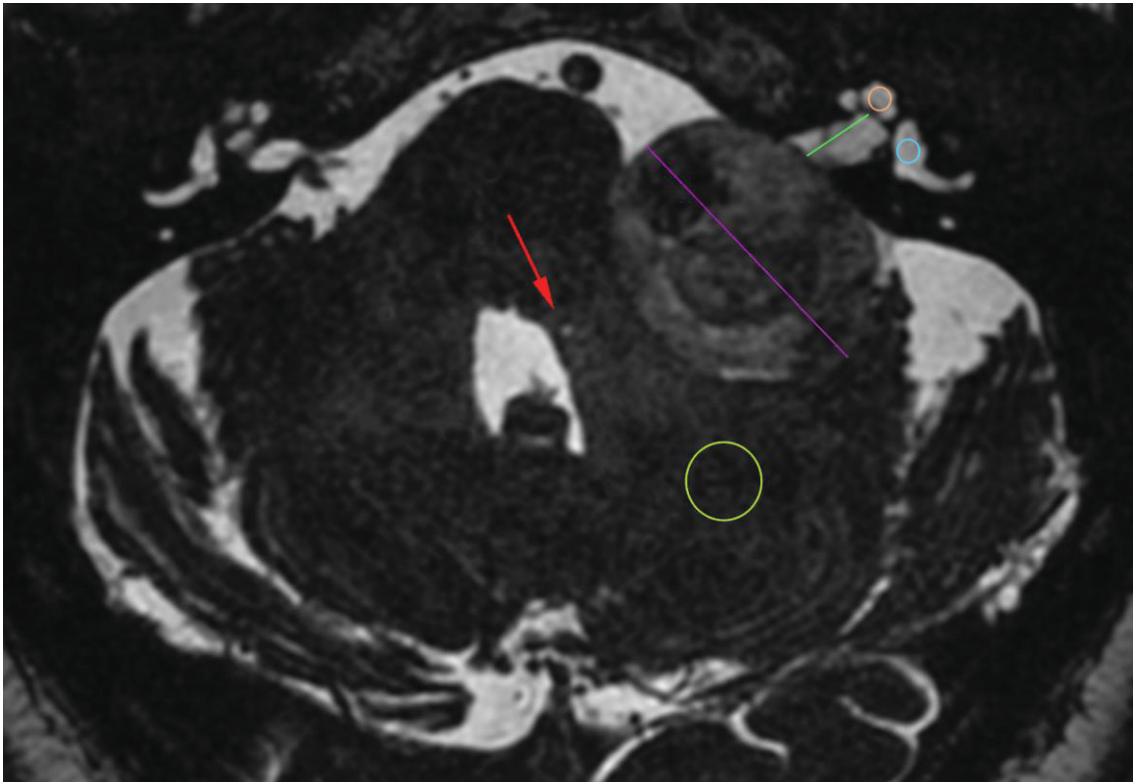
### *MRI technique and evaluation*

All patients underwent complete brain and inner ear MRI protocols performed in a 1.5 Tesla scanner (Signa HDxt; General Electric) using an 8-channel head coil or a 3.0 Tesla scanner (Discovery MR750w; General Electric) using a 28-channel head and neck coil. In the 1.5 Tesla scanner, three dimensional (3D)-FIESTA sequences were obtained with the following parameters: TR = 4.900 ms; TE = 1.800 ms; flip angle = 60°; FOV = 190 mm; matrix = 320 × 224; section thickness = 0.8 mm; pixel size = 0.37 × 0.37 mm; and acquisition time = 3 min and 40 s. 3D-FLAIR sequence parameters in the 1.5 Tesla scanner were as follows: TR = 6500 ms; TE = 130 ms; TI = 1960 ms; flip angle = 90°; FOV = 250 mm; matrix = 224 × 224; section thickness = 1.0 mm; pixel size 0.48 × 0.48 mm; and acquisition time = 7 min and 20 s. In the 3.0 Tesla scanner, 3D-CUBE T2-weighted sequences were obtained with the following parameters: TR = 3000 ms; TE = 414 ms; flip angle = 90°; FOV = 120 mm; matrix = 320 × 320; section thickness = 0.4 mm; pixel size = 0.35 × 0.35; and acquisition time = 6 min and 34 s. Parameters for 3D-FLAIR sequences in the 3.0 Tesla scanner were as follows: TR = 5002 ms; TE = 138 ms; TI = 1440 ms; flip angle = 90°; FOV = 250 mm; matrix = 256 × 224; section thickness = 1.2 mm; pixel size 0.50 × 0.50 mm; and acquisition time = 3 min and 53 s.

Axial maximum tumor diameter and distance from the tumor to the cochlear aperture were measured by one neuroradiologist. We also classified tumors by size using the Hannover classification: T1, completely intracanalicular; T2, both intracanalicular and small cisternal extension; T3, tumor fills the cerebellopontine angle cistern (with or without brainstem contact); and T4, tumor displaces the brainstem (with or without fourth ventricle displacement) (14). VS were also morphologically classified as solid (tumor shows homogeneous contrast enhancement), heterogeneous (tumor has areas without contrast enhancement but no significant alteration on T2-weighted images), and cystic (tumor has hyperintense cavities within the tumor on T2-weighted images without contrast enhancement of the cavity on gadolinium-enhanced images (15). Finally, signal intensity measurements were performed



on FIESTA/CUBE and FLAIR sequences using elliptical ROIs in the cochleae, vestibules, and cerebellar white matter bilaterally, as previously described by Ishikawa et al. (9). The ratio of the signal intensity of the cochlea (SIRc) and vestibule (SIRv) to that of the cerebellar white matter was calculated for each side (Fig. 1).



**Fig. 1** Measurements and positions of ROIs on an axial FIESTA MR image: focal hyperintensity in the dorsal brain stem (red arrow), size (purple line), cochlear aperture distance (green line), cochlea signal intensity (orange circle), vestibule signal intensity (blue circle), and cerebellar signal intensity (yellow circle). SIRc = orange/yellow circles; SIRv = blue/yellow circles

#### *Vestibulocochlear function tests*

Video head impulse testing (vHIT) was performed by an experienced neuro-otologist, using ICS Impulse video goggles and Vestlab 7.1 software (Otometrics) for data analysis, according to a previously described protocol (16). Briefly, the test consists of a system that senses head movement and recognizes eye movement to quantify the vestibulo-ocular reflex (VOR). The

examiner rotates the patient's head several times on various planes to evaluate the lateral semicircular, superior semicircular, and posterior semicircular canals on both sides. VOR gain is expressed as a percentage. In order to compare vestibular function between patients, we considered the average VOR gain of the three semicircular canals on the affected side, not just those that were abnormal (17).

Hearing function was assessed by pure tone audiogram and speech discrimination scores following the recommendations of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery for VS [18]. Auditory brainstem response (ABR) testing was performed using Interacoustics EP15 Eclipse (Interacoustics A/S). Rarefaction polarity clicks between 1000-2000 are used as stimuli, and responses are recorded with surface electrodes according to the international 10–20 system [19,20]. For interpretation, we divided results into normal impulse transmission (no alteration of waves), altered transmission (alteration of amplitude or latency, but waveform maintained), and lack of response (no discernible waves formed).

### *Statistical analyses*

Statistical analyses were performed with Stata/SE v.14.1 software (StataCorpLP) using parametrical and non-parametrical tests. Descriptive statistics are presented as mean, median, minimum, maximum, and standard deviation. The unpaired t-test and Mann–Whitney test were used to compare quantitative variables. Fisher's exact test and the chi-squared test were used for categorical variables. Statistical significance was defined as  $p \leq 0.05$ .

## **RESULTS**

Of the 54 VS patients included in the study, 26 were men and 28 were women. Mean age was  $50.5 \pm 12.3$  years (range, 18–73). Forty-one patients were examined in a 1.5 Tesla scanner and 13 in a 3.0 Tesla scanner.

### *Focal hyperintensity in the dorsal brainstem*

Focal HDB was found in 12 (10 patients, 1.5 Tesla; two patients, 3.0 Tesla) of 54 patients (22%). Tumors associated with HDB had a significantly larger mean diameter than those without it ( $28 \pm 7.4$  mm vs.  $17.4 \pm 8.4$  mm;  $p < 0.001$ ). Cystic morphology ( $p = 0.004$ ) and greater distance from the tumor to the cochlear aperture ( $p = 0.039$ ) also showed significant association with the occurrence of HDB (Table 1). Other variables, including age, gender, and laterality of tumor, were not associated with HDB.

**Table 1.** Tumor characteristics and HDB

	Classifications	Mean	HDB		p*
			No (n = 42)	Yes (n = 12)	
Size (mm)		$19,9 \pm 9,5$ (3–45)	$17,4 \pm 8,5$ (3–45)	$28,8 \pm 7,4$ (18–45)	<0,001
Tumor morphology	Homogeneous	22 (40,7)	22 (52,4)	0 (0)	0,004
	Heterogeneous	15 (27,8)	10 (23,8)	5 (41,7)	
	Cystic	17 (31,5)	10 (23,8)	7 (58,3)	
Cochlear aperture distance (mm)		$2,5 \pm 2,2$ (0–7,8)	$2,1 \pm 2,1$ (0–7,8)	$3,6 \pm 2,5$ (0–7,5)	0,039

*HDB* hyperintensity dorsal brainstem

### *Inner ear MRI signal intensity*

FLAIR-SIRc was significantly higher in patients with HDB ( $p = 0.014$ ), and this difference persisted in subgroup analyses: patients evaluated in 1.5 Tesla scanner with 3D-FLAIR sequences ( $p = 0.026$ ); patients with Hannover T3 and T4 tumors ( $p = 0.016$ ); and patients with Hannover T3/T4 tumors with cystic or heterogeneous components ( $p = 0.017$ ) (Table 2 and Fig. 2). There was no association between HDB and FLAIR-SIRv, FIESTA/CUBE-SIRc, or SIRv.

**Table 2.** Inner ear signal intensity ratios and HDB

	HDB	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	p*
FIESTA/CUBE-SIRc	No	42	4,18	3,97	2,53	7,77	0,92	
	Yes	12	4,19	4,21	3,13	6,63	0,93	0,981
FIESTA/CUBE-SIRv	No	42	5,21	4,86	2,97	11,92	1,43	
	Yes	12	5,30	5,21	4,10	7,66	0,94	0,837
FLAIR-SIRc	No	41	0,81	0,81	0,27	1,63	0,33	
	Yes	11	1,11	0,99	0,65	2,08	0,41	0,014
FLAIR-SIRv	No	41	0,56	0,51	0,12	1,42	0,32	
	Yes	11	0,77	0,66	0,23	1,39	0,38	0,070

*HDB* hyperintensity dorsal brainstem, *FIESTA/CUBE* fast imaging employing steady-state acquisition/fast spin-echo imaging with variable flip angle, *FLAIR* fluid-attenuated inversion recovery, *SIRc* signal intensity ratio of the cochlea, *SIRv*, signal intensity ratio of the vestibule. **Note:** Two patients were excluded from FLAIR analyses because of inadequate examinations.

### *Vestibulocochlear function tests*

We found no statistically significant association between HDB and ABR, audiometry, or vHIT except for a marginally lower median VOR value when only patients with Hannover T3/T4 tumors with cystic or heterogeneous components were analyzed ( $0.66 \pm 0.17$ ;  $p = 0.049$ ) (Tables 3 and 4). Tumors with higher FLAIR-SIRc had a significantly worse ABR (lack of response,  $p = 0.026$ ). A similar association was found between FLAIR-SIRv and ABR ( $p = 0.035$ ) (Table 5).

**Table 3.** Audiometry and HDB

	HDB	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	p*
PTA (dB)	No	42	48,2	41	10	120	27,6	0,790
	Yes	11	45,8	44	22	71	16,7	
SDS (%)	No	42	67,7	80	0	100	33,0	0,749
	Yes	12	71,2	85	0	100	32,3	

PTA pure tone audiometry, SDS speech discrimination scores, dB decibels, HDB hyperintensity dorsal brainstem. **Note:** One patient was excluded from PTA analysis for inadequate examination.

**Table 4.** vHIT testing results and HDB in large tumors (Hannover T3/T4) with cystic or heterogeneous component

	HDB	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	p*
Mean VOR	No	13	0,80	0,83	0,45	1,06	0,16	0,049
	Yes	12	0,66	0,70	0,40	0,86	0,17	
Number of SC	No	13	0,85	1	0	2	0,80	0,098
	Yes	12	1,58	1,5	0	3	1,08	

vHIT video head impulse testing, VOR vestibular ocular reflex, HDB hyperintensity dorsal brainstem, SC semicircular canals

**Table 5.** Labyrinth signal intensity ratio and ABR

	ABR	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	p*
FIESTA/CUBE SIRc	LOR	15	4,24	3,88	3,22	6,87	1,07	0,790
	Others	27	4,16	3,98	3,17	5,45	0,57	
FIESTA/CUBE SIRv	LOR	15	5,65	4,92	3,99	11,92	1,95	0,246
	Others	27	5,03	4,91	4,14	6,14	0,58	
FLAIR SIRc	LOR	13	1,04	0,99	0,43	2,08	0,42	0,026
	Others	27	0,73	0,73	0,27	1,28	0,25	
FLAIR SIRv	LOR	13	0,73	0,70	0,23	1,42	0,38	0,035
	Others	27	0,47	0,46	0,17	1,06	0,20	

ABR auditory brainstem response, LOR lack of response; Others (Increased, Normal, Only V recognized, Increased I latency), FIESTA/CUBE fast imaging employing steady-state acquisition/fast spin-echo imaging with variable flip angles, FLAIR fluid-attenuated inversion recovery, SIRc signal intensity ratio of the cochlea, SIRv signal intensity ratio of the vestibule. **Note:** Only patients who performed 3D-FLAIR were used for the analyses.

