

Genética da Perda Auditiva na Infância

José Faibes Lubianca Neto e Ricardo Godinho

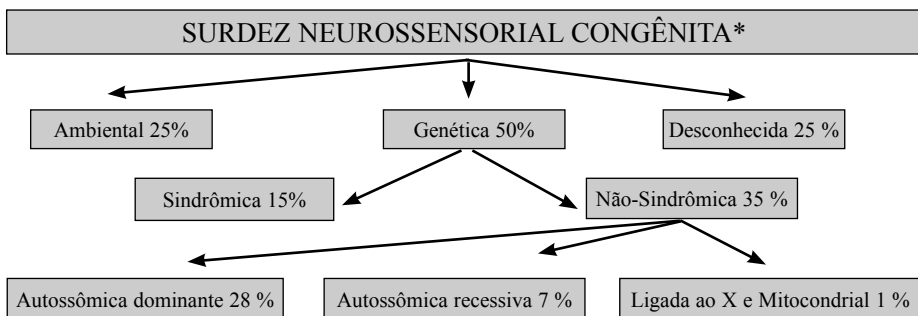
A prevalência de deficiência auditiva genética alcança cifras significativas. Em países desenvolvidos, cerca de 50% das perdas auditivas graves pré-linguais têm origem genética demonstrável. Em outros 25%, a etiologia permanece obscura, embora em muitas situações, se suspeite de origem genética. Portanto, as causas genéticas são responsáveis pela maior proporção de todos os casos de perda auditiva pré-lingual¹. Estimou-se a ocorrência de perda hereditária neurosensorial em 27 a cada 1000 pessoas.

As causas genéticas de perda auditiva podem ser classificadas em síndrômica e não-síndrômica (isolada). As formas síndrômicas perfazem aproximadamente 30% dos casos e o déficit auditivo é, na grande maioria, condutivo ou misto. Mais de 40 síndromes foram descritas onde a surdez é uma das anomalias associadas. Uma grande proporção destas consiste em defeitos da formação embriológica da orelha e aproximadamente 40 genes implicados nestas síndromes já foram mapeados no genoma humano, sendo que mais da metade destes já foram clonados. Mesmo síndromes clássicas podem ter um espectro de genótipos diferentes.

A surdez de origem genética do tipo não-síndrômico é a mais comum em nossos consultórios. A surdez do tipo não-síndrômico é responsável por 70% de todos os casos de origem genética. Aproximadamente 85% desses casos manifestam-se como formas autossômicas recessivas. As formas autossômicas dominantes respondem por 12 a 14%. Cerca de 1 a 3% são heranças mendelianas ligadas ao cromossomo X. Também se descrevem formas herdadas exclusivamente da mãe, correspondendo à herança mitocondrial, que perfaz 1% dos casos.

A **Figura 1** resume a participação de cada forma comentada dentro do universo das causas de surdez neurosensorial em países desenvolvidos. No nosso meio, a rubéola parece ser ainda a causa mais importante de surdez congênita.

Figura 1. Classificação da surdez neurosensorial de acordo com a causa



* os percentuais referem-se à contribuição individual de cada forma para o total de surdez neurosensorial congênita

Convencionou-se chamar as diferentes localizações cromossômicas (*locus* do latim, plural *loci*) das formas não-sindrômicas de surdez genética com a sigla DFN (oriunda do inglês *deafness*) acrescida ou não das letras A e B, significando a forma de transmissão autossômica dominante (**DFNA**) e recessiva (**DFNB**), respectivamente. Quando aparecer **DFN** isoladamente, refere-se à transmissão ligada ao cromossomo X. O número que se segue obedece a uma ordem cronológica de acordo com a data de identificação do *locus*. Recentemente, demonstrou-se a participação de *modifiers* (genes modificadores responsáveis por diferenças fenotípicas, como o grau de surdez). Tais formas, até agora foram descritas duas, e são referidas como **DFNM**. Também recentemente demonstrou-se primeiro caso de perda auditiva não-sindrômica de herança ligada ao Y em uma família chinesa². Essa forma foi referida como **DFNY**. Por fim, foram isoladas formas hereditárias de neuropatia auditiva, criando-se uma nova sigla para referir-se a tais *loci*. Agora ao invés de DFN, escreve-se **AUN**, como nas duas formas já mapeadas, uma autossômica dominante (**AUNA1**) e outra ligada ao X (**AUNX1**)^{3, 4}.

