

Aconselhamento genético da deficiência auditiva

Genetic counseling for deafness

Maria Cristina C. Braga Paulo A. Otto**

RESUMO: Baseando-se em dados por nós coletados e pesquisados na literatura nacional e internacional, fornecemos estimativas de incidência de surdez infantil não-sindrômica, das freqüências de casos ambientais e genéticos e das freqüências relativas dos tipos de surdez monogênica hereditária. Esses dados são usados para a estimativa dos riscos de repetição do defeito nas mais diferentes situações de aconselhamento genético. Os riscos, calculados para países com diferentes perfis de desenvolvimento econômico e médico-sanitário, são fornecidos em tabela para uso imediato.

DESCRIPTORIOS: Aconselhamento genético; Surdez/genética; Surdez/epidemiologia; Fatores de Risco.

1 - INTRODUÇÃO

Sumarizamos no presente artigo uma série de resultados inéditos, aplicáveis na prática do aconselhamento genético, já conseguidos com um projeto multidisciplinar sobre deficiência auditiva em andamento no Laboratório de Genética Humana do Departamento de Biologia e iniciado há cerca de cinco anos.

1.1 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA POPULACIONAIS DA SURDEZ

A deficiência auditiva constitui-se num importante problema em saúde pública, trazendo graves conseqüências não só para o desenvolvimento da criança como também para a sociedade como um todo. A surdez é altamente heterogênea quanto à sua etiologia, podendo ser condicionada por fatores ambientais (fenocópias) e ainda por to-

dos os padrões monogênicos conhecidos de herança. Mesmo dentro de um mesmo padrão monogênico (autossômico recessivo, autossômico dominante ou ligado ao X recessivo), ocorrem na surdez casos devidos a genes pertencentes a locos diferentes (heterogeneidade gênica) ou a alelos diferentes de um mesmo gene (heterogeneidade alélica). O nível de heterogeneidade genética na surdez é tão grande que, por exemplo, o risco de prole afetada de casais surdos não-arentados com a forma recessiva é de 18%, ao invés de 100%, risco aplicável ao caso de existir apenas um único loco com genes para o defeito. Mais recentemente, graças aos progressos da Biologia Molecular, vem sendo descrito um número cada vez maior de casos decorrentes de mutações mitocondriais, transmitidas à prole apenas por afetadas de sexo feminino. Além disso tudo, a surdez é um defeito de ocorrência comum em um número enorme (cerca de 400) de síndromes genéticas; apesar de essas síndromes serem raras, em seu conjunto chegam a contribuir com um número significativo de deficientes auditivos, sendo pertinente, diante de um caso qualquer do defeito,

* Departamento de Biologia, IBUSP.

Endereço para correspondência: Depto. de Biologia - IBUSP, Caixa Postal 11461, 05422-970 - São Paulo - SP

reconhecer se ele faz parte ou não de um quadro *sindrômico*.

A incidência e a prevalência da surdez variam nas diferentes populações, estando intimamente relacionadas, de maneira inversa, ao seu nível de desenvolvimento econômico e médico-sanitário. Em países desenvolvidos, aproximadamente uma em cada mil crianças nasce ou se torna surda antes da aquisição da linguagem (surdez pré-lingual), sendo que 50 a 60% desses casos são atribuídos a causas genéticas (Marazita e col., 1993; Braga e col., 1999; Sundstrom e col., 1999; Longhitano e col., 2000). Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, essas cifras são de três a quatro vezes superiores à detectada em países de primeiro mundo, devido à alta prevalência de fatores ambientais causadores de surdez. Em nosso meio, determinamos recentemente que a frequência de surdez não-sindrômica ao nascimento é da ordem de 4 em cada 1000 nascimentos, sendo que destes apenas 16% são de etiologia genética (Braga e col., 1999). Em adultos, distúrbios de audição acima de 25 dB são observados em quase 20% das pessoas; essa prevalência aumenta com a idade e por volta dos 80 anos aproxima-se de 50% (Van Laer e col., 1999); apesar de claramente serem esses casos deflagrados pela deterioração crescente das condições de higiene acústica ambiental, mutações de genes mitocondriais parecem desempenhar um papel importante no processo.

