



## ARTIGO ORIGINAL

## *Causas de surdez pré-verbal em uma população institucionalizada, enfatizando a etiologia genética*

*Causes of pre-verbal deafness in an institutionalized population, emphasizing genetic etiology*

Andréa R. Duarte<sup>1</sup> e Elias O. da Silva<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Investigar as causas de surdez pré-verbal em uma população institucionalizada, com enfoque sobre a etiologia genética, considerando-se a escassez de dados nacionais nessa área.

**Métodos:** Com base nos prontuários de 658 alunos, matriculados em 18 instituições para deficientes auditivos de Recife, foram obtidas informações relativas a testes audiológicos, exames laboratoriais, etiologia, anomalias associadas, consangüinidade e presença de outros surdos na família; exame dismorfológico foi realizado em 557 alunos; todas as famílias com casos recorrentes de surdez foram investigadas, tendo sido constituídas as genealogias pertinentes.

**Resultados:** Cerca de 13% da população estudada, provavelmente, manifestam surdez genética; os padrões de herança autossômico recessivo, autossômico dominante e recessivo ligado ao X foram observados, respectivamente, em 87,7%, 8,8% e 3,5% dos casos familiares; entre os alunos examinados, 4,3% apresentavam síndromes dismórficas específicas ou anomalias associadas à surdez; as causas adquiridas e a etiologia desconhecida estavam representadas por 41,5% e 45,5% respectivamente.

**Conclusões:** As freqüências que obtivemos para os distintos fatores causais de surdez pré-verbal situam-se dentro do espectro de variação das freqüências observadas em trabalhos similares, salientando-se que, em grande parte dos casos, a etiologia é desconhecida.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4):239-243: surdez pré-verbal, herança monogênica.*

### Introdução

Cerca de 5% das crianças em idade escolar e 10% dos adultos manifestam deficiência auditiva<sup>1</sup>. Quando profunda e bilateral, a surdez afeta diversos aspectos da vida de seus portadores, incluindo preferências educacionais, es-

### Abstract

**Objective:** To investigate the causes of pre-verbal deafness in an institutionalized population emphasizing genetic etiology, considering the scarceness of national data in this field.

**Methods:** Based on the promptuaries of 658 pupils from 18 institutions for deaf people in Recife, information about audiological tests, laboratory examinations, etiology, associated anomalies, consanguinity and other deaf persons in the family was obtained; dysmorphic examination was performed in 557 pupils; all the families with recurrent cases of deafness were investigated, having the pertinent pedigrees been constituted.

**Results:** About 13% of the studied population probably manifest genetic deafness; the autosomal recessive, autosomal dominant and X-linked recessive patterns of inheritance were observed, respectively, in 87.7%, 8.8% and 3.5% of the familial cases; among the examined pupils, 4.3% presented specific dysmorphic syndromes or anomalies associated with deafness; the acquired causes and unknown etiology were represented by 41.5% and 45.5% respectively.

**Conclusions:** Obtained frequencies for the distinct causal factors of pre-verbal deafness are within the spectrum of variation of the frequencies observed in similar works, pointing out that in a great number of cases the etiology is unknown.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4):239-243: pre-verbal deafness, single-gene inheritance.*

tratégias de comunicação, relações familiares e sociais e oportunidades profissionais<sup>2</sup>.

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<sup>3,4</sup>. Assim, conforme enfatiza Reardon<sup>4</sup>, os três tipos de herança mendeliana, no contexto da patologia genética humana, foram documentados por Wilde uma década antes dos trabalhos de Mendel com ervilhas.

1. Mestra em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Médica do Serviço de Genética Médica do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP).

2. Professor Adjunto, Departamento de Genética da UFPE e Chefe do Serviço de Genética Médica do IMIP.

Fatores causais, genéticos ou adquiridos, são identificados em 50-70% das perdas auditivas<sup>5-7</sup>. As informações disponíveis, presentemente, sobre os aspectos genéticos da surdez referem-se sobretudo à surdez pré-verbal (ou pré-lingual) - que se instala antes do desenvolvimento natural da fala - e, nesse caso, a etiologia genética associa-se, freqüentemente, à surdez neurossensorial. A prevalência de surdez genética grave ou profunda é de 1 em 2.000 e, na grande maioria dos casos, a surdez é isolada (não-sindrômica), resultando de mutação gênica simples<sup>4,8</sup>.

