



ARTIGO ORIGINAL

Relação entre alteração citogenética e o perfil audiométrico de indivíduos com síndrome de Turner[☆]

Martha Marcela de Matos Bazilio ^{ID} ^{a,*}, Adriana Fernandes Duarte dos Santos ^{ID} ^a,
Fernanda Gomes de Almeida ^{ID} ^b, Silvana Frota ^{ID} ^a,
Marília Guimarães ^{ID} ^a e Márcia Gonçalves Ribeiro ^{ID} ^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Educação de Surdos (INES), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 25 de novembro de 2019; aceito em 21 de março de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva;
Audiometria;
Audição;
Transtornos da
audição;
Síndrome de Turner

Resumo

Introdução: A síndrome de Turner é uma alteração frequente e genética que acomete indivíduos do sexo feminino e abrange grande variabilidade fenotípica. A literatura científica sugere uma relação entre perda auditiva e síndrome de Turner, porém ainda é um tema controverso.

Objetivo: Relacionar a alteração citogenética com o perfil audiométrico de indivíduos com síndrome de Turner.

Método: Estudo transversal, com amostra de conveniência, de base hospitalar. Foram incluídas pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner e excluídas as com dificuldade para compreender a audiometria e/ou outras síndromes associadas. As participantes foram submetidas à audiometria tonal.

Resultados: Das 65 pacientes incluídas, 36,9% apresentaram monossomia do cromossomo X e 63,0%, outras alterações. Com relação à audiometria, 64,6% apresentaram limiares dentro da normalidade e 35,3% alteração auditiva. Dessas, 30,4% apresentaram perda auditiva híbrida, 26,0% alteração em 6 e/ou 8 KHz; 17,3% perda auditiva condutiva, 13,0% perda neurossensorial e 13,0% perda auditiva mista. Observamos que o grau leve foi o mais frequente. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tipo citogenético da síndrome de Turner e a presença ou não perda auditiva, ou com o tipo e grau de perda auditiva.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.03.005>

[☆] Como citar este artigo: Bazilio MM, Santos AF, Almeida FG, Frota S, Guimarães M, Ribeiro MG. Association between cytogenetic alteration and the audiometric profile of individuals with Turner Syndrome. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:728–32.

* Autor para correspondência.

E-mail: celambazilio@gmail.com (M.M. Bazilio).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Conclusão: A alteração citogenética na síndrome de Turner não teve associação com o perfil audiométrico, o qual apresentou variabilidade quanto ao tipo e grau da perda auditiva.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Turner (ST) é uma anormalidade genética, frequente e complexa que afeta indivíduos do sexo feminino e caracteriza-se citogeneticamente pela monossomia do cromossomo sexual (45X) em mosaïcismo ou não, ou por alterações estruturais. Eventualmente, o cromossomo Y ou parte do mesmo podem ser encontrados.^{1,2}

A ST cursa com ampla variedade de alterações anatômicas e funcionais. O quadro clínico é variável, são mais comuns a baixa estatura, imaturidade do desenvolvimento sexual, pescoço curto, anomalias renais e cardiovasculares, além de face triangular, nariz pequeno, retrognatismo, palato ogival, mandíbula pequena e má-oclusão dentária e algumas alterações visuais (ptose, estrabismo, catarata, nistagmo e miopia), baixa implantação de cabelo na nuca e *pectus excavatum*.³

Considerando a grande variabilidade fenotípica e as diversas comorbidades que podem estar associadas a ST, alguns estudos sugerem uma relação entre perda auditiva e ST.⁴⁻⁶ Um dos fatores que podem influenciar o tipo de perda auditiva é o tipo do cariótipo do indivíduo com ST.⁷

A presença de otite média crônica recorrente, que contribui para perda auditiva condutiva, pode ser explicada pela presença do palato em ogiva na ST, característica que facilita a ocorrência de distúrbios respiratórios e dessa forma dificulta a eliminação das secreções, o que pode resultar em infecções na orelha média.³

Alterações de orelha média foram encontradas em uma porcentagem maior em crianças com ST do que na população de crianças saudáveis, mesmo que seja uma alteração comumente diagnosticada na infância. Os autores apontam que mudanças anatômicas congênitas da tuba auditiva, que podem estar presentes na ST, podem ser uma das causas mais prováveis.⁵ Alterações de orelha média encontradas em mulheres adultas com ST podem ser devido à falta de tratamento adequado na infância, mesmo sendo esperado que esse tipo de alteração tenha sido superada nesta fase, devido ao crescimento das estruturas da orelha média.⁴

