

# *A Evolução dos Algoritmos de Diagnóstico Para a Perda Auditiva Sensorineural em Pediatria*

*Daniela Carvalho e Bryan Liming*

A incidência de perda auditiva congênita é conhecida por ser cerca de 1-3 / 1.000 recém-nascidos. Esta incidência aumenta em crianças mais velhas devido à perda auditiva sensorineural (PASN) progressiva, causas adquiridas como meningite, trauma e devido à perda auditiva induzida pelo ruído. Como médicos, sabemos que é extremamente importante tratar crianças com perda auditiva o mais rápido possível, a fim de maximizar o seu potencial para o desenvolvimento da fala e da linguagem. No entanto, a partir da perspectiva dos pais, com frequência a primeira pergunta feita é “por que meu filho tem perda auditiva?”

A fim de responder a essa pergunta, precisamos olhar para as mudanças nos algoritmos de diagnóstico que ocorreram durante a segunda metade do século XX e primeira década do século XXI. Antes da descoberta da perda auditiva relacionada à conexina, no final da década de 90, o algoritmo diagnóstico para perda auditiva realmente concentrou-se na identificação de formas sindrômicas de perda auditiva, de modo a proporcionar um tratamento médico ótimo para as comorbidades, associadas à perda auditiva sindrômica. Mesmo após a descoberta da perda auditiva relacionada à conexina, a tomografia computadorizada (TC) foi a modalidade diagnóstica mais comumente utilizada, e os testes genéticos foram escassos, caros e imprecisos. O paradigma de diagnóstico favoreceu uma abordagem tipo “espingarda” e utilizou testes como ECGs (para descartar Jervell-Lange-Nielsen), exames de urina, testes de função tireoidiana e outros testes laboratoriais. Todos estes foram feitos em conjunto, e guiados por uma história minuciosa e exame físico, para avaliar possíveis características sindrômicas e evidências de infecções congênitas. Com o advento de testes genéticos mais acessíveis para o GJB2, e o reconhecimento de que isso foi um dos principais contribuintes para a perda auditiva congênita, foram criados novos paradigmas que utilizaram o teste genético como o primeiro passo na avaliação da perda auditiva sensorineural bilateral idiopática. Em 2005, Preciado *et al.* propuseram um algoritmo, no qual um teste genético de gene único para GJB2 foi integrado como característica prioritária no diagnóstico da perda auditiva <sup>1</sup>. Seu algoritmo recomendou *screening* de GJB2 para todos os pacientes com PASN bilateral não-sindrômica, de grave a profunda. Eles também recomendaram a TC para perda auditiva unilateral, bem como PASN de leve a moderada-grave. O exame GJB2 também foi recomendado para pacientes com PASN bilateral (de moderada-grave a moderada) com TC negativa. Conforme esses algoritmos estavam ganhando aceitação e sendo implementados, no entanto, havia um reconhecimento crescente de que uma abordagem de “tamanho único” para o diagnóstico de perda auditiva é simplificada demais. Os dados emergiram mostrando que,

em populações caucasianas, o teste da conexina pode ser positivo em até 15-40% dos pacientes. No entanto, a perda auditiva relacionada à conexina está presente apenas em 4% dos africanos e em 11,5% dos indivíduos hispânicos com perda auditiva congênita.<sup>2,3</sup> Portanto, o diagnóstico deve ser orientado não apenas pelo exame físico, mas pela composição étnica e demográfica do paciente.

O algoritmo diagnóstico para perda auditiva congênita continua a variar significativamente entre instituições e áreas geográficas. Como os testes genéticos foram cada vez mais implementados, uma grande quantidade de dados tornou-se disponível, quanto ao fenótipo de pacientes com diferentes mutações para GJB2. A análise desses dados leva à capacidade de prever o possível grau de perda auditiva e as chances de progressão, com base em mutações específicas<sup>4</sup>. Esta informação preditiva agora está disponível para uma ampla variedade de diagnósticos genéticos e, um diagnóstico genético pode ser usado para criar representações tridimensionais dos limiares audiométricos médios específicos do gene ao longo do tempo. Isso permite um aconselhamento e orientação aos pacientes, com mais informações. Entretanto, deve ser entendido que um único teste genético isoladamente tem um baixo rendimento diagnóstico, na maioria das populações de pacientes. Do ponto de vista da população, a perda auditiva é uma condição geneticamente heterogênea.

