

## CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE HOMOZIGOTOS PARA A MUTAÇÃO *35DELG* DO SERTÃO DA BAHIA/BRASIL

SANN-DIAS, DS<sup>2</sup>; MANZOLI, GN<sup>1</sup>; PAULON, RMC<sup>2</sup>; SALLES, C<sup>4</sup>; FERNANDES, LC<sup>2</sup>;  
ACOSTA, AX<sup>1,3</sup>; ABE-SANDES, K<sup>1,2</sup>.

1. Laboratório Avançado de Saúde Pública – LASP/CPqGM/FIOCRUZ;
2. Departamento de Ciências da Vida – Universidade do Estado da Bahia – UNEB;
3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – FAMEB;
4. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP/FBDC.

Palavras Chave: 35delG, Surdez Hereditária Não-Sindrômica, Sertão.

### INTRODUÇÃO

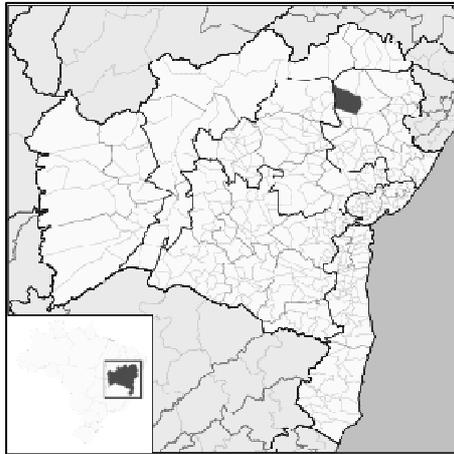
O município de Monte Santo (Fig.1) está localizado no Sertão da Bahia/Brasil e possui 56.938 habitantes. Algumas doenças genéticas raras têm sido encontradas em alta prevalência neste município, segundo comunicação pessoal com os coordenadores do projeto “Genética no Sertão: Estudo de doenças monogênicas raras no município de Monte Santo-BA”. Dados preliminares mostram elevado grau de endogamia e endocruzamento neste município.

Uma em cada 1000 crianças nasce surda ou se torna portadora de surdez profunda ou severa antes que a linguagem seja adquirida. Mais da metade dos casos de surdez congênita tem etiologia genética. Destes, 70% apresentam a surdez hereditária não-sindrômica (SHNS), que afeta essencialmente a via sensorio-neural da audição, e não possui outros sintomas associados. Entre estes, 80% apresentam padrão de herança autossômico recessivo<sup>1</sup>.

A mutação *35delG*, situada no gene *GJB2* é a principal causa de surdez hereditária não-sindrômica (SHNS) em europeus. Sua expressão resulta na inativação da proteína conexina 26, que por sua vez, é responsável pela formação das junções *gap* cocleares, através das quais ocorrem trocas de eletrólitos, mensageiros secundários e metabólitos citoplasma a citoplasma, provocando perda auditiva de grau severo a profundo em indivíduos homozigotos<sup>1</sup>.

Populações onde o índice de casamentos consanguíneos entre os afetados é comum, mutações no gene *GJB2* ocorrem com elevada frequência<sup>2</sup>. Sabendo-se da incidência elevada de casamentos consanguíneos na região de Monte Santo, e do número restrito de estudos brasileiros na área, sobretudo com populações da Bahia,

buscou-se com este estudo investigar a prevalência desta mutação em portadores de SHNS de Monte Santo e caracterizá-la auditiva e audiologicamente.



**Fig.1.** Mapa da Bahia/Brasil com destaque em Monte Santo, na sub-região Sertão.

Fonte: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Bahia\\_Municip\\_MonteSanto.svg/579px-Bahia\\_Municip\\_MonteSanto.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Bahia_Municip_MonteSanto.svg/579px-Bahia_Municip_MonteSanto.svg.png)

