

# Mutação do gene TNC: Uma potencial causa rara de surdez neurosensorial juvenil

## TNC gene mutation: A possible rare cause for juvenile sensorineural hearing impairment

Pedro Carneiro de Sousa • Diogo Abreu Pereira • Delfim Duarte • Nuno Trigueiros

### RESUMO

**Introdução:** Os autores pretendem destacar a importância de um estudo completo e exaustivo visando identificar a causa de casos de surdez isolada em doentes jovens, mesmo na ausência de história familiar.

**Descrição de caso:** Doente de 20 anos do sexo feminino que se apresenta com um quadro de hipoacusia bilateral progressiva com seis meses de evolução. No exame físico, a otoscopia, a acumetria e o exame vestibular eram normais. A audiometria confirmou surdez neurosensorial bilateral com curva tonal plana, mas as latências e as amplitudes das ondas dos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral e a ressonância magnética cerebral foram normais. O estudo genético revelou uma mutação no gene TNC.

**Discussão:** O gene TNC gene codifica a tenascina-C, uma glicoproteína da matriz extracelular presente na cóclea humana. Esta proteína pode ter um papel na neosinaptogénese após lesão coclear e na homeostasia iónica. De facto, a mutação do gene TNC gene poderá ser responsável por um quadro de surdez pós-lingual autossómica dominante.

**Palavras-chave:** tenascina-C; gene TNC; surdez neurosensorial

### ABSTRACT

**Introduction:** The authors aim to emphasize the important of a complete and exhaustive framework in order to find the cause of isolated hearing loss in young patients, even if there is no familial history.

**Case Report:** 20-year-old woman presented with isolated progressive bilateral hearing loss since the last six months. In the physical examination, otoscopy, acumetry and vestibular examination were normal. Audiometry confirmed bilateral sensorineural hearing loss with a flat curve, but brainstem evoked response audiometry wave latencies and amplitudes and brain magnetic resonance imaging (MRI) were normal. Genetic study showed a mutation in the TNC gene.

**Discussion:** TNC gene encodes tenascin-C, an extracellular matrix glycoprotein present in the human cochlea. This protein may have a role in the neosynaptogenesis after cochlear injury and in ionic homeostasis. In fact, TNC gene mutation may be responsible for post-lingual autosomal dominant hearing loss cases.

**Keywords:** tenascin-C; TNC gene; sensorineural hearing loss

### INTRODUÇÃO

A surdez neurosensorial em doentes de idade pediátrica ou juvenil é um desafio em termos de diagnóstico etiológico, quer seja uni ou bilateral. Nos casos de surdez isolada (isto é, na ausência de sintomas ou sinais de outras doenças), esse desafio é, ainda, maior, principalmente, na ausência de uma história familiar de surdez precoce.

Em primeiro lugar, é necessário excluir causas mais frequentes como o trauma acústico (está estimado que 5 a 20% dos indivíduos jovens apresenta perda auditiva relacionada com ruído<sup>1</sup>) e o traumatismo do osso temporal. Os exames de imagem (tomografia computadorizada – TC – e ressonância magnética – RM) são essenciais, dado que até 35-39% dos doentes jovens com surdez neurosensorial apresenta alterações anatómicas na TC/RM<sup>2</sup>.

Nos países desenvolvidos, é também mandatório indagar acerca de uma eventual história de exposição a aminoglicosídeos, que são os antibióticos mais usados na sépsis neonatal.<sup>3</sup>

Nas regiões em vias de desenvolvimento, o meio ambiente contribui significativamente mais para a incidência de surdez congénita e juvenil do que no

**Pedro Carneiro de Sousa**

Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Hospital Pedro Hispano

**Diogo Abreu Pereira**

Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Hospital Pedro Hispano

**Delfim Duarte**

Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Hospital Pedro Hispano

**Nuno Trigueiros**

Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Hospital Pedro Hispano

**Correspondência:**

Pedro Carneiro de Sousa  
pedrojms@gmail.com

Artigo recebido a 14 de Setembro de 2017. Aceite para publicação a 13 de Maio de 2018.

mundo desenvolvido. A falta de vitamina A, devida a má nutrição na gravidez, é uma das etiologias possíveis. A vitamina A pode ser importante na embriologia do ouvido interno<sup>4</sup>.

Todavia, mesmo no mundo ocidental, as infeções intrauterinas, como aquelas pelo citomegalovírus (CMV), rubéola, herpes vírus, sífilis e toxoplasmose, são uma causa importante de perda auditiva na população pediátrica.