1.2 - CAUSAS DE SURDEZ

Entre os casos congênitos ou que surgem muito precocemente, adquirem especial importância entre nós as causas ambientais, decorrentes de transtornos ocorridos durante a gravidez (infecções pelo vírus da rubéola e pelo citomegalovírus, sífilis congênita e toxoplasmose, exposição a doses altas de determinados fármacos, etc). Também são causas importantes de surdez ambiental nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento as complicações decorrentes de deficiência nutricional e de saúde das gestantes e de assistência precária durante o pré-natal, o parto e o período pós-natal imediato. Devem ser citadas também a prematuridade e seqüelas secundárias a problemas respiratórios do recém-nato que não foram tratados

adequadamente. Muitos casos de surdez ambiental infantil são devidos a complicações, ainda muito frequentes entre nós, de formas graves ou inadequadamente tratadas de meningite, sarampo e parotidite epidêmica, incluindo-se aqui o uso indiscriminado de antibióticos ototóxicos. Esses casos todos fazem com que exista, no Brasil e em outros países subdesenvolvidos, um excesso de afetados em relação aos países desenvolvidos.

Empregando dados de levantamento próprio e de trabalhos publicados na literatura nacional especializada, estimamos que cerca de 84% dos casos de surdez não-sindrômica infantil são de origem ambiental, os restantes 16% sendo condicionados por mecanismo hereditário monogênico. Enquanto as causas ambientais do defeito variam tremendamente em frequência de um lugar para outro, de maneira inversamente proporcional ao desenvolvimento econômico e médico-sanitário da região, o mesmo não é observado de maneira significativa quando se contrastam os levantamentos publicados na literatura para se estimarem as frequências relativas dos diversos tipos de surdez monogênica. Usando os dados que levantamos em três instituições especializadas da cidade de São Paulo e em vários trabalhos congêneres da literatura internacional, obtivemos as seguintes estimativas para as frequências relativas dos tipos de surdez genética: 78% , 19% e 3%, respectivamente para casos autossômicos recessivos, autossômicos dominantes e recessivos ligados ao X (Braga e col., 1999).

2 - RISCOS DE REPETIÇÃO DA SURDEZ NÃO-SINDRÔMICA

Mesmo em um país com o nosso perfil de desenvolvimento econômico e médico-sanitário, onde a proporção de casos claramente ambientais do defeito predomina, a frequência de casos genéticos (16%) ainda é significativa; por causa disso, é importante que as famílias de afetados recebam orientação quanto aos riscos de repetição do defeito em filhos e outros parentes próximos. Os médicos dos afetados costumam encaminhar as famílias com casos claramente decorrentes de fatores não-ambientais para serviços de aconselhamento genético. Conhecendo o risco de repetição do defeito, em função de

sua ordem de grandeza, o casal terá elementos para decidir-se sobre ter ou não mais filhos.

2.1 - RISCOS DE REPETIÇÃO PARA CASOS TÍPICOS

Eventualmente o defeito segrega em algumas famílias com um padrão típico, o qual permite a sua inclusão sem maiores dificuldades num dos três mecanismos monogênicos possíveis. Existe fundamento em suspeitar-se que um caso de surdez seja genético quando, excluídas com grande probabilidade causas ambientais óbvias, ocorrem numa mesma família vários afetados pelo defeito, quando um casal de primos tem uma ou mais crianças afetadas ou quando a surdez é acompanhada, no afetado, de outros sinais físicos que definem caso sindrômico já delineado na literatura (surdez sindrômica). Em algumas famílias, ainda, o padrão de segregação pode indicar a possibilidade de herança mitocondrial, onde o defeito é transmitido com certeza para toda a prole de mulheres afetadas, com risco inexistente para as crianças de homens afetados.

Se o padrão de herança é autossômico recessivo, ficando patenteado pela ocorrência de vários afetados de ambos os sexos em uma única irmandade ou pela ocorrência de consangüinidade parental, ou ainda por tratar-se de variante típica de surdez sindrômica ou não-sindrômica autossômica recessiva, caso isolado ou não na família, o risco de repetição é fixado em 25%. Ao contrário do que acontece com genes autossômicos dominantes e recessivos ligados ao X, as mutações recessivas que acontecem vão acumulando-se em heterozigotos sãos. Numa população onde a incidência do defeito ao nascer é, por exemplo, 1/10.000, a prevalência populacional de heterozigotos quanto ao gene que em homozigose produz o defeito é da ordem de 2%; assim sendo, a incidência ao nascer é explicada quase que exclusivamente pela probabilidade de encontro casual de dois heterozigotos ($2\% \times 2\% = 4/10.000$), multiplicada pela chance de cada um deles transmitir o alelo recessivo ($1/2 \times 1/2 = 1/4$).

