SURDEZ HEREDITÁRIA – DIAGNÓSTICO GENÉTICO E ACONSELHAMENTO

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: janeiro de 2021.

Autoria: Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica.

Participantes: Silvia Bragagnolo, Regina Mingroni-Netto e Eduardo Perrone.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

Descrição do método e coleta da evidência

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa Diretriz foi realizada na base de dados na base de dados PubMed (National Library of Medicine) usando os descritores:(MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: genetic hearing impairment, *hereditary hearing loss, genetic deafness, genetic hearing loss e genetic tests to genetic deafness,* com o objetivo de atualização da Diretriz elaborada em 2010. Nesta busca foram usados os limites: humanos, últimos 10 anos e língua inglesa. Utilizando a forma *best match* do próprio Pubmed foram selecionados 51 artigos, porém após leitura do *abstract* foram identificados como diretamente relacionados ao assunto, 21 deles.

Tipos de artigos consultados:

Meta-Analysis
Clinical Trial
Randomized Controlled Trial
Systematic Reviews
Review
Observational Study
Books and Documents

Grau de recomendação e força de evidência

A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C. Relatos de casos (estudos não controlados).
D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo

Orientar sobre o diagnóstico genético da deficiência auditiva. Indicações para a avaliação auditiva, tipos de exames e as evidências de benefícios que as justificam. Tem como público alvo médicos clínicos, pediatras e otorrinolaringologistas.

Introdução

A deficiência auditiva é encontrada na frequência de 1 a 3 para 1000 nascimentos. Essa prevalência pode ser ainda maior em determinadas populações em função da etiologia predominante, podendo chegar a 8 para cada 1000 nascimentos[1-3] **(B)**. Estima-se que nos EUA a perda auditiva atinja metade da população até 80 anos, constituindo-se em sério problema de saúde pública[4] **(B)**. Sua etiologia é complexa, podendo ser de origem genética e ambiental (adquirida), sendo que, no Brasil, as causas adquiridas ainda são maioria relativa[5] **(B).**

Pode ser isolada ou associada ao acometimento de outros sistemas e órgãos, configurando uma síndrome genética. Metade dos casos congênitos são genéticos, sendo a maioria de perdas isoladas e destas, 77% são de herança autossômica recessiva, 22% dominante, 1% ligadas ao cromossomo X e menos de 1% de herança mitocondrial. Aproximadamente 30% dos casos pré-linguais apresentam outras anomalias, havendo mais de 600 síndromes caracterizadas, muitas com genes responsáveis identificados. Outros 70% aparecem como casos não sindrômicos[6,7] **(B).**

A dificuldade no estudo destes casos ocorre pela imensa heterogeneidade genética[7,8] **(B)**. Foram identificados 115 genes causadores de deficiência auditiva isolada[9] **(B)**. Até janeiro de 2019, pelo menos 45 genes associados a fenótipos autossômicos dominantes relacionados à surdez genética foram identificados, 73 autossômicos recessivos e 5 ligados ao X[9] **(B)**. Além disso, ainda contamos com uma grande heterogeneidade alélica dentro de um mesmo gene, podendo um mesmo gene ser responsável por diferentes padrões de herança, e por casos tanto não-sindrômicos como sindrômicos, dependendo da mutação que o atinge, além de casos de herança digênica[6] **(D)**.

O diagnóstico etiológico é tão importante quanto o clínico, uma vez que este pode determinar mudanças no manejo e condução do caso. A avaliação genético-clínica cuidadosa e pormenorizada permite o diagnóstico sindrômico de quadros em que esta suspeita não foi aventada, quando do diagnóstico da deficiência. Mesmo perdas mais tardias podem ter componentes genéticos determinados, assim, a participação do geneticista nesta investigação é indispensável.

1. Que exames estão indicados na investigação etiológica da deficiência auditiva?

A investigação de sinais e sintomas associados à DA principalmente relacionados aos achados sindrômicos da deficiência são ferramentas importantes para o diagnóstico etiológico e tem impacto na decisão médica terapêutica[3] **(B)**.

Características da curva audiométrica, presença ou não de sinais vestibulares associados, idade de aparecimento e presença ou não de progressão, além do heredograma, levam a suspeitas clínicas específicas do tipo e padrão de herança[8] **(C)**.

O mapeamento de retina pode contribuir não só para afastar causas ambientais, como ainda ser decisivo em um diagnóstico sindrômico, caso da Síndrome de Usher, onde o sintoma oftalmológico (perda de campo visual progressiva) aparece posteriormente ao sintoma auditivo (deficiência auditiva congênita ou tardia). O não diagnóstico deste quadro sindrômico, pode resultar numa estratégia de desenvolvimento da linguagem/aprendizagem inadequada para a posterior privação sensorial do paciente[8] **(C)**.