Crianças e adolescentes com hipoacusia grave/profunda constituem - e isso não é surpreendente - o principal contingente de alunos que freqüentam instituições para surdos. Neste trabalho, apresentamos os resultados de uma investigação das causas de surdez pré-verbal na população institucionalizada de Recife, com referência especial à etiologia genética.

### Material e Métodos

Entre fevereiro de 1993 e março de 1994, visitamos 14 escolas normais com classes especiais para deficientes auditivos e quatro instituições especializadas no ensino de alunos surdos, todas localizadas em Recife.

Inicialmente, consultamos os prontuários dos alunos matriculados naquele período, constantes dos arquivos das escolas, e anotamos as informações de interesse em nossa própria ficha, especialmente planejada para este trabalho. As informações consistiam, além da identificação do aluno e respectiva escola, do registro dos resultados dos exames em que foi baseado o diagnóstico de surdez, de dados sobre etiologia, de eventuais anomalias associadas e de história de outros surdos na família e consanguinidade. Foram cadastrados, nessas entidades, 658 alunos, que representavam mais de 90% dos indivíduos surdos institucionalizados.

Por ocasião da segunda etapa de avaliação, relativa ao exame clínico dos alunos, constatamos que 79 crianças (12%) não mais freqüentavam as escolas há pelo menos dois meses, geralmente por presumíveis motivos sócioeconômicos. Além desses, 22 outros alunos faltaram ao exame, sem qualquer justificativa. Assim, 557 alunos foram examinados (exame dismorfológico geral), sendo 290 do sexo masculino e 267 do sexo feminino. As idades variavam entre 5 e 30 anos (89% com menos de 20 anos).

Uma terceira e última etapa foi dedicada ao estudo dos casos familiares. Todas as famílias com casos recorrentes de surdez foram visitadas. Genealogias apropriadas foram constituídas e os outros afetados, sempre que possível, foram examinados. Quando disponíveis, os exames audiológicos dessas pessoas foram também apreciados. Adotamos o critério proposto por Grondahl e Mjoen<sup>9</sup> na definição de herança autossômica recessiva: dois ou mais irmãos surdos, sendo pelo menos um deles do sexo feminino, ou todos masculinos com genitores consanguíneos; nos casos esporádicos com genitores consanguíneos, a recessividade

foi considerada provável. Os casos isolados de surdez sem pais consanguíneos, dismorfias associadas e sem evidência de causa ambiental ou genética foram interpretados como de etiologia desconhecida.

### Resultados

O exame complementar, utilizado no diagnóstico da surdez em 70,5% dos casos (393/557), foi a audiometria tonal. Avaliação auditiva por meio de exame de potencial evocado auditivo do tronco cerebral foi feita em 25 pacientes (4,5%), e apenas um paciente realizou eletrococleografia. Os 138 alunos remanescentes (24,8%) não realizaram testes audiológicos. Entre os 419 alunos que realizaram exames auditivos específicos, apenas três manifestavam hipoacusia mista e todos os demais apresentavam perda auditiva neurossensorial bilateral grave/profunda (>60dB). Os pacientes que não fizeram testes específicos provavelmente manifestavam também deficiência grave, já que não desenvolveram fala inteligível.