Genes Relacionados à Perda Auditiva

O diagnóstico molecular já é realidade para muitos genes associados aos problemas da audição e sem dúvida continuará a progredir em futuro próximo. A base genética da perda auditiva se relaciona com mutações alélicas em alguns genes, causando perdas recessivas e dominantes, mutações no mesmo gene causando formas sindrômicas ou não sindrômicas, e perdas recessivas sendo causadas pela combinação de diferentes genes do mesmo grupo funcional. Além disso, algumas mutações predominam em grupos étnicos específicos. Para o diagnóstico clínico correto é preciso manter-se atualizado em uma área de conhecimento com descobertas praticamente diárias.

Em geral, os genes autossômicos recessivos não-sindrômicos são responsáveis por perdas pré-linguais, de intensidade grave à profunda, geralmente do tipo neurosensorial. Os autossômicos dominantes, por sua vez, podem originar perdas condutivas, neurosensoriais ou mistas, com tendência a aparecerem mais tardiamente, às vezes até na vida adulta.

O **Quadro 1** descreve a forma genética de transmissão, genes e fenótipo auditivo das principais formas de surdez neurosensorial de origem genética não-sindrômica. Observe que alguns *loci* identificados, incluindo DFNB1, DFNA2 e DFNA3, são sítios de vários genes.

Quadro 1. Tipos mais comuns de surdez hereditária neurossensorial não-sindrômica que podem ser pesquisados em laboratórios especializados nacionais e internacionais

Locus	Gene	Fenótipo auditivo
DFN3	POU3F4	Perda condutiva pela fixação estapediana mimetizando otosclerose; perda neurossensorial superimposta
DFNA1	DIAPH1	Perda NS de baixa frequência, com início na 1ª década e progredindo para todas as frequências, produzindo uma audiometria plana com perdas profundas em todas frequências
DFNA2	KCNQ4	Perda NS simétrica de frequência alta, com início na 1ª década e início na 1ª década e progredindo para todas as frequências
	GJB3	Perda NS simétrica de altas com início na 3ª década
DFNA 6/14/38	WFS1	Perda NS de baixas frequências, de início precoce; 75% das famílias segregando esse perfil audiométrico carregam mutações <i>missense</i> no domínio do terminal C da wolframina (gene da sind. de Wolfram)
DFNA9	COCH	Perda pós-lingual, progressiva, no início vida adulta. Sintomas adulta. Sintomas vestibulares presentes. Similaridades com Menière, mas com perda em altas frequências inicialmente, progredindo para cofose.
DFNA10	EYA4	Perda progressiva, com início na 2ª década com perfil plano a levemente em rampa, que torna-se gradativamente em rampa com a idade.
DFNA13	COL11A2	Perda NS congênita de frequências médias que mostra progressão idade-dependente para todas as frequências.
DFNA15	POU4F3	Perda progressiva NS, com início na 2ª década
DFNA 20/26	ACTG1	Perda progressiva NS, com início na 2ª década. Com a idade, a perda aumenta em todas frequências, embora a configuração em rampa seja mantida na maioria dos casos.
DFNB1	GJB2, GJB6	mais comum 35delG/35delG está associado com perda NS grave à profunda em 90% dos afetados; perda grave à profunda é vista em apenas 60% dos heterozigotos compostos carregando um alelo 35delG e qualquer outro GJB2 alelo variante; em crianças carregando duas mutações <i>missense</i> causadoras de surdez do GJB2 não se observam perdas graves à profundas.
DFNB4	SLC26A4	e síndrome de Pendred são alelos. A perda da DFNB4 está associada com dilatação do aqueduto vestibular e pode ser unilateral ou bilateral. Nas frequências altas, a perda é grave à profunda; nas frequências baixas o grau varia muito. O início pode ser pré-lingual, mas a perda progressiva pós-lingual também é comum.
MtDNA 1555A>G	12S rRNA	o grau de perda varia de leve à profunda mas é geralmente simétrica; frequências altas são preferencialmente afetadas; a perda pode ser precipitada por aminoglicosídeos.

