

Surdez Hereditária

José Faibes Lubianca Neto • Maurício Kurc

Introdução

O desafio do grande empreendimento proposto pelos cientistas no final do século XX ajudou a sublimar significados para a nossa existência. Mediante a leitura do genoma humano, projeta-se na dialética de letras, constituídas pelas bases do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), o entendimento dos processos biológicos. O Projeto Genoma Humano, anteriormente previsto para acabar, no mínimo, em 2002, foi concluído em 2000. Abriu-se, a partir daí, uma nova era para todos os campos da ciência, entre eles o da medicina. Os testes genéticos passam gradativamente a compor a rotina de um bom pré-natal. Não é mais possível imaginar médicos clinicando em bom nível, dentro de poucos anos sem que dominem os conhecimentos básicos sobre biologia molecular. E o otorrinolaringologista não é uma exceção.

O presente capítulo tem por objetivo introduzir definições de biologia molecular e genética molecular e assim enfatizar o significado da análise molecular e os avanços nos aspectos genéticos da perda auditiva. O entendimento da base molecular das doenças direcionou o clínico para uma nova abordagem diagnóstica e terapêutica. O otorrinolaringologista deve estar preparado para as novas tecnologias que estão por vir, as grandes repercussões para o diagnóstico, tratamento e prevenção da surdez, e considerar as expectativas frente à terapia gênica.

Histórico

O livro editado por Kunst, Dremer e Cremers traz um interessante histórico do desenvolvimento dos

conhecimentos sobre surdez hereditária, relatado neste e no próximo parágrafo¹. A primeira especulação de que a perda auditiva poderia ser herdada aparece na segunda edição do livro de Politzer, *Lehrbuch der Ohrenheilkunde*, publicada em 1887. Notava-se claramente que a herança dominante era distinguida da herança recessiva. Politzer baseou suas conclusões nos trabalhos de outro autor alemão, Hartmann (1880). Antes disso, Wilde (1853), Liebreich (1861) e Uchermann (1869) tinham encontrado evidências de que a perda auditiva poderia ser hereditária. No mesmo século, síndromes nas quais a perda auditiva era a principal característica foram inicialmente descritas. Exemplos são a síndrome de Usher, a síndrome branquio-otorrenal, a síndrome de Pendred, a síndrome de Treacher Collins e a osteogênese imperfeita tardia.

Embora a maioria das perdas auditivas seja não sindrômica, a maior parte da atenção foi dada inicialmente para a perda sindrômica, pois esta podia ser diferenciada clinicamente com base nas suas características associadas. Com a introdução do audiômetro no final dos anos 1930, entretanto, tornou-se mais fácil descrever e diferenciar as formas não sindrômicas de perda auditiva. Mesmo assim, descrições de famílias com perda auditiva autossômica dominante não foram publicadas até os anos 1950. Similarmente, formas congênitas de perda auditiva receberam maior atenção do que as de início tardio. Os livros-texto *The Causes of Profound Childhood Deafness* de George Fraser (1976) e *Genetic and Metabolic Deafness* de Konigsmark e Gorlin (primeiramente publicado em 1976) ilustram o crescimento estável no conhecimento a respeito de síndromes hereditárias com perda auditiva.

Mais recentemente, com o advento da internet, outras ferramentas, além dos livros-texto, começaram a ser utilizadas como fonte de consulta. Várias páginas foram criadas. A principal referência passou a ser um compêndio de genes humanos e fenótipos genéticos, o *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, atualizado diariamente (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM). Essa base de dados foi iniciada no início dos anos 1960 pelo Dr. Victor A. McKusick, como um catálogo de traços mendelianos e desordens, intitulado *Mendelian Inheritance in Man (MIM)*. Foi em 1995 que o *NCBI (National Center for Biotechnology Information)* tornou-a disponível para a rede mundial de computadores. É escrita e editado atualmente no Instituto de Medicina Genética McKusick-Nathans, na Escola de Medicina da Universidade Johns Hopkins, sob a direção da Dra. Ada Hamosh. Contém informações sobre todas as desordens genéticas conhecidas e sobre mais de 12 mil genes, incluindo tudo que se sabe sobre surdez hereditária. O OMIM foca na relação entre o fenótipo e o genótipo e traz *links* para outras fontes de informação genética.

Já em termos específicos de surdez hereditária, a página da internet que mais se destacou e é mais reconhecida até hoje é a *Hereditary Hearing Loss Homepage* (<http://webh01.ua.ac.be/hhh/>) que passou por atualizações frequentes até 2008. Foi criada e é mantida pela iniciativa de Guy Van Camp, da Universidade da Antuérpia, Bélgica, e Richard Smith, da Universidade de Iowa, EUA. Essa página da internet deu informações importantes para a elaboração deste capítulo e sua consulta é muito recomendada para aqueles que desejam se introduzir no tema.

Genética e Biologia Molecular

Genética é o nome dado ao estudo da hereditariedade, o entendimento do processo de transmissão das características dos genitores para a prole. O interesse pela natureza química dos genes, unidades fundamentais da hereditariedade, originou um novo ramo da genética, chamado biologia molecular. A genética molecular, por sua vez, inclui atualmente o estudo de todos os aspectos do gene: estrutura química, organização e seu funcionamento.

Os genes, constituídos de DNA, são responsáveis pela produção de proteínas necessárias ao organis-

mo. A informação contida nos genes, armazenadas no DNA, é transcrita no ácido ribonucleico (RNA, *nucleic acid*) mensageiro. A informação então flui do núcleo para o citoplasma, onde esse RNA mensageiro é traduzido em proteínas. Alterações no DNA, as quais resultam nas chamadas mutações gênicas, provocando alterações na proteína correspondente, impedem que essas desempenhem suas funções, culminando em um defeito que se traduz em uma doença ou fenótipo alterado.

A enorme quantidade de informações obtidas no Projeto Genoma e os avanços da genética molecular permitiram a identificação de genes relacionados à deficiência auditiva, proporcionando um melhor entendimento dos mecanismos responsáveis pela homeostase do sistema auditivo. No momento em que se descobre a localização de um gene, que segrega em uma família afetada por um tipo específico de surdez e, posteriormente, a mutação responsável pela disfunção desse gene, surgem perspectivas no campo diagnóstico e terapêutico para essa e para outras famílias. Dessa forma, o diagnóstico genético mudou o padrão de avaliação dos pacientes e a prática do aconselhamento genético nessa área. A inclusão de testes genéticos em associação com programas de triagem auditiva vem sendo gradativamente cogitada por um número maior de profissionais envolvidos no diagnóstico e reabilitação da surdez.

Epidemiologia da Surdez

A surdez é a mais comum das deficiências sensoriais. Em torno de 1 a cada 1.000 crianças são afetadas por surdez grave ao nascer ou até o término do período pré-lingual. Mais 1 a cada 1.000 crianças se torna surda antes de alcançar a idade adulta^{2,3}. Não se dispõe de dados epidemiológicos generalizáveis sobre ocorrência de surdez na população brasileira.

A prevalência de deficiência auditiva hereditária alcança cifras significativas. Em países desenvolvidos, cerca de 60% das perdas auditivas graves pré-linguais são genéticas. Saliente-se que em torno de 20 a 30% de todas as perdas neurossensoriais presentes ao nascimento são causadas por mutações em um único gene, o gene da conexina 26, geralmente segregando herança autossômica recessiva. Estimou-se a ocorrência de perda hereditária neurossensorial em 27 a cada 1.000 pessoas. A surdez hereditária não sindrômica de transmissão autossômica dominante, por exemplo, ocorre em aproximadamente 1 a cada 40.000 pessoas.

Em termos de saúde pública, a perda auditiva tem impacto socioeconômico maior do que outras deficiências sensoriais ou doenças neurológicas. A surdez em vários graus afeta quase 30 milhões de norte-americanos e custa à nação mais de 56 bilhões de dólares anualmente. Cegueira, por outra parte, afeta menos da metade de indivíduos e associa-se a um gasto no mínimo um terço menor. A perda auditiva tem maior impacto econômico do que epilepsia, esclerose múltipla, lesões medulares, acidentes vasculares cerebrais e doenças de Huntington e Parkinson combinadas e, além disso, afeta um número quatro vezes maior de indivíduos.

A surdez é mais comum que qualquer das doenças pesquisadas no teste do pezinho, tendo uma frequência cerca de 50 vezes maior que a fenilcetonúria e 12 vezes maior que o hipotireoidismo, por exemplo. É cerca de três vezes mais comum que a mais frequente cromossomopatia, a síndrome de Down e cerca de seis vezes mais frequente que a malformação mais comum, a espinha bífida².

Definição e Classificação da Surdez

Surdez é a perda parcial (hipoacusia) ou total (cofose) da audição. Quanto à idade de acometimento, classicamente a surdez era classificada como congênita ou adquirida. Essa classificação, no entanto, já não parece mais útil, principalmente em tempos de genética molecular da surdez. Isto porque, embora na maioria das perdas auditivas autossômicas recessivas não sindrômicas a perda já esteja presente ao nascimento (“congênita”), nas formas dominantes ela pode aparecer após décadas de vida (“adquirida”), embora a mutação no gene específico já estivesse presente ao nascimento (“congênita”). Como em alguns pacientes o diagnóstico da surdez é mais tardio, alguns autores preferem usar a nomenclatura temporal de pré-lingual ou pós-lingual, pela incerteza quanto ao momento específico da instalação da perda auditiva. É o exemplo da perda causada por citomegalovírus, que pode aparecer ao longo dos primeiros meses ou até anos de vida, embora a infecção tenha sido contraída intraútero. Portanto, de acordo com os novos conhecimentos acumulados, parece mais prudente classificar a perda auditiva em genética (hereditária) ou não genética (ambiental). A classificação temporal (pré, peri e pós-lingual) pode ser útil na escolha da reabilitação auditiva a ser instituída, por exemplo na indicação de um implante coclear.

Surdez Genética

A surdez genética pode ser classificada em sindrômica, quando associada a outras alterações fenotípicas e não sindrômica, quando isolada. As formas ditas sindrômicas perfazem aproximadamente 30% dos casos de surdez em crianças e o déficit auditivo é, na grande maioria, condutivo ou misto. As formas não sindrômicas são responsáveis pelos 70% dos casos restantes, representando, em geral, cocleopatias e, por isso, fenotipicamente aparecendo como perdas auditivas de tipo neurosensorial.

Arbitrariamente, 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, leia-se a forma de transmissão ligada ao cromossomo X. Atualmente já se conhece forma ligada ao cromossomo Y (DFNY), além de *locus* ligado à neuropatia auditiva (AUN) e a genes modificadores (DFNM). Não se pode esquecer de perdas auditivas ligadas ao DNA mitocondrial. Por último, estão sendo descobertas formas de perdas auditivas ligadas a microRNA não codificadores.

Formas Sindrômicas

As formas sindrômicas da perda auditiva são as que mais foram estudadas inicialmente, devido à facilidade de definição clínica. Muito antes de se ter *loci* não sindrômicos mapeados, já se dispunham de genes sindrômicos identificados e sequenciados.

A Tabela 16.1, retirado da *Hereditary Hearing Loss Homepage* descreve resumidamente as síndromes mais conhecidas, apresentando um resumo do fenótipo, a localização cromossômica e o gene mutado causador (quando já descrito). Algumas centenas de síndromes foram descritas nas quais a surdez é uma das anomalias associadas. Uma grande proporção destas consiste em defeitos da formação embriológica da orelha e aproximadamente 30 genes implicados nessas síndromes já foram mapeados no genoma humano; mais da metade destes já foram clonados.

