

Perfil genético da surdez: Reabilitação auditiva e fatores preditivos de prognóstico

Genetic deafness profile: Hearing rehabilitation and predictive prognostic factors

Susana Pereira • Sofia Nunes • Marta Mariano • Herédio Sousa • Tânia Lavra • Teresa Kay • Ezequiel Barros

RESUMO

Objetivos: Caracterizar a população com surdez de etiologia genética, a relação genótipo-fenótipo e fatores prognósticos na decisão de tratamento de reabilitação.

Material e Métodos: Análise retrospectiva da população pediátrica referenciada da consulta de Reabilitação Auditiva à consulta de Genética Médica entre janeiro-2012 e dezembro-2017.

Resultados: Foram encaminhadas 128 crianças e o estudo genético foi positivo em 47%. Os resultados foram sugestivos de haver correlação genótipo-fenótipo nas mutações do gene GJB2 ($p=0,30$), tendo este grupo etiológico sido o que obteve os melhores ganhos auditivos ($p=0,57$) e linguísticos ($p=0,19$) com a reabilitação. O estudo genético revelou alterações associadas a hipoacusia progressiva em seis doentes e identificou variantes que afetam o órgão de Corti, prevendo o desempenho com implante coclear (IC).

Conclusões: A confirmação etiológica permite prever a evolução da hipoacusia, como observado no gene GJB2. Doentes com mutações nos genes expressos no labirinto membranoso, com preservação do gânglio espiral, apresentam bom prognóstico com IC.

Palavras-chave: surdez; genética; implante coclear

ABSTRACT

Aims: To characterize the population with genetic deafness, genotype-phenotype correlation and prognostic factors in the decision of rehabilitation treatment.

Material and Methods: Pediatric population referred from the Hearing Rehabilitation to the Medical Genetics consultation, between January-2012 and December-2017, was retrospectively analysed.

Results: 128 children were referred and the genetic study was positive in 47%. The results were suggestive of a genotype-phenotype correlation in the GJB2 gene mutations ($p=0,30$), being this group the one with best hearing ($p=0,57$) and linguistic gains ($p=0,19$) with rehabilitation. The genetic study revealed mutations associated with progressive hearing loss in six patients and identified variants that affect the organ of Corti, predicting cochlear implant (CI) performance.

Conclusions: The etiological confirmation allows to predict the evolution of hearing loss, as observed in the GJB2 gene. Patients with mutations in genes expressed in the membranous labyrinth, with preservation of the spiral ganglion, have a good prognosis with CI.

Keywords: deafness; genetic; cochlear implant

INTRODUÇÃO

A surdez é um dos défices sensoriais mais comuns, com uma frequência de cerca de 1 a 3 por 1000 recém-nascidos saudáveis e de 20 a 40 por 1000 recém-nascidos de risco.¹ A prevalência aumenta ao longo da vida e, na idade escolar, pode atingir 9 a 10 em cada 1000 crianças.¹ A intervenção precoce influencia decisivamente o prognóstico do desenvolvimento linguístico, cognitivo e social da criança. Por este motivo, foi instituído o rastreio auditivo no período neonatal (RANU) de forma a identificar todas as crianças com perda auditiva antes dos três meses de idade e iniciar a intervenção até aos seis meses.² Todos os esforços devem ser feitos para estabelecer um diagnóstico etiológico. A melhoria dos cuidados pré e pós-natais permitiu diminuir os casos de surdez adquirida e a evolução do conhecimento sobre a análise e o processamento do DNA tem permitido o aumento proporcional do diagnóstico das situações genéticas.¹ 95% dos recém-nascidos com hipoacusia identificada no RANU são filhos de pais normouvintes, mas sabe-se que a maioria (70%) dos casos de surdez congénita

Susana Pereira

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Sofia Nunes

Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Marta Mariano

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Herédio Sousa

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Tânia Lavra

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Teresa Kay

Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Ezequiel Barros

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

Correspondência

Susana Pereira
spereira0608@gmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 20 de Março de 2021.

tem causa genética, sendo predominantemente não sindrómica com hereditariedade autossómica recessiva.³ A ORL deve trabalhar em articulação com as especialidades necessárias (conforme a etiologia da surdez e expressão da doença), mas em particular com a genética médica; assim, procede-se ao diagnóstico etiológico e ao aconselhamento genético, onde se aborda o prognóstico da doença e os respetivos riscos de recorrência.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, em que, da população pediátrica referenciada à consulta de reabilitação auditiva (CRA) do Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central (CHULC) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, foram incluídos os 128 doentes encaminhados à consulta de genética médica (CGM) do CHULC. Todos os doentes tinham avaliação audiométrica que comprovava perda auditiva e foram encaminhados à CGM por terem alterações fenotípicas sugestivas de causa genética sindrómica ou por não terem etiologia adquirida que justificasse a hipoacusia. Após realização de história clínica exaustiva, história familiar, realização de exame físico focado em dismorfias características, o aconselhamento genético pré-teste foi realizado e com o consentimento informado dos pais, testes genéticos foram solicitados aos 128 doentes incluídos no estudo. Nos doentes com alterações fenotípicas sugestivas de etiologia genética sindrómica, foram realizados estudos de análise cromossómica e, nalguns casos de suspeita concreta, sequenciação de gene único. Em crianças sem alterações fenotípicas enquadráveis em síndrome genética conhecida e sem etiologia adquirida que justificasse a hipoacusia, foram primeiramente estudados os genes GJB2 e GJB6 e, nos casos de resultado negativo, procedeu-se à realização de estudo genético adicional através de painel de *Next Generation Sequencing* (NGS) dirigido à surdez. A informação foi recolhida através da consulta de processos clínicos. Foi

