



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis[☆]

Çağıl Gökdoğan^{a,*}, Şenay Altinyay^a, Ozan Gökdoğan^b, Hakan Tutar^c, Bülent Gündüz^a, İlyas Okur^d, Leyla Tümer^e, Yusuf Kemal Kemalolu^c

^a Departamento de Audiologia, Gazi University Hospital, Ankara, Turquia

^b Departamento de ORL-CCP, Memorial Hospital, Ankara, Turquia

^c Departamento de ORL-CCP, Gazi University Hospital, Ankara, Turquia

^d Departamento de Nutrição Pediátrica e Metabolismo, Gazi University Hospital, Ankara, Turquia

^e Departamento de Endocrinologia Pediátrica, Gazi University Hospital, Ankara, Turquia

Recebido em 16 de dezembro de 2014; aceito em 5 de maio de 2015

KEYWORDS

Mucopolysaccharidosis;
Hearing loss;
Audiologic evaluation

Abstract

Introduction: Mucopolysaccharidosis is a hereditary lysosomal storage disease, which develops due to a deficiency in the enzymes that play a role in the metabolism of glycosaminoglycans (GAG). The incidence of mucopolysaccharidosis is 1/25,000, with autosomal recessive inheritance (except for MPS II). Mucopolysaccharidosis occurs in seven different types, each with a different congenital deficiency of lysosomal enzymes. In mucopolysaccharidosis patients, even though progression of clinical findings is not prominent, the disease advances and causes death at early ages. Facial dysmorphism, growth retardation, mental retardation, and skeletal or joint dysplasia are the most frequently found symptoms in these patients.

Objective: The purpose of our study is to present the types of hearing loss types and tympanometric findings of patients with mucopolysaccharidosis referred to our clinic with suspicion of hearing loss.

Methods: After otorhinolaryngological examination, 9 patients with different types of mucopolysaccharidosis, underwent to immittance and audiometric evaluations, performed according to their physical and mental abilities, and ages, in order to determine their hearing thresholds.

Results: The audiometric findings of the 9 patients followed with mucopolysaccharidosis were reported separately for each case.

Conclusion: Based on the high frequency of hearing loss in mucopolysaccharidosis patients, early and detailed audiological evaluations are highly desirable. Therefore, regular and systematic multidisciplinary evaluations are very important.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.05.007>

* Como citar este artigo: Gökdoğan Ç, Altinyay Ş, Gökdoğan O, Tutar H, Gündüz B, Okur İ, et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:281-4.

* Autor para correspondência.

E-mail: cagilgokdogan@gmail.com (Ç. Gökdoğan).

PALAVRAS-CHAVE

Mucopolissacaridose;
Perda auditiva;
Avaliação audiológica

Avaliação audiológica em crianças com mucopolissacaridose**Resumo**

Introdução: Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença hereditária de depósito lisossômico, decorrente da deficiência das enzimas que influenciam o metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). A incidência de MPS é de 1/25.000 habitantes, resultante de herança autossômica recessiva (exceto no caso de MPS II). MPS se apresenta na forma de sete tipos diferentes e, em cada tipo, ocorre uma deficiência congênita distinta de enzimas lisossômicas. Embora em pacientes com MPS os achados clínicos não sejam geralmente observados, a doença progride em seu curso natural e costuma levar a óbito pacientes muito jovens. Dismorfismo facial, retardo de crescimento, retardo mental e displasia esquelética ou articular são os sinais e sintomas mais frequentemente observados nesses pacientes.

Objetivo: A finalidade do presente estudo foi apresentar os tipos de perda auditiva e os achados timpanométricos de pacientes com MPS encaminhados para nossa clínica com suspeita de perda auditiva.

Método: Em seguida ao exame otorrinolaringológico, nove pacientes com diferentes tipos de MPS, foram submetidos a avaliações imitanciométricas e testes audiométricos de acordo com sua faixa etária eficiência física e mental, no intuito de identificar seus limiares auditivos.

Resultados: Os achados audiométricos dos nove pacientes acompanhados por MPS foram descritos separadamente para cada caso.