## DISCUSSION

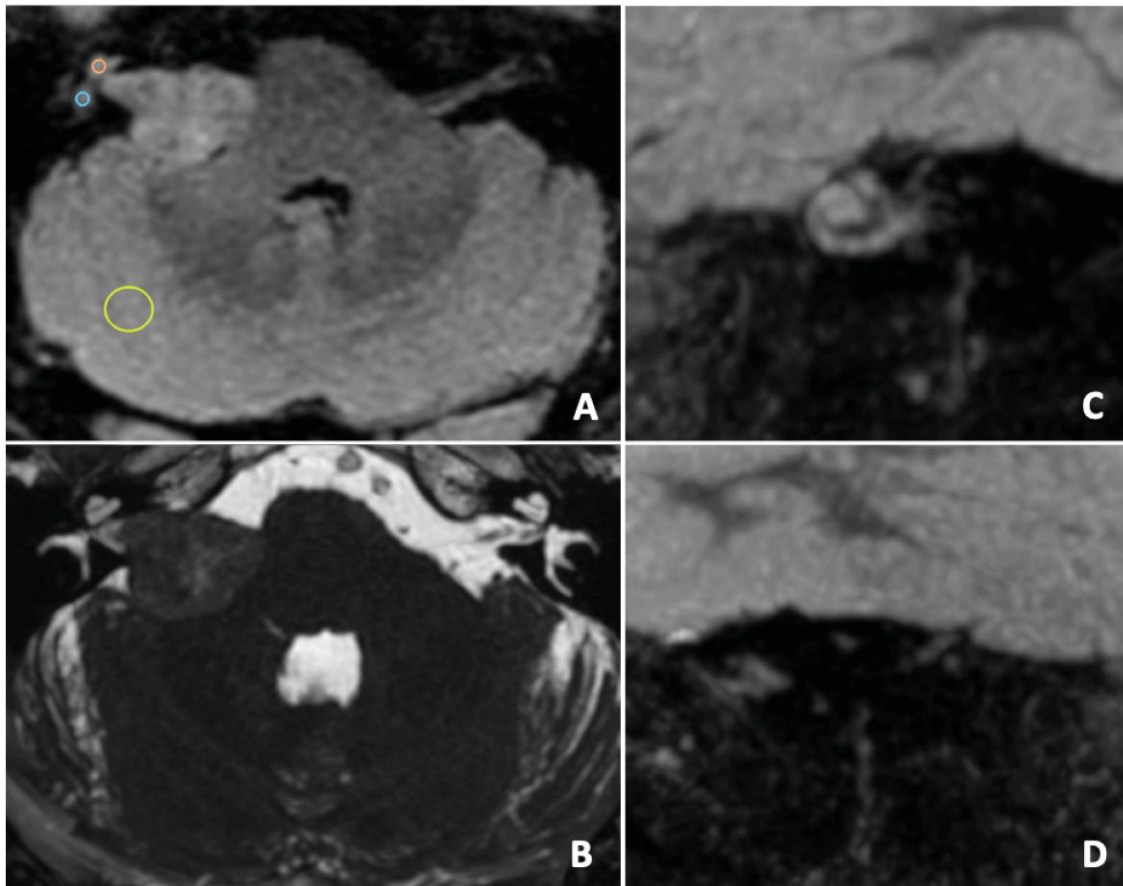
Hyperintense signal abnormality in the pons of patients with VS was first described by Okamoto et al. as a finding specific for VS (6); however, further studies have also shown this finding in other lesions of the cerebellopontine angle (7). The main hypothesis underlying this imaging finding is degeneration of the vestibular nuclei; however, no studies supporting this theory have been published. Vestibulocochlear nerve and nuclei degeneration have been described in VS in anatomical and histopathological studies (21–23), but its clinical relevance is not well-understood, and the presence of symptoms has been difficult to separate from the underlying disease. One previous study reported a correlation between HDB and decreased hearing ability (pure tone audiometry) and vestibular function (caloric testing); those correlations did not reach statistical significance in multivariate analyses however (7). Our study did not find a direct association between HDB and vestibulocochlear function tests.

Tumor size is the most consistent variable associated with HDB in the literature, as demonstrated by Yamamoto et al. (7) and Okamoto et al. (6), possibly reflecting the role of nerve compression in its pathophysiology. We also found a significant correlation between size of VS and presence of HDB and concur with the hypothesis that chronic compression of the nerve is the most logical cause. The presence of a cystic/heterogeneous component in the tumor, which is only present in large (Hannover T3/T4) VS, has been previously reported by Okamoto et al. (6) to be associated with HDB; this study found the same, confirming their finding. Cystic degeneration is a known risk factor for aggressive tumor behavior and has also been associated with increased vascularity (3,24), which may lead to more adhesion to the brainstem and other neural and vascular structures. The pathophysiology of cystic degeneration involves recurrent hemorrhages and subsequent inflammatory changes, which may account for the rapid nerve degeneration that has been observed in vestibular function tests (15) as well as the difference in VOR values of patients with HDB observed in this study. In addition, the association between tumor distance from the cochlear aperture and HDB found in our study has not been previously described but has been associated with larger tumors and cystic degeneration (25,26).

Inner ear fluid FLAIR signal hyperintensity has been described in patients with VS using both 2D (8) and 3D techniques (12,13). This alteration is thought to be due to increased protein content of the labyrinth, which is a known clinical finding in VS, as labyrinthine taps used to be performed for diagnosis (27,28). The literature regarding the significance of hyperintense inner ear fluid signal has been contradictory. Although the majority of studies have found no clear associations, Kim et al. found that intrameatal tumors, namely, small ones, had significantly lower inner ear fluid signal intensity on FLAIR sequences compared with tumors with extrameatal extension and that inner ear fluid signal intensity in intrameatal lesions moderately correlated to hearing impairment as measured by pure tone audiometry; however, the correlation was not significant (13). We found that worse ABR results were associated with higher FLAIR-SIRc and FLAIR-SIRv. In addition, we found that a higher FLAIR-SIRc was associated with the presence of HDB, which supports the notion that HDB is an anatomical and imaging manifestation of degeneration of the entire auditory pathway. To our knowledge, no other studies have addressed the relationship between inner ear signal intensity and HDB.

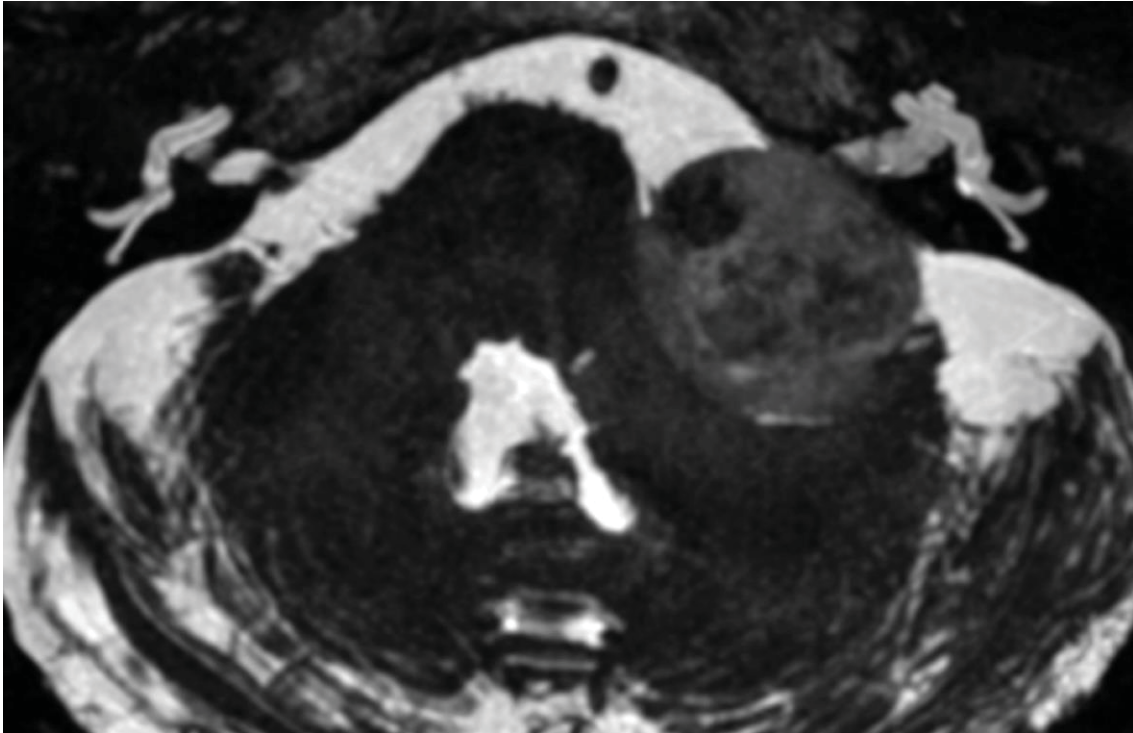
Finally, we found that HDB lesions had variable morphology and size, with several cases demonstrating a linear configuration, obliquely oriented in the sagittal plane (Figs. 2B and 3). This was also observed by Yamamoto et al. (7), who attributed it to degeneration of the vestibular nerve itself. On the basis of our functional and imaging results, we hypothesize that HDB could represent degeneration of the cochlear nuclei. When confronting these findings with histological and neurosurgical anatomical studies of the cochlear nuclei complex, many morphological and topographical similarities arise (29–31). Considering that HDB is associated with a higher SIRc, which in turn is associated with degeneration of the auditory pathway, as shown by worse ABR results, we hypothesize that the higher protein concentration in perilymph seen in VS could lead to cochlear damage and contribute to cochlear nuclei degeneration. In fact, a recent laboratory study has shown that secreted factors from VS can cause variable types of direct cochlear damage, including loss of hair cells and neuritis (32). Further studies are currently underway to further test this hypothesis, and the increasing clinical use of 7 Tesla MRI scanners seems

promising to better delineate brainstem anatomy, particularly of small structures (33,34).



**Fig. 2** Positions of ROIs, inner ear intensity signal, and HDB on an axial FLAIR MR image. **(A)** Cochlea signal intensity (orange circle), vestibule signal intensity (blue circle), and cerebellar signal intensity (yellow circle). **(B)** Axial FIESTA image demonstrating linear HDB ipsilateral to the tumor. **(C)** An oblique sagittal reformatted FLAIR image with maximum intensity projection technique; signal intensity of the labyrinth is higher ipsilateral to the tumor compared with the contralateral side **(D)**. HDB = hyperintensity in the dorsal brainstem.





**Fig. 3** HDB morphology. Axial FIESTA MR image with maximum intensity projection technique clearly shows the linear shape and obliquely oriented direction of the HDB.

Our study has several limitations. The use of different scanners with different magnetic fields and variable techniques may have increased the heterogeneity of the sample population data. However, our findings persisted after multiple subgroup analyses. In addition, to measure inner ear signal intensity, we manually placed small ROIs within its limits, which is prone to manual errors since inner ear structures can be difficult to individualize on FLAIR sequences; to compensate for this, we used FIESTA/CUBE sequences as a reference to place the ROIs.

In conclusion, focal HDB was associated with large and cystic VS, as well as tumors farther from the cochlear aperture. Higher FLAIR-SIRc was also associated with HDB, but not vestibulocochlear function tests. Our results suggest that HDB is possibly an anatomical finding without clear and direct functional relevance. Further studies are necessary to better delineate its exact location and understand its clinical value.

## Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Author Contributions

BCAT and FC designed and conceptualized the study, analysed and interpreted the data and wrote the manuscript. PS, RR and DLE analysed and interpreted the data and revised the manuscript.

## REFERENCES

1. Kohan D, Downey LL, Lim J, Cohen NL, Elowitz E. Uncommon lesion presenting as tumors of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. *Am J Otol* (1997) 18:386-392.
2. Bento RF, Pinna MH, Neto RVB. Vestibular schwannomas: 825 cases from a 25-year experience. *Int. Arch. Otorhinolaryngol* (2012) 16:466-475. doi:10.7162/s1809-97772012000400007.
3. Lin EP, Crane BT. The management and imaging of vestibular schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol* (2017) 38:2034-2043. doi:10.3174/ajnr.A5213.
4. Skolnik AD, Loevner LA, Sampathy DM, Newmann JG, Lee JY, Bagleys JL, et al. Cranial nerve schwannomas: diagnostic imaging approach. *Radiographics* (2016) 36:1463-1477. doi:10.1148/rg.2016150199.
5. Yin Z, Glaser KJ, Manduca A, Van Gompel JJ, Link MJ, Hughes JD, et al. Slip interface imaging predicts tumor-brain adhesion in vestibular schwannomas. *Radiology* (2015) 277:507-517. doi:10.1148/radiol.2015151075.
6. Okamoto K, Furusawa T, Ishikawa K, Sasai K, Tokiguchi S. Focal T2 hyperintensity in the dorsal brain stem in patients with vestibular schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol* (2005) 27:1307-1311.
7. Yamamoto H, Fujita A, Imahori T, Sasayama T, Hosoda K, et al. Focal hyperintensity in the dorsal brain stem of patients with cerebellopontine angle tumor: A high-resolution 3T MRI study. *Sci Rep* (2018). doi:10.1038/s41598-018-19231.
8. Bhadelia RA, Tedesco KL, Hwang S, Erbay SH, Lee PH, Shao W, Heilman C. Increased cochlear fluid-attenuated inversion recovery signal in patients with vestibular schwannoma. *AJNR Am J Neuroradiol* (2008) 4:720-3. doi:10.3174/ajnr.A0968.
9. Ishikawa K, Haneda J, Okamoto K. Decreased vestibular signal intensity on 3D-FIESTA in vestibular schwannomas differentiating from meningiomas.