realizada uma análise dos dados demográficos, fatores de risco de surdez, idade de aparecimento, lateralidade, tipo, gravidade e progressão da hipoacusia, estudo genético e estudo audiométrico e da linguagem após a reabilitação auditiva (RA). A avaliação audiológica foi feita por profissionais de audiologia com experiência em avaliação em idade pediátrica e a escolha dos testes teve em conta a idade cronológica e o desenvolvimento psicomotor das crianças. Para caracterizar a perda auditiva foram utilizadas as recomendações do *Bureau for Audiophonology* (BIAP). A perda auditiva progressiva definiu-se como uma deterioração de 10dB ou mais em avaliações sucessivas. A melhoria da perda auditiva definiu-se como uma subida de 10dB ou mais, em avaliações sucessivas. A avaliação da linguagem, compreensão e expressão, foi realizada por terapeutas da fala com experiência em crianças com apoio de bateria de testes e questionários como *Meaningful Auditory Integration Scale* (MAIS), *Meaningful Use of Speech Scale* (MUSS) e *Glendonald Auditory Screening Procedure* (GASP). A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software* SPSS 21.0. Na análise de variáveis categóricas utilizou-se o teste de independência de Qui-quadrado ou teste de Fisher. Na análise de variáveis numéricas em mais de duas amostras independentes utilizou-se o teste ANOVA. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi utilizado para referir significado estatístico. Dados da literatura foram recolhidos recorrendo à base de dados *online* Pubmed.

RESULTADOS

O resultado do estudo genético foi positivo em 60 doentes (47% dos doentes encaminhados). Diagnosticou-se hipoacusia de causa genética sindrómica em 35 crianças e foram detetadas mutações associadas a hipoacusia de causa não sindrómica em 25 crianças. O presente estudo focou-se, essencialmente, na avaliação dos 45 doentes com hipoacusia sensorineural (HSN) (Gráfico 1). A análise dos dados demográficos desses doentes encontra-se

GRÁFICO 1

Desenho do estudo de acordo com resultado do teste genético e tipo de hipoacusia

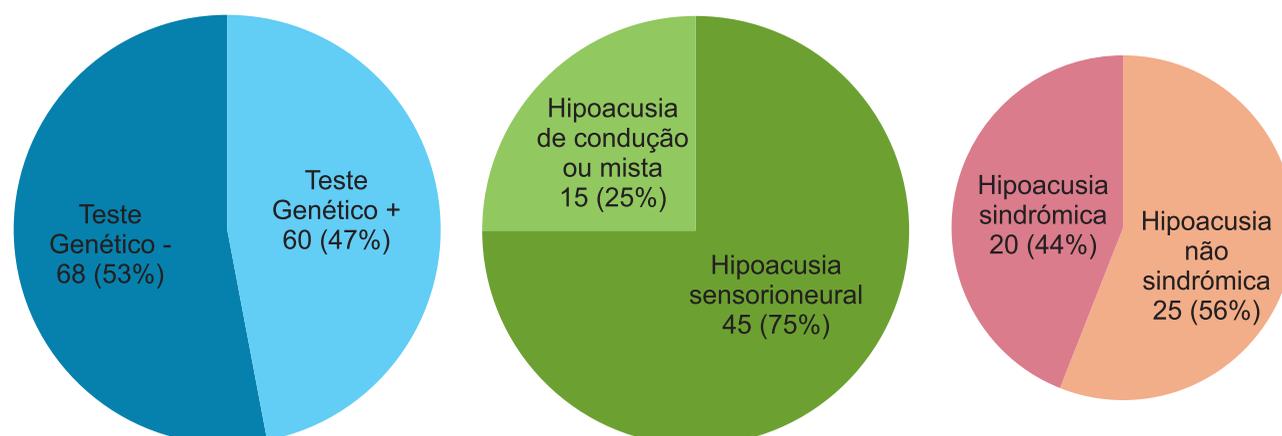


TABELA 1

Caracterização da população com HSN de etiologia genética

n	45
Idade (1ª consulta)	4,4 ± 4,4 (0,2 – 16,1) anos
Gênero (masculino/feminino)	24/21 (53%/47%)
Fatores de risco associados a HSN	25
Antecedentes familiares de surdez	12
Sinais associadas a síndromes com HSN	7
Internamento > 48h e ventilação mecânica	3
Índice de Apgar baixo	4
Exposição a medicamentos ototóxicos	2