Uma importante contribuição da genética molecular no estudo das formas sindrômicas de surdez foi a demonstração de que mesmo síndromes clássicas podem ter um espectro de diferentes genótipos (diferentes genes ou diferentes mutações dentro

TABELA 16.1 – Resumo das síndromes mais conhecidas, fenótipo, localização cromossômica e gene mutado causador descrito

Síndrome	Tipo	Localização	Gene	Observações
Alport				
		Xq22	COL4A5	Ligada ao X, responsável por 80% dos casos de síndrome de Alport. Nefrite progressiva, geralmente em combinação com PANS principalmente nas altas frequências, que aparece a partir dos 10 anos de idade, quando a função renal deteriora
		2q36-q37	COL4A3 COL4A4	Herança autossômica recessiva em 10% dos casos de síndrome de Alport
BOR				
	BOR1	8q13.3	EYA1	Autossômica dominante. Anormalidades do segundo arco branquial (pavilhão auricular em concha, apêndices auriculares, perda condutiva, mista ou às vezes perda neurossensorial pura, e malformações renais. A orelha média pode apresentar alterações do desenvolvimento, às vezes ausência de ossículos ou fixação do estribo. A cóclea e os canais semicirculares podem estar ausentes ou hipodesenvolvidos, resultando em malformação tipo Mondini. Alargamento do aqueduto vestibular pode estar presente; PANS progressiva e flutuante é mais frequente nesses pacientes. Catarata e anomalias renais, desde leve até aplasia bilateral, podem estar presentes
	BOR 2	19q13.3	SIX5	
	?	1q31	Desconhecido	
	BOS3	14q21.3-q24.3	SIX1	
Jervell e Lange-Nielsen				
	JLNS1	11p15.5	KCNQ1	Autossômica recessiva. Prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e PANS grave a profunda. A perda geralmente envolve altas frequências. As arritmias não somente causam síncope, mas também podem ser responsáveis por convulsões e morte súbita, que podem ser induzidas por estresse
	JLNS2	21q22.1-q22.2	KCNE1	
Norrie				
	NDP	Xp11.3	NDP	Recessiva ligada ao X. Difícil diagnóstico, inclui alterações oculares específicas como pseudotumor da retina, hiperplasia de retina, hipoplasia e necrose da camada interna da retina, catarata, descolamento de retina, atrofia e sinéquias da íris, cegueira e <i>phthisis bulbi</i> . Menos de 50% dos pacientes têm também PANS progressiva e/ou retardo mental. Psicose, suscetibilidade aumentada para infecções, criptorquidia, hipogonadismo e microcefalia podem também ser encontrados
Pendred				
	PDS	7q21-34	SLC26A4	PANS moderada a profunda pré-lingual e bócio com teste do perclorato positivo. A maioria dos pacientes tem função tireoidiana normal, enquanto uma minoria tem hipotireoidismo. Em muitos casos, a PANS é progressiva

TABELA 16.1 – Resumo das síndromes mais conhecidas, fenótipo, localização cromossômica e gene mutado causador descrito (continuação)

Síndrome	Tipo	Localização	Gene	Observações
				e flutuante com vestibulopatia periférica. Outras características como hipoplasia da cóclea (Mondini), aqueduto vestibular alargado (>80% dos pacientes) e alargamento do saco endolinfático podem ocorrer. Mutações específicas neste gene podem também causar a perda auditiva não síndrômica recessiva DFNB4 e síndrome do aqueduto vestibular alargado
Stickler				
	STL1	12q13.11-q13.2	COL2A1	Autossômica dominante. PANS nas altas frequências, não progressiva, geralmente leve, ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes. Miopia progressiva com início a partir dos 10 anos de idade, degeneração vitreoretiniana, catarata, descolamento retina e cegueira, degeneração prematura das articulações (epífises anormais), irregularidades dos corpos vertebrais, hipoplasia do terço médio da face, fissura palatina, prolapso de válvula mitral
	STL2	1p21	COL11A1	
	STL3	6p21.3	COL11A2	
	STL3	6q13	COL9A1	
Treacher Collins				
	TCOF1	5q32-q33.1	TCOF1	Autossômica dominante. Diversas alterações importantes de desenvolvimento, como coloboma da pálpebra inferior, micrognatia, microtia, apêndices auriculares, coloboma auricular, estreitamento do meato acústico externo, perda auditiva condutiva, hipoplasia dos arcos zigomáticos, fenda palatina, atresia de coana, hipoplasia mandibular, insuficiência velofaríngea, macrostomia e queda do canto dos olhos geralmente bilateral. Orelha média, ossículos e cóclea frequentemente malformados. A perda condutiva ocorre em 50% dos pacientes e perda mista ou neurosensorial ocorre esporadicamente
Usher				
	USH1A	(14q32)	Desconhecido*	Três tipos de síndrome de Usher têm sido diferenciados, com base em critérios clínicos, cada um dos quais é subdividido (em 7, 3 e 1 subtipos) com base nos genes e <i>loci</i> envolvidos. Subtipos adicionais provavelmente existem, pois há famílias com subtipos não ligados a qualquer um dos <i>loci</i> conhecidos. Estudos recentes mostram que o subtipo 2 é o mais prevalente. Perda auditiva grave a profunda congênita, respostas vestibulares ausentes ou severamente diminuídas desde o nascimento, retinopatia pigmentar evoluindo para perda da visão, iniciando na primeira década de vida com visão noturna diminuída e depois diminuição da visão periférica. Devido à arreflexia vestibular, as crianças têm atraso do desenvolvimento motor e não começam a andar até a idade de 18 a 24 meses.

(continua)

TABELA 16.1 – Resumo das síndromes mais conhecidas, fenótipo, localização cromossômica e gene mutado causador descrito (continuação)

Síndrome	Tipo	Localização	Gene	Observações
	USH1B	11q13.5	MYO7A	
	USH1C	11p15.1	USH1C	
	USH1D	10q22.1	CDH23	
	USH1E	21q21	Desconhecido	
	USH1F	10q21-22	PCDH15	
	USH1G	17q24-25	SANS	
	USH2A	1q41	USH2A	
	USH2B	3p23-24.2.	Desconhecido	
	USH2C	5q14.3-q21.3	VLGR1	
	USH2D	9q32	WHRN	
	USH3	3q21-q25	USH3	
Waardenburg				
	Tipo I SW1	2q35	PAX3	<i>Distopia canthorum</i> (deslocamento lateral do canto interno de cada olho), alterações pigmentares do cabelo, íris e pele (geralmente mecha branca no cabelo e heterocromia da íris), PANS. Alguns sintomas podem estar ausentes. A síndrome de Waardenburg (SW) é subdividida em dois tipos (1 e 2), com base na <i>distopia canthorum</i> . A combinação de características da SW tipo 1 com anormalidades dos membros superiores é denominada síndrome de Klein-Waardenburg SW tipo III. A combinação de características da SW tipo 2 recessivamente herdada com doença de Hirschsprung é denominada síndrome de Waardenburg-Shah ou SW tipo 4
	Tipo 2A (SW2A)	3p14.1-p12.3	MITF	
	Tipo 2B (SW2B)	1p21 – p13.3	Desconhecido	
	Tipo 2C (SW2C)	8p23	Desconhecido	
	Tipo 2D (SW2D)	8q11	SNAI2	
	Tipo 3 (SW3)	2q35	PAX3	
	Tipo 4 (SW4)	13q22	EDNRB	
	Tipo 4 (SW4)	20q13.2-q13.3	EDN3	
	Tipo 4 (SW4)	22q13	SOX10	

* Embora esse *locus* tenha sido encontrado por análise de ligação, essa ligação não foi comprovada em estudos posteriores
PANS = perda auditiva neurosensorial. Fonte: Hereditary Hearing Loss Homepage.



Figura 16.1 – (A) Cinco crianças afetadas, identificadas com a letra “a”. Note que as duas primeiras, da esquerda para a direita, estão usando perucas. (B) Quatro adultos afetados.

do mesmo gene). A classificação clínica da síndrome de Waardenburg subdivide-a em quatro grupos: tipo 1 (com lateralização do canto medial do olho – distopia *canthorum*), tipo 2 (sem distopia *canthorum*), tipo 3 (anormalidades de membros superiores + tipo 1) e tipo 4 (doença de Hirschsprung + tipo 2). Já a classificação molecular dessa síndrome a divide em quatro tipos, causados por sete diferentes genes (Tabela 16.1). O mesmo ocorre com a síndrome de Usher que tem três tipos clínicos: tipo 1 (perda auditiva congênita profunda com labirintopatia), tipo 2 (perda auditiva “em declive” sem labirintopatia) e tipo 3 (perda auditiva progressiva com acometimento labiríntico variável). Entretanto, de acordo com a classificação molecular, já são reconhecidos no mínimo 11 subtipos (Tabela 16.1).

Uma contribuição brasileira no estudo da surdez sindrômica aparece na descoberta do *locus* da síndrome de Bjornstad (associação de surdez neurosensorial congênita e *pili torti* – Figs. 16.1 a 16.3). Identificou-se uma família mexicana extensa, vivendo na zona rural da cidade de Zacatecas, segregando o gene. Examinaram-se os pacientes *in loco*, por

meio de expedição patrocinada pela Harvard Medical School, colhendo-se a árvore genealógica, documentando fotograficamente os casos, coletando suas histórias e realizando-se audiometrias. Coletaram-se amostras sanguíneas dos 14 afetados e de todos os outros não afetados, extraído-se e analisando o DNA, mais tarde, na volta para Boston. Lubianca Neto *et al.* mapearam o gene responsável pela síndrome no *locus* 2q34-36⁴. O símbolo 2q significa braço longo do cromossomo 2, e 34 e 36 são duas das bandas cromossômicas que aparecem nos estudos citogenéticos usando-se corantes específicos, sendo o intervalo flanqueado pelas mesmas o *locus* do gene para a síndrome. Mais tarde, foi sequenciado o gene BCS1L e descrita a mutação que induz a produção de radicais livres que danificam o aparato auditivo levando à surdez⁵. Foi a primeira vez que se conseguiu demonstrar associação entre radicais livres e surdez hereditária.



Figura 16.2 – Fotografias de um membro afetado pela síndrome de Bjornstad. (A) Cabelos curtos característicos e uso de prótese de amplificação sonora. (B) Visão posterior do paciente, mostrando o cabelo esparsa, curto.

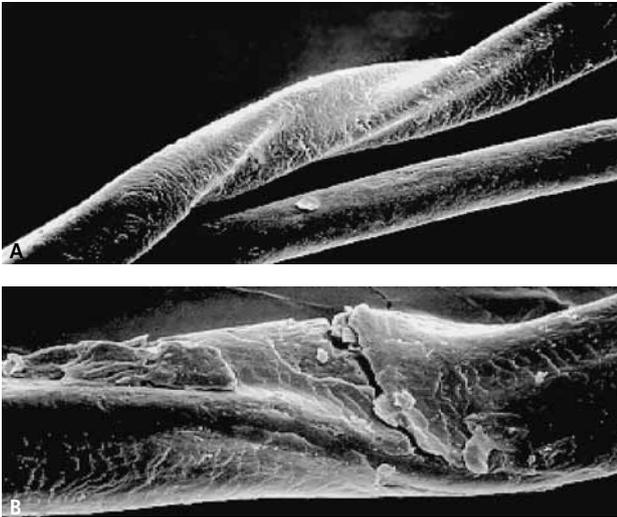


Figura 16.3 – Fio de cabelo afetado pela síndrome de Bjornstad; microscopia de varredura do cabelo. (A) cabelo torcido 180° no seu próprio eixo (200×); (B) fratura do cabelo em uma dessas torções (500×).

Para maior aprofundamento no campo da surdez síndrômica, o leitor é referido para o livro de Gorlin *et al.*, livro-texto clássico para o estudo da perda auditiva hereditária e suas síndromes⁶.