Com uma revolução explosiva em técnicas genéticas de ponta, como o sequenciamento paralelo maciço e o enriquecimento genômico direcionado, o teste genético abrangente (TGA) para perda auditiva está rapidamente se tornando o padrão de atendimento para o estudo da perda auditiva sensorineural bilateral<sup>5</sup>. Existem vários painéis de testes genéticos abrangentes que são oferecidos e que permitem que um número grande de genes seja testado simultaneamente. Alguns deles testam até 133 mutações, associadas à perda auditiva não sindrômica e sindrômica, incluindo a síndrome de Usher e de Pendred.

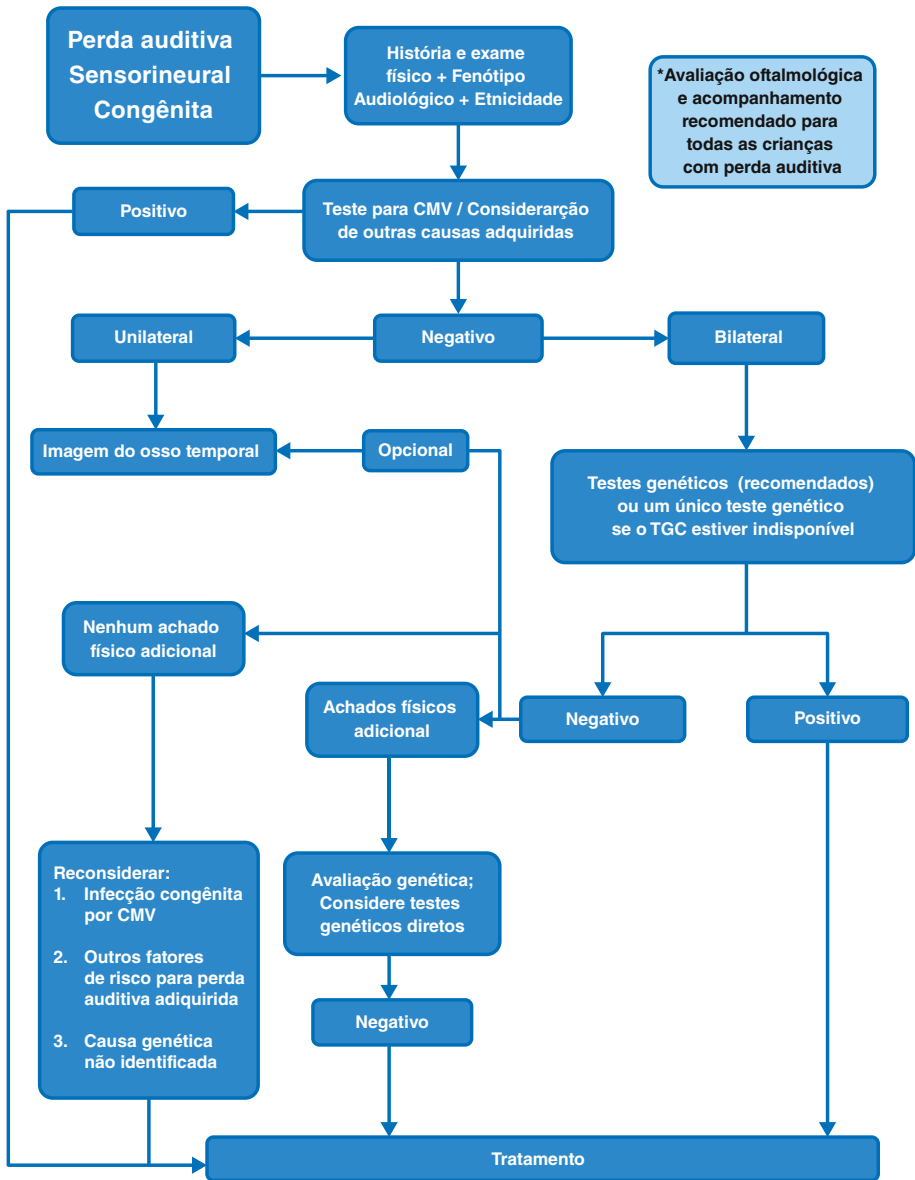
Testes genéticos abrangentes fornecem a única taxa de diagnóstico mais alta do qualquer teste disponível para perda auditiva, especialmente quando o exame é orientado pelo exame físico, a etnia do paciente e o fenótipo audiológico. No entanto, mesmo os mais avançados testes genéticos fornecem um diagnóstico da causa da perda auditiva em menos de 2/3 dos pacientes. Os testes genéticos abrangentes são limitados em termos de disponibilidade, em relação ao teste de um único gene. Embora geralmente considerado por adicionar custo, quando o TGA é usado como a etapa inicial no algoritmo do diagnóstico, em última análise, custa menos do que os algoritmos muito abrangentes tradicionais que utilizam imagem, testes genéticos sequenciais dirigidos, laboratoriais e ECG.

