
Emissões otoacústicas em um grupo de crianças com o espectro da neuropatia auditiva: estudo retrospectivo

Otoacoustic emissions in a group of children with auditory neuropathy spectrum disorder: retrospective study

Emisiones otoacústicas em um grupo de niños com espectro de desórdenes de la neuropatía auditiva: estudio retrospectivo

Nayara TO Costa*
Gabriela RI Rodrigues**
Michele P Carmo***

Resumo

Introdução: O Espectro da Neuropatia Auditiva é uma desordem auditiva com alteração na condução dos impulsos nervosos nas células ciliadas internas e/ou no nervo auditivo com função coclear preservada. Verifica-se ausência ou alteração do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico com presença das Emissões Otoacústicas e do microfonismo coclear. O objetivo deste estudo foi analisar a ocorrência ou não do registro das Emissões Otoacústicas em um grupo de crianças com o Espectro da Neuropatia Auditiva, considerando idade, grau da perda auditiva e etiologia. **Material e Método:** Estudo retrospectivo com levantamento de prontuários dos pacientes atendidos em uma clínica-escola nos últimos 5 anos. **Resultados:** Obedeceram aos critérios de inclusão os prontuários de 15 crianças, 67% do sexo feminino e 33% do sexo masculino, entre 2 e 17 anos de idade. Foi possível observar que, tanto no grupo com Emissões Otoacústicas presentes, quanto no grupo com ausência de Emissões Otoacústicas, as idades foram semelhantes. A maior porcentagem de ausência de Emissões Otoacústicas foi observada na etiologia hiperbilirrubinemia, com uma menor ocorrência deste fenômeno nos casos de origem genética e ausência deste fenômeno nos casos hereditários e idiopáticos. **Conclusões:** A ausência

* Mestre em Fonoaudiologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. ** Mestre em Fonoaudiologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – PUCSP; Doutoranda do Programa de Estudos Pós-Graduados em Fonoaudiologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – PUCSP. *** Mestre em Fonoaudiologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – PUCSP.

das Emissões Otoacústicas não teve relação direta com a idade nem com o grau da perda auditiva e uma maior ocorrência de casos com ausência das Emissões Otoacústicas pôde ser observada nas crianças cuja etiologia do Espectro da Neuropatia Auditiva foi a hiperbilirrubinemia.

Palavras-chave: neuropatias hereditárias sensoriais e autônomas; audição; transtornos de audição; emissões otoacústicas espontâneas; criança.

Abstract

Introduction: Auditory Neuropathy Spectrum Disorder is a hearing disorder with altered auditory nerve impulses conduction in the inner hair cells and / or the auditory nerve with cochlear function preserved. There is absence or alteration of the Auditory Evoked Potential Brain Stem with presence of Otoacoustic Emissions and cochlear microphonics. The aim of this study was to analyze the occurrence or nonoccurrence of Otoacoustic Emissions in a group of children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder; considering factors such as age, degree of hearing loss and etiology. **Material and Method:** Retrospective study of medical chart survey from patients in a university clinic in the last five years. **Results:** There were 15 dossiers that fit the inclusion criteria, 67% females and 33% males, with ages between 2 and 17 years old. It was observed that in both groups, with present Otoacoustic Emissions and with absent Otoacoustic Emissions, the ages were similar. The highest percentage of absent Otoacoustic Emissions was observed in the etiology of hyperbilirubinemia, with a lower occurrence of this phenomenon in cases of genetic origin and absence of this phenomenon in hereditary and idiopathic cases. **Conclusions:** The absence of Otoacoustic Emissions had no direct relationship with the age of the children neither with the degree of hearing loss, and a higher incidence of cases with absence of Otoacoustic Emissions was observed in children whose etiology of Auditory neuropathy spectrum disorder was hyperbilirubinemia.

Key-words: hereditary sensory and autonomic neuropathies; hearing; hearing disorders; spontaneous otoacoustic emissions; child.