Formas Não Síndrômicas

Em contraste com os avanços alcançados na surdez síndrômica, a busca por genes responsáveis pelas formas não síndrômicas torna-se a cada dia um novo desafio. A primeira localização cromossômica de um gene envolvido em surdez não síndrômica data de 1992. Entretanto, foi somente em 1997 que a primeira mutação relacionada a um gene nuclear foi descrita. Esse capítulo se concentra nas formas não síndrômicas ou isoladas de surdez hereditária, uma vez que elas são as mais prevalentes na população em geral (70% dos casos) e na clínica diária. O estudo da etiologia da surdez pode ajudar na melhor classificação dessa entidade clínica, assim como proporcionar um correto diagnóstico pela realização de testes para mutações em genes específicos, o que pode contribuir para um aconselhamento genético adequado e, num futuro não muito distante, dirigir a melhor escolha terapêutica para as famílias afetadas.

Aproximadamente 85% dos casos de surdez pré-lingual não síndrômica se manifestam como formas autossômicas recessivas. Formas autossômicas dominantes respondem por 12 a 14% dos casos e os restantes 1 a 3% são heranças mendelianas ligadas ao

cromossomo X. Também se descrevem formas herdadas exclusivamente através da mãe, correspondendo à herança mitocondrial, associadas ou não à herança autossômica dominante. Mais adiante, serão abordadas outras formas raras e inusitadas de transmissão.

Em termos fenotípicos, as formas autossômicas recessivas são as mais graves, sendo responsáveis por aproximadamente todas as formas de surdez congênita. Na maioria das vezes, são devidas a defeitos cocleares. As formas autossômicas dominantes parecem contribuir de forma mais importante para as formas de surdez pós-linguais. Estas últimas são geralmente progressivas, aparecendo na segunda ou terceira década de vida. Tendem a ser menos graves (pelo menos nos anos iniciais de aparecimento) e podem mostrar uma associação de perdas auditivas tanto condutivas quanto neurossensoriais.

Estimou-se o número total de genes responsáveis por perdas auditivas não síndrômicas em aproxima-

TABELA 16.2 – Genes autossômicos dominantes

Locus	Localização cromossômica	Gene
DFNA1	5q31	CRYM, DIAPH1
DFNA2	1p34	GJB3 (Cx31)
DFNA2	1p34	KCNQ4
DFNA3	13q12	GJB2 (Cx26)
DFNA3	13q12	GJB6 (Cx30)
DFNA4	19q13	MYH14
DFNA5	7p15	DFNA5
DFNA6/DFNA14	4p16.3	WFS1
DFNA8/DFNA12	11q22-24	TECTA
DFNA9	14q12-q13	COCH
DFNA10	6q22-q23	EYA4
DFNA11	11q12.3-q21	MYO7A
DFNA13	6p21	COL11A2
DFNA5	7p15	DFNA5
DFNA15	5q31	POU4F3
DFNA17	22q	MYH9
DFNA20/26	17q25	ACTG1
DFNA22	6q13	MYO6
DFNA28	8q22	TFCP2L3
DFNA36	9q13-q21	TMC1
DFNA44	3q28-29	CCDC50
DFNA48	12q13-q14	MYO1A

TABELA 16.3 – Genes autossômicos recessivos

Locus	Localização cromossômica	Gene
		SLC26A5 (Prestin)
DFNB1	13q12	GJB2 (Cx26)
DFNB1		GJB6 (Cx30)
DFNB2	11q13.5	MYO7A
DFNB3	17p11.2	MYO15
DFNB4	7q31	SLC26A4
DFNB6	3p14-p21	TMIE
DFNB7/ DFNB11	9q13-q21	TMC1
DFNB8/ DFNB10	21q22/21q22.3	TMPRSS3
DFNB9	2p22-p23	OTOF
DFNB12	10q21-q22	CDH23
DFNB16	15q21-q22	STRC
DFNB18	11p14-15.1	USH1C
DFNB21	11q	TECTA
DFNB22	16p12.2	OTOA
DFNB23	10p11.2-q21	PCDH15
DFNB24	11q23	RDX
DFNB28	22q13	TRIOBP
DFNB29	21q22	CLDN14
DFNB30	10p12.1	MYO3A
DFNB31	9q32-q34	WHRN
DFNB36	1p36.3	ESPN
DFNB37	6q13	MYO6
DFNB49	5q12.3-q14.1	MARVELD2
DFNB53	6p21.3	COL11A2
DFNB59	2q31.1-q31.3	PJVK
DFNB66/67	6p21.2-22.3/6p21.1-p22.3	LHFPL5
		GJB3

978-85-7241-924-6

damente 100 genes, mas devemos levar em consideração o pouco conhecimento molecular dos processos de transcrição gênica e sinalização envolvidos na audição.

Até o momento foram mapeados 116 *loci* envolvidos nas formas de surdez não síndrômica. Desse total, 44 são perdas auditivas não síndrômicas de transmissão autossômica dominante (DFNA), 61 de transmissão autossômica recessiva (DFNB), cinco de transmissão ligada ao cromossomo X (DFN) e duas de transmissão mitocondrial, além de dois

loci de genes modificadores, um de herança ligada ao cromossomo Y e um *locus* de neuropatia auditiva (AUN). Embora haja cinco *loci* mapeados para DFN, muitos ainda não se confirmaram e, por isso, até o momento só existe um *locus* confirmado, inclusive com o gene sequenciado, que fica no braço longo do cromossomo X, na banda 21 e cujo gene é o POU3F4. Esta é razão para as formas ligadas ao cromossomo X não terem merecido um quadro em separado neste capítulo. Recentemente descobriram-se mutações em um gene de microRNA não codificador associado à perda auditiva. As Tabelas 16.2 a 16.4 extraídas, com algumas modificações, da Hereditary Hearing Loss Homepage, descrevem forma genética de transmissão, localizações cromossômicas e genes já descritos para diferentes formas de surdez não síndrômica.

Genes Mapeados e Isolados Causadores de Perda Auditiva Não Síndrômica

É interessante notar que, com o aumento do número de genes relacionados à deficiência auditiva e os estudos de mutações nesses genes, verificou-se que um mesmo gene pode resultar em diferentes tipos de surdez, ou seja, síndrômica ou não síndrômica, com padrão tanto recessivo quanto dominante de herança. É o caso do gene MYO7A, por exemplo, que está relacionado ao *locus* não síndrômico DFNA11

TABELA 16.4 – Mutações mitocondriais associadas à deficiência auditiva não síndrômica

Gene	Mutação	Observações/sintomas adicionais nos pacientes
12S rRNA	1555A→G	Induzido ou piorado por aminoglicosídeos
12S rRNA	1494C→T	Disartria ou mioclônus
12S rRNA	961 (mutações diferentes)	Induzido ou piorado por aminoglicosídeos
tRNASer (UCN)	7445A→G	Queratoderma palmoplantar
tRNASer (UCN)	7472insC	Disfunção neurológica incluindo ataxia, disartria ou mioclônus
tRNASer (UCN)	7510T→C	Nenhum sintoma adicional relatado
tRNASer (UCN)	7511T→C	Nenhum sintoma adicional relatado

(dominante), DFNB2 (recessivo) ou com a síndrome de Usher. Mutações no gene PDS podem causar a síndrome de Pendred ou a surdez neurossensorial não síndrômica relacionada ao *locus* DFNB4. Por isso, a seguir, descrevemos os genes já sequenciados sem dividi-los em dominantes ou recessivos.

Apesar do número elevado de genes já isolados, a cada dia um novo gene responsável pelas formas não síndrômicas de surdez é mapeado, com um rápido ritmo de aquisição de novos conhecimentos na área. Desde 1992, data da publicação do primeiro artigo mapeando uma forma não síndrômica de surdez, já foram identificados 42 genes nucleares responsáveis por surdez hereditária não síndrômica.

São várias as classes de genes envolvidos nas formas não síndrômicas de surdez, genes que codificam proteínas estruturais, fatores de transcrição, matrizes extracelulares, genes envolvidos em comunicações celulares, entre outros.

Entre os genes estruturais estão os genes que produzem as proteínas miosinas. Mutações nos genes de sete tipos de miosinas não convencionais, *miosina 15* (MYO15), *miosina 7A* (MYO7A), *miosina 9* (MYH9) e, mais recentemente, *miosina 6* (MYO6), *miosina 3A* (MYO3A), *miosina 1A* (MYO1A) e *miosina 14* (MYH14) foram identificadas como responsáveis por surdez genética. As miosinas não convencionais são “motores moleculares” que se ligam à actina, hidrolisam trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) e deslocam-se ao longo dos filamentos de actina do estereocílio. Cortes histológicos em cócleas de ratos com mutação do gene MYO15 mostram células ciliadas com estereocílios muito pequenos e um longo feixe contendo actina, que se protraí da terminação basal do estereocílio. Isso parece indicar que a MYO15 é necessária para a organização de actina nas células ciliadas. A miosina 15 está implicada de forma recessiva não síndrômica de perda auditiva: DFNB3. Mutação no gene que codifica a miosina VIIA é responsável por perda auditiva pré-lingual autossômica recessiva (DFNB2), por perda auditiva pós-lingual autossômica dominante e progressiva afetando todas as frequências (DFNA11), além de ser o gene mutado na síndrome de Usher tipo 1B. Na orelha interna, a miosina 7A está presente tanto nas células ciliadas externas como nas células ciliadas internas (embora em maior concentração nas últimas) e sua função parece estar relacionada à estrutura dos estereocílios e à transdução de sinal durante processo de audição. Miosina 7A pode carrear ou ancorar outras moléculas que são

importantes para formar um arranjo preciso de estereocílios, além de já ter sido associada com liberação de vesículas sinápticas. O arranjo em forma de “W” dos estereocílios é importante para permitir a abertura sincronizada dos canais iônicos durante a transdução sensorial auditiva. Em ratos com mutações na miosina 7A, ao invés da conformação típica, o que se vê são os estereocílios organizados anarquicamente, em pequenos tufo, determinando surdez. A miosina 9 não é uma miosina muscular e a mutação no seu gene leva ao fenótipo da DFNA17 (perda auditiva progressiva e degeneração cocleossacular). Está expressa no órgão espiral, no ligamento espiral e na membrana de Reissner ou membrana vestibular. Nem sua função na cóclea e nem o mecanismo que a mutação no seu gene leva ao fenótipo referido foram elucidados até o momento. Mutações nos genes MYO6 e MYO3A, são responsáveis pelas formas não síndrômicas autossômica dominante (DFNA22) e autossômica recessiva (DFNB30) de perda auditiva. A expressão da *miosina 3A* em mamíferos é extremamente restrita, sendo mais forte na retina e na cóclea. Tal miosina é homóloga à *ninaC* (*neither inactivation nor after-potential*), miosina que é fundamental para o funcionamento normal da visão em drosófilas. Mutações nesse gene causam degeneração retiniana progressiva naqueles insetos, havendo uma desorganização no maquinário da fototransdução. A miosina 1A funcionaria com um sensor de tensão molecular, necessário para a percepção do estímulo auditivo. A MYH14, outra miosina não muscular, interagindo com a actina do citoesqueleto, estaria associada à polaridade e motricidade celular.

Fazendo parte dos genes envolvidos com comunicação intercelular estão os que codificam as proteínas chamadas de conexinas. O gene da *conexina 26* (Cx26), também chamado *GJB2* (*gap junction protein beta-2*), já foi identificado como contendo mutações com heranças autossômicas dominantes (DFNA3) e recessivas (DFNB1) de perda auditiva. Foi identificado em 1997, representando o primeiro gene relacionado com perda auditiva não síndrômica conhecido. Sua frequência é alta, sendo responsável por 80% de todas as perdas auditivas não síndrômicas autossômicas recessivas. Conexinas formam junções do tipo *gap* que são canais de membrana plasmática que funcionam como comunicações intercelulares. Junções do tipo *gap* estão envolvidas no processo de criação e manutenção do potencial endococlear e formam comunicações intercelulares entre células de suporte do órgão de

Corti. Defeito na estrutura e funcionamento dessas comunicações intercelulares prejudicaria mecanismo de escoamento de potássio para estria vascular, mecanismo fundamental e responsável pela rápida resposta da célula ciliada ao novo estímulo sonoro.