Conclusão: Baseado na alta frequência de perda auditiva em pacientes com MPS, avaliação audiológica precoce e detalhada é altamente desejável. Para tanto, é importante que sejam realizados avaliações multidisciplinares periódicas e sistemáticas.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença hereditária de depósito lisossômico, decorrente da deficiência de enzimas que atuam no metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). O acúmulo progressivo de GAGs provoca retardo importante no crescimento, deformidades esqueléticas, perda auditiva, mobilidade articular deficiente e dismorfismo facial. De acordo com a deficiência das 11 enzimas conhecidas, MPS possui sete subtipos (MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV, MPS VI, MPS VII, MPS IX). Embora a incidência de MPS varie quando se considera seus subtipos, estima-se que sua incidência global seja de 1/25.000 habitantes.¹⁻³

Em pacientes com MPS, observa-se perda auditiva por diversas razões. A perda auditiva condutiva (PAC) pode ocorrer devido a infecções do trato respiratório superior e por otite média, ou por alguma deformidade da cadeia ossicular. Acredita-se que a perda auditiva sensorineural (PAS) seja decorrente do acúmulo de GAGs na cóclea, no nervo auditivo e no tronco cerebral. Em muitos pacientes, também é possível observar perda auditiva do tipo misto, em que coexistem sintomas de perda auditiva condutiva e sensorineural. Em casos de PAC relacionada à efusão da orelha média, frequentemente, o tratamento consiste na colocação de um tubo de ventilação, mas em pacientes com PAS é aconselhável o uso de próteses auditivas.^{4,7} O diagnóstico precoce das perdas auditivas tem grande importância em termos de intervenções imediatas em pacientes com MPS, bem como nos demais pacientes com tais afecções.^{8,9}

A finalidade de nosso estudo foi determinar o tipo e o grau da perda auditiva e os achados timpanométricos de pacientes com MPS encaminhados à nossa clínica com suspeita de perda auditiva.

Método

Foram incluídos no estudo 9 pacientes em acompanhamento clínico por MPS, encaminhados ao nosso departamento com suspeita de perda auditiva, (aprovação da Comissão de Ética nº GÜKAEK-461). O exame otológico foi realizado por um otorrinolaringologista. Foram compiladas informações relacionadas às queixas otorrinolaringológicas de cada paciente e a seu tratamento, sobre infecções da orelha média, otorrêia, zumbido, tontura, problemas de tímpano, adenoideotomia, inserção de tubo de ventilação e uso de prótese auditiva. Em seguida ao exame otorrinolaringológico, foram realizados avaliações imitanciométricas, e testes audiométricos apropriados para a idade de cada paciente, eficiência física e mental, determinando-se os limiares de condução aérea e óssea em 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hertz (Hz).

Os níveis de perda auditiva foram determinados pela obtenção da média dos limiares tonais por via aérea em 0,5; 1; 2; e 4 kHz, de acordo com os intervalos fornecidos na tabela 1.

A perda auditiva (PA) foi classificada em três grupos: condutiva, sensorineural e mista. Nos casos de PAC, quando os limiares de condução óssea fossem < 20 dB, foi requerida uma diferença média entre os limiares de condução aérea e óssea (*gap* aéreo-ósseo) > 15 dB em 0,5; 1 e 2 kHz; nas perdas auditivas do tipo misto, aceitamos limiares de condução óssea ≥ 20 dB, e *gap* aéreo-ósseo médio > 15 dB em 0,5; 1, e 2 kHz; e na perda auditiva sensorineural (PAS), aceitamos um *gap* aéreo-ósseo médio < 15 dB em 0,5; 1, e 2 kHz.

Na avaliação timpanométrica, foram utilizados tons de sonda de 225 Hz. Os tipos de timpanograma foram avaliados de acordo com os valores que se encontram na tabela 2.

Análise estatística

Na análise estatística, utilizamos o programa SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para cálculo das médias e desvios padrão (DP) da idade, empregamos estatística descritiva.

