

## Diagnóstico precoce de Neuropatia Auditiva em crianças: uma revisão sistemática

### Early diagnosis of Auditory Neuropathy in children: a systematic review

Maria Gomes<sup>1</sup>, Ana Catarina Barbosa<sup>2</sup>, Sheila Templado<sup>3</sup>, David Tomé<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>InHealth, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup>Departamento de Audiologia, CiR, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>International Doctoral School, UCAM, Murcia, Espanha

\*Autor correspondente/Corresponding author: [dts@ess.ipp.pt](mailto:dts@ess.ipp.pt)

Recebido/Received: 17-03-2023; Revisto/Revised: 08-05-2023; Aceite/Accepted: 15-05-2023

#### Resumo

**Introdução:** A Perturbação do Espectro da Neuropatia Auditiva (PENA) caracteriza-se pela normal função coclear e anormal função neuronal. O diagnóstico deve ser precoce, seguido da reabilitação adequada para diminuir as consequências negativas. **Objetivos:** expor os procedimentos utilizados para o diagnóstico precoce da PENA em crianças, elaborando um protocolo, salientar a necessidade de estudos relativos à incidência da PENA e consciencializar os profissionais de saúde. **Metodologia:** análise sistemática da literatura. Utilizadas as bases de dados eletrónicas *PubMed* e *Web of Science*, utilizando os operadores booleanos "AND" e "NOT", relacionando os termos de pesquisa, "auditory neuropathy", "diagnosis", "children", "hearing aids" e "cochlear implantation". **Resultados:** analisaram-se 41 estudos após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão. Datados de 2015-2021, sendo os EUA o país com maior número de artigos publicados. **Discussão:** o diagnóstico da PENA efetua-se através das otoemissões acústicas, microfonia coclear e potenciais evocados auditivos precoces do tronco cerebral. Este deve efetuar-se nos primeiros seis meses de vida, identificando a etiologia. **Conclusão:** a análise dos artigos selecionados permitiu atingir os objetivos propostos, nomeadamente a elaboração do protocolo de diagnóstico da PENA, contudo é necessário realizar estudos sobre a incidência desta patologia em Portugal, assim como, sensibilizar os profissionais de saúde para a mesma.

**Palavras-chave:** Neuropatia Auditiva, PENA, diagnóstico precoce, crianças.

#### Abstract

**Introduction:** Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSO) is characterized by normal cochlear function and abnormal neural function. Diagnosis must be performed early, so that rehabilitation is adequate and minimizes the negative consequences. **Objectives:** exhibit the procedures used for the early diagnosis of ANSD in children by developing a protocol, highlighting the importance of conducting studies on the incidence of ANSD and raising awareness among health professionals. **Methods:** systematic literature review. The electronic databases PubMed and Web of Science were used, applying the boolean operators "AND" and "NOT", with the terms, "Auditory Neuropathy", "diagnosis", "children", "hearing aids" and "cochlear implantation". **Results:** 41 studies were analyzed after applying the inclusion/exclusion criteria, dating from 2015-2021. The USA is the country with the highest number of articles published. **Discussion:** The diagnosis of ANSD is made through otoacoustic emissions, cochlear microphonics and auditory brainstem response. This must be carried out in the first six months of life, and it is necessary to identify the possible etiology. **Conclusion:** the proposed objectives were achieved, namely the elaboration of the protocol. However it's necessary to carry out studies on the incidence of ANSD in Portugal, as well as raising awareness among health professionals to this pathology.

**Keywords:** Auditory Neuropathy, ANSD, early diagnosis, children.

#### 1. INTRODUÇÃO

##### 1.1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A Neuropatia Auditiva, do inglês "auditory neuropathy", é uma patologia que apresenta um défice auditivo, sendo resultante de uma dessincronização neuronal das vias auditivas (West *et al.*, 2020). Esta nomenclatura foi sugerida por Starr *et al.* em 1996, após a observação de dez pacientes que demonstravam a presença de otoemissões acústicas (OEA) e microfonia coclear (MC), porém com severas alterações ou

#### 1. INTRODUCTION

##### 1.1. DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY

The auditory neuropathy is a condition characterized by hearing impairment that results from a neural desynchronization of the auditory pathways (West *et al.*, 2020). This nomenclature was suggested by Starr *et al.* in 1996, after observing ten patients who showed otoacoustic emissions (OAE) and cochlear microphonics (CM), but with severe alterations or absence of waves in the auditory brainstem response (ABR). Currently, it is believed that the function of the cochlear hair cells may be normal or nearly normal, while the function of the auditory



ausência de ondas nos potenciais evocados auditivos precoces do tronco cerebral (PEAPTC). Atualmente, acredita-se que a função das células ciliadas da cóclea pode estar normal, ou quase normal, enquanto a função do nervo auditivo pode estar anormal ou ausente (Starr *et al.*, 2000; British Society of Audiology, 2019).

Com o avançar dos anos foram atribuídos outros termos para esta patologia, sendo o termo Perturbação do espectro da neuropatia auditiva (PENA), do inglês "Auditory neuropathy spectrum disorder" (ANSD), o mais consensual (Bill Daniels Center for Children's Hearing, 2008; Rouillon *et al.*, 2016; Farinetti *et al.*, 2018). É um espectro de perdas auditivas que podem variar no que toca à idade de aparecimento, etiologia, e resultados obtidos nas medidas objetivas e subjetivas da função auditiva. Esta diversidade leva a que a prevalência da PENA seja frequentemente subestimada na prática clínica (Uus, 2008; Korver *et al.*, 2012).

Outro fator que contribui para a desvalorização desta patologia é o facto de que, atualmente, a sua incidência varia significativamente entre estudos. Berlin *et al.* (2010), refere que 10 a 15% das crianças em escolas para surdos são portadoras de PENA. Outros autores descrevem uma incidência muito inferior, como por exemplo, Paula-Vernetta *et al.* (2016), refere uma incidência em crianças com hipoacusias neurosensoriais de 1-10%. Contudo, apesar das estimativas de prevalência do ANSD variarem entre estudos, atualmente aceita-se que o valor ronda os 10% de crianças com hipoacusia permanente (Feirn *et al.*, 2013).

Este espectro é tipicamente bilateral, porém pode ser unilateral, e a prevalência não varia entre géneros. Além disto, a PENA pode ser isolado ou associar-se a outras neuropatias periféricas (Starr *et al.*, 2000).

### 1.2. IDADE DE DIAGNÓSTICO

A idade de aparecimento reporta à faixa etária infantil, mas existem casos reportados em adolescentes e adultos. Segundo Starr, Sininger & Pratt (2000), podem existir duas razões para a maior prevalência em crianças. Primeiramente, os métodos eletrofisiológicos para a avaliação da função auditiva são mais utilizados nesta faixa etária, tornando-se mais difícil diagnosticar PENA na faixa etária adulta. Como segundo fator apontam o uso incorreto das OEA como método de diagnóstico diferencial da hipoacusia em adultos. Isto porque, cerca de 20% das crianças com PENA acabam por perder as OEA ao longo do tempo, podendo induzir em erro o profissional de saúde a interpretar este resultado como uma hipoacusia neurosensorial típica.

Este último fator sugere uma progressão da hipoacusia em alguns pacientes. Contudo, a maioria dos pacientes apresentam limiares auditivos constantes, ainda que por vezes a audição apresente um carácter flutuante. Algumas situações onde se verifica flutuação do grau da hipoacusia são a presença de febre, em pacientes com um distúrbio de mielina. Alguns estudos reportam casos de pacientes com PENA que apresentam uma melhoria da hipoacusia, denominando-os como casos de neuropatia auditiva transitória, sendo mais frequente em pacientes prematuros, ou com hiperbilirrubinemia (Raveh *et al.*, 2007; British Society of Audiology, 2019).

O grau de audição pode variar, desde audição normal

nerve is abnormal or absent (Starr *et al.*, 2000; British Society of Audiology, 2019).

Over the years, other terms have been attributed to this condition, being "Auditory Neuropathy Spectrum Disorder" (ANSD), or "Perturbação do espectro da neuropatia auditiva" (PENA) in Portuguese, the most widely accepted (Bill Daniels Center for Children's Hearing, 2008; Rouillon *et al.*, 2016; Farinetti *et al.*, 2018). It represents a spectrum of auditory losses that can vary in terms of age of onset, etiology, and results obtained in objective and subjective measures of auditory function. This diversity leads to the prevalence of ANSD often being underestimated in clinical practice (Uus, 2008; Korver *et al.*, 2012).

Another factor contributing to the undervaluation of this condition is the fact that its incidence currently varies significantly among studies. Berlin *et al.* (2010) reported that 10 to 15% of children in schools for deaf people, have ANSD. Other authors describe a much lower incidence, for example, Paula-Vernetta *et al.* (2016) reported an incidence in children with sensorineural hearing loss of 1-10%. However, despite the varying prevalence of ANSD among studies, it is currently accepted that the value is around 10% of children with permanent hearing loss (Feirn *et al.*, 2013).

This spectrum is typically bilateral but can also be unilateral, and the prevalence does not vary between genders. Additionally, ANSD can occur in isolation or be associated with other peripheral neuropathies (Starr *et al.*, 2000).

### 1.2. AGE OF DIAGNOSIS

The age of onset refers to the paediatric age group, but there are reported cases in adolescents and adults. According to Starr, Sininger & Pratt (2000), there may be two reasons for the higher prevalence in children. Firstly, electrophysiological methods for evaluating auditory function are more commonly used in this age group, making it more challenging to diagnose ANSD in adults. As a second factor, they point out the incorrect use of otoacoustic emissions (OAE) as a differential diagnostic method for hearing loss in adults. This is because about 20% of children with ANSD eventually lose their OAE over time, which can mislead healthcare professionals into interpreting this result as a typical sensorineural hearing loss.

This later factor suggests a progression of hearing loss in some patients. However, most patients have stable hearing thresholds, although occasionally hearing can exhibit a fluctuating nature. Situations where fluctuations in the degree of hearing loss are observed include the presence of fever, in patients with a myelin disorder. Some studies report cases of patients with ANSD who experience an improvement in hearing loss, labelling them as cases of transient auditory neuropathy, which is more common in premature infants or those with hyperbilirubinemia (Raveh *et al.*, 2007; British Society of Audiology, 2019).

The hearing threshold can vary, ranging from normal hearing to profound sensorineural hearing loss. When hearing loss is present, its configuration can be horizontal, ascending, descending, or "U-shaped," with the first two types being more common, contrary to the typical descending configuration of sensorineural hearing loss (Gohari *et al.*, 2019).

até hipoacusia neurossensorial profunda. Quando existe uma hipoacusia, a configuração da mesma pode ser horizontal, ascendente, descendente ou em "U", sendo os dois primeiros tipos de configuração mais comuns, contrariamente à típica configuração descendente das hipoacusias sensoriais (Gohari *et al.*, 2019).

A relação entre o grau da hipoacusia e o limiar de inteligibilidade não é linear em pacientes com a PENA, na verdade, a discriminação da fala na maioria destes pacientes encontra-se afetada, sendo por norma, pior que o esperado. Esta dificuldade na compreensão do discurso piora quando os pacientes estão na presença de ruído competitivo (Starr *et al.*, 1996; Carvalho *et al.*, 2016).

Os défices perceptuais que acompanham esta patologia estão na base das dificuldades de percepção e discriminação da fala. Os pacientes com PENA apresentam um normal processamento da frequência e intensidade do estímulo auditivo, realizado na cóclea, porém, devido à componente neuronal desta patologia, o processamento das características temporais está afetado. Em normouvintes, os neurónios auditivos codificam estas características temporais e sincronizam-se, tanto para a estrutura fina da onda sonora, como para a estrutura geral do sinal. Esta sincronização está comprometida nos indivíduos com PENA, sendo estes gravemente prejudicados nestas características (Rance, 2008; Rance & Starr, 2015).