- Os genes causadores de perda auditiva podem ser classificados em seis grupos:
1. genes que codificam proteínas componentes de canais iônicos e junções intercelulares (GJB2 e outras conexinas, KCNQ4, claudina 14);
 2. genes que codificam proteínas de citoesqueleto ou de membrana e estão envolvidos com formação e estabilização estrutural do estereocílio (miosinas, caderina, gama-actina, harmonina, prestina);
 3. genes que estão envolvidos com funcionamento das sinapses (otoferlina, miosina);
 4. genes que codificam proteínas de matriz extracelular, como da membrana tectórica (tectá, col11A2, Coch, otoancorina);
 5. genes que codificam fatores de transcrição (POU3F4, POU 4F3, EYA4, TFCP2L3);
 6. genes de função desconhecida (DFNA5, etc).

A **Conexina 26** (Cx26), também chamada **GJB2** (“*gap junction protein beta-2*”), um dos genes que codifica a proteína da família das conexinas, já foi identificada como responsável pela DFNA3 e DFNB1. Esse gene foi identificado em 1997 e foi o primeiro gene conhecido e relacionado com perda auditiva não-sindrômica. Conexinas formam junções do tipo *gap* que são canais de membrana plasmática que funcionam como comunicações intercelulares. As junções do tipo *gap* estão envolvidas no processo de criação e manutenção do potencial endo-coclear e formam comunicações intercelulares entre células de suporte do órgão de Corti. O defeito na estrutura e funcionamento dessas comunicações intercelulares prejudicaria o mecanismo de escoamento de potássio para a estria vascular, mecanismo que também é responsável pela resposta rápida da célula ciliada ao novo estímulo sonoro. A DFNB1, associada à Conexina 26, é a forma mais comum de perda auditiva autossômica recessiva (aproximadamente 80% dos casos), sendo causadora de aproximadamente 20% dos casos de perda auditiva hereditária pré-lingual na Europa, Estados Unidos e Austrália. Em um estudo brasileiro, que se propôs a determinar a frequência da mutação 35delG da conexina em crianças implantadas, demonstrou-se prevalência alta: 12% dos pacientes eram homozigotos e 19% heterozigotos para a mutação⁵. A mutação causal da DFNB1 varia de acordo com a raça dos indivíduos. Assim, nos judeus ashkenazi a mutação mais comum é a 167delT, estando presente em 4% deles. Para os sul-asiáticos, a mais prevalente é a 235delC, com frequência de heterozigose de 1:100.

O grau da perda auditiva depende da mutação responsável e do paciente ser ou não homozigoto. Assim, homozigotos para a 35delG têm perda mais grave do que com outras mutações. Outras mutações podem codificar espectro auditivo variado, como perdas assimétricas, perdas em rampa e até audição praticamente normal em um dos ouvidos⁶. A perda auditiva do homozigoto para 35delG é plana, usualmente congênita e estável, com pouca progressão, e sua gravidade varia de grave à profunda. Em um trabalho recente, 65 famílias com história de surdez provenientes de vários países (Tunísia, França, Nova Zelândia e Reino Unido) foram testadas para mutações na conexina 26. Em 39 dessas encontrou-se mutações nesse gene. O que chamou mais atenção é que, em 70% das vezes, a

mutação foi a mesma (35delG). No Brasil, tal cifra foi de 84,2%, em estudo da UNICAMP⁷. Esse achado, associado ao fato do gene da conexina 26 apresentar estrutura extremamente simples (contendo somente uma região codificadora), impulsionaram o desenvolvimento de testes de diagnóstico relativamente rápidos e simples. Pode-se no nosso meio realizar o teste para a mutação 35delG na mesma gota de sangue colhida para o teste do pezinho. Recentemente, demonstrou-se que um esfregaço da mucosa oral também é uma fonte confiável de DNA para a testagem da 35delG⁸.

