

# Caracterização de crianças com distúrbio do espectro da neuropatia auditiva e sua reabilitação

## Characterization of children with auditory neuropathy spectrum disorder and their rehabilitation

Marta Mariano • Isabel Correia • Sofia Nunes • Inês Cunha • Herédio Sousa • Teresa Kay • Ezequiel Barros

### RESUMO

**Objectivos:** Identificar e caracterizar os casos pediátricos de Distúrbio do Espectro da Neuropatia Auditiva (DENA) e analisar a sua reabilitação.

**Desenho do Estudo:** Estudo observacional descritivo.

**Material e Métodos:** Análise dos processos clínicos de 671 doentes avaliados em primeira consulta de reabilitação auditiva pediátrica entre 2012 e 2019. Dos 467 casos de hipoacusia sensorineural, incluíram-se aqueles que apresentavam PEATC sem resposta ou com resposta marcadamente anormal e OEAs presentes e/ou limiares tonais desproporcionais aos resultados electrofisiológicos. Obtiveram-se 12 casos de DENA.

**Resultados:** A prevalência de DENA foi 2,6%. A maioria dos casos apresentou factores de risco para hipoacusia. Os resultados audiométricos foram heterogéneos e flutuantes. Quatro crianças foram reabilitadas com prótese auditiva e três com implante coclear.

**Conclusões:** O DENA é uma condição rara, associada a vários factores de risco e de diagnóstico e abordagem desafiantes. A reabilitação auditiva tem de ser personalizada e guiada pelo desempenho funcional da criança.

**Palavras-chave:** Distúrbio do Espectro da Neuropatia Auditiva; Otoemissões acústicas; Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral; Rastreo auditivo neonatal universal; Hipoacusia sensorineural

### ABSTRACT

**Objectives:** To identify and characterise the paediatric cases of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSD) and to analyse its rehabilitation.

**Study Design:** Descriptive observational study.

**Material e Methods:** Analysis of clinical processes from 671 patients evaluated in a first auditory rehabilitation appointment between 2012 and 2019. From 467 cases with sensorineural hearing loss, those with absent or profoundly altered brainstem auditory evoked responses and present otoacoustic emissions and/or pure tone thresholds disproportional to electrophysiological results were included. Twelve cases of ANSD were obtained.

**Results:** The prevalence of ANSD was 2.6%. Most cases had risk factors for hearing loss. Audiometric results were heterogeneous and fluctuating. Four children were rehabilitated with hearing aids and three with cochlear implants.

**Conclusion:** ANSD is an infrequent condition. It is associated with several risk factors and its diagnosis and management are challenging. Customised and guided by the child's functional development auditory rehabilitation is mandatory.

**Keywords:** Auditory Neuropathy Spectrum Disorder; Otoacoustic emissions; Brainstem auditory evoked responses; Newborn hearing screening; Sensorineural hearing loss

#### Marta Mariano

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Isabel Correia

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Sofia Nunes

Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Inês Cunha

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Herédio Sousa

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Teresa Kay

Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Ezequiel Barros

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

#### Correspondência

Marta Mariano

Rua José António Serrano 1500-199 Lisboa

+351 218841883

marta\_mariano@live.co.uk

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 14 de Outubro de 2020.

### INTRODUÇÃO

O Distúrbio do Espectro da Neuropatia Auditiva (DENA) consiste num grupo patológico caracterizado por normal função das células ciliadas externas, com otoemissões acústicas (OEAs) ou potenciais microfónicos cocleares presentes, associada a respostas ausentes ou marcadamente anormais nos potenciais

evocados auditivos do tronco cerebral (PEATC)<sup>1</sup>. No DENA ocorre dessincronia neural e/ou redução do input neural na transmissão do estímulo auditivo, com compromisso sobretudo da percepção da fala e música e da localização sonora<sup>2,3</sup>.

Os limiares tonais no DENA são variáveis, de normais a demonstrando hipoacusia sensorioneural (HSN) ligeira a profunda, podendo ser flutuantes<sup>4,5</sup>. A prevalência de DENA é incerta, com valores díspares descritos na literatura, sobretudo pelo estudo de populações distintas. Em crianças submetidas a rastreio auditivo neonatal universal (RANU), a prevalência é inferior a 0,1%<sup>6-8</sup>; já em crianças com HSN, são reportadas prevalências de 5 a 15%<sup>8-10</sup>. A incidência de DENA está a aumentar, à medida que aumentam as taxas de sobrevivência dos prematuros<sup>12</sup>.

