

Estudo de família brasileira portadora de deficiência auditiva sensorioneural não-sindrômica com herança mitocondrial

Altair Cadrobbi Pupo¹, Sulene Pirana², Mauro Spinelli³, Karina Lezirovitz⁴, Regina C. Mingroni Netto⁵, Lisandra S. Macedo⁶

Study of a Brazilian Family Presenting Non-syndromic hearing loss with mitochondrial inheritance

Palavras-chave: genética, herança mitocondrial, perda auditiva, surdez hereditária não-sindrômica.
Keywords: genetics, mitochondrial inheritance, hearing loss, nonsyndromic hereditary deafness.

Resumo / Summary

O presente estudo teve como objetivo descrever os achados audiológicos e genéticos de nove membros de uma família brasileira que apresenta a mutação no DNA mitocondrial. Todos os nove membros realizaram estudo genético, avaliação foniátrica e audiológica (audiometria tonal e logaudiometria). O estudo genético revelou a presença de mutação mitocondrial A1555G no gene 12S rRNA (MT-RNR-1) do DNA mitocondrial em todos os sujeitos. Oito sujeitos apresentaram deficiência auditiva e somente um apresentou limiares auditivos normais até o término da realização do estudo. Os resultados audiológicos apontaram para perdas auditivas bilaterais, com prevalência das simétricas, de configurações e graus variados (de moderado a profundo) e pós-linguais. Progressão da perda auditiva foi observada em dois irmãos afetados. Não foi possível afirmar a época do início da perda auditiva por falta de informação dos sujeitos, no entanto, observou-se manifestação da perda em crianças e adultos. As mutações no DNA mitocondrial representam uma causa importante de perda auditiva, sendo imprescindível a realização do diagnóstico etiopatológico, a fim de retardar o início ou evitar a progressão da surdez.

We hereby report on the audiological and genetic findings in individuals from a Brazilian family, with the following mitochondrial mutation A1555G in the 12SrRNA gene (MT-RNR-1). Nine individuals underwent speech, audiological (tonal audiometry and logaudiometry) and genetic evaluations. Eight individuals among the A1555G carriers were affected by hearing impairment and one person had normal hearing thresholds till the end of the present study. The audiological evaluation results indicated normal hearing thresholds all the way to bilateral profound hearing loss with post-lingual onset and variable configuration. Two affected siblings presented progressive hearing loss. It was impossible to precise the time of hearing loss onset; however, the impairment was present in both children and adults. The genetic study revealed the A1555G mitochondrial mutation in the 12SrRNA gene. Given the prevalence of mitochondrial mutations as a cause of hearing loss, it is fundamental to perform the etiopathologic diagnosis in order to postpone the onset or avoid hearing impairment progression. This kind of hearing impairment represents a challenge to the professionals since there are no physical traits that indicate genetic transmission.

¹ Doutora em Distúrbios da Comunicação pela UNIFESP, Professora do Departamento de Clínica Fonoaudiológica da Faculdade de Fonoaudiologia da PUC-SP

² Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo.

³ Doutor em Ciências, Distúrbios da Comunicação pela PUC-SP.

⁴ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo

⁵ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo - Professora do Instituto de Biociências da USP.

⁶ Fonoaudióloga Especialista em Audiologia pela PUC-SP – Fonoaudióloga do Hospital Modelo .

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - PUC-SP e Universidade de São Paulo -USP

Autora responsável pela correspondência: Lisandra Sousa Macedo - Rua Rui Barbosa, 646 apt. 56 - Bela Vista - São Paulo-SP CEP: 01326-010 Telefone: (11) 3285-6391 - e-mail: lisandra_macedo@yahoo.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 16 de agosto de 2005. cod. 657

Artigo aceito em 12 de setembro de 2005.

INTRODUÇÃO

Estima-se que 16% dos casos de surdez no Brasil tenham causas genéticas confirmadas, sendo que em 70% dos casos a surdez é não-sindrômica. Em 80% das perdas auditivas hereditárias não-sindrômicas a herança é autossômica recessiva, em 10 a 20% a herança é autossômica dominante, de 2 a 3% é ligada ao cromossomo X e em apenas 1% é de herança mitocondrial¹. A deficiência auditiva sensorineural não-sindrômica apresenta-se como um desafio para o médico, o audiologista e o geneticista por não se acompanhar de características físicas que apontem para transmissão genética, podendo ser de difícil diagnóstico etiológico, sendo necessário ter um alto grau de suspeição clínica e obter informações adequadas sobre membros da mesma família.

