

Perda Auditiva Genética

Ricardo Godinho e Roland Eavey

Introdução

A publicação da sequência do genoma humano em fevereiro de 2001 é um exemplo claro do fenomenal progresso científico do último século¹⁵. Ao se desvendar o código genético, a nossa habilidade de entender a natureza e o conteúdo da informação genética nos conduz ao novo milênio da Genética Molecular. Nas fases finais do Projeto Genoma Humano, os 3 bilhões de pares de bases do genoma estavam sendo sequenciadas a uma velocidade de 1000 pares de bases por segundo¹⁵. Existem aproximadamente 30.000 genes no genoma humano e apesar de parecer um número pequeno, cada gene tem o potencial de codificar até 3 proteínas. Este processo conhecido como splicing alternativo de genes gera uma diversidade de produtos proteicos chamados de Proteoma Humano.

A perda auditiva (PA) é o déficit sensorial mais comum e resulta na restrição das habilidades de se comunicar pela linguagem falada. Uma em cada mil crianças nascem surdas ou se tornarão portadores de surdez profunda ou severa antes que a linguagem seja adquirida (período pré-lingual).²² Outras 2 ou 4 crianças em cada 1000 se tornarão surdas ou portadoras de deficiência auditiva antes da vida adulta.²² Nos países desenvolvidos, mais de 50% da surdez na infância é atribuída a causas genéticas.²² Até a sétima década, mais de 60% da população terá uma perda auditiva maior que 25dB.²⁸

Apesar da perda auditiva associada à idade ser multifatorial, somente recentemente, investigadores começaram a entender a natureza hereditária da presbiacusia.

História da Perda Auditiva Genética

Por vários séculos, alguns médicos tinham observado que a surdez de origem congênita em uma criança, também poderia ocorrer em seus irmãos. Contudo, as pesquisas relacionadas às causas da perda auditiva (PA) e da surdez de origem congênita somente foram iniciadas na segunda metade do século XIX.

No ano de 1853, em Dublin, Sir William Wilde conduziu o primeiro estudo sistemático relacionado à surdez congênita. Ele relatou a etiologia hereditária da surdez congênita e observou que a consanguineidade entre os pais aumentava as chances para a ocorrência desta patologia.⁴ Em 1858, o oftalmologista alemão Albrecht von Graefe descreveu a ocorrência de retinite pigmentosa e surdez congênita em três irmãos. As Leis de Mendel, publicadas pela primeira vez em 1865, não foram apreciadas como uma explicação para a transmissão hereditárias das doenças até o início do século XX. Em 1914, Charles Usher, em Aberdeen, descreveu a transmissão da surdez congênita e retinite pigmentosa em várias famílias e identificou-as como uma condição hereditária.¹³

Em 1992 o primeiro gene responsável pela DFNA1 (perda auditiva não síndrômica autossômica dominante) foi mapeado no cromossoma 5 por Leon e colaboradores.¹⁶ Desde então, foram identificados mais de 20 genes envolvidos em perdas auditivas não síndrômicas. Um número ainda maior de genes relacionados às perdas auditivas síndrômicas foram identificados. Mais de 70 loci envolvidos em perdas auditivas não síndrômicas têm sido relatados e mais de 400 síndromes genéticas associadas a perda auditiva estão listadas no OMIN (Online Mendelian Inherited in Man).²¹

Classificação

Quando a PA congênita ocorre como um sintoma isolado, esta é referida como perda auditiva não síndrômica (PANS). Quando a PA está associada a outros sintomas esta é referida como perda auditiva síndrômica (PAS). As PANS são responsáveis por aproximadamente 70% das perdas auditivas genéticas. Esta PA genética é predominantemente monogênica e apresenta elevada heterogeneidade, com uma estimativa do número de genes envolvidos entre 50 e 100.¹⁸

As perdas auditivas congênitas podem ser transmitidas por meio dos padrões autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2-3%) e mitocondrial (1-2%).

A lista completa de todos os loci e genes relacionados aos diferentes tipos de perda auditiva genética podem ser encontrados na Internet na Hereditary Hearing Loss Homepage.²⁷

Perda Auditiva Genética não Síndrômica

A PA genética não síndrômica é classificada em autossômica dominante e autossômica recessiva e internacionalmente é referida como DFNA e DFNB respectivamente.

