



ARTIGO DE REVISÃO

Surdez genética: uma revisão sucinta

Genetic deafness: a brief review

Elias O. da Silva¹ e Andréa R. Duarte²

Resumo

Neste artigo, apresentamos uma revisão sucinta da literatura concernente à surdez hereditária, considerando os principais aspectos históricos, a heterogeneidade genética, o mapeamento gênico e os problemas relacionados com o aconselhamento genético.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(6):297-302: surdez, hereditariedade, aconselhamento genético.

Introdução

A deficiência auditiva é um distúrbio que apresenta elevada prevalência: acomete cerca de 5% das crianças em idade escolar e 10% da população adulta¹. Se profunda, a hipoacusia afeta os mais diversos aspectos da vida de seus portadores, incluindo preferências educacionais, estratégias de comunicação, relações familiares e sociais, e oportunidades profissionais².

Na surdez condutiva, o defeito localiza-se no ouvido médio ou externo, enquanto que a surdez neurosensorial (perceptiva ou neural) caracteriza-se pela ocorrência de anormalidades situadas entre os receptores do ouvido interno e as regiões auditivas no cérebro³. A surdez é mista quando esses dois tipos de déficit auditivo manifestam-se no mesmo indivíduo.

A deficiência auditiva pode exprimir-se, clinicamente, em graus variáveis de severidade, desde uma discreta hipoacusia até uma virtual anacusia, podendo ser estacionária ou progressiva e afetar um ou ambos os ouvidos. Pode ser uma anomalia congênita, manifestar-se no início do desenvolvimento ou, mais tardiamente, ainda na infância, ou na fase adulta. Crianças que nascem surdas ou

Abstract

In this article, we present a brief literature review of hereditary deafness, considering the main historical aspects, genetic heterogeneity, gene mapping and the problems related to genetic counseling.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(6):297-302: deafness, heredity, genetic counseling.

perdem a audição antes do desenvolvimento natural da fala apresentam a chamada surdez pré-lingual (ou pré-verbal) - designação que tende a substituir o termo mais antigo surdo-mutismo⁴.

Nota Histórica

Até parte do século XVI, não foram feitos esforços visando ajudar os indivíduos com surdez profunda no sentido do desenvolvimento da linguagem oral, pois admitia-se, sob a influência da autoridade magna de Hipócrates e Aristóteles, que eles apresentavam lesão orgânica irreparável. Na segunda metade do século XVI, o monge beneditino Pedro de Ponce tornou-se famoso por ensinar surdos-mudos de famílias espanholas nobres a falar⁵. A partir deste começo, seguiram-se avanços significativos na área educacional de crianças surdas. E, no século XIX, a surdez infantil passou a ser abordada como matéria de grande interesse no campo das ciências médicas.

Em meados do século XIX, William Wilde (o pai de Oscar Wilde), eminente otorrinolaringologista irlandês, realizou ampla investigação de surdez em seu país e encontrou famílias com os padrões de herança que seriam reconhecidos, com o advento do mendelismo, como autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X^{6,7}. Assim, conforme enfatiza Reardon⁷, os três tipos de herança mendeliana, no contexto da patologia genética

1. Professor Adjunto, Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Chefe do Serviço de Genética Médica, Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP).

2. Mestra em Genética pela UFPE e Médica do Serviço de Genética Médica do IMIP.

humana, foram documentados por Wilde uma década antes dos trabalhos de Mendel com ervilhas.

Heterogeneidade Etiológica

Fatores causais, genéticos ou adquiridos são identificados em cerca de 70% das perdas auditivas^{8,9}. A heterogeneidade etiológica é imensa. As causas adquiridas incluem meningite, rubéola materna e outras infecções virais, exposição intra-uterina à talidomida, hipoxia, icterí-

cia neonatal, infecções do ouvido médio, traumatismos e tumores cranianos, especialmente envolvendo a região temporal, certos diuréticos, salicilatos e drogas antineoplásicas e antibióticos aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina, neomicina e outros)⁹⁻¹¹. A herança mitocondrial (transmissão apenas por mulheres) parece implicada na suscetibilidade à ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos¹². A Figura 1 apresenta genealogias ilustrativas da heterogeneidade genética da surdez.