Exames de imagem têm se mostrado de grande auxílio no diagnóstico da etiologia das deficiências auditivas, uma vez que existem quadros malformativos próprios da orelha interna que acompanham síndromes específicas e que podem, em alguns casos, ser a única "pista" para esse diagnóstico, como é o caso da malformação de Mondini (desenvolvimento incompleto da cóclea) associada à síndrome de Pendred (deficiência auditiva acompanhada de alteração da tireoide, sem necessariamente haver alteração do hormônio tireoidiano)[9] **(B)**.

Outros exames indicados por estudos populacionais de pacientes incluem a ultrassonografia renal e o ecocardiograma, uma vez que grande número de síndromes genéticas com DA, apresentam comprometimento silencioso destes órgãos e sistemas[10] **(C)**.

Recomendação

Exames não genéticos podem auxiliar no diagnóstico de síndromes genéticas com surdez e na escolha dos genes a serem pesquisados quando a clínica e os exames complementares não são suficientes para esse fim ou quando existe heterogeneidade genética de um quadro sindrômico[9,11] **(B)**.

2. Todo caso de deficiência auditiva deve ser avaliado do ponto de vista genético?

Todos em que se encontra um fator genético possível ou provável na história, exame físico ou exame subsidiário, ou quando não se encontra nenhum fator ambiental, ainda que se trate de caso isolado na família[3] **(B)**. Com base nos dados de frequência apresentados, uma história clínica completa, com ênfase no período pré e peri natal e no histórico familiar e um exame clínico cuidadoso e específico, deve ser realizado além de exames complementares, que ajudem a afastar causas ambientais[10] **(C)**.

Recomendação

Ao encontrar qualquer fator de risco para a etiologia genética (história familiar, consanguinidade, anomalias craniofaciais, uso de ototóxicos e ausência de evidências de fatores ambientais) associado ao diagnóstico de DA, deve-se proceder a avaliação genética[3] **(B)**.

A avaliação genética pondera as informações de forma objetiva e, busca outros sinais, que sejam capazes de levar a um diagnóstico sindrômico. Este diagnóstico pode impactar o plano terapêutico, como é o caso da descoberta de uma associação com deficiência visual progressiva, num paciente cujo plano de aprendizado se baseia em linguagem de sinais. A alta associação de problemas oftalmológicos associados a DA, tornaria útil a inclusão da avaliação oftalmológica, como parte do processo diagnóstico**.** Além disto, a realização do aconselhamento genético tem impacto nas decisões reprodutivas da família[3,4] **(B)**.

3. Todo caso de deficiência auditiva genética necessita de exame molecular?

Os casos sindrômicos clássicos, em sua maioria, não necessitam de investigação molecular, pois a clínica é suficiente. Exceção feita aos quadros com grande heterogeneidade genética, como na síndrome de Usher, ou que visem definição molecular da alteração gênica, para posterior diagnóstico pré-implantacional[12] **(C)**. Por outro lado, nos casos de surdez isolada, a grande heterogeneidade genética, principalmente na ausência de fatores ambientais, torna este exame indicado[13] **(A)**.

Recomendação

Casos de surdez não sindrômica com ou sem fatores de risco genéticos, em que se tenha afastado a etiologia ambiental ou que não haja conhecimento de fatores de risco para tal, teriam indicação da realização deste exame molecular no sentido de adequar e tornar preciso o aconselhamento genético da família[13,14] **(A)**. A informação fornecida pelo teste genético pode ainda simplificar o diagnóstico, prognóstico e decisões sobre o tratamento oferecido pelo médico.

A ausência de uma política pública mais ampla para doenças genéticas, torna esta investigação restrita àqueles que podem pagar por tais exames.

4. Qual exame molecular apresenta melhor custo-benefício?

A descoberta de que metade dos quadros não sindrômicos recessivos são causados por uma mesma mutação em um único gene, tornou maior a chance de um diagnóstico etiológico destes casos[14] **(A)**.

A presença da mutação c.35delG no gene da conexina 26 (gene *GJB2*) em populações do mundo todo já foi determinada e, por metanálise, demonstrou-se alta frequência de portadores em populações europeias, americana e da Oceania, tanto em amostras de surdos como de portadores ouvintes, que a apresentam em heterozigose[14,15,16] **(A)**.

Trabalho realizado em cidades brasileiras nas diversas regiões aponta para uma frequência da mutação de 1,32% na população ouvinte, com pequenas diferenças na frequência quanto a região, sendo maior no Sul e Sudeste[16,17] **(A)**.