A localização sonora e a compreensão de rápidas mudanças em sinais complexos são dependentes das características temporais, e ao ficarem danificadas refletem pior compreensão da linguagem. Assim, a dificuldade de percepção da fala é a maior consequência funcional nestes indivíduos, e a percepção piora na presença de ruído. Três hipóteses para este fenómeno são o défice do "gap listening", que afeta a capacidade de separar sons sequenciais, a dificuldade de adaptação rápida à intensidade, que na presença de ruído de fundo contínuo pode provocar um aumento da hipoacusia e da dessincronização neuronal, e por fim, a interrupção do "spatial streaming" ou "cocktail party effect", que nos pacientes com PENA faz com que percam o benefício de 5dB que este efeito proporciona aos normouvintes (Rance & Starr, 2015).

No que toca ao topodiagnóstico, acredita-se que existem disfunções que podem ser pré-sinápticas ou pós-sinápticas. As primeiras demonstram disfunções nos recetores ou nas sinapses, sendo que os principais locais afetados são as células ciliadas internas (CCI) e as sinapses "Ribbon", respetivamente. Já as pós-sinápticas são caracterizadas por uma atividade diminuída do nervo auditivo, que pode afetar as dendrites e axónios dos neurónios, assim como as células dos gânglios nervosos. Além disto, uma dessincronia da atividade neuronal, devido a alterações na mielina, uma hipoplasia do nervo auditivo, ou uma disfunção de transmissão que afete o tronco cerebral, são também considerados mecanismos e locais das disfunções pós-sinápticas. É importante realçar que o último mecanismo referido se divide em dois processos, a desaferenciação, em que existe uma redução da quantidade de fibras nervosas ativadas, e a dessincronia, que demonstra uma diminuição do grau de sincronia neuronal (Starr *et al.*, 2000; Rance & Starr, 2015).

Outros autores pormenorizam algumas das mudanças patológicas subjacentes a estes mecanismos, nomeadamente,

The relationship between the degree of hearing loss and the speech reception threshold (SRT) is not linear in patients with ANSD. In fact, speech discrimination in most of these patients is affected and is typically worse than expected. This difficulty in understanding speech worsens when patients are in the presence of background noise (Starr *et al.*, 1996; Carvalho *et al.*, 2016).

The perceptual deficits accompanying this condition are the underlying cause of difficulties in speech reception and discrimination. Patients with ANSD exhibit normal processing of frequency and intensity of the auditory stimulus, which is carried out in the cochlea. However, due to the neural component of this condition, the processing of temporal characteristics is affected. In individuals with normal hearing, auditory neurons encode these temporal characteristics and synchronize, both for the fine structure of the sound wave and for the overall structure of the signal. This synchronization is compromised in individuals with ANSD, leading to severe impairments in these temporal characteristics (Rance, 2008; Rance & Starr, 2015).

Sound localization and the ability to comprehend rapid changes in complex signals are dependent on temporal characteristics, and when these are damaged, it results in poorer language comprehension. Thus, difficulty in speech reception is the major functional consequence in individuals with ANSD, and worsens in the presence of noise. Three hypotheses for this phenomenon are the deficit in "gap listening", which affects the ability to separate sequential sounds; the difficulty in rapid intensity adaptation, which in the presence of continuous background noise can lead to increased hearing loss and neural desynchronization; and finally, the disruption of "spatial streaming" or the "cocktail party effect," which causes patients with ANSD to lose the 5dB benefit that this effect provides to individuals with normal hearing (Rance & Starr, 2015).

Regarding topodiagnosis, it is believed that there are dysfunctions that can be presynaptic or postsynaptic. Presynaptic dysfunctions involve dysfunction in the receptors or synapses, with the main affected sites being the inner hair cells (IHC) and the ribbon synapses, respectively. On the other hand, postsynaptic dysfunctions are characterized by decreased activity of the auditory nerve, which can affect the dendrites and axons of neurons, as well as the cells of the auditory ganglia. Furthermore, neuronal activity desynchronization due to changes in myelin, auditory nerve hypoplasia, or transmission dysfunction affecting the brainstem are also considered mechanisms and sites of postsynaptic dysfunctions. It is important to note that the latter mechanism can be divided into two processes: deafferentation, where there is a reduction in the number of activated nerve fibers, and desynchronization, which demonstrates a decrease in the degree of neural synchrony (Starr *et al.*, 2000; Rance & Starr, 2015).

Other authors provide further details on the pathological changes underlying these mechanisms, including mechanical and metabolic alterations of the hair cells, impairment in neurotransmitter release and reuptake, attenuation of receptor sensitivity, and the initiation of incorrect transmission of information at nerve endings (Ji & Yang, 2012).

### 1.3. ETIOLOGY AND RISK FACTORS

as alterações mecânicas e metabólicas das células ciliadas, o comprometimento da libertação e reabsorção de neurotransmissores, a atenuação da sensibilidade dos recetores, e o começo da transmissão da informação de forma incorreta nas terminações nervosas (Ji & Yang, 2012).

### 1.3. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Relativamente aos fatores de risco e etiologias associadas à PENA, não existem especificidades nos mesmos que permitam diferenciá-lo de uma hipoacusia neurosensorial coclear (Bielecki *et al.*, 2012). Contudo, admite-se que existam diversas etiologias para a PENA, nomeadamente, a hiperbilirrubinemia neonatal, doenças neurodegenerativas, metabólicas neuronais, neuromotoras hereditárias, desmielinizantes, neuronais inflamatórias, neuropatia isquémica, edema cerebral, paralisia cerebral, libertação anormal de neurotransmissores, doenças infecciosas e autoimunes, e atrasos do desenvolvimento. As mutações genéticas surgem como principais causas para fenótipos de PENA, particularmente em crianças com perdas de audição isoladas, com origem pré-lingual (Ji & Yang, 2012). Alguns genes foram já identificados, nomeadamente, o OTOF, AIFM1, DIAPH3, OPA1, otofe48 e FDXR (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). Todavia, em contexto clínico, são detetados casos idiopáticos (Starr *et al.*, 2000).

### 1.4. PROTOCOLO RANU

Atualmente é comum a realização do Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU) em diversos países internacionalmente, sendo este rastreio normalmente dividido em duas a três fases, permitindo a deteção de hipoacusias permanentes após o nascimento, seguindo-se uma intervenção adequada e precoce. Contudo, algumas crianças podem não ser detetadas, quer devido ao tipo de hipoacusia, quer pelo tipo de teste de rastreio utilizado (Korver *et al.*, 2012; JCIH, 2019).

A maioria das instituições onde o RANU é executado utilizam as OEA na primeira fase, sendo este um método que reflete a integridade do sistema auditivo até às células ciliadas externas (CCE). Para os recém-nascidos que se encontram nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), o método principal são os potenciais evocados auditivos automáticos (PEAA; JCIH, 2019; Shearer *et al.*, 2019).

Vários autores defendem que as crianças com PENA que são testadas apenas com OEA não serão identificadas neste rastreio, visto que podem apenas ter um comprometimento a nível neuronal, e não sensorial, demonstrando que as OEA são um teste de baixa sensibilidade. Consequentemente, o diagnóstico será tardio, podendo comprometer o futuro destas crianças (Maris *et al.*, 2011; Korver *et al.*, 2012). Assim, é necessário um teste de alta sensibilidade para diminuir o número de falsos negativos (Loong, 2003).

Em 2010, Berlin *et al.* sugere a adição da medição dos reflexos estapédicos em conjunto com as OEA. Caso a criança possua um resultado normal nas OEA, porém apresente ausência dos reflexos estapédicos, deverão ser realizados os PEAA. Outros autores sugerem a utilização dos PEAA como método de rastreio desde a primeira fase, visto que desta forma é possível detetar patologias endococleares e retrococleares, nomeadamente a PENA (Maris *et al.*, 2011). Uus (2008) defende ainda que a

Regarding the risk factors and etiologies associated with ANSD, there are no specific factors that differentiate it from cochlear sensorineural hearing loss (Bielecki *et al.*, 2012). However, it is acknowledged that there are various etiologies for ANSD, including neonatal hyperbilirubinemia, neurodegenerative diseases, neuronal metabolic disorders, hereditary neuromotor disorders, demyelinating disorders, inflammatory neuronal disorders, ischemic neuropathy, cerebral edema, cerebral palsy, abnormal neurotransmitter release, infectious and autoimmune diseases, and developmental delays. Genetic mutations emerge as the primary causes for ANSD phenotypes, particularly in children with isolated prelingual hearing loss (Ji & Yang, 2012). Some genes have already been identified, namely OTOF, AIFM1, DIAPH3, OPA1, otoferlin (OTOF), and FDXR. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) However, in a clinical context, idiopathic cases are also pointed (Starr *et al.*, 2000).

### 1.4. UNHS PROTOCOL

Currently, the Universal Newborn Hearing Screening (UNHS) is commonly performed in many countries worldwide. This screening is usually divided into two to three phases, allowing for the detection of permanent hearing loss soon after birth, followed by appropriate and early intervention. However, some children may go undetected due to the type of hearing loss or the screening test used (Korver *et al.*, 2012; JCIH, 2019).

In the first phase of UNHS, most institutions use Otoacoustic Emissions (OAE), which reflect the integrity of the auditory system up to the outer hair cells (OHC). For newborns in Neonatal Intensive Care Units (NICU), the primary method used is Automated Auditory Brainstem Response (AABR) or Automated Auditory Evoked Potentials (AAEP; JCIH, 2019; Shearer *et al.*, 2019).

Several authors argue that children with ANSD who are tested only with OAE will not be identified in this screening, as they may have a neural impairment rather than a sensory one, indicating that OAE is a test with low sensitivity. Consequently, the diagnosis will be delayed, potentially compromising the development of these children (Maris *et al.*, 2011; Korver *et al.*, 2012). Therefore, a high-sensitivity test is needed to reduce the number of false negatives (Loong, 2003).

In 2010, Berlin *et al.* suggested the addition of measuring stapedial reflexes in conjunction with OAE. If a child has a normal OAE result but shows absence of stapedial reflexes, AAEP should be performed. Other authors suggest using AAEP as a screening method from the first phase, as this allows for the detection of both cochlear and retrocochlear pathologies, including ANSD (Maris *et al.*, 2011). Uus (2008) argues that performing both OAE and AAEP would be the most appropriate procedure, as the combination of these methods allows for a hypothetical diagnosis of ANSD. However, considering healthcare budgets in various countries, it may not be sustainable to perform this additional procedure as the costs may outweigh the benefits (Sininger, 2008).

### 1.5. DIAGNOSIS PROTOCOL

After the screening, early diagnosis of these children is necessary. Currently, it is considered that the test battery

realização das OEA e dos PEAA será o procedimento mais apropriado, pois a combinação destes métodos permite um hipotético diagnóstico de PENA. Contudo, tendo em conta os orçamentos de saúde em vários países, pode não ser sustentável a realização deste último procedimento, uma vez que os custos podem ultrapassar os benefícios (Sininger, 2008).

### 1.5. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO

Após o rastreio, é necessário um precoce diagnóstico destas crianças. Atualmente, considera-se que a bateria de testes deve conter, no mínimo, testes da função coclear e testes da função neuronal. Para aferência da função coclear devem ser realizadas as OEA, sendo que estas podem com o tempo ficar ausentes. Ademais, deve-se averiguar a presença do MC, através da alteração da polaridade nos PEAPTC, a altas intensidades. Para apurar a função neuronal devem ser realizados os PEAPTC, a altas intensidades (80-90 dB), em que os resultados podem apresentar a ausência total de ondas, ou a presença das ondas I-III, com ausência das restantes, ou a presença da onda V com má morfologia, apenas a níveis muito elevados de intensidade (Bill Daniels Center for Children's Hearing, 2008). Além disto, a supressão das OEA por ruído contralateral pode estar anormal ou ausente nestes indivíduos (Starr *et al.*, 2000).