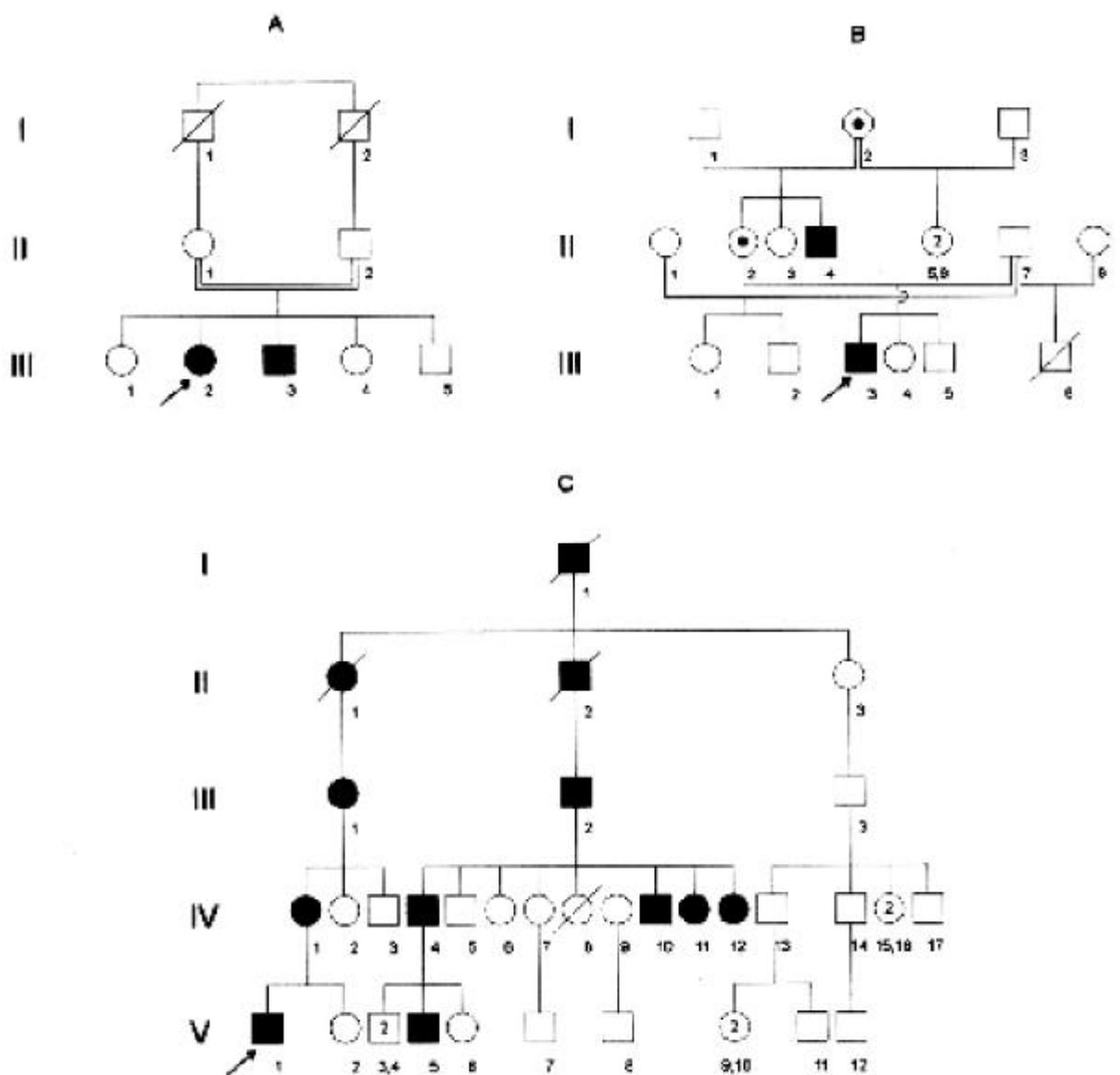


Figura 1 - Heterogeneidade genética na surdez exemplificada com as genealogias de três famílias estudadas em nosso serviço de genética médica que ilustram os padrões clássicos de herança mendeliana (monogênica). **A)** surdez isolada (não síndrômica) com padrão autossômico recessivo de herança; note que os genitores das duas crianças afetadas são normais e consanguíneos (primos em primeiro grau). **B)** surdez isolada e herança recessiva ligada ao X; note que o tio materno (II - 4) do menino afetado III - 3 é também afetado, sendo heterozigotas (portadoras) as mulheres I - 2 e II - 2. **C)** genealogia parcial de uma família extensa com muitos casos da síndrome de Waardenburg clássica (herança autossômica dominante); note que homens e mulheres afetados transmitem o gene mutante para uma parcela de seus filhos de ambos os sexos, sendo estes igualmente afetados, e que os descendentes de pessoas normais são também normais.

As informações disponíveis, presentemente, sobre os aspectos genéticos da surdez referem-se sobretudo à surdez pré-lingual e, neste caso, a etiologia genética associa-se, freqüentemente, à surdez neurossensorial. Estima-se que uma, em cada grupo de 1.000 crianças, manifesta deficiência auditiva severa ou profunda ao nascimento ou, precocemente, no período pré-lingüístico, e que, em meta-de desses casos - pelo menos em países desenvolvidos -, a causa seja genética, consistindo, principalmente, de mecanismo mendeliano simples¹¹. Não há dados acurados concernentes à incidência de disacusia hereditária no Brasil.

Mais de 200 formas de surdez genética são conhecidas². A surdez pode ocorrer como anomalia isolada ou apresentar-se associada a uma variedade de outros defeitos, compondo quadros clínicos de síndromes genéticas específicas (alguns exemplos são apresentados na Tabela 1 e ilustrados na Figura 2). Cerca