Recomendação

O primeiro teste de escolha seria de triagem baseado em PCR para detecção específica da mutação c.35delG da conexina 26, pela facilidade técnica e menor custo[18] **(A)**.

É possível se realizar o sequenciamento de Sanger do único exon codificador do gene *GJB2* e rastrear simultaneamente todas as mutações deste gene.

5. Se o teste da mutação mais frequente for negativo, como dar continuidade a investigação molecular?

No caso de somente uma única mutação recessiva ser detectada nesse gene, está também indicada a pesquisa de deleções no gene *GJB6,* que podem corresponder ao segundo alelo recessivo não detectado. A pesquisa de duas dessas deleções, □(*GJB*6–D13S1830) e □(*GJB*6–D13S1854) pode ser feita por meio de PCR[15,18,25] **(A)**.

Se houver história de exposição a aminoglicosídeos está indicado o teste para mutações mitocondriais, em especial a m.1555A>G/ no gene *MT-RNR1*, a mais frequente delas[20,21] **(A)**. Foi demonstrado em amostra brasileira que esta mutação pode contribuir com até 2% dos casos de surdez averiguados em serviço de genética[21] **(A)**.

Existem painéis gênicos baseados no sequenciamento de nova geração (NGS), que são capazes de avaliar mutações em diversos genes simultaneamente, porém não há homogeneidade entre os diferentes laboratórios, sobre quais e quantos genes avaliar[8,22] **(C)**. O alto custo destes painéis também restringe seu uso para uma pequena parcela da população. Além disto, recentes trabalhos publicados com amostras brasileiras, demonstram que a frequência de mutações e dos genes que aparecem alterados varia de região para região, tornando ainda mais difícil uma padronização da pesquisa em nosso meio. Isto se deve a intensa heterogeneidade étnica, coeficientes de endocruzamentos variados e à presença de isolados geográficos com mutações específicas[23,24] **(C)**.

Recomendação

O uso de algoritmos que otimizam os exames a serem pedidos, tem sido amplamente divulgado na literatura em diversos países inclusive, utilizando-se de exames de imagem e oftalmológicos, no sentido também de direcionar os exames moleculares para os genes mais prováveis[5,10] **(C)**.

A proposta de iniciarmos a investigação genética de pelo menos as 4 mutações mais frequentes (c.35delG do gene da conexina 26 – *GJB2*, as deleções □(*GJB*6–D13S1830) e □(*GJB*6–D13S1854) do gene da conexina 30 – *GJB6* e m.1555A>G no gene mitocondrial *MT-RNR1*) para a população brasileira tem tido algum consenso entre os pesquisadores[5,16,17,19] **(A)**.

A pesquisa do exoma completo, por sequenciamento de nova geração é uma ferramenta bastante utilizada para quadros genéticos com grande heterogeneidade genética, porém além de seu altíssimo custo, ainda apresenta limitações do ponto de vista de

interpretação de seus resultados, pois muitas variantes encontradas ainda não podem ser atribuídas com certeza como causais, apresentando mais utilidade em ambiente de pesquisa[17,23] **(B)**.

Referências

1. Smith RJH, Ranum PT. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNA3. 1998 Sep28 [updated 2016 Dec 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle(WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301708. **(D)**

2. Raviv D, Dror AA, Avraham KB. Hearing loss: a common disorder caused by many rare alleles. Ann. N.Y. Acad. Sci, 2010; 1214:168–179. **(B)**

3. White KR, Forsman, Eichwald J, Munoz K, The Evolution of Early Hearing Detection and Intervention Programs in the United States Semin Perinatol 2010; 34:170-179. **(B)**

4. Korver AM, Admiraal RJ, Kant SG, Dekker FW, Wever CC, Kunst HP, Frijns JH, Oudesluys-Murphy AM; DECIBEL-collaborative study group. Causes of permanent childhood hearing impairment. Laryngoscope. 2011;121(2):409-16. **(B)**

5. Ramos PZ, Moraes VCS, Svidnicki MCCM, Soki MN, Castilho AM, Sartorato EL Etiologic and diagnostic evaluation: Algorithm for severe to profound sensorineural hearing loss in Brazil Int J Audiology 2013; 52: 746–752. **(B)**

6. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. URL: http://webhost.ua.ac.be/hhh/ janeiro 2019. **(D)**

7. Ito T, Noguchi Y, Yashima T, Ohno K, Kitamura K. Hereditary hearing loss and deafness genes in Japan. J Med Dent Sci. 2010;57(1):1-10. **(B)**

8. Shearer et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing PNAS 2010 107 (49) 21104-21109. **(C)**

9. Kokotas H, Grigoriadou M, Hatzaki A, Antoniadi T, Giannoulia-Karantana A, Petersen MB. Easy, rapid, and cost-effective methods for identifying carriers of recurrent GJB2 mutations causing nonsyndromic hearing impairment in the Greek population. Genet Test Mol Biomarkers. 2010;14(2):189-92. **(B)**

10. Deklerck NA et al. Etiological approach in patients with unidentified hearing Loss. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):216-22. **(C)** http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.012

11. Núñez-Batalla F, et al. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. Acta Otorrinolaringol Esp. 2017;68(1):43-55 **(B)** http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2016.05.002.

