

# Neuropatía auditiva en síndrome de capos pediátrico: Evolución favorable con implante coclear

## Auditory neuropathy in pediatric capos syndrome: Favorable outcome with cochlear implant

Saturnino Santos Santos • Elena Pradillo Roldán • Anna Duat Rodríguez • Nieves González Llorente • Javier Cervera Escario • Margarita Bartolomé Benito

### RESUMEN

El síndrome de CAPOS (ataxia cerebelosa, arreflexia, pies cavos, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial) es una rara enfermedad neurológica que se asocia con la mutación c.2452G>A en el gen ATP1A3. Describimos los hallazgos fenotípicos y genotípicos de 3 miembros de una familia española afectada y la experiencia de tratamiento mediante implante coclear en el menor de ellos, un varón que debutó con hipoacusia neurosensorial con un patrón de neuropatía auditiva tras episodio de encefalitis a los 3 años. La evolución con audífonos fue desfavorable con deterioro progresivo de las habilidades audioverbales, con una discriminación <50% en pruebas cerradas, proponiéndose implante coclear que se realizó a los 8 años. Tras un periodo de 18 meses de uso, los resultados de las pruebas en contexto abierto reflejaron una discriminación mayor de 80%.

Palabras clave: síndrome CAPOS, neuropatía auditiva, implante coclear.

### ABSTRACT

CAPOS syndrome (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss) is a rare neurological disease, associated with the c.2452G>A mutation in the ATP1A3 gene. We herein report on the phenotypic and genotypic findings of 3 members of an affected Spanish family and the experience of cochlear implant treatment in the youngest of them, a boy who had experienced sensorineural hearing loss with a pattern of auditory neuropathy for 5 years following an initial encephalitic episode when aged 3 years old with very poor outcome using hearing aids. A cochlear implant trial was performed at age 8 years in order to ameliorate his progressive deterioration in audioverbal skills with very poor discrimination. Results evaluation after an 18 months period using CI showed > 80% discrimination in open contexts.

Keywords: CAPOS syndrome, auditory neuropathy, cochlear implant.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome clínico de ataxia cerebelosa, arreflexia, pies cavos, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial (CAPOS) fue descrito en 1996, y la mutación patógena asociada al mismo c.2452G>A (p.Glu818Lys) en el gen ATP1A3 fue identificada en 2014<sup>1</sup>. Los pacientes debutan típicamente a una edad temprana con un cuadro de deterioro neurológico agudo inducido por fiebre manifestando ataxia, arreflexia, oftalmoplejía, hipotonía, debilidad y letargia sugiriendo un cuadro de encefalitis. Estos episodios pueden ser recurrentes y algunos de los síntomas pueden desaparecer posteriormente<sup>2</sup>.

La hipoacusia neurosensorial (HANS) y la atrofia óptica pueden aparecer durante el curso del episodio agudo o progresivamente después del mismo. La HANS es un síntoma principal en el síndrome y se ha descrito con el patrón de neuropatía auditiva (NA)<sup>3,4</sup>.

El término NA describe un patrón de pruebas audiológicas que sugieren un trastorno de la transmisión del estímulo auditivo en la vía auditiva entre las células ciliadas internas y el tronco cerebral. Ha sido referida

#### Saturnino Santos Santos

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

#### Elena Pradillo Roldán

Logopedia. Hospital Niño Jesús. Madrid. España

#### Anna Duat Rodríguez

Neurología. Hospital Niño Jesús. Madrid. España

#### Nieves González Llorente

Logopedia. Hospital Niño Jesús. Madrid. España

#### Javier Cervera Escario

Otorrinolaringología. Hospital Niño Jesús. Madrid

#### Margarita Bartolomé Benito

Otorrinolaringología. Hospital Niño Jesús. Madrid

#### Correspondencia

Saturnino Santos Santos

ssantos.hnjs@salud.madrid.org

Artigo recebido a 6 de Dezembro de 2018. Aceite para publicação a 25 de Novembro de 2019.

en un amplio rango de etiologías, presentaciones clínicas y con diferentes pronósticos, describiéndose formas congénitas y adquiridas, genéticas y no genéticas, presinápticas y postsinápticas, transitorias, permanentes, fluctuantes, progresivas, y con buen o mal pronóstico lingüístico. La peor consecuencia es una pobre discriminación del habla a pesar del uso de audífonos, discordante con el grado de pérdida auditiva, lo que hace que la rehabilitación auditiva de muchos de estos pacientes sea difícil y controvertida<sup>5</sup>.

### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Se describen las características clínicas de tres miembros de una familia española con identificación de la mutación C.2452G>A (p.Glu818Lys) en el gen ATP1A3 asociada al síndrome CAPOS. Se describen el proceso de decisión y evolución lingüística del menor de los pacientes con NA tratada mediante implante coclear (IC).

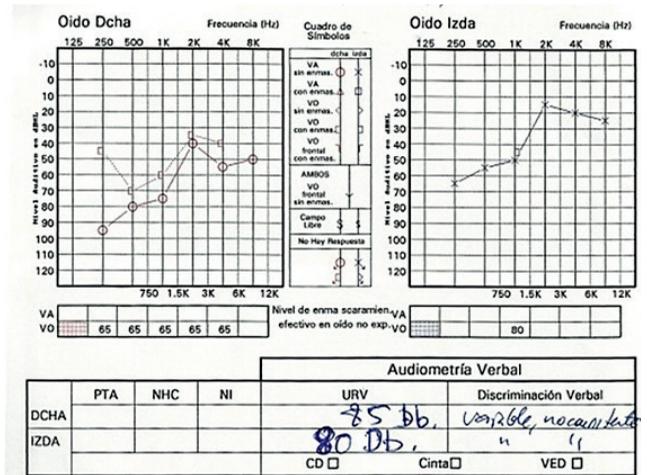
**El hermano mayor (11 años)**, fue valorado neurológicamente por retraso en lectoescritura a los 7 años, mostrando hiporreflexia generalizada y moderada inestabilidad. Los estudios audiológico y oftalmológico fueron normales inicialmente, pero un año después se encontraron signos de atrofia óptica moderada. Nunca presentó ataxia aguda. En revisiones posteriores no se han manifestado cambios.

**La madre (40 años)**, desarrolló una hipoacusia bilateral tras un proceso febril a los 7 años. Con 30 años fue diagnosticada de atrofia óptica bilateral moderada. Fue operada de estapedectomía del oído izquierdo sin mejoría. Las pruebas vestibulares con videonistagmografía y resonancia magnética de tronco cerebral resultaron normales. Actualmente, (Figura 1) muestra una hipoacusia neurosensorial bilateral en torno a 60 dB, con un patrón de NA. No refiere beneficio con el uso de audífonos y que su discriminación del habla en tareas cotidianas es muy pobre incluso con el uso de lectura labial. La evaluación neurológica reciente mostró hiporreflexia, inestabilidad y pies cavos.

**El menor de los pacientes (10 años)**, inicialmente fue valorado por un discreto retraso motor a los 3 años e hiporreflexia en miembros inferiores, con evaluación oftalmológica y electromiografía de nervios periféricos normales. Se realizó estudio audiológico por los antecedentes de la madre mediante potenciales evocados auditivos siendo entonces normal.

Seis meses después, ingresó durante un proceso febril por influenza A con malestar general y anorexia. Desarrolló en días marcha atáxica y desorientación cognitiva. Se sospechó encefalitis iniciándose tratamiento intravenoso con aciclovir. Los estudios de imagen, laboratorio y punción lumbar fueron normales. No se evidenciaron signos de atrofia óptica. Los síntomas neurológicos remitieron a los pocos días. Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) mostraron bilateralmente una ausencia de