Pelo menos 41 loci relacionados a perdas auditivas genéticas de padrão dominante (DFNA 1-41) e 30 de padrão recessivo (DFNB 1-30) estão relacionados na Hereditary Hearing Loss Homepage.²⁷ O fenótipo das DFNB é caracterizado por perda auditiva pré-lingual severa ou profunda enquanto que a DFNA é usualmente pós-lingual e progressiva. Os genes envolvidos nas PANS codificam uma variedade de proteínas tais como: canais de íons, componentes da matriz extra-celular e proteínas de vesículas sinápticas essenciais para o tráfego de informação inter-celular.^{22,18}

Perda Auditiva Genética não Síndrômica Autossômica Dominante - DFNA

Quase todos os genes relacionados à DFNA são caracterizados por perda auditiva pós-lingual e de característica progressiva. Com poucas exceções, as DFNA se iniciam na segunda ou terceira décadas de vida, permitindo o desenvolvimento normal da linguagem.²² Em 1992, o primeiro gene relacionado à DFNA (DFNA-1) foi localizado no cromossoma 5 por Leon e colaboradores.¹⁶ O gene HDIA1 é um membro da família das forminas e está envolvido na citocinese e na polaridade celular.

O gene GJB3 codifica a conexina 31 e está alterado na DFNA-2. A conexina 26 (Cx26) está envolvida na DFNA-3. Em 1996 a DFNA-9 foi mapeada no cromossomo 14 e em seguida foi descoberta a mutação responsável por esta PA no

gene COCH, o qual é expresso no tecido coclear e vestibular.⁹ Este é o único locus dominante associado com problemas vestibulares e estudos genéticos familiares têm sugerido um possível papel para o COCH gene na doença de Menière.

Perda Auditiva Genética não Síndrômica Autossômica Recessiva – DFNB

Em 1994, Guilford et al. descobriram o primeiro locus gênico relacionado à DFNB (DFNB-1) no cromossomo 13 na região q12-13.⁹ A importância desta descoberta logo se tornou aparente. Dentro desta região do cromossomo 13, está localizado o gene GJB2 que codifica a proteína Cx26. A Cx26 é um membro de uma família de proteínas de conexão intercelular (gap-junctions proteins) relacionadas com o transporte de potássio. Concentrações elevadas de potássio intra-celular é um componente essencial da fisiologia auditiva.¹⁸ A Cx26 é expressa na cóclea de forma marcante, principalmente na região das células não sensoriais do órgão de Corti. Mutações neste gene têm sido descritas como responsáveis por mais de 50% dos casos de PANS e por 20% de todas as perdas auditivas pré-linguais em países desenvolvidos. Uma mutação simples predomina, 35delG, com uma frequência na população geral de 2 a 4%.²⁷ Portanto, a incidência desta mutação da Cx26 na população geral é semelhante àquela encontrada na fibrose cística.^{27,21} Estes achados têm gerado um crescente interesse relacionado à triagem da mutação 35delG da Cx26 como causa de surdez congênita e este exame se encontra disponível comercialmente no Brasil.

Desde 1994, um número crescente de outras interessantes mutações gênicas tem sido descoberto. Mutações no gene MYO7A, localizado no cromossomo 11, são responsáveis pela DFNB-2. O gene MYO7A é uma miosina não convencional com expressão restrita no estereocílio do órgão de Corti.¹ Esta proteína estrutural é responsável pela formação de pontes entre o centro da molécula de actina que compõe o estereocílio e suas conexões extra-celulares. Mutações neste gene também são responsáveis pela Síndrome de Usher tipo 1B e DFNA11. Mutações na miosina 15 causam DFNB3 e o gene TECTA, relacionado à membrana tectorial, esta alterado na DFNA21.¹⁸ Todos os genes associados à este tipo de PA estão listados na Hereditary Hearing Loss Homepage.