As mutações e deleções no DNA mitocondrial têm sido identificadas em casos de perda auditiva sensorineural não-sindrômica. A mutação mais comum associada à herança exclusivamente materna é a A1555G no gene 12S rRNA, relativamente freqüente em população asiática: aproximadamente 3% dos pacientes japoneses com deficiência auditiva sensorineural, 5,3% na Indonésia e de 0,5% a 2,4% em europeus².

Apesar de muito discutido na literatura, os mecanismos patogênicos dessa mutação são ainda desconhecidos³. Nos quadros não-sindrômicos, a deficiência auditiva sensorineural de origem mitocondrial é o único sintoma presente. Nestes casos, alguns autores relatam sua correlação com a hipersensibilidade aos aminoglicosídeos^{1,4}. Nos Estados Unidos, essa mutação está presente em 15% dos pacientes que apresentam perda auditiva induzida por aminoglicosídeos⁵.

A mutação A1555G tem sido apresentada como a principal causa de deficiência auditiva induzida pelos aminoglicosídeos². O DNA mitocondrial de 62 membros de nove famílias de sujeitos deficientes auditivos por uso de aminoglicosídeos foi analisado e encontraram a mutação A1555G no gene 12S rRNA em 20 membros de cinco famílias. Concluíram que há relação entre as alterações audiovestibulares e a susceptibilidade genética à ototoxicidade por aminoglicosídeos⁶.

Um estudo sobre as características audiológicas associadas à mutação no DNA mitocondrial de uma família chinesa com 41 membros portadores de surdez encontrou que a deficiência auditiva estava relacionada à mutação mitocondrial A1555G no gene 12S rRNA. Os achados revelaram perda auditiva sensorineural, bilateral, simétrica, muitas vezes de caráter progressivo, com grande variação na época de manifestação da perda. Os autores mencionaram, também, que fatores ambientais podem ser determinantes na expressividade clínica da mutação⁷.

Os mesmos aspectos audiológicos foram constatados em outro estudo realizado com 21 famílias japonesas

que apresentavam essa mutação. Acrescentaram que havia variação individual das características da perda auditiva, associação com zumbido permanente, com ou sem história de uso de antibióticos aminoglicosídeos, sendo a perda auditiva mais severa com o uso do antibiótico⁸.

Em estudo semelhante com 55 membros de 6 famílias afetados por deficiência auditiva não-sindrômica decorrente dessa mutação residentes na Calábria, a perda auditiva, geralmente simétrica, afetou principalmente as freqüências altas, o grau variou de leve a moderado e foi lentamente progressiva. Nos casos de história prévia de tratamento com drogas ototóxicas, a perda auditiva era severa e um deles era surdo-mudo⁹.

Numa população dinamarquesa, a prevalência da disacusia sensorineural por essa alteração do DNA mitocondrial e os sinais clínicos evidenciaram que a deficiência auditiva causada por essa mutação apresenta fenótipos bastante variados no que se refere às características audiológicas, como o grau, configuração e época da manifestação da perda auditiva¹⁰.

Em estudo realizado no Brasil sobre a prevalência da mutação mitocondrial A1555G e de outras mutações no gene mitocondrial RNAtSer(UCN) (MT-RNR-1) numa casuística de 203 indivíduos com deficiência auditiva, foi verificado que a mutação A1555G ocorreu em 2% (4 famílias) da casuística. As demais mutações não foram encontradas nesse estudo^{11,12}.

Dos estudos citados, os que se dedicaram à análise audiológica trazem informações e questões ainda pouco estudadas em trabalhos brasileiros. Eles sugerem, por exemplo, que o estudo de famílias de afetados permite que se obtenha um panorama mais amplo das características audiológicas e do seu percurso histórico, assim como de possíveis papéis de fatores ambientais. O presente estudo teve como objetivo descrever os achados audiológicos e genéticos de uma família brasileira que apresenta a mutação A1555G no gene mitocondrial 12SrRNA.