Embora mais da metade dos indivíduos com perda neurossensorial autossômica recessiva tenham mutações no GJB2, aproximadamente 10 a 50% deles têm apenas um alelo mutado. O GJB6 (gene da conexina 30), gene adjacente ao GJB2 no cromossomo 13, parece representar o primeiro caso de herança digênica para surdez não-sindrômica. Já foi associado também à DFNB1 e à DFNA3. Como acontece com a mutação 35delG da conexina 26, a prevalência da deleção no gene da conexina 30 varia de acordo com a etnicidade. A frequência da deleção em indivíduos com uma ou nenhuma mutação no GJB2 é mais alta em Israel (71,4%), enquanto a GJB6 ocorre em mais do que 20% dos deficientes auditivos da população norte-americana e brasileira⁹. A deleção no GJB6 pode ser responsável por até 10% de todos alelos da DFNB1. Em adição a um efeito direto, é possível que a deleção no GJB6 modifique o fenótipo em indivíduos que carregem duas mutações recessivas no GJB2. Pode haver variabilidade intra-familiar notável com perdas auditivas variando de leves a profundas. O recomendável é que a deleção no GJB6 deva ser investigada logo após as mutações do GJB2 em indivíduos nos quais não tenha se detectado nenhuma ou uma única mutação no GJB2.

As mutações no gene **SLC26A4**, também conhecido como **PDS**, assim denominado por ser o gene mutado na síndrome de Pendred (mais comum das síndromes associadas com surdez), também foram encontradas nos afetados pela surdez pré-lingual DFNB4. A perda auditiva é tipicamente grave e freqüentemente estável, embora possa ser progressiva. É provável que mutações nesse gene sejam responsáveis pela 2ª ou 3ª, causas mais comuns de surdez autossômica recessiva não síndrômica na infância (até 4% dessas perdas), perdendo em prevalência apenas para o gene GJB2 da conexina 26 e, em alguns países, para o gene GJB6. Alguns autores advogam que esses dois primeiros genes devam ser testados rotineiramente no rastreamento de surdez genética pela sua relativa alta frequência¹⁰. Atualmente, acredita-se que a pendrina seja mais provavelmente transportadora dos íons iodo e cloro. O transporte deficiente de iodo pode explicar anormalidades tireoideas nesses pacientes, e o transporte defeituoso de cloro pode explicar o desenvolvimento anormal da cóclea (mal-formação de Mondini) e perda auditiva. A diminuição do transporte de cloro pode causar fluxo anormal de fluidos na cóclea, levando ao alargamento do aqueduto vestibular e à perda auditiva. É relativamente alta a prevalência de aqueduto vestibular alargado em pacientes com mutações nesse gene (aproximadamente 70%). O contrário também é verdadeiro, pois quando se pesquisou tal gene em indivíduos que radiologicamente apresentavam aqueduto vestibular alargado, encontrou-se prevalência de mutações no SLC26A4 em 40% dos casos¹¹.