Perda Auditiva Genética Síndrômica

Cerca de 30% das perdas auditivas genéticas ocorre associada a uma síndrome e aproximadamente 400 síndromes estão associadas com perda auditiva. Frequentemente, a perda auditiva em crianças síndrômicas pode ser condutiva, mista ou neurosensorial. As má-formações embriológicas da orelha também podem estar presentes.

As síndromes de Usher, Pendred, Jervell and Lange-Nielsen e algumas outras também apresentam mutações em genes relacionados à PANS. A Síndrome de Pendred (SP) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por surdez neurosensorial e disfunção tireoideana.⁵³ A disfunção tireoideana não está presente ao nascimento e pode se desenvolver no início da puberdade ou da vida adulta. A PA é associada com um aqueduto vestibular alargado que pode ser demonstrado radiologicamente. O gene PDS, responsável pela SP, codifica uma proteína carreadora de potássio que também se relaciona à DFNB4.

O gene responsável pela Síndrome de Bjonstad (PA congênita e pili-torti) foi

mapeado no cromossoma 2 por um time de pesquisadores que incluía um otorrinolaringologista brasileiro.¹⁷

A Síndrome de Usher tem sido relacionada com mutações em pelo menos 11 diferentes loci.²³ Apresenta três formas clínicas (Tipo I- PA profunda e alterações vestibulares; TipoII- PA sem alterações vestibulares; Tipo III- PA progressiva e vestibulopatia variável). Esta síndrome autossômica recessiva e altamente heterogênea é causadora de surdez acompanhada de cequeira e é reconhecida como a forma mais severa de déficit sensorial.^{4,13,14}

A Síndrome de Waardenburg (PA + alterações do tegumento) tem 4 apresentações clínicas (TipoI- com distopia canthorum, Tipo II: sem distopia canthorum, Tipo III: má-formações dos membros superiores + Tipo I; Tipo IV: doença de Hirschprung + Tipo III). A classificação molecular mostra pelo menos 5 categorias causadas por 3 genes diferentes.^{14,21}

Investigações sobre as Síndromes de Usher e de Waardenburg têm demonstrado que estas síndromes representam um espectro de doenças. O entendimento dos defeitos relacionados com a genética molecular destas doenças, e como estes se sobrepõem às mutações causadoras das PANS, promoverão o surgimento de novas possibilidades terapêuticas.

Perda Auditiva de Origem Relacionada ao Sexo

As mutações no cromossoma X causadoras de PA constituem aproximadamente 2% das PA hereditárias. Internacionalmente estas PA são referidas como DFN.^{14,18,27} Condições clínicas distintas, síndromicas ou não, têm sido associadas com a herança ligada ao sexo. A PA pode ser: congênita, neurosensorial progressiva, neurosensorial em altas frequências, neurosensorial condutiva ou PA mista.

A PA ligada ao sexo representa 85% dos casos da Síndrome de Alport.^{14,18} Esta síndrome é caracterizada por PA neurosensorial progressiva de várias intensidades associada à glomerulonefrite progressiva e achados oftalmológicos variados.

Mutações no gene DDP (deafness dystonia peptide) da DFN1 estão relacionadas à PA, alterações da acuidade visual, distonia, fraturas e retardo mental.^{18,19,27}

As PA não síndromicas DFN2 e DFN4 apresentam PA profunda.^{14,18,19} Mutações no gene do fator de transcrição POU3F4, no locus da DFN3, causa PA mista e é associada com fistula peri-linfática durante as cirurgias do estapédio. Portanto as cirurgias para correção da fixação do estapédio devem ser avaliadas quanto à possibilidade de uma comunicação anormal entre o líquido cerebro-espinhal e a perilinfã.^{14,18,19} A DFN6 é caracterizada por PA bilateral em altas frequências que se inicia aos 5-7 anos e progride para PA severa/ profunda atingindo todas as frequências.^{14,18,19} Os genes relacionados aos loci das DFN5, DFN7 e DFN8 ainda não foram relatados.²⁷