Resumen

Introducción: El Espectro de Neuropatía Auditiva es un trastorno auditivo con alteración en la conducción del impulso nervioso en las células ciliadas internas y/o en el nervio auditivo con la función coclear conservada. Tiene ausencia o alteración del Potencial Auditivo Evocado de Tronco Encefálico con presencia de Emisiones Otoacústicas y de la microfonía coclear. El objetivo de este estudio fue analizar la ocurrencia o no de la Emisiones Otoacústicas en un grupo de niños con el Espectro de Neuropatía Auditiva, teniendo en cuenta edad, grado de la pérdida auditiva y etiología. **Material y Método:** Estudio retrospectivo de los archivos de los pacientes atendidos en una clínica-escuela en los últimos cinco años. **Resultados:** atendieron a los criterios de inclusión los registros de 15 niños, 67% mujeres y 33% hombres, entre 2 y 17 años de edad. Se observó que tanto el grupo con Emisiones Otoacústicas presente, como en el grupo con Emisiones Otoacústicas ausente, las edades fueron semejantes. El mayor porcentaje de ausencia de Emisiones Otoacústicas se observó en la etiología de hiperbilirrubinemia, con una menor incidencia de este fenómeno en los casos de origen genético y la ausencia de este fenómeno en los casos hereditarios e idiopáticos. **Conclusiones:** La ausencia de Emisiones Otoacústicas no tubo relación directa con la edad ni con el grado de pérdida auditiva y una mayor incidencia de casos con ausencia de Emisiones Otoacústicas se pudo observar en los niños cuya etiología del Espectro de la Neuropatía Auditiva fue la hiperbilirrubinemia.

Palabras-clave: neuropatias hereditárias sensoriais y autônomas; audición; transtornos de la audición; emisiones otoacústicas espontâneas; niño.

Introdução

Recentemente, o termo Espectro da Neuropatia Auditiva (ENA), do inglês “*Auditory Neuropathy Spectrum Disorder*” foi adotado para descrever a natureza heterogênea e multifacetada desse transtorno de amplo espectro que ocorre nas diferentes faixas etárias refletindo uma variedade de etiologias, como por exemplo, metabólicas (anóxia e hiperbilirrubinemia), hereditárias, imunológicas (ototoxicidade e desmielinização) infecciosas (pós-viral) e idiopáticas^{1,2}.

Como possíveis locais de lesão a literatura aponta as células ciliadas internas (CCI), as sinapses dessas células com o nervo auditivo, o nervo auditivo e/ou a aferência e eferência de suas fibras, os neurônios do gânglio espiral ou ainda anormalidades bioquímicas nos neurotransmissores³.

Clinicamente o diagnóstico do ENA se configura pela presença das Emissões Otoacústicas (EOA), ausência de respostas ou importante alteração no registro do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com estímulo clique desde a onda I, e presença do microfonismo coclear (MC). Os reflexos acústicos estão quase sempre ausentes, a audiometria para tons puros varia de limiares normais a perdas auditivas severas/ profundas e a dificuldade de discriminação vocal é uma das queixas mais importantes^{4,5,1}.

No entanto, em 1999, pesquisas realizadas já relatavam que existem exceções para esse quadro clínico clássico, uma delas é caracterizada pela ausência das EOA^{6,7}.

Dessa forma, sabe-se que a ausência do registro das EOA pode ocorrer em pacientes com o ENA, porém, ainda não existem razões conclusivas para esse fato, e nem se sabe ao certo em que momento ocorre e se esta ausência das EOA pode estar relacionada com a etiologia do ENA.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar as EOA, identificando sua presença ou ausência, considerando os fatores idade em que foi identificada a ausência das EOA, o grau da perda auditiva e os fatores etiológicos do ENA.

Material e Método

Estudo retrospectivo realizado por meio de levantamento de prontuários dos pacientes atendidos nos últimos cinco anos no setor de Audiologia Clínica Infantil de um serviço de saúde auditiva de

alta complexidade no estado de São Paulo, que é conveniado ao Sistema Único de Saúde. Este estudo foi parte inicial de uma pesquisa com indivíduos diagnosticados com ENA que recebeu aprovação da instituição e do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUCSP) sob processo de nº 131/2008.

O critério de inclusão foi o diagnóstico do ENA, verificado pela ausência ou presença parcial de respostas na pesquisa do PEATE, presença de EOA identificada na primeira avaliação realizada, presença do MC e ausência de reflexos acústicos.

Dos prontuários foram registradas informações quanto à possível etiologia do ENA, o grau da perda auditiva segundo a média das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz e se houve ou não ausência do registro das EOA nas reavaliações realizadas no acompanhamento audiológico desses pacientes. Nos casos de ausência do registro das EOA, foi considerada a idade da criança no momento em que foi identificada essa ausência. Nas crianças que apresentaram EOA presentes, foi considerada a idade da última avaliação. O critério de exclusão foi a presença de alterações timpanométricas nos casos com ausência do registro das EOA.