CASOS CLÍNICOS

Descrevemos uma família de sujeitos que apresentam deficiência auditiva não-sindrômica com padrão de herança mitocondrial. A partir do atendimento foniátrico de um caso (III-8) no qual se suspeitou de surdez hereditária, foram avaliados clinicamente outros membros da família. Nove indivíduos passaram por exames médicos otorrinolaringológico e foniátrico, audiológico (audiometria tonal, logoaudiometria e em alguns casos PEATE) e estudo genético. Outros membros compareceram somente para estudo genético ou para os exames clínicos descritos. Este estudo descreverá e analisará os achados audiológicos somente dos nove indivíduos que compareceram à bateria de exames citada, ou seja, estudo genético e exames otorrinolaringológico, foniátrico e audiológico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com

Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas sob o parecer 023/CEP.

O estudo genético incluiu a análise do DNA extraído de linfócitos. A pesquisa da mutação mitocondrial A1555G foi realizada por meio da PCR seguida da digestão do DNA com a enzima de restrição Hae III, de acordo com o protocolo descrito em Estivill et al. (1998)¹³.

As avaliações foniátricas e audiológicas foram realizadas no ambulatório de Otorrinolaringologia da Universidade de São Paulo (USP) e na clínica da Divisão de Ensino e Reabilitação dos Distúrbios da Comunicação da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (DERDIC/PUC-SP). Os estudos genéticos foram realizados no Centro de Estudos do Genoma Humano, do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do IBUSP.

Todos os indivíduos com DNA estudado na família mostraram a presença da mutação A1555G no gene do RNAr 12S do DNA mitocondrial (Figura 1).

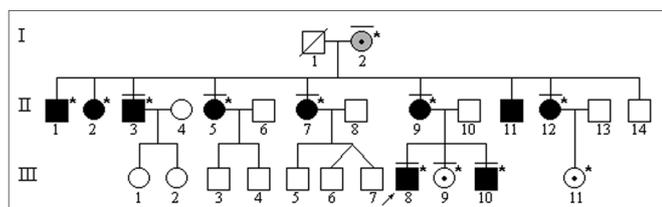


Figura 1. Heredograma da família. A seta indica propósito. Os indivíduos assinalados em preto apresentam perda auditiva de grau variável. Os indivíduos com uma barra horizontal acima de seus símbolos passaram por avaliação foniátrica e audiológica. Os indivíduos indicados com asterisco foram testados e apresentam a mutação mitocondrial.

Quando à caracterização audiológica, um sujeito (III-9) foi assintomático, isto é, apresentou audição normal até o momento da aplicação da bateria de exames. Os outros oito membros da família apresentaram perda auditiva sensorioneural bilateral que diferia quanto ao grau, variando de moderada a profunda (Figura 2). As informações dos nove sujeitos, os resultados de logaudiometria e os dados do quadro clínico, especialmente do desenvolvimento da linguagem, indicaram tratar-se de alteração da audição pós-lingual. As perdas simétricas prevaleceram, tal como em estudos citados^{7,9}, com exceção do caso do sujeito (II-12). Foram observados quase todos os tipos de configuração de perda, planas, descendentes e ascendentes. No entanto, o tipo de configuração que prevaleceu foi a descendente, com acometimento maior nas frequências altas, assinalada também em outros estudos^{8,9}. Os resultados dos outros exames quando presentes foram coerentes com os dados clínicos.

