

ESTUDO CLÍNICO - GENÉTICO DA SURDEZ ESTRATÉGIAS DE INVESTIGAÇÃO E PREVENÇÃO

Dr. Juan Clinton Llerena Jr.¹

llerena@iff.fiocruz.br

Dr. Eduardo Jorge Custódio da Silva

eduardo.jorge@openlink.com.br

Poucos são os trabalhos epidemiológicos no Brasil interessados em investigar as causas genéticas da surdez. Em 1994, uma equipe itinerante do Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira (FIOCRUZ) iniciou um trabalho pioneiro no Estado do Rio de Janeiro para melhor conhecer os fatores epidemiológicos relacionados às múltiplas deficiências, entre elas, a deficiência auditiva (Silva e cols, 2002 - *Pediatria Moderna* 38(7):321-326). Avaliando alunos em escolas de educação especial coordenada pela Secretaria de Educação do Estado do Rio de Janeiro foram examinados mais de 1.200 alunos, entre eles 147 surdos com uma idade média de 11,5 anos. Nesta pequena amostra já se percebia a associação com vários fatores epidemiológicos de interesse: 4,3% de casamentos consangüíneos ($p < 0,05$), 5,7% de casos familiares, 12,7% de alunos prematuros ($p < 0,05$), 3,5% dos partos domiciliares ($p < 0,01$), 8,8% dos alunos com internação no berçário logo após o nascimento e, por fim, 10% e 11,4% dos alunos associados com a rubéola congênita e meningite, respectivamente. A amostra foi também classificada em três grandes grupos baseado em uma possível etiologia causal: ambiental (50,3%), genético (9,5%) e idiopático (40,1%). Apesar de muito reduzida a amostra de alunos examinados neste estudo, os resultados obtidos não diferiram de estudos epidemiológicos mais amplos, como no estudo realizado pela pesquisadora Marazita e colaboradores do Centro de Avaliação e Estudos Demográficos da Universidade de Gallaudet em Washington D.C. ao compilar informações de mais de 47.864 alunos surdos perfazendo 70% dos surdos da América do Norte (*Am J Med Genet* 46:486-491, 1993). Do ponto de vista das causas

¹ Dr. Juan Llerena Jr - médico geneticista; Dr. Eduardo Jorge Custódio da Silva - neurologista pediatra; Médicos Residentes em Genética Médica do Departamento de Genética Médica do IFF/FIOCRUZ.

^{NE} Amigo leitor, temos a informar que o artigo relativo à apresentação deste tema só nos foi disponibilizado após o envio do material do Fórum nº 06 (Julho/ dezembro 2002) para edição. Por esse motivo, conforme informado na edição anterior, estamos inserindo o texto nesta edição.

genéticas é reconhecido que as formas associadas a síndromes genéticas são as menos prevalentes (exemplos: síndrome de Waardenburg e síndrome de Usher) comparado às formas não-sindrômicas, sendo as formas consideradas idiopáticas a maioria.

Até 1996 nenhum gene associado à surdez não-sindrômica tinha sido clonado. Desde então, 70 loci foram descritos na surdez não-sindrômica (www.uia.ac.be/dnalab/hhh). Por sua vez, mais de 400 síndromes genéticas estão descritas no magnífico catálogo de heranças mendelianas editado pelo lendário cardiologista Victor McKusick (www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/). Tal conhecimento genético não se restringiu somente a humanos, pois hoje sabe-se da existência de mais de 90 genes comprometendo o desenvolvimento do ouvido interno em modelos animais (www.ihf.mrc.ac.uk/hereditary/mousemutants.htm; www.jax.org/research/hhim/). Entre os tipos de moléculas envolvidos na surdez sindrômica encontram-se proteínas que compõem os canais iônicos, fatores de transcrição, receptores, matriz extracelular, molécula motora, caderina e, inclusive, proteínas mitocondriais. Entre as síndromes mais conhecidas associadas à surdez as seguintes doenças já tiveram seu gene mapeado: Waardenburg, Pendred, Jervell e Lange-Nielsen, BOR, Usher 2A, 1B, 1C e 1D, Treacher Collins, entre outras. Entre as formas de surdez não-sindrômica, as conexinas (26, 30, 31), as miosinas (7A, 15) e o colágeno 11.2 compõem as proteínas para os componentes dos canais iônicos, moléculas motoras e a matriz extracelular, respectivamente. Tal mapeamento genético também se ampliou para as células sensoriais ciliares (estereocílios) através da caracterização das proteínas do tipo miosina VI e VIIA, actinas e as otoferlinas e ao órgão de Corti, através dos genes *KCNQ4*, *Pou3f4* e o grupo de genes *Kit*, *Mgf*, *Mitf*, *Edn3* e *Ednrb*, especialmente nos modelos animais. Portanto, a utilização das ferramentas da genética molecular tem contribuído para o espetacular avanço do mapeamento genético das diferentes vias e estruturas anatômicas relacionados ao aparelho auditivo.

Pou3f4 e o grupo de genes *Kit*, *Mgf*, *Mitf*, *Edn3* e *Ednrb*, especialmente nos modelos animais. Portanto, a utilização das ferramentas da genética molecular tem contribuído para o espetacular avanço do mapeamento genético das diferentes vias e estruturas anatômicas relacionados ao aparelho auditivo.