Análise

Foi realizada a análise descritiva dos dados, sendo calculados os valores de estatísticas descritivas para a idade (anos) das crianças no geral e por categoria de EOA (ausente ou presente). Os valores individuais e médios da idade em cada categoria de EOA foram representados graficamente.

Foram construídas tabelas com as distribuições de frequências e porcentagens das EOA e do grau de perda em cada etiologia.

A análise foi realizada com o auxílio do aplicativo Minitab versão 15.

Resultados

Obedeceram aos critérios de inclusão os prontuários de 15 crianças, sendo 10 (67%) do sexo feminino e 5 (33%) do sexo masculino.

Os valores de estatísticas descritivas para a idade (anos) em cada categoria de EOA (presente / ausente) são apresentados na Tabela 1 e Gráfico 1.

Quanto à etiologia, seis crianças apresentaram causa hereditária, sendo cinco (33%) por mutação genética do gene Otoferlin (OTOF) e 1 criança

(7%) com síndrome neurológica, 5 (33%) apresentaram hiperbilirrubinemia e 4 (27%) tiveram a etiologia do ENA classificada como idiopática.

Na Tabela 2 são apresentadas as distribuições de frequências e porcentagens das EOA em cada etiologia.

A maioria das crianças (67%) apresentou EOA presentes. A maior porcentagem de ausência de EOA foi observada na etiologia hiperbilirrubinemia.

As distribuições de frequências e porcentagens do grau de perda auditiva em cada etiologia são apresentadas na Tabela 3.

Todas as crianças com mutação genética confirmada (OTOF) apresentaram perda auditiva de grau profundo.

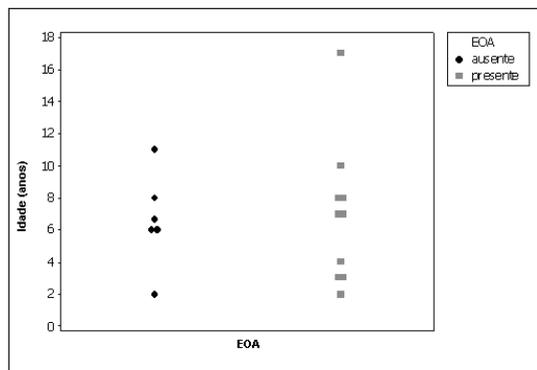
Quanto ao uso do AASI, foi identificado que todas as crianças fizeram uso do dispositivo em pelo menos um momento do acompanhamento. No entanto, pela ausência de informações nos prontuários sobre o tempo e sistematicidade da amplificação, esses dados não puderam ser analisados.

Tabela 1 – Valores de estatísticas descritivas para a idade nos grupos com EOA presentes e ausentes

EOA	N	Média (anos)	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Ausente	5	6,6	3,3	2	6	11
Presente	10	6,9	4,4	2	7	17
Total	15	6,8	4,0	2	7	17

EOA – Emissões otoacústicas

Gráfico 1 – Valores individuais da idade (anos) por categoria de EOA (presente / ausente)



EOA – Emissões otoacústicas

Tabela 2 – Frequências e porcentagens de EOA em cada etiologia

Etiologia	EOA		Total
	Ausente	Presente	
Mutação do gene OTOF	1 20%	4 80%	5 100%
Neuropatia Periférica	–	1 100%	1 100%
Hiperbilirrubinemia	4 80%	1 20%	5 100%
Idiopática	–	4 100%	4 100%
Total	5 33%	10 67%	15 100%

EOA – Emissões otoacústicas
(-) não encontrado

Discussão

Apesar da distribuição por sexo não ser um dos objetivos de estudo desta pesquisa, vale ressaltar a discrepância entre os sexos, caracterizada pela prevalência de crianças do sexo feminino com diagnóstico de ENA.

Nesta pesquisa, observou-se que apenas 33% dos casos estudados apresentavam EOA ausentes.