O gene da conexina 26 parece ser o gene mais comprometido na gênese da surdez hereditária. O envolvimento do gene GJB2 nos casos de surdez não sindrômica varia de 0 a 40% em diversas populações, e esta heterogeneidade genética também é enfatizada pela variação da frequência de mutações específicas entre diferentes grupos étnicos. Mais de 70 mutações nesse gene já foram relatadas e, embora a maioria delas seja rara, quatro mutações estão presentes em alta frequência em grupos étnicos específicos. A mutação 35delG está presente em aproximadamente 70% dos alelos mutados no sul e norte da Europa, assim como na população caucasóide americana, com uma frequência de portadores que varia de 2,3 a 4%. Interessantemente, em italianos em torno de 85% das vezes a mutação responsável pela DNFB1 é a 35delG. No Brasil, estudo de Campinas demonstrou que tal mutação é a causa de 80% dos casos de DNFB1⁷. Outro estudo brasileiro envolvendo 49 crianças implantadas demonstrou que 18 (36,7%) tinham mutações no gene GJB2 e a mutação 35delG estava presente em 16 (88,9%) desses casos. A mutação apareceu em homozigose em metade deles e em heterozigose nos outros 50%⁸. Saliente-se aqui que a distância geográfica nada tem a ver com a distância genética. Portanto, descendentes de europeus tendem a repetir a herança genética, mesmo vivendo no Brasil, o que explica a alta frequência de mutações no gene GJB2 em nosso meio. As três outras mutações, 167delT, 235delC e R143W, representam os alelos patogênicos mais comuns nas populações de judeus asquenazins, asiáticos e africanos, respectivamente.

A mutação 35delG, cuja detecção tem alta relevância no rastreamento das causas de surdez, como mencionado anteriormente, é observada em diferentes grupos étnicos. Esta mutação parece ter ocorrido somente uma vez na população caucasóide, provavelmente ao norte da Europa, há cerca de 500 gerações ou aproximadamente há 10.000 anos. A presença da mutação em nossa população se deve à imigração europeia. Em algumas populações, a taxa de portadores para a mutação 35delG é maior do que a mutação mais frequente da fibrose cística, a DF508. Em populações selecionadas no Brasil, como a que envolveu candidatos a implante coclear, a prevalência de mutações no GJB2 foi 36,7%,

sendo que a 35delG apareceu em 16 dos 18 casos (88,9%) que apresentaram mutações. Em recente estudo na população brasileira, a frequência de heterozigotos da mutação 35delG variou de 1:47 a 1:124 indivíduos, consideravelmente alta e concordante com a frequência descrita na Europa, que é de 1:51 indivíduos. Dados de São Paulo (São José do Rio Preto), em estudo envolvendo 620 neonatos aleatoriamente selecionados demonstrou que seis deles apresentavam o gene em heterozigose, o que perfaz uma prevalência de 1:103⁹. A variação da frequência observada se deve ao alto grau de miscigenação da população brasileira (dados não publicados do grupo de Campinas, liderado pela Dra. Edi Sartorato). O Brasil formou-se a partir de três grupos étnicos básicos: o indígena, o branco europeu e o negro, em graus muito variáveis de mestiçagem e pureza. É difícil afirmar até que ponto cada elemento étnico era ou não previamente mestiçado.

Apesar das dificuldades de classificação étnica da nossa população, outro estudo foi realizado relacionando a mutação 35delG em indivíduos com diferentes grupos étnicos. As amostras foram cuidadosamente selecionadas de acordo com rígidos critérios, que incluíam brancos de origem europeia, descendentes de japoneses e afro-brasileiros. A seleção foi realizada por meio da observação de cor de pele na região anterior do antebraço, textura dos cabelos, características dos lábios e nariz e relato das ascendências. A frequência observada foi de 2% em brancos, 1% em afro-brasileiros e 0% em descendentes de japoneses¹⁰.

Mutações no gene da conexina 26 em geral foram encontradas em 22% de uma amostra de famílias brasileiras com surdez neurosensorial não sindrômica⁷. O mais importante de tudo é a constatação de que 10 a 30% de todas as perdas genéticas neurosensoriais profundas pré-linguais, pelo menos nos países desenvolvidos, sejam causadas por mutações no gene da conexina 26, indicando que a análise molecular desse gene em pacientes com deficiência auditiva deve ser o primeiro passo para a identificação da etiologia da perda.

Ainda relacionado ao gene da conexina 26, há que se mencionar a grande heterogeneidade clínica e genética observada. De forma geral, indivíduos homozigotos para mutações no gene da conexina 26 apresentam surdez pré-lingual profunda. Atualmente, porém, sabe-se que o fenótipo pode variar amplamente ao nascimento de audição normal a surdez profunda. Casos de surdez tardia, confirmados apenas na terceira década de vida, também já

foram relatados. Além disso, diferentes graus de surdez podem ser observados em uma mesma família, apresentando o mesmo genótipo. Outras mutações na conexina 26, como a M34T, são controversas quanto à sua expressão fenotípica, alguns consideram que esta mutação determina surdez dominante e outros que seja um polimorfismo.

Há, pelo menos dois estudos de coorte de 2010 tentando traçar um perfil fenotípico comum aos portadores de mutações da conexina 26. Essas tentativas de correlação genotípica-fenotípica, que tem alta aplicabilidade diagnóstica clínica, demonstram que a perda auditiva é mais grave em indivíduos com duas mutações que impedem tradução do DNA (mutações truncadas) e mais leve naqueles com duas mutações em que há tradução (mutação não truncada), porém com troca de aminoácidos na proteína formada. A perda progressiva foi particularmente comum entre carreadores do alelo V371, tanto em homozigose como em heterozigose composta com um alelo truncado (essas crianças eram primariamente de descendência asiática e demonstravam perda leve lentamente progressiva). Crianças com uma ou duas cópias do alelo V371 ou do M34T foram as que tiveram perda de mais leve intensidade comparativamente a todas as outras crianças com outras mutações nos dois estudos^{11,12}.

Uma das maiores dificuldades no aconselhamento genético das famílias com mutações no gene da conexina 26, deve-se ao fato de que, em aproximadamente 10 a 40% dos casos, as mutações são detectadas em apenas um dos alelos do gene. Várias hipóteses foram formuladas para a explicação desse fato, entre elas a possibilidade de uma herança digênica, na qual alterações em outros genes estivessem provocando um efeito dominante negativo no alelo normal da conexina 26.

Recentemente, uma parte desses indivíduos surdos, heterozigotos para mutações no gene da conexina 26, pôde ter o seu fenótipo explicado pelo achado de duas deleções segregando em *trans* com mutações no gene GJB2. Duas deleções, del (GJB6-D13S1830) e del (GJB6-D13S1854), descritas por Del Castillo *et al.*, explicaram alguns casos. Ambas as deleções envolvem o gene da conexina 30 (GJB6), situado no mesmo cromossomo do gene da conexina 26, com uma perda de parte do gene da conexina 30 e regiões não codificadoras da região distal. Embora ainda não esteja esclarecido o efeito das deleções, uma das possibilidades é que estas provoquem a disfunção do gene GJB2 por inativação de elementos regulatórios.

A deleção del (GJB6-D13S1830) está presente em 50% dos casos de indivíduos espanhóis heterozigotos para mutações no gene da conexina 26. A segunda deleção del (GJB6-D13S1854) foi observada em 6% dos indivíduos heterozigotos no Brasil¹³. Estudo maior posterior demonstrou que, de 645 deficientes auditivos molecularmente estudados, 46 tinham somente um alelo do gene GJB2 mutado. Desses, 8 (17,4%) tinham heterozigose composta dos genes GJB2 e GJB6. A deleção GJB6-D13S1854 ocorreu em cinco desses pacientes, enquanto a deleção GJB6-D13S1830 em 3¹⁴.

Mutações em outro tipo de conexina, *conexina 31* (GJB3 ou Cx31) também expressa na cóclea, foram relacionadas com perda auditiva autossômica dominante não síndrômica (DFNA2) em duas pequenas famílias chinesas. No Brasil, foram identificados somente polimorfismos no gene GJB3, em indivíduos com surdez neurossensorial não síndrômica e com ausência de mutação no gene GJB2¹⁵. Numa análise da experiência de 8 anos do grupo de Campinas, mutações no gene GJB3 (conexina 31) foram encontrados em 0,97% dos 645 pacientes examinados, confirmando a baixa relevância de sua frequência no Brasil¹⁴.

A *conexina 43* (GJA1), que se demonstrou estar expressa na cóclea em células epiteliais não sensoriais e em fibrócitos do ligamento espiral e no limbo espiral, foi incluída no intrigante *locus* DFNB1. Supõe-se, por sua localização, que também esteja associada à reciclagem do potássio para endolinfa coclear.

Ainda no grupo dos genes que estão ligados à transmissão intercelular estão os genes que codificam proteínas para formação dos canais de potássio. Mutações no *KCNQ4* foram associadas à forma autossômica dominante progressiva de surdez, que inicia nas altas frequências, DFNA2. A perda tende a ser progressiva e é tipicamente pré-lingual. Canais de potássio regulam a sinalização elétrica e composição iônica de fluidos biológicos, como a endolinfa. Mutações em outros três genes conhecidos do ramo KCNQ da família dos canais de potássio causam arritmias cardíacas (em alguns casos, associadas à surdez – síndrome de Jervell e Lange-Nielsen) e epilepsia neonatal. O produto do gene *KCNQ4* provavelmente forme canais de potássio situados na superfície basolateral das células ciliadas (sua expressão é limitada às células ciliadas externas), os quais permitem fluxo de potássio das células ciliadas para células de suporte. Das células de suporte, tais íons alcançam a estria vascular via junções do tipo *gap*. Os íons potássio são então

secretados da estria vascular para endolinfa através dos canais de potássio formados pelos produtos dos genes *KCNQ1* e *KCNE1* (Fig 16.4). Alterações na estrutura desses canais podem causar surdez por afetarem secreção de endolinfa (*KCNQ1*) ou por meio de mecanismo intrínseco às células ciliadas externas (*KCNQ4*).

O *diaphanous* (*HDIA1* ou *DIAPH1*) é um gene da família das forminas responsáveis pela definição da polaridade celular. Mutação identificada nessa proteína foi descrita em uma grande família da Costa Rica, com perda auditiva progressiva, primariamente nas baixas frequências. A *DFNA1* foi a primeira forma de surdez não síndrômica mapeada. Parece que a proteína codificada por esse gene serve de suporte temporário para a actina, quando ela se rearranja para ajudar a célula a se dividir ou formar projeções, como os estereocílios. A ação parece ser indireta por meio do recrutamento da profilina, proteína ligadora de actina, que induz a polimerização da actina, regulando sua dinâmica.

Outro gene já identificado como causador de perda auditiva não síndrômica, *POU3F4* (domínio POU, classe 3, fator de transcrição 4), codifica proteína relacionada à transcrição de DNA, que desempenha importante papel na regulação do desenvolvimento de tipos celulares. Esse gene parece estar envolvido na maturação de osso, tanto que ratos com inativação do *POU3F4* têm desenvolvimento anormal do labirinto ósseo e dos ossículos da orelha média. Mutações nesse gene foram encontradas em forma não síndrômica ligada ao cromossomo X (*DFN3*), que determina perda auditiva congênita, mista e progressiva com fixação da platina do estribo. Esses pacientes possuem comunicação anormal entre liquor e perilinfia, a qual pode causar fístula durante a estapedotomia (*gusher* perilinfático). A perda auditiva é tipicamente progressiva e profunda. Um componente condutivo pode estar presente pela fixação do estribo. Estudos de imagem por tomografia computadorizada podem ser úteis no diagnóstico, já que podem mostrar dilatação do meato acústico interno e da região limítrofe do meato acústico interno e orelha interna. Gene com função semelhante, *POU4F3* (domínio POU, classe 4, fator de transcrição 3), é expresso somente nas células ciliadas. Parece importante para sobrevivência das células do órgão de Corti. Quando mutado, é responsável pela forma autossômica dominante progressiva de perda auditiva, *DFNA15*.