Foi possível fazer monitoramento audiológico somente nos casos III-8 e III-10, dois irmãos afetados, e observou-se progressão da perda auditiva com padrão de variação flutuante/progressiva na orelha direita e esquerda (Figura 3). A progressão da perda auditiva está de acor-

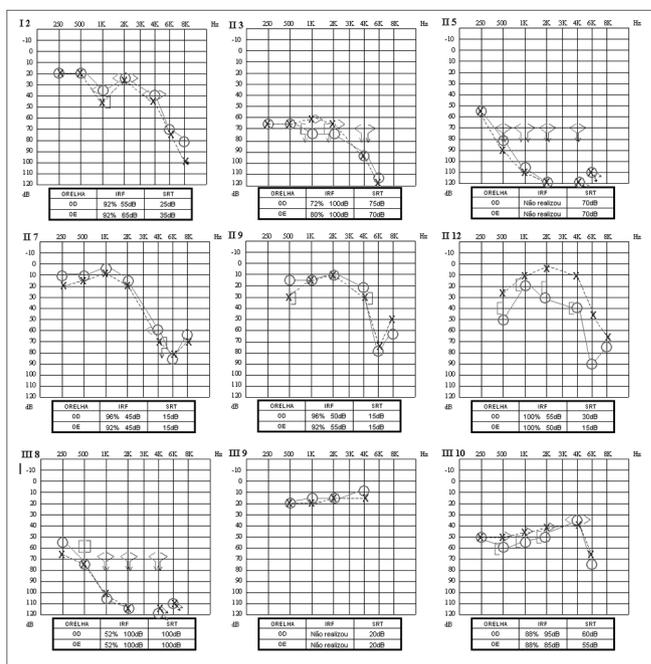


Figura 2. Limiares tonais audiométricos e logaudiometria dos casos estudados

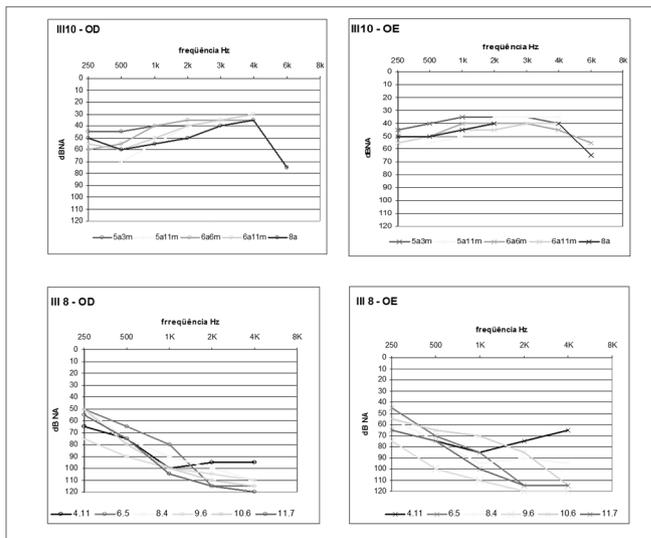


Figura 3. Perda auditiva flutuante/progressiva dos casos III-8 e III-10 das orelhas direita (OD) e esquerda (OE) – As legendas coloridas indicam as idades dos sujeitos na época da avaliação

do com outros estudos^{7,8,9}. Nesses dois irmãos, a perda auditiva não prejudicou severamente o desenvolvimento de linguagem, ou por ser pós-lingual ou por se tratar de perda parcial com preservação da audição nas frequências da fala. No caso III-8 a perda auditiva manifestou-se partir dos 4 anos com informações dos pais de que havia nascido ouvinte, e no III-10 foi submetido à primeira avaliação audiológica aos 5 anos e 3 meses, por suspeita

de início da deficiência auditiva. Nos outros casos, I-2, II-3, II-5, II-7, II-9 e II-12 a perda auditiva manifestou-se na idade adulta.

O resultado das avaliações audiológicas, considerando o grau da perda auditiva, mostrou como apontado na literatura que o fenótipo clínico variou consideravelmente entre os membros da família estudada, cujas perdas variaram de grau moderado a profundo, todas bilaterais e pós-linguais. Também, como já foi citado, não houve uma época de manifestação prevalente. Muitos dos afetados na idade adulta apresentavam zumbido e aqueles que foram submetidos à tratamento tiveram resultados pouco satisfatórios⁸.

Quanto ao uso de aminoglicosídeos, não pôde ser estabelecida a relação entre o desencadeamento ou agravamento da perda auditiva pelo uso desse antibiótico, pois os membros da família não souberam informar com precisão sobre esse aspecto.