## MATERIAIS E MÉTODOS

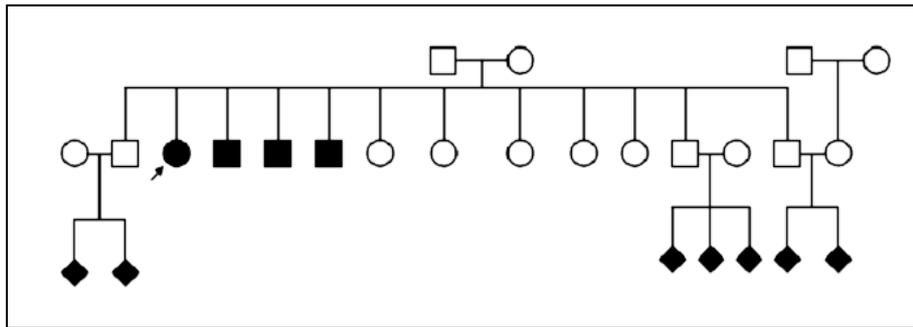
Foi realizado estudo em corte transversal, aprovado CEP CPqGM/FIOCRUZ: parecer Nº 182/2008, protocolo 274. Foi realizada orientação aos agentes comunitários de saúde (ACS) para recrutamento dos possíveis afetados. Foi aplicado um questionário clínico, coletado sangue para obtenção de DNA e dados genalógicos, realizada triagem audiológica com Imitanciômetro *Interacoustic* modelo AZ7, e análise laboratorial. Esta, foi realizada por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), seguida de digestão pela enzima *Bst*NI e visualização em gel de poliacrilamida 6% corado com prata.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sendo o Agente comunitário de saúde (ACS) conhecedor das necessidades e mazelas que acometem a população, procuramos analisar a validade da instrumentalização dos ACS para detecção de casos suspeitos. Tendo como referência, os resultados da imitanciometria, pôde-se constatar que dos 53 casos suspeitos recrutados pelos ACS, 51 apresentaram exame alterado, resultando num valor preditivo positivo de 96,2%.

Na amostra geral, 43% dos indivíduos possuíam pais consangüíneos. Houve relato de 129 outras recorrências familiares. Verificamos, ainda, que apenas 5%

referiram acompanhamento especializado. O índice de consangüinidade nesta amostra foi superior àquele encontrado em outros estudos brasileiros, cujo índice foi 5,6% em portadores de SHNS, e 50% nos homozigotos para mutação *35delG*, similar ao encontrado neste estudo (58%)<sup>3</sup>. A Fig.1. ilustra genealogia de uma família apresentando 11 afetados e padrão de herança autossômico recessivo, comum à todos outros casos analisados.



**Fig.1.** Heredograma da família de um dos afetados mostrando os membros com SHNS. A seta indica o paciente incluído no presente trabalho.

A prevalência do alelo mutante foi de 30,2%, sendo 15(28,3%) homozigotos e 2(3,8%) heterozigotos. Revisada a publicação nacional, foram encontrados cinco estudos brasileiros que estudaram, no total, 346 surdos. Destes, 46 (13%) eram homozigotos para a mutação *35delG*<sup>4</sup>.

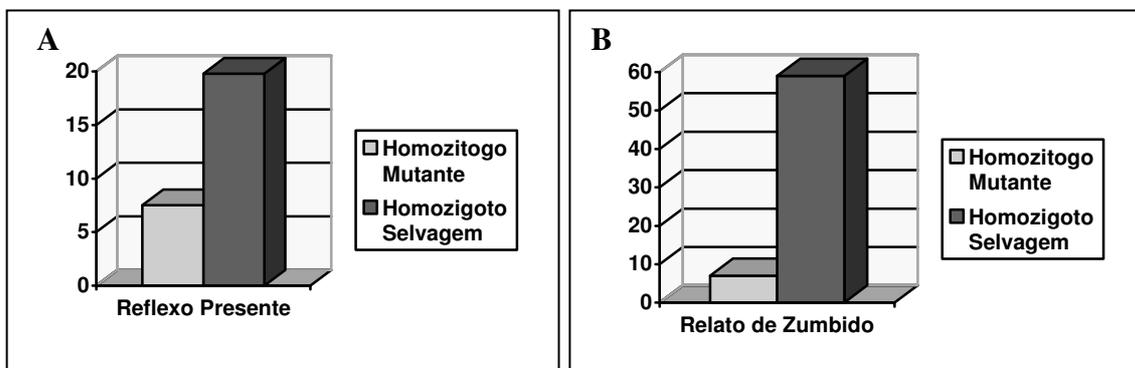
No quadro.1. é possível comparar os achados encontrados nos grupos de homozigotos selvagens/normais (HS) e mutantes (HM), onde verificou-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos itens “histórico familiar”, talvez relacionado ao índice de casamentos consangüíneos na família, que deve ser melhor investigado, e também no item “autodenominação da cor/raça branca”, certamente por ser, a mutação *35delG*, a mais comum é indivíduos caucasianos<sup>5</sup>.