Outro gene isolado é o **COCH**, que codifica a cochlina. Esse gene é responsável por uma forma de surdez não-sindrômica de tipo autossômico dominante de aparecimento tardio, progressivo, inicialmente nas altas frequências, associado com labirintopatia (DFNA9). Os indivíduos começam a perder audição entre 16 e 28 anos de idade (média 21 anos). A perda auditiva é lentamente progressiva, aproximadamente de 3dB por ano. Inicialmente, a perda auditiva é mais pronunciada nas altas frequências; eventualmente progride para anacusia na meia-idade. Vários indivíduos também apresentam sinais de déficits vestibulares. Estima-se que mutações nesse gene sejam a principal causa de perda auditiva não-sindrômica autossômica dominante pós-lingual. Fenotipicamente, em histopatologia do osso temporal, os pacientes apresentam depósitos acidofílicos homogêneos de etiologia desconhecida que parecem “sufocar” fibras dendríticas. Encontrou-se prevalência maior do que 25% de pacientes com sintomas parecidos com aqueles da doença de Ménière em famílias com mutação no gene COCH, embora a perda auditiva afete as frequências agudas. A função desse gene permanece desconhecida, embora se suspeite, por homologia com outras proteínas e pelo seu padrão de expressão nas estruturas de suporte da cóclea, que tenha importante papel na formação da matriz extra-celular.

Outro gene já identificado como causador de perda auditiva não-sindrômica, **POU3F4** (domínio POU, classe 3, fator de transcrição 4), codifica uma proteína relacionada com transcrição de DNA, que desempenha papel importante na regulação do desenvolvimento de tipos celulares. Esse gene parece estar envolvido com maturação de osso, tanto que ratos com inativação do POU3F4 têm desenvolvimento anormal do labirinto ósseo e dos ossículos da orelha média. As mutações neste gene foram encontradas em forma não-sindrômica ligada ao cromossomo X (DFN3), que determina perda auditiva congênita, mista e progressiva com fixação da platina do estribo. A tomografia computadorizada é útil nesses casos, já que o canal auditivo interno e os limites entre o canal acústico interno e a orelha interna podem estar dilatados. Esses pacientes possuem comunicação anormal entre líquido e perilíngua (hipertensão perilinfática), a qual pode causar fistula durante a estapedotomia (“*gusher*” perilinfático).

O gene da síndrome de Wolfram (**WFS1**) também é responsável pela DFNA 6, 14 e 38. A síndrome de Wolfram é definida por diabetes melito juvenil e atrofia óptica e pode incluir perda auditiva progressiva e outros sintomas neurológicos e psiquiátricos, como tendência ao suicídio. Os afetados pela surdez DFNA38 têm hipoacusia mais grave do que os com síndrome de Wolfram e não têm nenhuma das características sindrômicas associadas. Curioso é que a perda auditiva geralmente atinge frequências graves (2000Hz para baixo), fato raro nas outras discusias genéticas. Como a maioria dos pacientes não tem défict auditivo significativo nas frequências da fala, muitos não necessitam de aparelhos de amplificação sonora individual¹². Aparece na infância e é progressiva sem, no entanto, atingir grau profundo. Pode associar-se a acúfenos de leve intensidade, mas não associa-se à vertigem.

Várias mutações em genes de DNA mitocondrial, genes **12S rRNA** e **tRNA-Ser (UCN)** também predisõem à perda auditiva relacionada com a idade. Em

particular, a mutação A1555G no gene 12S rRNA foi relacionada com maior susceptibilidade à perda auditiva após uso de antibióticos aminoglicosídeos e pode ser causa importante de perda progressiva de audição em algumas populações, mesmo na ausência da exposição aos aminoglicosídeos. Aproximadamente 25% desses pacientes que recebem aminoglicosídeos experienciam surdez neurossensorial, mesmo quando administrados dentro de níveis terapêuticos e por um curto período. Cinquenta por cento desses afetados carregam a mutação 1555 A>G no RNA ribossomal 12S (gene MTRNR1). A perda auditiva neurossensorial poderia ser evitada em alguns pacientes se a análise do DNA mitocondrial fosse realizada rotineiramente e um alto índice de suspeição estivesse presente antes da administração de aminoglicosídeos¹³.