- Neuroradiology* (2013) 55:261-270. doi:10.1007/s00234-012-1100-2.
10. Venkatasamy A, Le Foll D, Karol A, Lhermitte B, Charpiot A, Debry C, Proust F, Meyer N, Veillon F. Differentiation of vestibular schwannomas from meningiomas of the internal auditory canal using perilymphatic signal evaluation on T2-weighted gradient-echo fast imaging employing steady state acquisition at 3T. *Eur Radiol Exp* (2017) doi: 10.1186/s41747-017-0012-7.
  11. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T. Three-dimensional fluid-attenuated sensorineuronal hearing loss. *Laryngoscope* (2006) 116:1451-1454. doi:10.1097/01.mlg.0000228005.78187.23.
  12. Lee IH, Kim HJ, Chung WH. Signal intensity of the labyrinth in patients with surgically confirmed or radiologically diagnosed vestibular schwannoma on isotropic 3D fluid-attenuated inversion recovery MR imaging at 3T. *Eur Radiol* (2010) 20:949-957. doi:10.1007/s00330-009-1626-9.
  13. Kim DY, Lee JH, Goh MJ, Sung YS, Choi YJ, Yoon RG, et al. Clinical significance of an increased cochlear 3D fluid-attenuated inversion recovery signal intensity on an MR imaging examination in patients with acoustic neuroma. *AJNR Am J Neuroradiol* (2014) 35:1825-1829. doi:10.3174/ajnr.A3936.
  14. Tatagiba M, Acioly MA. (2014). Vestibular schwannoma: current state of the art. In: Ramina R, de Aguilar PR, Tatagiba M, eds. *Sami's Essentials in Neurosurgery*, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 265-283.
  15. Constanzo F, Teixeira BCA, Sens P, Ramina R. Video head impulse test in vestibular schwannoma: relevance of size and cystic component on vestibular impairment. *Otol Neurotol* (2019) 40:511-516. doi:10.1097/MAO.0000000000002158.
  16. Constanzo F, Sens P, Teixeira BCA, Ramina R. Video head impulse test to preoperatively identify the nerve of origin of vestibular schwannomas. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* (2019) 16:319-325. doi:10.1093/ons/opy103.
  17. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function: age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects. *Front Neurol* (2015). doi:10.3389/fneur.2015.00154.
  18. Monsell E, Balkany T, Gates G, Goldenberg RA, Meyerhoff WL, House JW. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Otolaryngol Head Neck Surg* (1995) 113:179-180. doi:10.1016/S0194-5998(95)70101-X.
  19. Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:371-5.

20. Hall III JW (1992) Handbook of auditory evoked responses, Allyn and Bacon, Boston.
21. Mahamud MR, Khan AM, Nadol JB Jr. Histopathology of the inner ear in unoperated acoustic neuroma. *Am Otol Rhinol Laryngol* (2003) 112:979-986. doi:10.1177/0000348940311201111.
22. Moller MN, Hansen S, Caye-Thomasen P. Peripheral vestibular system disease in vestibular schwannomas: A human temporal bone study. *Otol Neurotol* (2015) 36:1547-1553. Doi:10.1097/MAO.0000000000000846.
23. Hizli O, Cureoglu S, Kaya S, Schachern PA, Paparella MM, Adams ME. Quantitative vestibular labyrinthine otopathology in temporal bones with vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2016) 154:150-6. doi:10.1177/0194599815601070.
24. Mehrotra N, Behari S, Pal L, Banerji D, Sahu RN, Jain VK. Giant vestibular schwannomas: focusing on the differences between the solid and the cystic variants. *Br J Neurosurg* (2008) 22:550-6. doi:10.1080/02688690802159031.
25. Tos M, Drozdiewicz D, Thomsen J. Medial acoustic neuromas: A new clinical entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1992) 118:127-133. doi:10.3171/2014.1.JNS131701.
26. Inamasu J, Shiobara R, Kagami H, Sato S, Kawase T, Kanzaki J. Medial (Intra-cisternal) acoustic neuromas. *Acta Otolaryngol* (2000) 120:623-626. doi:10.3171/2014.1.JNS131701.
27. Silvertein H. Labyrinthine tap as a diagnostic test for acoustic neurinoma. *Otolaryngol Clin North Am* (1973) 6:229-44.
28. Silvertein H, Schuknecht HF. Biochemical studies of inner ear fluid in man, Changes in otosclerosis, Menière's disease and acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol* (1966) 84:395-402. doi:10.1001/archotol.1966.00760030397003.
29. Rosahl SK, Rosahl S. No easy target: an anatomical constraints of electrodes interfacing the human cochlear nucleus. *Neurosurgery* (2013) 72:58-64. doi:10.1227/NEU.0b013e31826cde82.
30. Abe H, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the cochlear nuclei. *Neurosurgery* (2006) 58:728-739. doi:10.1227/01.NEU.0000204870.83778.A1.
31. Tarabichi O, Kanumuri VV, Klug J et al. Three-dimensional surface reconstruction of the human cochlear nucleus: implications for auditory brain stem implant design. *J Neurol Surg B* (2019). doi: 10.1055/s-0039-1677863.
32. Sonam Dilwali, Lukas D Landegger, Vitor YR Soares, Daniel G Deschler, Konstantina M Stakovic. Secreted factors from human vestibular schwannomas can cause cochlear damage. *Sci Rep* (2015) 5:185990.

doi:10.1038/srep18599.

33. Deistung A, Schafer A, Schweser F et al. High-resolution MR imaging of the human brainstem in vivo at 7 tesla. *Front Hum Neurosci* (2013) doi: 10.3389/fnhum.2013.00710.
34. Sclocco R, Beissner F, Bianciardi M, Polimeni JR, Napadow V. Challenges and opportunities for brainstem neuroimaging with ultrahigh field MRI. *Neuroimage* (2018) 168:412-426. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.052.

## 4.2. ARTIGO 2: DESCRIÇÃO DE CASOS DA AMOSTRA ESTUDADA E REVISÃO DE ESCOPO DOS CASOS DE SCHWANNOMAS ORIGINÁRIOS DO NERVO INTERMÉDIO

Neurosurgical Review  
<https://doi.org/10.1007/s10143-019-01173-6>

REVIEW



### Cerebellopontine angle schwannomas arising from the intermediate nerve: a scoping review

Felipe Constanzo<sup>1</sup> · Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira<sup>2,3</sup> · Patricia Sens<sup>4</sup> · Dante Escuissato<sup>3</sup> · Ricardo Ramina<sup>1</sup>

Received: 5 July 2019 / Revised: 27 August 2019 / Accepted: 30 August 2019  
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

#### Abstract

Intermediate nerve schwannomas (INS) are extremely rare lesions in literature. They have been described mimicking facial nerve schwannomas, but not vestibular schwannomas (VS). We aimed to review the previously published cases, as well as the evidence to believe that they are far more common, though usually misdiagnosed as facial or VS. We performed a review of PubMed/Medline and Embase of “intermediate nerve schwannoma,” “facial nerve schwannoma,” “greater superficial petrosal nerve schwannoma,” “geniculate ganglion schwannoma,” and “chorda tympani schwannoma” to identify all cases of INS, following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) statement. Furthermore, 2 cases operated at our center are shown to exemplify the proposed hypotheses. No article was excluded from review. Thirteen cases of INS, 11 cases of chorda tympani schwannoma, and 18 cases of greater superficial petrosal nerve schwannoma were found in literature. In facial nerve schwannomas, the predilection of schwannomas for sensory nerves, and the ability to preserve the motor facial nerve during tumor resection support the hypothesis of intermediate nerve as the nerve of origin. For VSs, the different arachnoidal arrangement of medial VS, the sharing of pia mater by the intermediate nerve and vestibular nerve, and the medial Obersteiner-Redlich zone of the intermediate nerve, support the hypothesis of intermediate nerve origin of some VS. The correct identification of the intermediate nerve as a nerve of origin of cerebellopontine angle schwannomas is of utmost importance, especially when mistaken for VS, as this may account for the heterogeneity of facial and cochlear outcomes after surgery.

**Keywords** Intermediate nerve schwannoma · Cerebellopontine angle tumor · Vestibular schwannoma · Facial nerve schwannoma

#### Introduction

Vestibular schwannomas (VS) are the most common tumors of the cerebellopontine angle (CPA) cistern, comprising

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10143-019-01173-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Felipe Constanzo  
[constanzo.md@gmail.com](mailto:constanzo.md@gmail.com)

- <sup>1</sup> Neurosurgery Department, Neurological Institute of Curitiba, Curitiba, Paraná, Brazil
- <sup>2</sup> Neuroradiology Department, Neurological Institute of Curitiba, Curitiba, Paraná, Brazil
- <sup>3</sup> Internal Medicine Department, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil
- <sup>4</sup> Otolaryngology Department, Neurological Institute of Curitiba, Curitiba, Paraná, Brazil

around 90% of lesions of this region [23]. Less frequently encountered are meningiomas, hemangiomas, lymphomas, ependymomas, and schwannomas of other cranial nerves, which may be mistaken for VS [10]. Facial nerve schwannomas (FNS) represent 1–3% of CPA tumors [22, 33, 68], and in up to 21% they may mimic VS [11]. Even though several authors propose that FNS actually arise from its sensory branch, the intermediate nerve [21, 29, 31, 59, 60], only 13 cases have been described as such in literature [4, 18, 25, 34, 43, 49, 52, 57, 60]. There are several histological and anatomical features of the intermediate nerve that may also suggest that schwannomas arising from it could be mistaken for VS, though this hypothesis has not been previously described. We hereby present a thorough summary of the relevant histology and surgical anatomy of the intermediate, motor root of the facial, and vestibular nerves; previously published cases of intermediate nerve schwannoma (INS), and the current hypotheses and evidence behind INS mimicking either FNS or VS.

Published online: 14 September 2019

Springer

## **Cerebellopontine angle schwannomas arising from the intermediate nerve: a scoping review**

Felipe Constanzo<sup>1</sup>, Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira<sup>2,3</sup>, Patricia Sens<sup>4</sup>, Dante Escuissato<sup>3</sup>, Ricardo Ramina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurosurgery Department, Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>2</sup>Neuroradiology Department, Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>3</sup>Internal Medicine Department, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>4</sup>Otolaryngology Department , Neurological Institute of Curitiba (INC), Curitiba, Paraná, Brazil.

\* Correspondence:  
Felipe Constanzo  
constanzo.md@gmail.com

### **KEYWORDS**

Intermediate Nerve Schwannoma; Cerebellopontine Angle Tumor; Vestibular Schwannoma; Facial Nerve Schwannoma.

## ABSTRACT

Intermediate nerve schwannomas (INS) are extremely rare lesions in literature. They have been described mimicking facial nerve schwannomas, but not vestibular schwannomas (VS). We aimed to review the previously published cases, as well as the evidence to believe that they are far more common, though usually misdiagnosed as facial or VS. We performed a review of PubMed/Medline and Embase of “intermediate nerve schwannoma”, “facial nerve schwannoma”, “greater superficial petrosal nerve schwannoma”, “geniculate ganglion schwannoma”, and “chorda tympani schwannoma” to identify all cases of INS, following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) statement. Furthermore, 2 cases operated at our center are shown to exemplify the proposed hypotheses. No article was excluded from review. 13 cases of INS, 11 cases of chorda tympani schwannoma, and 18 cases of greater superficial petrosal nerve schwannoma were found in literature. In facial nerve schwannomas, the predilection of schwannomas for sensory nerves, and the ability to preserve the motor facial nerve during tumor resection support the hypothesis of intermediate nerve as the nerve of origin. For VSs, the different arachnoidal arrangement of medial VS, the sharing of piamater by the intermediate nerve and vestibular nerve, and the medial Obersteiner-Redlich zone of the intermediate nerve, support the hypothesis of intermediate nerve origin of some VS. The correct identification of the intermediate nerve as nerve of origin of cerebellopontine angle schwannomas is of uttermost importance, especially when mistaken for VS, as this may account for the heterogeneity of facial and cochlear outcomes after surgery.



## INTRODUCTION

Vestibular schwannomas (VS) are the most common tumors of the cerebellopontine angle (CPA) cistern, comprising around 90% of lesions of this region [23]. Less frequently encountered are meningiomas, hemangiomas, lymphomas, ependymomas and schwannomas of other cranial nerves, which may be mistaken for VS [10]. Facial nerve schwannomas (FNS) represent 1-3% of CPA tumors [22, 33, 68], and in up to 21% they may mimic VS [11]. Even though several authors propose that FNS actually arise from its sensory branch, the intermediate nerve [21, 29, 31, 59, 60], only 13 cases have been described as such in literature [4, 18, 25, 34, 43, 49, 52, 57, 60]. There are several histological and anatomical features of the intermediate nerve that may also suggest that schwannomas arising from it could be mistaken for VS, though this hypothesis has not been previously described. We hereby present a thorough summary of the relevant histology and surgical anatomy of the intermediate, motor root of the facial, and vestibular nerves; previously published cases of intermediate nerve schwannoma (INS), and the current hypotheses and evidence behind INS mimicking either FNS or VS.

## MATERIALS AND METHODS

In March 2019, we performed a comprehensive PubMed/Medline and Embase search of “intermediate nerve schwannoma”, “facial nerve schwannoma”, “greater superficial petrosal nerve schwannoma”, “geniculate ganglion schwannoma”, and “chorda tympani schwannoma” to identify all published cases of INS in all languages, following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) statement. All full-text articles were evaluated to obtain clinical and surgical features of INS, as well as to identify intermediate nerve schwannomas classified as facial or vestibular nerve schwannomas. Two cases operated at the Neurological Institute of Curitiba, Brazil are also presented to exemplify both hypotheses. The study was approved by our institutional review board, and the requirement to obtain consent was waived.

## RESULTS

Available literature provided 9 articles with 13 patients with intermediate nerve schwannoma [4, 18, 25, 34, 43, 49, 52, 57, 60]. 11 cases of chorda tympani schwannomas summarized in one article [58], and 18 cases of GSPN schwannoma, summarized in one paper [6] were also found. No article was excluded from analysis.

## REVIEW OF HISTOLOGY AND ANATOMY OF VESTIBULAR AND INTERMEDIATE NERVES

Cranial nerves consist of 2 histologically distinct portions: a central/glia zone, adjacent to the brainstem and similar to a fiber tract of white matter where nerve axons are supported by neuroglia; and a peripheral zone, indistinguishable from a peripheral nerve, supported by Schwann cells and their associated neurilemmal sheaths [69]. The transitional zone, also known as the Obersteiner-Redlich zone (ORZ), is where those two regions meet [39], and it is frequently cited as the origin of VS, though only 7.5% actually arise from it [50].