Resultados

Em um total de nove pacientes com MPS, quatro eram meninas (44,44%) e cinco eram meninos (55,55%); a média de idade foi de $5,66 \pm 2,73$. Três pacientes foram diagnosticados com MPS VI (33,33%), três com MPS I (33,33%), um com MPS III (11,11%) e dois com MPS IV (22,22%). Os pacientes MÖ e EÖ eram irmãos; İK e İK 2 eram gêmeos. Os cinco demais pacientes não tinham relação de parentesco. A tabela 3 lista o grau e o tipo de perda auditiva e os achados timpanométricos. Seis orelhas apresentavam perda auditiva condutiva

(33,33%) (PA muito leve - uma orelha; PA leve - uma orelha; PA moderada - duas orelhas; e PA moderadamente grave - duas orelhas); 12 orelhas exibiam perda auditiva mista (66,66%) (PA leve - duas orelhas; PA moderada - quatro orelhas; PA grave - cinco orelhas; e PA profunda - uma orelha). Além disso, 14 orelhas exibiam timpanograma do tipo B (77,77%); três orelhas, tipo C (16,66%); e uma orelha, tipo A (5,55%). E.Ç., B.E.B. e M.S.E. tiveram inserção bilateral de tubos de ventilação (TV). Embora os demais pacientes tenham sido aconselhados à colocação de TV, esse procedimento não foi realizado por falta de consentimento familiar. Com exceção de M.Ö. e de B.E.B., as famílias também não adotaram o uso de próteses auditivas (embora todos os pacientes tenham sido orientados à sua utilização) e nem retornaram regularmente para acompanhamento.

Discussão

Em pacientes com MPS (tabela 4), o início do tratamento nos seus estágios iniciais é extremamente importante, em termos de prognóstico da doença. No entanto, devido ao surgimento tardio dos sintomas, é possível que o diagnóstico definitivo seja estabelecido por volta dos 3-4 anos de idade. No acompanhamento dos estágios de tratamento de pacientes com MPS, otorrinolaringologistas e audiologistas desempenham papel significativo no funcionamento das equipes multidisciplinares. Otite média serosa recorrente e perda auditiva nesse grupo de doenças são as razões da necessidade de seguimentos melhores e mais prolongados. Em geral, a perda auditiva pode ser notada em diversos tipos e graus em pacientes com MPS.¹⁰⁻¹³ Geralmente, em pacientes com MPS as perdas auditivas condutivas (PAC) ocorrem mais frequentemente devido à ocorrência de efusão crônica e de disfunção da trompa de Eustáquio; entretanto, a incidência e causa de PAS ainda não está claramente determinada.¹⁰

Embora tenham sido observadas perdas auditivas condutivas e de tipo misto nos casos em estudo, não foi detectada PAS, em concordância com a literatura. Nos estudos da literatura os autores têm observado que a incidência de perda auditiva mista é maior, e que tem relação com a idade. Além

Tabela 1 Grau de perda auditiva (dB HL)

Grau de perda auditiva	Faixa de perda auditiva (dB NA)
Normal	-10-15
Muito leve	16-25
Leve	26-40
Moderado	41-55
Moderadamente grave	56-70
Grave	71-90
Profundo	90+

Tabela 2 Tipos de timpanograma (daPa)

Tipo de timpanograma	Intervalos de pressão (daPa)
Tipo A	+50-(-150)
Tipo B	-400
Tipo C	-150-(-399)

Tabela 3 Achados audiométricos em pacientes com MPS

Paciente	Idade ^a	Diagnóstico	Achados timpanométricos		Tipo de perda auditiva		Grau de perda auditiva	
			Orelha direita	Orelha esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda
MÖ	9	MPS VI	Tipo C	Tipo A	Condutivo	Condutivo	Insignificante	Leve
EÖ	4	MPS VI	Tipo C	Tipo C	Misto	Misto	Moderado	Moderado
İK	3	MPS I	Tipo B	Tipo B	Misto	Misto	Grave	Grave
İK2	3	MPS I	Tipo B	Tipo B	Misto	Misto	Grave	Grave
EÇ	9	MPS VI	Tipo B	Tipo B	Condutivo	Condutivo	Moderado	Moderadamente grave
SD	8	MPS IV	Tipo B	Tipo B	Misto	Misto	Moderado	Leve
BEB	6	MPS I	Tipo B	Tipo B	Condutivo	Condutivo	Moderado	Moderadamente grave
MSE	7	MPS IV	Tipo B	Tipo B	Misto	Misto	Moderado	Moderado
YCE	2	MPS III	Tipo B	Tipo B	Misto	Misto	Severo	Profundo

^a Idade em anos.