**FIGURA 1**  
Audiología de la madre

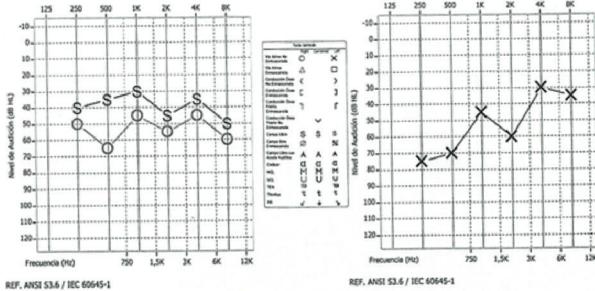


onda V y un registro no estructurado a 90 dB HL, con otoemisiones presentes en ambos oídos, audiometría tonal en torno a 50 dB en el OD (oído derecho) y a 60 dB en el OI (oído izquierdo), con umbrales no detectables en los potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee), con mayor pérdida en frecuencia graves y medias. La audiometría verbal reflejaba una discriminación disminuida en torno a 60% a 90 dB en ambos oídos. Estos resultados muestran un patrón audiológico de NA. No se realizaron pruebas vestibulares debido al origen cerebeloso de su ataxia. Se recomendó el uso de audífonos y sistema de frecuencia modulada (FM) en contexto escolar.

A los 5 años tuvo un segundo ingreso por otro proceso febril con ataxia más acentuada y empeoramiento de la discriminación auditiva. Las pruebas audiológicas objetivas mostraron resultados similares al estudio previo, pero se identificó una discriminación del habla menor del 50% en contexto cerrado. Se trató mediante corticoides orales sin mostrar mejoría. En evaluaciones posteriores se evidenciaron pies cavos.

En los años siguientes continuó mostrando grandes dificultades comprensivas en el contexto escolar a pesar de un desarrollo cognitivo normal. Las Figuras 2 y 3 muestran los resultados en audiológicos en audiometría

**FIGURA 2**  
Audiometría tonal y otoemisiones hijo menor



tonal, otoemisiones acústicas (OEA), PEATC y potenciales corticales. Las respuestas en audiometría verbal en campo libre con dos audífonos fueron un umbral de recepción verbal (URV) a 60 dB con una discriminación de 56% a 90 dB en contexto abierto y 80% a 60 dB en contexto cerrado. Los estudios habituales de laboratorio, imagen y genéticos incluyendo los relativos a hipoacusia fueron negativos.

El diagnóstico audiológico establecido fue una HANS bilateral moderada en OD y severa en OI con patrón de NA con componente termosensible y, probablemente postsináptica.

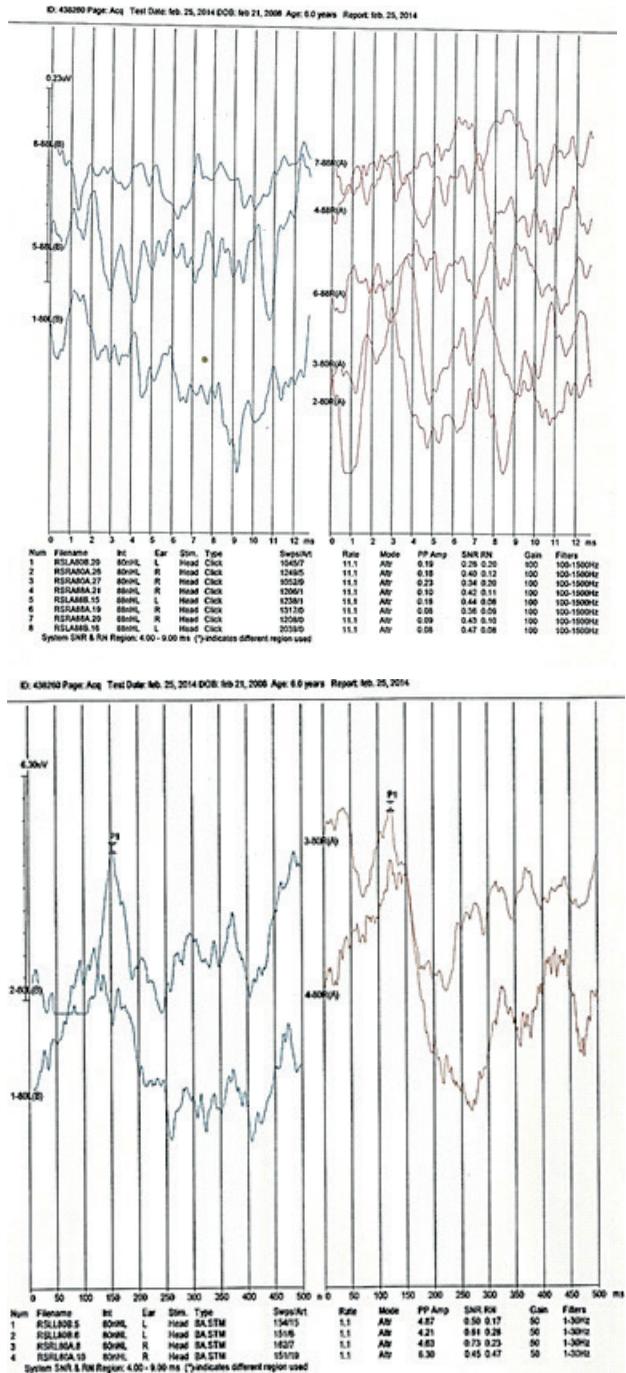
Valorando el deterioro auditivo, lingüístico y académico, se ofreció un IC apoyándose en las siguientes argumentaciones:

-El pronóstico, dejado a la evolución natural de patología auditiva, probablemente sería terminar con unas habilidades audioverbales muy pobres al igual que su madre.

-Algunas experiencias previas favorables con IC en ciertos cuadros clínicos con semejanzas como atrofia óptica y NA (Tabla 1).

-Las recomendaciones de algunos equipos implantadores de considerar la opción de IC en niños con NA cuya evolución es desfavorable con audífonos<sup>5</sup>.

**FIGURA 3**  
PEATC desestructurados y potenciales corticales con P-1 presente



**TABLA 1**

Experiencias de implante coclear en neuropatías auditivas tardías

Entidades clínicas con neuropatías auditivas tardías	Resultados clínicos con implante coclear
Mohr-Tranebjaerg DFN1 (DDON deafness-dystonia-optic neuropathy)	No beneficio <sup>6</sup>
Charcot-Marie-Tooth type 1	No beneficio <sup>7</sup>
Ataxia de Friedreich	No beneficio <sup>8</sup>
OPA1 (Dominant optic atrophy)	Sí beneficio <sup>9</sup>
Refsum	Sí beneficio <sup>10</sup>
CAPOS	Sí beneficio <sup>4</sup>

La propuesta fue aceptada por la familia, realizándose la intervención a los 8 años. Cinco meses después, se recibió el resultado de un estudio genético identificando la mutación c.2452G>A en el gen ATP1A3 de forma heterocigota. La misma mutación se encontró en la madre y el hermano. Tras 18 meses de uso del IC, con 9 años de edad, los resultados en pruebas audiológicas y evaluaciones logopédicas mostraron una mejoría muy significativa (Tabla 2), refiriendo los diferentes entornos del niño un importante beneficio en aspectos sociales, psicológicos y académicos.

**TABLA 2**

Resultados auditivos

	Junio-15 pre IC	Marzo-17 post IC
	Ambos audífonos	IC solo
<b>Pruebas Audiométricas</b>		
URV	60 dB	40 dB
Discriminación máxima	50%	88%
<b>Pruebas Logopédicas</b>		
Ling	73%	100%
Vocales	84%	100%
Consonantes	2%	89%
MTP-12 <sup>6</sup> (listas cerradas con dibujos)	Sílabas 87% Palabras 79%	100%
Listas abiertas <sup>7</sup>	60%	100%
GASP <sup>8</sup> (preguntas abiertas)	0%	100%
CID Sentences <sup>9</sup>	0%	79%
CEG <sup>10</sup>	Bloques Pc: 10 Total Pc: 1	Bloques Pc: 60 Total Pc: 65

## DISCUSIÓN

Los cuadros clínicos neurológicos asociados a la mutación ATP1A3 parecen corresponderse con un continuum fenotípico según algunos autores<sup>4</sup>. Las otras patologías asociadas (la hemiplejía alternante de la infancia y la distonía-parkinsonismo de inicio temprano), a diferencia del síndrome CAPOS, no muestran hipoacusia<sup>3,4</sup>.