Vários outros genes já foram clonados para perda auditiva não-sindrômica de origem genética. Os genes associados a defeitos primários de células ciliadas são o da miosina 7 A, 15, 6, 3 A e 1 A, o da harmonina (USH1C), o da caderina 23 (CDH23), o da protocaderina 15 (PCDH15), o da estereocilina (STRC), o TMIE, o da prestina (SLC26A5), o da espina (ESPN), o KCNQ4, o TMC1, o da otoferlina (OTOF), o POU4F3, o da gama-actina (ACTG1) e o WHRN. Os genes associados a defeitos nas células não-sensoriais são o das conexinas (GJB2,GJB6, GJB3), o da pendrina (SLC26A4), o da cristalina (CRYM), o da otoancorina (OTOA), o da claudina 14 (CLDN14), o da coclina (COCH), o da miosina IIA (MYH9), miosina IIC (MYH14), o EYA4, o TMPRSS3 e o POU3F4. Entre os genes associados a defeitos primários de membrana tectórica estão o do colágeno XI (COL11A2) e o da alfa-tectorina (TECTA). Genes cujo defeito primário está em células desconhecidas são o HDIA1, o DFNA5, o da wolframina (WFS1), o TFCP2L3, o PCDA15, o DSSP, o TRIOB, o TMHS, o PJVK, o LHPFL5 e os mitocondriais 12S rRNA (MTRNR1) e o tRNA ser(UCN) (MTTS1).

Parece indubitável que em poucos anos teremos identificados praticamente todos os genes associados a perdas auditivas, pois novos conhecimentos na área da genética molecular da surdez surgem com a “velocidade do som”. Da mesma forma, a investigação genética ficará cada vez mais facilitada e acessível ao otorrinolaringologista, principalmente com o desenvolvimento dos *chips* para testagem de mutações genéticas, já em fase pré-clínica. Por fim, parece que poderemos evoluir no sentido do tratamento curativo da perda auditiva, não só na reabilitação como hoje em dia, principalmente após o sucesso inicial da terapia gênica em cobaios.

Referências bibliográficas

1. Smith RJ, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. Lancet 2005; 365: 879-90.
2. Wang QJ, Lu CY, Li N, Rao SQ, Sli YB, Han DY, et al. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family. J Med Genet 2004; 41: e80..
3. Kim TB, Isaacson B, Sivakumaran TA, Starr A, Keats BJB, Lesperance MM.

- A gene responsible for autosomal dominant hereditary neuropathy (AUNA1) maps to 13q 14-21. *J Med Genet* 2004; 41: 872-6.
4. Wang QJ, Li QZ, Rao SQ, Leek X, Huang XS, Yang WY, et al. AUNX1, a novel locus responsible for X-linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq 23-27,3. *J Med Genet* 2006; 43: e33.
 5. Bernardes S, Bortoncello S, Cristiani TV, Sartorato EL, Silva RC, Porto PR. Molecular investigation in children candidates and submitted to cochlear implantation. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2006; 72: 333-6.
 6. Snoeckx RL, Hygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denooyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945-57.
 7. Oliveira CA, Maciel-Guerra AF, Sartorato EL. Deafness resulting from mutation in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin Genet* 2002; 61: 354-8.
 8. Torkos A, Teschner M, Esfurt P, Poasche G, Lenarz T, Stover T. The use of buccal mucosa for a non-invasive screening of the 35delG mutation of the connexin 26 gene in hearing impaired Young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 965-71.
 9. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, et al. Prevalence and evolutionary origins of the Del (GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multi-center study. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1452-58.
 10. Hutchin T, Loy NN, Conlon H, Telford E, Bromelow K, Blaydon D. Assessment of the genetic causes of recessive childhood non-syndromic deafness in the UK – implication for genetic testing. *Clin Genet* 2005; 68: 506-12.
 11. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, London N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in caucasian populations. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 773-9.
 12. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfran syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat* 2003; 22: 275-87.
 13. Schrijver I, Gardner P. Hereditary sensorineural hearing loss: advances in molecular genetics and mutation analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 375-86.