TABELA 2

Síndromes associadas a surdez de acordo com o tipo de hipoacusia manifesta

Hipoacusia sensorineural	n=20	Hipoacusia de condução ou mista	n=15
Síndrome de Waardenburg	5	Síndrome de Goldenhar	4
Síndrome de Usher	2	Síndrome Braquio-oto-renal	2
Síndrome de Pendred	2	Trissomia 21	2
Síndrome de Perrault	2	Síndrome de Treacher Collins	1
Síndrome de Charge	2	Síndrome Branquio-Óculo-Facial	1
Síndrome de Coffin-Siris	2	Discondrosteose de Levi-Weil	1
Síndrome de KBG	2	Disostose Acrofacial tipo 1	1
Microdeleção 1p36	1	Síndrome de Deleção 22q11	1
Acidose Tubular Renal	1	Síndrome Deleção 18q	1
Distrofia Fásio Escapulo Umeral	1	Síndrome Aarskog- Scott	1

TABELA 3

Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas nos genes GJB2 e GJB6

GJB2	n
c.35del (p.(Gly12Valfs*2)) homozigotia	6
c.94C>T (p.(Arg32Cys)) homozigotia	2
c.35del (p.(Gly12Valfs*2)) + c.101T>C (p.(Met34Thr))	2
c.35del (p.(Gly12Valfs*2)) + c.167del (p.(Leu56Argfs*26))	1
c.35del (p.(Gly12Valfs*2)) + c.236T>C (p.(Leu79Pro))	1
c.101T>C (p.(Met34Thr)) + c.109G>A (p.(Val37Ile))	1
c.101T>C (p.(Met34Thr)) + c.358_360del (p.(Glu120del))	1
c.71G>A (p.(Trp24*)) + c.505T>C (p.(Cys169Arg))	2
c.-23+1G>A (p.?) + c.617A>G (p.(Asn206Ser))	1
GJB2 + GJB6	
c.35delG (p.(Gly12Valfs*2)) (GJB2) + deleção 13q12.11 (GJB6)	1
c.-23+1G>A (p.?) (GJB2) + c.(?-604)_(-93_-1) del (GJB6)	1

na Tabela 1. Registaram-se igualmente, a presença de outros fatores de risco de surdez, de acordo com o Grupo de Rastreamento e Intervenção da Surdez Infantil (Tabela 1).² A Tabela 2 apresenta as síndromes encontradas. Foram detetadas mutações associadas a hipoacusia não síndrômica em 25 doentes; destas, 19 (76%) foram

nos genes GJB2 e GJB6. As variantes patogênicas encontram-se na Tabela 3 sendo a mais frequente a mutação 35delG em homozigotia no gene GJB2. As restantes seis crianças com hipoacusia não síndrômica apresentaram mutações nos genes OTOGL, CABP2, TRIOBP e MYO15A (Tabela 4). Foram ainda detetadas 5

TABELA 4

Variantes patogénicas e provavelmente patogénicas nos genes MYO15A, TRIOBP, OTOGL e CABP2

			n
DFNB3	MYO15A	c.10054G>C (p.(Ala3352Pro)) + c.8050T>C (p.(Tyr2684His)) + c.3640C>T (p.(Arg1214Trp))	1
DFNB28	TRIOBP	c.2988C>A (p.(Tyr996*)) em homozigotia	3
DFNB84	OTOGL	c.1462C>T (p.(Arg488*)) + c.1913G>A (p.(Trp638*))	1
DFNB93	CABP2	c.608T>C (p.(Ile203Thr)) e c.655+1G>T (p.?)	1

TABELA 5

Variantes de significado indeterminado nos genes MYO1C, EYA4, MYH14, TECTA e MYO7A

		n
MYO1C	c.1786C>T (p.(Arg596Trp)) em heterozigotia	1
EYA4	c.1341-3del (p.?) em heterozigotia	1
MYH14	c.4980G>T (p.(Glu1660Asp)) em heterozigotia	1
TECTA	c.2969T>G (p.(Phe990Cys)) em heterozigotia	1
MYO7A	c.6236 G>A (p.(Arg2079Gln)) em heterozigotia	1

variantes potencialmente relevantes nos genes MYO1C, EYA4, MYH14, TECTA e MYO7A que, embora classificadas como variantes de significado indeterminado, parecem explicar o fenótipo (Tabela 5).