Outra possibilidade em doentes adultos jovens é a surdez neurosensorial autoimune. Pode ser isolada (doença autoimune do ouvido interno) ou parte de uma síndrome sistémica. A sua incidência pode estar subestimada, uma vez que não há nenhum teste diagnóstico que seja gold-standard<sup>5</sup>.

Nos países ocidentais, a hipoacusia hereditária representa cerca de 50% dos casos de surdez neurosensorial em doentes jovens<sup>6</sup>. Além disso, a relação entre alargamento do aqueduto vestibular e a mutação do gene SLC26A4 reforça a importância do estudo genético no algoritmo diagnóstico nestes doentes.

A mutação do gene TNC é extremamente rara. Este gene localiza-se no cromossoma 9 e codifica uma glicoproteína da matriz extracelular denominada tenascina-C<sup>7</sup>. Esta está expressa na membrana basal e na lâmina espiral óssea da cóclea humana<sup>7</sup>, à semelhança de outras proteínas envolvidas em casos de surdez de etiologia genética, como os colagéneos tipo II e IV (responsáveis pelas síndromes de Stickler tipo I e

de Alport, respectivamente) ou a usherina (síndrome de Usher tipo IIA).

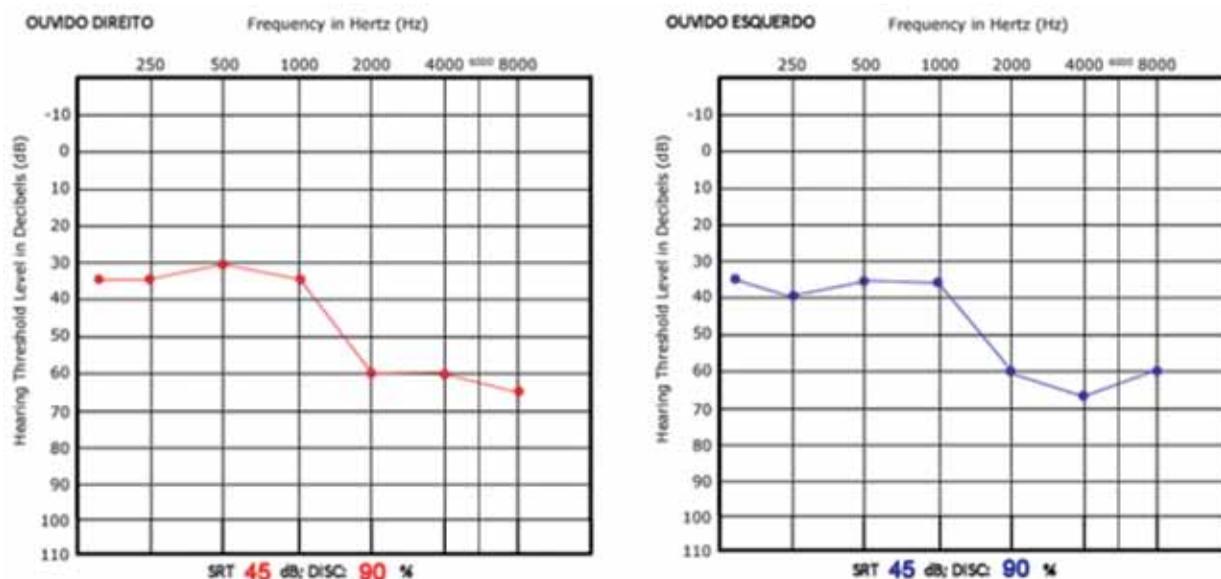
### DESCRIÇÃO DE CASO

Uma doente de 20 anos do sexo feminino, submetida a amigdalectomia oito meses antes, apresentou queixas de hipoacusia bilateral com seis meses de evolução. Negou exposição frequente ou prolongada a ruído intenso, vertigem, história de traumatismo cranioencefálico e infeções perinatais. Nasceu de parto eutócico de termo. No exame físico, não se registou alterações na otoscopia, na acumetria e nas provas vestibulares. As otoemissões acústicas também foram normais.

A audiometria (em outubro de 2014) confirmou surdez neurosensorial bilateral com curva tonal plana e de grau moderado (Figura 1). Cinco meses depois, a perda auditiva melhorou ligeiramente (Figura 2). Três meses após essa reavaliação, foi realizado um curso de 10 dias de corticoterapia com 40 mg diários de prednisolona oral. No entanto, não se verificou alteração subsequente da hipoacusia.