Além de alterações de orelha média encontradas na ST, também são relatadas outras alterações auditivas; uma delas é a presbiacusia precoce, devido à deficiência de estrogênio. Perda auditiva neurosensorial progressiva também pode ser observada, geralmente começando pelas frequências médias e com o avanço da idade pode atingir as frequências agudas. Esse tipo de perda está relacionado não só com a idade, mas também com a precocidade da ocorrência em indivíduos que apresentam monossomia do que com outros tipos de alterações cromossômicas.⁶

Sabendo-se da relevância que o sentido da audição apresenta na vida dos indivíduos e do importante papel nos aspectos da aprendizagem, da comunicação oral e desenvolvimento da linguagem,⁸ se tornam imprescindíveis estudos sobre a integridade e funcionalidade do sistema

auditivo na ST, já que algumas síndromes genéticas, como Pendred, Alport, Wanderburg, a perda auditiva neurosensorial é reconhecida como uma de suas características.^{9,10} Entretanto, na ST, os variados padrões auditivos encontrados e suas possíveis causas permanecem, ainda, um tema controverso, assim como a influência do padrão citogenético com a perda auditiva.¹¹

O objetivo deste estudo foi relacionar o tipo citogenético com o perfil audiométrico de pacientes com ST.

Método

Foi feito estudo descritivo e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG/UFRJ), sob o nº 1864085. Todos os indivíduos que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento quando necessário.

Amostra de conveniência, de base hospitalar, constituída por indivíduos com diagnóstico citogenético de ST de 9 a 39 anos, provenientes dos Serviços de Genética Médica e de Endocrinologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ e do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HCFF/UFRJ).

A seleção dos participantes foi feita por meio da consulta aos prontuários e anamnese subsequente. Adotamos como critérios de inclusão ter apresentado diagnóstico para ST com alterações numéricas ou estruturais no cariótipo (cultura de linfócitos). Os critérios de exclusão adotados foram apresentar coexistência de outra condição genética (outra síndrome associada) e/ou impossibilidade de feitura da audiometria por não compreensão das tarefas solicitadas.

As avaliações auditivas foram feitas na Divisão de Audiologia do Instituto Nacional de Educação de Surdos (INES), pertencente ao Ministério da Educação. Os procedimentos foram feitos por três audiologistas capacitadas, em um único atendimento. Foi usado audiômetro da marca Interacoustics, modelo AD 229b, calibrado anualmente, de acordo com a ISO 1994.

Foram obtidos os resultados do estudo citogenético e as participantes foram agrupadas nos seguintes tipos: a) Tipo 1: monossomia do cromossomo X; b) Tipo 2: outras alterações citogenéticas, como alterações estruturais e mosaïcismo.

Foi feita uma inspeção cuidadosa do meato acústico externo, através de um otoscópio, para visualização da membrana timpânica e possível identificação de indivíduos com presença de corpo estranho e/ou rolha de cera, o que impediria a obtenção correta dos limiares tonais.¹² Esses indivíduos foram encaminhados para o otorrinolaringologista para a retirada do corpo estranho e/ou rolha de cera e voltaram para a avaliação.

Em seguida, foi feita a audiometria tonal com a finalidade de determinar os limiares de audibilidade. O procedimento

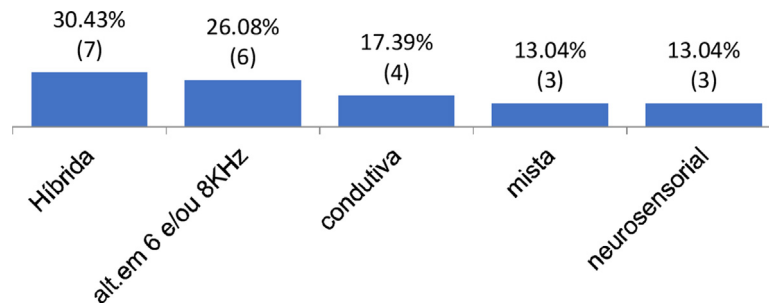


Figura 1 Distribuição dos pacientes segundo tipo de perda auditiva (Alt, alteração; KHz, Kiloherztz).

foi feito dentro de uma cabina acústica, e com o uso de fones. Foram pesquisados valores tonais por via aérea nas frequências de 250-8000 Hz e de via óssea nas frequências de 500-4000 Hz. Os limiares foram obtidos através da técnica descendente-ascendente.¹²

Considerou-se audiometria normal, presença de limiares de audibilidade até 25 dB em todas as frequências.¹³ Dessa forma, foram criados dois grupos distintos, o Grupo 1 (G1) constituído por indivíduos com limiares auditivos normais, e o Grupo 2 (G2) formado por indivíduos com alteração dos limiares auditivos.