A hipoacusia associada aos genes GJB2 e GJB6 foi tipicamente sensorineural, congénita, bilateral e não progressiva e variou de ligeira a profunda. No entanto, a perda auditiva de início tardio também foi observada nas crianças com as seguintes variantes: c.-23+1G>A + c.617A>G; c.35delG + c.101T>C; c.94C>T homozigotia. Verificámos que 83% (5/6) das crianças com o genótipo 35delG/35delG apresentaram hipoacusia sensorineural grave a profunda (HSGP) enquanto que apenas 45% (5/11) das crianças com outras mutações no gene GJB2 apresentaram hipoacusia com essa gravidade. 50% (2/4) das crianças com heterozigotia composta 35delG/não-35delG apresentava HSGP e 43% (3/7) das crianças com duas mutações não-35delG apresentaram HSGP. Os resultados são sugestivos de haver correlação genótipo-fenótipo nas mutações do gene GJB2, no entanto, sem significado estatístico ($p=0,30$). O presente estudo aponta para a relação entre doentes com mutações do gene GJB2 bialélicas truncantes que demonstraram graus mais graves de hipoacusia do que aqueles com mutações bialélicas não truncantes ($p=0,13$). Das 19 crianças com hipoacusia não síndromica por mutação nos genes que codificam as conexinas 26 e 30, 14 encontram-se reabilitadas com prótese auditiva (PA) bilateral e 5 com implante coclear (IC) bilateral com bons ganhos tonais (limiar tonal médio com a reabilitação (LTM): 31dB); 77% das crianças tiveram um bom desenvolvimento da linguagem com o treino auditivo-verbal. Verificámos ainda que, das 5 crianças com IC, os melhores resultados na aquisição e compreensão da fala e da linguagem foram obtidos nas que foram operadas nos dois primeiros anos de vida ($p=0,10$).

Foram detetados casos de hipoacusia não síndromica de transmissão autossómica recessiva (AR) associados a HSN pré-lingual estável por variantes patogénicas no gene OTOGL (que se manifestou com grau ligeiro a moderado), no gene CABP2 (grau moderado a grave) e nos genes MYO15A e TRIOBP (grau grave a profundo) (Tabela 4). Foi instituído tratamento precoce com PA e duas crianças com HSGP, com mutações no gene MYO15A e TRIOBP, sem ganho funcional suficiente com amplificação foram implantadas com IC. A média dos limiares auditivos com a RA é de 35dB. Verificámos que os três irmãos com mutação no gene TRIOBP foram encaminhados para CRA tardiamente e apesar da estimulação auditiva e treino frequente com terapia da fala tem se verificado essencialmente o uso de leitura labial e de língua gestual portuguesa (LGP).

Foram identificadas duas crianças com Síndrome de Perrault 2 com HSN com manifestação peri-lingual pelos 3 anos de idade, tratando-se inicialmente de uma perda moderada mas que tem progredido e atualmente é grave. Ambas se encontram protetizadas com bons ganhos tonais mas uma das crianças com dificuldades na aquisição de linguagem, mantém seguimento em CRA em avaliação da candidatura a IC. Foi identificada uma criança portadora de mutação no gene ATP6V0A4 com Acidose Tubular Renal que passou inicialmente no RANU mas, durante o período de aquisição de competências linguísticas pelos 3 anos, manifestou HSN grave que evoluiu posteriormente para profunda. Encontra-se implantada bilateralmente e, atualmente, com 10 anos de idade cronológica e 5 anos após ativação do IC, encontra-se com bons limiares auditivos (LTM 33dB) e boa evolução da linguagem (GASP 10, MAIS 40, MUSS 37). Na nossa amostra, foi diagnosticado Síndrome de Pendred a duas crianças com HSN congénita, moderada numa criança e grave

na outra, ambas estão protetizadas. Foi diagnosticada Síndrome de Usher tipo 1 a uma criança com HSGP bilateral; a implantação coclear bilateral sequencial (aos 3 e 5 anos), antes do diagnóstico das alterações oftalmológicas, permitiu otimizar o prognóstico global do doente. Encontra-se com ótimos ganhos tonais e boa evolução da linguagem (LTM 26dB, MAIS 40, MUSS 40). Foi identificada mutação em homocigotia no gene ADGRV1, associada a Síndrome de Usher tipo 2, noutro doente que se manifestou com HSN congénita moderada a grave.

Cinco crianças com HSGP congénita com características muito peculiares (heterocromia da íris, anomalia da pigmentação cutânea e mancha branca no cabelo), e três delas com doença de Hirschsprung, foram avaliadas e detetaram-se variantes patogénicas nos genes PAX3 (Síndrome de Waardenburg tipo 1), MITF (SW tipo 2A) e EDNRB (SW tipo 4A). Estas crianças têm pelo menos um familiar direto com a mesma síndrome e no foro familiar predomina a LGP. Verificámos que em dois casos os familiares não pretenderam qualquer tipo de RA e num caso, em que a criança não estava a ter ganhos funcionais com a PA, nem aquisição de linguagem verbal, os pais recusaram o IC. As restantes crianças encontram-se reabilitadas, uma com PA, com ótimos ganhos tonais e oralidade adequada à idade (LTM 25dB, MAIS 40, MUSS 40) e outra com IC também com bom desempenho auditivo e comunicativo (LTM 25dB; 100% discriminação a 50dB). Em duas crianças com HSGP congénita, com coloboma, atresia choanal e atraso do desenvolvimento psicomotor, os estudos genéticos confirmaram mutação no gene CHD7 que causa Síndrome de CHARGE. Identificámos ainda, numa criança com HSGP congénita e atraso global de desenvolvimento psicomotor, a presença de microdeleção 1p36. Apesar de terem sido

reabilitadas precocemente com PA, não desenvolveram oralidade e os pais optaram por suspender a terapia da fala. Foram identificadas outras síndromes que podem cursar com hipoacusia, nomeadamente Síndrome de Coffin-Siris, KBG, Distrofia Fásquio Escapulo Umeral em crianças com HSN ligeira a moderada.

