

Diagnóstico Etiológico da Perda Auditiva em 2016: Avanços e Desafios Atuais no Diagnóstico Genético e Viral

Sharon L. Cushing e Blake C. Papsin

Introdução

A perda auditiva é um dos déficits congênitos mais comuns, com 1 em cada 500 recém-nascidos recebendo um diagnóstico de perda auditiva ¹. Como otorrinolaringologistas pediátricos, somos um dos primeiros clínicos que as famílias vêem após a confirmação de um diagnóstico de perda auditiva. Como tal, desempenhamos um papel importante em ajudar essas famílias a navegar por este diagnóstico recente e aconselhá-los com relação às opções de diagnóstico e tratamento para seu filho.

Em nossa experiência, todas as famílias que apresentam uma criança com perda auditiva sensorineural (PASN) invariavelmente perguntam:

Por que meu filho tem perda auditiva?

No período de tempo após a confirmação do diagnóstico de PASN em uma criança, as famílias lutam para aceitar este diagnóstico e sua compreensão pode ser obscurecida pela tristeza da notícia. Como resultado, apresentar opções de tratamento e diagnóstico em um formato simples e digerível é imperativo para melhorar a compreensão da família e facilitar a sua tomada de decisão. Isso nem sempre é uma tarefa fácil, pois exige que o clínico tenha conhecimento e compreensão de um paradigma de diagnóstico em constante evolução, alguns dos quais se situam fora de nossa área de especialização. Este é cada vez mais o caso, já que existem novas considerações de diagnóstico que têm aumentado a nossa compreensão e capacidade de diagnóstico em surdez pediátrica.

Apesar dos diagnósticos modernos, a etiologia da PASN permanece arduosa em uma grande proporção de crianças. Dito isto, temos uma série de ferramentas que ajudam a determinar a etiologia da perda auditiva. É importante aconselhar as famílias que, às vezes, apesar de usar todas as ferramentas disponíveis para nós no presente, a etiologia permanece desconhecida em uma proporção substancial de crianças.

Das novas técnicas diagnósticas disponíveis, criar imagens do sistema auditivo avançou significativamente na última década. Dito isto, este tópico está além do alcance deste manuscrito, onde o foco permanecerá em diagnósticos médicos. O presente capítulo será centrado no nosso conhecimento atualizado e em evolução da PASN secundária à origem genética e ao das infecções congênitas por citomegalovírus (CMV).

AValiação GENÉTICA DA PERDA AUDITIVA EM CRIANÇAS

Assim como em muitos domínios da Medicina, tem havido uma evolução significativa nas nossas capacidades de diagnóstico no domínio do diagnóstico genético. No início dos anos 2000, melhorávamos notavelmente as nossas capacidades de diagnóstico no contexto da perda auditiva não sindrômica pelo nosso conhecimento e capacidade de realizar testes para GJB2 ou GJB6. Muitos centros começaram a usar algoritmos de captura direcionados nesta fase. Nesses algoritmos, os genes comuns seriam analisados e detectados sequencialmente. Antes disso, a avaliação genética de uma criança com perda auditiva estava limitada a causas genéticas sindrômicas e as crianças com outras características fenotípicas (clínicas ou radiológicas). O que tem impulsionado o campo ao longo da última década é o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento paralelas que, simplesmente, são um método de teste genético mais eficiente e econômico que podemos aplicar em nossos pacientes que apresentam perda auditiva. Nos referiremos a estes métodos como estudos genéticos abrangentes, e muitos desses testes clínicos estão comercialmente disponíveis (12 ou mais no presente) com variações no número de genes testados, bem como o que eles estão procurando (por exemplo, variações de nucleotídeo único, variações de número de cópias, etc).

Existem revisões publicadas que podem ajudar na forma como estes testes diferem e como escolher o que melhor se adapta à sua população clínica². Independentemente do teste que se escolhe ou que esteja disponível institucionalmente, é importante fazer as famílias compreenderem os limites dos testes escolhidos. Contudo, nossa capacidade melhorada de mapear o genoma e testar variantes genéticas responsáveis pela doença não é sem seus desafios e limitações. Simplificando, ordenar ou executar o teste genético muitas vezes se torna a parte fácil e até econômica, enquanto os maiores desafios e despesas estão na interpretação e no exercício clínico que é necessário para fazê-lo. Existem vários protocolos bioinformatizados e automatizados sendo desenvolvidos, mas atualmente nenhum é sensível e específico o suficiente para excluir a análise independente de todos os resultados.