Apesar de os limiares dos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (PEATC), realizados em março de 2015, terem sido de 30 dB no ouvido direito e de 40 dB no esquerdo, as latências e amplitudes das ondas I, III e V foram normais (Figura 3). A RM cerebral e a videonistagmografia foram, igualmente, normais. Foi realizada eletrocardiografia para pesquisar um intervalo QT longo e, assim, para excluir a síndrome de Jervell e

**FIGURA 1**  
Primeiro audiograma (outubro de 2014)



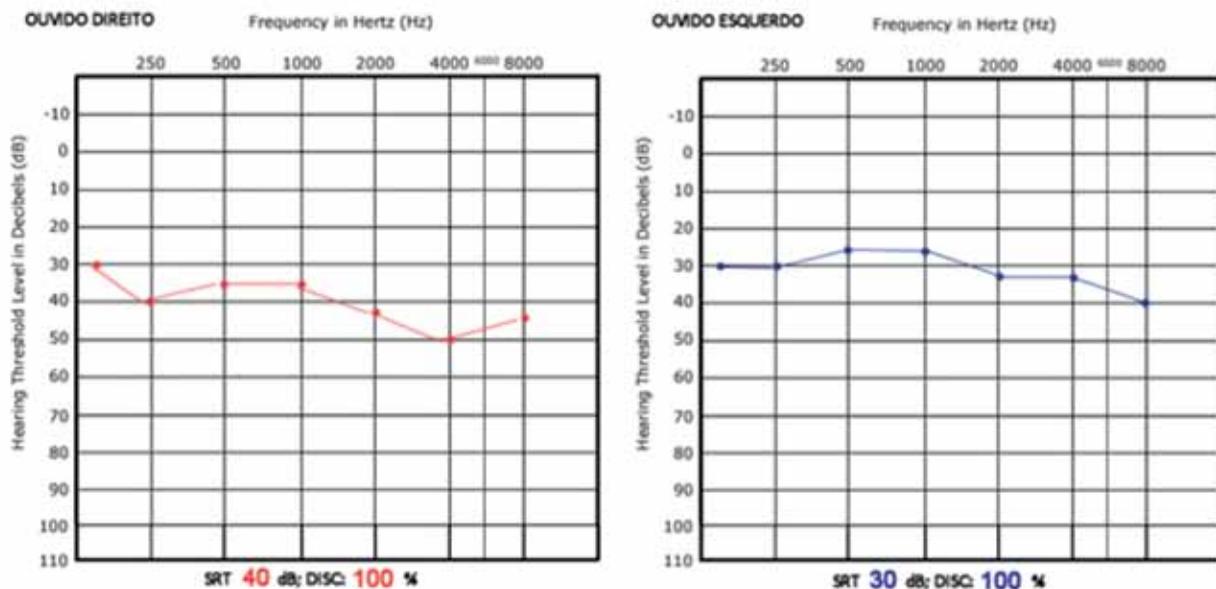
Legenda:

SRT – speech recognition threshold (limar de reconhecimento vocal);

DISC – discriminação vocal.

