

## RELATO DE CASO: SURDEZ ASSOCIADA À RETINOSE PIGMENTAR

### CASE REPORT: DEAFNESS ASSOCIATED RETINITIS PIGMENTOSA

Nicole Richter Minhoto Wiemes\*

Liya Regina Mikami\*\*

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Usher é a associação de duas deficiências, a surdez e retinose pigmentar. Esta síndrome é uma doença autossômica recessiva e apresenta quatro tipos, que são classificadas principalmente de acordo com o grau da surdez e função vestibular.

**Objetivos:** determinar o genótipo da criança estudada em relação ao gene *USH2A*. **Métodos:** O sujeito da pesquisa recentemente foi diagnosticado com retinose pigmentar, e este já apresentava surdez. Foi realizada anamnese com a mãe da criança, seguida de análise de prontuários e análise molecular. **Resultados:** A partir da análise nos prontuários, observou-se no paciente, pelo exame Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE, ausência de resposta eletrofisiológica, assim como, na Emissão Oto-Acústica (EOA) apresentou ausência de resposta coclear e no exame audiométrico, constatou perda auditiva neurosensorial bilateral. A análise molecular observou que o paciente não apresenta a síndrome de Usher tipo II. **Conclusão:** Embora o paciente estudado apresente as características da síndrome de Usher tipo II, não foi detectada a mutação no gene *USH2A*.

**Descritores:** Síndrome de Usher; retinose pigmentar; surdez neurosensorial.

\*Graduanda do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Brasil

\*\*Doutora em Genética. Professora da Escola de Saúde das Faculdades Integradas do Brasil  
e-mail: liyamikami@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Usher syndrome is the association of two deficiencies, deafness and retinitis pigmentosa. This syndrome is an autosomal recessive disorder and presents four types, which are classified mainly according to the degree of deafness and vestibular function. **Objective:** Determine the genotype of the child in relation of the USH2A gene. **Methods:** The research subject was recently diagnosed with retinitis pigmentosa, and it already had deafness. For the realization of the research, was used the Laboratory of Genetics of Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL, Curitiba – PR. We did an interview with the mother of the child, followed by an analysis of medical and molecular analysis. **Results:** By analyzing the charts, it was observed in the patient, by the exam Brainstem Electric Responses Audiometry – BERA, absence of electrophysiological response, as well as in Oto-Acoustic Emission (OAE) showed no cochlear response and in the audiometry examination, showed bilateral sensorineural hearing loss. In molecular analysis noted that the patient does not present the Usher syndrome type II. **Conclusion:** Although the studied patient presents the characteristics of Usher syndrome type II, he does not present the mutation in the *USH2A* gene.

**Keywords:** Usher syndrome; retinitis pigmentosa; deafness.

## INTRODUÇÃO

A surdez é um problema de saúde comum que quando não diagnosticada durante os primeiros anos de vida da criança, pode afetar de maneira permanente a habilidade linguística do indivíduo e seu desempenho social e emocional <sup>(1)</sup>.

A surdez pode ter inúmeras causas, ser transmitida geneticamente, decorrente de infecção perinatal ou congênita, como por exemplo, rubéola, citomegalovírus, herpes, toxoplasmose e sífilis, ou então ser provocada por fatores exógenos, como sarampo, caxumba e meningites bacterianas que ocasionam perdas auditivas graves <sup>(2)</sup>.

A surdez hereditária é regida pelas leis mendelianas de hereditariedade <sup>(3)</sup>. Se um gene anormal for suficiente para gerar surdez, esta é caracterizada por traço dominante. Se um par

de genes anormal for necessário para produzir alteração fenotípica, a surdez é caracterizada como herança recessiva. Na transmissão de surdez hereditária dominante, um dos pais é afetado e transmite a anormalidade para cerca de 50% de seus descendentes. Na transmissão recessiva, ambos os pais são portadores do gene, porém geralmente não são afetados, e passam a surdez para aproximadamente 25% de seus filhos <sup>(3,4)</sup>.

Em alguns casos, observa-se a associação de deficiências neurosensoriais hereditárias, como no caso a síndrome de Usher (SU), que é definida como uma condição de doença autossômica recessiva. Nesta associação, o individuo pode apresentar surdez, parcial ou total, e diminuição progressiva da visão decorrente da degeneração das células fotorreceptoras da retina, os cones e bastonetes, denominados de retinose pigmentar (RP) <sup>(5)</sup>.