Nós vamos rever o estado atual da arte no diagnóstico genético da audição no âmbito das perguntas mais frequentes feitas pelos pais.

Através da triagem auditiva do recém-nascido estamos diagnosticando e reabilitando a perda auditiva idealmente antes da idade de 6 meses. Assim, podemos nos encontrar no quarto com os pais e uma criança muito jovem que, mesmo no cenário de muitas causas sindrômicas de perda auditiva, pode não ter manifestado plenamente todas as características clínicas. Em muitos casos, a perda auditiva pode ser a única característica clínica detectada. Há muitos imitadores de perda auditiva não sindrômicos. Este termo refere-se a uma apresentação como a que acabo de descrever, onde há de fato uma causa genética sindrômica para a perda auditiva, mas que as características clínicas associadas ainda não são aparentes. Embora existam várias causas de perda auditiva que se enquadram nesta categoria, a síndrome de Usher é provavelmente uma das mais importantes, devido às suas eventuais deficiências multissensoriais, incluindo perda auditiva, comprometimento vestibular e deficiência visual secundária à retinite pigmentosa. Estas causas

de perda auditiva entre outras podem ser identificadas através de testes genéticos abrangentes. No contexto da Síndrome de Usher em particular, uma revisão dos marcos motores e uma avaliação, se possível, do equilíbrio e da função do órgão vestibular podem facilitar muito a interpretação dos resultados genéticos³. A Síndrome de Jervell e Lange Neilson, embora muito rara, pode resultar em morte cardíaca súbita devido ao prolongamento do intervalo QT e, portanto, também deve ser diagnosticada em uma criança cuja única apresentação é de perda auditiva.

“A perda auditiva do meu filho não pode ser genética, não há histórico familiar”

Dada a natureza recessiva da maioria das causas não-sindrômicas da perda auditiva, a maioria das famílias não terá uma história familiar significativa de PASN. Quando a discussão em torno de causas genéticas de PASN começa, muitas dessas famílias vão sugerir que a PASN não poderia ser genética dado que não há histórico familiar. A maioria das discussões genéticas começará, portanto, com uma explicação da herança recessiva e a frequente falta de história familiar associada que isso acarreta, com exceção de famílias e / ou populações com alto grau de consanguinidade. É importante começar sua discussão com tal explicação, caso contrário as famílias podem não achar que sua discussão sobre genética é pertinente a elas.

“O que vai mudar para o meu filho saber se é uma causa genética?”

Uma vez que as famílias compreendem que seu filho pode, ou mesmo que é provável, ter uma causa genética para a sua perda auditiva apesar desta ausência de histórico familiar, a maioria normalmente vai fazer esta pergunta?

Em resposta a esta pergunta, os benefícios óbvios da realização de um diagnóstico genético de perda auditiva onde exista incluem: 1) a capacidade de reconhecer e procurar outras características fenotípicas ocultas; 2) o impacto para futuras gestações na família, e 3) o conhecimento de como este tipo de perda auditiva se comporta “em média”. Atualmente, com poucas exceções, não muda a forma como tratamos a perda auditiva.

“Qual a probabilidade de a perda auditiva de meu filho ser genética?”

Há variabilidade nas taxas de diagnóstico relatadas de testes genéticos, embora o maior estudo (n = 1119 pacientes com perda auditiva) tenha identificado uma causa genética em quase 40%⁴. Isso está dentro do intervalo do que é relatado em outras séries menores e é, portanto, um número útil para usar em discussão com as famílias. Conseguir esta taxa diagnóstica, no entanto, não provém simplesmente de solicitar o exame de sangue. Essa alta taxa de diagnóstico só ocorre após uma análise cuidadosa da história familiar da criança, fenótipo, consideração de sua origem étnica e muitas vezes requer testes adicionais da criança e de suas famílias. Antes de mais nada, as famílias devem entender o que é necessário na interpretação desses testes e, a fim de obter resultados precisos, devem estar muito envolvidos em testes genéticos e dispostos a retornar para múltiplas visitas.