Perda Auditiva de Origem Mitocondrial

A mitocôndria contém sua própria molécula de DNA (mtDNA) disposta em forma circular, e responsável pela codificação de 37 genes.¹¹ Esses genes estão envolvidos no complexo processo de fosforilação oxidativa e produção de ATP. O DNA mitocondrial é herdado exclusivamente através da mãe e tem um índice de mutação dez vezes maior que o DNA genômico. Os órgãos e tecidos que necessitam de elevado suprimento energético, tais como nervos e músculos, são os mais afetados

pelas mutações do DNA mitocondrial. Isto também explica o acometimento da audição como uma consequência das doenças mitocondriais. A associação entre diabetes melito e PA tem sido relacionada com a mutação mitocondrial A3243G.⁷ A PA não se manifesta até que a pessoa desenvolva diabetes. Também é muito provável que as mutações mitocondriais estejam relacionadas com a presbiacusia. Pacientes com presbiacusia demonstram um número elevado de mutações do mtDNA nos tecidos auditivos, como exemplo, as mutações nos genes 12S Rrna e Trna^{(ser)UCN}.^{7,11}

A principal aplicação clínica das mutações mitocondriais é a prevenção da PA causada por aminoglicosídeo. Hu et al., em 1991, relataram que 21,9% da população de mudos em um distrito de Shangai tinha PA induzida por aminoglicosídeo.¹⁷ Esta é uma significativa causa prevenível de PA e é devida à mutação A1555G do gene 12S rRNA.¹⁴ Esta mutação torna o mtDNA mais semelhante ao DNA bacteriano e portanto mais susceptível à ação dos antibióticos.¹¹ Os médicos podem investigar a história de PA induzida por aminoglicosídeos antes da administração destes antibióticos e considerar a triagem para mutação A1555G em pacientes que deverião se submeter ao uso de aminoglicosídeos. Este exame genético se encontra disponível em nosso país.

O diagnóstico destes problemas é importante para o aconselhamento genético e a triagem para a mutação A1555G é indicada em todas as famílias que apresentam um padrão de PA compatível com transmissão materna.

Aconselhamento Genético

Doenças genéticas são uma importante causa de morbidade e mortalidade. O aconselhamento genético é o processo pelo qual informação e suporte é dado ao paciente com PA e à família nas quais há membros com anomalias congênitas ou doenças genéticas. O aconselhamento genético também é voltado para os indivíduos com alto risco para doenças genéticas.¹⁹ Sessões de aconselhamento genético geralmente duram uma hora ou mais, dependendo da complexidade do caso.

Os testes genéticos agora são uma opção para indivíduos ou famílias com surdez ou PA. Sabe-se que 95% das crianças surdas são nascidas de pais sem problemas auditivos e 31% de casos de surdez esporádica é causada pelas mutações da Cx26. Portanto, é muito importante fornecer a estes pais ou aos pais portadores de PA ou surdez, os testes genéticos e as informações relacionadas ao diagnóstico pré-natal, diagnóstico de mutações, status de portador e chances de recorrência.²

Um bom exemplo da aplicação clínica relacionada à identificação dos portadores de mutação relacionada à PA é o fato de que 20 % de todos os recém-nascidos com surdez serão positivos no teste genético para a mutação do gene da conexina 26 e estas crianças apresentam excelente prognóstico para o implante coclear e intervenções precoces para o desenvolvimento da linguagem.^{18,20,24} Contudo, a detecção da mutação da Cox26 não indica que necessariamente ocorra o envolvimento do gene na etiologia da surdez: alguns pacientes surdos apresentam a mutação 35delG em apenas um alelo e em alguns casos apresentam mutações que não são reconhecidamente patológicas.^{8,20} Portanto, os otorrinolaringologistas que acompanham crianças surdas, precisam estar alertas para estas possibilidades e necessitam cautela na orientação das famílias.

Mutações no gene relacionado à Síndrome de Pendred podem ser triadas, quando alterações radiológicas do osso temporal acompanham os casos de PA.¹⁸ Esta

triagem laboratorial ainda não está disponível no Brasil.

Teste laboratoriais de genética molecular estão disponíveis, em alguns países, para o diagnóstico das síndrome braquiootorenal e Stickler. Testes para as síndromes de Usher e Waardenburg estão disponíveis para propósito de pesquisa.