Gene *TECTA*, assim chamado por ser responsável pela síntese de proteína estrutural da membrana

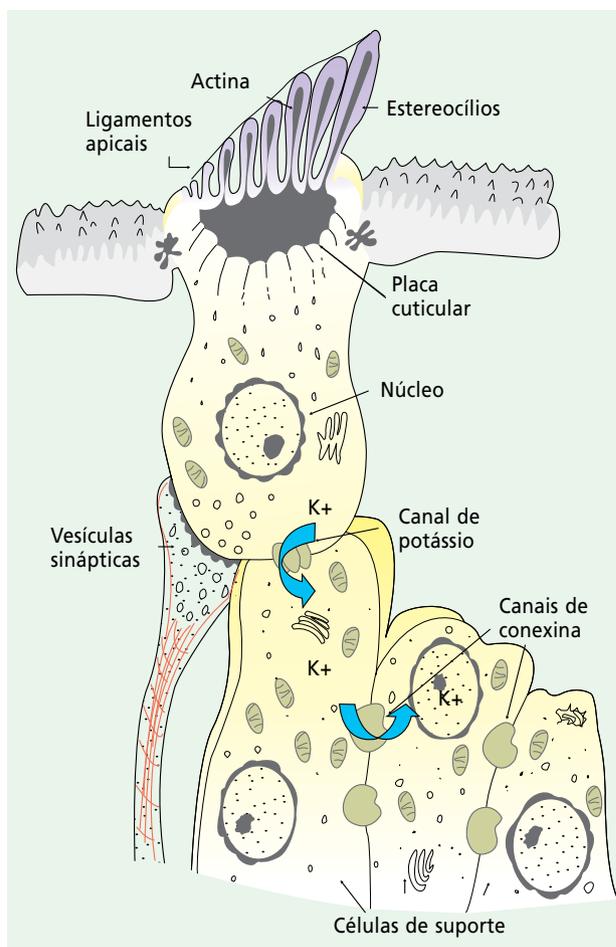


Figura 16.4 – Representação esquemática das principais estruturas envolvidas na função das células ciliadas. Em destaque, os canais de potássio e as junções do tipo *gap*, que permitem o fluxo de K^+ para manutenção do potencial endococlear.

tectórica do órgão de Corti (alfatectorina), demonstrou mutações em três formas de surdez genética pré-lingual: *DFNA8*, *DFNA12* e *DFNB21*. A membrana tectórica é matriz extracelular e acelular da orelha interna que contata e deflete feixes de estereocílios de células ciliadas durante estimulação sonora, agindo como ressonador. Alfatectorina é um dos maiores componentes não colágenos da membrana tectórica (aproximadamente 50% do conteúdo proteico da membrana tectórica, junto com betatectorina). A perda auditiva é neurosensorial e tende a ser restrita às frequências médias, dando o aspecto de “mordida de biscoito” na audiometria.

Novas mutações no gene *PDS*, assim denominado por ser o gene mutado na síndrome de Pendred (associação de bócio com anormalidades da orelha interna), também foram encontradas nos afetados por forma de surdez autossômica recessiva pré-

-lingual, DFNB4. Também é conhecido pela sigla *SLC26A4*. Originalmente, pensou-se que a proteína codificada pelo PDS, pendrina, fosse responsável pelo transporte de íons sulfato. Atualmente acredita-se que seja mais provavelmente transportadora dos íons iodo e cloro. O transporte deficiente de iodo pode explicar anormalidades tireoidianas nesses pacientes, e o transporte defeituoso de cloro pode explicar o desenvolvimento anormal da cóclea 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. O PDS é a segunda ou terceira causa mais comum de perda hereditária não sindrômica autossômica recessiva, ficando atrás em frequência da conexina 26, e em algumas séries da conexina 30 também. A síndrome de Pendred, com ou sem bócio, é responsável por 3% de todas as perdas congênitas. Mutações no *SLC26A4* foram reportadas em 7% de todos os surdos com idade de 4 anos³. A perda em geral é bilateral, grave e do tipo neurossensorial, podendo ser progressiva. As manifestações clínicas, visíveis pela tomografia computadorizada, incluem displasia de Mondini e alargamento do aqueduto vestibular. Aparecem em até 80% dos pacientes que têm a mutação. Por outro lado, de todos os indivíduos com tomografias com esses achados, até 20% têm mutações no *SLC26A4*. A título de curiosidade, isolou-se gene que codifica proteína *prestina*, tida como a proteína motora da célula ciliada externa, que mostra moderada similaridade de sequência com o PDS, embora tenha função muito diversa. Acredita-se que sejam essas últimas proteínas, situadas na superfície lateral das células ciliadas externas e que são passíveis de modificações conformacionais reversíveis, as quais dão às mesmas a capacidade de se contraírem durante o processo da transdução mecanoelétrica da audição.

O gene *COCH*, codificador da proteína coclina, é outro exemplo no qual houve participação brasileira em seu mapeamento, isolamento e sequenciamento. A sua história é única. Investigadores de Boston, inicialmente liderados pelo Dr. Harold Schcknecht e depois pelo Dr. Joseph Nadol, associados a investigadores de Los Angeles da Clínica House, tinham cortes histológicos, em seus bancos de ossos temporais, de famílias com um achado raro e único em comum: depósitos eosinofílicos homogêneos de etiologia não identificada, largamente distribuídos na cóclea, exceto no órgão de Corti. Mais tarde, notou-se que essas duas famílias tinham

laços de parentesco e se procurou coletar amostras sanguíneas para extração e análise de DNA. Como o *locus* já havia sido previamente localizado por meio de trabalho de prévio *fellow* do Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Dr. Evangelous Manolis), Lubianca *et al* trabalharam em novas amostras que coletaram de familiares do estado vizinho de New Hampshire, na diminuição do intervalo mapeado e no sequenciamento de genes candidatos. Aqui, outro fato único do isolamento desse gene. Na mesma Harvard Medical School, havia o laboratório da Dra. Cynthia Morton, que desenvolvera uma biblioteca de genes com DNA de aves, em que era bem conhecida a homologia com o DNA humano. Foi de lá que surgiu o gene candidato testado e com mutação encontrada no sequenciamento, posteriormente publicada na edição de novembro de 1998 da *Nature Genetics*¹⁶.

O gene *COCH* é responsável por forma de surdez não sindrômica de tipo autossômico dominante de aparecimento tardio, progressivo, inicialmente nas altas frequências, associado à labirintopatia (DFNA9). 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. Quatro membros familiares foram submetidos ao implante coclear na quinta década de vida, com bons resultados. 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. Isolaram-se três mutações diferentes em cada uma das três famílias analisadas que, fenotipicamente, apresentavam depósitos acidofílicos homogêneos de etiologia desconhecida (especula-se que mucopolissacarídeos pela coloração) na histopatologia do osso temporal, que parecem comprimir as fibras dendríticas. Encontrou-se prevalência maior que 25% de pacientes com sintomas de doença de Ménière em famílias com mutação no gene *COCH*. No entanto, diferentemente da doença de Ménière clássica, na qual a perda auditiva flutuante ocorre em geral em graves, na DFNA9 a perda é neurossensorial também, porém em agudos. 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 extracelular.

Mutações no *DFNA5*, gene que recebeu o mesmo nome da forma de surdez não sindrômica autossômica dominante que produz, levaram à perda auditiva neurossensorial, especialmente em altas frequências, em uma família holandesa. Não se tem pistas sobre sua função até o momento.

Mutação no gene *OTOF*, que codifica proteína citosólica otoferlina, foi identificada como responsável pela forma DFNB9, forma de surdez pré-lingual de intensidade grave à profunda. Otoferlina interage com fosfolípidos de membrana plasmática e está envolvida na fusão de vesículas, contendo neurotransmissores, com a membrana plasmática. Na orelha interna de camundongos, o gene é expresso principalmente nas células ciliadas internas, o que parece confirmar seu papel na fusão das membranas de vesículas sinápticas. É um dos genes associados à neuropatia auditiva, que é um tipo distinto da surdez neurossensorial. Tanto as células ciliadas internas como os neurônios do gânglio espiral podem estar afetados na neuropatia auditiva, mas, no momento, não se dispõe de testes para distinguir entre esses dois tipos. Já que o implante coclear é dependente do funcionamento dos neurônios do gânglio espiral, a alteração subjacente que leva à neuropatia necessita ser determinada para que se avalie a indicação da cirurgia. Felizmente, no entanto, já há estudos demonstrando que mutações no *OTOF* causam neuropatia auditiva por disfunção nas células ciliadas internas e que os neurônios do gânglio espiral são normais em pacientes com essas mutações¹⁷. Concordando com esses mecanismos patológicos da mutação no *OTOF*, resultados de implantes cocleares têm sido bem-sucedidos em crianças afetadas. De acordo com estudos recentes, mutações no *OTOF* podem ser responsáveis pela maioria das neuropatias auditivas¹⁸.

O gene *COL11A2*, além de causar síndrome que combina osteocondrodisplasia e perda auditiva e forma não ocular da síndrome de Sticker, foi isolado em duas famílias com surdez não sindrômica autossômica dominante – DFNA 13. A audição tipicamente está diminuída nas frequências médias e a perda não é progressiva. Provavelmente esse gene codifique forma de colágeno importante na formação e manutenção da estrutura da membrana tectórica. A microscopia eletrônica de cócleas de camundongos surdos graças à modificação genética feita no gene *COL11A2* mostra desorganização das fibrilas de colágeno formadoras da membrana tectórica.

O gene *TMPRSS3* é responsável pela DFNB10 (congênita) e pela DFNB8 (de início na infância).

É responsável pela produção de uma protease transmembrana. A perda mais comum é aquela rapidamente progressiva, recessiva, que pode chamar a atenção na investigação.

Mutações em um novo gene semelhante à cadeirina, *CDH23*, foram encontradas tanto em famílias com DFNB12 como em famílias com síndrome de Usher tipo 1D (*USH1D*).

Encontraram-se mutações no gene *CLDN 14*, responsável pela DFNB29. A família dos genes das *claudinas* é conhecida por expressar proteínas componentes das *tight junctions*, cuja expressão também foi demonstrada no epitélio sensorial do órgão de Corti. As junções do tipo *tight* no ducto coclear compartimentalizam a endolinfa e dão suporte estrutural para o neuroepitélio auditivo.

Outro gene *EYA4*, responsável pela DFNA10, recentemente sequenciado, ainda não teve ainda sua função determinada.

Foi demonstrado que a perda auditiva progressiva não sindrômica DFNA38 é causada por uma mutação no gene da síndrome de Wolfram (*WFS1*), que codifica a glicoproteína wolframina (já foram descritas mais de 90 mutações no *WFS1*). A síndrome de Wolfram é definida pelo *diabetes mellitus* juvenil e atrofia óptica e pode incluir perda auditiva progressiva e outros sintomas neurológicos. Os indivíduos afetados pela surdez DFNA38, no entanto, têm hipoacusia mais grave do que aqueles com síndrome de Wolfram e não têm nenhuma das características sindrômicas associadas. A perda auditiva geralmente se inicia na infância, atinge as baixas frequências (2.000Hz para baixo) e é progressiva, sem, no entanto, atingir grau profundo. Pode associar-se a acúfenos de leve intensidade, mas não se associa à vertigem.