**FIGURA 2**

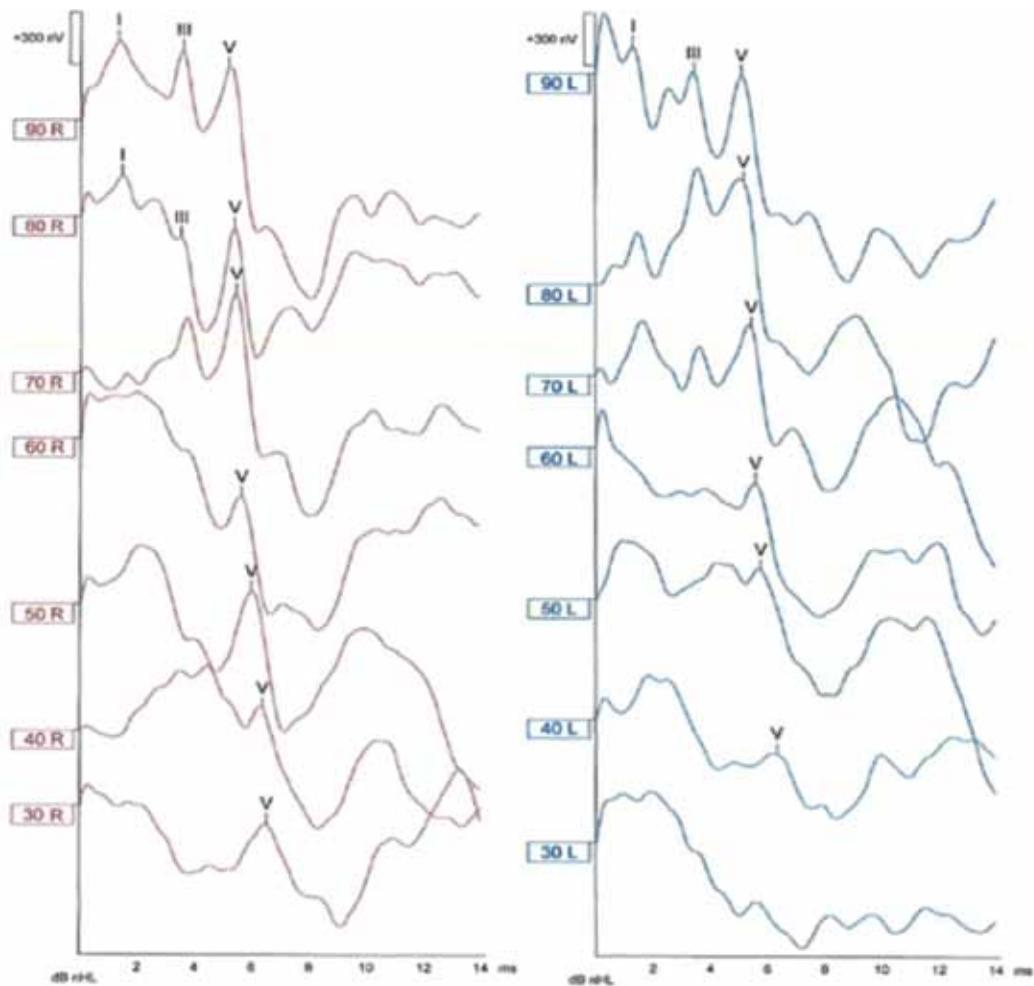
Segundo audiograma (março de 2015)



Legenda: SRT – speech recognition threshold (limar de reconhecimento vocal); DISC – discriminação vocal.

**FIGURA 3**

Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral



Lange-Nielsen, mas também não registou alterações. O estudo laboratorial (hemograma, bioquímica, função tiroideia, testes serológicos – VDRL, cANCA's e anticorpos para antigénios cocleares, nomeadamente, a proteína 68 kDa e a proteína de choque térmico 70) foi também negativo.

O primeiro estudo genético (pesquisa de mutações nos genes GJB2/6, SLC 26A4 e TECTA) foi negativo. O segundo estudo genético, recorrendo à pesquisa de um painel alargado de mutações responsáveis por casos de surdez não sindrómica autossómica recessiva e dominante, através da tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS), revelou uma mutação missense em heterozigotia no gene TNC. A mutação em questão corresponde a uma variante muito rara: a substituição c.1337G>A (p.Arg446Gln). Esta variante encontra-se numa região altamente conservada e cuja análise bioinformática remete para patogenicidade. Não foi possível ter acesso direto, na consulta de Otorrinolaringologia, aos progenitores, pelo que o estudo não foi nestes realizado.

## DISCUSSÃO

A ausência de história de exposição a ruído intenso/prolongado e a curva plana da audiometria tonal permitiram excluir hipoacusia por trauma acústico. Com efeito, esta última, tipicamente, começa com perda auditiva nas frequências médias (3000 a 6000 Hz), embora este conceito não possa ser aplicado a todos os casos<sup>8</sup>.

A inexistência de sintomas ou sinais de vertigem e de alterações nos exames de imagem permitiu excluir a presença de doença desmielinizante (como a esclerose múltipla), de tumores do ângulo cerebelopontino (mais frequentemente, schwannomas vestibulares) e de alargamento do aqueduto vestibular (que pode acompanhar-se de bócio – síndrome de Pendred – e resultar da mutação de genes como SLC26A4, FOXI1 e KCNJ10<sup>9</sup>). A normalidade das ondas dos PEATC constitui mais um argumento contra a hipótese de uma lesão retrococlear.