Estima-se que metade dos casos de DENA tenham etiologia genética<sup>3</sup>. Os restantes casos são adquiridos e relacionam-se com factores de risco como a ototoxicidade, a prematuridade, o baixo peso de nascimento, a hiperbilirrubinémia com necessidade de exsanguinotransusão e a hipoxia neonatal<sup>6,8-10,13</sup>. Nos casos genéticos, a mutação envolvida tem valor prognóstico<sup>3</sup>. Mutações nos genes *OTOF*, *Scl17a8*, *CACNA1D*, *CABP2*, *OPA1*, *DIAPH3*, *ROR1* e *ATP1A3* associam-se a bons resultados com implante coclear (IC), já que codificam proteínas envolvidas na sinapse entre células ciliadas internas e dendrites dos neurónios do gânglio espiral, ultrapassada pelo estímulo fornecido pelo IC<sup>4</sup>. Mutações nos genes *TIMM8A*, *AIFM1*, *NARS2*, *MPZ* e *PMP22* alteram proteínas implicadas na condução neuronal do estímulo auditivo, ao nível dos corpos celulares e axónios dos neurónios do gânglio espiral, levando a resultados variáveis com IC<sup>4</sup>.

Não existindo correlação entre os resultados funcionais e os PEATC ou limiares tonais, o aconselhamento e reabilitação auditiva (RA) destes doentes são difíceis e desafiantes<sup>13</sup>. A abordagem de cada criança tem de ser personalizada, com base na monitorização do desenvolvimento da oralidade e percepção da fala<sup>4,13</sup>. A adaptação de próteses auditivas (PA) é aconselhada se existirem limiares tonais aumentados<sup>12</sup>. Alguns casos podem beneficiar de IC, devendo esta opção ser considerada mesmo perante limiares tonais normais ou pouco alterados, caso se verifique défice no desenvolvimento da oralidade e percepção da fala<sup>12,14</sup>.

Neste estudo, pretendemos identificar os casos pediátricos de DENA do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), descrever as suas características e analisar os métodos de RA aplicados e seus resultados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes avaliados em primeira consulta de RA pediátrica do CHULC entre 2012 e 2019. São avaliados nesta consulta doentes com idade

inferior a 18 anos e hipoacusia confirmada através de exames comportamentais adequados à idade e desenvolvimento cognitivo de cada criança (audiometria de observação comportamental, de reforço visual ou de condicionamento operante, para realização de audiometria tonal e/ou vocal) e exames electrofisiológicos (PEATC). Foram utilizados como critérios de exclusão a hipoacusia de condução ou mista. Nos casos de HSN, avaliaram-se os exames audiométricos, PEATC e OEAs. Os critérios de inclusão foram 1) presença de OEAs associada a PEATC com resposta ausente ou marcadamente anormal ou 2) limiares tonais desproporcionais ao esperado face aos resultados electrofisiológicos. Assim, calculou-se a prevalência de DENA nesta população de crianças com HSN confirmada. Os casos de DENA foram avaliados pormenorizadamente, registando-se características clínicas, factores de risco, investigação etiológica, dados audiométricos e electrofisiológicos, métodos de RA e resultados.

Todos os testes comportamentais e electrofisiológicos foram realizados na unidade de Audiologia do serviço de Otorrinolaringologia do CHULC, pólo do Hospital de Dona Estefânia, salvo nos casos enviados à consulta mais tarde e que realizaram o RANU noutras instituições. Os testes audiométricos incluíram audiometria de observação comportamental, utilizando jogos sonoros (JS) e ruídos brancos filtrados (RBF) (audiómetro pediátrico PA 5, *Interacoustics*), audiometria de reforço visual, de condicionamento operante e em campo livre (audiómetro GSI 61TM, Grason-Statler) e audiometria tonal liminar e vocal (xxxxxxxxx). Os limiares obtidos foram apresentados, se aplicável, como limiares médios a 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz. O RANU foi realizado com recurso a OEAs isoladas ou a OEAs e potenciais evocados auditivos automáticos (PEAa), de acordo com a existência ou não de factores de risco para hipoacusia (Bio-logic® ABAer®, Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA, USA). Os PEATC (Centor USB, Racia-Alvar/DeltaMed, France) foram obtidos em sono natural ou induzido utilizando melatonina ou sedação inconsciente com o apoio de anesthesiologia. Os resultados funcionais após implantação coclear foram determinados utilizando a escala CAP (*Categories of Auditory Performance*) e SIR (*Speech Intelligibility Rating*).

Obteve-se uma população de 671 crianças avaliadas em consulta de RA durante o período de estudo. Após aplicação dos critérios de exclusão e de inclusão, foram obtidos 467 casos de HSN confirmada e 12 casos de DENA. As variáveis numéricas contínuas apresentaram distribuição não normal, pelo que foram expressas através da mediana e intervalo interquartil (IIQ).