Entre os 557 alunos, 24 (4,3%) apresentavam síndromes dismórficas específicas ou anomalias associadas à surdez: três pacientes com síndrome de Waardenburg; um com quadro que sugeria o diagnóstico da síndrome de Coffin-Siris (baixa estatura, hipotonia muscular, retardo psicomotor, deficiência auditiva, infecção respiratória recorrente, cabelos finos e esparsos, orelhas com implantação baixa/posterior, epicanto bilateral, raiz nasal baixa, hérnia umbilical e unhas distróficas); um caso sugestivo da síndrome de Treacher-Collins (pálpebras inferiores arqueadas nas proximidades dos cantos oculares externos, sugerindo coloboma, filtro nasolabial curto, discreta sinofre e face estreita com hipoplasia malar); um paciente com artrogrípse distal; um paciente com cariótipo 47,XYY; um caso de polidactilia pós-axial (mãos); um paciente com macrocrania e outro com hemangioma facial; um caso de assimetria facial com paralisia facial unilateral; 10 casos de estrabismo e um de coloboma da íris; um paciente com apêndices pré-auriculares e palato alto/estreito; e um paciente com frente pequena/estreita, prognatismo e hipoplasia dos lóbulos auriculares. Todos os outros alunos apresentavam surdez isolada.

Eram 520 os casos esporádicos. Desses, foram encontrados 11 casais comprovadamente consanguíneos (2%), todos formando pares de primos em primeiro grau. Os restantes 37 alunos, incluindo um paciente com a síndrome de Waardenburg clássica, distribuíam-se em 23 famílias com diversos outros indivíduos surdos, quase todos afetados pela forma neurossensorial.

A etiologia genética, completa ou parcial, presumivelmente, relaciona-se com 72 casos (13%) - 37 casos familiares, 11 casos esporádicos de surdez isolada com genitores consanguíneos e 24 casos de surdez com anomalias associadas, constituindo ou não síndromes específicas. Cerca de 41,5% dos casos (231/557) estavam associados a diagnósticos prováveis de rubéola congênita e outras infecções

virais, seqüela de meningoencefalite, uso de antibióticos e outras causas adquiridas. Nos casos restantes (45,5%), não encontramos evidências sugestivas do diagnóstico etiológico da surdez.

Em 22 famílias com dois ou mais indivíduos afetados (totalizando 57 casos), a surdez era isolada e, em 19 delas, o padrão de herança monogênica foi estabelecido. Herança autossômica recessiva foi observada em 16 famílias, correspondendo a 87,7% dos casos familiares (50/57). Surdez autossômica dominante e surdez recessiva ligada ao X foram identificadas, respectivamente, em 8,8% (5/57) e 3,5% (2/57) dos pacientes, que pertenciam a três diferentes famílias. Genealogias ilustrativas são apresentadas na Figura 1. Não chegamos a uma conclusão nítida a respeito dos padrões de herança mendeliana relativos às genealogias das três famílias restantes. A 23ª família, com dezenas de casos da síndrome de Waardenburg clássica (tipo I), foi amplamente estudada previamente<sup>10</sup>.

**Discussão**

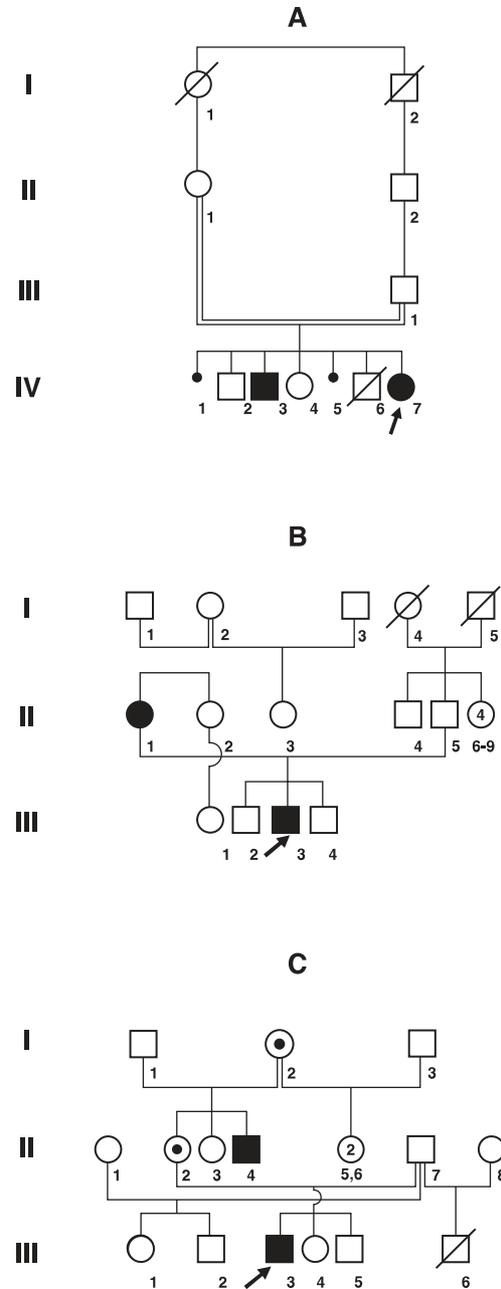
Os trabalhos que propõem classificações para a surdez, notadamente neurossensorial, fundamentados na análise etiológica, mostram diferenças significativas nas frequências dos distintos fatores causais. Revisando a literatura pertinente, Davidson et al.<sup>11</sup> encontraram grande variabilidade nesses números, sobretudo quando relacionados às causas genéticas. Segundo eles, essas discrepâncias sugerem diferenças nos critérios diagnósticos ou no rigor dos métodos de coleta de dados.