La fisiopatología del déficit auditivo del síndrome CAPOS es muy poco conocida. El gen ATP1A3 codifica la subunidad  $\alpha$ -3 de la Na-K-ATPasa, una proteína integral de membrana que se expresa en las células del cuerpo del ganglio espiral, los terminales aferentes tipo 1 que están en contacto con las células ciliadas internas<sup>16</sup>. En modelos animales de mutaciones de ATPasa se evidenció fuga de electrolitos a través de las membranas celulares. Esta fuga es mayor a elevadas temperaturas, lo que podría explicar los episodios de deterioro auditivo inducidos por fiebre<sup>17</sup>.

Al igual que en nuestros casos, el patrón de hipoacusia previamente referido en relación al síndrome de CAPOS es una pérdida de predominio en bajas frecuencias con patrón de NA, a pesar de la distribución también de la  $\alpha$ 3-ATPasa en las espiras media y basal de la cóclea. La evolución con audífonos también ha sido referida como insatisfactoria debido a la progresión en el tiempo de las consecuencias de la NA<sup>3,4</sup>.

El manejo clínico de las patologías del espectro de la NA presenta grandes dificultades debido a la incertidumbre sobre el pronóstico<sup>5</sup>. La elección entre amplificación o IC es compleja debido a la falta de predictores y pruebas objetivas que puedan identificar qué niños no obtendrán mejoría con audífonos tras un plazo de tiempo<sup>18</sup>.

Desde criterios electrofisiológicos se sostiene la hipótesis de que, si los PEATC están ausentes, pero las respuestas corticales presentes, el grado de dis-sincronía es moderado, y presumiblemente el pronóstico con amplificación será bueno<sup>5</sup>. No obstante, éstos fueron los resultados en nuestro paciente, pero el beneficio obtenido con audífonos fue muy escaso.

Clínicamente, se considera la etiología como un factor determinante para poder orientar el tratamiento<sup>5,18</sup>. Identificando la causa, la decisión de rehabilitación auditiva se puede apoyar en las experiencias previas acumuladas sobre cada enfermedad. (Tabla 1). Se ha informado de resultados favorables con IC en 4 pacientes con síndrome CAPOS, especialmente en casos pediátricos, las implantaciones fueron realizadas a los 10 y 12 años<sup>4</sup>.

Algunos autores consideran que la estimulación eléctrica, a diferencia de la acústica, puede proporcionar una mayor sincronía neural y una mejor discriminación del habla<sup>19</sup>.

En apoyo a esta hipótesis, diferentes estudios han mostrado que el IC en neuropatías con una localización neural de la disfunción pueden mejorar lingüísticamente<sup>4,20</sup>. Los resultados obtenidos en

nuestro caso y otros con síndrome de CAPOS podrían apoyar esta explicación.

Tras el gran beneficio obtenido por su hijo, la madre de nuestro caso está consultando la posibilidad de un IC en ella en centro de adultos, y solicitando un segundo implante para él.

La evolución favorable del paciente apoya la posibilidad de tratamiento con IC y posterior rehabilitación logopédica en la NA del síndrome CAPOS con pobres resultados en la discriminación del habla con el uso de audífonos.

### Conflito de Interesses

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

### Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

### Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para a apresentação e publicação deste trabalho.