de 30% dos pacientes com surdez hereditária apresentam síndromes específicas; nos restantes 70%, a surdez é isolada, não sindrômica⁷. A maioria dos tipos de surdez hereditária, sindrômicos e não sindrômicos, resulta de mutações gênicas simples. O padrão autossômico recessivo de herança está envolvido em mais de 75% dos casos; a herança dominante responde por 10 - 20% dos casos, e a herança ligada ao X, por 2 - 3%⁷. Mutações em genes mitocondriais têm sido também descritas em algumas famílias^{15,16}. Deficiência auditiva pode ser também manifestação de síndromes cromossômicas, como a síndrome de Down¹⁷.

Um exemplo ilustrativo de deficiência auditiva hereditária pós-lingual é a otosclerose. Distúrbio autossômico dominante com penetrância estimada entre 25 e 40%¹⁸, a otosclerose acomete principalmente pacientes adultos, que manifestam déficit auditivo progressivo, condutivo ou misto. Em outras circunstâncias, o déficit auditivo de início tardio manifesta-se como componente de síndromes genéticas, tais como as síndromes de Alport e Alstrom. Embora, nesses casos, a etiologia genética seja inquestionável, ainda não se dispõe de dados panorâmicos mais precisos, concernentes à contribuição dos fatores genéticos na determinação da surdez pós-lingual (ou pós-verbal)⁷. Não obstante, em um estudo epidemiológico realizado, recentemente, em uma população adulta, os autores¹⁹ encontraram elevada proporção de casos com história familiar positiva, indicando a proeminência dos fatores genéticos também na etiologia das perdas auditivas com início na fase adulta.

Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que visa, especialmente, prover casais, sob risco de doença genética em descendentes, das informações pertinentes (sobretudo relativas aos riscos genéticos), expostas de forma simples, sincera e direta, que facilitem a adoção de atitudes reprodutivas racionais.