Com relação aos casos que apresentaram EOA ausentes, não foi possível estabelecer o tempo de uso do AASI por cada criança, porém, se sabe que todas as crianças em algum momento fizeram uso do dispositivo. Segundo Deltenre et al.⁶, Starr et al.⁴ e Abdala et al.⁸, nos casos com ENA, em que

Tabela 3 – Frequências e porcentagens do grau de perda auditiva em cada etiologia

Etiologia	Grau da perda				Total
	Leve	Moderado	Severo	Profundo	
Mutação do gene OTOF	-	-	-	5 100%	5 100%
Neuropatia periférica	-	-	-	1 100%	1 100%
Hiperbilirrubinemia	-	2 40%	1 20%	2 40%	5 100%
Idiopática	1 25%	1 25%	-	2 50%	4 100%
Total	1 7%	3 20%	1 7%	10 67%	15 100%

(-) não encontrado

o comprometimento auditivo não está concentrado na cóclea, é possível ocorrer a estimulação auditiva excessiva das CCE pelo uso de AASI, o que contribui para sua deterioração, resultando na ausência das respostas nas EOA.

Abdala et al.⁸ também encontraram decréscimo na resposta das EOA, sugerindo que a função coclear pode ser afetada com o passar do tempo. Porém não apontaram fatores que pudessem justificar a ausência das EOA.

Também é possível encontrar pacientes com ENA que não fizeram uso de AASI, mas que mesmo assim, apresentam a ausência dos registros das EOA, como foi identificado no estudo de Deltenre et al.⁶. Entretanto, concordamos com Starr et al.⁴, que salientam o cuidado necessário ao se atribuir a ausência de EOA somente ao comprometimento de células ciliadas pelo uso de AASI, já que essa ausência de registros pode ser encontrada também em sujeitos auditivamente normais e até mesmo em mudanças sutis da função da orelha média.

Quanto à idade, apenas um sujeito (com 17 anos), se destacou dos demais. Exceto por este sujeito, nota-se distribuição semelhante das idades nos dois grupos (casos com EOA presentes e ausentes), o que sugere não haver associação entre idade e ocorrência das EOA. Fato também observado por Starr et al.⁴ cujos resultados identificaram ausência de EOA em 30% dos sujeitos avaliados independentemente da idade dos mesmos. No entanto, ressaltamos que a amostra deste estudo é consideravelmente pequena, havendo a necessidade de mais pesquisas com variáveis controladas para que

se possa estabelecer se existe relação entre a idade e a ausência das EOA em crianças com o ENA.

Quanto ao grau da perda auditiva, a maioria dos pacientes apresentou perdas auditivas de grau profundo, corroborando com Raveh et al.⁵, que observaram 65% de perdas auditivas de grau profundo em uma população infantil com o ENA. Madden et al.⁹, encontraram perda auditiva de grau severo ou profundo em 17 crianças, moderado em 6 e de grau leve em 3 crianças.

A literatura aponta que a etiologia do ENA é heterogênea^{7,9,5}, o que também foi confirmado neste estudo, que apresentou a hiperbilirrubinemia, mutação no gene OTOF, neuropatia periférica e idiopática como prováveis etiologias. Ao analisar e relacionar as prováveis etiologias do ENA com a ausência das EOA identificamos que a maior porcentagem de sujeitos foi observada nos casos com hiperbilirrubinemia (80%), seguida de mutação no gene OTOF (20%).

Nossos achados sugerem que a cóclea é afetada nos casos com hiperbilirrubinemia, refletindo nas respostas das EOA. Silva et al.¹⁰ também chegaram a essa conclusão após avaliarem neonatos com hiperbilirrubinemia e encontrarem amplitudes de EOA menores nesses casos. No entanto, Shapiro e Nakamura¹¹, a partir de estudos realizados em animais, observaram que os efeitos da toxicidade da bilirrubina eram muito semelhantes aos achados humanos, já que o sistema auditivo de ambos é sensível à toxicidade da bilirrubina. Os danos da bilirrubina no sistema auditivo mostraram perda seletiva das fibras mielinizadas no VIII par craniano, o que acarretaria em dessincronia do impulso

nervoso. Os autores observaram que a concentração de bilirrubina ocorria no nervo auditivo e no gânglio espiral, e que as vias auditivas corticais não estavam envolvidas nos locais da alteração.

Nos casos com mutação no gene OTOF, uma criança apresentou ausência das EOA, o que também foi encontrado no estudo de Varga et al.¹², que identificaram diminuição das respostas das EOA com o passar do tempo em crianças com diagnóstico de EOA com mutação no gene OTOF. Entretanto, os autores não puderam inferir se essa mudança de resposta foi resultado do dano causado nas CCE em função do uso do AASI, ou decorrente de um efeito da mutação do gene OTOF nessas células.