Em alguns casos, o significado dos resultados exige que os pais passem por uma avaliação genética para ver como os genes em questão se dividiram (ou seja, no cenário de uma causa recessiva de perda auditiva, se ambas as variantes vieram de um dos pais e esse genitor não tiver perda auditiva, então essas variantes são menos susceptíveis de serem patogênicas e responsáveis pela perda auditiva da criança). Eles também podem ter que trazer irmãos, para a avaliação clínica e genética.

Alguns dos desafios em se determinar se há uma história familiar de PASN é a possibilidade de que algum membro da família pode não estar ciente que tem a perda de audição. Como resultado, fazer pais e irmãos realizarem audiogramas para determinar se eles podem ter perda auditiva não reconhecida pode ser importante para fornecer o contexto adequado para interpretar os resultados genéticos.

Muitas vezes, famílias que têm uma má compreensão do que pode estar envolvido, a fim de fornecer uma interpretação precisa de seus resultados genéticos, muitas vezes não conseguem acompanhar a avaliação necessária para interpretar os resultados no contexto clínico.

“Então a perda auditiva do meu filho é genética ou não?”

Não é incomum que uma família de uma criança que não tenha apresentado anormalidades detectadas no teste GJB2 / GJB6 tenha compreendido que a perda auditiva de seu filho não era genética. Este claramente não é o caso, mas fala a favor da complexidade das conversas que precisam acontecer em torno de testes genéticos.

Antes de solicitar testes, uma explicação para a família de que o teste genético abrangente pode não fornecer um resultado claro é importante, pois muitas vezes eles terão a falsa impressão de que, como outros exames de sangue, o resultado será normal ou anormal. Do mesmo modo, eles também devem entender que eles, seus filhos com PASN ou seus outros filhos podem ser convidados a realizar testes adicionais, a fim de ajudar a esclarecer o significado dos resultados.

Um dos maiores desafios do teste abrangente inclui o grande número de variantes genéticas de significado desconhecido que podem ser detectadas. Mesmo resultados que sugerem que a variante genética é provavelmente patogênica podem ser difíceis de interpretar tanto para o clínico como para as famílias.

Atualmente, a certeza do diagnóstico no estabelecimento de testes abrangentes vem de uma revisão intensiva e multidisciplinar dos testes clínicos relevantes e informações sobre a criança e sua família. Este tipo de abordagem é particularmente importante na definição de resultados que incluem as variantes acima mencionadas de significância incerta ou aquelas que são provavelmente patogênicas. Existem muitas instituições especializadas que são capazes de fazer exatamente o que eu descrevi e estão na vanguarda do diagnóstico genético de perda auditiva. No entanto, este “cenário ideal” é um desafio para muitos de nós, mesmo em grandes hospitais de cuidados terciários, realçando que muitas vezes a nossa capacidade de testar é maior do que a nossa capacidade de interpretar. Neste caso, a importância é desenvolver um paradigma para a interpretação e comunicação dos resultados genéticos que é viável dentro dos limites dos recursos disponíveis para você.

As limitações atuais dos testes devem ser reconhecidas e comunicadas às famílias. No futuro, poderão ser desenvolvidas vias de bioinformática mais automatizadas, que poderão estratificar o risco associado a variantes de significado incerto baseadas na localização dos genes e nos dados clínicos acumulados.

Um desafio adicional de testes abrangentes é que ambos os testes que empregamos evoluem para incluir mais genes e nosso conhecimento sobre a patogenicidade dessas variantes genéticas também aumenta ao longo do tempo.

Sabemos mais sobre causas genéticas de perda auditiva hoje do que sabíamos há uma década atrás, e saberemos mais em uma década do que nós sabemos agora. As famílias devem estar conscientes de que, ainda que hoje talvez não sejamos capazes de determinar se a perda auditiva de seu filho tem uma base genética, pode vir um momento no futuro em que seremos claramente capazes de reconhecer que é.

À luz disto, podemos até ser tentados a perguntar-nos ou transmitir aos nossos pacientes que talvez deveríamos esperar até sabermos mais? Líderes no campo argumentariam que não saberemos mais, a menos que continuemos a testar e iterativamente definir a importância de todas as variantes de significado incerto que atualmente detectamos e continuaremos a detectar em nossas populações de perda auditiva. Com isso em mente, é importante considerar qual é a nossa responsabilidade em aplicar esta evolução nos testes e no conhecimento de testes realizados anteriormente. Para isso, seria necessária, no mínimo, uma infra-estrutura significativa de informática.