12. Yuyuan Deng et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families. Int J Ped Otorhinolaryngol 2018 Dec;115:114-119. **(C)**

13. Dragomir C, Stan A, Stefanescu DT, Savu L, Severin E. Prenatal screening for the 35delG GJB2, del (GJB6-D13S1830), and del (GJB6-D13S1854) mutations in the Romanian population. Genet Test Mol Biomarkers. 2011 Nov;15(11):749-53. **(A)**

14. Nagy AL, Csáki R, Klem J, Rovó L, Tóth F, Tálosi G, Jóri J, Kovács K, Kiss JG. Minimally invasive genetic screen for GJB2 related deafness using dried blood spots. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Jan;74(1):75-81. Clinical Trial. Randomized Controlled Trial. **(A)**

15. Dzhemileva LU, Barashkov NA, Posukh OL, Khusainova RI, Akhmetova VL, Kutuev IA, Gilyazova IR, Tadinova VN, Fedorova SA, Khidiyatova IM, Lobov SL, Khusnutdinova EK. Carrier frequency of GJB2 gene mutations c.35delG, c.235delC and c.167delT among the populations of Eurasia. J Hum Genet. 2010 Nov;55(11):749-54. **(B)**

16. Moreira D, da Silva D, Lopez P, Mantovani JC Screening of Connexin 26 in Nonsyndromic Hearing Loss Int Arch Otorhinolaryngology 2015; 19:(1)30-33. **(A)**

17. Felix F, Ribeiro MG, Tomita S, Zalis MG. Frequency of GJB2 mutations in patients with nonsyndromic hearing loss from an ethnically characterized Brazilian population. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:92---8. **(B)**

18. Grillo AP, de Oliveira FM, de Carvalho GQ, Medrano RFV, da Silva-Costa SM, Sartorato EL, de Oliveira CA Single Nucleotide Polymorphisms of the GJB2 and GJB6 Genes Are Associated with Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss Biomed Res Int 2015;2015:318727. **(A)**

19. Schüffner RO, Nascimento KL, Dias FA, Silva PH, Pires WG, Cipriano Junior NM, et al. Molecular study of hearing loss in Minas Gerais, Brazil. Braz J Otorhinolaryngol 2020;86(3):327-331. **(C)**

20. Böttger EC. Mutant A1555G mitochondrial 12S rRNA and aminoglycoside susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(7):3073-4. **(D)**

21. Alves RM, Costa SMS, Miranda PMAD, Ramos PZ, Marconi TG, Oliveira GS, Castilho AM, Sartorato EL Analysis of mitochondrial alterations in Brazilian patients with sensorineural hearing loss using MALDI-TOF mass spectrometry BMC Med Genet 2016; 17:41. **(A)**

22. Svidnicki MCCM, Silva-Costa SM , Ramos PZ, dos Santos NZP, Martins FTA, Castilho AM, Sartorato EL Screening of genetic alterations related to non-syndromic hearing loss using MassARRAY iPLEX® technology BMC Medical Genetics (2015) 16:85. **(C)**

23. Sampaio-Silva J, Batissoco AC, Jesus-Santos R, Abath-Neto O, Scarpelli LC, Nishimura PY, Galindo LT, Bento RF, Oiticica J, Lezirovitz K Exome Sequencing Identifies a Novel Nonsense Mutation of MYO6 as the Cause of Deafness in a Brazilian Family Ann Hum Genet 2018; 82,23–34. **(C)**

24. Manzoli GL, Bademci G, Acosta AX, Félix TM, Cengiz FB, Li JF, Da Silva DSD, Menendez I, Sanchez-Pena I, Tekin D, Blanton SH, Abesandes K, Liu XZ, Tekin

AM Targeted Resequencing of Deafness Genes Reveals a Founder MYO15A Variant in Northeastern Brazil Ann Hum Genet . 2016;80(6):327–331. **(C)**

25. Rosenberg C., Freitas É.L., Uehara D.T., Auricchio M.T.B.M., Costa S.S., Oiticica J., Silva A.G., Krepischi A.C., Mingroni-Netto R.C. Genomic copy number alterations in non-syndromic hearing loss. Clin Genet 2016: 89: 473–477. **(C)**