Com o objetivo de designar a perda auditiva quanto ao tipo, foram usadas as seguintes classificações: condutiva, mista; neurosensorial, alteração em 6 e/ou 8 KHz.¹⁴ Para os casos de diferenças entre as orelhas direita e esquerda, quanto ao tipo de perda auditiva (por exemplo: orelha direita neurosensorial e esquerda alteração em 6 e 8 KHz), foi criado para este estudo um grupo denominado de perdas auditivas híbridas, uma vez que queríamos classificar o tipo de perda por indivíduo, e não por orelha.

Com o objetivo de designar perda auditiva quanto ao grau, foi usada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1997)¹³ através da média tonal obtida pelos limiares da via aérea entre as frequências de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz. Para os casos de perda auditiva assimétrica em relação ao grau, foi considerada a orelha que apresentou o pior grau de perda auditiva.

Foi feita a análise descritiva com distribuição de frequências e medidas de tendência central e de dispersão em nível exploratório, foram usados o teste qui-quadrado com a finalidade de avaliar a associação existente entre as variáveis: normalidade e alteração auditiva (G1 e G2) com as alterações citogenéticas (Tipo 1 e Tipo 2 respectivamente) e o teste exato de Fisher para calcular a probabilidade de associação entre as variáveis tipo e grau da perda com tipo de cariótipo. A amostra segue distribuição normal, segundo o teste de Shapiro-Wilk. Foi usada a análise de variância (Anova) para estudar a influência da idade nos grupos G1 e G2. A significância estatística considerada no estudo foi de $p < 0,05$.

Resultados

Inicialmente foram atendidas 70 pacientes, com média de 19,4 anos ($\pm 7,84$). Foram excluídas quatro pacientes por não conseguirem compreender as tarefas propostas nos testes; e uma paciente por apresentar comorbidade genética (Trissomia do 13).

Assim foram incluídas 65 participantes; o mínimo de idade foi de 9 anos e o máximo de 39 anos; a média de idade foi de 19,1 anos ($\pm 7,1$). Vinte e quatro (36,9%) apresentaram monossomia do cromossomo X (Tipo 1) e 41 (63,0%) outras alterações (Tipo 2).

Ao analisar as respostas da audiometria tonal, encontramos 42 participantes (64,61%) que apresentaram limiares dentro dos padrões de normalidade em todas as frequências avaliadas (G1) e 23 (35,3%) que apresentaram algum tipo de perda auditiva (G2). A [figura 1](#) mostra a frequência dos tipos de perda auditiva encontradas.

Em relação ao grau da perda auditiva, 60% da amostra apresentaram grau leve, 20% grau moderado e 20% grau severo. Não foi possível identificar o grau da perda em 13 participantes, pois essas apresentaram perda auditiva do tipo híbrida ou alteração em 6 e 8 KHz.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o tipo citogenético (Tipo 1 e Tipo 2) e o resultado da audiometria (G1 e G2) e entre o tipo citogenético (Tipo 1 e Tipo 2) e o tipo e o grau da perda auditiva ([tabela 1](#)).

Com o objetivo de analisar a influência do fator idade no G1 e no G2, usou-se a análise de variância (Anova) entre os grupos, no qual o p -valor obtido foi de 0,07, portanto não significativo estatisticamente ([tabela 2](#)). Entretanto, pode ser observado na [figura 2](#) que os indivíduos do G2 apresentaram média da idade (21,5 anos) mais elevada do que os do G1 (17,7 anos).

Discussão

Nos estudos que associam perda auditiva e ST, geralmente a amostra constitui-se majoritariamente por indivíduos com 45X, esse tipo citogenético é encontrado em 50% dos casos com ST¹⁵ e é apontado como o mais suscetível a apresentar perda auditiva.^{5,7,16} Entretanto, o resultado do presente estudo diferiu desses estudos, o que pode ter sido em função da amostra, na qual outros tipos de alterações citogenéticas foram mais frequentes.