Os resultados que obtivemos são sugestivos de que pelo menos 13% da população institucionalizada com surdez em Recife manifestam surdez hereditária. As causas adquiridas e a etiologia desconhecida aparecem associadas aos elevados percentuais de 41,5% e 45,5% respectivamente.

Investigando as causas de surdez em 200 crianças em idade pré-escolar, Robinson et al.<sup>5</sup> referiram etiologia genética em 11,5% dos casos, não tendo sido identificado qualquer fator causal em 52% desses pacientes. Agentes ambientais foram responsabilizados pela surdez nos restantes 36,5% dos casos. Assim, os nossos dados guardam certa semelhança com os números apresentados por esses autores.

De acordo com Fraser<sup>12</sup>, as estratégias de investigação de surdez em populações específicas são de três tipos: 1) averiguação das pessoas surdas dentro de uma área geográfica delimitada, apoiada por estudos familiares apropriados; 2) estudos de pacientes atendidos em clínicas especializadas no diagnóstico e tratamento da surdez; e 3) averiguação de alunos de escolas especiais para deficientes auditivos.

O trabalho de Das<sup>13</sup> é ilustrativo da primeira estratégia de investigação. Esse pesquisador estudou, exaustivamente, todas as crianças nascidas com surdez neurossensorial bilateral, durante um período de quatro anos, em uma área geográfica bem definida de Manchester (Inglaterra). Fo-



**Figura 1** - Genealogias ilustrativas dos padrões clássicos de herança mendeliana relativos a três famílias com surdez isolada (não síndrômica). **A)** Herança autossômica recessiva, observando-se que os genitores das duas crianças afetadas são normais e consanguíneos (primos em segundo grau). **B)** Herança autossômica dominante, em que se nota transmissão vertical, de mãe (II-1) para filho (III-3). (Poderia, eventualmente, tratar-se de herança dominante ligada ao X, mas essa é uma hipótese pouco provável, considerando-se que mutações dominantes no cromossomo X, causadoras de surdez isolada, não têm sido descritas.) **C)** Herança recessiva ligada ao X: o tio materno (II-4) do menino afetado III-3 é também afetado, sendo heterozigotas (portadoras) as mulheres I -2 e II-2

ram 155 crianças investigadas sob o ponto de vista clínico e laboratorial. A etiologia genética estava representada por 22,5% dos casos, e a adquirida, por 38%, e em 39,5% do total a causa era desconhecida. Em um outro estudo, extenso, que exemplifica a segunda estratégia mencionada, os autores<sup>7</sup> investigaram 1.568 crianças com surdez profunda, em um período de 15 anos, e relataram a ocorrência de surdez hereditária, adquirida e de etiologia desconhecida em 25%, 43% e 32% da amostra, respectivamente. Em um trabalho brasileiro dentro dessa linha de investigação, Martins *et al.*<sup>14</sup> estudaram 80 crianças hipoacúsicas e referiram apenas um caso genético, com diagnóstico de síndrome de Alport; em 59% desses pacientes, a etiologia foi considerada indeterminada.