A essência do processo de aconselhamento genético é a mesma, tanto envolvendo deficientes auditivos como

Tabela 1 - Algumas síndromes genéticas que incluem surdez como uma das manifestações clínicas principais.

Síndrome	Tipo de surdez	Outras características fenotípicas	Padrão de herança
Alport	N	Nefrite	AD,LX
Alstrom	N	Retinite, catarata, obesidade, hipogenitalismo	AR
Cockayne	N	Escassez de gordura subcutânea, enoftalmia, baixa estatura, fotossensibilidade, retardo mental	AR
Crouzon	C	Craniossinostose, exoftalmia, hipoplasia maxilar	AD
Klippel-Feil	N,C,M	Fusão de vértebras cervicais, pescoço curto/largo com motilidade reduzida	AD,AR
Norrie	N	Displasia retiniana com cegueira, retardo mental	LX
Osteogênese imperfeita	C,M	Fragilidade óssea, quadro clínico variável de acordo com o tipo	AD,AR
Pendred	N	Bócio	AR
Refsum	N	Concentração elevada de ácido fitânico no plasma e nos tecidos, retinite pigmentar, neuropatia periférica, ataxia cerebelar	AR
Stickler	N	Miopia com alterações vítreo-retinianas, anomalia de Robin, displasia epifisária	AD
Townes-Brocks	N	Ânus imperfurado, malformação de mão, microtia	AD
Treacher-Collins	C	Fissuras palpebrais oblíquas para baixo, coloboma palpebral, micrognatia, microtia	AD
Usher	N	Retinite pigmentar	AR
Waardenburg	N	Telecanto, heterocromia da íris, mecha branca frontal de cabelo	AD

N = Neurossensorial; C = Condutiva; M = Mista; AD = Autossômico dominante; AR = Autossômico recessivo; LX = Ligado ao X.



Figura 2 - Casos ilustrativos de formas sindrômicas de surdez: síndromes de Waardenburg clássica, Crouzon e Klippel - Feil (apresentados de cima para baixo). (Vide descrição na Tabela).

peças portadoras de outras anomalias genéticas. No entanto, tratando-se de surdez, há dois aspectos específicos fundamentais a considerar: a questão sócio-cultural e a formidável heterogeneidade etiológica e suas implicações para o aconselhamento genético.

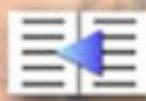
Do ponto de vista médico, a surdez é uma condição patológica. Esta afirmação que, no contexto da medicina, parece tão óbvia, não o é para muitas pessoas surdas (principalmente, nos Estados Unidos), que se consideram um grupo cultural separado, que têm valores, crenças e padrões de comportamento distintos, fundamentados na própria surdez e que não se consideram deficientes, mas apenas diferentes; a surdez como uma cultura é uma consequência natural do agrupamento de crianças surdas em escolas especiais e do uso de uma linguagem manual comum, a linguagem dos sinais^{2,20-23}. Além disso, muitos membros da “comunidade surda” opõem-se às estratégias médicas de prevenção da surdez e “não desejam ser ‘curados’ de suas linguagem e cultura nativas”²².

Nos Estados Unidos, 90% dos adultos surdos casam-se com pessoas surdas, havendo casais que manifestam preferência por filhos surdos². Desse modo, os interesses individuais dos consulentes podem não se coadunar com a noção geral de que, nesses casos, o objetivo primordial do aconselhamento genético é, em princípio, a prevenção da surdez. Mais relevante, não obstante, é a compreensão de que o aconselhamento é uma ação não diretiva. A formação do médico geneticista não o capacita para dar conselhos e, sim, informações. A decisão de ter ou não filhos é da competência exclusiva dos casais sob risco. Entretanto, esses casais devem estar supridos de informações suficientes, que lhes permitam tomar as decisões que julgarem melhores.