Em suma, embora os testes genéticos abrangentes estejam claramente dentro do alcance do geneticista e do conselheiro genético, isso tudo pode parecer muito para o otorrinolaringologista e onde possamos um dia ter ficado confortáveis com os testes e aconselhamento em torno do teste GJB2 / 6 ou SLC26A4, talvez já não nos encontremos tão confortáveis com testes abrangentes. Dito isto, no mínimo, precisamos ter uma compreensão suficiente para orientar nossos pacientes, quando desejado, através do processo e contribuir com nosso conhecimento de suas características fenotípicas para a equipe de diagnóstico.

Perda auditiva induzida por vírus: Citomegalovírus Congênito (CMVc)

O citomegalovírus (CMV), da família do herpes vírus, quando congênito, tem sido há muito conhecido e compreendido como uma causa de PASN. Todos nós temos crianças que chegam à nossa clínica com perda auditiva que recebem este diagnóstico. Tipicamente estas crianças são sintomáticas e têm sido afetadas de várias maneiras que são evidentes desde o nascimento e, historicamente, eles constituíram uma proporção relativamente pequena de nossa população total com perda auditiva. O que veio a ser reconhecido ao longo da última década é que estas crianças que vieram rotuladas com um diagnóstico de CMV congênito realmente compõem uma pequena, mas relativamente perceptível, proporção de PASN relacionado ao CMV congênito. É importante notar que aproximadamente 6-25% das crianças com PASN relacionado com o CMV congênito não têm outros sinais ou sintomas de sua doença subjacente ⁵. Essas crianças são frequentemente referidas como assintomáticas, o que de fato é um nome incorreto. Portanto, não reconhecemos a prevalência real do CMV congênito em nossa população com perda auditiva, e isso pode representar até 20% dos casos de perda auditiva não-sindrômica ⁵.

A PASN do CMV congênito tem características distintas, mas também variáveis, que incluem sua propensão a ser de alta frequência (32% têm alta frequência sozinha), unilateral (38-50%) ou assimétrica e progressiva (11-50%) e, portanto, pode ser perdida na triagem do recém-nascido. Estima-se que 50% das crianças com PASN do CMV congênito demonstrarão progressão ⁵. A trajetória de progressão também é altamente variável e pode ocorrer no período de recém-nascido,

infância, ou mesmo na segunda década de vida. Essas crianças necessitam, portanto, de acompanhamento audiológico de longo prazo. Dadas suas características, não surpreendentemente, com exceção de um nervo coclear ausente, CMV congênito é uma das principais causas de PASN unilateral e estas crianças também constituem uma grande proporção dos que apresentam PASN assimétrica.

Confirmar um diagnóstico de CMV congênita pode ser desafiador dado que o teste de uma amostra obtida no período neonatal (ou seja, 2-3 semanas de vida) é necessário para ter certeza de que a exposição ocorreu perinatal versus pós-natal. O vírus é encontrado em concentrações mais elevadas na urina e saliva, tornando estas amostras ideais para qualquer cultura ou, mais frequentemente, para a detecção do vírus por PCR. Além das primeiras 2-3 semanas de vida, podemos confiar nos testes de PCR para o vírus a partir da gota de sangue seco obtida no nascimento, embora a sensibilidade seja pobre (34%) e possa subestimar a prevalência.⁵ Em muitas jurisdições, gotas de sangue seco são mantidas por um número de anos e é útil para descobrir em sua área como acessá-los para testes. Dada a necessidade de amostragem precoce, o diagnóstico de CMV congênita é adequado para triagem neonatal em massa, que esperamos ver no futuro, mas não é sem desafios.

A detecção de CMV congênita deve figurar dentro de todos os nossos paradigmas de diagnóstico para crianças apresentando PASN e deve ser um dos primeiros passos no cenário de uma apresentação idiopática de PASN em um lactente. Em alguns algoritmos, o teste para CMV congênito é considerado mesmo antes da avaliação genética. A capacidade específica do clínico para testar e diagnosticar o CMV congênito dependerá da idade que o recém-nascido chegará ao médico, bem como da disponibilidade da amostra e das capacidades de diagnóstico disponíveis no local⁶.