### The Vestibular Nerve

The vestibulocochlear nerve contains special sensory fibers of the auditory and vestibular systems. In the case of the vestibular nerve, it carries fibers from the semicircular canals, utricle and saccule, forming the superior and inferior vestibular nerves, then merging to form the common vestibular nerve inside the IAC, and finally merging with the cochlear branch to form the vestibulocochlear nerve [9]. There is a high variability as to where these mergings occur [46, 61]. The vestibular branch courses through the CPA posterior to the facial (anterosuperior) and cochlear (anteroinferior) nerves [55], though this relationship only holds true in the most lateral part of the IAC. In the CPA and medial IAC, these nerves rotate, with the cochlear branch traveling inferiorly to the vestibular branch and the facial nerve rotating anterior and caudal to the vestibulocochlear nerve when entering the pons [61].

### The Nervus Intermedius of Wrisberg

The intermediate nerve was first described by Heinrich August Wrisberg in 1563 [74]. It carries parasympathetic fibers from the superior salivatory nucleus to the lacrimal, nasopalatine, submandibular, and sublingual glands; transmits sensory information from gustatory receptors of the tongue to the nucleus solitarius; and general sensitive afference from the Ramsay-Hunt area to the spinal nucleus of the trigeminal nerve [2, 5, 62]. 86% of its axons are myelinated [4]. The course of the intermediate nerve is divided into cisternal, meatal, labyrinthal and extracranial segments [74]. The cisternal part is highly variable, with 1 to 5 rootlets coalescing to form the nerve. Rootlets may arise directly from the pons (31.9%), but most of them arise from the vestibulocochlear nerve (43.9%), and less likely from the motor root of the facial nerve (12.6%) [42]. In 55% of cases the rootlets have multiple origins, with at least 1 bundle arising from the vestibular nerve in 77.8% of cases, directly from the brainstem in 59%, and in 25% from the facial nerve [1]. The nerve courses the CPA between the vestibulocochlear and facial nerve as a single bundle in 23.8%, as 2 bundles in 31%, and between 3-5 bundles in 45.2% [1]. In 85% of cases, the intermediate nerve joins the motor branch of the facial nerve around 3.2mm from the fundus of the IAC [1, 3]. Inside the temporal bone, it gives off 2 main branches, the greater superficial petrosal nerve, which carries general afferent and parasympathetic fibers; and the chorda tympani nerve, which carries special sensory fibers. At the level of the stylomastoid foramen, only motor and general sensory fibers pass [5].

### Relationship between the Nervus Intermedius and the Vestibulocochlear Complex

The peripheral zone of the intermediate nerve begins 2-3mm from the root entry zone (REZ) [17, 55], with a mean distance between the brainstem and ORZ of 0.66mm [3]. The ORZ of the motor facial nerve is found 0.28mm from the point where the facial nerve is no longer adhered to the brainstem piamater [72]. For the vestibulocochlear nerve, mean length of the glial zone is 9.75mm, with the ORZ located medial to the meatus of the IAC in 56%, at the level of the meatus in 18% and within the IAC in 26% (Figure 1) [8]. The

intermediate nerve in its cisternal segment has no perineurium or epineurium [20, 67], and is closely adherent to the anterior surface of the vestibular nerve [48], even sharing its pial covering [46, 55]. The average length of adherence to the SVN is approx. 8mm, and in 20% of cases, the intermediate nerve is impossible to separate from the vestibular nerve along its intracisternal course [48]. Moreover, in the cisternal segment, the intermediate nerve gives off a number of fine anastomoses to the facial and vestibulocochlear complex [16, 47].

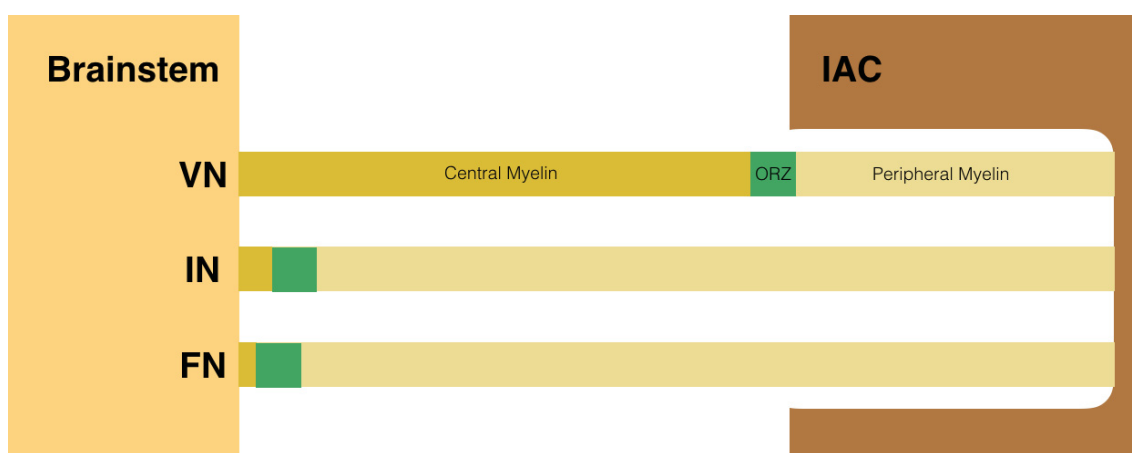


Figure 1: Schematic drawing of the transition zone of the vestibular (VN), intermediate (IN), and facial (FN) nerves. The Obersteiner-Redlich zone (ORZ) that separates central from peripheral myelin is located near the meatus of the internal auditory canal (IAC), around 8mm from the brainstem, whereas in both the facial and intermediate, the ORZ is less than 1mm from the brainstem (adapted from references 3, 8, 71).

## PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF THE INTERMEDIATE NERVE

The intermediate nerve mediates tearing, taste, sensitivity of the Ramsay-Hunt area and nasal mucosa, which can be clinically evaluated by the presence of crocodile tears, eye dryness, decreased taste sensation, dysgeusia, Hitselberger's sign, pathological nasolacrimal reflex and abnormal Schirmer's test. Moreover, facial nerve paresis limited to orbicularis oris and fibrillation potentials of orbicularis oris on electromyography may also be suggestive of intermediate nerve dysfunction [57]. However, clinical features are not usually helpful in determining the origin of schwannomas, since vestibulocochlear symptoms are frequent in both facial and vestibular

schwannomas, and hypofunction of the intermediate nerve may be seen in 33% of patients with medium-sized VS, 60% in tumors up to 40 mm in diameter, and in 79% with tumors larger than 40 mm [71], although other reports found lower incidences [20, 38, 67, 71]. MRI has yielded low visibility of the intermediate nerve even in patients without lesions, being able to identify it in 9.6% of 3-Tesla images and 60% in 7-Tesla images [74].

Intraoperative stimulation of the nervus intermedius produces a long-latency, low-amplitude response recorded on the orbicularis oris and nasals muscle [4, 7, 57, 66], with a mean threshold of 0.4V, mean latency of 11.1ms and mean amplitude 11.1uV [4, 7]. Direct tumor stimulation in cases of INS may also show this electromyographic response [56]. In surgery for VS one study was able to microscopically identify the intermediate nerve in 75% of cases, and electrophysiologically in 80.5% [4].

## **INTERMEDIATE NERVE SCHWANNOMAS**

Table 1 shows previously described cases of intermediate nerve schwannomas in live patients (excluding cadaveric reports). Alfieri et al, mentioned an additional case, though no further information was provided on the manuscript, and therefore, was not added to the table [4]. Besides those, Saito and Baxter described in cadavers 5 FNS, on which 2 cases the authors identified their origin on the intermediate nerve, and in other 3 cases it could also be inferred as such, based on their description [52]. Finally, 11 cases of isolated schwannoma of the chorda tympani and 18 cases of isolated GSPN schwannoma were also found in literature [6, 58].

**Table 1** Cases of intermediate nerve schwannoma in literature, excluding post-mortem cases. IOM intraoperative monitoring, AAOHNS American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery hearing classification, EMG electromyography, MRI magnetic resonance imaging, SVN superior vestibular nerve, N/R not recorded, CPA cerebellopontine angle, PFP peripheral facial palsy, HB House-Brackmann scale, REzZ root exit zone, DSA digital subtraction angiography, N/P not performed, ABR auditory brainstem response, IAC internal auditory canal, vHIT video head impulse test

Cases	Age	Sex	Clinical features	Audiovestibular examination	Facial nerve evaluation	Intermediate nerve evaluation	Imaging evaluation
Scheller, et al [57]	29	M	Hypoaacusis and dizziness	Audiometry: High-frequency hearing loss. AAOHNS class B	Normal facial nerve examination. EMG with fibrillation potentials in orbicularis oris and nasalis	Normal	MRI with lesion extending through the path of GSPN and intratemporal up to the second genu
Kudo, et al [25]	35	M	Hemifacial spasm	N/P	Hemifacial spasm	N/R	Normal DSA
Rizer, et al [49]	38	M	Acute sensorineural hearing loss, nausea, vomiting, and vertigo. Previous otosclerosis	Bilateral type A tympanogram. Absent acoustic reflexes. ABR without waves. Widened conductive gap. Audiometry AAOHNS D	N/R	Normal	MRI with 7-mm lesion at lateral end of the IAC
Piccirillo, et al [43]	44	M	Recurrent vertigo	Positional nystagmus on video-nystagmography. Normal ABR and audiometry	N/R	N/R	MRI with 5-mm lesion at porus acusticus
Sherman, et al [60]	41	M	Tinnitus	Severe sensorineural hearing loss	Normal	N/R	1-mm lesion in CPA. No further description
Mowry, et al [34]	50	M	Hearing loss, tinnitus	AAOHNS A	Normal	N/R	4 × 5 × 3 mm lesion in IAC
	53	F	Hearing loss, tinnitus, imbalance	AAOHNS A	Normal	N/R	5-mm lesion in IAC
Hosoya, et al [18]	17	F	Hearing loss, tinnitus	Complete hearing loss	Normal. EMG with lower amplitudes	N/R	Mass along the internal auditory canal, from CPA to geniculate ganglion
This report	35	M	Tinnitus	Audiometry AAOHNS A. ABR with loss of wave III and V. vHIT with hypofunction of IVN	Normal	Normal	1.2-cm lesion on CPA and IAC.
	25	F	2 episodes of PFP. Headache	Audiometry AAOHNS A. Normal ABR and vHIT	HB V. EMG mild axonotmesis on the facial nerve, without active denervation	Crocodile tears	Tumor on posterior and medial fossa, following path of GSPN. Facial nerve anteroinferior on MR tractography

Cases	Operative findings	Vestibular nerves	Facial nerve	Cochlear nerve	IOM findings	Clinical outcome
Scheller, et al [57]	Nerve of origin identified as a small nerve running parallel and superior to the SVN	N/R	Anterior to the tumor: No contact with tumor on CPA. Preserved	Preserved	Orbicularis oris response on stimulation of capsule	PFP HB-III. Audiometry AAOHNS C. Metallic taste sensation
Kudo, et al [25]	2 × 3 × 5 mm tumor from intermediate nerve compressing the facial nerve on the REzZ	Preserved	Preserved	Preserved	N/R	Resolution of spasms. Normal vestibulocochlear and intermediate nerve function
Rizer, et al [49]	Tumor between facial nerve and SVN. Tumor resected only after resection of intermediate nerve	SVN sacrificed	Preserved	N/R	N/R	Delayed PFP HB-V
Piccirillo, et al [43]	Tumor anterior to the VII-VIII complex, easily separated.	Preserved	Preserved	Preserved	N/R	Normal facial, cochlear, vestibular and intermediate nerve function

Table 1 (continued)

	Medially, nerve of origin identified as intermediate nerve								
Sherman, et al [60]	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	PPF HB-II
Mowry, et al [34]	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	PPF HB-II, AAOHNS A Normal facial nerve function.
Hosoya, et al [18]	99% tumor resection	N/R	Preserved	Displaced anterosuperiorly.	Preserved	Displaced anterosuperiorly.	Preserved.	Normal position	PPF HB-II and taste disorder. Almost complete resolution after 3 months
This report	Tumor between SVN and Facial nerve. Extremely adherent to SVN	Displaced posteriorly. Preservation of both nerves	Displaced anterosuperiorly. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Preserved	PPF HB-II. No intermediate nerve symptoms. Preserved hearing
	Tumor without significant adhesion to the facial nerve. Nerve of origin identified on posterior fossa	SVN displaced posterosuperiorly. Preservation of both nerves	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Displaced anterosuperiorly. Irritated during resection of the tumor on the facial canal. Preserved	Maintained PPF HB V and crocodile tears. No new deficits

intermediate nerve dysfunction were noted, and the patient developed a House-Brackmann grade II facial nerve palsy.

Case 2 (Video 2, Fig. 3). 25-year-old woman. History of 3 episodes of left peripheral facial palsy within 2 years. Physical examination showed a left House-Brackmann grade V facial palsy and crocodile tears. MRI showed a lesion extending from the left CPA to the middle cranial fossa, following the path of the GSPN. MR tractography showed the facial nerve in the CPA displaced anteroinferiorly. Audiometry evidenced an AAOHNS class A hearing, and ABR and vHIT were normal. Electromyography showed mild axonotmesis on the entire left facial nerve, without active denervation. A left combined subtemporal and retrosigmoid approach was planned. Surgery begun with the subtemporal approach, removing the mass on the path of the GSPN. The tumor was then followed into the dehiscent facial canal, where the facial nerve was mildly irritated on monitoring during tumor manipulation. The roof of the IAC was opened and a partial anterior petrosectomy was performed, which allowed identification of the CPA component of the tumor. The posterior fossa lesion was effortlessly pushed into the medial fossa, without significant adhesion to posterior fossa tissues. The proximal nerve of origin was identified as the intermediate nerve next to the SVN and cut. The facial nerve was visualized anterior and superior inside the IAC, and anteroinferiorly near the brainstem, without adhesion to the tumor, and therefore anatomically preserved. After complete resection, the facial nerve was stimulated in the posterior fossa and facial canal, without alteration when compared to the basal parameters. Histopathological and immunohistochemical examination of the tumor confirmed a cellular schwannoma. Postoperatively, the patient maintained a House-Brackmann V palsy and crocodile tears, without new deficits.