## RESULTADOS

Das 467 crianças com HSN confirmada avaliadas em primeira consulta de RA no período de estudo, 12

TABELA 1

Casos de DENA, factores de risco para o desenvolvimento de HSN e comorbilidades

Caso	Sexo	Idade 1ª consulta	Factores de risco	Comorbilidades	Investigação genética
1	F	2,1	-	-	GJB2 e GJB6 sem alterações; painel NGS para surdez sem alterações; reanálise para mendelioma (em curso)
2	M	0,6	Ototóxicos Hidrocefalia (pós meningite)	Hemiparesia esquerda	-
3	M	0,5	Hiperbilirrubinémia	-	-
4	F	1,1	-	ADPM; epilepsia; distrofia retiniana; atrofia sectorial disco óptico	Exoma ocular sem alterações; reanálise para exoma total (em curso)
5	M	0,7	Prematuridade (25 s) Baixo PN (865 g) Ototóxicos VMI neonatal	Hemangioma da glabella; DBP; ROP; atrofia cerebelosa pós-hemorragica	Painel NGS para hemangioma sem alterações
6	M	0,7	Prematuridade (26 s) Baixo PN (1130 g) IA 1/3/2 VMI neonatal Ototóxicos	ADPM; braquicefalia; agenesia do septo pelúcido; hidrocefalia pós-hemorragica; DBP; ROP	Array sem alterações; painel NGS para prematuridade sem alterações; reanálise para mendelioma (em curso)
7	M	2,5	-	-	-
8	F	5,5	IA 5/6 Ototóxicos	<i>Pontine tegmental cap dysplasia</i> ; ADPM; hipoplasia nervo coclear; malformação anorrectal e urogenital; nistagmo vertical; estrabismo convergente; PFP direita	Array sem alterações; painel NGS para défice intelectual sem alterações
9	M	9,5	Prematuridade (26 s) Baixo PN (939 g) Hipoxia neonatal VMI neonatal	Paralisia cerebral espástica	-
10	M	0,4	Hiperbilirrubinémia Ototóxicos	Défice de G6PD; paralisia cerebral discinética; ADPM	Variante c.968T>C (p.(Leu323Pro)) no gene G6PD
11	M	2,6	Hiperbilirrubinémia Ototóxicos	-	-
12	M	4,3	Hiperbilirrubinémia Ototóxicos VMI neonatal	Atrofia cerebral subcortical e dos hipocampos; hipoplasia da ponte; ventriculomegalia; malformação cardíaca	Array sem alterações; X frágil sem alterações; painel NGS para cardiopatia sem alterações

PN peso de nascimento, VMI ventilação mecânica invasiva, IA índice de Apgar, ADPM atraso do desenvolvimento psicomotor, DBP displasia bronco-pulmonar, ROP retinopatia da prematuridade, PFP paresia facial periférica, NGS *next generation sequencing*, G6PD glicose 6-fosfato desidrogenase

cumpriram critérios de DENA. A prevalência de DENA nesta população foi 2,6%. À data da primeira consulta, a idade mediana foi 1,6 anos (mín 0,4, máx 9,5, IIQ 3,2). Três (25%) crianças eram do sexo feminino e 9 (75%) do sexo masculino. Todos os casos foram bilaterais.

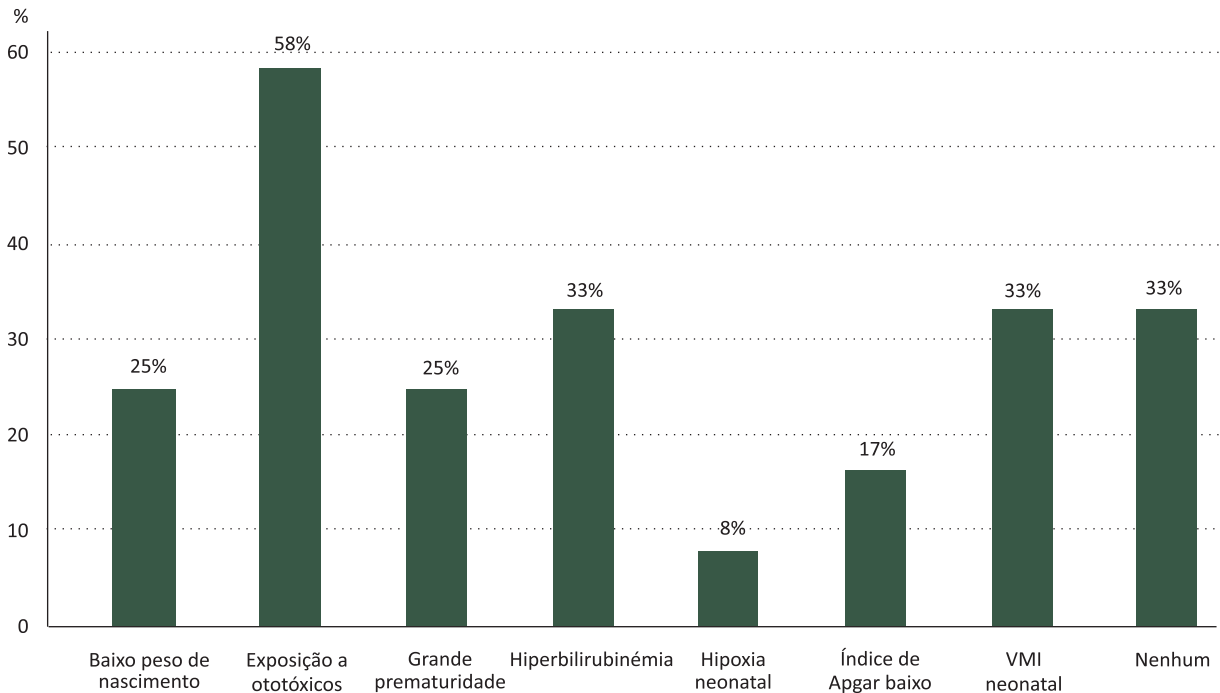
A Tabela 1 apresenta os factores de risco para HSN e comorbilidades de cada caso.