Verificámos que as crianças com alterações nos genes que codificam as conexinas foram o grupo etiológico com melhores ganhos auditivos ($p=0,57$) e linguísticos ($p=0,19$) com a reabilitação, apesar da ausência de significado estatístico (Figura 1 e 2).

FIGURA 2

Desenvolvimento da linguagem e da fala com a reabilitação auditiva

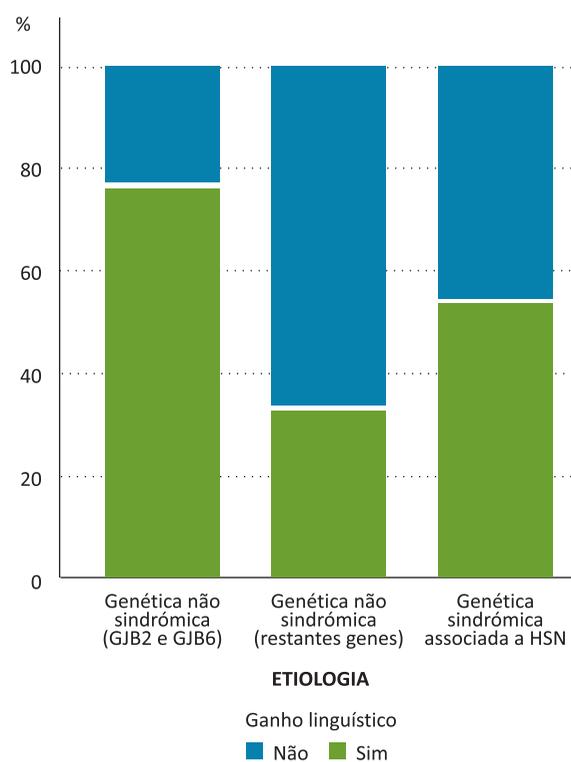
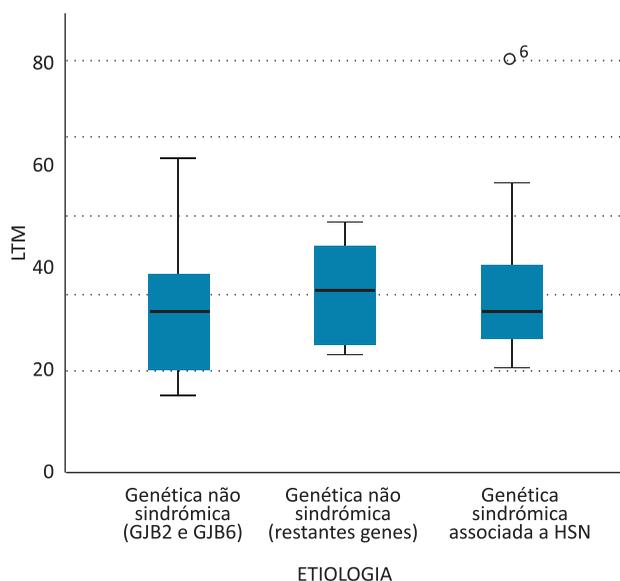


FIGURA 1

Limiar tonal médio com a reabilitação auditiva



DISCUSSÃO

Estima-se que 70% da perda auditiva de causa genética seja não síndrômica e associada a um padrão de transmissão autossômico recessivo (80%), autossômico dominante (15%) ou ligado ao X (1%).³ Na população caucasiana, cerca de metade das crianças afetadas por surdez genética não síndrômica AR apresenta uma mutação nos genes GJB2 e/ou GJB6 que codificam, respetivamente, a conexina 26 e conexina 30.¹ Na nossa amostra, a causa genética não síndrômica foi responsável por apenas 42% dos casos de surdez de causa genética e destes, 76% foi por mutações nos genes GJB2 e GJB6. Possivelmente, houve casos de surdez genética que não foram identificados, foi pedido o NGS a 36 (28%) doentes, porque apenas desde 2015 se instituiu, de forma sistemática, o recurso à técnica

de NGS às crianças que não revelassem alterações nos genes GJB2/GJB6.