O termo retinite pigmentosa é utilizado para um conjunto de distrofias retinianas progressivas, com característica comum de cegueira noturna, defeitos de campo visual periférico, depósito retiniano de pigmentos, um eletrorretinograma característico, e em seu estágio final a cegueira. Esta enfermidade pode apresentar padrão de herança autossômica dominante, ligada ao X, ou autossômica recessiva <sup>(6)</sup>.

De acordo com o OMIM, a mutação mais frequente, na síndrome de Usher do tipo II, é a mutação que ocorre no gene *Usherina* (*USH2A*), alelo 2299delG, inicialmente relatado como 2314delG. Esta mutação resulta de uma deleção no códon 772 <sup>(7)</sup>. O gene *USH2A* foi inicialmente identificado como um produto de transcrição composto por 21 exons, mas posteriormente contendo 72 exons <sup>(8,9)</sup>.

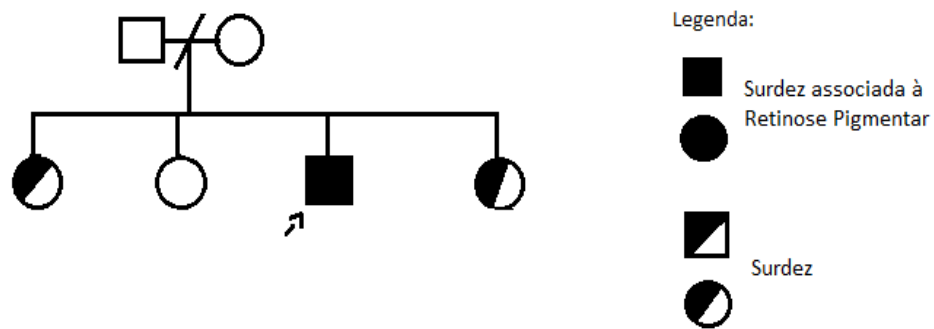
Com o diagnóstico precoce da perda auditiva e das alterações visuais é possível fazer reabilitação ao paciente, adaptando-lhe a aparelho auditivo, ou implante coclear, pois no caso do individuo vir a apresentar múltiplas deficiências ele poderá estar adequando a suas dificuldades, podendo ter melhor qualidade de vida.

O presente trabalho apresenta um relato de caso de um paciente com surdez, diagnosticado com retinose pigmentar e tem como objetivo determinar seu genótipo em relação a mutação do gene *USH2A*.

## METODOLOGIA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL, Curitiba – PR sob o parecer n° 04/2011.

Esta pesquisa foi um relato de caso, onde o sujeito é integrante de uma família que foi avaliada no ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR. O pai, a mãe e uma filha (13 anos) não apresentaram nenhuma alteração visual e auditiva e os outros três filhos (16, 12 e 5 anos) apresentam surdez, sendo que o terceiro filho (12 anos) recentemente foi diagnosticado com retinose pigmentar (Figura 1). Para a realização da pesquisa foi utilizado o Laboratório de Genética das Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL, Curitiba – PR.



**Figura 1:** Heredograma do paciente estudado.

A metodologia foi dividida em etapas. Primeiramente realizou-se anamnese com a mãe da criança. Na etapa seguinte os prontuários dos exames auditivos, oftalmológicos e da anamnese da criança foram analisados.

Realizou-se, ainda, análise molecular, onde foi coletado amostra de sangue do indivíduo com retinose pigmentar para a extração de DNA e posterior amplificação da região específica por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).

A extração de DNA foi feita de acordo com a metodologia descrita por JOHN *et al.* (1990) e modificada por LAHIRI e NURNBERGER JR. (1991), que baseia-se nas seguintes etapas: lise das hemácias; lise dos núcleos dos leucócitos; retirada das proteínas através da sua precipitação; precipitação do DNA; lavagem do DNA e diluição em tampão TE<sup>(10,11)</sup>.

A genotipagem do alelo do gene *Usherina* foi realizada pela técnica da PCR alelo específica. A amplificação foi realizada em 50 µL de volume total de reação, contendo 46,8

μL de PCR Supermix (Invitrogen – 22 μM de Tris-HCl pH 8,4; 55 μM KCL; 1,65 μM MgCl<sub>2</sub>; 220 μM dATP; 220 μM dTTP; 220 μM dCTP; 220 μM dGTP; 22U/mL Taq DNA polimerase), 1 μL de DNA e 10pmoles de cada primers (0,5μl iniciador sense da Síndrome de Usher (SU) e da B-globina; e 0,6 μL de primer antisense da SU e da B-globina). Os iniciadores utilizados da síndrome de Usher foram TTGGCTTCTTTTTTGCCTC sense sem a mutação; TTGGCTTCTTTTTTGCCTA sense com a mutação; TTAGGGGTAACAGGTCTTCG antisense; e os iniciadores da B-globina foram TAGTCCCACTGTGGACTACTT sense; CCTGAGAGCTTGCTAGTGATT antisense<sup>(12)</sup>.