Mutações em um novo gene codificando uma proteína formadora dos estereocílios (*estereocilina* – *STRC*) são responsáveis pelo locus DFNB16. Através de técnicas imuno-histoquímicas, demonstrou-se que, na orelha interna de camundongos, a estereocilina está expressa somente nas células ciliadas e está associada aos estereocílios.

Em 2002, foram publicados mais três novos genes não sindrômicos de perda auditiva de transmissão autossômica: a *otoancorina* (*OTOA*), o *USHIC* (mesmo gene da síndrome de Usher tipo 1C) e o *gene que codifica proteína coclear transmembrana 1* (*TMCI*).

A *otoancorina* está associada a DFNB22. É uma proteína especificamente expressa na cóclea. Está localizada na interface entre a superfície apical do epitélio sensorial da orelha interna e seu gel acelu-

TABELA 16.5 – Mutações mitocondriais associadas à deficiência auditiva síndrômica

Gene	Mutação	Fenótipo
tRNA Leu (UUR)	3243A→G	MELAS ^a e MIDD ^b
tRNA Lys	8344A→G	MERRF ^c
	8356T→C	MERRF
	8296A→G	MIDD
tRNA Ser (UCN)	7512T→C	Epilepsia mioclônica progressiva, ataxia e surdez
Muitos	Grandes deleções	KSS ^d
Muitos	Grande deleção/duplicação	MIDD
tRNA Glu	14709T→C	MIDD

As formas mais frequentes de perdas auditivas hereditárias mitocondriais síndrômicas compreendem as síndromes neuromusculares como KSS, MERRF e MELAS, assim como a diabetes e surdez maternamente herdadas (MIDD). Todas as mutações mitocondriais que levam à perda auditiva são mutações pontuais em genes tRNA, nenhuma mutação pontual em genes codificando para proteínas foi encontrada.

^a MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis, and stroke-like episodes*): encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios tipo acidente vascular cerebral é uma doença infantil caracterizada por vômitos intermitentes, fraqueza dos membros proximais e episódios recorrentes de insultos cerebrais semelhantes a acidentes vasculares cerebrais (AVC) e cegueira cortical. MELAS é frequentemente associada à baixa estatura. A variada gama de sinais clínicos e sintomas inclui perda auditiva em 30% dos casos.

^b MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*): diabetes mitocondrial ou diabetes e surdez de herança maternal. *Diabetes mellitus* e perda auditiva neurossensorial com ocorrência familiar.

^c MERRF (*myoclonic epilepsy associated with ragged red fibers*): epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas: mioclônus, epilepsia e ataxia, embora demência, atrofia óptica e surdez frequentemente ocorram. O grau de perda auditiva é variável.

^d KSS (*Kearns-Sayre syndrome*): síndrome de Kearns-Sayre: oftalmoplegia externa progressiva e retinopatia manifestam-se antes dos 20 anos de idade; ataxia, bloqueio cardíaco ou elevação de proteínas do líquido cefalorraquidiano subsequentemente aparece. Perda auditiva neurossensorial ocorre como parte do fenótipo.

lar envolvido. Na cóclea, a otoancorina é detectada em duas zonas de inserção da membrana tectórica, uma permanente e outra transitória. No vestíbulo, a otoancorina está presente na superfície apical das células não sensoriais, onde elas contatam as membranas otoconiais e a cúpula. Estima-se que a otoancorina, em última análise, garanta a inserção dos géis acelulares da orelha interna à superfície apical das células não sensoriais circundantes.

O gene *USH1C* codifica uma proteína chamada *harmonina*, da qual não se conhece a função. O *locus* da síndrome de Usher tipo 1C inclui o intervalo crítico relatado para o *locus* da DFNB18. Ahmed *et al.* demonstraram uma mutação (IVS12 + 5G -C) no gene *USH1C* que está associada a essa forma de surdez recessiva não síndrômica. Portanto, demonstraram que mutações do *USH1C* podem causar tanto a síndrome de Usher tipo 1C como uma surdez recessiva não síndrômica (DFNB18).

Por fim, mas não por último, Kurima *et al.* demonstraram perdas auditivas dominantes (DFNA36) e recessivas (DFNB7/11) causadas pelo gene que codifica proteína coclear transmembrana 1 (*TMCI*). O RNA mensageiro do *TMC1* é expresso nas célu-

las ciliadas da cóclea e dos órgãos efetores vestibulares de camundongos, sendo necessário para função normal dessas células. Em ratos com mutações nesse gene, há perda auditiva recessiva, com ausência de respostas auditivas e degeneração das células ciliadas.

Há outros genes já descritos, porém que escapam ao escopo deste capítulo. Os leitores devem consultar a *Hereditary Hearing Loss Homepage* para maior aprofundamento.

Mutações em Genes Mitocondriais e Perda Auditiva

Mutações em genes mitocondriais podem causar deficiência auditiva síndrômica (Tabela 16.5) ou não síndrômica (ver Tabela 16.4). O DNA mitocondrial (mtDNA) é um pequeno genoma circular localizado no interior da organela citoplasmática mitocôndria. O DNA mitocondrial é transmitido exclusivamente pela mãe, devido à sua localização. Apenas o cito-

plasma do ócito é transmitido de uma geração para a próxima. O espermatozoide não possui citoplasma, assim não contribui com mtDNA para a prole.

Entre as formas de surdez síndrômica, é frequente observar a deficiência auditiva como parte do fenótipo de síndromes neuromusculares como KSS, MERRF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas alteradas) e MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis, and stroke-like episodes* – encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios tipo acidente vascular cerebral) ou ainda como acompanhantes do *diabetes mellitus* de herança materna (http://danalab-www.uia.ac.be/hhh/mito_bory.html). A perda neurosensorial está presente em 42 a 70% dos indivíduos com doença mitocondrial, e pode apresentar-se como síndrômica ou não síndrômica.

O defeito molecular homoplásmico A1555G, localizado no gene ribossômico 12S rRNA (MTRNR1), foi o primeiro a ser identificado no DNA mitocondrial como responsável pela surdez. Foi descrito em 1993 em uma grande família árabe-israelita. Esta mutação apresenta altas frequências em certas populações, como a espanhola e a japonesa. Até o momento, não parece uma mutação prevalente na população brasileira, pois não foi encontrada em nenhuma criança surda pesquisada em São José do Rio Preto¹⁹. Estudo molecular com maior número de pacientes do grupo de Campinas, envolvendo 645 deficientes auditivos, demonstrou prevalência de 0,46% da mutação A1555G¹⁴. É essa mutação que ocorre em altas frequências nos pacientes com deficiência auditiva neurosensorial que já tiveram contato com aminoglicosídeos, fazendo supor que a presença da mutação predisponha à surdez na eventualidade de uso de aminoglicosídeo²⁰.

A ototoxicidade aminoglicosídica é uma das causas mais comuns de surdez ambiental. Os danos vestibulococleares são quase universais, quando altas doses de aminoglicosídeos são utilizadas por períodos prolongados. Em baixas concentrações desses fármacos, no entanto, nota-se um significativo componente genético influenciando a suscetibilidade para ototoxicidade. Aproximadamente 25% dos pacientes com mutações mitocondriais experienciam perda neurosensorial ao receberem aminoglicosídeos. Aproximadamente um terço dos chineses e 17% dos norte-americanos afetados com essa perda neurosensorial ototóxica são carreadores da mutação 12S no RNA ribossômico do gene MTRNR1 ou, menos frequentemente, de outras mutações predisponentes.

Genes modificadores e MicroRNA

A presença de genes modificadores, os quais afetam o fenótipo da perda ou do grau de perda auditiva, eventualmente suprimindo a surdez em indivíduos em uma mesma família, foi inicialmente relatada em 2000. O *locus* DFNM1, no qual se acredita haver um gene candidato modificador, foi mapeado no cromossomo 1 (região 1p24). Até o momento, entretanto, nenhum gene compatível com tal função foi localizado nessa região.

A heterogeneidade clínica, observada em indivíduos portadores da mutação mitocondrial A1555G no gene 12SrRNA, também foi associada a gene modificador, localizado no *locus* DFNM2²¹. Desta forma, acredita-se que a interação de genes ou produtos gênicos poderiam permitir a função fisiológica normal da orelha interna apesar das mutações em genes que poderiam romper tal processo.

MicroRNA são RNA pequenos que agem como repressores de genes-alvo. Foram descobertos em 1993 e, desde então, têm sido implicados no desenvolvimento de numerosos sistemas, assim como na patogênese de múltiplas doenças. Recentemente, mutações em um gene não codificador de microRNA (miRNA), MIR96, o qual é expresso especificamente nas células ciliadas da orelha interna, foi ligado à perda auditiva progressiva em humanos e camundongos. Além disso, demonstrou-se que outros miRNA exercem importante papel no desenvolvimento e sobrevivência das células ciliadas²².

Investigação Clínica da Surdez Hereditária Não Síndrômica – Aspectos Práticos

É lógico que só se começa a pensar em perda hereditária ou genética na investigação etiológica da surdez, após terem sido esgotadas as causas ambientais. Aqui, como em outros campos da medicina, a história clínica gestacional e perinatal é fundamental. Deve-se enfatizar os fatores de risco para surdez na anamnese inicial. Resumidamente, os mais importantes estão contidos no mnemônico do inglês *HEARING*, no qual as iniciais correspondem, respectivamente, à história familiar de surdez, às malformações em orelhas (*ears*), nariz e garganta, à anóxia perinatal, ao tratamento (abreviatura *raio X* em inglês) com ototóxicos, às infecções

congênitas (*scratch* – sífilis, citomegalovirose, síndrome da imunodeficiência adquirida – AIDS, toxoplasmose, coxsackiose e herpes), aos cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e ao retardo de crescimento – *growth* (peso ao nascimento inferior a 1.500g). Em 22 a 35% das vezes, a causa da surdez pode ser atribuída a algum desses fatores de risco, com a adição de uso materno de droga ilícita (álcool, cocaína, misoprostol) e exposição a teratogênicos. No Brasil, ao contrário dos países desenvolvidos em que as causas genéticas já perfazem 60% de todos os casos de perdas congênitas, as infecções, como a rubéola e a meningite neonatal, são ainda as mais prevalentes.

Apesar dos significantes avanços no entendimento das bases moleculares da perda auditiva, a identificação da causa precisa em um indivíduo permanece difícil. Conseqüentemente, é importante excluir causas sindrômicas de surdez por investigação clínica, muitas vezes com ajuda do geneticista, além de se utilizar todas as pistas fenotípicas para o diagnóstico.

Utilizando-se conhecimentos básicos de genética consegue-se excluir no paciente individual grandes grupos de alterações. Perdas autossômicas dominantes apresentam uma árvore genealógica com outros familiares afetados, além do paciente índice. O mesmo ocorre com as perdas mitocondriais, que, em geral, apresentam multigerações de afetados. Já nas perdas autossômicas recessivas, no entanto, o caso índice investigado pode ser o único ou o primeiro caso ocorrido. Assim, ao contrário das perdas dominantes e das mitocondriais, as perdas recessivas devem ser investigadas em todos os pacientes, mesmo na ausência de outros casos na família. Isso equivale a dizer que a causa pode ser genética, independentemente de não ter mais ninguém na família afetado, nas perdas com transmissão recessiva. Por isso, o rastreamento molecular do gene *GJB2* (*conexina 26*) deve ser feito em todos os casos de surdez não sindrômica em que a causa não possa ser identificada, já que é uma causa comum de perda recessiva, o teste diagnóstico simples e barato e o fenótipo pouco elucidativo.

Nas perdas mitocondriais há um dado adicional que ajuda muito na exclusão. Como comentado anteriormente, a célula-ovo ganha mitocôndrias somente do óvulo. Portanto, se houver indícios de que a perda auditiva tenha sido herdada por parte do pai pelo heredograma, fica afastada completamente a chance de que a perda tenha herança mitocondrial.