Alguns autores recomendam que todos os membros das famílias de pacientes que desenvolvam ototoxicidade relacionada ao uso dos aminoglicosídeos deveriam ser testados para a mutação mitocondrial A1555G.⁸

A triagem universal para PA e surdez é impraticável neste momento devido ao grande tamanho de determinados genes e à contribuição pouco significativa, do ponto de vista epidemiológico, de vários genes nos casos de surdez. Entretanto, o diagnóstico genético acurado é importante para o correto direcionamento do tratamento e do aconselhamento genético. Atualmente, o teste genético está clinicamente disponível no Brasil para um limitado número de genes, mas esta situação se modificará no futuro próximo à medida que as pesquisas nesta área evoluam e que as triagens gênicas laboratoriais mais efetivas sejam desenvolvidas.

Comentários finais

O sistema auditivo é parte integral do sistema de comunicação de todo ser humano. Na sociedade, a comunicação aurál é predominante e qualquer indivíduo com PA pode se tornar isolado da mesma. A revolução causada pela genética molecular tem causado um enorme impacto no estudo da audição e das suas doenças. Estes avanços proporcionarão um diagnóstico mais acurado, intervenção precoce e propiciarão melhores resultados. À medida que entendemos os fundamentos genéticos e moleculares do sistema auditivo, este conhecimento ajudará no desenvolvimento de novas terapias e até mesmo no reparo do defeito genético.

Referências bibliográficas

1. Battey JF. A genetic approach to understanding inner ear function. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106, 1431-1432
2. Brunger JW, Matthews AL, Smith RJH, Robin NH. Genetic testing and genetic counseling for deafness: the future is here. *The Laryngoscope* 2001 ; 111 : 715-718
3. Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 130-136
4. Corwin JT. Identifying the genes of hearing, deafness, and dysequilibrium. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 12080-12082
5. Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Zeviani M, Torroni A. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A155G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Amer J Hum Gen* 1997; 62 : 27-35
6. Everett L, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Wu DK, Green ED. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Gen* 2001 ; 10 : 153-161
7. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Amer J Hum Gen* 1998 ; 62 : 15-19
8. Ghodsian NF. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for

- mitochondrial genetics. *Am J Human Genet* 1998; 62: 15-19.
9. Guilford P, Ben AS, Blanchard S, Levilliers J, Belkahlia A, Petite C. A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature* 1994 ; 6 : 24-28
 10. Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Yan JH et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 79-83
 11. Hutchin TP, Cortopassi GA. Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1927-1937.
 12. Jennings CR, Jones NS. Presbycusis. *J of Laryng and Otology* 2001 ; 115 : 171-178
 13. Keats BJB, Corey D. The Usher syndromes. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 158-166
 14. Kimberling WJ. Hereditary deafness. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 121-122
 15. Lander ES, Linton LM, Birren B, Collins F, Morgan MJ, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 ; 409 (6822) : 860-921
 16. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 5181-5184
 17. Lubianca J, Lu L, Eavey R, et al. The Bjornstad syndrome (pili torti and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 2q 34-35. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1107-1112.
 18. Ludman H, Wright T. Diseases of the ear. New York : Oxford University Press, 1998.
 19. Manolis E, Eavey R, Sangwatanaroj S, Halpin C, Rosenbaun H et al. Hereditary postlingual sensorineural hearing loss mapping to chromosome Xq21. *Am J Otol* 1999; 20: 621-629
 20. Marlin S, Garabédian E, Roger G et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001; 127: 927-932
 21. McKuski V. OMIM- On Line Mendelian Inheritance in Man. World Wide Web URL: <http://ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
 22. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genetics* 1996; 14: 385-391
 23. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Qiu WQ, Arnos KS, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 289-294
 24. Robertson NG, Leonard L, Heller S, Merchant S, Eavey R, Nadol JB et al. Mutations in a novel cochlear gene causes DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nature Gen* 1998 ; 20 : 299-303
 25. Steel K, Kros C. A genetic approach to understanding auditory function. *Nature Genetics* 2001 ; 27 : 143-149
 26. Sundstrom RA, Van Laer L, Van Camp G, Smith RJH. Autosomal recessive non syndromic hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 123-129
 27. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL : <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>
 28. Van Laer L, Mc Guirt WT, Yang T, Smith RJH, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Amer J of Med Gen* 1999 ; 89 : 167-164