A maioria das crianças (75%) apresentava factores de risco e estes foram geralmente múltiplos. O Gráfico 1

mostra a frequência encontrada para cada factor de risco nesta população. Nas crianças com exposição a ototóxicos, o fármaco mais comum foi a gentamicina (100%), associada a furosemida em 57% dos casos e a amicacina em 14%. A hiperbilirrubinémia obrigou a exsanguinotransusão em todos os casos e deveu-se a incompatibilidade Rh ou a défice de glicose 6-fosfato desidrogenase. Em relação às comorbilidades, 67% dos casos apresentavam comorbilidades neurológicas,

### GRÁFICO 1

Frequência de factores de risco para o desenvolvimento de HSN



Legenda: VMI - ventilação mecânica invasiva

consistindo estas em sequelas de *kernicterus* em 25% dos casos.

Em nenhuma das crianças enviadas para investigação genética se obteve diagnóstico etiológico genético para o DENA (nalguns casos esta investigação encontra-se ainda em curso).

Na Tabela 2 apresentamos os resultados do RANU por caso e por ouvido. Os casos 5, 6 e 8 (*refer* nas OEAs) foram avaliados pela primeira vez apenas aos 4 meses, devido a internamento neonatal prolongado em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por grande

prematuridade ou comorbilidades neurológicas. Em 3 (25%) casos, os dados do RANU foram desconhecidos (não representados na Tabela 2). Nas OEAs diagnósticas posteriormente obtidas, o caso 2 obteve *pass/pass* (8 meses), o caso 3 *refer/pass* (12 meses), o caso 9 *refer/refer* (114 meses) e o caso 11 *refer/refer* (7 meses). No caso 8, foi obtido *pass* nos PEAs à direita, mas os PEATC diagnósticos revelaram presença de onda V reprodutível apenas a 95 dBnHL (Tabela 3). Documentou-se perda de OEAs ao longo do seguimento em 4 ouvidos (caso 1 aos 26 meses, caso 3 aos 52 meses e caso 8 aos 65 meses).

### TABELA 2

Resultados do RANU

	OEAs		PEAs		Método de Rastreio Desconhecido	
	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo
1					<i>pass</i>	<i>pass</i>
4	<i>pass</i>	<i>pass</i>				
5	<i>refer</i>	<i>pass</i>	<i>refer</i>	<i>refer</i>		
6	<i>refer</i>	<i>refer</i>	<i>refer</i>	<i>refer</i>		
7					<i>pass</i>	<i>pass</i>
8	<i>pass</i>	<i>refer</i>	<i>pass</i>	<i>refer</i>		
10	<i>pass</i>	<i>pass</i>	<i>refer</i>	<i>refer</i>		
11			<i>refer</i>	<i>refer</i>		
12					<i>pass</i>	<i>pass</i>

**TABELA 3**

Resultados audiométricos e electrofisiológicos

	PEATC			RBF	JS	ACL	RE	
	OD	OE	Idade (meses)				OD	OE
1	NR	NR	26			110	NR	NR
2	90	80	9	30	4		NR	NR
3	90	90	7	30	4	43	NR	NR
4	NR	110	12	30	4		NR	NR
5	NR	NR	22	NR	NR		NR	NR
6	NR	NR	22	55	4		NR	NR
7	NR	NR	26			86		
8	95	NR	15	30	4	93	NR	NR
9	90	110	114	30	4		NR	NR
10	NR	NR	25	40	4		NR	NR
11	NR	110	12	70	4	65	NR	NR
12	NR	NR	52	30	4	30	NR	NR

ACL audiograma em campo livre, JS jogos sonoros, RBF ruídos brancos filtrados, RE reflexos estapédicos, OD ouvido direito, OE ouvido esquerdo, NR sem resposta. Os PEATC estão representados em dBnHL mínimo para obtenção de onda V reprodutível; os RBF e ACL em limiares médios aos 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz (dB); e os JS em metros de distância a que respostas consistentes foram verificadas.