A interpretação destes resultados deve ser cuidadosa, principalmente em crianças com menos de nove meses de vida, sendo necessário assegurar a confiabilidade dos resultados (Bill Daniels Center for Children's Hearing, 2008).

Com a evolução do conhecimento sobre a PENA estes critérios foram aprimorados, sendo agora necessário a realização da Ressonância Magnética (RM), e o estudo dos reflexos estapédicos, tipicamente ausentes (Maris *et al.*, 2011; Bielecki *et al.*, 2012; Rance & Starr, 2015).

Após o diagnóstico diferencial impõe-se um estudo aprofundado de cada indivíduo de forma a serem detetados os locais lesados, a fim de desenvolver programas de reabilitação individualizados. Este estudo deve ser feito através de testes eletrofisiológicos: eletrococleografia (EcoG), os PEAPTC, os potenciais auditivos de estado estável (PAEE), os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC), e quando possível, testes comportamentais, que apesar de subjetivos, são um complemento (Cone, 2008; Ji & Yang, 2012).

Os atuais meios de rastreio em Portugal, são na sua grande maioria a utilização de OEA, teste pouco sensível para a deteção de recém-nascidos com PENA, sendo necessário haver uma revisão deste facto indo ao encontro ao principal objetivo desta revisão sistemática qualitativa: perceber quais os procedimentos mais adequados para o correto e precoce diagnóstico de PENA, em crianças.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão sistemática qualitativa utilizou uma variação do método PICO, denominada PICo, tendo como elementos centrais: população (crianças com PENA); fenómeno de interesse (diagnóstico precoce); e o contexto (meio clínico; Stern *et al.*, 2014).

A questão de partida utilizada, "Crianças com PENA, como fazer o diagnóstico precoce em meio clínico?", permitiu estabelecer os critérios de inclusão e exclusão de estudos.

should include, at minimum, cochlear and neural function tests. For assessment of cochlear function, OAE should be performed, although they may become absent over time. Additionally, the presence of the ABR should be examined by altering the polarity in the ABR-Polarity Test Condensation (ABR-Pc) at high intensities. To assess neural function, ABR should be conducted at high intensities (80-90 dB), where the results may show either the total absence of waves or the presence of waves I-III with the absence of others, or wave V with poor morphology, only at very high intensity levels (Bill Daniels Center for Children's Hearing, 2008). Furthermore, the suppression of OAE by contralateral noise may be abnormal or absent in these individuals (Starr *et al.*, 2000).

With the new knowledge and data, these criteria have been refined, and now it is necessary to perform Magnetic Resonance Imaging (MRI) and study the stapedial reflexes, which are typically absent (Maris *et al.*, 2011; Bielecki *et al.*, 2012; Rance & Starr, 2015).

After the differential diagnosis, a comprehensive study of each individual/case is necessary to identify the affected sites in order to establish an individualized rehabilitation program. This study should be conducted using electrophysiological tests such as Electrocochleography (ECoG), ABR-Ptc, Auditory Steady-State Response (ASSR), Cortical Auditory Evoked Potentials (CAEP), and when possible, behavioral tests, which, although subjective, are a complement (Cone, 2008; Ji & Yang, 2012).

The current screening methods in Portugal mostly consist of the use of OAE, a test that is not very sensitive for detecting newborns with ANSD. Therefore, a review of this matter is necessary to align with the main objective of this qualitative systematic review: to understand the most appropriate procedures for the most accurate and early diagnosis of ANSD in children.

## 2. MATERIAL AND METHODS

This qualitative systematic review used a variation of the PICO method, called PICo, with the central elements being: population (children with ANSD); phenomenon of interest (early diagnosis); and context (clinical setting; Stern *et al.*, 2014).

The initial question used, "How to achieve early diagnosis of ANSD in children in a clinical setting?", guided the establishment of inclusion and exclusion criteria for studies. Therefore, studies were included if the sample age range was below 18 years, published between 2015 and 2021, written in Portuguese, English, or Spanish, and if the title or abstract of the articles contained terms related to the topic (NA, NA/AD, ANSD). Studies conducted on animals, reviews, and editorials were excluded.

The search was conducted in PubMed and Web of Science using the following Boolean expressions::

**PubMed:** (auditory neuropathy) AND (diagnosis) AND (children) NOT (hearing aids) NOT (cochlear implantation)

**Web of Science:** TS=(auditory neuropathy AND diagnosis AND children) NOT TS=(cochlear implantation)

Filters were applied to the searches in both databases regarding the publication dates. In the Web of Science database,

Assim, foram incluídos estudos no qual a faixa etária da amostra era inferior a 18 anos, com publicação entre 2015 e 2021, em português, inglês ou espanhol, o título ou resumo dos artigos apresentarem termos referentes ao tema (NA; NA/AD; ANSD), foram excluídos estudos realizados em animais, revisões e cartas ao editor.

A pesquisa realizou-se na *PubMed* e *Web of Science*, com as seguintes expressões booleanas:

**PubMed:** (auditory neuropathy) AND (diagnosis) AND (children) NOT (hearing aids) NOT (cochlear implantation)

**Web of Science:** TS=(auditory neuropathy AND diagnosis AND children) NOT TS=(cochlear implantation)

Foram adicionados filtros às pesquisas, relativamente às datas de publicação em ambas as bases de dados, sendo que na base *Web of Science* foram filtrados os idiomas das publicações, diminuindo a quantidade de estudos não elegíveis.

A atual revisão segue as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*), cujo objetivo principal é garantir o relato transparente e completo de revisões sistemáticas e meta-análises (Page et al., 2021).

**3. RESULTADOS**

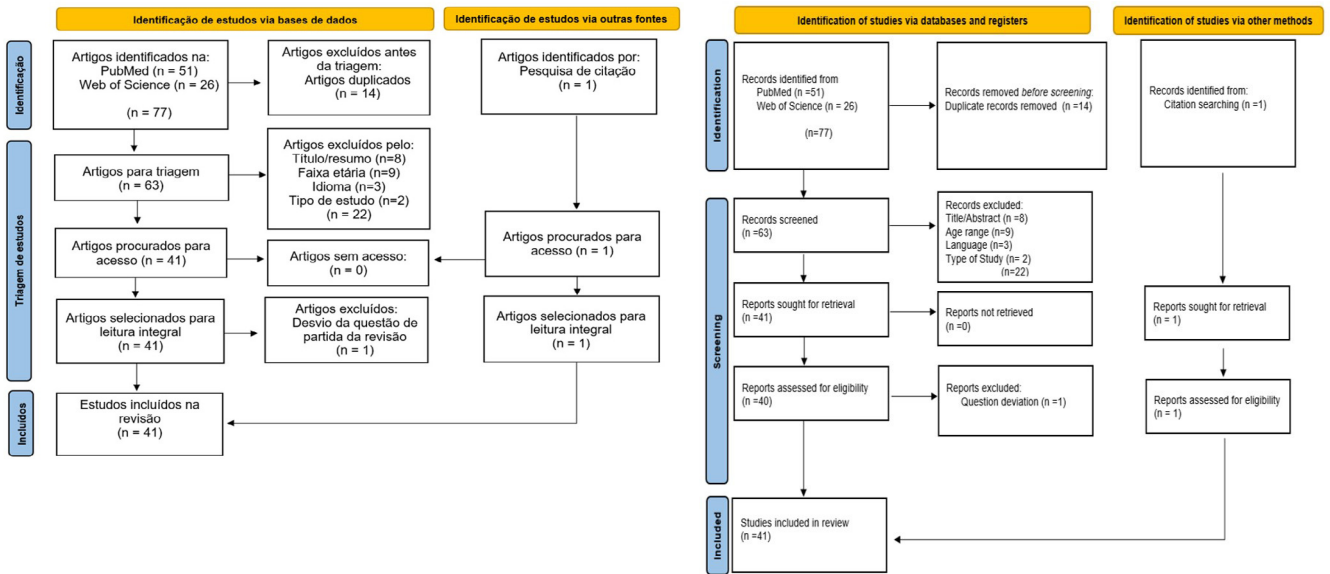
Após a pesquisa removeram-se os artigos duplicados e com critérios de exclusão. Seguiu-se a leitura integral dos artigos selecionados. De seguida, encontra-se evidenciado o processo de seleção de artigos, exposto através do fluxograma (figura 1).

language filters were also applied to decrease the number of non-eligible studies.

The current review follows the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) guidelines, which aim to ensure transparent and comprehensive reporting of systematic reviews and meta-analyses (Page et al., 2021).

**3. RESULTS**

After the search, duplicate articles and those that did not meet the exclusion criteria were removed. The selected articles were then read in full. The article selection process is outlined in the flow diagram (Figure 1).



Figura/Figure 1: Fluxograma PRISMA (adaptado de Page et al., 2021)/PRISMA 2020 flow diagram (adapted from Page et al., 2021).

Os resultados obtidos mostram uma prevalência dos Estados Unidos da América (EUA) como país de origem no que toca à distribuição geográfica. Relativamente à incidência da PENA verifica-se que esta é superior em recém-nascidos com fatores de risco, sendo os principais métodos utilizados em contexto de diagnóstico etiológico e diferencial as OAE, o MC, os PEAPTC, audiometria comportamental, reflexos estapédicos bem como exames imagiológicos. Estes resultados encontram-se sintetizados na tabela seguinte (tabela 1).

The results obtained show a prevalence of the United States of America (USA) as the country with more papers in terms of geographical distribution. Regarding the incidence of ANSD, it is higher in newborns with risk factors, and the main methods used in etiological and differential diagnosis are OAEs, tympanometry, ABR, behavioral audiometry, stapedial reflexes, as well as imaging exams. These results are summarized in the following table (Table 1).

Tabela/Table 1: Síntese de resultados dos artigos analisados/Summary of findings and outcomes.