Nos casos de defeitos condicionados por mecanismo autossômico recessivo, explica-se aos casais que tiveram um filho afetado

que o risco de repetição do defeito é da ordem de $R_r = 0,25 = 25\%$ ou $1/4$, risco este considerado alto. Faz parte ainda da sessão de aconselhamento genético esclarecer aos consulentes que devem ser evitados casamentos consangüíneos dentro de suas famílias ou o casamento de familiares (afetados ou não) com pessoas pertencentes a outras famílias com casos semelhantes da doença. Obviamente o efeito dos casamentos consangüíneos é o de propiciar o encontro, com probabilidade aumentada, de heterozigotos quanto a um mesmo gene herdado de um ancestral comum. O efeito deletério da consangüinidade em relação à surdez recessiva é bem conhecido, estimando-se que a chance de criança afetada é cerca de 17 vezes maior na prole de casais de primos em primeiro grau do que na de casais não-consangüíneos. Outro aspecto que costuma ser enfatizado no aconselhamento genético de famílias com casos de surdez recessiva é que, ao contrário do que se possa pensar, o risco de repetição do defeito na prole de um afetado qualquer é desprezível, da ordem de 1% ou menos, pois depende de o cônjuge normal ser heterozigoto quanto ao mesmo gene e transmiti-lo.

Já no mecanismo autossômico dominante, onde os afetados são heterozigotos, ou no mecanismo recessivo ligado ao X, onde os afetados são hemizigotos, as frequências desses genes são mantidas em frequências insolitamente baixas, de ordem de grandeza da taxa de afetados ou da taxa de mutação (1/10.000 ou menos), pois para manifestarem o defeito, basta que os afetados carreguem apenas uma cópia do gene (não há portanto necessidade de receber uma cópia de cada um dos dois progenitores, como sucede no caso autossômico recessivo). Por tornar provável a possibilidade de o caso isolado dever-se a mutação ocorrida num dos gametas que o originaram, isso faz com que os riscos de repetição do defeito para irmãos de casos isolados sejam menores que os aplicáveis no caso autossômico recessivo. Esses riscos são calculados através de fórmulas que levam em conta, no caso dominante, a penetrância do gene (probabilidade de o gene se manifestar em heterozigose, originando o defeito), medida pelo valor K , e, em ambos os mecanismos, o coeficiente de seleção dos afetados, medido pelo valor s , que quantifica a intensidade de eliminação relativa dos afetados, quando comparados a controles

normais com taxa de eliminação fixada em zero; na surdez não-sindrômica, o valor de s foi estimado em cerca de 0,25 ou 1/4. Os riscos de repetição para irmãos de casos isolados são $R_d = K(1-K)/2$ ou $K(1-K)/[2(1-K+s)]$ para defeitos dominantes e $R_x = 1/6$ ou $(3-s)/12$, respectivamente aplicáveis às situações em que existe informação sobre a normalidade de todos os ascendentes diretos do afetado ou em que não existe informação alguma acerca deles. Essas fórmulas parecem complicadas, mas resultam da aplicação simples de modelos de equilíbrio entre a taxa de mutação de alelos deletérios e sua taxa de eliminação por efeito de seleção contra o defeito. Além do mais, geralmente tem-se alguma informação sobre os ascendentes do afetado isolado, de modo que as expressões mais apropriadas ficam sendo as mais simples, $R_d = K(1-K)/2$ e $R_x = 1/6 = 16,7\%$. Como o valor médio da penetrância dos genes dominantes causadores de surdez foi estimada em cerca de 0,8 ou 80%, o risco de repetição para irmãos de casos isolados de surdez reduz-se a $R_d = 8/100$ ou 8%.

Os riscos acima (que mostramos porque serão utilizados posteriormente na composição de expressões mais complicadas usadas para o aconselhamento genético de casos genéricos de surdez) são aplicáveis apenas quando o caso é isolado na família, situação que raramente permite a decisão pelo tipo de herança. Em se tratando de famílias com mais de uma irmandade com casos típicos, o que permite muitas vezes caracterizar o padrão de transmissão, os riscos de repetição para irmãos de afetados fixam-se em $R_d = K/2 = 0,4$ ou 40% e em $R_x = 1/4$ ou 25%, respectivamente para casos autossômicos dominantes e recessivos ligados ao X.