#### Facial nerve schwannomas possibly originating from the nervus intermedius

It has been stated that schwannomas have a predilection for sensory nerves [14, 32, 59], and several authors have proposed that FNS actually arise from its sensory branch [21, 29–31, 59, 70], but this hypothesis has been difficult to prove in vivo. The majority of FNS arise from the intratemporal portion of the facial nerve, where both motor facial and intermediate fibers pass [13], and they most frequently extend to the geniculate ganglion and along the course of the GSPN [7, 22, 57]. Since both GSPN and chorda tympani nerve do not contain motor nerve fibers [5], a schwannoma extending into these structures should be considered as INS. Pulec described 14 cases of FNS, where at least 4 could be considered as intratemporal INS [45]. Moreover, some authors have described preserved postoperative facial nerve function in FNS resection using a “fascicle-sparing technique,” where the fascicles of the facial nerve are

Table 1: Cases of intermediate nerve schwannoma in literature, excluding post-mortem cases. IOM: Intraoperative Monitoring; AAOHNS: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery hearing classification; EMG: Electromyography; MRI: Magnetic Resonance Imaging; SVN: Superior Vestibular Nerve; N/R: Not Recorded; CPA: Cerebellopontine Angle; PFP: Peripheral Facial Palsy; HB: House-Brackmann scale; RExZ: Root Exit Zone; DSA: Digital Subtraction Angiography, N/P: Not Performed; ABR: Auditory Brainstem Response; IAC: Internal Auditory Canal; vHIT: Video Head Impulse Test.

Two examples of intermediate nerve schwannoma operated by the authors are shown below:

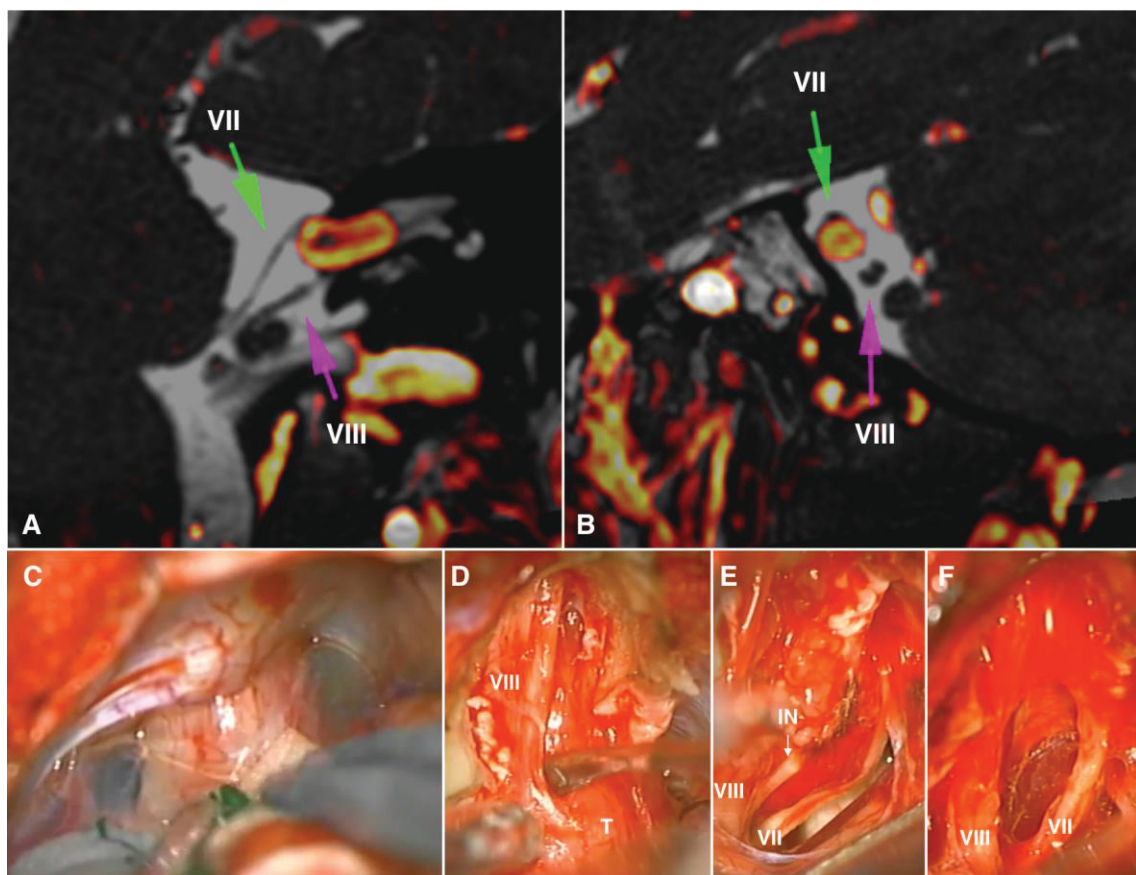


Figure 2: Case 1: Left cisternal intermediate nerve schwannoma. A and B: Preoperative MRI (Oblique fused 3D T1- and T2-weighted images) showing a tumor inside the internal auditory canal (IAC) extending into the cerebellopontine cistern, displacing the facial nerve anterosuperiorly and the vestibulocochlear nerve posteroinferiorly. C: Exposition of the tumor through a left retrosigmoid craniotomy with clear evidence of arachnoidal duplication. D: After the opening of the IAC, the tumor is visualized anterior to the vestibular nerve. E: Identification of intermediate nerve in the cistern as the nerve of origin. F: after complete resection, anatomical preservation of the vestibulocochlear nerve posteroinferiorly and the facial nerve anterosuperiorly, confirming the MRI finding. IN: Intermediate Nerve; T: Tumor; VII: Motor branch of the facial nerve;



## VIII: Vestibulocochlear nerve.

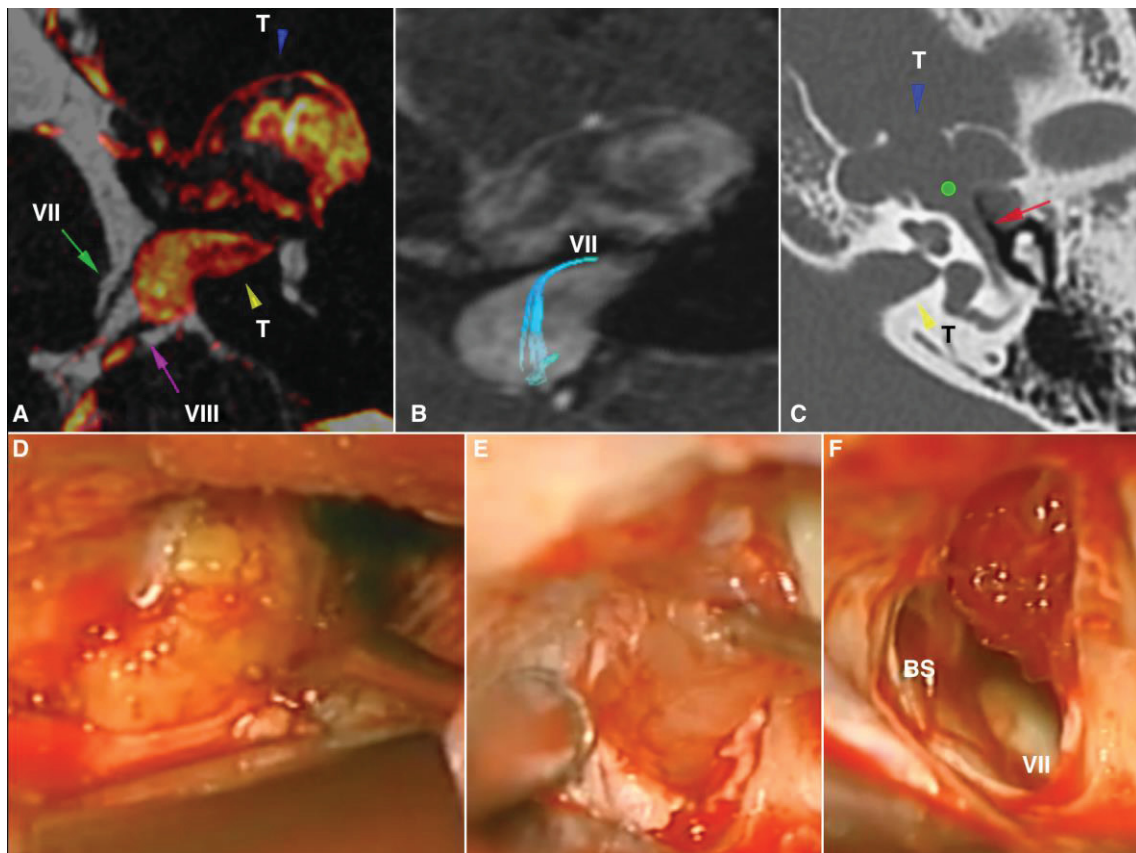


Figure 3: Case 2: Left intermediate nerve schwannoma extending from the posterior to the middle fossa. A and B: Preoperative MRI (Oblique fused 3D T1- and T2-weighted images), showing the tumor (arrowheads) in the middle fossa and internal auditory canal (IAC). In the cerebellopontine angle cistern, the tumor is seen between the facial and vestibular nerves, with MR tractography confirming the anterosuperior position of the facial nerve. C: CT of the left petrous bone showing remodeling of the IAC, labyrinthine and tympanic segments (arrow) of the facial canal, as well as dehiscence of the roof of the geniculate ganglion (point). D: Exposition of the extradural middle fossa portion of the tumor through a left middle fossa approach. E: After resection of the middle fossa component, the IAC was unroofed and resection of the posterior fossa component was achieved. F: After gross total resection, the facial nerve was seen anteroinferiorly near the brainstem and stimulated on the anterosuperior wall of the IAC. BS: Brainstem; T: Tumor; VII: Motor branch of the facial nerve; VIII: Vestibulocochlear nerve.

Case 1 (Video 1, Figure 2, available online at <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10143-019-01173>): 35-year old man. 12-month history of left tinnitus. Physical examination was unremarkable, without intermediate nerve symptoms. MRI showed a lesion compatible with a Hannover-T1 VS that was initially observed due to a concurrent multifocal polyneuropathy that was being treated with azathioprine and periodic

intravenous immunoglobulin. Follow-up showed rapid growth of the lesion (3.6mm/year), to a Hannover-T3a tumor (1.2cm) within 2 years, so surgery was scheduled. Interestingly, the distance between the tumor and the end of the IAC increased from 2.5mm to 6.1mm during follow up. Preoperative audiometry showed an AAOHNS class A hearing, loss of wave III and V on auditory brainstem response (ABR), and video head impulse test (vHIT) with overt saccades on the posterior semicircular canal, suggestive of IVN hypofunction. A left retrosigmoid transmeatal approach was performed. The tumor was located between the SVN and facial nerve, and was extremely adherent to the SVN. During tumor dissection, the nerve of origin was identified proximal and distal to the lesion. Intraoperative stimulation of the nerve of origin elicited response in the orbicularis oris muscle (nasalis muscle was not monitored). The tumor was completely resected together with the nerve of origin. Histological evaluation confirmed the diagnosis of schwannoma. Postoperatively, no signs or symptoms of intermediate nerve dysfunction were noted, and the patient developed a House-Brackmann grade II facial nerve palsy.

Case 2 (Video 2, Figure 3, available online at <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10143-019-01173>): 25-year old woman. History of 3 episodes of left peripheral facial palsy within 2 years. Physical examination showed a left House-Brackmann grade V facial palsy and crocodile tears. MRI showed a lesion extending from the left CPA to the middle cranial fossa, following the path of the GSPN. MR tractography showed the facial nerve in the CPA displaced anteroinferiorly. Audiometry evidenced an AAOHNS class A hearing, and ABR and vHIT were normal. Electromyography showed mild axonotmesis on the entire left facial nerve, without active denervation. A left combined subtemporal and retrosigmoid approach was planned. Surgery begun with the subtemporal approach, removing the mass on the path of the GSPN. The tumor was then followed into the dehiscent facial canal, where the facial nerve was mildly irritated on monitoring during tumor manipulation. The roof of the IAC was opened and a partial anterior petrosectomy was performed, which allowed identification of the CPA component of the tumor. The posterior fossa lesion was effortlessly pushed into the medial fossa, without significant adhesion to posterior fossa tissues. The proximal nerve of origin was identified as the intermediate nerve next to the SVN and cut. The facial nerve was visualized anterior and superior inside the IAC, and anteroinferiorly near the brainstem, without adhesion to the tumor, and therefore anatomically preserved. After complete resection, the facial nerve was stimulated in the posterior fossa and facial canal, without alteration when compared to the basal parameters. Histopathological and immunohistochemical examination of the tumor confirmed a cellular schwannoma. Postoperatively, the patient maintained a House-Brackmann V palsy and crocodile tears, without new deficits.

## **FACIAL NERVE SCHWANNOMAS POSSIBLY ORIGINATING FROM THE NERVUS INTERMEDIUS**

It has been stated that schwannomas have a predilection for sensory nerves [14, 32, 59], and several authors have proposed that FNS actually arise

from its sensory branch [21, 29, 31, 59, 70], but this hypothesis has been difficult to prove in vivo. The majority of FNS arise from the intratemporal portion of the facial nerve, where both motor facial and intermediate fibers pass [13], and they most frequently extend to the geniculate ganglion and along the course of the GSPN [7, 22, 57]. Since both GSPN and chorda tympani nerve do not contain motor nerve fibers [5], a schwannoma extending into these structures should be considered as INS. Pulec described 14 cases of FNS, where at least 4 could be considered as intratemporal INS [45]. Moreover, some authors have described preserved postoperative facial nerve function in FNS resection using a “fascicle-sparing technique”, where the fascicles of the facial nerve are dissected within the tumor [12, 15, 26, 32, 34, 35, 40, 51]. In none of the reported cases the course of the intermediate nerve was described. According to descriptions of VS surgery, the fibers of the nerve of origin are flattened out [36], laying dispersed about the periphery of the tumor, also infiltrating normally-appearing proximal and distal nerve [37], making it seem almost impossible to achieve gross total resection and preserve facial nerve fascicles if the nerve of origin was in fact the motor branch of the facial nerve, supporting the hypothesis of intermediate nerve as origin.