A abordagem diagnóstica e os resultados esperados podem ser refinados com base na etnicidade e no fenótipo clínico. Por exemplo, em uma série de 1.119 pacientes submetidos a testes genéticos abrangentes, a taxa de diagnóstico foi de 72% para os pacientes de etnia do Oriente Médio, mas menos de 40% em pacientes de etnia hispânica. Além disso, no contexto da perda auditiva unilateral, os testes genéticos abrangentes têm uma taxa de diagnóstico de menos de 2% e não estão indicados neste cenário<sup>6</sup>. Assim, a empolgação em torno do teste genético deve ser interpretada à luz do fenótipo do paciente.

Em situações onde testes genéticos abrangentes não estão disponíveis ou são proibitivamente dispendiosos, testes genéticos direcionados para mutações comuns em GJB2 / GJB6 podem ser úteis na avaliação da perda auditiva sensorineural congênita. Um teste direcionado a um único gene, como qualquer parte do trabalho, deve ser guiado pelo exame físico e pela etnia. Na ausência de TGA, o exame de imagem desempenha um papel maior no diagnóstico, bem como aconselhamento e planejamento para o implante coclear. Ainda que de utilidade relativamente baixa para a perda auditiva simétrica bilateral, a imagem do osso temporal é útil, na avaliação da perda auditiva sensorineural unilateral ou assimétrica, para descartar o aqueduto vestibular alargado, hipoplasia ou aplasia do nervo coclear e outras malformações vestibulococleares. A ressonância magnética (RM) evita os riscos associados com a TC e a radiação ionizante, mas muitas vezes requer anestesia geral. A RM irá mostrar a maioria das anomalias do desenvolvimento vestibulococlear, bem como avaliar o estado do complexo do VIII nervo craniano. O exame de imagem não precisa ser realizada no período neonatal, pois isso aumenta o risco para o paciente. (**Figura 1**).

As "causas adquiridas" de perda auditiva não devem ser esquecidas. Enquanto que, 60-80% da perda auditiva congênita em países desenvolvidos é genética, o contrário é verdadeiro nos países em desenvolvimento, com até 80% dos pacientes com perda auditiva com causas adquiridas.

Recentemente, o citomegalovírus (CMV) tornou-se o centro das atenções na avaliação das "causas adquiridas" da perda auditiva congênita. O CMV é conhecido por causar até 20% de toda a perda auditiva congênita, nos Estados Unidos. Essa prevalência provavelmente é maior nos países latino-americanos e africanos, dada a alta soroprevalência do CMV nessas populações<sup>7</sup>. Estudos têm demonstrado que em crianças com CMV sintomático multissistêmico, a terapia antiviral com ganciclovir ou terapia oral com valganciclovir pode resultar em melhora nos desfechos audiológicos e de neurodesenvolvimento<sup>8</sup>. Estes estudos foram os primeiros a mostrar uma forma tratável da perda auditiva congênita. Embora ainda esteja sob investigação, foi sugerido até mesmo que o tratamento com valganciclovir pode ser benéfico, quando a perda auditiva é o único sintoma de CMV. Vários estados, nos Estados Unidos, tornaram obrigatório o teste para CMV, caso uma criança falhar na triagem auditiva. O teste ocorre por meio do PCR da urina ou da saliva e tem de ser feito antes de 3 semanas de idade, para confirmar que a criança tem o CMV congênito. Se isso não for possível, a gota de sangue de triagem do recém-nascido pode ser utilizada para o teste. Park *et al* sugeriram um novo paradigma, no qual o teste do CMV está na primeira etapa do estudo da perda auditiva idiopática congênita, mesmo antes do teste genético<sup>9</sup>. A perda auditiva associada ao CMV pode apresentar-se de várias formas, sendo descritas as formas bilaterais de grave a profunda, unilateral, leve e progressiva. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) afirma que, como não há imunização disponível para o CMV, a «vacina conhecimento» deve ser aplicada, defendendo que a prevenção é a chave para reduzir o impacto desta infecção potencialmente devastadora. As mulheres grávidas devem ser educadas sobre as consequências potenciais da infecção pelo CMV e a importância da lavagem frequente das mãos e evitar o contato com a saliva e a urina de crianças pequenas.