2.2 - RISCOS DE REPETIÇÃO PARA CASOS GENÉRICOS DE SURDEZ

O fato de existirem várias causas diferentes de surdez torna complicado o cálculo dos riscos de repetição do defeito em outros membros da família do afetado. Em casos claramente ambientais do defeito o risco de repetição é nulo ou desprezível. Em uma parte considerável dos casos, no entanto, não existem elementos que nos permitam

decidir se o defeito é causado por fatores genéticos ou ambientais; nesses casos, o defeito é então rotulado de surdez idiopática ou de origem desconhecida. A maioria dos casos isolados do defeito, que constituem na prática a situação mais freqüente em aconselhamento genético, encaixam-se nessa categoria. Além disso, existem tantas variedades genéticas de surdez que, mesmo quando se excluem causas ambientais, o cálculo dos riscos de repetição ainda é complexo. Os riscos que fornecemos na Tabela I, para as situações mais freqüentes de aconselhamento genético, foram calculados levando-se em conta as freqüências de casos ambientais e genéticos do defeito, aplicáveis à nossa população (e a outros países em desenvolvimento) e às de países industrializados.

Em doenças heterogêneas, como a surdez, o cálculo dos riscos de recorrência leva em conta as probabilidades (P_i) de ocorrência a favor de cada mecanismo e os riscos associados a cada tipo de mecanismo (R_i). O risco final é dado por $P_i R_i$. Para o cálculo numérico dos riscos mostrados na Tabela I utilizamos como estimativas das freqüências relativas dos tipos de surdez genética as cifras de 78%, 19% e 3%, respectivamente para casos autossômicos recessivos, autossômicos dominantes e recessivos ligados ao X. Como freqüências de casos ambientais do defeito empregamos as estimativas médias de 84% e 38%, respectivamente para países em desenvolvimento como o Brasil e para regiões do primeiro mundo; esses valores foram obtidos a partir dos dados de cinco estudos realizados no Brasil (Salerno e col., 1979; Castro Jr. e col., 1980; Castagno e Carvalhal, 1985; Lavinsky, 1990; Braga e col., 1999) e de quatro internacionais (Ruben e col., 1982; Stevenson e Davison, 1970; Feinmesser e col., 1986; Marazita e col., 1993). Ponderando-se os riscos mostrados na seção 2.1 pelas freqüências dos diversos mecanismos no Brasil e atribuindo-se um valor zero ao risco de repetição de casos ambientais, obtemos imediatamente, por exemplo, o valor do risco de repetição para irmão de caso isolado com progenitores não-consangüíneos, $R_2 = 0,03$, mostrado na Tabela I: $R_2 = 0,16 (0,78 \cdot 1/4 + 0,19 \cdot 8/100 + 0,03 \cdot 1/6) + 0,84 \cdot 0 = 0,034$ ou aproximadamente 3%. As demais situações envolvem cálculos mais complexos, omitidos aqui mas mostrados em detalhe em outro trabalho de nosso grupo (Braga e col., 2000).












		Fatores ambientais incluídos		Fatores ambientais excluídos
		Brasil	Países desenvolvidos	
		$R_1 = 0.17$	$R_1 = 0.23-0.24$	$R_3 = 0.25$
		$R_2 = 0.03$	$R_2 = 0.13-0.14$	$R_4 = 0.21-0.23$
		—	—	$R_5 = 0.26-0.27$
		$R_6 = 0.01$	$R_6 = 0.05$	$R_7 = 0.09$
		$R_8 = 0.09$	$R_8 = 0.12$	$R_9 = 0.13$
		—	—	$R_{10} = 0.40$
		—	—	$R_{11} = 0.46$
		$R_{12} = 0.03^a$ $R_{13} = 0.09^b$ $R_{14} = 0.10^c$	$R_{12} = 0.10^a$ $R_{13} = 0.14^b$ $R_{14} = 0.14^c$	$R_{15} = 0.18$
		$R_{16} = 0.06^a$ $R_{17} = 0.20^b$ $R_{18} = 0.21^c$	$R_{16} = 0.22^a$ $R_{17} = 0.29^b$ $R_{18} = 0.29^c$	$R_{19} = 0.36$
		—	—	$R_{20} = 0.74$
		—	—	$R_{21} = 0.52$

Tabela 1 - Riscos de surdez não-sindrômica em diferentes situações de aconselhamento genético. Nos riscos de R_{12} a R_{18} , as letras a, b e c correspondem às situações onde (a) causas ambientais são incluídas em ambos os cônjuges, (b) excluídas no cônjuge masculino, (c) excluídas no cônjuge feminino.