Estão descritas mais de 150 variantes patogénicas no gene GJB2, a hipoacusia associada a este gene é tipicamente HSN, congénita, bilateral e não progressiva e pode variar de ligeira a profunda.³ No entanto, a perda auditiva progressiva ou de início tardio também foi descrita particularmente associada a mutações não truncantes.³ Na nossa amostra, denotámos que 3 das 5 crianças com hipoacusia de início pós-lingual, tinham mutações não truncantes. A perda auditiva não sindrómica por mutação no locus DFNB1 também pode ser causada por interação de uma mutação num alelo do gene GJB2 e uma deleção envolvendo o gene GJB6 no outro alelo.³ A variabilidade fenotípica tem sido atribuída a genes modificadores desconhecidos ou a interação com fatores ambientais.⁴ Num estudo de Cryns *et al.*, foi avaliada a relação genótipo-fenótipo de 277 pessoas com hipoacusia por mutações no gene GJB2 e concluíram que pessoas com mutação 35delG em homozigotia têm hipoacusias mais graves que os heterozigotos compostos 35delG/não-35delG. Concluiu ainda que os com duas mutações não-35delG têm hipoacusias ainda menos graves.⁵ O presente estudo corrobora a relação apresentada por Cryns *et al.*, apesar da ausência de significado estatístico ($p=0,30$). Enfatiza ainda a relação divulgada por Snoeckx RL *et al.*, entre mutações do gene GJB2 bialélicas truncantes que apresentam graus mais graves de hipoacusia do que aqueles com mutações bialélicas não truncantes.⁴ Verificámos também que, das cinco crianças com HSGP por mutação no gene GJB2 que foram implantadas, os melhores resultados no desenvolvimento da linguagem foram obtidos nas que foram operadas nos dois primeiros anos de vida. Vários trabalhos publicados apontam para a existência de um período crítico na audição e aconselham a cirurgia dentro dos dois primeiros anos, período de máxima plasticidade auditiva, permitindo melhores resultados no desenvolvimento da linguagem.⁶

Foram identificados mais de 100 genes associados a surdez não sindrómica, sendo que a maioria dos loci recessivos é responsável por surdez pré-lingual grave a profunda enquanto que os de transmissão autossómica dominante têm uma apresentação pós-lingual e progressiva.¹ Os fenótipos observados nas crianças com mutações nos genes OTOGL, CABP2, TRIOBP e MYO15A coincidem com os relatos da literatura.^{7,8,9,10}

Já foram descritas mais de 400 síndromes com associação a surdez, responsáveis por 30% dos casos de hipoacusia de causa genética. A síndrome de Pendred é uma das causas mais comuns de surdez sindrómica AR. O fenótipo audiológico é bastante amplo, variando de ligeiro a profundo e pode ser congénita ou de aparecimento tardio.¹¹ Uma característica comum entre os doentes com Pendred é a presença de aqueduto vestibular alargado. Apesar de não estar comprovada a relação existente entre grau de perda auditiva e o grau

de aumento do aqueduto vestibular, há a possibilidade de flutuação com agravamento da audição, pelo que o teste genético permitiu informar os pais das crianças diagnosticadas relativamente ao carácter evolutivo da hipoacusia.¹¹ Foram identificadas crianças com Síndrome de Perrault 2, uma doença AR caracterizada por HSN bilateral que pode variar de moderada, com início na infância, a profunda com manifestação ao nascer. A forma da primeira infância pode ser progressiva como observamos nas crianças da nossa amostra.¹¹ Foi identificada uma criança com Acidose Tubular Renal, uma doença AR que se manifesta com HSN bilateral que varia de moderada a profunda e é tipicamente progressiva.¹² O seguimento regular desta criança em consulta ORL permitiu avaliar a progressão da hipoacusia e implantar quando se verificou ausência de ganhos com a amplificação protética. O teste genético permitiu ainda informar os pais do doente com Distrofia Fásio Escapulo Umeral, que tem uma hipoacusia ligeira a moderada nas frequências agudas, do carácter evolutivo da hipoacusia e da necessidade de manutenção de seguimento e realização de exames seriados pela possibilidade de vir a afetar também as baixas frequências.¹³

Foi diagnosticada Síndrome de Usher tipo 1 a uma criança com HSGP bilateral; a implantação coclear antes do diagnóstico das alterações oftalmológicas permitiu otimizar o prognóstico global do doente. Tal como a Síndrome de Pendred, pode simular uma HSN não sindrómica e o diagnóstico genético precoce permite alertar para o aparecimento progressivo de retinite pigmentar; representa um grupo de risco para privação sensorial e exige atuação precoce.

Ao conhecer as manifestações do foro otorrinolaringológico das diferentes síndromes, o otorrinolaringologista pode constituir um elemento decisivo para a obtenção de um diagnóstico etiológico correto. A presença de heterocromia da íris e manchas hipomelânicas da pele deve alertar para síndrome de Waardenburg, a forma mais comum de surdez genética sindrómica AD.¹¹ Assim como a presença de coloboma e atresia choanal numa criança com surdez sugere Síndrome de CHARGE.¹¹ Corrigir ou minimizar os diferentes problemas numa criança com múltiplas deficiências é dar-lhe a melhor oportunidade de atingir o seu potencial intelectual pleno e otimizar o prognóstico global.