Indo mais adiante, é possível valer-se do fenótipo dos indivíduos para a suspeição de seu genótipo. Na surdez, vale a ressalva, e existe muita heterogeneidade com determinados genes causando perdas recessivas e também dominantes, além do fato do mesmo gene, na mesma família, determinar perdas auditivas de intensidade diferentes. De qualquer forma, algumas pistas fenotípicas podem ajudar. É o caso da herança mitocondrial de perda auditiva que deve ser considerada em todas as famílias com multigerações afetadas, particularmente se há história de exposição a aminoglicosídeos, já que o teste genético específico para as mutações mitocondriais é factível e disponível, inclusive no Brasil.

A maioria das formas autossômicas recessivas de surdez causa perda pré-lingual, que é geralmente de grave a profunda e não está associada à anormalidade radiográfica. Exceções incluem a DFNB2 (*MYO7A*), DFNB8/10 (*TMPRSS3*) e a DFNB26 (*STRC*) em que a idade de início pode ser, algumas vezes, mais tarde na infância, DFNB4 (*SLC26A4*), em que pode haver dilatação do aqueduto vestibular e do saco endolinfático, e DFNB9 (*OTOF*) em que pode haver também neuropatia auditiva associada.

Fenótipos não usuais em formas de surdez autossômica dominante incluem a perda auditiva em frequências baixas na DFNA1 (*HDIA1*) e DFNA6/14/38 (*WFS1*), perdas em frequências médias na DFNA8/12 (*TECTA*), DFNA13 (*COL11A2*) e sintomas vestibulares na DFNA9 (*COCH*) e algumas vezes na DFNA11 (*MYO7A*).

O rendimento da pesquisa genética na busca da causa da surdez em crianças com o diagnóstico etiológico desconhecido já foi avaliado em investigações clínicas. Pesquisando prospectivamente mutações no gene da conexina 26 em 150 crianças com idade média de 4,8 anos, Preciado *et al.* encontraram prevalência de mutações bialélicas no gene *GJB2* de 12%. Não houve positividade entre casos unilaterais de surdez. Ao contrário, nos casos bilaterais com intensidade de perda auditiva de grave a profunda, a prevalência foi de 22%. Talvez o achado mais importante desse estudo seja a capacidade de predizer os resultados negativos de testes posteriores, em casos inicialmente positivos para mutações ou tomografias, outro exame incluído na avaliação sequencial e com adequado rendimento. Isso porque apenas um paciente com mutação na conexina 26 também teve tomografia positiva. Concluiu-se não haver necessidade de fazer tomografia em paciente com pesquisa positiva para mutações na conexina 26 e vice-versa²³.

Vantagens de se Realizar a Testagem Genética Molecular tanto em Crianças quanto em Adultos

A maior prioridade inicial dos pais que descobrem que seu filho é surdo é a identificação da causa dessa perda auditiva. A testagem genética tanto em crianças como em adultos com perda auditiva pode ser benéfica para o paciente e para sua família.

Em primeiro lugar, a vantagem de testar inclui a habilidade de identificar a causa molecular da perda neurossensorial, para a qual um diagnóstico acurado, baseado em características clínicas isoladamente é impossível, como ocorre na maioria dos indivíduos acometidos. Isso por si só já pode ser um fator de alívio para os pais, não raramente sofrendo de sentimentos imprecipientes de culpa. Além disso, pais ou indivíduos acometidos sem uma explicação definitiva, tendem a visitar vários médicos à procura da causa, não raras vezes com repetição de exames desnecessários, onerando o sistema de saúde ou a si próprios e atrasando, em última análise, a reabilitação precoce dos recém-nascidos e lactentes. O diagnóstico definitivo também retira dos indivíduos o medo, muitas vezes presente, de ter outra alteração que ainda não tenha sido detectada.

A segunda vantagem é a de que se pode fazer prevenção da surdez. Evita-se uso de aminoglicosídeos naqueles com mutações mitocondriais e esportes de contato suscetíveis a traumas cranianos que podem agravar a surdez naqueles pacientes com mutações no SLC26A4 e dilatação do aqueduto vestibular. Também há estudos descrevendo que a suplementação com vitamina A pode postergar a cegueira em indivíduos com retinite pigmentosa com síndrome de Usher.

A terceira vantagem é para os pacientes síndromicos nos quais se identificam as mutações causais, permitindo prevenção ou detecção precoce de sintomas associados. Entre os exemplos, incluem-se *diabetes mellitus* em pacientes com mutação A3243G de DNA mitocondrial e bócio em pacientes com mutações no SLC26A4. Detecção e manejo precoce desses pacientes podem ajudar a prevenir distúrbios relacionadas, como retinopatia diabética, e facilitam a recuperação precoce dos sintomas de hipotireoidismo, respectivamente. Já que a ocorrência de sintomas associados pode se atrasar mais de 10 anos após o início da surdez neurossensorial, muitos pacientes e mesmo médicos que veem esse pacientes podem não notar a associação de sintomas

com a perda neurossensorial, e testes desnecessários e até perigosos podem ser feitos para o diagnóstico. Além disso, testes genéticos podem ser valiosos em substituir testes mais estressantes. Um exemplo é a biópsia renal ou epitelial, hoje em dia necessária para o diagnóstico de síndrome de Alport. A testagem do COL4A3, COL4A4, COL4A5 e do MYH9 já são disponíveis em laboratórios de pesquisa e, com o barateamento da técnica de sequenciamento, poderão substituir tais biópsias. Da mesma forma, detecção da 35delG ou de outra mutação na conexina 26 torna clara a necessidade de realização de tomografia computadorizada na busca da causa de surdez que, em crianças pequenas, necessita de anestesia geral.

A quarta vantagem está no fato de que a identificação da mutação causadora determina o tipo célula e a natureza dos danos que são responsáveis pela perda neurossensorial, que são especificamente importantes para indicação da cirurgia do implante coclear. Já que os neurônios do gânglio espiral, que são necessários para o sucesso do implante coclear, estão preservados na maioria dos tipos de perda auditiva hereditária, a identificação de mutações nos genes de surdez usualmente indica bom prognóstico para a cirurgia. Mesmo em casos de neuropatia auditiva, na qual mutações no OTOF são isoladas, já se sabe que o implante tem bons resultados, pois estudos demonstraram que as células especificamente envolvidas nesse tipo de neuropatia na verdade não são os neurônios do gânglio espiral, e sim as células ciliadas internas.

Por fim, outra vantagem é a de que, no momento em que se conhece a mutação específica do indivíduo em questão, o aconselhamento genético mais específico pode ser oferecido, incluindo a chance de recorrência em uma gravidez futura, qual será o curso clínico esperado e uma avaliação do heredograma para acessar quais outros membros da família podem potencialmente se beneficiar.

Implicações Clínicas (Aconselhamento Genético) e Éticas das Descobertas da Genética Molecular

Assim como em outras especialidades médicas, nos intrincados processos envolvidos no mecanismo da audição, os avanços da genética molecular permitem a identificação de genes relacionados à perda auditiva, mudando a avaliação dos pacientes e a

prática do aconselhamento genético. Apesar dos detalhados estudos relativos aos processos fisiológicos da orelha interna, assim como o entendimento dos aspectos clínicos da audição e da deficiência auditiva, muitas questões ainda permanecem obscuras, principalmente a respeito dos genes e mecanismos moleculares envolvidos na manutenção da homeostase do sistema auditivo.

Por sua vez, a comunidade surda, fundamentada na sua condição de não ouvinte e seu sintoma social de incapacidade de falar, pode herdar tal déficit auditivo por meio de padrões complexos de segregação. Acrescente-se ainda a suscetibilidade diferencial de cada indivíduo que, submetidos à subsequente segregação educacional e social pelas dificuldades de comunicação, identificam-se e naturalmente tendem ao casamento endógamo. Neste caso, as abordagens em nível molecular tornam-se mais complexas, pela heterogeneidade genética e devido aos fatores ambientais que contribuem para o fenótipo.

Por si só, o diagnóstico de perda auditiva em uma família de ouvintes gera grande número de emoções permeadas por culpa, raiva, negação e aceitação. A busca da etiologia pode suplantiar sentimentos indesejados e muitas vezes injustificados, proporcionando uma resignação benéfica que inclui decisões reprodutivas futuras.

Discernir a surdez de origem genética daquela de causa ambiental não é, em muitos casos, uma tarefa simples; os estudos moleculares, ao mesmo tempo que trouxeram respostas a muitas dúvidas, fizeram surgir novos questionamentos em relação ao diagnóstico etiológico da surdez.

Atualmente, como nem todas as mutações que podem causar surdez estão identificadas, ainda está difícil o rastreamento sistemático em pessoas com história familiar de perda auditiva, a não ser nos poucos casos em que o gene envolvido na afecção já tenha sido determinado (40% das mesmas). Ou seja, a exclusão de determinada mutação potencialmente relacionada à surdez não diminui muito o risco de um determinado indivíduo com história familiar desenvolver perda auditiva no futuro, uma vez que outros defeitos podem estar implicados na gênese da perda auditiva da família analisada.

Já existem tentativas no sentido de se poder prever com mais precisão se determinado indivíduo, no contexto de sua família, herdou ou não defeito genético causador da afecção. O diagnóstico preditivo, ou seja, a detecção de indivíduos com mutações em determinados genes, porém ainda sem manifestação da surdez, pode trazer muitas implicações. Estas se manifestam

nos âmbitos social e familiar, seja em relação à prevenção da surdez, seja no auxílio e redução dos custos da educação especial desses indivíduos, seja no seu tratamento médico e sua decisão profissional.

Evidente e indiscutível é a importância do estudo de mutações no gene *GJB2*. Devido à facilidade de detecção de mutações na conexina 26, este é o primeiro gene indicado para análise molecular em famílias que apresentam deficiência auditiva neurossensorial ou mesmo naqueles casos isolados. A viabilidade e os benefícios do rastreamento de mutações no gene da conexina 26 tendem a se refletir na saúde pública. O uso de testes moleculares em conjunto com os audiológicos, poderão ajudar na detecção precoce da surdez, importante para prevenir ou diminuir o impacto nos diversos âmbitos da vida do paciente.

No Brasil, hoje a detecção molecular da mutação 35delG é possível a partir de uma gota de sangue colhida em papel filtro, podendo ser realizado na mesma amostra destinada ao teste do pezinho convencional. Alguns programas já incorporam esse teste no protocolo de rastreamento neonatal. Deve haver sempre o cuidado de informar que o resultado negativo não significa que o indivíduo não apresentará surdez, já que esta poderá ser devido a outros genes ou outras mutações, como mencionado anteriormente.

Apesar dos aparentes benefícios alcançados pelos testes moleculares, alguns países questionam o rastreamento neonatal da mutação 35delG, no que se refere à detecção dos heterozigotos, baseados nos princípios da ética que preveem a manutenção da privacidade do indivíduo. Outro argumento diz respeito à inquietude trazida pela indagação de conflitos futuros, os quais podem trazer mais angústia que benefício a determinadas famílias.

Alguns dilemas, sem dúvida, sustentam-se na dificuldade de reconhecer determinados riscos, optando-se por uma *ingenuidade* genética, que rompe com a lógica da informação precisa para promover um bem-estar aparente. Há que se considerar que os heterozigotos podem apresentar déficit auditivo e que a possibilidade tecnológica oferecida pode fornecer vantagens para futuras decisões reprodutivas. Vale ainda ressaltar que hoje as tecnologias reprodutivas podem propiciar, em algumas situações e principalmente em alguns países, a escolha de implantação de embriões. No caso de pais heterozigotos com chance de 25% de um filho homozigoto surdo, embriões ouvintes podem ser implantados suprimindo-se o risco de perda auditiva.