Autores/ano/ Authors/year	País/Country	Incidência de PENA/ Incidence of ANSD	Métodos e resultados para diagnóstico de PENA/ Diagnosis of ANSD and outcomes
Rance & Starr (2015)	Austrália/Australia	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes + RM ou TC + Audiometria comportamental/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR + RMI ou CT + Behavioral Audiometry
Yuvaraj et al. (2015)	Índia/India	_____	Presença de MC e OEA + PEAPTC ausentes/Presence of CM and OAE + absent ABR
Boudewyns et al. (2016)	Bélgica/Belgium	RN saudáveis/Healthy newborns: 0,09/1000	Presença de MC e/ou OEA transitórias (reprodutibilidade $\geq 70\%$ ; relação sinal / ruído $\geq 6$ : 3 frequências) + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence CM and/or T – OAE + (reproducibility $\geq 70\%$ ; signal- to- noise ratio $\geq 6$ : 3 frequencies) + abnormal or absent ABR
Carvalho et al. (2016)	Brasil/Brazil	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of OAE and/or CM + abnormal or absent ABR
Carvalho et al. (2016)	Brasil/Brazil	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes + RM ou TC/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR + RMI ou CT
Dabbous (2016)	Egito/Egypt	_____	OEA e/ou MC presentes + reflexos estapédicos ausentes + PEAPTC ausentes ou alterados + RM/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR + RMI + absent stapedial reflexes
Liming et al. (2016)	EUA/USA	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes + RM + Testes genéticos/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR + RMI + Genetic Tests
Paula-Vernetta et al. (2016)	Espanha/Spain	8,82% (34 crianças/children)	_____
Soares et al. (2016)	Brasil/Brazil	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR
Toorn et al. (2016)	África do Sul/South Africa	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR
Watchko (2016)	EUA/USA	_____	OEA + PEAPTC/OAE + ABR
Amin et al. (2017)	Índia/India	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes 80 dB/ Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR 80 dB
Amin et al. (2017)	Índia/India	16% RN (hiperbilirrubinemia severa)/ HN (extreme hyperbilirubinemia)	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes 80 dB/ Presence of CM and/or OAE + abnormal or absent ABR 80 dB
Gibson (2017)	Austrália/Australia	_____	PEAPTC alterados ou ausentes + MC presente/Present CM + abnormal or absent ABR
Lang-Roth et al. (2017)	Alemanha/Germany	_____	OEA presentes/ausentes + MC presente + PEAPTC ausentes/ alterados + reflexos estapédicos ausentes/Presence of CM + presence or absence of OAE + abnormal or absent ABR + absent stapedial reflexes
Pichon et al. (2017)	EUA/USA	_____	Presença de OEA e/ou MC de amplitude normal ou elevada + PEAPTC presentes ou alterados/Presence of CM and OAE, with normal/ high-range + abnormal or absent ABR
Sagers et al. (2017)	EUA/USA	_____	OEA e/ou MC presentes + reflexos estapédicos ausentes + PEAPTC alterados ou ausentes + inteligibilidade não concordante audiometria tonal/Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR + RMI + absent stapedial reflexes + Pure-Tone and speech audiometry inconsistent
Saki et al. (2017)	Irão/Iran	RN saudáveis/ Healthy newborns: 0,3/1000	OEA presentes + PEAPTC anormais ou ausentes/Presence of OAE + abnormal or absent ABR
Usami et al. (2017)	Japão/Japan	2,4% surdez unilateral congênita/ congenital unilateral deafness	_____
Dedhia et al. (2018)	EUA/USA	_____	OEA-T presentes + PEAPTC ausentes ou alterados + RM/Presence of T – OAE + abnormal or absent ABR + RMI
Hunter et al. (2018)	EUA/USA	_____	OEA e MC presentes + reflexos estapédicos ausentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of OAE and CM + abnormal or absent ABR + RMI + absent stapedial reflexes
Lam et al. (2018)	EUA/USA	_____	Timpanometria e Audiometria Tonal normais + PEAPTC alterados ou ausentes/Normal Tympanometry and Pure-Tone Audiometry + abnormal or absent ABR
McKnight et al. (2018)	EUA/USA	_____	OEA presentes/ausentes + MC presente + PEAPTC ausentes/ Presence or absence of OAE + presence of CM + absent ABR
Paquay et al. (2018)	Bélgica/Belgium	_____	PEAPTC ausentes + presença de MC/Present ABR + presence of CM
Emami & Abdoli (2019)	Irão/Iran	_____	OEA-PD presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of DP – OAE + abnormal or absent ABR
Gohari et al. (2019)	Irão/Iran	4,12% crianças com hipoacusia/ children with deafness	OEA presentes + reflexos estapédicos ausentes + PEAPTC ausentes ou anormais/Presence of OAE + absent stapedial reflexes + abnormal or absent ABR

Ideura et al. (2019)	Japão/Japan	_____	OEA presentes + PEAPTC ausentes + RM/Presence of OAE + absent ABR + RMI
Lu et al. (2019)	China	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Qiu et al. (2019)	China	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Tobia et al. (2019)	Israel	_____	Audiometria tonal: hipoacusia severa + audiometria vocal sem resposta + OEA - T presentes + PEAPTC alterados ou ausentes + ausência de reflexos estapédicos/Pure-Tone Audiometry: severe hearing loss + unresponsive speech audiometry + presence of T-OAE + abnormal or absent ABR+ absent stapedial reflexes
Wang et al. (2019)	China	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Xu et al. (2019)	China	2,4% RN hiperbilirrubinemia (transfusão sanguínea/ hiperbilirrubinemia (Exchange transfusion:11,57%; fototerapia/ phototherapy: 11,97%)	OEA presentes + PEAPTC ausentes/Presence of OAE + absent ABR
Brough (2020)	Malawi	_____	OEA presentes + reflexos estapédicos ausentes + PEAPTC ausentes/ Presence of OAE + absent stapedial reflexes + absent ABR
Fang et al. (2020)	China	1,81% (720 crianças/children)	OEA-PD + timpanometria multifrequencial + estudo dos reflexos estapédicos + PEAPTC + RM/DP- OAE + multifrequency tympanometry + stapedial reflexes +ABR + RMI
Harper et al. (2020)	EUA/USA	_____	Presença de MC e/ou OEA + PEAPTC ausentes ou alterados/ Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Jayagobi et al. (2020)	Singapura/Singapore	1,1/1.000 RN UCIN/ ICU	_____
Kuschke et al. (2020)	África do Sul/South Africa	8,3% perdas auditivas permanentes/ permanent hearing loss	Presença de OEA e/ou MC + PEAPTC ausentes ou alterados/ Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Meleca et al. (2020)	EUA/USA	_____	Presença de MC + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of CM + abnormal or absent ABR
Natale et al. (2020)	Itália/Italy	26,67% RN (assintomáticos CMV)/(CMV asymptomatic newborns)	OEA presentes + PEAPTC alterados ou ausentes/Presence of OAE + abnormal or absent ABR
West et al. (2020)	EUA/USA	_____	Presença de MC e/ou OEA + PEAPTC ausentes ou alterados/ Presence of CM and OAE + abnormal or absent ABR
Wu et al. (2020)	China	_____	OEA e/ou MC presentes + PEAPTC anormais/Presence of CM and OAE + abnormal ABR
<b>Legenda/Legend:</b> CMV – citomegalovírus; MC – microfonismo coclear; OEA – otoemissões acústicas; OEA-PD – otoemissões acústicas por produtos de distorção; OEA-T – otoemissões acústicas transitórias; PEAPTC – potenciais evocados auditivos precoces do tronco cerebral; PENA – perturbação do espectro da neuropatia auditiva; RM – ressonância magnética; RN – recém-nascidos; TC – tomografia computadorizada; UCIN – unidade de cuidados intensivos neonatais./ABR – Auditory Brainstem Response; ANSD – Auditory Neuropathy Spectrum Disorder; CM - Cochlear Microphonic; CMV – Cytomegalovirus; CT – Computed Tomography; ICU – Intensive Care Unit; MRI - Magnetic Resonance Imaging (MRI); OAE – Otoacoustic Emission; DP-OAE –Distortion Product Otoacoustic Emission; T-OAE – Transient Otoacoustic Emission.			

#### 4. DISCUSSÃO

##### 4.1. MÉTODO DE RASTREIO - PROPOSTA

O Grupo Internacional de Otorrinolaringologia Pediátrica e Xu et al. (2019) recomendam que crianças com fatores de risco para surdez devem ser rastreadas com OEA e PEAA para detectar casos de PENA (Liming et al., 2016), sejam estas do berçário ou das UCIN.

As crianças da UCIN frequentemente apresentam fatores de risco para surdez como a hiperbilirrubinemia, medicação ototóxica e a prematuridade, sendo crucial a utilização das OEA e dos PEAA neste grupo (Watchko, 2016; Dedhia et al., 2018). Num outro estudo, é sugerido ainda que nos casos de crianças com hiperbilirrubinemia sejam sempre utilizados os PEAA, pela baixa sensibilidade das OEA (van Toorn et al., 2016). Além disto, em casos de citomegalovírus (CMV), devem ser utilizadas as OEA e os PEAA, pois estes recém-nascidos podem ter uma hipoacusia neurosensorial típica ou ANSD (Natale et al., 2020).

A incidência de PENA encontrada nos estudos variou entre 0,09/1000 nados-vivos e 0,3/1000 nados-vivos em recém-nascidos do berçário (Boudewyns et al., 2016; Saki et al., 2017).

#### 4. DISCUSSION

##### 4.1. SCREENING METHOD - PROPOSAL

The International Pediatric Otorhinolaryngology Group and Xu et al. (2019) recommend that children with risk factors for hearing loss should be screened using OAEs and ABR to detect cases of ANSD (Liming et al., 2016), whether they are from the nursery or the NICU.

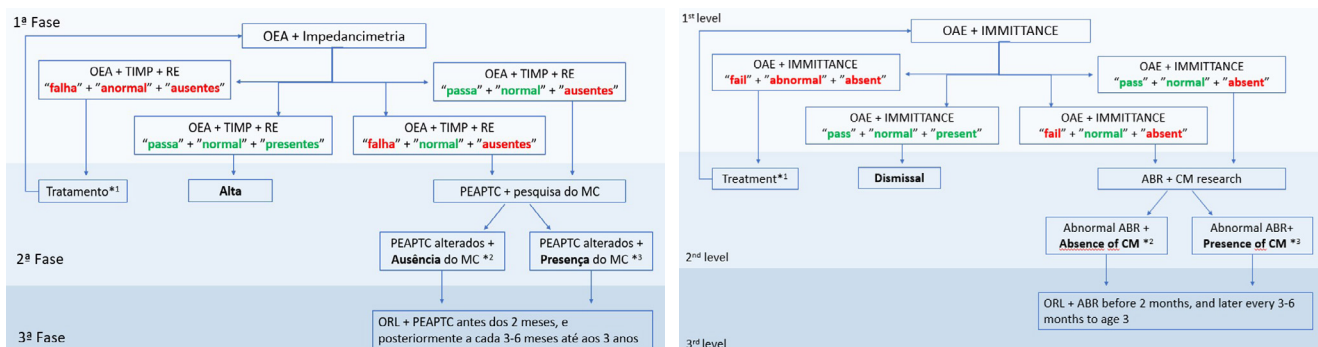
NICU infants often present risk factors for hearing loss such as hyperbilirubinemia, ototoxic medication, and prematurity, making the use of OAEs and ABR crucial in this group (Watchko, 2016; Dedhia et al., 2018). Another study suggests that in cases of hyperbilirubinemia, ABR should always be used due to the low sensitivity of OAEs (van Toorn et al., 2016). Furthermore, in cases of cytomegalovirus (CMV), both OAEs and ABR should be used, as these newborns may have typical sensorineural hearing loss or ANSD (Natale et al., 2020).

The incidence of ANSD found in the studies ranged from 0.09-0.3/1000 live births in nursery-born infants (Boudewyns et al., 2016; Saki et al., 2017). It was higher in NICU-born infants, with a rate of 1.1/1000 live births (Jayagobi et al., 2020). Despite



Tendo sido superior em recém-nascidos das UCIN, 1,1/1000 nados-vivos (Jayagobi *et al.*, 2020). Apesar da incidência de PENA no grupo de crianças do berçário ser inferior, é necessário diagnosticar as mesmas precocemente para que a intervenção seja atempada, diminuindo o impacto negativo da PENA no desenvolvimento destas crianças. A baixa sensibilidade do rastreio atual leva a que o diagnóstico seja tardio, e ao atraso de desenvolvimento linguístico dos portadores de PENA. Alguns autores defendem o uso de PEAA como o método de rastreio em todas as crianças do berçário e UCIN (Boudewyns *et al.*, 2016; Liming *et al.*, 2016; Gohari *et al.*, 2019). Outros afirmam que a realização das OEA e dos PEAA em todos os recém-nascidos é o procedimento mais correto, para reduzir o número de falsos negativos (Saki *et al.*, 2017; Fang *et al.*, 2020). De seguida, com base nas conclusões dos artigos analisados, apresentamos uma proposta de protocolo de avaliação para berçário (figura 2).

the lower incidence of ANSD in the nursery group, it is important to diagnose these infants early to ensure timely intervention and reduce the negative impact on development. The low sensitivity of the current screening leads to delayed diagnosis and language development delay. Some authors state the use of ABR as the screening method in all nursery-born and NICU-born infants (Boudewyns *et al.*, 2016; Liming *et al.*, 2016; Gohari *et al.*, 2019). Others argue that performing both OAEs and ABR in all newborns is the most appropriate procedure to reduce the number of false negatives (Saki *et al.*, 2017; Fang *et al.*, 2020). Based on the conclusions of the analyzed articles, a proposed evaluation protocol for the nursery is presented in Figure 2.



Figura/Figure 2: Proposta de protocolo para berçário/Protocol for nursery.