### Financiamento

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

### Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

### Referencias bibliográficas:

1. Demos MK, van Karnebeek CD, Ross CJ, Adam S, et al. A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jan 28;9:15. doi: 10.1186/1750-1172-9-15.
2. Rodríguez A, Prochazkova M, Santos S, Cabezas O, et al. Early Diagnosis of CAPOS Syndrome Before Acute-Onset Ataxia-Review of the Literature and a New Family. *Pediatr Neurol.* 2017 Jun;71:60-64. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.009.
3. Paquay S, Wiame E, Deggouj N, Boschi A, et al. Childhood hearing loss is a key feature of CAPOS syndrome: A case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Jan;104:191-194. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.022.
4. Tranebjærg L, Strenzke N, Lindholm S, Rendtorff ND, et al. The CAPOS mutation in ATP1A3 alters Na/K-ATPase function and results in auditory neuropathy which has implications for management. *Hum Genet.* 2018 Feb;137(2):111-127. doi: 10.1007/s00439-017-1862-z.
5. Feirn R, Sutton G, Parker G, Sirimanna T, et al. Guidelines for the Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Young Infants. *NHSP ANSD guidelines v 2.2.* 2013.
6. Allum J., Greisiger R., Straubhaar S, Carpenter M. Auditory perception and speech identification in children with cochlear implants tested with the EARS Protocol. *Br J Audiol.* 2000 Oct;34(5):293-303.

doi: 10.3109/03005364000000141.

7. Cárdenas MR, Marrero V. Test de Bisílabas. Cuaderno de logoaudiometría. Madrid: UNED; 1994.
8. Erber NP. Auditory Training. Washington DC: Alexander Graham Bell Association for the Deaf; 1982. 197 p.
9. Davis H, Silverman SR. Hearing and deafness. 4th rev. ed. New York: Holt, Rinehart & Winston; 1978.
10. Mendoza E, Carballo G, Muñoz J, Fresneda MD. CEG: Test de Comprensión de Estructuras Gramaticales. Madrid: Ed TEA; 2005.
11. Brookes JT, Kanis AB, Tan LY, Tranebjærg L, et al. Cochlear implantation in deafness-dystonia-optic neuropathy (DDON) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jan;72(1):121-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.08.019.
12. Miyamoto RT, Kirk KI, Renshaw J, Hussain D. Cochlear implantation in auditory neuropathy. *Laryngoscope.* 1999 Feb;109(2 Pt 1):181-5. doi: 10.1097/00005537-199902000-00002.
13. Starr A, Picton TW, Slinger Y, Hood LJ, et al. Auditory neuropathy. *Brain.* 1996 Jun;119 ( Pt 3):741-53. doi: 10.1093/brain/119.3.741.
14. Santarelli R, Rossi R, Scimemi P, Cama E, et al. OPA1-related auditory neuropathy: site of lesion and outcome of cochlear implantation. *Brain.* 2015 Mar;138(Pt 3):563-76. doi: 10.1093/brain/awu378.
15. Vandana VP, Bindu PS, Nagappa M, Sinha S, et al. Audiological findings in Infantile Refsum disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Aug;79(8):1366-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.05.023.
16. McLean WJ, Smith KA, Glowatzki E, Pyott SJ. Distribution of the Na,K-ATPase alpha subunit in the rat spiral ganglion and organ of corti. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2009 Mar;10(1):37-49. doi: 10.1007/s10162-008-0152-9.
17. Kaneko M, Desai BS, Cook B. Ionic leakage underlies a gain-of-function effect of dominant disease mutations affecting diverse P-type ATPases. *Nat Genet.* 2014 Feb;46(2):144-51. doi: 10.1038/ng.2850.
18. Norrix LW, Velenovsky DS. Auditory neuropathy spectrum disorder: a review. *J Speech Lang Hear Res.* 2014 Aug;57(4):1564-76. doi: 10.1044/2014\_JSLHR-H-13-0213.
19. Rance, G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends Amplif.* 2005;9(1):1-43. doi: 10.1177/108471380500900102.
20. Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: long-term outcomes. *J Am Acad Audiol.* 2012 Jan;23(1):5-17. doi: 10.3766/jaaa.23.1.2.