A surdez autoimune é, geralmente, flutuante, o que é consistente com este caso clínico. Caracteriza-se por uma hipoacusia bilateral assimétrica, rapidamente progressiva, que se desenvolve em semanas a meses<sup>5</sup>. Porém, sintomas vestibulares, acufenos e sensação de plenitude aurial estão presentes até 50% dos doentes e a perda auditiva é, na maior parte das situações, assimétrica<sup>5</sup>, o que não se verifica neste caso. A síndrome de Ménière pode estar associada a autoimunidade e também está relacionada com surdez neurossensorial flutuante<sup>10</sup>. Contudo, o aparecimento das primeiras manifestações é mais comum entre os 40 e os 60 anos, sem prejuízo da possibilidade de indivíduos mais jovens serem afetados<sup>11</sup>. A bilateralidade da perda auditiva da doente também contribui para tornar esta hipótese improvável. Não obstante o diagnóstico de surdez autoimune residir na exclusão de outras causas

de hipoacusia neurossensorial e de ter havido uma ligeira flutuação auditiva nos primeiros 6 meses de observação, não houve resposta à terapêutica com corticosteroide sistémico. Além disso, as serologias dos anticorpos para antigénios cocleares (embora positivas em apenas 44% dos casos de uma amostra de 110 doentes com patologia autoimune do ouvido interno<sup>12</sup>) foram negativas. Assim, os autores excluíram uma causa de mediação imunitária para este caso de surdez.

A patologia infecciosa é, igualmente, uma causa importante de hipoacusia em pacientes jovens. Nos países ocidentais, o CMV é, alias, a causa não genética mais frequente de hipoacusia na população pediátrica<sup>6,13</sup>. A sífilis adquirida, e não só a congénita, também pode levar a otosifilis. Nestes casos, a perda auditiva neurossensorial pode ser uni ou bilateral, com progressão, usualmente, rápida e pode ser súbita. Pode verificar-se tanto precoce como tardiamente no decurso da doença. O diagnóstico implica uma serologia positiva (TPHA ou VDRL)<sup>14</sup>. Além disso, a surdez mediada pelo CMV ou em contexto de otosifilis é, tipicamente, flutuante ou progressiva<sup>13,14</sup>. Todavia, neste caso clínico, os marcadores serológicos (nomeadamente, a IgG para o CMV e o VDRL) foram negativos.

Dentro das causas genéticas, as mutações do gene GJB2 (conexina-26) são as mais frequentes no âmbito da hipoacusia hereditária<sup>5</sup>. Geralmente, estas mutações são responsáveis por surdez pré-lingual e de grau severo a profundo<sup>2,4</sup>, o que não é o cenário desta doente. No entanto, observa-se uma variabilidade fenotípica associada a estas mutações<sup>15</sup>.

Uma vez que a tenascina-C é expressa na membrana basal da cóclea, mutações no gene TNC podem levar a alterações na homeostasia iónica neste nível, resultando em perda auditiva. Além disso, a tenascina-C parece intervir no remodeling após lesão miocárdica<sup>7</sup>, bem como na ativação da cascata inflamatória em áreas com dano tecidual<sup>16</sup>, pelo que poderá ter papéis idênticos na cóclea humana. De facto, as mutações no gene TNC parecem ser responsáveis por casos de surdez pós-lingual (com início entre os 8 e os 30 anos) de transmissão autossómica dominante<sup>7</sup>, algo que é consistente com a hipótese acima enunciada.

É fundamental lembrar que a genética tem uma interação com a ototoxicidade de causa ambiental. Concretamente, indivíduos portadores da mutação m.1555A>G do RNA mitocondrial têm um risco de 100% de desenvolverem surdez profunda e permanente após administração de aminoglicosídeos<sup>5,17</sup>. Esta mutação têm uma prevalência estimada de 1 em cada 520 indivíduos europeus<sup>17</sup>.

Uma questão extremamente relevante é a dos custos das pesquisas de mutações. Sabatini LM et al., no "*Genomic Sequencing Procedure Microcosting*", preconizam um teste inicial direcionado aos genes GJB2 e GJB6, dado o seu elevado poder diagnóstico e baixo custo<sup>18</sup>. No entanto, Svidnicki MC et al. explicitam que o custo da