\*1 – Caso o TIMP com o tom de sonda de 1KHz demonstre uma curva com um pico ou dois picos deve ser considerado normal, portanto qualquer outra configuração será considerada patológica. Se o TIMP for realizado com o tom de sonda de 226Hz e demonstre uma curva do tipo As, Ad, B, C, D ou E, este será considerado patológico. Se o TIMP for tipo A, então considera-se normal. Assim, com resultados patológicos deve ser realizado o tratamento adequado. Quando voltar à normalidade podem então ser realizadas as OEA e os RE/ If the TYMP with the 1KHz probe tone shows a curve with one peak or two peaks it should be considered normal, therefore any other configuration will be considered pathological. If the TYMP is performed with the 226Hz probe tone and demonstrates an As, Ad, B, C, D or E type curve, it will be considered pathological. If the TYMP is type A, then it is considered normal. Thus, with pathological results the appropriate treatment should be performed. When it returns to normal, OAE and stapedial reflexes can then be performed.

\*2 – Sugestivo de hipoacusia neurosensorial típica ou mista, devem ser realizados exames complementares para decidir qual o método de reabilitação adequado/Suggestive of typical or mixed sensorineural hypoacusis, further tests should be performed to decide what method of rehabilitation is appropriate.

\*3 – Sugestivo de PENA, necessário decidir se devem ser efetuados testes genéticos ou exames imagiológicos para descobrir qual a etiologia, de forma a ser possível escolher o método de reabilitação mais adequado/Suggestive of ANSD, it is necessary to decide whether to carry out genetic tests or imaging exams to find out the etiology, in order to be able to choose the most suitable rehabilitation method.

## 4.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é um momento crucial, para evitar casos em que o método de reabilitação auditiva não é adequado, e minimizando custos económicos.

A maioria dos autores defendem que no diagnóstico diferencial entre hipoacusia neurosensorial típica e a PENA, é necessário haver a presença das OEA/MC (ou ambos), sugerindo uma normal função coclear, e a ausência ou anormalidade das ondas a intensidades elevadas nos PEAPTC, indicando anormal função neuronal (Amin *et al.*, 2017; West *et al.*, 2020). Esta bateria de testes permite o diagnóstico diferencial, visto que a hipoacusia neurosensorial típica apresenta uma função coclear alterada, em oposição à normal função coclear característica da PENA. Outros autores defendem a realização das OEA, a pesquisa do MC e os PEAPTC (anormais ou ausentes). Contudo existem divergências no que toca aos resultados esperados da função coclear, visto que, segundo Yuvaraj *et al.* (2015) e Hunter *et al.* (2018), as OEA e o MC têm de estar presentes, mas de acordo com McKnight *et al.* (2018) e Lang-Roth *et al.* (2017)

## 4.2. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The differential diagnosis is a crucial moment to avoid cases where the chosen method of auditory rehabilitation is not appropriate, thereby minimizing economic costs.

Most authors argue that in the differential diagnosis between typical sensorineural hearing loss and ANSD, the presence of OAEs/AC (or both) is necessary, suggesting normal cochlear function, and the absence or abnormality of waves at high intensities in ABR, indicating abnormal neural function (Amin *et al.*, 2017; West *et al.*, 2020). This battery of tests allows differential diagnosis, as typical sensorineural hearing loss presents altered cochlear function, contrasting with the characteristic normal cochlear function seen in ANSD. Other authors advocate for the use of OAEs, the investigation of CM, and abnormal or absent ABR waveforms. However, there are divergences regarding the expected results of cochlear function, as stated by Yuvaraj *et al.* (2015) and Hunter *et al.* (2018), where both OAEs and the middle ear condition must be present. However, according to McKnight *et al.* (2018) and Lang-Roth *et al.*

pode estar presente apenas o MC, sendo que as OEA podem estar presentes ou ausentes. Dabbous (2016) reforça esta última teoria, afirmando que a realização das OEA em conjunto com a pesquisa do MC é complementar. Este autor defende ainda que o MC pode estar presente mesmo que as OEA estejam ausentes se apenas os mecanismos e a mobilidade das CCE tiverem sido danificados. A detecção das OEA é afetada pela presença de líquido no ouvido médio, contrariamente ao MC. A complementaridade entre estes testes sustenta-se ainda pelo facto de que o MC tem contribuição das CCI e CCE, em oposição às OEA (dependem apenas das CCE).

Contrariamente aos estudos supracitados, alguns autores defendem apenas a realização de um teste de função coclear em conjunto com os PEAPTC. Por um lado, vários autores suportam a realização das OEA, sendo necessária a presença destas para o diagnóstico de PENA (Saki et al., 2017; Fang et al., 2020; Natale et al., 2020). Gibson (2017), Paquay et al. (2018) e Meleca et al. (2020) remetem para a pesquisa do MC, que estará presente nos indivíduos com PENA, independentemente da presença ou ausência das OEA. O estudo de Lu et al. (2019), comprova esta informação, uma vez que apenas 42,4% da amostra de crianças com neuropatia passou nas OEA, ou seja, as restantes crianças tinham OEA ausentes. Outros autores referem que em 67% dos casos com PENA da amostra em estudo não apresentavam OEA presentes. Isto levou a que o diagnóstico fosse efetuado após a verificação da presença do MC em todos esses casos (Carvalho et al., 2016). Acredita-se ainda que crianças com hiperbilirrubinemia e PENA podem apresentar inicialmente as OEA presentes, contudo, estas podem desaparecer ao longo do primeiro ano de vida. Desta forma é necessário realizar a pesquisa do MC, visto que este continuará presente permitindo a distinção entre PENA e hipoacusia neurossensorial típica (Shapiro et al., 2017).

O protocolo da pesquisa do MC refere utilização de fones de inserção, havendo inversão da polaridade do estímulo para distinção do MC das restantes ondas registadas nos PEAPTC, sendo que apenas a curva do MC inverte quando a polaridade do estímulo muda. Ademais, deve utilizar-se a técnica de "tube clamping" (o tubo por onde é apresentado o estímulo é comprimido, atenuando o estímulo e possibilitando verificar se as ondas observadas são respostas ao estímulo (MC), ou artefactos (Yuvaraj et al., 2015; Soares et al., 2016; Amin et al., 2017; Hunter et al., 2018). A amplitude do MC em indivíduos com PENA não é diferente de indivíduos normouvintes, contudo a duração deste potencial é mais longa nos primeiros (Soares et al., 2016). É importante realçar que o MC pode estar presente em crianças com hipoacusia neurossensorial típica que não apresentam OEA (presença de recobro), principalmente em hipoacusias de configuração descendente. Estes casos podem ser confundidos com PENA, sendo necessário procurar o limiar do MC, que nos casos de PENA estará presente a níveis de intensidade inferiores ao limiar auditivo eletrofisiológico (Dabbous, 2016).

A idade do diagnóstico diferencial, não é definida em nenhum estudo especificamente, mas há relatos de diagnóstico de PENA realizado entre o primeiro e o sexto mês de vida, sendo que em crianças prematuras o diagnóstico foi realizado quando o grau de maturação fosse semelhante aos restantes recém-nascidos (McKnight et al., 2018; Qiu et al., 2019; Natale

al. (2017), only the middle ear condition may be present, while OAEs can be present or absent. Dabbous (2016) reinforces the latter theory by stating that performing OAEs in conjunction with CM testing is complementary. The author argues that CM may be present even if OAEs are absent if only the mechanisms and mobility of outer hair cells are damaged. The detection of OAEs is affected by the presence of fluid in the middle ear, unlike CM. The complementarity between these tests is supported by the fact that CM is influenced by both inner and outer hair cells, as opposed to OAEs (which depend solely on outer hair cells).

Contrary to the mentioned studies, some authors consider conducting only a test of cochlear function in conjunction with ABR testing.

On the other hand, several authors support the use of OAEs, stating that their presence is necessary for the diagnosis of ANSD (Saki et al., 2017; Fang et al., 2020; Natale et al., 2020). Gibson (2017), Paquay et al. (2018), and Meleca et al. (2020) emphasize the importance of CM testing, which is present in individuals with ANSD regardless of the presence or absence of OAEs. The study by Lu et al. (2019) confirms this information, as only 42.4% of the children in the sample with neuropathy passed the OAE test, indicating that the remaining children had absent OAEs. Other authors report that 67% of the cases with ANSD in their study did not exhibit present OAEs.

This led to the diagnosis being made based on the presence of CM in all of these cases (Carvalho et al., 2016). It is also believed that children with hyperbilirubinemia and ANSD may initially exhibit present OAEs, but these may disappear during the first year of life. Therefore, it is necessary to perform CM testing, as it will continue to be present, allowing for the distinction between ANSD and typical sensorineural hearing loss (Shapiro et al., 2017).

The protocol for CM testing involves the use of insert earphones, with a polarity inversion of the stimulus to distinguish the CM from other waves recorded in the ABR. Only the CM waveform reverses when the polarity of the stimulus changes. Additionally, the "tube clamping" technique should be employed, where the tube through which the stimulus is presented is compressed, attenuating the stimulus and allowing for the verification of whether the observed waves are responses to the stimulus (CM) or artefacts. The amplitude of the CM in individuals with ANSD is not different from that of individuals with normal hearing, but the duration of this potential is longer in the normal hearing group. It is important to note that the CM can be present in children with typical sensorineural hearing loss who do not exhibit OAEs (presence of recovery), especially in cases of descending hearing loss configuration. These cases can be confused with ANSD, so it is necessary to search for the CM threshold, which in cases of ANSD will be present at intensity levels lower than the electrophysiological auditory threshold (Dabbous, 2016).

The age of differential diagnosis is not specifically defined in any study, but there are reports of ANSD diagnosis being made between the first and sixth month of life. In premature infants, the diagnosis was made when the degree of maturation was similar to that of other newborns. However, there are also cases of significantly delayed diagnosis, occurring between 3-7 years of age. It is worth noting a case of a seven-year-old male child who had already been diagnosed with hearing loss at three years old

*et al.*, 2020). Contudo, relatam-se também casos de diagnóstico significativamente tardio, entre os 3-7 anos de vida, sendo de realçar um caso de uma criança do género masculino de sete anos que já tinha sido diagnosticado com hipoacusia aos três anos, e só aos sete diagnosticado corretamente com PENA (Gohari *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019).

### 4.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO E DA PENA

A etiologia da PENA é um fator crucial na escolha do método de reabilitação auditiva a utilizar, devendo esta ser efetuada após o diagnóstico diferencial.

Vários artigos mencionam a realização da timpanometria, com principal objetivo de excluir uma patologia do ouvido externo ou médio que possa comprometer os restantes exames (Paula-Vernetta *et al.*, 2016; Lam *et al.*, 2018; Kuschke *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020). Sugerem ainda a utilização do tom de sonda de 1KHz, ou a realização com dois tons de sonda diferentes, 1KHz e 226 Hz (Boudewyns *et al.*, 2016; Fang *et al.*, 2020). Os reflexos estapédicos estão ausentes ou presentes, porém com má morfologia a níveis muito elevados de intensidade, sugerindo uma disfunção a nível neuronal (Rance & Starr, 2015; Lang-Roth *et al.*, 2017; Emami & Abdoli, 2019; Brough, 2020). Alguns autores especificam que devem ser testadas as frequências de 500Hz, 1KHz, 2KHz e 4KHz (Tobia *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2020).