Apenas um sujeito (II-3) com perda auditiva tinha história de exposição a ruído no local de trabalho, um dos possíveis fatores ambientais na expressividade da mutação⁷. O indivíduo I-2 apresentou deficiência auditiva leve restrita a altas frequências aos 61 anos de idade, o que pode estar relacionado à presbiacusia.

Foram dadas orientações a respeito da importância do acompanhamento auditivo e do risco associado ao uso de aminoglicosídeo a todos os pacientes atendidos. Aqueles nos quais se adaptou aparelho de amplificação sonora individual tiveram grande benefício na comunicação oral, e conseqüentemente, na qualidade de vida. O grande benefício alcançado com o uso de aparelho de amplificação sonora individual na melhora dos limiares auditivos tonais e vocais confirmou o comprometimento coclear sem comprometimento de vias auditivas centrais, no caso das perdas auditivas de origem mitocondrial.

COMENTÁRIOS FINAIS

Vários estudos têm sido feitos visando ao aperfeiçoamento do diagnóstico etiopatológico das perdas auditivas. O desenvolvimento tecnológico, a introdução de novas técnicas de exames e o estudo genético têm trazido grandes contribuições para que o diagnóstico das perdas auditivas seja realizado o quanto antes e de forma mais precisa, permitindo em muitos casos o esclarecimento da etiologia.

Sabendo que as mutações no DNA mitocondrial representam uma causa importante de perda auditiva, é

imprescindível o cuidado por parte de clínicos na realização do diagnóstico etiopatogênico, para o qual muito contribui o estudo genético. Dessa forma, o clínico pode contribuir na tentativa de evitar o aparecimento precoce da perda auditiva e mesmo seu agravamento, bem como diminuir o aparecimento do zumbido, orientando o paciente quanto ao risco do uso de aminoglicosídeos e da exposição prolongada ao ruído.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Godinho R, Keogh I, Eavey R. Perda Auditiva Genética. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(1):100-4.
2. Malik SG, Pieter N, Sudoyo H, Kadir A, Marzuki S. Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia. *J Hum Genet* 2003;48(9):480-3.
3. Giordano C, Pallotti F, Walker W, Checcarelli N, Musumeci O, Santorelli F et al. Pathogenesis of the deafness-associated A1555G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;(293):521-9.
4. Carvalho MFP, Ribeiro FAQ. As deficiências auditivas relacionadas às alterações do DNA mitocondrial. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(2):268-75.
5. Pfeilsticker LN, Stole G, Sartorato EL, Delfino D, Guerra ATM. A investigação genética na surdez hereditária não-sindrômica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70 (2):182-6.
6. Ke X, Qi Y, Gu Z, Zhang Z, Zhang W, Jiang S, et al. Aminoglycoside ototoxicity associated with mitochondrial DNA mutation. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. J Clin Otorhinolaryngol* 1999;13(5):195-7.
7. Xing G, Bu X, Yan M. Audiological findings and mitochondrial DNA mutation in a large family with matrilineal sensorineural hearing loss. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. Clin J Otorhinolaryngol* 2000;35(2):98-101.
8. Usami S, Abe S, Shinkawa H, Kimberling W. Sensorineural hearing loss caused by mitochondrial DNA mutations: special reference to the A1555G mutation. *J Commun Disord* 1998;(31):423-35.
9. Morales A, Gallo T, Del Castillo I, Moreno P, Garcia-Mantilla J, Moreno H. Audiometric features of familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance (A1555G) *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53(9):641-8.
10. Østergaard E, Montserrat-Sentis B, Grønskov K, Brøndum-Nielsen K. The A1555G mtDNA mutation in Danish hearing-impaired patients: frequency and clinical signs. *Clin Genet* 2002;(62):303-5.
11. Mingroni-Netto RC, Abreu-Silva RS, Braga MCC, Lezirovitz K, Della-Rosa VA, Pirana S et al. Mitochondrial mutation A1555G (12SrRNA) and connexin 26 35delG mutation are frequent causes of deafness in Brazil. *Am J Hum Genet* 2001;69 (suppl):A2124.
12. Abreu-Silva RS. Pesquisa de Mutações Mitocondriais Associadas à Deficiência Auditiva [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2003.
13. Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C, Romero E, Moral I et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998;(62):27-35.