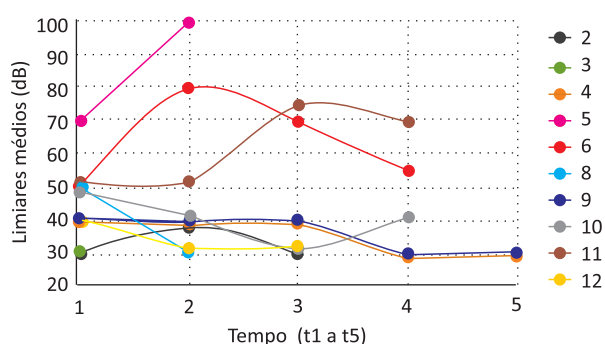
A Tabela 3 mostra os últimos PEATC e idade em que foram obtidos e a avaliação audiométrica mais recente por caso individual (por ouvido, quando aplicável). A maioria dos ouvidos (63%) não apresentou resposta nos PEATC. Os PEATC foram repetidos em 5 (42%) casos (casos 2, 5, 6, 10, 11). Em 2 casos, os PEATC foram obtidos antes dos 12 meses (caso 2 por abandono do seguimento; caso 3 por apresentar sempre bons resultados funcionais com PA, tendo-se optado por não repetir o exame, o que obrigaria a sedação). Os reflexos estapédicos estavam ausentes bilateralmente em todos os casos em que foram obtidos (aos 1000 Hz).

Em relação à audiometria, 50% das crianças apresentavam resultados normais ou pouco alterados. Todas as crianças tinham disponíveis avaliações audiométricas seriadas, que mostraram flutuações ao longo do tempo (Gráfico 2 e Gráfico 3).

Na Tabela 4 apresentamos os métodos de RA adoptados e seus resultados. Quatro (33%) casos foram reabilitados com PA bilaterais (casos 3, 6, 7 e 8). Todos os casos apresentaram bons resultados tonais (salvo o caso 8, que aguarda exames com PA). Em termos funcionais, o caso 3 apresenta bons resultados, enquanto os casos 6 e 7 não apresentam oralidade ou percepção da fala. O caso 6 aguarda realização de potenciais evocados auditivos corticais (PEA-C), devido a comorbilidades neurológicas marcadas. O caso 7 encontra-se em estudo pré-IC. Três (25%) crianças foram reabilitadas com IC bilateral após uso de PA sem benefício funcional suficiente – caso 1 aos 3,2 anos (há 63 meses); caso 5 aos 1,9 anos (há 8 meses); caso 11 aos 3,3 anos (há 19 meses). Todos os casos apresentaram bons resultados tonais. Em termos funcionais, o caso 1 apresenta CAP

**GRÁFICO 2**

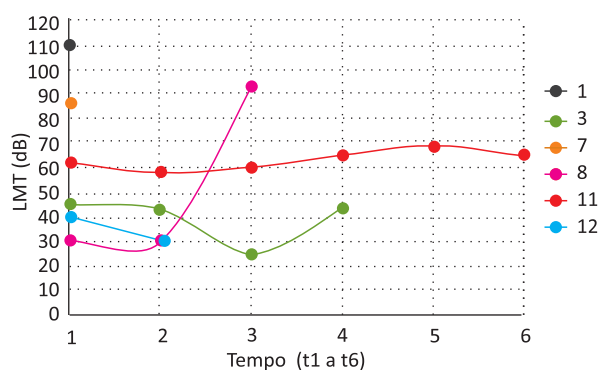
Evolução dos resultados dos RBF



O eixo x representa diferentes momentos temporais para cada caso, com intervalo médio t1-t2 de 6 meses, t2-t3 de 8 meses, t3-t4 de 8 meses e t4-t5 de 12 meses.

**GRÁFICO 3**

Evolução dos resultados do ACL



O eixo x representa diferentes momentos temporais para cada caso, com intervalo médio t1-t2 de 7 meses, t2-t3 de 4 meses, t3-t4 de 5 meses, t4-t5 de 6 meses e t5-t6 de 3 meses.

**TABELA 4**

Métodos de reabilitação auditiva adoptados e seus resultados

	Método Reabilitação	ACL	AV	RBF	JS
1	IC bilateral	25	100% inteligib. aos 60 dB		
3	PA bilateral	19	100% inteligib. aos 40 dB		
5	IC bilateral	31		30	
6	PA bilateral			38	4
7	PA bilateral	40			
8	PA bilateral	aguarda			
11	IC bilateral	24			

ACL audiograma em campo livre, AV audiograma vocal, RBF ruídos brancos filtrados. Os resultados dos RBF e ACL são representados em dB de limiares médios aos 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz. Os JS são representados em metros de distância a que respostas consistentes foram verificadas.