Identificar o CMV como a etiologia subjacente da perda auditiva tem várias vantagens. O diagnóstico precoce abre a janela para a possibilidade de tratamento com anti-virais. O tratamento de seis semanas a 6 meses com valganciclovir foi utilizado no tratamento de crianças com menos de 30 dias de idade com CMV congênito sintomático e demonstrou melhorar os resultados audiológicos a curto prazo⁷⁻⁸. Ainda existem dúvidas quanto à duração do tratamento, bem como a longevidade do benefício. Além disso, o impacto do tratamento sobre os resultados audiológicos de crianças que apresentam principalmente perda auditiva (ou seja, assintomática de outra forma) ainda está por ser definido e estudos em vários centros podem ajudar a esclarecer o benefício do tratamento desses pacientes. Embora certamente existam riscos para o tratamento (isto é, neutropenia), é empolgante considerar uma causa potencialmente tratável de perda auditiva.

Mesmo na ausência de tratamento, a identificação de CMV congênito em crianças assintomáticas de outra forma proporciona a oportunidade de procurar outras sequelas sutis, incluindo achados oculares e atrasos no desenvolvimento. A partir de uma vigilância auditiva pode-se alterar ou direcionar a frequência dos testes de acompanhamento, dado o conhecimento de que a perda auditiva relacionada ao CMV é conhecida por progredir rapidamente, bilateralmente, mesmo após muitos anos de limiares estáveis.

Na era em que estudos sobre a eficácia da reabilitação de perda auditiva unilateral / assimétrica com implantes cocleares estão em andamento, é razoável considerar que a etiologia pode influenciar no benefício em longo prazo do implante unilateral no cenário de CMV congênito, dada a propensão para uma coorte destas crianças progredir para deficiência auditiva bilateral, às vezes com mais de uma década de diferença entre as orelhas.

O reconhecimento precoce é fundamental no cenário de CMV congênito para permitir o seguimento audiológico adequado, abrir a porta para um possível tratamento, para nos ajudar a caracterizar a apresentação e os resultados nestas crianças. O futuro certamente segura as respostas para as perguntas que estamos fazendo atualmente sobre o diagnóstico e o tratamento do CMV congênito. Espera-se também ganhos na prevenção através da educação de mães grávidas (evitando o contato salivar com crianças pequenas) e possivelmente, vacinação. O aumento astronômico em nossa compreensão do CMV congênito ao longo da última década também nos lembra que provavelmente há outras etiologias da perda auditiva, virais (por exemplo, Zika vírus) e outras, que podem entrar em jogo em nossas populações de crianças com PASN nos próximos anos.

Resumo

Como clínicos que cuidam de crianças com perda auditiva, estamos vendo uma proporção cada vez maior de crianças que são capazes de sair de nossas clínicas com um diagnóstico etiológico.

A identificação da etiologia é imperativa para o avanço de nosso conhecimento, particularmente no que se refere aos resultados de nossas intervenções. Atualmente, a etiologia não prevê resultados para a reabilitação auditiva, incluindo o implante coclear. Uma das razões é que a maioria dos resultados relatados, sejam eles comportamentais, eletrofisiológicos ou outros, não conduzem análises específicas de acordo com a etiologia, dado o grande grau de heterogeneidade ou uma grande proporção de etiologia desconhecida dentro dessas coortes.

As famílias continuarão a nos procurar para ajudá-los a navegar nos paradigmas em constante evolução para a avaliação etiológica do seu filho com perda auditiva. Como tal, precisamos nos manter informados do estado atual da arte em diagnóstico, bem como recorrer à perícia em torno de nós, já que o nível de complexidade neste domínio continua a aumentar.

Referências bibliográficas

1. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001 Sep 8;323(7312):536-40.
2. Sloan-Heggen CM, Smith RJ. Navigating genetic diagnostics in patients with hearing loss. *Current opinion in pediatrics*. 2016 Aug 20.
3. Oyewumi M, Wolter NE, Heon E, Gordon KA, Papsin BC, Cushing SL. Using Balance Function to Screen for Vestibular Impairment in Children With Sensorineural Hearing Loss and Cochlear Implants. *Otol Neurotol*. 2016 May 25.

4. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, *et al.* Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Human genetics*. 2016 Apr;**135**(4):441-50.
5. Duval M, Park AH. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec;**22**(6):495-500.
6. Park AH, Duval M, McVicar S, Bale JF, Hohler N, Carey JC. A diagnostic paradigm including cytomegalovirus testing for idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2014 Nov;**124**(11):2624-9.
7. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;**372**(10):933-43.
8. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Feb;**28**(1):81-5