Do ponto de vista clínico, cerca de 49,50% (22.859/47.864) dos casos estudados por Marazita e cols (1993) (*Am J Med Genet* 46:486-491) foi considerado como idiopático ao não se determinar uma causa associada à surdez. Somente em 13,2% (6.096/47.864) dos casos a

surdez foi considerada hereditária. Uma extensão deste estudo foi também conhecer os tipos de uniões entre as famílias dos surdos. Através do envio de um questionário padronizado às famílias com surdez de causa desconhecida e hereditária (28.955 questionários), foi solicitado informações a respeito dos afetados e membros da família (pais e irmãos), data do nascimento, sexo, etnia, consangüinidade, idade da instalação da surdez, dados audiológicos, modo de comunicação, condições associadas, causa da surdez. Apenas 8.756 questionários foram respondidos com uma adesão de apenas 33,5%. A tabela abaixo mostra os resultados encontrados no estudo.

Tipos de União*	Nº de Famílias	Fenótipo das Crianças		
		Surdos	Ouvintes	Total
Ouvinte X Ouvinte	6.761	8.049	10.005	18.054
Surdo X Ouvinte	396	616	408	1.024
Surdo X Surdo	505	1.029	231	1.260
? X ?	508	617	483	1.100
? X Ouvinte	440	536	563	1.099
? X Surdo	146	256	153	409
TOTAL	8.756	11.103	11.483	22.946

* ? - refere-se ao desconhecimento do status da audição de um dos progenitores

Em seguida, os autores consideraram os diferentes tipos de uniões e sua provável associação com um hipotético tipo de herança mendeliana, isto é, caso o gene envolvido levando à surdez fosse um gene autossômico dominante (Aa), um gene autossômico recessivo (aa) ou não associado a um determinado gene (esporádico). A partir da análise dos 8.756 heredogramas (árvores genealógicas) em 396 famílias apenas um dos progenitores era surdo (Aa) com filhos afetados (616 surdos) (Aa) indicando a possibilidade de tratar-se de um gene autossômico dominante com uma penetrância incompleta calculada em 70,6%. Entre 6.761 famílias ambos progenitores eram ouvintes e produziram 8.094 filhos surdos. As análises estatísticas apontaram para 3.651 casos esporádicos (sem repetição na irmandade) e 4.398 casos genéticos. Nestes últimos, em 262 famílias consideraram tratar-se de um gene autossômico dominante através de uma mutação nova dominante (mutação espontânea) ou penetrância incompleta para um gene dominante em um dos progenitores ouvintes. Em 4.136 famílias considerou-se a possibilidade de um gene autossômico recessivo (aa), incluindo aqui os casais consangüíneos. Em 505 famílias ambos os pais eram surdos. Nestas circunstâncias os autores tiveram que

considerar quatro possibilidades: mesmo genótipo autossômico recessivo em ambos os progenitores (aa), diferentes genótipos recessivos para ambos os progenitores (aa x bb), genes dominantes em ambos os progenitores (Aa), um gene recessivo (aa) e um gene dominante (Aa) no casal e as mesmas combinações acima levando em consideração que um dos progenitores tinha surdez esporádica. No estudo, os pesquisadores ainda calcularam as probabilidades para as seguintes uniões: desconhecido x desconhecido, desconhecido x ouvinte e desconhecido x surdo. Em conclusão, o estudo através da análise de heredogramas entre as formas hereditárias e idiopáticas apontou para a associação entre a surdez e uma provável etiologia genética autossômica dominante em 15,7% dos casos e à herança autossômica recessiva em 47,1% dos casos. 37,2% dos casos foram considerados como surdez esporádica. Desta forma, em uma população de surdos esperamos que a maioria dos pais sejam ouvintes e haja uma maior probabilidade de irmãos surdos.

As pesquisas genéticas contemporâneas para a identificação de mutações associadas com a surdez vêm abordando as bases moleculares relacionadas com a expressividade variável de um determinado fenótipo e a penetrância reduzida para um determinado gene. Consideram-se os prováveis fatores que possam influenciar a variabilidade fenotípica como aqueles relacionados a um limiar de atividade funcional para uma determinada proteína, aos alelos ou genes modificadores ou ao próprio sistema de interação entre outras proteínas e a proteína mutante. Com respeito à surdez surgem evidências que podem indicar a existência de fatores que atuam de forma sinérgica ou modulando a expressão de um gene através de uma herança bigênica, isto é, a presença de dois genótipos distintos ocorrendo em um mesmo indivíduo. Este novo tipo de herança vem sendo demonstrado em casos envolvendo a presença simultânea das mutações na conexina 26 (gene GJB2) e da conexina 30 (gene GJB6); na surdez grave associada com mutações dos genes DFNA12 e DFNA2, na síndrome de Usher tipo 3 (gene recentemente mapeado) com a síndrome de Usher tipo 1B decorrente da mutação no gene MYO7A (proteína miosina VIIA), ou ainda na síndrome de Waardenburg tipo 2 (gene MITF) associado ao albinismo ocular (gene TYR) (Ming e Muenke, 2002 - Am J Hum Genet 71:1017-1032). Portanto, o fenótipo clínico da surdez vem sendo dissecado tanto no que diz respeito à sua herança como no plano molecular através do mapeamento de diferentes genes humano e em modelos animais.