Sabe-se que a perda auditiva pode estar associada a ST.³⁻⁵ No presente estudo, ao ser analisada a distribuição dos pacientes com ST segundo o perfil audiométrico ([fig. 1](#)), foi observada uma grande variedade de resultados. Verificaram-se tipos de perdas diferentes em cada uma das orelhas de um mesmo indivíduo (em nosso estudo denominado perdas híbridas). Embora esse achado não seja muito comum na prática clínica, foi o mais frequente na amostra estudada. Não encontramos na literatura referên-

Tabela 1 Distribuição dos pacientes por alteração citogenética e tipo e grau de perda auditiva

Tipo de perda	Tipo 1	Tipo 2	p-valor
Híbridas	1 (14%)	6 (86%)	0,62 ^a
Alt em 6 e/ou 8 KHz	3 (50%)	3 (50%)	0,27 ^a
Condutiva	1 (25%)	3 (75%)	1 ^a
Mista	1 (33%)	2 (67%)	1 ^a
Neurosensorial	0 (0%)	3 (100%)	0,53 ^a
Grau de perda	Tipo 1	Tipo 2	p-valor
Leve	1 (17%)	5 (83%)	1 ^a
Moderado	1 (50%)	1 (50%)	0,46 ^a
Severo	0 (0%)	2 (100%)	1 ^a

Tipo 1, monossomia X; Tipo 2, outras alterações; Alt, alteração.

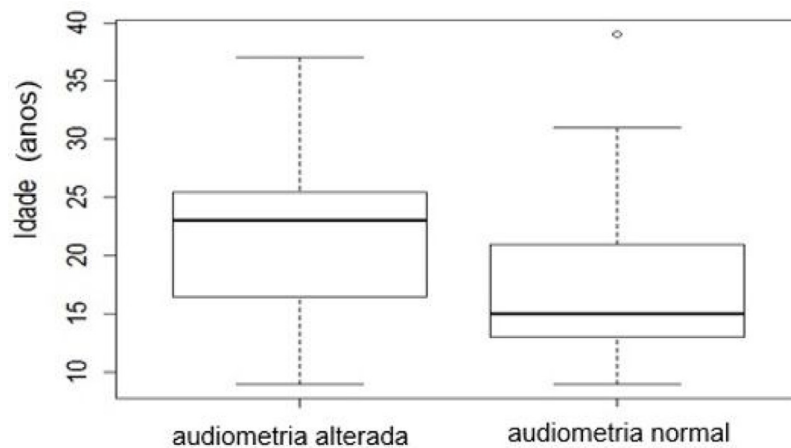
^a Teste exato de Fisher.

Tabela 2 Influência da idade nas variáveis audiometria normal X alterada

Grupo	n	Média da Idade em anos	DP	Mínimo da idade em anos	Máximo da idade em anos	p-valor
G1	42	17,79	6,81	9	39	0,074 ^a
G2	23	21,04	7,35	9	37	0,074 ^a
Total	66	18,97	7,13	9	39	

^a Anova.

DP, desvio-padrão; G1, grupo formado por indivíduos com audiometria normal; G2, grupo formado por indivíduos com alteração nos limiares auditivos.

**Figura 2** Gráfico Box-plot de comparação das médias de idade (em anos) entre o grupo de audiometria normal e alterada.

cia que possa justificar a razão da alta ocorrência de perdas auditivas com diferentes tipos no mesmo indivíduo. Nesse grupo com ST, o segundo tipo de perda mais observada foi a alteração auditiva em 6 e/ou 8 KHz, seguida de perda condutiva (17,3%), mista (13,0%) e neurosensorial (13,0%). Outros estudos apontam achados diversificados quanto ao tipo de perda auditiva na população com ST.^{1,5,17} Sugerimos ser de fato heterogênea a perda auditiva na ST e relacionada com os tipos de amostras avaliadas. Em estudos na ST cujo tamanho amostral variou de 51 a 119 indivíduos, da idade pré-escolar até a idade adulta (73 anos), foram identificadas como as mais frequentes a perda neurosensorial^{1,5} e a condutiva.¹⁵ A variabilidade nos

resultados audiométricos pode estar associada aos diferentes grupos etários estudados e a diferentes critérios de classificação de perda auditiva empregados nesses estudos.

A perda auditiva de grau leve foi a mais frequente e não foi identificada perda de grau profundo. Esses resultados estão de acordo com um estudo similar, que avaliou 52 indivíduos com ST, entre 7 e 37 anos, e foi observado que os participantes com perda auditiva apresentaram em maior frequência perda auditiva leve, moderada e moderadamente severa, em ordem decrescente, e nenhum apresentou grau profundo.¹⁷ Acreditamos que esse achado possa estar relacionado com o fato de a amostra ter idade inferior a 40 anos, considerando-se que as perdas auditivas na ST

podem ter caráter progressivo¹⁸ e que os indivíduos com ST necessitam de acompanhamento audiológico regularmente, pois novos problemas auditivos podem surgir ao longo da vida.¹⁹

Como limitação deste estudo podemos apontar o número pequeno de participantes. Entretanto, estudos com amostras maiores ainda mostram resultados diversos,^{1,5,16} apesar de ser reconhecida a associação entre perda da audição e ST.^{3-5,20}