Além dos testes envolvendo o gene da conexina 26, alguns autores advogam a testagem de indivíduos

com perda auditiva induzida por aminoglicosídeos para presença da mutação mitocondrial A1555G, uma vez que sua presença permitiria o aconselhamento de todos os descendentes maternos. Sendo um teste facilmente realizável e o aconselhamento possível, esta prática poderia ser inclusive custo-efetiva. A detecção da mutação A1555G é especialmente interessante em recém-nascidos de alto risco, internados em unidades de terapia intensiva, onde o uso desses antibióticos ototóxicos pode se fazer necessário.

Alguns problemas surgem no processo do aconselhamento genético, causados pelas barreiras de comunicação entre profissionais ouvintes e pacientes surdos. Na essência, o processo de aconselhamento genético deve ser o mesmo, tanto envolvendo deficientes auditivos, como pessoas portadoras de outras anomalias genéticas. No entanto, quase inexitem médicos que conheçam a linguagem de sinais, o que fere um dos pré-requisitos fundamentais do aconselhamento genético, que seria a habilidade de comunicação. A perda auditiva como cultura (do inglês, *Deaf Culture*, com D maiúsculo), que surgiu como uma consequência natural do agrupamento de crianças surdas em escolas especiais, intensificou o uso de uma linguagem gestual comum (sinais), dominada por bem poucos ouvintes.

Outra questão relevante no aconselhamento genético é a heterogeneidade etiológica da deficiência auditiva. Uma grande parcela dos afetados é representada por casos esporádicos de surdez isolada. Nesses casos, é de extrema importância fornecer aos consulentes riscos empíricos calculados com base em pesquisas populacionais sobre a ocorrência e a recorrência da perda auditiva.

O diagnóstico pré-natal também se torna possível, em algumas situações em que se conhece o gene envolvido. É um assunto de grande controvérsia, já que dúvidas sobre a real validade dessa aplicação tocam terreno ético e moral. Ponto central da discussão é a possibilidade ou não da interrupção da gestação quando de resultado não favorável nos testes de rastreamento genético. É importante ressaltar, entretanto, que há dados indicando que em muitas doenças genéticas o diagnóstico pré-natal vem assegurar a saúde do feto, servindo para salvá-lo do aborto, em caso de incertezas.

Por outro lado, no caso da perda auditiva, o resultado “ouvinte”, em um diagnóstico pode ser entendido no sentido inverso. Nos Estados Unidos, 90% dos adultos deficientes auditivos se casam com pessoas também deficientes auditivos, havendo casais que manifestam predileção por filhos deficientes auditivos,

argumentada e embasada nos princípios da autonomia reprodutiva dos indivíduos. A lógica adotada é de que surdez não é doença que requeira tratamento, mas sim mais um dos aspectos de uma cultura diferente. Nessas comunidades, os surdos não se consideram deficientes, e sim uma minoria linguística e cultural, e lutam pela igualdade de acesso social, em todos os aspectos. A comunidade surda tem linguagem única, assim como crenças, costumes e valores próprios. Suas preocupações permanentes têm sido a preservação de sua língua, políticas para educar crianças surdas e manutenção de suas organizações sociais. Membros dessa comunidade podem ter objetivos a serem alcançados diferentes daqueles indicados como risco no aconselhamento genético, obviamente não entendendo a surdez como condição que requeira tratamento.

Assim, eventualmente os interesses de diferentes indivíduos surdos, pertencentes ou não à cultura surda, podem ser únicos. Alguns surdos podem incorporar a noção geral de ouvintes, no sentido da prevenção da surdez, ou na busca de sua “cura”, seja por tecnologias ainda almeçadas para tantas outras doenças genéticas, como a terapia gênica. No que se refere à terapia genética da surdez, é interessante ressaltar que o orelha interna possui características que o fazem um órgão ideal para a transferência de genes mediada por vetores virais. Primeiro devido aos espaços preenchidos por líquidos com possibilidade de inoculação *in situ*. As moléculas secretadas na perilinfa podem se difundir e atingir alvos celulares distantes dentro da cóclea e do sistema vestibular. Além disso, o órgão possui um isolamento interessante de outros tecidos com sensibilidade eletrofisiológica que permite o acesso ao funcionamento coclear e avaliação do fenótipo.

Apesar disso, nos últimos anos, pouco se caminhou em direção à terapia genética da surdez, ainda que em modelos animais. Recentes experimentos, entretanto, trazem uma nova e real esperança de cura dessa entidade.

O grupo chefiado pelo Dr. Yehoash Raphael, da Universidade de Michigan, conseguiu regenerar células ciliadas de cobaias, inicialmente ensurdecidos pelo uso de aminoglicosídeos, por meio da implantação adenoviral do gene *Atoh1*, ou também chamado *Math1*, cujo produto é um fator de transcrição que sinaliza durante a embriogênese o desenvolvimento das células ciliadas. Houve, inclusive, melhora significativa dos limiares auditivos avaliados por audiometria de potenciais evocados²⁴.

Apesar do precoce otimismo em relação a esse tipo de terapia, sem dúvida alguma, esses experimentos

bem-sucedidos se abrem para novas possibilidades de tratamento, sobretudo considerando a grande similaridade que existe entre humanos e roedores, seja em termos da carga gênica ou no sistema auditivo.

Finalmente, com a identificação de novos genes responsáveis por perda auditiva a cada mês, testes diagnósticos pré-sintomáticos farão cada vez mais parte do dia a dia do clínico, de seus pacientes e das famílias destes. Cabe a cada um se preparar para que os avanços da genética médica sejam utilizados da melhor forma possível e não como instrumentos de discriminação ou abuso, como, por exemplo, na negação de cobertura por planos de saúde, na discriminação na obtenção de emprego e nas consequências sociais e pessoais incongruentes que possam advir.

Considerações Finais

A clonagem de genes responsáveis por todas as diferentes formas de perda auditiva continua sendo um grande desafio. Devido à grande heterogeneidade genética e clínica na apresentação da doença, ainda não é possível diagnosticar com precisão a causa da surdez na maioria das pessoas acometidas de forma esporádica (não familiar) e sem outros achados ao exame físico (não síndromicos), que representam o grande percentual de pessoas afetadas. Há, no entanto, um pequeno número de indivíduos que já se beneficia das descobertas, seja pela possibilidade de ter tido um diagnóstico precoce ou de ter recebido um aconselhamento genético mais específico. Considerando-se, no entanto, que a genética molecular da surdez não síndromica ainda é uma ciência jovem (13 anos desde a descoberta do primeiro gene), que o ritmo de descobertas “corre na velocidade do som” e que já se conseguiram resultados promissores com terapia gênica para reverter surdez em mamíferos (cobaias), pode-se dizer que já existe som no campo dos genes do silêncio.

REFERÊNCIAS

- KUNST, D.; DREMER, H.; CREMERS, C. *Genetics for ENT Specialists*. 1. ed. London: Remedica, 2005. 254p.
- SMITH, R. J.; BALE JR, J. F.; WHITE, K. R. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*, v. 365, p. 879-890, 2005.
- MORTON, C.C.; NANCE, W.E. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N. Engl. J. Med.*, v. 354, p. 2151-2164, 2006.
- LUBIANCA NETO, J. F.; LU, L.; EAVEY, R. D. et al. The Bjornstad syndrome (sensorineural hearing loss and pili torti) disease maps to chromosome 2q34-36. *Am. J. Hum. Genet.*, v. 62, p. 1107-1112, 1998.
- HINSON, J. T.; FANTIN, J. T.; SCHÖNBERGER, J. et al. Missense mutations in the BCS1L gene as a cause of the Björnstad syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v. 356, p. 809-819, 2007.
- GORLIN, R. J.; TORIELLO, H. V.; COHEN, M. M. *Hereditary Hearing Loss and its Syndromes*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 1995. 630p.
- OLIVEIRA, C. A.; MACIEL-GUERRA, A. F.; SARTORATO, E. L. Deafness resulting from mutation in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin. Genet.*, v. 61, p. 354-358, 2002.
- CHRISTIANI, T. V.; ALEXANDRINO, F.; OLIVEIRA, C. A. et al. Molecular study in Brazilian cochlear implant recipients. *Am. J. Med. Genet.*, v. 143 A, p. 1580-1582, 2007.
- PIATTO, V. B.; OLIVEIRA, C. A.; ALEXANDRINO, F. et al. Prospects for genetic hearing loss screening: 35delG mutation tracking in a newborn population. *J. Pediatr. (Rio. J.)*, v. 81, p. 139-142, 2005.
- OLIVEIRA, C. A.; ALEXANDRINO, F.; ABE-SANDES, K. et al. Frequency of the 35delG mutation in the GJB2 gene in samples of European, Asian, and African Brazilians. *Hum. Biol.*, v. 76, p. 313-316, 2004.
- KENNA, M. A.; FELDMAN, H. A.; NEAULT, M. W. et al. Audiologic phenotype and progression in GJB2 (connexin 26) hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 136, p. 81-87, 2010.
- CHAN, D. K.; SCHRIJVER, I.; CHANG, K. W. Connexin-26-associated deafness: phenotypic variability and progression of hearing loss. *Genet. Med. Feb. 11*, [Epub ahead of print], 2010.
- DEL CASTILLO, F. J.; RODRÍGUEZ-BALLESTEROS, M.; ÁLVARES, A. et al. A novel deletion involving the connexin-30 gene, Del (GJB6-D13S1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 nonsyndromic hearing impairment. *J. Med. Genet.*, v. 42, p. 588-594, 2005.
- OLIVEIRA, C. A.; ALEXANDRINO, F.; CHRISTIANI, T. V. et al. Molecular genetics study of deafness in Brazil: 8-Year Experience. *Am. J. Med. Genet.*, v. 143 A, p. 1574-1579, 2007.
- ALEXANDRINO, F.; OLIVEIRA, C. A.; REIS, F. C. et al. Screening for mutation in the GJB3 gene in Brazilian patients with nonsyndromic deafness. *J. Appl. Genet.*, v. 45, p. 249-254, 2004.
- ROBERTSON, N. G.; LU, L.; HELLER, S. et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat. Genet.*, v. 20, p. 299-303, 1998.
- MATSUNAGA, T. Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss. *Keio J. Med.*, v. 58, p. 216-222, 2009.
- RODRIGUES-BALLESTEROS, M.; REYNOSO, R.; OLARTE, M. et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum. Mutat.*, v. 29, p. 823-831, 2008.
- MANIGLIA, L. P.; MOREIRA, B. C.; SILVA, M. A. et al. Screening of the mitochondrial A1555G mutation in patients with sensorineural hearing loss. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, v. 74, p. 731-736, 2008.
- BINDU, L. H.; REDDY, P. P. Genetics of aminoglycoside-induced and prelingual non-syndromic mitochondrial hearing impairment: a review. *Int. J. Audiol.*, v. 47, p. 702-707, 2008.
- DE MORAES, V. C.; ALEXANDRINO, F.; ANDRADE, F. B. et al. Study of modifiers factor associated to mitochondrial mutations in individuals with hearing impairment. *Biochem. Biophys. Res. Communications*, v. 381, p. 210-213, 2009.
- FRIEDMAN, L. M.; AVRAHAM, K. B. MicroRNAs and epigenetic regulation in the mammalian inner ear: implications for deafness. *Mamm Genome*, v. 20, p. 581-603, 2009.
- PRECIADO, D. A.; LAWSON, L.; MADDEN, C. et al. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol. Neurotol.*, v. 26, p. 610-615, 2005.
- HUSSEMAN, J.; RAPHAEL, Y.; RAPHAEL, Y. Gene therapy in the inner ear using adenovirus vectors. *Adv. Otorhinolaryngol.*, v. 66, p. 37-51, 2009.