5 e SIR 4, o caso 5 apresenta CAP 2 (SIR não aplicável, ainda sem oralidade), e o caso 11 apresenta CAP 3 e SIR 2.

Os casos em que não foi instituída RA não estão representados na Tabela 4 (os casos 2 e 10 abandonaram seguimento; o caso 9 apresentava comorbidades neurológicas profundas com mau prognóstico funcional e vital; os casos 4 e 12 encontram-se ainda em estudo).

## DISCUSSÃO

A prevalência de DENA nesta população de crianças com HSN confirmada foi de 2,6%. Em Portugal, o RANU é maioritariamente feito por OEAs nos recém-nascidos sem factores de risco para hipoacusia. Assim, casos de DENA nestas crianças podem perder-se no RANU<sup>14</sup> e ser detectados apenas quando eventuais défices funcionais se tornem evidentes. Nessa altura, estas crianças podem já ter perdido as OEAs<sup>15</sup> e o resultado do RANU não estar registado, sendo difícil estabelecer o diagnóstico de DENA. Por outro lado, a realização tardia do RANU pode também justificar a ausência de OEAs. Nesta série, verificou-se ausência de OEAs no primeiro teste em 38% dos ouvidos estudados (crianças com internamentos neonatais em UCI e rastreio tardio ou crianças mais velhas referenciadas à consulta de RA pediátrica do CHULC e com rastreio desconhecido), e perda de OEAs ao longo do seguimento em 17% dos ouvidos. O desaparecimento das OEAs ao longo do tempo no DENA tem sido descrito nalgumas séries em até 50-70% dos casos<sup>16,17</sup>. Assim, todos os esforços devem ser adoptados para realizar as OEAs atempadamente e documentar o seu resultado. Nos casos em que já não são detectadas OEAs, o diagnóstico de DENA pode ser considerado perante limiares tonais desproporcionais aos resultados electrofisiológicos, o que justifica a inclusão nesta série de crianças com estes critérios. Todavia, na ausência desta desproporcionalidade, este diagnóstico perder-se-á, o que pode justificar prevalência obtida de 2,6%, o que é inferior aos 5 a 15% descritos na literatura<sup>8-10</sup>. Nos resultados encontrados no RANU realizado através

de OEAs e PEAs em crianças com factores de risco para hipoacusia, destaca-se um caso em que uma criança com HSN confirmada posteriormente nos PEATC (com onda V reprodutível aos 95 dBnHL) obteve inicialmente o resultado pass nos PEAs. Este resultado deve-se a um provável falso negativo, uma vez que nos PEAs a resposta é automaticamente detectada pelo aparelho, podendo actividade neuronal aleatória (não auditiva) ou ruídos de interferência electromagnética ser detectados e erradamente interpretados como uma resposta auditiva<sup>18</sup>. Daí a necessidade de complementar a avaliação das crianças com factores de risco para hipoacusia com PEATC. Numa série de crianças submetidas a PEAs por terem falhado as OEAs ou por apresentarem factores de risco para hipoacusia, 24% dos casos com o resultado pass nos PEAs tinham na realidade HSN, que apenas foi detectada posteriormente em PEATC<sup>18</sup>.

A maioria dos casos de DENA estudados (75%) apresentava factores de risco para HSN. Beutner *et al.* descreveram também factores de risco em 57% da sua amostra<sup>19</sup>. Neste estudo, os factores mais comuns foram a exposição a ototóxicos (58%), a ventilação mecânica invasiva (33%), a hiperbilirrubinémia com exsanguinotransusão (33%), o baixo peso de nascimento (25%) e a grande prematuridade (25%). Todos estes factores têm sido implicados no DENA<sup>6,7,19</sup>. A hiperbilirrubinémia, único factor encontrado isoladamente nos casos estudados, tem sido descrita como factor de risco *major*<sup>9,14,19</sup> e foi reportada em 70% dos casos de outra série<sup>8</sup>.

Todos os casos de DENA na população de estudo foram bilaterais, o que é consistente com o reportado na literatura, já que apenas 7% dos casos são unilaterais<sup>11</sup>. A unilateralidade obriga a exclusão imagiológica de causa anatómica<sup>1,19,20</sup>. Anomalias anatómicas como a hipoplasia ou aplasia do nervo coclear podem estar envolvidas e têm importante valor prognóstico. Outras alterações que podem cursar com padrão de DENA são a hidrocefalia, anomalias do tronco cerebral, microcefalia

ou lesões ocupantes de espaço<sup>13</sup>. Na nossa população, foram encontrados um caso de hidrocefalia associada e um caso de hipoplasia bilateral do nervo coclear com malformação do tronco cerebral, em contexto de *pontine tegmental cap dysplasia*.