O conhecimento da etiologia genética é extremamente útil pois permite determinar que tipo de dano no sistema auditivo foi responsável pela surdez; a identificação da causa subjacente e avaliação da existência de lesão no ouvido interno pode ajudar na escolha de estratégias de reabilitação como PA ou IC.¹⁴ Bauer *et al.*, publicou um estudo onde avaliou a relação entre a etiologia da hipoacusia e o desempenho após a cirurgia de IC e concluiu que as crianças implantadas com hipoacusia por mutação no gene GJB2 apresentavam capacidades

cognitivas normais, com teste de Hisley de avaliação do QI normal, e foram as que tiveram melhores resultados nos testes de avaliação da linguagem e da fala¹⁵. A hipoacusia por mutação no gene GJB2 resulta de uma lesão a nível do órgão do Corti com consequente alteração do potencial endococlear, por perda da função da conexina 26; não há qualquer disfunção no nervo coclear ou no sistema auditivo central nem outras fontes de atraso cognitivo, o que pode justificar os melhores resultados destas crianças face aos seus pares, como sugerido por Bauer.¹⁵ No nosso estudo também verificámos que as crianças com alterações nos genes que codificam as conexinas constituíram o grupo etiológico com melhores ganhos auditivos ($p=0,57$) e linguísticos ($p=0,19$) com a reabilitação.

Shearer *et al.* e Eppsteiner *et al.*, avaliaram a relação entre alterações genéticas que afetam os neurónios do gânglio espiral e o desempenho após a cirurgia de IC.^{16,17} Concluíram que os doentes com variantes genéticas que afetam o gânglio espiral têm piores resultados nos testes de avaliação da linguagem e da fala do que aqueles com variantes genéticas que afetam o órgão de Corti ou a função sináptica.^{16,17} Na nossa amostra, os doentes implantados apresentavam mutações nos genes GJB2, MYO15A, TRIOBP, ATP6V0A4 (Acidose Tubular Renal), MITF (Síndrome de Waardenburg), MYO7A (Síndrome de Usher). Nenhum doente implantado tinha alterações genéticas que afetassem os neurónios do gânglio espiral, tendo assim o componente neuronal do sistema auditivo periférico conservado.^{18,5,9,19,20,21} A informação genética permitiu orientar o aconselhamento pré-operatório. Foram conseguidos ótimos limiares com o IC (LTM 30dB) e bom desenvolvimento da linguagem em 70% das crianças. Denotámos que as três crianças que tiveram piores resultados nos testes de avaliação da compreensão e expressão da fala foram implantadas tardiamente, ou por referenciação tardia ou receio dos pais.

Na nossa amostra foram detetadas 5 variantes potencialmente relevantes, que parecem explicar o fenótipo, nos genes MYO1C, EYA4, MYH14, TECTA e MYO7A; estão a decorrer estudos genéticos para eventual reclassificação destas variantes. Em todos estes genes já foram descritas outras variantes patogénicas em pessoas com surdez, como exemplo, no gene TECTA cujo fenótipo associado é de uma HSN moderada estável de início pré-lingual, coincidente com a criança da nossa amostra com mutação neste gene.²² O recurso a técnicas de NGS permite o estudo simultâneo de múltiplos genes associados a surdez, tornando o método mais rápido e menos oneroso. A inclusão de mais de 200 genes no estudo obriga os clínicos a gerirem a multiplicidade de informação que pode ser obtida, e que nem sempre é informativa, no sentido de confirmar o diagnóstico. Como exemplo, o caso de variantes de significado clínico incerto que poderão vir a ser posteriormente reclassificadas como patogénicas e que, de momento,

ainda não foram descritas associadas a casos de surdez ou para as quais ainda não foram realizados estudos funcionais.

CONCLUSÃO

A confirmação do diagnóstico etiológico permite prever a evolução da hipoacusia, como observado na correlação genótipo-fenótipo no gene GJB2. Permite alertar para o aparecimento de outras patologias como retinite pigmentar na síndrome de Usher e ditar um tratamento precoce. Ao identificar a patologia coclear subjacente à hipoacusia possibilita avaliar a integridade do gânglio espiral e prever o desempenho com o implante coclear. Salienta-se que a variação dos resultados com a reabilitação não depende apenas de fatores clínicos e reforça-se a importância de um diagnóstico precoce de forma a permitir um tratamento célere, pois como confirmado pela nossa amostra, os resultados são tanto melhores quanto mais precoce for a reabilitação. O recurso a técnicas de NGS é fundamental e, nesse contexto, com o intuito de inovar na deteção e tratamento da hipoacusia o CHULC integra o projeto GHELP (*Genetic Help*).