#### **VESTIBULAR SCHWANNOMAS POSSIBLY ORIGINATING FROM THE INTERMEDIATE NERVE: MEDIAL VESTIBULAR SCHWANNOMAS AND EPIARACHNOID/SUBARACHNOID ORIGIN OF VESTIBULAR SCHWANNOMAS**

The concept of medial VS was first proposed by Tos in 1992, defining it as an extrameatal tumor without extension to the IAC [73], though some authors allow up to 2.5mm of IAC filling [65]. Incidence of medial VS varies from 1.3 to 12% of case series [19, 73], though its real incidence may be influenced by the method for evaluating IAC filling (Tos original description was with CT). Besides its lack of intrameatal extension, these tumors have a lower proportion of IAC widening, higher incidence of cystic component, shorter period of symptoms before diagnosis, are larger than non-medial VS, and have a higher incidence of cerebellar, trigeminal, cochlear and facial dysfunction, but not of intermediate nerve involvement [19, 73]. Even though the cause of this variant is still under discussion, the main hypothesis lies on the origin of the lesion medial or at the

level of the meatus of the IAC [73], which paired with a rapider growth - such as cystic VS, which are known to have a different biological behavior [44] - would cause the tumor to extend to the path of least resistance, namely the cistern and not the IAC. This would also mean that for the lesion to extend into the cistern as rapidly as seen in these cases, the nerve of origin should also have a histological path of least resistance for the tumor to grow. Currently, there is no evidence to suggest that the ORZ or oligodendrocytes limit the growth of schwannomas through the nerves, though if it were not the case, some large schwannomas could possibly extend into the brainstem parenchyma, following the subpial sheath of its nerve of origin. As stated above, the intermediate nerve has an ORZ next to the pons, whereas the vestibulocochlear nerve has it near the IAC, thus, the intermediate nerve would fit this condition (Figure 4). Moreover, the vestibular nerve may be mistaken as the origin in these cases due to the course of both nerves within the same pial covering [46, 55], making it almost impossible to distinguish the true origin of the tumor, especially considering that the tumor does not extend into the IAC, where the nerves are more easily identifiable during surgery.

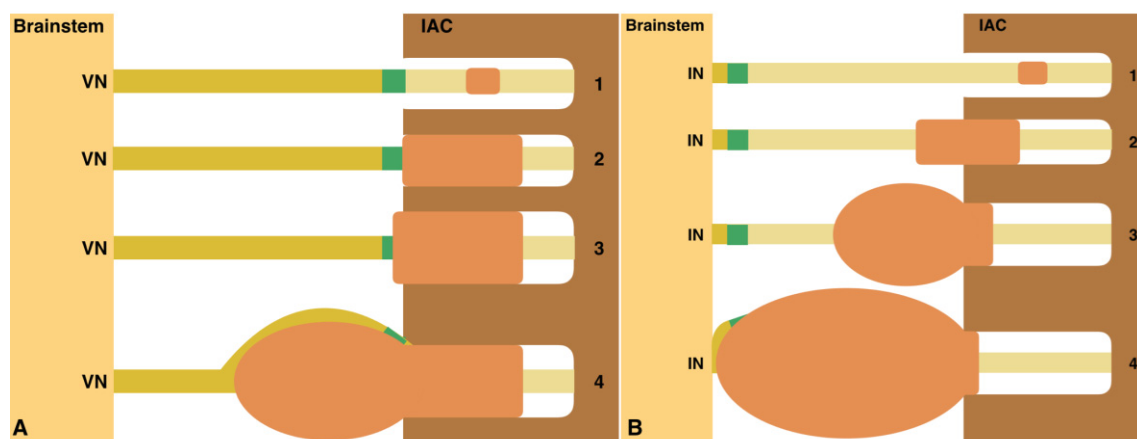


Figure 4: Hypothesis of different growth patterns between vestibular schwannoma (VS) and intermediate nerve schwannoma. A: (1) In vestibular schwannomas, the tumor originates from the peripheral zone lateral to the Obersteiner-Redlich zone (ORZ), near the meatus or inside the internal auditory canal (IAC). This would correspond to a Hannover-T1 VS. (B) The tumor gradually grows inside the IAC, with limited cisternal growth due to the ORZ. This would correspond to a Hannover-T2 VS. (C) Due to increased intracanalicular pressure, the IAC gradually increases its diameter. (D) The tumor grows into the cistern not infiltrating the central myelin zone of the nerve, but displacing it eccentrically. This would correspond to a Hannover-T3 and T4

VS. B: (1) In intermediate nerve schwannomas, the tumor also originates from the peripheral zone. (2) During growth of the lesion, it will gradually fill the IAC, but since the ORZ does not limit cisternal growth, there will be a tendency to expand into the cistern rather than into the IAC. (3) The filling of the IAC will also increase intracanalicular pressure, and therefore its diameter will increase, but the tumor will gradually grow away from the canal, infiltrating the peripheral zone of the nerve, giving the impression of a medial vestibular schwannoma. (4) When the tumor finally reaches the ORZ and central myelin zone near the brainstem, it will displace them to the periphery of the lesion. IN: Intermediate nerve; VN: Vestibular Nerve.

In the same way, there is a long-held discussion whether VS have epiarachnoid or subarachnoid origin, with some authors showing that epiarachnoid VS (2% of all tumors) also tend to be medial VS [24, 41]. Though the hypothesis of arachnoidal duplication in epiarachnoid tumors has been questioned in cadaveric studies that failed to show this arrangement [27], it may possibly be justified by a different nerve of origin. The subpial growth of the schwannoma along the cisternal part of the intermediate nerve might create a different arachnoidal distribution than in vestibular schwannomas, where the histological barrier of the ORZ creates an eccentric growth of the tumor in the lateral CPA, with early contact of the tumor with the petrous duramater, trapping the arachnoid in this point, as proposed by Kohno, et al [24].

## **DISCUSSION**

The intermediate nerve has long been overlooked in surgery of the CPA, with few studies evaluating its dysfunction before or after the procedure [20, 38, 67, 71]. Previously reported cases of INS, found preoperative intermediate nerve dysfunction in only 1 case [43], thus, it cannot be used to reliably suspect INS. Lack of pre- and postoperative intermediate nerve symptoms after INS surgery are influenced by the fact that a variable amount of intermediate nerve fibers cross the CPA within the cochlear nerve [48], thus, those fibers would be spared from in an INS, and would also be more protected in cases of VS [43].

The low incidence of INS seems disproportionate to its number of myelinated fibers, so the hypothesis that these tumors are misdiagnosed is compelling, especially considering the unique characteristics of the intermediate nerve in relation to the facial and vestibular nerve, leading to the following

rationale:

1. The intermediate nerve might be the origin of most facial nerve schwannomas:
  - Intratemporal schwannomas that extend into the GSPN or chorda tympani should be classified as INS, since there are no motor fibers in those branches. Of the 10 INS in table 1, three extended into the path of the GSPN, which helped on the identification of the nerve of origin. The others were located in the posterior fossa and IAC, where only careful dissection and serial stimulation allowed correct diagnosis.
  - Cases on which the motor branch of the facial nerve is anatomically preserved during surgery are highly suspicious of INS, due to the deformation that the nerve of origin suffers during tumor growth, making anatomical preservation almost impossible to achieve, as illustrated in Case 2.
  
2. The intermediate nerve may be the origin of some vestibular schwannomas.
  - For medial VS, the medially-located ORZ of the intermediate nerve would create a histological path of least resistance for the schwannoma to grow into the cistern, whereas in VS, the ORZ is located around the internal auditory meatus, forcing the tumor to grow inside the IAC before growing into the cistern. In INS, the tumor may arise from the intracanalicular segment of the nerve, and during growth, the lesion may gradually “medialize” for the same reason, such as in Case 1. This medialization process has not been previously described in VS, and would support the notion that medial VS could arise from the intermediate nerve.
  - The intermediate nerve shares the pial covering of the superior vestibular nerve on most of its cisternal and meatal segments. The medial subpial growth of INS along the cistern, may produce a different arachnoidal arrangement than a VS, whose growth is limited by the ORZ at the IAC. This would justify the arachnoid folding seen in epiarachnoid VS, which are usually medial VS, as well [23, 26, 40]. Of note, there are no publications studying the histologic relationships between the intermediate and vestibulocochlear

ORZ, as well as the disposition of the arachnoid on the common, superior and inferior vestibular nerves, which would help to refine this theory.

An area we believe would further advance the diagnosis of INS, is the improvement in identification of the nerves of the CPA preoperatively and during surgery. For skull base surgeons familiarized with VS surgery, intraoperative identification of the nerve of origin may be extremely challenging and sometimes not even possible, particularly in large lesions, which is reflected on the fact that most INS published before our report were small (<1cm) lesions, without significant distortion of the surrounding structures. 7T MRI and nerve tractography seem promising to preoperatively evaluate the CPA [63, 75], though they are still a long way to achieve this goal. Regarding intraoperative identification of the nerve of origin, recent advances on intraoperative monitoring seem promising, especially the use of facial nerve root evoked muscle action potential (FREMAP), which was particularly useful in the most recent report of INS [18]. As our capability to precisely map the tumor and surrounding nerves improves, we are certain that the incidence of INS will increase significantly. Finally, we are prone to believe that displacement patterns of the motor branch of the facial nerve may be useful in identifying patients with INS, due to their anatomical relationships, as in both our cases the tumor grew between the facial and vestibular nerves. Lescane, et al, showed that in cases where epiarachnoid origin of the tumor was suspected, facial nerve was displaced anteriorly and stretched over the tumor surface [27]. Strauss, et al, reported 8 patients with splitting of the facial nerve, with one branch crossing the CPA in the cranial anterior part of the capsule, eliciting EMG responses from orbicularis oris muscle, with or without nasalis muscle, which is compatible with the nervus intermedius [64]. Thus far, the lack of current histological studies analyzing the histological relationships between the facial, intermediate and vestibulocochlear nerves and ORZ is the main limiting factor to further advance these hypotheses. For now, we must increase the awareness of skull base surgeons about existence of intermediate nerve schwannomas, and continue to stress the importance of trying to identify the nerve of origin of CPA schwannomas to the best of our capabilities, as INS

could explain the variation in hearing and facial nerve presentation and outcomes between apparently identical VS.

## **CONCLUSION**

Intermediate nerve schwannomas are rare lesions, which may be extremely difficult to distinguish from vestibular or facial nerve schwannomas. Most facial nerve schwannomas are possibly, intermediate nerve schwannomas, and there is some evidence to propose that medial and epiarachnoid VS may actually arise from the intermediate nerve.

## **ETHICAL STATEMENT**

**Funding:** No funding was received.

**Conflict of Interest:** The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

**Ethical Approval:** The study was approved by the internal review board (IRB) of the hospital.

**Informed Consent:** The requirement to obtain consent was waived by the IRB.



## REFERENCES

1. Alfieri A, Fleischhammer J, Peschke E, Strauss C (2012) The Nervus Intermedius as a Variable Landmark and Critical Structure in Cerebellopontine Angle Surgery: An Anatomical Study and Classification. *Acta Neurochir* 154:1263-1268.
2. Alfieri A, Fleischhammer J, Prell J (2011) The functions of the nervus intermedius. *AJNR Am J Neuroradiol* 32(7):E145.
3. Alfieri A, Fleischhammer J, Strauss C, Peschke E (2012) The Central Myelin-Peripheral Myelin Transitional Zone of the Nervus Intermedius and Its Implications for Microsurgery in the Cerebellopontine Angle. *Clin Anat* 25(7):882-888.
4. Alfieri A, Rampp S, Strauss C, Fleischhammer J, Rachinger J, Scheller C, et al (2014) The Relationship Between Nervus Intermedius Anatomy, Ultrastructure, Electrophysiology, and Clinical function. Usefulness in Cerebellopontine Microsurgery. *Acta Neurochir* 156:403-408.
5. Alfieri A, Strauss C, Prell J, Peschke E (2010) History of nervus intermedius of Wrisberg. *Ann Anat* 192(3):139-144.
6. Ansari KA, Menon G, Abraham M, Nair S (2015) Greater Superficial Petrosal Nerve Schwannoma: 3 Case Reports and Review of Literature. *The Open Neurosurgery Journal* 7:1-5.
7. Ashram YA, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD (2005) Intraoperative electrophysiological identification of the nervus intermedius. *Otol Neurotol* 26:274-279.
8. Bridger MWM, Farkashidy J (1980) The Distribution of Neuroglia and Schwann Cells in the 8th Nerve of Man. *J Laryngol Otol* 94:1353-1362.
9. Brugge JF (1981) Neurophysiology of the central auditory and vestibular systems. In: Paparella MM, Shumrick DA (eds) *Otolaryngology*, Vol 1. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 253-296.
10. Calzada AP, Go JL, Tschirhart DL, Brackmann DE, Schwartz MS (2014) Cerebellopontine Angle and Intracanalicular Masses Mimicking Vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol* 36:491-497.
11. Carlson ML, Deep NL, Patel NS, Lundy LB, Tombers NM, Lohse CM, et al (2016) Facial Nerve Schwannomas: Review of 80 Cases Over 25 Years at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 91(11):1563-1576.
12. Conley J, Janecka I (1973) Neurilemmoma of the Facial Nerve. *Last Reconstr Surg* 52(1):55-60.
13. Dort JC, Fisch U (1991) Facial Nerve Schwannomas. *Skull Base Surg* 1:51-56.
14. Falcioni M, Russo A, Taibah A, Sanna M (2003) Facial nerve tumors. *Otol Neurotol* 24(6):942-947.