Os aspectos sócio-culturais relacionados com surdez têm sido bem estudados nos Estados Unidos, principalmente, por pesquisadores da Universidade Gallaudet, a única no mundo para estudantes surdos²³. Com suporte governamental, os pesquisadores instituíram, nessa Universidade, em 1984, um programa de serviços médico-genéticos específico para pessoas surdas, levando em conta as diferenças culturais e lingüísticas.

A outra questão relevante consiste das implicações para o aconselhamento genético da notável heterogeneidade etiológica da surdez (assunto abordado na seção anterior). Uma parcela substancial dos afetados é representada por casos esporádicos de surdez isolada. Não é surpreendente que esses casos criem problemas especiais para o conselheiro genético. Havendo apenas uma criança afetada na família, sem anomalias associadas que permitam o diagnóstico de síndrome específica e sem história de consangüinidade, torna-se difícil, senão impossível, discernir se o paciente apresenta surdez genética ou adquirida¹³. Nestas circunstâncias, em que a etiologia é obscura, o geneticista é impelido a fornecer aos consulentes riscos empíricos—calculados com base em pesquisas populacionais sobre a ocorrência de surdez entre filhos de casais afetados, casais normais, e de casais com um cônjuge surdo e outro ouvinte^{24,25}.

Como já mencionamos, os casamentos entre pessoas surdas (que se conhecem, geralmente, nas escolas ou associações específicas) são muito frequentes. Dessas



uniões, podem nascer apenas crianças normais, apenas crianças afetadas ou crianças normais e afetadas, dependendo dos fatores causais envolvidos na deficiência auditiva. Considerando apenas a surdez não sindrômica autossômica recessiva - que inclui a maior parte dos casos de surdez hereditária - a grande maioria dos filhos de casais afetados apresenta audição normal^{25,26}. A explicação é simples: mesmo apresentando formas de surdez indistinguíveis clinicamente, esses casamentos envolvem, comumente, pessoas homocigotas para mutações em locos gênicos diferentes. Mas, se o mesmo gene recessivo for o fator determinante da surdez em ambos os genitores, todos os filhos do casal serão afetados. Esta situação ocorre, freqüentemente, associada a casamentos consanguíneos.

Ainda em relação à surdez autossômica recessiva, de grande valia para o aconselhamento genético, seria a detecção de heterocigotos (portadores normais) por meio de testes audiológicos. Tentativas foram feitas^{27,28}, mas os resultados, contraditórios, não parecem compor uma base para a padronização de um teste visando detectar portador.

Mapeamento Gênico

A grande variedade de genes mutantes causadores de surdez não sindrômica (notadamente, de etiologia autossômica recessiva) acarreta uma complicação séria para os estudos de mapeamento gênico em famílias afetadas, porquanto torna muito difícil a realização da análise de ligação genética necessária à identificação de marcadores de DNA estreitamente ligados aos genes determinantes de surdez, que podem representar os pontos de partida para o isolamento desses genes²⁹. Essa dificuldade resulta da observação de que famílias que apresentam fenótipos auditivos idênticos ou similares podem não apresentar o mesmo gene mutante. No entanto, em um trabalho recente, bem-sucedido, Coucke *et al.*³⁰, usando marcadores genéticos especiais e outras técnicas moleculares, mapearam o gene para um tipo específico de surdez isolada, autossômica dominante, no braço curto do cromossomo¹.

Muitos pesquisadores têm direcionado suas investigações no sentido das mutações que causam surdez em animais - notadamente, o camundongo. Atualmente, são conhecidas pelo menos 80 mutações diferentes que afetam a audição em camundongos, das quais 69 já foram mapeadas; como esses genes mutantes são homólogos potenciais de genes humanos condicionadores de surdez, o mapa gênico de camundongo pode ser usado para prever a localização cromossômica de genes mutantes humanos³¹.