A possibilidade de maturação auditiva tardia com consequente DENA transitório tem sido descrita<sup>8,21</sup>. As normas de orientação britânicas para avaliação de crianças com DENA indicam a repetição dos PEATC às 8-10 semanas de idade corrigida e, eventualmente, aos 9-15 meses ou aos 12-18 meses, conforme a situação clínica<sup>13</sup>. Nos 2 casos descritos em que os PEATC foram obtidos antes dos 12 meses sem repetição posterior, não pode excluir-se categoricamente a existência de maturação auditiva.

Neste estudo, os resultados audiométricos seriados permitiram observar as características do perfil descrito na literatura para o DENA, já que foram variáveis, flutuantes e não correlacionáveis com os resultados dos PEATC ou funcionais<sup>4,13</sup>. Em todos os casos em que foram obtidos, os reflexos estapédicos estavam ausentes, característica descrita como típica no DENA<sup>10,13</sup>.

A imprevisibilidade da evolução funcional face aos resultados electrofisiológicos e tonais torna a RA desafiante e obriga a que seja guiada pelo desenvolvimento da oralidade e da percepção da fala<sup>12,13</sup>. Em crianças pequenas ou com comorbidades importantes, avaliar tais parâmetros torna-se muito difícil<sup>14</sup>. De facto, a presença frequente de alterações neurológicas ou do desenvolvimento nestes casos está bem estabelecida<sup>13</sup> e foi também um achado da nossa série, em que 67% das crianças apresentavam comorbidades neurológicas.

A adaptação de PA no DENA permite amplificar o sinal sonoro, pelo que estas crianças podem atingir resultados tonais semelhantes aos de crianças com outras causas de HSN. Contudo, os resultados em ambiente ruidoso podem não ser favoráveis, já que as PA não melhoram a dessincronia neural e consequente resolução temporal do estímulo auditivo. Já o estímulo eléctrico fornecido pelo IC parece melhorar a activação neuronal síncrona, podendo ultrapassar esta dificuldade<sup>10</sup>. Na nossa casuística de DENA reabilitado com PA bilateral, apesar de bons resultados tonais, os resultados funcionais foram realmente heterogéneos. Um caso apresentou normal desenvolvimento da oralidade e percepção da fala, mas tal não aconteceu nos restantes. Desses, um não apresenta comorbidades significativas e encontra-se em investigação pré-IC. O outro apresenta comorbidades neurológicas significativas, pelo que a avaliação dos resultados funcionais é extremamente difícil. Neste caso, aguarda-se a realização de PEA-C, que têm sido descritos como uma ferramenta útil para determinar a gravidade da dessincronia neural e identificar a possibilidade de benefício com PA<sup>22</sup>. Os resultados reportados em casos de DENA reabilitados com IC são heterogéneos, dada a natureza heterogénea

dos doentes incluídos na maioria dos estudos<sup>14</sup>. Contudo, têm sido demonstrados benefícios da implantação coclear no DENA, com resultados semelhantes aos obtidos noutras causas de HSN, em termos quer de percepção da fala no silêncio e no ruído quer de capacidades psicoacústicas e musicais, excepto no reconhecimento melódico<sup>23-25</sup>. Estão descritos factores associados a bons resultados com implantação coclear: idade precoce de diagnóstico da DENA, idade de implantação < 2 anos e local da lesão (pré-sináptica, sináptica e algumas pós-sinápticas)<sup>3,10,13,22</sup>. Nesta casuística, três crianças foram reabilitadas com IC bilateral, com bons resultados tonais. Os resultados funcionais foram bons no caso implantado há 63 meses e estão ainda em evolução nos outros dois casos, implantados há 8 e 19 meses.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o seu carácter retrospectivo e o número reduzido e a heterogeneidade de casos. Ainda assim, sendo uma patologia infrequente, desafiante e de padronização impossível, é importante descrever as séries disponíveis. Futuros estudos multicêntricos permitirão desenvolver um conhecimento mais robusto na área do DENA.

## CONCLUSÃO

O DENA é uma condição rara, que se associa a vários factores de risco e de diagnóstico e abordagem desafiante. Apresenta-se com resultados audiométricos heterogéneos. A escolha de método de RA tem de ser individualizada de acordo com o desempenho funcional. A adaptação de PA pode não permitir bom resultado funcional, mesmo face a bons ganhos tonais. A implantação coclear não pode ser protelada, mesmo com limiares tonais normais ou pouco alterados. Embora não exista ainda uma relação genótipo-fenótipo bem estabelecida entre todas as etiologias genéticas e a clínica de DENA, o avanço das tecnologias de sequenciação genómica, a par da crescente expansão de conhecimentos na área da genética humana, abrirão portas a novas descobertas no futuro.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que garantiram a confidencialidade na publicação dos dados dos pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que seguiram os regulamentos estabelecidos pela Comissão para Investigação Clínica e Ética e pela Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existe conjunto de dados disponível publicamente relacionado com este trabalho.