O estudo auditivo comportamental é um fator a considerar na escolha do método de reabilitação auditiva, uma vez que vai afetar o nível de amplificação dado através das próteses auditivas. Uma criança que apresente um limiar audiométrico de hipoacusia ligeira não pode ter uma amplificação auditiva a níveis elevados de intensidade, de forma a não danificar as estruturas que podem ainda estar funcionantes. Diversos estudos referem a realização de exames como a audiometria tonal, vocal e em campo livre, e no caso de crianças não cooperantes, a audiometria pediátrica (Carvalho *et al.*, 2016; McKnight *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2019; Emami & Abdoli, 2019; Kuschke *et al.*, 2020). Relativamente aos limiares auditivos, variam desde audição normal a hipoacusia profunda, estando concordante com a literatura existente (Carvalho *et al.*, 2016; Lam *et al.*, 2018; Qiu *et al.*, 2019). Nos estudos analisados a configuração da hipoacusia foi ascendente ou em "U" (Paquay *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019). Além disto, os resultados da audiometria vocal não se encontram concordantes com o limiar auditivo, sendo estes piores que o esperado (Sagers *et al.*, 2017; Dedhia *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2020), nomeadamente os valores da percentagem de discriminação com monossílabos entre os 0% e 16% (Tobia *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019).

Num estudo com crianças infetadas com CMV (16 diagnosticadas com PENA), aos 18 meses a maioria atingiu limiares dentro da normalidade, sendo que em alguns casos houve uma flutuação dos limiares até atingirem a normalidade (Natale *et al.*, 2020). Estes casos sugerem então uma neuropatia auditiva transitória. Num outro estudo, é referida a progressão do limiar auditivo numa criança com síndrome de CAPOS (*cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss*; Paquay *et al.*, 2018). A flutuação dos limiares auditivos em crianças com PENA relaciona-se com tratamentos e maturação das vias auditivas, dependendo em alguns casos da temperatura corporal, se aumentada, os

but was only correctly diagnosed with ANSD at the age of seven.

### 4.3. ETIOLOGICAL DIAGNOSIS AND DIAGNOSIS OF ANSD

The etiology of ANSD is a crucial factor in selecting the appropriate method of auditory rehabilitation, which should be performed after the differential diagnosis.

Several articles mention the use of tympanometry with the primary objective of excluding any pathology in the external or middle ear that could affect the results of other tests (Paula-Vernetta *et al.*, 2016; Lam *et al.*, 2018; Kuschke *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020). They also suggest using a 1 kHz probe tone or performing tympanometry with two different probe tones, 1 kHz and 226 Hz (Boudewyns *et al.*, 2016; Fang *et al.*, 2020).

Stapedial reflexes are either absent or present with poor morphology at very high intensity levels, suggesting neural dysfunction (Rance & Starr, 2015; Lang-Roth *et al.*, 2017; Emami & Abdoli, 2019; Brough, 2020). Some authors specify that frequencies of 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, and 4 kHz should be tested (Tobia *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2020).

Behavioral auditory testing is an important factor to consider in selecting the method of auditory rehabilitation, as it will impact the level of amplification provided through hearing aids. A child with a mild hearing loss threshold cannot be amplified at high intensity levels to avoid damaging any functioning structures. Several studies mention the use of tests such as pure-tone audiometry, speech audiometry, and free-field audiometry. In the case of non-cooperative children, paediatric audiometry is recommended (Carvalho *et al.*, 2016; McKnight *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2019; Emami & Abdoli, 2019; Kuschke *et al.*, 2020).

Regarding the auditory thresholds, they can range from normal hearing to profound hearing loss, consistent with existing literature (Carvalho *et al.*, 2016; Lam *et al.*, 2018; Qiu *et al.*, 2019). The studies analyzed showed a pattern of ascending or "U-shaped" configuration of hearing loss (Paquay *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019).

In addition, the results of speech audiometry do not correspond with the auditory threshold and are worse than expected (Sagers *et al.*, 2017; Dedhia *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2020), particularly in terms of monosyllabic word discrimination scores ranging from 0% to 16% (Tobia *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019).

In a study involving children infected with CMV (16 diagnosed with ANSD), the majority achieved thresholds within the normal range by 18 months, with some cases showing fluctuating thresholds before reaching normal levels (Natale *et al.*, 2020). These cases suggest transient auditory neuropathy. Another study reported progressive hearing threshold deterioration in a child with CAPOS syndrome (*cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss*; Paquay *et al.*, 2018). Fluctuations in hearing thresholds in children with ANSD are related to treatments and the maturation of auditory pathways. In some cases, they can be influenced by body temperature, with increased temperature worsening the thresholds and stabilization occurring when the temperature decreases (Shapiro *et al.*, 2017; Tobia *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2019).

In the search for etiology, the identification and distinction between pre-synaptic and post-synaptic pathologies are crucial. Several studies suggest performing electrocochleography

limiares pioram, voltando a estabilizar aquando da descida de temperatura (Shapiro *et al.*, 2017; Tobia *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2019).

Na pesquisa da etiologia, a identificação e distinção entre as patologias pré-sinápticas e pós-sinápticas revela-se fulcral. Diversos estudos sugerem a execução da EcoG nesta fase (transtimpânica ou extratimpânica, sendo nesta última necessário um nível de intensidade elevado para a captação dos diferentes potenciais; Hunter *et al.*, 2018; Tobia *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020). A análise do MC e do potencial de somação registados na EcoG, comparativamente com as ondas I, III e V nos PEAPTC, pode auxiliar na descoberta do local afetado (Hunter *et al.*, 2018). Segundo Gibson (2017), os resultados obtidos na EcoG podem sugerir lesões a nível coclear, nomeadamente através da presença significativa do MC que causa um potencial positivo anormal aos 2KHz, 4KHz e 8KHz, e uma onda negativa, com má morfologia nas baixas frequências.

A realização dos PAEE é sugerida por vários autores por se tratar de um método eletrofisiológico que apresenta como resultado os possíveis limiares audiométricos do indivíduo (Boudewyns *et al.*, 2016; Paula-Vernetta *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2019; Qiu *et al.*, 2019). Contudo, outros autores realçam a fragilidade dos mesmos para a estimativa dos limiares auditivos nas crianças com PENA, uma vez que não foram observadas correlações significativas entre os PAEE e os limiares obtidos na audiometria pediátrica (Lu *et al.*, 2019).

Os PEAC avaliam potenciais pós-sinápticos das dendrites apicais dos neurónios piramidais no córtex cerebral (Emami & Abdoli, 2019), sendo que a sua realização providencia informação relativa à maturação do córtex auditivo (se estiverem dentro da normalidade são sugestivos de uma normal maturação das estruturas neuronais do córtex, enquanto que se estiverem anormais indicam a imaturidade das mesmas; McKnight *et al.*, 2018; Emami & Abdoli, 2019). O exame deve ser realizado com o estímulo "tone burst" nas frequências de 500Hz, 1KHz e 2KHz (Fang *et al.*, 2020) e as respostas são concordantes com os resultados da audiometria vocal (McKnight *et al.*, 2018). Indivíduos com hipoacusia ligeira ou moderada apresentam os resultados dos PEAC dentro da normalidade, enquanto os indivíduos com um grau de hipoacusia superior apresentam respostas atrasadas e diminuídas. Estes achados corroboram o respetivo grau de desenvolvimento da linguagem e a compreensão da fala, no sentido em que os indivíduos que demonstraram uma maturação normal do córtex conseguem desenvolver as capacidades referidas acima dentro dos padrões de normalidade (Lang-Roth *et al.*, 2017). Este exame é um indicador do prognóstico após a reabilitação auditiva, sendo de suma importância a sua realização, uma vez que apenas cerca de 1/3 das crianças com PENA demonstram resultados normais nos PEAC, mesmo com a utilização das próteses auditivas, o que demonstra que 2/3 destas crianças não foram estimuladas o suficiente para o normal desenvolvimento da fala e compreensão linguística (Lang-Roth *et al.*, 2017; Emami & Abdoli, 2019).

Considerando que as mutações genéticas são consideradas pela literatura como uma das etiologias mais comuns da PENA, a realização de testes genéticos será muito significativa no diagnóstico de crianças com esta patologia, para a pesquisa

(ECochG) (either transtympanic or extratympanic), with the latter requiring high-intensity levels for capturing different potentials (Hunter *et al.*, 2018; Tobia *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020). The analysis of cochlear microphonics (MC) and the summation potential recorded in ECochG compared to waves I, III, and V in ABR, can help in determining the affected site (Hunter *et al.*, 2018). According to Gibson (2017), the results obtained in ECochG may suggest cochlear lesions, particularly through the significant presence of MC that causes abnormal positive potentials at 2 kHz, 4 kHz, and 8 kHz, as well as a negative wave with poor morphology at lower frequencies.

The use of Auditory Steady-State Evoked Potentials (ASSR) is suggested by several authors as an electrophysiological method that can provide potential audiometric thresholds in individuals (Boudewyns *et al.*, 2016; Paula-Vernetta *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2019; Qiu *et al.*, 2019). However, other authors highlight their limitations in estimating audiometric thresholds in children with ANSD, as no significant correlations have been observed between ASSR and thresholds obtained in paediatric audiometry (Lu *et al.*, 2019).

Cortical Auditory Evoked Potentials (CAEPs) assess the postsynaptic potentials of the apical dendrites of pyramidal neurons in the cerebral cortex (Emami & Abdoli, 2019). Their recording provides information about the maturation of the auditory cortex. If CAEPs are within normal limits, they suggest normal maturation of the cortical neuronal structures, whereas abnormal CAEPs indicate immaturity (McKnight *et al.*, 2018; Emami & Abdoli, 2019). The examination should be performed using a tone burst stimulus at frequencies of 500 Hz, 1 kHz, and 2 kHz (Fang *et al.*, 2020), and the responses are consistent with the results of speech audiometry (McKnight *et al.*, 2018).

Individuals with mild to moderate hearing loss typically exhibit normal ABR results, while those with more severe hearing loss show delayed and reduced responses. These findings correlate with the respective degree of language development and speech comprehension. Individuals who demonstrate normal cortical maturation can develop language skills and speech comprehension within the expected range of normality (Lang-Roth *et al.*, 2017). ABR is an important indicator of prognosis following auditory rehabilitation. It is crucial to conduct this examination because only about one-third of children with ANSD show normal ABR results, even with the use of hearing aids. This indicates that two-thirds of these children have not received sufficient stimulation for normal speech development and language comprehension (Lang-Roth *et al.*, 2017; Emami & Abdoli, 2019).

Considering that genetic mutations are considered one of the most common etiologies of ANSD, genetic testing plays a significant role in diagnosing children with this condition and investigating its underlying cause (Carvalho *et al.*, 2016; Qiu *et al.*, 2019). Some authors suggest performing these tests when the hearing loss is bilateral or when it is unilateral but inconclusive results were obtained from imaging tests (references 39 and 42). Genetic testing should also be considered in suspected syndromes to identify the genes that may be affected in those conditions (Ideura *et al.*, 2019). Furthermore, if multiple family members exhibit clinical features of ANSD, genetic testing should be conducted to determine if an underlying genetic mutation

da etiologia (Carvalho *et al.*, 2016; Qiu *et al.*, 2019). Alguns autores sugerem a execução destes testes quando a hipoacusia é bilateral, ou quando é unilateral (os resultados dos testes de imagem foram inconclusivos)<sup>(39,42)</sup>. Devem ainda ser executados em suspeitas de síndrome, pesquisando os genes que poderão estar afetados nessas patologias (Ideura *et al.*, 2019). Além disto, se vários membros de uma família apresentarem características clínicas de PENA, também devem ser realizados testes genéticos no sentido de descobrir se a causa subjacente será alguma mutação genética (Wu *et al.*, 2020; Harper *et al.*, 2020). Nos estudos analisados foram encontradas novas variantes no OTOF, OPA1, DIAPH1 e TIMM8A, assim como novos genes ou locais afetados, NFASC e AUNA2 (Lang-Roth *et al.*, 2017; Qiu *et al.*, 2019; Ideura *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020; Harper *et al.*, 2020).