Uma ampla pesquisa recente, que ilustra o terceiro tipo de investigação supracitado, foi realizada por Tamayo *et al.*<sup>15</sup> em 16 escolas para deficientes auditivos, localizadas em diversas cidades da Colômbia, objetivando identificar os fatores determinantes da surdez. Foram examinados 1.715 alunos. Em 34% deles a surdez foi atribuída a causas ambientais diversas. As etiologias genética e desconhecida representavam-se, respectivamente, por 35% e 31% do total. Os casos de surdez com anomalias associadas, tais como estrabismo e fenda labial/palatal, foram, assim como no presente estudo, incluídos no percentual referente à etiologia genética.

É importante ressaltar que os números que aparecem vinculados à surdez hereditária, em todas essas pesquisas, podem ser subestimativas dos valores reais, pois, conforme enfatizam Taylor *et al.*<sup>16</sup> e Das<sup>13</sup>, a maioria dos casos tidos como de etiologia desconhecida consiste, provavelmente, de formas autossômicas recessivas de surdez. A etiologia obscura associa-se geralmente aos casos esporádicos de surdez isolada, que formam uma parcela substancial de todo o universo dos deficientes auditivos. Não é surpreendente que esses casos criem problemas especiais para o aconselhamento genético. Havendo apenas um afetado na família, sem anomalias associadas que apontem para o diagnóstico de síndrome específica e sem história de consanguinidade, torna-se difícil, senão impossível, discernir se o paciente apresenta surdez hereditária ou adquirida<sup>8</sup>. A solução para essa dificuldade depende do mapeamento e identificação molecular dos genes causadores de surdez isolada. Alguns desses genes foram, recentemente, localizados em regiões específicas dos cromossomos humanos<sup>17-19</sup>.

No presente trabalho, a frequência de síndromes dismórficas ou anomalias associadas com surdez foi de 4,3% da população institucionalizada. O nosso protocolo de investigação foi planejado no sentido do diagnóstico de anomalias morfológicas visíveis, fazendo parte ou não de síndromes de malformações múltiplas específicas. Desse modo, síndromes com quadros clínicos mais sutis, sem dismorfias aparentes, tais como as síndromes de Usher (retinite pigmentar-surdez) e Alport (nefrite-surdez), que requerem exames específicos em outras especialidades

médicas, não foram diagnosticadas. Isso significa que o percentual de 4,3% que encontramos deve estar subestimado. Assim, por exemplo, na pesquisa realizada na Colômbia<sup>15</sup>, em que exame oftalmológico sistemático foi realizado, a síndrome de Usher foi diagnosticada em 164 (9,6%) dos 1.715 alunos examinados. Adicionadas as outras anomalias oculares detectadas, esse percentual subiu para 15,4%. Esses dados, impressionantes, são indicativos da necessidade de realização de avaliação oftalmológica detalhada em pacientes com surdez. Ademais, os autores referiram que 7,7% dos alunos apresentavam outras síndromes ou anomalias relacionadas. As formas sindrômicas de surdez foram diagnosticadas em cerca de 4% dos pacientes estudados por Das<sup>13</sup>.

Nas investigações envolvendo surdez, em que a literatura especializada mostra divergências entre os distintos autores quanto aos percentuais de participação dos diversos agentes causais, um aspecto dentro da etiologia genética parece inquestionável: o padrão autossômico recessivo de herança é responsável pela grande maioria dos casos de surdez isolada hereditária<sup>4,5,11,16,18,20</sup>. Em 87,7% dos casos familiares que estudamos, com padrão de transmissão definido, a surdez era autossômica recessiva, estando as mutações autossômica dominante e recessiva ligada ao X implicadas em 8,8% e 3,5% dos casos, respectivamente. Entre os 49 alunos surdos de uma escola gaúcha investigados por Castagno e Carvalho<sup>21</sup>, a etiologia genética foi considerada em seis casos (12%), todos com presumível herança autossômica recessiva.