Agradecimentos

Um agradecimento aos colegas de Genética Médica Dra Inês Carvalho, Dr João Freixo, Dra Diana Antunes, Dra Marta Amorim e Dr Rui Gonçalves pelo apoio na realização do estudo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Monteiro L, Subtil J. *Otorrinolaringologia Pediátrica*. Queluz: CírculoMédico; 2016.
2. Grupo de Rastreio e Intervenção da Surdez Infantil – GRISI. Recomendações para o Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU). *Acta Pediátrica Port*. 2007;38(5):209-214.
3. Alford RL, Arnos KS, Fox M, Lin JW. et al. American college of medical genetics and genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med*. 2014 Apr;16(4):347-55. doi: 10.1038/gim.2014.2.
4. Snoeckx RL, Huygen PLM, Feldmann D, Marlin S. et al. GJB2 Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study. *Am J Hum Genet*. 2005 Dec;77(6):945-57. doi: 10.1086/497996.
5. Cryns K, Orzan E, Murgia A, Moreno F. et al. A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness. *J Med Genet*. 2004 Mar;41(3):147-54. doi: 10.1136/jmg.2003.013896.
6. Manrique M, Cervera-Paz F, Huarte A, Molina M. Prospective long-term auditory results of cochlear implantation in prelinguistically deafened children: the importance of early implantation. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004 May;(552):55-63. doi: 10.1080/03655230410017148.
7. Schrauwen I, Helfmann S, Inagaki A, Predoehl F. et al. A Mutation in CABP2, Expressed in Cochlear Hair Cells, Causes Autosomal-Recessive Hearing Impairment. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):636-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.018.
8. Yariz KO, Duman D, Seco CZ, Dallman J. et al. Mutations in OTOGL, Encoding the Inner Ear Protein Otogelin-like, Cause Moderate Sensorineural Hearing Loss. *Am J Hum Genet*. 2012 Nov 2;91(5):872-82. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.09.011.
9. Shahin H, Walsh T, Sobe T, Abu Sa'ed J. et al. Mutations in a Novel Isoform of TRIOBP That Encodes a Filamentous-Actin Binding Protein Are Responsible for DFNB28 Recessive Nonsyndromic Hearing Loss. *Am J Hum Genet*. 2006 Jan;78(1):144-52. doi: 10.1086/499495.
10. Friedman T, Liang Y, Weber J, Hinnant J. et al. A gene for congenital, recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17. *Nat Genet*. 1995 Jan;9(1):86-91. doi: 10.1038/ng0195-86.
11. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss – Syndromic. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Dec;48(6):1041-61. doi: 10.1016/j.otc.2015.07.007.
12. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N. et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6VOA4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet*. 2002 Nov;39(11):796-803. doi: 10.1136/jmg.39.11.796.
13. Voit T, Lamprecht A, Lenard HG, Goebel HH. Hearing loss in facioscapulohumeral dystrophy. *Eur J Pediatr*. 1986 Sep;145(4):280-5. doi: 10.1007/BF00439401.
14. Pandey S, Pandey M. Advances in Genetic Diagnosis and Treatment of Hearing Loss — A Thirst for Revolution. In: Bahmad Jr., editor *Update on Hearing Loss*. InTech; 2015. doi:10.5772/61218.
15. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS. et al. The Effect of GJB2 Allele Variants on Performance after Cochlear Implantation. *Laryngoscope*. 2003 Dec;113(12):2135-40. doi: 10.1097/00005537-200312000-00015.
16. Shearer AE, Eppsteiner RW, Frees K, Tejani V, et al. Genetic variants in the peripheral auditory system significantly affect adult cochlear implant performance. *Hear Res*. 2017 May;348:138-142. doi: 10.1016/j.heares.2017.02.008.
17. Eppsteiner RW, Shearer AE, Hildebrand MS, Deluca AP. et al. Prediction of Cochlear Implant Performance by Genetic Mutation: The Spiral Ganglion Hypothesis. *Hear Res*. 2012 Oct;292(1-2):51-8. doi: 10.1016/j.heares.2012.08.007.
18. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A. et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet*. 1999 Jan;21(1):84-90. doi: 10.1038/5022.
19. Tachibana M, Takeda K, Nobukuni Y, Urabe K. et al. Ectopic expression of MITF, a gene for Waardenburg syndrome type 2, converts fibroblasts to cells with melanocyte characteristics. *Nat Genet*. 1996 Sep;14(1):50-4. doi: 10.1038/ng0996-50.
20. Pater JA, Green J, O'Rielly DD, Griffin A. et al. Novel Usher syndrome pathogenic variants identified in cases with hearing and vision loss. *BMC Med Genet*. 2019 May 2;20(1):68. doi: 10.1186/s12881-019-0777-z.
21. Manor U, Disanza A, Grati M, Andrade L. et al. Regulation of stereocilia length by myosin XVa and whirlin depends on the actin-regulatory protein Eps8. *Curr Biol*. 2011 Jan 25;21(2):167-72. doi: 10.1016/j.cub.2010.12.046.
22. Kirschhofer K, Kenyon JB, Hoover DM, Franz P. et al. Autosomal-dominant, prelingual, nonprogressive sensorineural hearing loss: localization of the gene (DFNA8) to chromosome 11q by linkage in an Austrian family. *Cytogenet Cell Genet*. 1998;82(1-2):126-30. doi: 10.1159/000015086.