Nos casos de ENA por hiperbilirrubinemia, neste estudo foram identificados sujeitos com perda auditiva de grau moderado, severo e profundo. Esse resultado também foi observado por Martinho¹³, cuja pesquisa também encontrou variabilidade de resultados quanto ao grau de perda auditiva nos casos com ENA, desde limiares auditivos dentro da normalidade até perda auditiva de grau profundo.

Quanto aos casos com mutação no gene OTOF, a literatura tem apontado uma perda auditiva não síndrômica de herança autossômica recessiva, em geral de grau severo a profundo e de manifestação pré-lingual¹⁴. No presente estudo, todos os casos com etiologia genética por mutação no gene OTOF também apresentaram perda auditiva de grau profundo.

Sendo assim, as alterações nos registros das EOA encontradas em indivíduos com ENA fornecem forte indício de que as funções cocleares podem estar envolvidas, porém, não é possível distinguir se as alterações das funções das células ciliadas são a causa ou consequência da atividade desordenada do nervo auditivo nesses indivíduos.

Diante dos achados deste estudo e dos descritores na literatura sobre a possibilidade do ENA ser progressivo, com a ausência das EOA e progressão da extensão das perdas auditivas, consideramos importante a realização de mais estudos sobre o seguimento destes pacientes, uma vez que o conhecimento a respeito destas progressões cresce à medida que a evolução de pacientes com diagnósticos confirmados é pesquisada.

Conclusões

A ausência das EOA não teve relação direta com a idade dos sujeitos avaliados. Uma maior

ocorrência de casos com ausência das EOA pode ser observada nas crianças cuja etiologia do ENA foi a hiperbilirrubinemia.

Devido à natureza heterogênea do ENA, mais pesquisas que enfoquem o acompanhamento destes pacientes são imprescindíveis para um melhor conhecimento sobre esta patologia.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro Audição na Criança (CeAC/DERDIC-PUCSP) por permitir a realização da pesquisa e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências bibliográficas

1. Hayes D, Sininger Y, Hayes D, Sininger Y. Guidelines for identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder. Guidelines Development Conference at NHS. Como, Italy; 2008.
2. Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, Wilensky D, Li L, Mattingly KR. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with Auditory Neuropathy/Dys-synchrony (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder*). *International Journal of Audiology*. 2010;49:30-43.
3. El-Badry MM, McFadden SL. Evaluation of inner hair cell and nerve fiber loss as sufficient pathologies underlying auditory neuropathy. *Hearing Research* 2009;(255): 84-90.
4. Starr A, Sininger Y, Nguyen T, Michalewski HJ, Oba S, Abdala C. Cochlear Receptor (Microphonic and Summating Potentials, Otoacoustic Emissions) and Auditory Pathway (Auditory Brain Stem Potentials) Activity in Auditory Neuropathy. *Ear & Hearing* 2001;22 (2):91-99.
5. Raveh E, Buller N, Badrana O, Attias J. Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol* 2007;28(5):302-8.
6. Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Christiaens F, Barthelemy P, Paulissen D, Renglet T. Auditory neuropathy with preserved cochlear microphonics and secondary loss of otoacoustic emissions. *Audiology* 1999;(38):187-95.
7. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AK, Rickards FW, Clark GM. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear and Hearing* 1999;20:238-252.
8. Abdala C, Sininger YS, Starr A. Distortion product otoacoustic emission suppression in subjects with auditory neuropathy. *Ear Hear*. 2000;21(6):542-53.
9. Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald JH Jr, Choo DI. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(9):1026-30.
10. Silva DPC, Regina Helena Garcia Martins, Bruno Almeida Antunes Rossini. Avaliação auditiva em neonatos com hiperbilirrubinemia. *Revista Brasileira de Otorrinolaringol* 2008; 74(1).
11. Shapiro SM, Nakamura H. *J Perinatol* 2001;21 Suppl 1:S52-5; 59-62.



12. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, Starr A, Leal SM, Cohn E, Kimberling WJ. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* [periódico online] 2003; 40: 45-50. Disponível em: www.jmedgenet.com [2003 jul 10];

13. Martinho ACF. Achados Audiológico em crianças com hiperbilirrubinemia neonatal: um enfoque na neuropatia auditiva [dissertação de mestrado]. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2002.

14. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999;21:363-369.

Recebido em novembro/11; **aprovado em** março/12.

Endereço para correspondência

Nayara TO Costa

Rua Araguari, 661 aptº 102 Moema CEP: 04514-041, São Paulo, SP – Brasil.

Telefone: 11 8701-0449

E-mail: na-thais@hotmail.com