Também devem ser realizados exames de imagem, sendo unânime que a RM é o meio ideal, permitindo a visualização de alterações estruturais anatômicas, no labirinto ósseo, canal auditivo interno e no nervo auditivo (Dabbous, 2016; Ideura *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2020). A realização deste exame é recomendada em crianças com PENA unilateral, bilateral em que não existe uma causa adquirida evidente, ou casos assimétricos (Liming *et al.*, 2016; Dedhia *et al.*, 2018). Deve também efetuar-se a Tomografia Computorizada (TC) em casos sem possível etiologia, ou se o método de reabilitação sugerido é o implante coclear (Rance & Starr, 2015; Qiu *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020). Estes exames podem evidenciar uma hipomielinização, lesões neurológicas causadas pela hiperbilirrubinemia, ou até uma hipoplasia do nervo auditivo (Van Toorn *et al.*, 2016; Usami *et al.*, 2017; Paquay *et al.*, 2018) sendo possível concluir se a neuropatia é pré-sináptica ou pós-sináptica.

Como fatores de risco da PENA, a maioria dos estudos mencionam fatores já referenciados na bibliografia existente, contudo foram evidenciados os seguintes: hiperbilirrubinemia, prematuridade, hipoxia, ventilação mecânica, medicação ototóxica e estadia nas UCIN (Boudewyns *et al.*, 2016; McKnight *et al.*, 2018; Brough, 2020; West *et al.*, 2020). Relativamente às possíveis etiologias da PENA, foram mencionadas as seguintes: Síndrome de Mohr-Tranebjaerg, leucodistrofias, síndrome de CAPOS, hipertensão intracraniana idiopática e défices congênitos da glicosilação (Yuvaraj *et al.*, 2015; Lam *et al.*, 2018; Paquay *et al.*, 2018; Tobia *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019).

#### 4.4. ESTUDOS FUTUROS

A variabilidade de locais lesados em crianças com PENA, torna a reabilitação das mesmas um tópico a ser desenvolvido e trabalhado, sendo a prevenção o primeiro passo, em casos de hiperbilirrubinemia através de transfusões sanguíneas (Xu *et al.*, 2019; West *et al.*, 2020).

A avaliação precoce permite a criação de processos de reabilitação individuais para que a criança tenha um desenvolvimento da linguagem o mais próximo dos padrões normativos (Yuvaraj *et al.*, 2015; Dedhia *et al.*, 2018; Harper *et al.*, 2020). Um fator crucial para a avaliação e diagnóstico precoce é a criação de uma equipa multidisciplinar e especializada, para que todos os casos de PENA sejam detetados (Carvalho *et al.*, 2016). Esta equipa deve ser composta por profissionais das áreas da pediatria do desenvolvimento, audiologia,

is the cause (Wu *et al.*, 2020; Harper *et al.*, 2020). In the studies reviewed, new variants were identified in OTOF, OPA1, DIAPH1, and TIMM8A, as well as new genes or affected loci such as NFASC and AUNA2 (Lang-Roth *et al.*, 2017; Qiu *et al.*, 2019; Ideura *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020; Harper *et al.*, 2020).

Indeed, imaging tests are also recommended in the diagnostic workup of ANSD, with magnetic resonance imaging (MRI) being widely regarded as the ideal modality for visualizing anatomical structural abnormalities in the bony labyrinth, internal auditory canal, and auditory nerve (Dabbous, 2016; Ideura *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2020). MRI is recommended for children with unilateral ANSD, bilateral ANSD without an apparent acquired cause, or cases with asymmetrical findings (Liming *et al.*, 2016; Dedhia *et al.*, 2018). Computed tomography (CT) can also be performed in cases where the etiology is unclear or when cochlear implantation is a suggested treatment option (Rance & Starr, 2015; Qiu *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020). These imaging tests can reveal conditions such as hypomyelination, neurological lesions due to hyperbilirubinemia, or even auditory nerve hypoplasia (Van Toorn *et al.*, 2016; Usami *et al.*, 2017; Paquay *et al.*, 2018), helping to determine whether the neuropathy is pre-synaptic or post-synaptic.

As risk factors for ANSD, most studies mention factors that have already been referenced in the existing literature. However, the following have been highlighted: hyperbilirubinemia, prematurity, hypoxia, mechanical ventilation, ototoxic medication, and stays in neonatal intensive care units (Boudewyns *et al.*, 2016; McKnight *et al.*, 2018; Brough, 2020; West *et al.*, 2020). Regarding the possible etiologies of ANSD, the following have been mentioned: Mohr-Tranebjaerg syndrome, leukodystrophies, CAPOS syndrome, idiopathic intracranial hypertension, and congenital disorders of glycosylation (Yuvaraj *et al.*, 2015; Lam *et al.*, 2018; Paquay *et al.*, 2018; Tobia *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019).

#### 4.4. FUTURE STUDIES

The variability of lesion locations in children with ANSD makes their rehabilitation a topic that needs to be developed and addressed, with prevention being the first step, particularly in cases of hyperbilirubinemia through blood transfusions (Xu *et al.*, 2019; West *et al.*, 2020).

Early assessment enables the creation of individualized rehabilitation processes to promote language development that closely aligns with normative standards (Yuvaraj *et al.*, 2015; Dedhia *et al.*, 2018; Harper *et al.*, 2020). A crucial factor for early assessment and diagnosis is the establishment of a specialized multidisciplinary team to ensure the detection of all cases of ANSD (Carvalho *et al.*, 2016). This team should consist of professionals in the fields of developmental pediatrics, audiology, otolaryngology, and neurology (Rance & Starr, 2015; Lam *et al.*, 2018).

Follow-up after diagnosis should be regular and include hearing exams, assessment of developmental milestones, and speech evaluation (Amin *et al.*, 2017; McKnight *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2019), ideally until the age of 2-5 years (Boudewyns *et al.*, 2016). During this phase, the rehabilitation process should be initiated, which may involve hearing aids, FM systems, auditory-verbal therapy, speech therapy, and sign language (McKnight

otorrinolaringologia e neurologia (Rance & Starr, 2015; Lam *et al.*, 2018).

O seguimento após diagnóstico deve ser regular, incluindo exames auditivos, avaliação das etapas de desenvolvimento e da fala (Amin *et al.*, 2017; McKnight *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2019) devendo ser efetuado até aos 2-5 anos (Boudewyns *et al.*, 2016). Durante esta fase irá ser desenvolvido o processo de reabilitação, que pode incluir próteses auditivas, sistemas FM, terapia auditiva verbal, terapia de fala e língua gestual (McKnight *et al.*, 2018). A educação dos progenitores/cuidadores, assim como de profissionais de saúde, para as implicações desta patologia, incluindo os custos económicos e os respetivos suportes sociais que podem diminuir a pressão emocional e económica colocada nas famílias e encorajar a reabilitação é um tópico decisivo (Jayagobi *et al.*, 2020).

Em investigação, a realização de estudos histopatológicos pode ajudar a compreender a evolução da PENA, promovendo a criação de terapias ou tratamentos (Sagers *et al.*, 2017), bem como a pesquisa de possíveis biomarcadores eletrofisiológicos de PENA (para processo de reabilitação auditiva), criando métodos ou equipamentos que permitam saber qual o grau da disfunção neuronal que pode estar subjacente a cada criança com PENA (Rance & Starr, 2015; Hunter *et al.*, 2018; McKnight *et al.*, 2018).

Por fim, a realização de estudos referentes à incidência de PENA em Portugal, sendo importante a realização de estudos comparativos entre OEA transitórias e OEA por produtos de distorção, averiguando a relevância do método para o diagnóstico de PENA.

### 5. CONCLUSÕES

Ao longo dos últimos anos a PENA é foco de estudo e inovação, essencialmente nos procedimentos e equipamentos utilizados para o diagnóstico desta patologia.

Apesar da existência de divergências na escolha dos procedimentos a serem executados para o diagnóstico da PENA, a necessidade da combinação de métodos que testam a função coclear, OEA e MC, com métodos referentes à função neuronal, PEAPTC, é transversal e consensual. Este diagnóstico deve ser precoce, uma vez que a reabilitação tardia de indivíduos portadores de PENA pode levar a consequências negativas no desenvolvimento da linguagem e compreensão da fala, diminuindo a qualidade de vida dos mesmos.

Vários estudos referem a importância do diagnóstico específico e individualizado em prol do processo de reabilitação, realçando-se a necessidade de identificar o local lesado e possível etiologia.

Na área de Audiologia, esta patologia é efetivamente um tema que deve ser mais destacado e estudado, visto que, se forem efetuadas as devidas alterações e ajustes ao RANU, as crianças com PENA poderão ser detetadas antecipadamente, permitindo a intervenção precoce. Ademais, este tema deve ser trabalhado em conjunto com outras áreas, nomeadamente, a otorrinolaringologia e neurologia, demonstrando a necessidade de equipas multidisciplinares.

A impossibilidade de análise do risco de viés deste estudo, propõe a necessidade do mesmo futuramente, sendo também

*et al.*, 2018). Educating parents/caregivers and healthcare professionals about the implications of this condition, including the economic costs and available social support, can reduce emotional and financial burden on families and promote rehabilitation efforts (Jayagobi *et al.*, 2020).

In terms of research, conducting histopathological studies can provide insights into the progression of ANSD, leading to the development of therapies or treatments (Sagers *et al.*, 2017). Additionally, exploring potential electrophysiological biomarkers of ANSD for auditory rehabilitation purposes, as well as developing methods or devices to determine the extent of neural dysfunction underlying each child with ANSD, are areas of ongoing investigation (Rance & Starr, 2015; Hunter *et al.*, 2018; McKnight *et al.*, 2018).

Lastly, conducting studies on the incidence of ANSD in Portugal is important, including comparative studies between transient evoked otoacoustic emissions (OAEs) and distortion product OAEs, to assess the relevance of these methods for diagnosing ANSD.

### 5. CONCLUSIONS

Over the past years, ANSD has been the focus of study and innovation, particularly regarding the procedures and equipment used for the diagnosis of this condition. Despite the existence of divergences in the choice of diagnostic procedures, there is a universal and consensus on the need for a combination of methods that assess cochlear function, such as OAE and CM, along with methods related to neuronal function, such as ABR. Early diagnosis is crucial, as delayed rehabilitation can have negative consequences on language development and speech comprehension, leading to a reduced quality of life. Several studies emphasize the importance of a specific and individualized diagnosis to guide the rehabilitation process, highlighting the need to identify the affected site and possible etiology. In Audiology, ANSD is indeed a topic that deserves more attention and study. By making appropriate modifications and adjustments to the newborn hearing screening program, children with ANSD can be identified earlier, allowing an earlier intervention too. Furthermore, this topic should be approached in collaboration with other fields, such as otorhinolaryngology and neurology, highlighting the need for multidisciplinary teams.

The inability to assess the risk of bias in this study suggests the need for further research in the future. Additionally, it is crucial to conduct studies focused on the incidence of this condition in the Portuguese population and to organize training programs to raise awareness among audiologists and other healthcare professionals.

In conclusion, ANSD is more prevalent than previously considered, and the wide range of its characteristics poses a clinical and therapeutic challenge in achieving early diagnosis.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Ricardo Gil Monteiro for his support in formatting the article and Dr Vítor Jesus (Oticon) for the scientific and pedagogical support provided to the

imprescindível a realização de estudos focados na incidência desta patologia na população portuguesa, e a dinamização de formações sobre o tema, sensibilizando audiologistas e outros profissionais de saúde.

Conclui-se deste modo, que a PENA é uma patologia mais frequente do que considerado previamente, e que a ampla variedade das suas características leva a que o seu diagnóstico precoce seja um desafio a nível clínico terapêutico.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a reportar.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Ricardo Gil Monteiro o apoio na formatação do artigo e ao Dr.Vítor Jesus (Oticon) o apoio científico e pedagógico prestado ao Departamento de Audiologia da ESS-P.Porto.

#### CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, I.G., A-C.B.; metodologia e revisão de literatura, I.G., A-C.B.; análise dos resultados, I.G., A-C.B.; redação - preparação do draft original, I.G., A-C.B., D.T.; redação - revisão e edição, D.T., S.T.; . Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Amin SB, Saluja S, Saili A, Orlando M, Wang H, Laroia N, Agarwal A. Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **140**(4):1–8, 2017.
- Amin SB, Saluja S, Saili A, Laroia N, Orlando M, Wang H, Agarwal A. Auditory toxicity in late preterm and term neonates with severe jaundice. *Dev Med Child Neurol* **59**(3):297–303, 2017.
- Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, Wilensky D, Li L, Mattingly KR, et al. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder\*). *Int J Audiol* **49**(1):30–43, 2010.
- Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Prevalence and risk factors for Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in a screened newborn population at risk for hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **76**(11):1668–1670, 2012.
- Boudewyns A, Declau F, van den Ende J, Hofkens A, Dirckx S, Van de Heyning P. Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) in referrals from neonatal hearing screening at a well-baby clinic. *Eur J Pediatr* **175**(7):993–1000, 2016.
- British Society of Audiology. Recommended Procedure Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder ( ANSD ) in Young Infants. Disponível em: <https://thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2019/01/OD104-85-Recommended-Procedure-Assessment-and-Management-of-ANSD-in-Young-Infants.pdf>, consultado em 10-03-2023, 2019.
- Brough H. Acquired auditory neuropathy spectrum disorder after malaria treated with quinine. *Trop Doct* **50**(3):246–248, 2020.
- Carvalho GM, Leão BP, Ramos PZ, Guimarães AC, Castilho AM, Sartorato EL. Neuropatia auditiva: Avaliação clínica e abordagem diagnóstica. *Acta Med Port* **29**(6):353–359, 2016.
- Carvalho GM, Ramos PZ, Castilho AM, Guimarães AC, Sartorato EL. Molecular study of patients with auditory neuropathy. *Mol Med Rep* **14**(1):481–490, 2016.
- Cone B. The Electrophysiology of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. In: Guidelines Development Conference at NHS, Northern J (ed). Como, Italy, 20–27: 2008.

Department of Audiology of ESS-P.Porto.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization, I.G., A-C.B.; methods and literature review, I.G., A-C.B.; analysis of results, I.G., A-C.B.; writing - preparation of original draft, I.G., A-C.B., D.T.; writing - proofreading and editing, D.T., S.T.. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

- Dabbous AO. Cochlear microphonics recording during ABR threshold testing in children. *Hear Balanc Commun* **14**(4):163–182, 2016.
- Dedhia K, Graham E, Park A. Hearing Loss and Failed Newborn Hearing Screen. *Clin Perinatol* **45**(4):629–643, 2018.
- Emami SF, Abdoli A. Cortical Auditory Evoked Potentials in Children with Auditory Neuropathy/Dys-Synchrony. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* **71**(2):238–242, 2019.
- Fang BX, Cen JT, Yuan T, Yin G Di, Gu J, Zhang SQ, Li, ZC, Liang, YF, Zeng, XL. Etiology of newborn hearing impairment in Guangdong province: 10-year experience with screening, diagnosis, and follow-up. *World J Pediatr* **16**(3):305–313, 2020.
- Farinetti A, Raji A, Wu H, Wanna B, Vincent C. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **135**(1):S41–8, 2018.
- Feirn R, Sutton G, Parker G, Sirimanna T, Lightfoot G, Wood S. Guidelines for the Assessment and Management of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Young Infants. British Society of Audiology. Disponível em: [https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD\\_Guidelines\\_v\\_2-2\\_0608131.pdf](https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2015/02/ANSD_Guidelines_v_2-2_0608131.pdf), consultado em 15-03-2023, 2013.
- Gibson WP. The clinical uses of electrocochleography. *Front Neurosci* **11**(5):1–8, 2017.
- Gohari N, Emami SF, Mirbagheri SS, Valizadeh A, Abdollahi N, Borzuei M. The Prevalence and Causes of Auditory Neuropathy/Dys-synchrony (AN/AD) in Children with Hearing Impairment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* **71**(1):71–75, 2019.
- Harper JL, Wilson TE, Mitchell RM. Case report of two children with auditory neuropathy spectrum disorder related to a neurofascin (NFASC) gene variant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **131**, 2020.
- Hunter LL, Blankenship CM, Gunter RG, Keefe DH, Patrick Feeney M, Brownk DK, Baroch, K. Cochlear microphonic and summing potential responses from click-evoked auditory brain stem responses in high-risk and normal infants. *J Am Acad Audiol* **29**(5):427–442, 2018.
- Ideura M, Nishio S ya, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, Sato T. Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Sci Rep* **9**(1):1–13, 2019.
- Jayagobi PA, Yeoh A, Hee KYM, Lim LSB, Choo KP, Kiaang HTK. Hearing screening outcome in neonatal intensive care unit graduates from a tertiary care centre in Singapore. *Child Care Health Dev* **46**(1):104–110, 2020.
- Ji F, Yang S. Diagnosis and treatment of auditory neuropathy and related research. *J Otol* **7**(2):86–91, 2012.
- Korver A, van Zanten G, Meuwese-Jongheugd A, van Straaten H, Oudesluys-Murphy A. Auditory neuropathy in a low-risk population: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **76**:1708–11, 2012.
- Kuschke S, Swanepoel DW, le Roux T, Strauss S. Profile of childhood hearing loss in the Western Cape, South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **137**:1–5, 2020.
- Lam C, Wolfe L, Need A, Shashi V, Enns G. NGLY1-Related Congenital Disorder of Deglycosylation. Gene Reviews, 2018.
- Lang-Roth R, Fischer-Krall E, Kornblum C, Nürnberg G, Meschede D, Goebel I. AUNA2: a novel type of non-syndromic slowly progressive auditory synaptopathy/Auditory Neuropathy with Autosomal-Dominant inheritance. *Audiol Neurotol* **22**(1):30–40, 2017.
- Liming BJ, Carter J, Cheng A, Choo D, Curotta J, Carvalho D. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. *Int J Ped Otorhinolaryngol* **90**:251–258, 2016.
- Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. *Br Med J* **327**(7417):716–719, 2003.
- Lu P, Huang Y, Chen WX, Jiang W, Hua NY, Wang Y, Wang B, Xu ZM. Measurement of thresholds using auditory steady-state response and cochlear microphonics in children with auditory neuropathy. *J Am Acad Audiol* **30**(8):672–676, 2019.



- Maris M, Venstermans C, Boudewyns AN. Auditory neuropathy/dyssynchrony as a cause of failed neonatal hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **75**(7):973–975, 2011.
- McKnight RJ, Glick H, Cardon G, Sharma A. The effects of stimulus rate on ABR morphology and its relationship to P1 CAEP responses and auditory speech perception outcomes in children with auditory neuropathy spectrum disorder: evidence from case reports. *Hear Balanc Commun* **16**(1):1–12, 2018.
- Meleca JB, Stillitano G, Lee MY, Lyle W, Carol Liu YC, Anne S. Outcomes of audiometric testing in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 1–6, 2020.
- Natale F, De Curtis M, Bizzarri B, Orlando MP, Ralli M, Liuzzi G, et al. Isolated auditory neuropathy at birth in congenital cytomegalovirus infection. *Ital J Pediatr* **46**(1):1–7, 2020.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Thomas, J, ..., Moher, D. *BJM* **372**:n71, 2021.
- Paquay S, Wiame E, Deggouj N, Boschi A, De Siaty RD, Sznajer Y, Nassogne MC. Childhood hearing loss is a key feature of CAPOS syndrome: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **104**:191–194, 2018.
- Paula-Vernetta C, Munoz-Fernández N, Mas-Estellés F, Guzmán-Calvete A, Cavallé-Garrido L, Morera-Pérez C. Malformation of the Eighth Cranial Nerve in Children. *Acta Otorrinolaringol Esp* **67**(5):275–281, 2016.
- Qiu Y, Chen S, Xie L, Xu K, Lin Y, Bai X. Auditory Neuropathy Spectrum Disorder due to Two Novel Compound Heterozygous OTOF Mutations in Two Chinese Families. *Neural Plast* 1–7, 2019.
- Rance G. Auditory Capacity in Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *In: Guidelines Development Conference at NHS, Northern J* (ed). Como, Italy, 17–19: 2008.
- Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy. *Brain* **138**(11):3141–58, 2015.
- Raveh E, Buller N, Badrana O, Attias J. Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* **28**(5):302–308, 2007.
- Rouillon I, Parodi M, Denoyelle F, Loundon N. How to perform ABR in young children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **133**(6):431–435, 2016.
- Sagers JE, Landegger LD, Worthington S, Nadol JB, Stankovic KM. Human Cochlear Histopathology Reflects Clinical Signatures of Primary Neural Degeneration. *Sci Rep* **7**(1):1–10, 2017.
- Saki N, Bayat A, Hoesinabadi R, Nikakhlagh S, Karimi M, Dashti R. Universal newborn hearing screening in southwestern Iran. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **97**:89–92, 2017.
- Shapiro S, Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* **13**(3):199–209, 2017.
- Shearer AE, Shen J, Amr S, Morton CC, Smith RJ. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children. *Genet Med* **21**(11):2614–2630, 2019.
- Sininger Y. Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: Continued Challenges and Questions. *In: Guidelines Development Conference at NHS, Northern J* (ed). Como, Italy, 9–14: 2008.
- Soares I do A, Menezes P de L, Carnáuba ATL, Andrade KCL, Lins OG. Study of cochlear microphonic potentials in auditory neuropathy. *Braz J Otorhinolaryngol* **82**(6):722–736, 2016.
- Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain* **119**:741–753, 1996.
- Starr A, Sininger YS, Pratt H. The Varieties Of Auditory Neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **11**(3):215–230, 2000.
- Stern C, Jordan Z, McArthur A. Systematic Review, Step by Step: developing the Review Question and Inclusion Criteria. *Am J Nurs* **114**(4):53–56, 2014.
- The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement:

- Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv* **4**(2):1–44, 2019.
- Tobia A, Khayr R, Shpak T, Peleg C, Genizi J, Khnifes R, Borissovsky N, Luntz M. Idiopathic Intracranial Hypertension Presenting as Auditory Neuropathy Hearing Disorder in a Child. *Laryngoscope* **129**(11):E407–411, 2019.
- Usami SI, Kitoh R, Moteki H, Nishio SY, Kitano T, Kobayashi M. Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss. *Acta Otolaryngol* **137**(565):S2–7, 2017.
- Uus K. Identification of Neonates with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. In: Guidelines Development Conference at NHS, Northern J (ed). Como, Italy, 28–29: 2008.
- Van Toorn R, Brink P, Smith J, Ackermann C, Solomons R. Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction: A Clinico-Radiological-Neurophysiological Correlation in 30 Consecutive Children. *J Child Neurol* **31**(14):1579–1583, 2016.
- Wang H, Wang L, Yang J, Yin L, Lan L, Li J, Zhang Q, Wang D, Guan J, Wang Q. Phenotype prediction of Mohr-Tranebjaerg syndrome (MTS) by genetic analysis and initial auditory neuropathy. *BMC Med Genet* **20**(11):1–12, 2019.
- Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* **43**(2):297–311, 2016.
- West AN, Kuan EC, Peng KA. Identification of Perinatal Risk Factors for Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Laryngoscope* **131**(3):671–674, 2020.
- Wu K, Wang H, Guan J, Lan L, Zhao C, Zhang M. A novel variant in diaphanous homolog 1 (DIAPH1) as the cause of auditory neuropathy in a Chinese family. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **133**, 2020.
- Xu J, Weng M, Li N, Wu X, Gao L, Yao H, et al. Relationship research between auditory neuropathy spectrum disorder and exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **123**:146–150, 2019.
- Yuvaraj P, Jayaram M, Abubacker R, Bindu PS. Auditory neuropathy spectrum disorder in hypomyelinating leukodystrophy-A case study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **79**(12):2479–2483, 2015.