As PCRs foram realizadas em termociclador Biocycler e os ciclos de amplificação utilizados foram os seguintes:

- 1) 95°C por 10 minutos; 2) 94°C por 30 segundos; 3) 57°C por 30 segundos; 4) 72°C por 45 segundos; 5) repetiu-se por 30 vezes do passo 2 ao 4; 6) 72°C por 5 minutos.

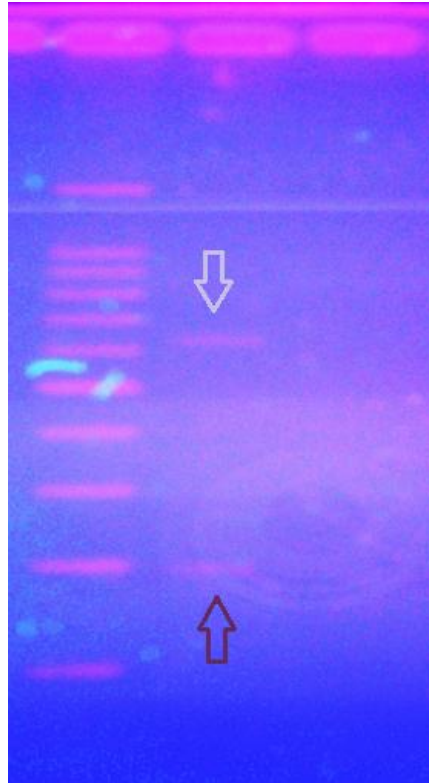
## RESULTADOS

Foram analisados nos prontuários do indivíduo estudado os exames de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE; Emissão Oto-Acústica; Audiometria Tonal Limiar e Imitanciometria.

O paciente apresentou no exame audiométrico surdez neurosensorial de severa a profunda bilateral; Imitanciometria com timpanogramas tipo “A”, complacência estática dentro de valores normais; Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico – PEATE com ausência de resposta eletrofisiológica em 90 dBHL; Emissão Oto-Acústica (EOA) com ausência de resposta coclear para frequências testadas (500 Hz, 1KHz, 2 KHz, 4 KHz e 6 KHz) em ambas as orelhas. Encontra-se em avaliação otorrinolaringológica, fonoaudiológica, psicológica e com assistente social para a indicação de implante coclear. Há 12 meses, devido a queixas de perda de visão periférica e noturna foi diagnosticado pela oftalmologia Síndrome de Usher, sendo esta ainda investigada.

Na análise molecular foi possível observar que o paciente não apresenta a síndrome de Usher tipo II, mutação no gene *Usherina*, como observada na FIGURA 2, pois apresentou

amplificação normal para o iniciador sem a mutação e também, notou-se que o paciente é homocigoto usual, pois não houve amplificação para o iniciador com a mutação.



**FIGURA 2:** Gel de agarose com amplificação na região de 600 pb (Beta-Globina utilizado como controle interno; seta branca), 200 pb (SU tipo II; seta roxa) e marcador de 100pb.

## DISCUSSÃO

A surdez é geralmente dividida em dois tipos: o primeiro, causada por dano da cóclea ou do nervo auditivo (vias nervosas), sendo classificada como “deficiência auditiva nervosa”, e, o segundo, causada por transtornos de mecanismos da orelha externa ou média em transmitir os sons até a cóclea, que é denominado de “perda auditiva de condução”<sup>(13,14)</sup>. Entre as causas da surdez por condução estão: obstrução do canal auditivo externo, por cerúmen ou corpos estranhos; destruição dos ossículos auditivos; espessamento da membrana timpânica devido a repetidas infecções da orelha média; rigidez anormal das inserções do estribo na janela oval. As causas de surdez nervosa são: degeneração tóxica do nervo acústico

produzida por estreptomicina, tumores do nervo acústico e do ângulo ponto-cerebelar e lesões vasculares do bulbo <sup>(14)</sup>.

AMORIM *et al.* (2008) relataram que a surdez genética denominada não-sindrômica pode ser classificada em autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X (ligada ao sexo) ou de herança mitocondrial <sup>(3)</sup>.

A retinose pigmentar pode apresentar-se só ou acompanhada de outras deficiências, a mais frequente é a associação com a surdez, como no caso da síndrome de Usher. De acordo com CHEN, *et al.*(2000) a frequência de problemas visuais encontradas em indivíduos com surdez é maior que em indivíduos com audição normal <sup>(15)</sup>.