### Referências bibliográficas

1. Boudewyns A, Declau F, van den Ende J, Hofkens A. et al. Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) in referrals from neonatal hearing screening at a well-baby clinic. *Eur J Pediatr*. 2016 Jul;175(7):993-1000. doi: 10.1007/s00431-016-2735-5.
2. Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, Fujikawa-Brooks S. et al. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser). *Brain* 2003 Jul;126(Pt 7):1604-19. doi: 10.1093/brain/awg156.
3. Moser T, Starr A. Auditory neuropathy - neural and synaptic mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):135-49. doi: 10.1038/nrneuro.2016.10.
4. Shearer AE, Hansen MR. Auditory Synaptopathy, Auditory Neuropathy, and Cochlear Implantation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019 Jul;4(4):429-440. doi: 10.1002/liv.2.288.
5. Starr A, Rance G. Auditory neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:495-508. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00028-7.
6. Dowley AC, Whitehouse WP, Mason SM, Cope Y. et al. Auditory neuropathy: unexpectedly common in a screened newborn population. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Aug;51(8):642-46. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03298.x.
7. Ngo RY, Tan HK, Balakrishnan A, Lim SB. et al. Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony detected by universal newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jul;70(7):1299-306. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.12.004.
8. Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, Ceryan K. The frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Oct;72(10):1461-69. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.06.010.
9. Sininger YS. Identification of Auditory Neuropathy in Infants and Children. *Semin Hear*. 2002;22(3):193-200. doi: 10.1055/s-2002-34456.
10. Yawn RJ, Nassiri AM, Rivas A. Auditory Neuropathy. Bridging the Gap Between Hearing Aids and Cochlear Implants. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019 Apr;52(2):349-55. doi: 10.1016/j.otc.2018.11.016.
11. Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, Wilensky D, et al. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with Auditory Neuropathy/Dys-synchrony (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder). *Int J Audiol*. 2010 Jan;49(1):30-43. doi: 10.3109/14992020903160892.
12. Hayes D, Sininger YS. Guidelines for Identification and Management of Infants and Young Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. 2008 [Internet] [cited 2020 Abr 5]. Available from: <https://www.childrencolorado.org/globalassets/departments/ear-nose-throat/ansd-monograph.pdf>.
13. Feirn R, Sutton G, Parker G, Sirimanna T. et al. NEWBORN HEARING SCREENING AND ASSESSMENT Guidelines for the Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Young Infants. 2013 [Internet] [cited 2019 Abr 5] Available from: [https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD\\_Guidelines\\_v\\_2-2\\_0608131.pdf](https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD_Guidelines_v_2-2_0608131.pdf).
14. Pham NS. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Oct;25(5):396-99. doi: 10.1097/MOO.0000000000000390.
15. Mittal R, Ramesh AV, Panwar SS, Nilkanthan A. et al. Auditory neuropathy spectrum disorder: Its prevalence and audiological characteristics in an Indian tertiary care hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Sep;76(9):1351-54. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.06.005.
16. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK. et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear*. 1999 Jun;20(3):238-52. doi: 10.1097/00003446-199906000-00006.
17. Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N. et al. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear*. 2019;40(1):184-191. doi: 10.1097/AUD.0000000000000586.
18. Levit Y, Himmelfarb M, Dollberg D. Sensitivity of the Automated Auditory Brainstem Response in Neonatal Hearing Screening. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e641-7. doi: 10.1542/peds.2014-3784
19. Beutner D, Foerster A, Lang-Roth R, von Wedel H et al. Risk factors for auditory neuropathy/auditory synaptopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(4):239-44. doi: 10.1159/000101545.
20. Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy. *Brain* 2015 Nov;138(Pt 11):3141-58. doi: 10.1093/brain/awv270.
21. Psarommatis I, Voudouris C, Kapetanakis I, Athanasiadi F. et al. Recovery of Abnormal ABR in Neonates and Infants at Risk of Hearing Loss. *Int J Otolaryngol*. 2017;2017:7912127. doi: 10.1155/2017/7912127.
22. Sharma A, Cardon G. Cortical Development and Neuroplasticity in Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Hear Res*. 2015;330(Pt B):221-32. doi: 10.1016/j.heares.2015.06.001.
23. Gabr TA. Amplification Options in Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Journal Commun Disord Deaf Stud Hearing Aids*. 2016 Jan; 4(1). doi:10.4172/2375-4427.1000151.
24. Alzhrani F, Yousef M, Almuhawes F, Almutawa H. Auditory and speech performance in cochlear implanted ANSD children. *Acta Otolaryngol*. 2019 Mar;139(3):279-83. doi: 10.1080/00016489.2019.1571283.
25. Yüksel M, Çıprut A. Music and psychoacoustic perception abilities in cochlear implant users with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109865. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109865.