sequenciação destes dois genes é de, aproximadamente, 30 dólares americanos por doente, enquanto que o gasto de da pesquisa de 86 mutações num painel que abrange os genes GJB2, SLC26A4, MYO15A, OTOF, CDH23 e TMC1 (que são os mais comumente ligados à surdez de transmissão autossômica recessiva na população caucasiana) é de cerca de 20 dólares americanos por indivíduo, recorrendo à plataforma MassARRAY iPLEX<sup>®19</sup>. Em Portugal, no CGC Genetics, a sequenciação completa do GJB2 e do GJB6 tem um custo de 110 e 120 euros, respetivamente, por paciente. A pesquisa de mutações relacionáveis com surdez num painel de 79 genes (com a tecnologia NGS) que inclui GJB2, SLC26A4, MYO15A, OTOF, CDH23 e TMC1 é muito mais onerosa (acima de 1 500 euros por doente), enquanto que a pesquisa de deleções e duplicações (nas mutações mais frequentemente relacionadas com surdez) do GJB2, GJB6, GJB3, POU3F4 (surdez ligada ao cromossoma X) e WFS1 (surdez de transmissão autossômica recessiva) é mais barata (150 euros por indivíduo, no conjunto da análise de todas as mutações). Portanto, uma anamnese cuidadosa e detalhada (incluindo os antecedentes familiares) é crucial no sentido de se evitar gastos financeiros supérfluos.

## CONCLUSÃO

Um estudo amplo e exaustivo é crucial nos casos de hipoacusia precoce. Não obstante a necessidade de primeiro serem excluídas as causas mais frequentes, é crescente a importância do estudo genético, especialmente, nos países ocidentais.

Há uma miríade de proteínas envolvidas na função auditiva e, por conseguinte, a tendência será para encontrar mutações em genes que codifiquem mais e mais proteínas implicadas na homeostasia coclear. A mutação do gene TNC é uma etiologia possível de surdez pós-lingual.

É, por isso, necessária mais investigação para clarificar o papel real da tenascina-C no funcionamento e na integridade cocleares.

## Proteção de pessoas e animais

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

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao CGC Genetics pela rápida resposta neste caso clínico, bem como pela fornecimento de informação relativa aos custos dos testes genéticos.

## Referências bibliográficas

- 1.Sliwiska-Kowalska M, Davis A. Noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2012; 14(61):274-80.
- 2.Mafong DD, Shin EJ, Lalwani AK. Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2002; 112(1):1-7.
- 3.Bitner-Glindzicz M, Rahman S, Chant K, Marlow N. Gentamicin, genetic variation and deafness in preterm children. *BMC Pediatr*. 2014; 14:66.
- 4.Emmett SD, West KP Jr. Gestational vitamin A deficiency: a novel cause of sensorineural hearing loss in the developing world? *Med Hypotheses*. 2014;82(1):6-10.
- 5.Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(5):780-9.
- 6.De Leenheer EMR, Janssens S, Padalko E, Loose D, et al. Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: Proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(1):27-32.
- 7.Zhao Y, Zhao F, Zong L, Zhang P, et al. Exome sequencing and linkage analysis identified tenascin-C (TNC) as a novel causative gene in nonsyndromic hearing loss. *PLoS One*. 2013; 8(7).
- 8.Ali S, Morgan M, Ali Ul. Is it reasonable to use 1 and 8 kHz anchor points in the medico-legal diagnosis and estimation of noise-induced hearing loss? *Clin Otolaryngol*. 2015; 40(3):255-9.
- 9.Liu Y, Wang L, Feng Y, He C, et al. A New Genetic Diagnostic for Enlarged Vestibular Aqueduct Based on Next-Generation Sequencing. *PLoS One*. 2016 Dec 20; 11(12):e0168508.
- 10.Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, et al. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Menière's disease. *PLoS One*. 2011;6(10):e26759.
- 11.Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, et al. Meniere's disease might be an autoimmune condition? *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):731-8.
- 12.Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol*. 2001 Jan; 121(1):28-34.
- 13.Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82.
- 14.de Goffau MJ, Doelman JC, van Rijswijk JB. Unilateral sudden hearing loss due to otosyphilis. *Clin Pract*. 2011; 1(4):e133.
- 15.Duman D, Tekin M. Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review-Front Biosci. 2012 Jun 1; 17: 2213–2236.
- 16.Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nature Med*. 15: 774-780, 2009.
- 17.Bitner-Glindzicz M, Pembrey M, Duncan A, Heron J, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in European children. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):640-2.
- 18.Sabatini LM, Mathews C, Ptak D, Doshi S, et al. Genomic Sequencing Procedure Microcosting Analysis and Health Economic Cost-Impact Analysis: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2016; 18(3):319-28.
- 19.Svidnicki MC, Silva-Costa SM, Ramos PZ, dos Santos NZ, et al. Screening of genetic alterations related to non-syndromic hearing loss using MassARRAY iPLEX<sup>®</sup> technology. *BMC Med Genet*. 2015; 16:85.