A discussão apresentada nos parágrafos precedentes permite concluir que os percentuais que obtivemos, relacionados aos distintos fatores determinantes de surdez pré-verbal, posicionam-se dentro do espectro de variação das frequências derivadas de pesquisas similares, salientando-se que, em uma parcela substancial dos casos, a etiologia é obscura.

### Agradecimentos

Aos alunos e respectivas famílias, professores e diretores das escolas visitadas, pela colaboração que viabilizou a realização deste trabalho.

À FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco, Proc. APQ. 0168-2.02/94), pelo apoio financeiro.

### Referências bibliográficas

1. Davenport SLH. Deafness. In: Buyse ML, ed. *Birth Defects Encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 488-9.
2. Arnos KS. Hereditary hearing loss. *N Engl J Med* 1994; 331: 469-70.
3. Reardon W. Sex linked deafness: Wilde revisited. *J Med Genet* 1990; 27: 376-9.

4. Reardon W. Genetic deafness. *J Med Genet* 1992; 29: 521-6.
5. Robinson GC, Brummitt JR, Miller JR. Hearing loss in infants and preschool children. *Pediatrics* 1963; 32: 115-24.
6. Newton VE. Etiological evaluation of the hearing - impaired child. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30: 53-6.
7. Lenzi A, Zaghis A. Incidence of genetic factors in the causation of deafness in childhood. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30:37-41.
8. Nance WE, Rose SP, Conneally PM, Miller JZ. Opportunities for genetic counseling through institutional ascertainment of affected probands. In: Lubs HA, de la Cruz F (eds.), *Genetic Counseling*. New York: Raven Press; 1977. p. 307-31.
9. Grondahl J, Mjoen S. Usher syndrome in four Norwegian counties. *Clin Genet* 1986; 30: 14-28.
10. da 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.
11. Davidson J, Hyde ML, Alberti PW. Epidemiology of hearing impairment in childhood. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30: 13-20.
12. Fraser GR. Profound childhood deafness. *J Med Genet* 1964; 1: 118-51.
13. Das VK. Aetiology of bilateral sensorineural deafness in children. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30:43-52.
14. Martins RHG, Heshiki Z, Tamashiro IA. Disacusia neurosensorial em crianças. *F Méd (BR)* 1992; 105: 245-7.
15. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frias JL. Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992; 44: 405-8.
16. Taylor IG, Hine WD, Brasier VJ, Chiveralls K, Morris T. A Study of the causes of hearing loss in a population of deaf children with special reference to genetic factors. *J Laryngol Otol* 1975; 89:899-914.
17. Coucke P, Van- Camp G, Djoyodiharjo B et al. Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1 in two families. *N Engl J Med* 1994; 331: 425-31.
18. Winata S, Arhya IN, Moeljopawiro S et al. Congenital non-syndromal autosomal recessive deafness in Bengkulu, an isolated Balinese village. *J Med Genet* 1995; 32: 336-43.
19. Fagerheim T, Nilssen O, Raeymaekers P et al. Identification of a new locus for autosomal dominant non-syndromic hearing impairment (DFNA 7) in a large Norwegian family. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1187-91.
20. Liu X, Xu L, Zhang S, Xu Y. Epidemiological and genetic studies of congenital profound deafness in the general population of Sichuan, China. *Am J Med Genet* 1994; 53:192-5.
21. Castagno LA, Carvalhal ML. Childhood severe-profound sensorineural deafness. *F Méd (BR)* 1985; 91: 397-400.

## Endereço para correspondência:

Dr. Elias O. da Silva  
Serviço de Genética Médica  
Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)  
Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista  
CEP 50070-550 - Recife - PE  
Fone: (081) 231.1577 - Ramal 12  
Fax: (081) 222.6591