Mapas gênicos comparativos têm sido usados para identificar homologias entre doenças hereditárias no homem e no camundongo. Um exemplo ilustrativo é a síndrome de Waardenburg clássica ou tipo I (uma das mais conhecidas síndromes genéticas) e o fenótipo "manchado" ("splotch") no camundongo. O gene para essa síndrome foi localizado na região distal do braço longo do cromos-

somo 2, que é homóloga da região proximal do cromossomo 1 do camundongo, onde se localiza o gene mutante para o fenótipo "manchado"³². Como ocorre com os pacientes com a síndrome de Waardenburg tipo I, os camundongos "splotch" heterocigotos apresentam deficiência auditiva, anomalias faciais e distúrbios pigmentares³³. A identificação molecular do gene determinante da síndrome humana foi feita, simultânea e independentemente, em uma família nordestina - descrita, inicialmente, por Silva em 1991³⁴ - e em três famílias européias^{33,35}.

Os genes mutantes causadores de algumas outras síndromes, que incluem surdez entre as principais manifestações, já foram localizadas em regiões específicas dos cromossomos humanos. Dixon *et al.*³⁶, por exemplo, realizaram estudos de ligação genética com doze famílias com a síndrome de Treacher - Collins e encontraram evidência significativa de ligação do gene para essa síndrome com três marcadores de DNA do cromossomo 5, localizando o gene anormal na região 5q³¹⁻³⁴. Uma revisão ampla das localizações cromossômicas de mutações responsáveis por doenças é encontrada no artigo de McKusick e Amberger³⁷. A análise de ligação genética, provavelmente, continuará contribuindo, decisivamente, para o mapeamento de genes determinantes de distintas formas de surdez sindrômica que, à semelhança da síndrome de Treacher-Collins, apresentem definição clínica clara²⁵.

O mapeamento e a caracterização molecular dos genes causadores de surdez, e a identificação dos seus produtos e funções correspondentes, significarão uma contribuição extraordinária à compreensão da patogênese da surdez. E esses conhecimentos poderão ser utilizados no diagnóstico pré-natal, na detecção de heterocigotos para genes recessivos, e no diagnóstico e tratamento dos afetados.

Referências bibliográficas

1. Davenport SLH. Deafness. In: Buyse ML (ed.), Birth Defects Encyclopedia. Dover: Blackwell Scientific Publications; 1990: 488-489.
2. Arnos KS. Hereditary hearing loss. N Engl J Med 1994; 331: 469-470.
3. Beighton P. Hereditary deafness. In: Emery AEH, Rimoin DL (eds.), Principles and Practice of Medical Genetics. Edinburgh: Church Livingstone, 1983: 562-575.
4. Majumder PP, Ramesh A, Chinnappan D. On the genetics of prelingual deafness. Am J Hum Genet 1989; 44: 86-99.
5. Fraser GR. Review article: Profound childhood deafness. J Med Genet 1964; 1: 118-151.
6. Reardon W. Sex linked deafness: Wilde revisited. J Med Genet 1990; 27: 376-379.
7. Reardon W. Genetic deafness. J Med Genet 1992; 29: 521-526.
8. Newton VE. Etiological evaluation of the hearing-impaired child. Scand Audiol Suppl 1988; 30: 53-56.
9. Lenzi A, Zaghis A. Incidence of genetic factors in the causation of deafness in childhood. Scand Audiol Suppl 1988; 30: 37-41.