É incontestável a importância da audiometria tonal no diagnóstico da perda auditiva. Apesar

de existirem diversos exames audiológicos atualmente, a audiometria tonal ainda é considerada a etapa mais relevante da avaliação audiológica, por meio da qual é possível detectar a presença, o tipo e o grau da perda auditiva.²¹ Adicionalmente, de acordo com recomendações internacionais, a audiometria deve ser feita a cada cinco anos nos indivíduos adultos com ST e a cada três anos nas crianças, independentemente do tipo de cariótipo ou do resultado da avaliação auditiva inicial.²² Por essa razão, ressaltamos a importância do monitoramento audiológico regular em indivíduos com ST, com o objetivo de fornecer tratamento adequado e minimizar o comprometimento em longo prazo, além da identificação precoce dessa comorbidade.

Conclusão

O tipo de alteração citogenética não influenciou no indivíduo apresentar ou não perda auditiva, no tipo e grau da perda. O perfil audiométrico na ST foi variado, a função auditiva normal foi a mais frequente. Entre as alterações auditivas encontradas houve grande variabilidade quanto ao tipo e grau da perda auditiva.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Barreñas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear Res.* 2000;144:21–8.
2. Oliveira RMR, Verreschi ITN, Lipay MVN, Eça LP, Guedes AD, Bianco BY. chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *São Paulo Med J.* 2009;127:373–8.
3. Mandelli sa, Abramides DVM. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na síndrome de Turner: estudo bibliográfico. *Rev. CEFAC.* 2011;14:146–55.
4. Hulcrantz M, Simonoska R, Stenberg AE. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:10–4.
5. Gawron W, Wikiera B, Rostkowska-Nadolska B, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:575–9.
6. Fish JH III, Schwentner I, Schmutzhard J, Abraham I, Ciorba A, Martini A, et al. Morphology studies of the human fetal cochlea in Turner syndrome. *Ear Hear.* 2009;30:143–6.
7. Morimoto N, Tanaka T, Taiji H, Horikawa R, Naiki H, Morimoto Y, et al. Hearing Loss in Turner Syndrome. *J. Pediatr.* 2006;149:697–701.
8. Neto RB, Costa OA. Próteses Auditivas cirurgicamente implantáveis de orelha média. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACM, Frota S, editors. *Tratado de Audiologia.* 1ª ed. São Paulo: Editora Santos; 2012. p. 443–51.
9. Godinho R, Keogh I, Eavey R. Perda auditiva genética. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2003;69:100–4.
10. Silva LAF, Kim CA, Matas CG. Characteristics of auditory evaluation in Williams syndrome: a systematic review. *Codas.* 2018;30:e20170267.
11. Alves C, Oliveira CS. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:257–63.
12. Frota S. Avaliação básica da audição. In: Frota S, editor. *Fundamentos em Fonoaudiologia – Audiologia.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 51–9.
13. OMS: Organização Mundial de Saúde [Internet]. Prevention of blindness and deafness: grades of hearing impairment, 2020. Available from: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment.grades/en/.
14. Marzuki NS, Anggaratri HW, Suciati LP, Ambarwati DD, Paramayuda C, Kartapradja H, et al. Diversity of sex chromosome abnormalities in a cohort of 95 Indonesian patients with monosomy X. *Mol Cytogenet.* 2011;4:23.
15. Conselhos Federal e Regional de Fonoaudiologia. Manual de procedimentos em audiometria tonal limiar, logaudiometria e medidas de imitância acústica, 2013; 21: 16-7.
16. Bois E, Nassar M, Zenaty D, Léger J, Abbeele TVD, Teissier N. Otolologic disorders in Turner syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135:21–4.
17. Oliveira CS, Ribeiro FM, Lago R, Alves C. Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *Am J Audiol.* 2013;22:226–32.
18. Kubba H, Smyth A, Wong SC, Mason A. Ear health and hearing surveillance in girls and women with Turner's syndrome: recommendations from Turner's syndrome support society. *Clin Otolaryngol.* 2016;42:503–7.
19. Kubba H, McAllister K, Hunter K, Mason A. Annual hearing screening in girls with Turner syndrome: Results from the first three years in Glasgow. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;120:152–6.
20. Beckman A, Conway GS, Cadge B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. *Int J Adiol.* 2004;43:533–44.
21. Momensohn-Santos TM, Russo ICP, Assayag FM, Lopes LQ. Determinação dos limiares tonais por via aérea e por via óssea. In: Momensohn-Santos TM, Russo ICP, editors. *Prática da Audiologia Clínica.* 6ª ed. São Paulo: Cortez; 2007. p. 68–95.
22. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:G5.