15. Fenton JE, Morrin MM, Smail M, Sterkers O, Sterkers JM (1999) Bilateral Facial Nerve Schwannomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:133-135.
16. Fortuna A, La Torre E, Forni C (1972) The cisternal segment of the nervus intermedius of Wrisberg: an anatomical study under the operating microscope. *Acta Neurochir (Wien)* 27:53–62.
17. Guclu B, Sindou M, Meyronet D, Streichenberger N, Simon E, Mertens P (2011) Cranial Nerve Vascular Compression Syndromes of the Trigeminal, Facial and Vago-Glossopharyngeal Nerves: Comparative Anatomical Study of the Central Myelin Portion and Transitional Zone; Correlation with Incidences of Corresponding Hyperactive Dysfunctional Syndromes. *Acta Neurochir* 153:2365-2375.
18. Hosoya M, Oishi N, Noguchi M, Kasuya K, Nishiyama T, Ishikawa T, et al (2018) Intraoperative Facial Nerve Monitoring Revealed the Origin of Rapidly Progressing Schwannoma in the Cerebellopontine Angle: A Case of Large Intermediate Nerve Schwannoma. *J Int Adv Otol* 14(3):488-492.
19. Inamasu J, Shiobara R, Kagami H, Sato S, Kawase T, Kanzaki J (2000) Medial (Intra-cisternal) Acoustic Neuromas. *Acta Otolaryngol* 120:623-626.
20. Irving RM, Viani L, Hardy DG, Baguley DM, Moffat DA (1995) Nervus Intermedius Function after Vestibular Schwannoma Removal: Clinical Features and Pathophysiological Mechanisms. *Laryngoscope* 105:809-813.
21. Iwanaga M, Yamamoto E, Yamauchi M, Fukumoto M, Uchino R, Sawada S (1984) Facial nerve neurinoma: two cases located in the horizontal portion. *Laryngoscope* 94:938–941.
22. King TT, Morrison AW (1990) Primary facial nerve tumors within the skull. *J Neurosurg* 72:1–8.
23. Kohan D, Downey LL, Lim J, Cohen NL, Elowitz E (1997) Uncommon lesions presenting as tumors of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. *Am J Otol* 18:386–392.
24. Kohno M, Sato H, Sora S, Miwa H, Yokoyama M (2011) Is an Acoustic Neuroma an Epiarachnoid or Subarachnoid Tumor?. *Neurosurgery* 68:1006-1017.
25. Kudo A, Suzuki M, Kubo N, Kuroda K, Ogawa A, Iwasaki Y (1996) Schwannoma arising from the intermediate nerve and manifesting as hemifacial spasm. *J Neurosurg* 84:277–279.
26. Lee WS, Kim J (2011) Revised Surgical Strategy to Preserve Facial Function after Resection of Facial Nerve Schwannoma. *Otol Neurotol* 32(9):1548-1553.
27. Lescanne E, François P, Bakhos D, Velut S, Robier A, Pollak A (2008) Vestibular Schwannoma: Dissection of the Tumor and Arachnoidal Duplication. *Otol Neurotol* 29:989-994.
28. Lipkin AF, Coker NJ, Jenkins HA, Alford BR (1987) Intracranial and

intratemporal facial neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 96:71–79.

29. Lopes O, Castro NP, Quintanilla Ribeiro FA, Pialarissi PR (1978) Neurinoma of the facial nerve. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 40:254–262.

30. Mastronardi L, Cacciotti G, Roperto R, Di Scipio E, Tonelli MP, Carpineta E (2016) Position and Course of Facial Nerve and Postoperative Facial Nerve Results in Vestibular Schwannoma Microsurgery. *World Neurosurg* 94:174-180.

31. Matsuo T, Koga H, Moriyama T, Inagawa M (1993) Facial schwannoma spreading in the middle cranial fossa and the cerebellopontine angle—case report. *Neurol Med Chir* 33:381–385.

32. McMenomey SO, Glasscock ME III, Minor LB, Jackson CG, Strasnick B (1994) Facial nerve neuromas presenting as acoustic tumors. *Am J Otol* 15:307–312.

33. McNulty BN, Wise S, Cohen DS, Bell J, Bojrab D, LaRouere M, et al (2017) Facial Nerve Schwannomas Mimicking as Vestibular Schwannomas. *J Neurol Surg B* 78:283-287.

34. Mowry S, Hansen M, Gantz B (2012) Surgical Management of internal auditory canal and cerebellopontine angle facial nerve schwannoma. *Otol Neurotol* 33(6):1071-1076.

35. Nadeau DP, Sataloff RT (2003) Fascicle Preservation Surgery for Facial Nerve Neuromas Involving the Posterior Cranial Fossa. *Otol Neurotol* 24:317-325.

36. Nager GT (1969) Acoustic Neurinomas. Pathology and Differential Diagnosis. *Arch Otolaryngol* 89:252-279.

37. Neely JG (1981) Gross and Microscopic Anatomy of the Eighth Cranial Nerve in Relationship to the Solitary Schwannoma. *Laryngoscope* 91:1512-1531.

38. Noonan KY, Rang C, Callahan K, Simmons NE, Erkmen K, Saunders JE (2016) Nervus Intermedius Symptoms Following Surgical or Radiation Therapy for Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 155(4):657-662.

39. Obersteiner H, Redlich E (1894) [On the Nature and Pathogenesis of Tabetic Posterior Column Degeneration.] *Arb Neurol Inst (Wien)* 2:158–172. (German)

40. O'Donoghue GM, Brackmann DE, House JW, Jackler RK (1989) Neuromas of the facial nerve. *Am J Otol* 10:49–54.

41. Ohata K, Tsuyuguchi N, Morino M, Takami T, Goto T, Hakuba A, et al (2002) A Hypothesis of Epiarachnoidal Growth of Vestibular Schwannoma at the cerebello-pontine angle: Surgical Importance. *J Postgrad Med* 48(4):253-253.

42. Oh C-S, Chung I-H, Lee K-S, Tanaka S (2003) Morphological Study of the Rootlets Comprising the Root of the Intermediate Nerve. *Anat Sci Int* 78:111-113.

43. Piccirillo E, De Stefano A, Dispenza F, Kulamarva G, De Donato G, Sanna M (2011) Intermediate Nerve Schwannoma: A Rare Tumour. *B-ENT* 7:219-223.
44. Piccirillo E, Wiet MR, Flanagan S, Dispenza F, Giannuzzi A, Mancini F, et al (2009) Cystic vestibular schwannoma: classification, management and facial nerve outcomes. *Otol Neurotol* 30:826–834.
45. Pulec JL (1994) Facial nerve neuroma. *Ear Nose Throat J* 73:721–752.
46. Rasmussen AT (1940) Studies of the VIIIth cranial nerve of man. *Laryngoscope* 50:67-83.
47. Rhoton AL Jr (1968) Afferent connections of the facial nerve. *J Comp Neurol* 133:89–100.
48. Rhoton AL, Kobayashi S, Hollinshead WH (1968) Nervus Intermedius. *J Neurosurg* 29:609-618.
49. Rizer FM, Guthikonda M, Lippy WH, Schuring AG (1994) Simultaneous presentation of facial nerve neuroma and otosclerosis. *Am J Otol* 15:427-430.
50. Roosli C, Linthicum Jr FH, Cureoglu S, Merchant SN (2012) What is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas?. *Audiol Neuroto* 17:121-125.
51. Saada AA, Limb CJ, Long DM, Niparko JK (2000) Intracanalicular schwannoma of the facial nerve: a manifestation of neurofibromatosis type 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126(4):547-549.
52. Saito H, Baxter A (1972) Undiagnosed intratemporal facial nerve neurilemmomas. *Arch Otolaryngol* 95(5):415-419.
53. Sampath P, Rini D, Long DM (2000) Microanatomical Variations in the Cerebellopontine Angle Associated with Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): A Retrospective Study of 1006 Consecutive Cases. *J Neurosurg* 92:70-78.
54. Sartoretti-Schefer S, Kollias S, Valavanis A (2000) Spatial Relationship between Vestibular Schwannoma and Facial Nerve on Three-Dimensional T2-weighted Fast Spin-echo MR Images. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:810-816.
55. Schefter RP, Harner SG (1986) Histologic Study of the Vestibulocochlear Nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95:146-150.
56. Scheller C, Alfieri A, Peschke E, Strauss C (2012) Intermediate Nerve Schwannomas. In: Hayat MA (ed) *Tumors of the Central Nervous System. Volume 7. Meningiomas and Schwannomas*. Springer, Dordrecht Heidelberg London New York, pp 239-245.
57. Scheller C, Rachinger J, Prell J, Kornhuber M, Strauss C (2008) Schwannoma of the intermediate nerve. *J Neurosurg* 109:144–148.
58. Schwam ZG, Kaul VZ, Wanna GB (2019) Endoscopic Resection of a Chorda Tympani Schwannoma: A Novel Approach for an Exceedingly Rare

Entity. *Laryngoscope* 129:1188-1190.

59. Shambaugh GE Jr, Arenberg IK, Barney PL, Valvassori GE (1969) Facial neurilemmomas: A study of four diverse cases. *Arch Otolaryngol* 90:742–755.

60. Sherman JD, Dagnew E, Pensak ML, van Loveren HR, Tew Jr JM (2002) Facial Nerve Neuromas: Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Neurosurgery* 50:450-456.

61. Silverstein H, Norrell H, Haberkamp T, McDaniel AB (1986) The unrecognized rotation of the vestibular and cochlear nerves from the labyrinth to the brain stem: Its implications to surgery of the eighth cranial nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 95:543-549.

62. Smith JJ, Breathnach CS (1990) Functions of the seventh cranial nerve. *Ear Nose Throat J* 69:688-691.

63. Song F, Hou Y, Sun G, et al (2016) In vivo visualization of the facial nerve in patients with acoustic neuroma using diffusion tensor imaging-based fibre tracking. *J Neurosurg* 125:787-794.

64. Strauss C (2002) The Facial Nerve in Medial Acoustic Neuromas. *J Neurosurg* 97:1083-1090.

65. Strauss C, Bischoff B, Romstöck J, Rachinger J, Rampp S, Prell J (2008) Hearing Preservation in Medial Vestibular Schwannomas. *J Neurosurg* 109:70-76.

66. Strauss C, Prell J, Rampp S, Romstöck J (2006) Split facial nerve course in vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 105:698–705.

67. Stripf T, Braun K, Gouveris H, Stripf E, Mann WJ, Amedee RG (2007) Influence of Different Approaches to the Cerebellopontine Angle on the Function of the Intermediate Nerve. *J Neurosurg* 107:927-931.

68. Symon L, Cheesman AD, Kawauchi M, Bordi L (1993) Neuromas of the facial nerve: a report of 12 cases. *Br J Neurosurg* 7:13–22.

69. Tarlov IM (1937) Structure of the Nerve Root. II. Differentiation of Sensory from Motor Roots; Observations on Identification of Function in Roots of Mixed Cranial Nerves. *Arch Neuropsych* 37(6):1338-1355.

70. Tew JM Jr, Yeh HS, Miller GW, Shahbadian S (1983) Intratemporal schwannoma of the facial nerve. *Neurosurgery* 13:186–188.

71. Thomsen J, Borum P, Tos M, Zilstorff K (1981) Nervus intermedius in acoustic neuromas: A Critical Evaluation of Intermedius Nerve Testing, with Special Reference to the Nasolacrimal Reflex. *Am J Otol* 3:21–27.

72. Tomii M, Onoue H, Yasue M, Tokudome S, Abe T (2003) Microscopic Measurement of the Facial Nerve Root Exit Zone From Central Glial Myelin to Peripheral Schwann Cell Myelin. *J Neurosurg* 99:121-124.

73. Tos M, Drozdiewicz D, Thomsen J (1992) Medial Acoustic Neuromas. A New Clinical Entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:127-133.

74. Tubbs RS, Steck DT, Mortazavi MM, Cohen-Gadol AA (2013) The Nervus Intermedius. A Review of its Anatomy, Function, Pathology, and Role in Neurosurgery. *World Neurosurg* 79:763-767.

75. van der Jagt MA, Brink WM, Versluis MJ, Steens SC, Briaire JJ, Webb AG, et al (2015) Visualization of Human Inner Ear Anatomy with High-Resolution MR Imaging at 7T: Initial Clinical Assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 36(2):378-383.

## 5 CONCLUSÕES

1. Hiperintensidade focal no dorso do tronco encefálico em pacientes com schwannomas vestibulares está associada a tumores maiores, com morfologia cística e localizados mais distantes da abertura coclear.
2. Hiperintensidade focal no dorso do tronco encefálico em pacientes com schwannomas vestibulares está associada com maior sinal da cóclea na ressonância magnética na sequência FLAIR, mas não com os testes funcionais do nervo vestibulococlear. Entretanto, o potencial evocado auditivo do tronco encefálico apresentou resultados piores nos casos com maior sinal da cóclea na ressonância magnética na sequência FLAIR.
3. Os schwannomas do ângulo pontocerebelar originários do nervo intermédio podem ser mais comuns do que imaginamos, pois podem ser confundidos com schwannomas faciais e vestibulares, baseado em características anatômicas compartilhadas entre os nervos, entre elas rearranjo da aracnóide, compartilhamento da piamater e localização mais medial da zona de Obersteiner-Redlich.