A inspeção dos valores mostrados na tabela I mostra que, na prática, se causas ambientais puderem ser excluídas, o risco de repetição de surdez em irmão de caso isolado do defeito é cifra próxima a 25%, pois o mecanismo recessivo é responsável por quase 80% dos casos de surdez hereditária. A pre-

sença de consangüinidade parental próxima (primos em primeiro grau) reforça sempre essa hipótese, mesmo quando causas ambientais não podem ser excluídas. Já na ausência de consangüinidade parental o risco de repetição é claramente baixo ou desprezível para países em desenvolvimento, atingindo,

no entanto, valores médios para altos em países do primeiro mundo, devido à prevalência diminuída, nestes, de casos ambientais do defeito. Os riscos de recorrência para todas as situações estudadas são de mesma ordem de grandeza, quer os propósitos sejam de sexo masculino ou feminino, devido à baixa frequência relativa de casos ligados ao X entre os casos hereditários do defeito.

Os valores dos riscos para cada categoria são virtualmente os mesmos levando-se em conta a presença ou não de informação sobre a normalidade de todos os ancestrais diretos dos afetados, com pouquíssimos casos de discrepância superior a 1 ou 2% entre as duas cifras (valores separados por hífen na tabela), portanto de ordem de grandeza desprezível.

Braga, M.C.C.; Otto, P.A.: Aconselhamento genético da deficiência auditiva. *Rev Med, São Paulo*, 80(1):1-6, jan./fev./mar., 2001.

ABSTRACT: Congenital deafness is a condition with an astonishing degree of genetic heterogeneity. Using our own data as well as those from selected publications in the national and international literature, we estimated the incidence of the defect, the frequencies of environmental and genetic cases, and the relative frequencies of the different monogenic mechanisms among hereditary cases. All these estimates were used for calculating recurrence risks in many situations arising in the practice of genetic counseling. The risks, calculated for geographic regions with low and high levels of economic and sanitary development, which exhibit a varying degree of environmental and genetic causes, are presented in table form for direct use.

KEYWORDS: Genetic Counseling; Deafness/genetics; Deafness/epidemiology; Risk Factors

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braga MCC, Otto PA, Frota-Pessoa O. Calculation of recurrence risks for heterogeneous genetic disorders. *Am J Med Genet* 95:36-42, 2000.
2. Braga MCC, Otto PA, Spinelli M. Recurrence risks in cases of nonsyndromic deafness. *Braz J Dysmorphol and Speech-Hearing Dis* 2:33-40, 1999.
3. Castagno LA, Carvalhal ML. Childhood severe-profound sensorineural deafness. *Folha Méd.*, 91: 397-400, 1985.
4. Castro Jr. NP, Lopes F^o OC, Figueiredo MS, Redondo MC. Deficiência auditiva infantil: aspectos de incidência, etiologia e avaliação audiológica. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 46: 228-236, 1980.
5. Feinmesser M., Tell, L, Levi, H. Etiology of childhood deafness with reference to group of unknow cause. *Audiol.*, 25: 65-69, 1986.
6. Lavinsky L. Estudo da função labiríntica em crianças com hipoacusia severa e profunda. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. UFRGS*, 10: 14-26, 1990.
7. Longhitano SB, Brunoni D. Genetic hearing loss: a study of 228 Brazilian patients. *Gen. Mol. Biology*, 23:25-27, 2000.
8. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic Epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 46:486-491, 1993.
9. Ruben RJ, Levine R, Baldinger E, Silver M, Umamo H, Fishman G, Feldman W, Stein M, Kruger B. Moderate to severe sensorineural hearing impaired child: analysis of etiology, intervention, and outcome. *Laryngoscope*, 92: 38-45, 1982.
10. Salerno R, Tannuri V, Stablum G, Ceci MJ. Avaliação audiométrica de 840 casos de surdez na criança. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 45: 208-214, 1979.
11. Steverson AC, Davison BCC. *Genetic Counselling*. Heinemann, London, 1970.
12. Sundstrom RA, Van Laer L, Van Camp G, Smith RJH. Autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Amer J Med Genet* 89:123-129, 1999.
13. Van Laer L, McGuirt WT, Yang T, Smith RJH, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Amer J Med Genet* 89:167-174, 1999.

Recebido para publicação em 02.2001

Aceito para publicação em 03.2001