Variáveis	HS (n = 36)	HM (n = 15)	Amostra geral
Faixa etária (anos) Média (variação)	32,2 (2:68)	23,7 (3: 55)	20,7 (2:68)
Sexo masculino (%)	47	67	53
Histórico familiar (%)	61 *	93 *	72
Consanguinidade (%)	42	58	43
Casos congênitos (%)	50	100	64
Autodenominação da cor/raça branca (%)	17 *	53 *	23
DA Bilateral (%)	75	100	83

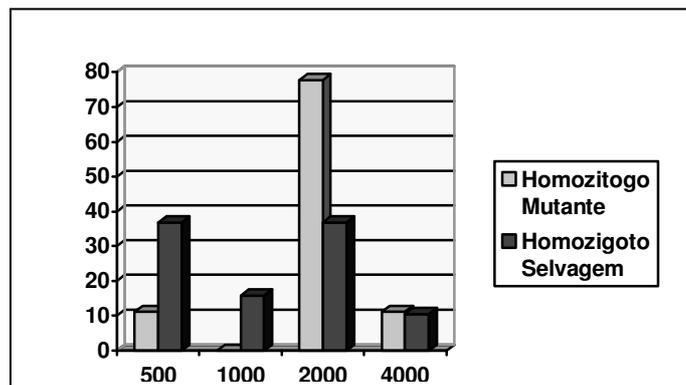
**Quadro.1.** Caracterização da amostra de acordo com o genótipo.

Todos os indivíduos apresentaram timpanograma tipo A, e com exceção de um caso, apresentaram reflexos estapedianos ausentes ou presentes em limiares elevados, sugerindo, sobretudo, perdas auditivas sensorio-neurais, predominando a forma bilateral (93%) e não-progressiva (76%), compatível com outro estudo brasileiro<sup>3</sup>. Entretanto, o estudo mostrou diferença estatística ( $p < 0,005$ ) entre os grupos HS e HM, com relação à presença de reflexo estapediano contralateral (20%/7%) e ao relato de zumbido (59%/7%). Havendo, ainda, tendência à diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,058$ ) ao verificar presença de reflexo estapediano contralateral na frequência de 2kHz (37%/77%).

**Fig. 2. A.** Prevalência do reflexo estapediano contralateral. **B.** Prevalência do zumbido.



**Fig. 3.** Distribuição do reflexo estapediano de acordo com frequência e genótipo.



A diferença à presença do reflexo estapediano contralateral, inclusive à frequência de 2kHz, pode estar relacionado aos limiares auditivos dos indivíduos, indicando possivelmente, piores limiares no grupo HM, e, neste grupo, o limiar auditivo na frequência de 2kHz é, possivelmente, melhor que nas demais frequências (500, 1000 e 4000 Hz). É necessário, entretanto, realização de exames complementares, para maior esclarecimento desses achados.

O zumbido é uma percepção auditiva “fantasma” percebida, quase que exclusivamente, pelo paciente<sup>6</sup>. Entre os pacientes com zumbido, cerca de 78% a 90% apresentam quadro audiológico alterado<sup>7</sup>. O zumbido é prevalente em 15% da população geral e 33% dos idosos<sup>8</sup>. A prevalência do zumbido no grupo HM (7%) foi inferior ao descrito na literatura, inclusive à encontrada na população geral, sendo necessária investigação complementar.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a mutação *35delG/GJB2* apresentou prevalência de 30,2% na amostra, sendo, portanto, elevada, a sua contribuição para a SHNS em Monte Santo-BA. A frequência de homozigotos mutantes é maior nesta população que a verificada em outros estudos brasileiros, sugerindo efeito da endogamia e endocruzamento. Sendo que naqueles indivíduos, cuja etiologia está associada à mutação, ocorre menos zumbido e reflexo estapediano, e este, quando presente, ocorre predominantemente na frequência de 2kHz.

## REFERÊNCIAS

1. PFEILSTICKER LN, STOLE G, SARTORATO EL, DELFINO D, GUERRA ATM. A investigação genética na surdez hereditária não síndrômica. Rev Bras Otorrinolaringol, 2004;70(2):181-186.
2. NANCE WE, LIU XZ, PANDYA A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. Lancet, 2000; 356: 500-501.
3. MAGNI, C. Deficiência auditiva não-sindrômica: avaliação genética (genes de conexinas) e fenotípica (clínica e audiológica). Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS. Testes Genéticos Moleculares para Transtornos Hereditários Diversos. Informe ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde, Rio de Janeiro, Dez. 2008.
5. RABIONET R, GASPARINI P, ESTIVILL X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. Hum. Mutat., 2000; 16: 190-202.
6. SANCHEZ T, ZONATO A, BITTAR R, BENTO R. Controvérsias sobre a fisiologia do zumbido. Arquivos da Fundação Otorrinolaringologia, 1997; (1):2-8.
7. MARTINS MC. Zumbido: um estudo de suas características e ocorrência em uma clínica otorrinolaringológica. Dissertação de Mestrado. PUC-SP, São Paulo, 1991.
8. SEIDMANN MD, JACOBSON GP. Update on tinnitus. Otolaryngol Clin North Am, 1996; 29: 455-65.