## REFERÊNCIAS

- ASAWAVICHIANGIANDA, S. et al. Significance of Head-shaking Nystagmus in the Evaluation of the Dizzy Patient. **Acta Otolaryngol**, 540:27-33, 1999.
- BATUECAS-CALETRIO, A. et al. Vestibulo-Ocular Reflex Stabilization after Vestibular Schwannoma Surgery: A Story Told by Saccades. **Front. Neurol**, v. 25, n. 8, p. 15, 2017.
- BATUECAS-CALETRIO, A et al. The vestibulo-ocular reflex and subjective balance after vestibular schwannoma surgery. **Laryngoscope**, v. 124, p. 1431–1435, 2014.
- BENTO, R.F.; PINNA, M.H.; NETO, R.V.B. Vestibular schwannomas: 825 cases from a 25-year experience. **Int. Arch. Otorhinolaryngol**, v. 16, n. 4, p. 466-475, 2012.
- BHADELIA, R.A. et al. Increased cochlear fluid-attenuated inversion recovery signal in patients with vestibular schwannoma. **Am J Neuroradiol**, v. 4, p. 720-723, 2008.
- BLÖDOW, A. et al. Horizontal VOR Function Shows Frequency Dynamics in Vestibular Schwannoma. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 272, p. 2143-2148, 2013.
- BLÖDOW, A.; PANNASCH, S.; WALTHER, L.E. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. **Auris Nasus Larynx**, v. 40, p. 348-351, 2013.
- BONNEVILLE, F. et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. **Radiographics**, v. 21, p. 419-438, 2001.
- BRACKMANN, D.E. et al. Prognostic factors for hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. **Am J Otol**, v. 21, p. 417-424, 2000.
- BRIDGER, M.W.M.; FARKASHIDY, J. The Distribution of Neuroglia and Schwann Cells in the 8th Nerve of Man. **J Laryngol Otol**, v. 94, p.1353-1362, 1980.
- CALIFANO, L et al. Hyperventilation-Induced Nystagmus in Patients With Vestibular Schwannoma. **Otol Neurotol**, v. 36, p. 303-306, 2015.
- CARLSON, M. et al. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter, cross-section study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. **J Neurosurg**, v. 122, p. 833-842, 2015.
- CHOI, K.D. et al. Hyperventilation-induced Nystagmus in Peripheral Vestibulopathy and Cerebellopontine Angle Tumor. **Neurology**, v. 69, p.1050-1059,



2007.

COHEN, N.L.; LEWIS, W.S.; RANSOHOFF, J. Hearing preservation in cerebellopontine angle tumor surgery: the NYU experience 1974–1991. **Am J Otol**, v. 14, p. 423–433, 1993.

CONSTANZO, F. et al. Video head impulse test to preoperatively identify the nerve of origin of vestibular schwannomas. **Oper Neurosurg**, v. 16, p. 319-325, 2019.

CONSTANZO, F. et al. Video head impulse test in vestibular schwannoma: relevance of size and cystic component on vestibular impairment. **Otol Neurotol**, v. 40, p. 511-516, 2019.

DI GIUSTINO, F.; PECCI, R.; VANNUCCHI, P. Vestibular schwannoma diagnosis: evaluation of a neuro-otological test battery. **Hearing, Balance and Communication**, 14(4):157-162, 2016.

DUNN, I.F. et al. Medial acoustic neuromas: clinical and surgical implications. **J Neurosurg**, v. 120, n. 5, p.1095-1104, 2014.

ESTEVEZ, M.C.B.N. et al. Estudo das latências das ondas dos potenciais auditivos de tronco encefálico em indivíduos normo-ouvintes. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 75, n. 3, p. 420-425, 2009.

FERRARO, J.A.; DURRANT, J.D. Auditory evoked potentials: overview and basic principals. In: Katz J. **Handbook of clinical Audiology**. 4. ed. p. 317-38, 1994.

HE, Y.B. et al. Significance of Vestibular Testing on Distinguishing the Nerve of Origin for Vestibular Schwannoma and Predicting the Preservation of Hearing. **Chin Med J**, v. 129, p. 799-803, 2016.

HUMPHRISS, R.L.; BAGULEY, D.M.; MOFFAT, D.A. Head-shaking nystagmus in patients with a vestibular schwannoma. **Clin Otolaryngol**, 28:514-519, 2003).

HIZLI, O. et al. Quantitative Vestibular Labyrinthine Otopathology in Temporal Bones with Vestibular Schwannoma. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 54, n. 1, p. 150-156, 2016.

INOUE, Y. et al. The diagnostic significance of the 3D-reconstructed MRI in vestibular schwannoma surgery: prediction of tumor origin. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 259, p. 73–76, 2002.

ISHIKAWA, K.; HANEDA, J.; OKAMOTO, K. Decreased vestibular signal intensity on 3D-FIESTA in vestibular schwannomas differentiating from meningiomas. **Neuroradiology**, v. 55, n. 3, p. 261-270, 2013.

JACOB, A. et al. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. **Laryngoscope**, v. 117, p. 2087-2092, 2007.

JACQUESSON, T. et al. Probabilistic tractography to predict the position of cranial nerves displaced by skull base tumors: value for surgical strategy through a case series of 62 patients. **Neurosurgery**, v. 85, n. 1, p. 125-136, 2019.

JASPER, H.H. The ten-twenty electrode system of the international federation. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 10, p. 371-375, 1958.

KENTALA, E.; PYYKKO, I. Clinical picture of vestibular schwannoma. **Auris Nasus Larynx**, v. 28, p. 15-22, 2001.

KRAINIK, A. et al. MRI of unusual lesions in the internal auditory canal. **Neuroradiology**, v. 43, p. 52-57, 2001.

KIM, D.Y. et al. Clinical significance of an increased cochlear 3D fluid-attenuated inversion recovery signal intensity on an MR imaging examination in patients with acoustic neuroma. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 35, p. 1825-1829, 2014.

KIM, H.J. et al. Bilaterally Abnormal Head Impulse Tests Indicate a Large Cerebellopontine Angle Tumor. **J Clin Neurol**, v. 12, p. 65-74, 2016.

KIM, S.H. et al. Audiologic evaluation of vestibular schwannoma and other cerebellopontine angle tumors. **Acta Otolaryngol**, v. 136, n. 2, p. 149-152, 2016.

KODAMA, F. et al. Transneuronal degeneration in patients with temporal lobe epilepsy: evaluation by MR imaging. **Eur Radiol**, v. 13, n. 9, p. 2180-2185, 2003.

KOHAN, D. et al. Uncommon lesions presenting as tumors of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. **Am J Otol**, v. 18, p. 386-392, 1997.

LEE, I.H.; KIM, H.J.; CHUNG, W.H. Signal intensity of the labyrinth in patients with surgically confirmed or radiologically diagnosed vestibular schwannoma on isotropic 3D fluid-attenuated inversion recovery MR imaging at 3T. **Eur Radiol**, v. 20, p. 949-957, 2010.

LIN, E.P.; CRANE, B.T. The management and imaging of vestibular schwannomas. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 38, n.11, p. 2034-2043, 2017.

MAHALEY JR. et al. Analyses of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and the CNS and the Commission on Cancer of the ACS. **Clin Neurosurg**, v. 36, p. 347-352, 1990.

MAHMUD, M.R.; KHAN, A.M.; NADOL, J.B. Histopathology of the inner ear in unoperated acoustic neuroma. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 112, n. 11, p. 979-986, 2003.

MANDALÀ, M. et al. Hyperventilation-induced nystagmus in vestibular schwannoma and unilateral sensorineural hearing loss. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 270, n. 7, p. 2007-2011, 2012.

MATTHIES, C.; SAMII, M. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Clinical Presentation. **Neurosurgery**, v. 40, n. 1, p. 1-10, 1997.

MATSUZAKI, M.; MUROFUSHI, T.; MIZUNO, M. Vestibular evoked myogenic potentials in acoustic tumor patients with normal auditory brainstem responses. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 256, p.1-4, 1999.

MCGARVIE, L.A. et al. The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function – age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects. **Front Neurol**, v. 8, n. 6, p. 154, 2015.

MEHROTA, N. et al. Giant vestibular schwannomas: focusing on the differences between the solid and the cystic variants. **Br J Neurosurg**, v. 22, n. 4, p. 550-556, 2008.

MOLLER, M.N. et al. Peripheral Vestibular System Disease in Vestibular Schwannomas: A Human Temporal Bone Study. **Otol Neurotol**, v. 36, n. 9, p.1547-1553, 2015.

MONSELL, E. et al. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 113, p. 179-180, 1995.

MUROFUSHI, T.; MATSUZAKI, M.; MIZUNO, M. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Patients with Acoustic Neuromas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 124, p. 509-512, 1998.

NAESSENS, B. et al. Re-evaluation of the ABR in the diagnosis of CPA tumors in the MRI-era. **Acta Otorhinolaryngol Belg**, v. 50, p. 99-102, 1996.

OKAMOTO, K. et al. Focal T2 hiperintensity in the dorsal brain stem in patients with vestibular schwannoma. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 27, p. 1307-1311, 2005.

PATKO, T. et al. Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuroma: a study of 170 patients. **Clin Neurophysiol**, v. 114, p. 1344-1350, 2003.

ROOSLI, C. et al. What Is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas? **Audiol Neuroto**, v. 17, p.121–125, 2012.

RUTH, R.A.; LAMPERT, P.A. Auditory evoked potentials. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 24, n. 2, p. 349-3470, 1991.

SILVERTEIN, H. Labyrinthine tap as a diagnostic test for acoustic neurinoma. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 6, p.229-244, 1973.

SILVERTEIN, H.; SCHUKNECHT, H.F. Biochemical studies of inner ear fluid in man, Changes in otosclerosis, Menière's disease and acoustic neuroma. **Arch Otolaryngol**, v. 84, p. 395-402, 1966.

SKOLNIK, A.D. et al. Cranial nerve schwannomas: diagnostic imaging approach. **Radiographics**, v. 36, p. 1463-1477, 2016.

SMOUHA, E.E. et al. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. **Laryngoscope**, v. 115, p. 450-454, 2005.

SOMERS, T. et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging findings in hearing preservation surgery for vestibular schwannoma. **Otol Neurotol**, v. 22, n. 1, p. 87-94, 2001.

STANGERUP, S.E. et al. Natural history of vestibular schwannoma. **Otol Neurotol**, v. 27, p. 547-552, 2006.

SUGIURA, M. et al. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss. **Laryngoscope**, v. 116, p. 1451-1454, 2006.

SUZUKI, M. et al. Analysis of vestibular testing in patients with vestibular schwannoma based on the nerve of origin, the localization, and the size of the tumor. **Otol Neurotol**, v. 29, p. 1029-1033, 2008.

TALI, T.E. et al. Cystic acoustic schwannomas: MR characteristics. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 14, p. 1241-1247, 1993.

TEGGI, R. et al. Vestibular assessment in patients with vestibular schwannomas: what really matters? **Acta Otorhinolaryngol**, v. 34, p. 123-128, 2014.

TOS, M.; DRODZIEWICZ, D.; THOMSEN, J. Medial acoustic neuromas. A new clinical entity. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 118, n. 8, p. 127-133, 1992.

TSUTSUMI, T. et al. Prediction of the Nerves of Origin of Vestibular Schwannomas With Vestibular Evoked Myogenic Potentials. **Am J Otol**, v. 21, p. 712-715, 2000.

ULMER, E.; CHAYS, A. Head impulse test: an analytical device. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac**, v. 122, p. 84-90, 2005.

USHIO, M. et al. Is the nerve origin of the vestibular schwannoma correlated

with vestibular evoked myogenic potential, caloric test, and auditory brainstem response? **Acta Oto-Laryngol**, v. 129:, p. 1095–1100, 2009.

VON KIRSCHBAUM, C.; GÜRKOVA, R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. **BioMed Res. Int**, v. 2016, 2016.

WATANABE, K. et al. Rare lesions of the internal auditory canal. **World Neurosurgery**, v. 99, p. 200-209, 2017.

YAMADA, K. et al. MR imaging of CNS tractopathy: wallerian and transneuronal degeneration. **AJR Am J Roenthenol**, v. 171, n. 3, p. 813-818, 1998.

YAMAMOTO, H. et al. Focal hyperintensity in the dorsal brain stem of patients with cerebellopontine angle tumor: A high-resolution 3T MRI study. **Sci Rep**, v. 8, p. 881, 2018.

YIN, Z. et al. Slip interface imaging predicts tumor-brain adhesion in vestibular schwannomas. **Radiology**, v. 277, p. 507-517, 2015.

## ANEXOS

## ANEXO 1: DOCUMENTO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA

INSTITUTO DE NEUROLOGIA  
DE CURITIBA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Achados Relacionados a Alteração de Sinal no Dorso do Tronco Encefálico em Schwannomas Vestibulares

**Pesquisador:** BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 80395217.6.0000.5227

**Instituição Proponente:** Hospital ECOVILLE/ Instituto de Neurologia de Curitiba S/C Ltda

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.492.220

**Apresentação do Projeto:**

Estudo dos Achados Relacionados a Alteração de Sinal no Dorso do Tronco Encefálico em Schwannomas Vestibulares

**Objetivo da Pesquisa:**

Estudar a relação entre a alteração de sinal na ponte e achados de imagem dos schwannomas vestibulares

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores modificaram o projeto original de modo a incluir, conforme orientação deste CEP, riscos relacionados a exposição de dados dos pacientes que realizaram os exames de imagem.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

No parecer original.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados e as correções sugeridas no parecer inicial foram acatadas

**Recomendações:**

Nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**Endereço:** Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

**Bairro:** Campo Comprido

**CEP:** 81.210-310

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3028-9570

**Fax:** (41)3028-8580

**E-mail:** cep@inc-neuro.com.br

**INSTITUTO DE NEUROLOGIA  
DE CURITIBA**



Continuação do Parecer: 2.492.220

Nenhuma

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1042074.pdf	02/02/2018 09:14:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.pdf	27/11/2017 16:37:53	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	analise_merito_2.pdf	27/11/2017 16:34:17	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	analise_merito_1.pdf	27/11/2017 16:34:01	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_apresentacao.pdf	27/11/2017 16:27:46	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	27/11/2017 16:26:28	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_uso_especifico_dados.pdf	27/11/2017 16:26:09	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_tornar_publico.pdf	27/11/2017 16:25:56	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_aceite_orientador.pdf	27/11/2017 16:25:29	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	servico_neurocirurgia.pdf	27/11/2017 16:24:06	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	27/11/2017 16:22:36	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	27/11/2017 16:16:31	BERNARDO CORREA DE ALMEIDA TEIXEIRA	Aceito

**Endereço:** Rua Jeremias Maciel Perreto, 300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.210-310  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3028-9570 **Fax:** (41)3028-8580 **E-mail:** cep@inc-neuro.com.br

INSTITUTO DE NEUROLOGIA  
DE CURITIBA



Continuação do Parecer: 2.492.220

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 08 de Fevereiro de 2018

---

**Assinado por:**

**Samanta Fabricio Blattes da Rocha**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

**Bairro:** Campo Comprido

**CEP:** 81.210-310

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3028-9570

**Fax:** (41)3028-8580

**E-mail:** cep@inc-neuro.com.br