**Figura 1.** Novo algoritmo proposto para o diagnóstico e tratamento de PASH pediátrica

Outras causas infecciosas de perda auditiva continuam a ser prevalentes nos países em desenvolvimento. Em um estudo brasileiro, a infecção materna por rubéola causou 32% da perda auditiva na população estudada, enquanto 20% foi causada por meningite piogênica<sup>10</sup>. Uma abordagem de prevenção com dois programas de vacinação adequados e o reconhecimento precoce, é vital para combater essas causas. Outras causas virais incluem o vírus coriomeningite linfocítico (LCMV), o

vírus da imunodeficiência humana (HIV), HSV 1 e 2, sarampo, varicela zoster, caxumba, Nilo Ocidental e possivelmente Zika vírus. Novamente, é imperativo que programas adequados de vacinação e educação sejam implementados, para reduzir a incidência dessas causas potencialmente evitáveis da perda auditiva.

Os testes de diagnóstico têm muitos benefícios. Primeiro, e acima de tudo, ele dá um pouco da ideia da patologia para os pais, e fornece uma explicação para uma condição com diversas etiologias. Com testes genéticos abrangentes, a identificação de uma causa específica pode dar informações prognósticas relacionadas com a progressão antecipada, e permitindo o planejamento antecipado das opções de reabilitação. Um diagnóstico genético facilita o aconselhamento genético e ajuda no planejamento familiar. Se uma causa sindrômica da perda auditiva é identificada, este diagnóstico pode permitir a intervenção precoce para outros problemas associados com a síndrome. Por exemplo, se a Síndrome de Usher tipo 2 for a causa da perda auditiva, o início da retinite pigmentosa e comprometimento visual pode ser adiado, simplesmente usando óculos de sol. Também há alguma evidência para sugerir que um diagnóstico genético pode prever a resposta ao implante coclear, determinando se a mutação causal concentra-se no gânglio espiral, células ciliadas ou labirinto membranoso. Os genes que se localizam no gânglio espiral podem prever um desempenho mais fraco do implante <sup>11</sup>.

A importância da tomada de decisão compartilhada com pacientes e pais deve ser apreciada. Os pais devem ter uma compreensão razoável dos riscos e benefícios dos testes de diagnóstico, bem como os resultados esperados. Eles devem entender que os testes genéticos negativos não descartam uma causa genética e que, à medida que a nossa compreensão da perda auditiva genética se expande, os testes diagnósticos se tornarão mais precisos.

À medida que a ciência avança, um diagnóstico genético facilitará tratamentos guiados por diagnósticos. Terapias de células tronco, transferência ou silenciamento de genes e técnicas de reparo genético são tratamentos de ponta que têm mostrado sucesso em modelos animais. Testes em humanos provavelmente ocorrerão dentro da próxima década. Com esses avanços, o paradigma do tratamento mudará da amplificação para a restauração da função das células capilares, retornando à audição natural. Os testes genéticos serão a porta de entrada para estes tratamentos.

Até esse momento, porém, é extremamente importante ressaltar para os pais a importância do tratamento e habilitação dessas crianças. O tratamento começa com a identificação da perda auditiva. Para identificar as crianças e iniciar o tratamento o mais cedo possível, foram desenvolvidos protocolos de triagem auditiva para os recém-nascidos. Estes protocolos visam o diagnóstico até os 3 meses de idade, para facilitar o início da habilitação até a idade de 6 meses. Um recém-nascido saudável, sem fatores de risco, pode ser rastreado por meio de emissões otoacústicas (EOA) ou teste automatizado de resposta auditiva do tronco encefálico (BERA). É importante lembrar que as crianças com distúrbio auditivo do espectro da neuropatia (DAEN) podem passar na triagem pela EOA, mas irão falhar no BERA. Além disso, embora as EOA sejam facilmente realizadas, elas são limitadas a um limiar de detecção de aproximadamente 40dB, falhando na detecção de crianças com perda auditiva leve.