10. Robinson GC, Brummitt JR, Mille JR. Hearing loss in infants and preschool children. *Pediatrics* 1963; 32: 115-124.
11. Nadol JB. Hearing loss. *N Engl J Med* 1993; 329: 1092-1101.
12. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin induced deafness. *Clin Genet* 1989; 35: 433-436.
13. Nance WE, Rose SP, Conneally PM, Miller JZ. Opportunities for genetic counseling through institutional ascertainment of affected probands. In: Lubs H A, de la Cruz F, eds. *Genetic Counseling*. New York: Raven Press 1977, pp. 307-331.
14. Feinmesser M, Tell L, Levi H. Etiology of childhood deafness with reference to the group of unknown cause. *Audiology* 1986; 25: 65-69.
15. Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, Yang HY, Wang SJ, Rotter JI. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. *J Med Genet* 1992; 29: 86-90.
16. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994; 3: 243-247.
17. Davies B. Auditory disorders in Down's syndrome. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30:65-68.
18. Bergstrom LV. Otosclerosis. In: Buyse ML (ed.), *Birth Defects Encyclopedia*. Dover:Blackwell Scientific Publications 1990; p. 1343.
19. Sill AM, Stick MJ, Prenger VL, Phillips SL, Boughman JA, Arnos KS. Genetic epidemiologic study of hearing loss in an adult population. *Am J Med Genet* 1994; 54:149-153.
20. Christiansen JB. Sociological implications of hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630:230- 235.
21. Jordan IK. Ethical issues in the genetic study of deafness. *Ann NY Acad Sci* 1991; 630: 236-239.
22. Arnos KS, Israel J, Cunningham M. Genetic counseling of the deaf. Medical and cultural considerations. *Ann NY Acad Sci* 1991; 630: 212 -222.
23. Arnos KS, Cunningham M, Israel J, Marazita M. Innovative approach to genetic counseling services for the deaf population. *Am J Med Genet* 1992; 44: 345-351.
24. Newton VE.: Genetic counselling for isolated hearing loss. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 12-15.
25. Reardon W, Pembrey M. The genetics of deafness. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1196-1197.
26. Lumio JS, Phrainen H, Paljakka P. Marriages between the deaf and hereditary deafness in Finland. *Acta Oto-Laring* 1966; 62: 265-276.
27. Anderson H, Wedenberg E. Identification of normal hearing carriers of genes for deafness. *Acta Otolaryngol* 1976; 82: 245-248.
28. Marres HA, Cremers CW. Autosomal recessive nonsyndromal profound childhood deafness in a large pedigree. Audiometric features of the affected persons and the obligate carriers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 591-595.
29. Brown SDM, Brown KA, Stutcliffe MJ, Cavana JS, Greenfield AJ, Steell KP. Reverse genetic approaches to cloning deafness genes. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630: 93-99.
30. Coucke P, Van-Camp G, Djoyodiharjo B, Smith S D, Frants RR, Padberg GW, Darby JK, Huizing EH, Cremers CW, Kimberling WJ, Oostra BA, Van de Heyning PH, Willems PJ. Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1 in two families. *N Engl J Med* 1994; 331: 425-431.
31. Nadeau JH, Kosowsky M, Steel KP. Comparative gene mapping, genome duplication, and the genetics of hearing. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 630: 49-67.
32. Asher Jr JH, Friedman TB. Mouse and hamster mutants as models for Waardenburg syndromes in humans. *J Med Genet* 1990; 27: 618-626.
33. Baldwin CT, Hoth CF, Amos JA, da-Silva, EO, Milunsky A. An exonic mutation in the HuP2 paired domain gene causes Waardenburg's syndrome. *Nature* 1992; 355: 637-638.
34. Silva EO. Waardenburg I syndrome: a clinical and genetic study of two large Brazilian kindreds, and literature review. *Am J Med Genet* 1991; 40: 65-74.
35. Tassabehji M, Read AP, Newton V E, et al. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax 3 paired box gene. *Nature* 1992; 355: 635-636.
36. Dixon MJ, Read AP, Donai D, Colley A, Dixon J, Williamson R. The gene for Treacher-Collins syndrome maps to the long arm of chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 17-22.
37. Mckusick VA, Amberger JS. The morbid anatomy of the human genome: chromosomal location of mutations causing disease. *J Med Genet* 1993; 30: 1-26.

Endereço para correspondência:

Dr. Elias O. da Silva
 Serviço de Genética Médica
 Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)
 Rua dos Coelhos, 300- Boa Vista - 50070-550 - Recife-PE.
 Fone (081) 231-1577 / ramal 125 - Fax (081) 222-6591