Tabela 4 Limiar de condução aérea e óssea de pacientes com MPS (dB NA)

Paciente	Limiar médio de condução aérea (500-4.000 Hz)		Limiar médio de condução óssea (500-4.000 Hz)	
	Orelha direita	Orelha esquerda	Orelha direita	Orelha esquerda
MÖ	22,5	26,25	6,25	6,25
EÖ	65	57,5	30	30
İK	70 ^a		35 ^b	
İK2	70 ^a		45 ^b	
EÇ	46,25	60	12,5	12,5
SD	47,5	38,75	18,75	22,5
BEB	51,25	56,25	15	15
MSE	43,75	45	18,75	18,75
YCE	81,25	90	22,5	22,5

^a Os limiares de condução aérea foram determinados em campo livre.

^b Os limiares de condução óssea foram determinados de acordo com os limiares de reconhecimento de fala.

disso, embora a perda auditiva condutiva seja mais frequente em idades mais jovens e em pacientes diagnosticados mais precocemente, é possível encontrar perda auditivas mistas, sendo que o percentual atinge entre 33-71% com o aumento da idade. Em nossa casuística, determinamos o grau de perda auditiva com gradações desde “muito leve” até “grave”. Considera-se que essa diferença ocorra devido ao acúmulo excessivo de GAG nos dutos cocleares, estria vascular e nervo coclear, o que impediria um funcionamento eficiente dessas estruturas.¹⁴ Ainda em relação aos nossos pacientes, e levando em conta a literatura, a incidência de timpanogramas dos tipos B e C foi considerada alta. Segundo Yu Lin et al., esse percentual pode alcançar 70%; em nosso estudo, as incidências de timpanograma dos tipos B e C ficaram em 77,77% e 16,66%, respectivamente. Também é aconselhável a colocação de um TV em casos com achados clínicos como os que ocorreram em nosso estudo. Infelizmente, a maioria dos nossos pacientes negligenciou seu tratamento, porque as famílias rejeitaram o procedimento cirúrgico. Naqueles casos em que foi aconselhado o uso de próteses auditivas, a inadequação socioeconômica das famílias gerou dificuldades no comparecimento às consultas de seguimento e na obtenção dos mesmos; e, além disso, o fato de que vários pacientes viviam em cidades diferentes foi fator impeditivo para o seguimento adequado das crianças.

Conclusão

Considerando a alta incidência de perda auditiva em pacientes com MPS, o diagnóstico deve ser realizado em seus estágios iniciais. Uma vez diagnosticada, o tratamento necessário da perda auditiva deve ser imediatamente iniciado; uma vez que com isso, a qualidade de vida desses pacientes tenderá a melhorar. No entanto, devemos considerar que isso apenas será possível se forem implementados seguimentos periódicos e sistemáticos, com intervenções multidisciplinares.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Em: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Chuang CK, Lin SP. Neurochemical changes and therapeutical approaches in mucopolysaccharidoses. Em: Surendran S, Aschner M, Bhatnagar M, editores. *Neurochemistry of metabolic diseases - lysosomal storage diseases, phenylketonuria and Canavan disease*. Trivandrum, India: Transworld Research Network; 2007. p. 1-20.
3. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2013;110:42-53.
4. Schleier E, Streubel HG. Phoniatic aspects of children with mucopolysaccharidosis. *Folia Phoniatr*. 1976;28:65-72.
5. Peck JE. Hearing loss in Hunter's syndrome-mucopolysaccharidosis II. *Ear Hear*. 1984;5:243-6.
6. Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:27-31.
7. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:309-22.
8. Napiontek U, Keilmann A. Hearing impairment in patients with mucopolysaccharidoses. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;451:114.
9. Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, Molter D, Malm G, Investigators HOS. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS-the Hunter Outcome Survey. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:343-53.
10. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:589-95.
11. Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:233-7.
12. Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:472-8.
13. Peck JE. Hearing loss in Hunter's syndrome-mucopolysaccharidosis II. *Ear Hear*. 1984;5:243-6.
14. Friedmann I, Spellacy E, Crow J, Watts RW. Histopathological studies of the temporal bones in Hurler's disease (mucopolysaccharidosis IH). *J Laryngol Otol*. 1985;99:29-41.