Todas as crianças com perda auditiva identificada devem ser encaminhadas a um oftalmologista. Uma avaliação oftalmológica pode ajudar a identificar formas sindrômicas de perda auditiva em situações onde não testes genéticos abrangentes não estão disponíveis. Além disso, mesmo as crianças com perda auditiva não-sindrômica têm um risco de 2-3 vezes maior de anormalidades oculares e a identificação e tratamento precoce permitem a otimização dos resultados da visão<sup>12</sup>. Isso é de extrema importância em crianças com perda auditiva, uma vez que dependerão significativamente mais de informações visuais para comunicação do que seus pares com audição normal.

Independente do tipo e grau da perda auditiva, uma criança com deficiência auditiva identificada deve ser tratada adequadamente por uma equipe bem informada e experiente no tratamento dos distúrbios de comunicação na infância. O desenvolvimento de crianças com perda auditiva deve ser acompanhado de perto. Sabe-se que, mesmo as crianças com perda auditiva leve e/ou unilateral, correm o risco de atrasos significativos no desempenho escolar, na aquisição e desenvolvimento da fala e da linguagem e têm um comprometimento social aumentado, quando comparados com seus pares com audição normal<sup>13,14</sup>. Independente do grau ou da lateralidade da perda auditiva, é importante oferecer a amplificação adequada (seja por assentos preferenciais em sala de aula, sistema FM, aparelhos auditivos convencionais, aparelhos auditivos CrOS ou implantes cocleares), suporte educacional, escolha da língua e terapia. A amplificação deve ser considerada, mesmo em pacientes com perda auditiva leve ou unilateral.

O futuro do diagnóstico e tratamento da perda auditiva sensorineural é brilhante. Os testes genéticos abrangentes permitiram uma melhor compreensão quanto às etiologias genéticas da perda auditiva. Como mencionado anteriormente, novas terapias genéticas estão sendo desenvolvidas e, um dia, serão usadas para ajudar a restaurar a função das células ciliadas. Espera-se que também seja possível melhorar a audição de crianças com PASN causadas pelo CMV congênito, com terapia antiviral. O paradigma do tratamento irá, logo, além da amplificação para a restauração da função.

Resumindo, o diagnóstico da perda auditiva congênita evoluiu muito nos últimos 60 anos. Os algoritmos de diagnóstico devem ser adaptados a cada doente individualmente e deve-se ter em conta o fenótipo audiológico do paciente, a etnia e os resultados do exame físico.

### Referências bibliográficas

1. Preciado DA, Lim LY, Cohen AP *et al.* A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131:7 804-809
2. Pandya A, Amos KS, Xia XJ *et al.* Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB7 (connexin 30) mutation is a large North American repository of deaf probands. 2003. *Genet Med* 5:295-303
3. Samanich J, Lowes C, Burk R *et al.* Mutations in GJB2, GJB6 and mitochondrial DNA are rare in African American and Caribbean Hispanic individuals with hearing impairment. *Am J Med Gene* 143A:830-838 (2007)

4. Taylor KR, Booth KT, Azaiez H. Audioprofile surfaces: The 21st century audiogram. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016 125:5. 361-368
5. Shearer AE & Smith RJH. Massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hearing loss: the new standard of care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015. 154(2):175-82
6. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of patients with hearing loss. *Hum Genet*. 2016; 135:441-450
7. Lanzien TM, Dollard SC, Bialek SR and Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014 May;22:44-48
8. Kimberlin, D.W. *et al.*, 2015. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *New England Journal of Medicine*, 372(10), pp.933–943. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1404599>.
9. Park AH, Duval M, McVicar S *et al.* A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2014 124;2624-2629
10. Da Silva LP, Queiros F, Lima I. Etiology of hearing impairment in children and adolescents of a reference center APADA in the city of Salvador, state of Bahia. *Braz J. Otorhinolaryngol*. 2006 Jan-Feb;72(1):33-6
11. Eppsteriner RW, Shearer AE, Hildebrand MS. *et al.* Prediction of cochlear implant performance by genetic mutation: The spiral ganglion hypothesis. *Hear Res*. 2012 Oct; 292(1-2):51-58
12. Holingsworth R, Ludlow AK, Wilkins A, Calver R, Allen PM. Visual performance and ocular abnormalities in deaf children and young adults: a literature review. *Acta Ophthalmol* 2014;92:305-310
13. Reeder TM, Cadieux J, Firszt JB. Quantification of speech-in-noise and sound localization abilities in children with unilateral hearing loss and comparison to normal hearing peers. *Audiol Neurotol*. 2015;20(suppl 1);31-37
14. Lieu JE. Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:524-530.