A partir da análise do heredograma observou-se que, apenas a segunda geração apresentou um indivíduo com RP associada à surdez, os pais do indivíduo afetado não apresentam surdez nem RP. Após análise molecular foi possível observar que o paciente estudado apresenta genotipagem normal, o que significa que este não tem a mutação no gene *USH2A*.

A surdez sensorineural hereditária geralmente se manifesta durante a infância ou adolescência, porém pode aparecer em qualquer estágio da vida. Entretanto, estudos mostram que em crianças, as alterações auditivas derivadas de fatores genéticos ou ambientais têm maior incidência no gênero masculino do que no gênero feminino <sup>(4)</sup>, porém no presente estudo observa-se que nesta família apresentam-se três crianças com surdez, sendo que duas são do gênero feminino.

Segundo LIARTH *et al.* (2002), a SU apresenta quatro tipos de classificação, sendo diferenciadas pelas características da doença. A SU do tipo I provoca surdez profunda, retinose pigmentar e ausência de função vestibular; a do tipo II provoca surdez moderada, função vestibular normal e retinose pigmentar; a do tipo III causa surdez profunda, ataxia vestibulocerebelar, psicose (síndrome de Hallgren) e também retinose pigmentar; a do tipo IV é o tipo mais raro e provoca retinose pigmentar, surdez profunda e retardo mental <sup>(16)</sup>.

A Síndrome de Usher do tipo II é o tipo mais frequente em relação aos demais e apresenta fácil análise, já que não necessita do DNA de todos os integrantes da família, e sim só do paciente estudado <sup>(7)</sup>.

Estudos anteriores relataram que a função vestibular de pacientes com síndrome de Usher do tipo II é normal, enquanto os pacientes do tipo I apresentam disfunção vestibular<sup>(17,18)</sup>, e nesta pesquisa o paciente analisado apresenta função vestibular normal.

O gene *USH2A* oferece instruções para produção da proteína *Usherina*<sup>(19)</sup>. Esta proteína, apesar de apresentar função desconhecida<sup>(20)</sup>, é encontrada na membrana basal, e pode ser importante no desenvolvimento e na homeostase da orelha interna e da retina. Mutações nesse gene têm sido associadas com a síndrome de Usher tipo II A e retinose pigmentar<sup>(21)</sup>.

Ainda não há tratamento para a retinose pigmentar, porém para a surdez há duas medidas adaptativas que podem ser utilizadas, quando a surdez não é profunda usa-se aparelho de amplificação sonora e em casos de surdez profunda recomenda-se o implante coclear<sup>(7)</sup>. O Implante Coclear (IC), também conhecido como ouvido biônico, é um dispositivo eletrônico de alta tecnologia que estimula eletricamente as fibras nervosas remanescentes, permitindo a transmissão do sinal elétrico para o nervo auditivo, a fim de ser decodificado pelo córtex cerebral, diferentemente do aparelho de amplificação sonora<sup>(22)</sup>.

## CONCLUSÃO

O paciente estudado apresenta as características da síndrome de Usher tipo II, retinose pigmentar, surdez neurosensorial e função vestibular normal, ele não apresenta a mutação no gene *USH2A*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEGRE, C.A.M. Prevalência de perda auditiva em recém-nascidos de muito baixo peso, publicado no jornal de Pediatria - V.79, n.2, 2003.
2. CRUZ, S.. Perda Auditiva - Causas e Prevenção, publicado em agosto. Disponível em: <http://pt.shvoong.com/medicine-and-health/1647117-perda-auditiva-causas-prevencao/>. Acessado dia 15/09/2010 às 19h49min., 2007.



3. AMORIM, A.M.; CARVALHO, C.A.F.C.; AZEVEDO, M.F.; LONGHITANO, S.B.. Perda auditiva hereditária: relato de casos, Artigo publicado na revista CEFAC – V.10 n.1. São Paulo, 2008.
4. JERGER, S.; JERGER, J.. Alterações Auditivas – Um manual para avaliação clínica, Livraria Atheneu Editora, Rio de Janeiro/São Paulo. p.73 - 77, 1989.
5. MENDIETAL, L.; BEREZOVSKY, A.; SALOMÃO, S.R.; SACAI, P.Y.; PEREIRA, J.M.; FANTINI, S.C.. Acuidade visual e eletrorretinografia de campo total em pacientes com síndrome de Usher, Artigo publicado no arquivo brasileiro de oftalmologia. V.68 n.2 São Paulo, 2005.
6. MOTULSKY, A. G.; VOGEL, F. Genética humana: problemas e abordagens. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.541, 2000.
7. AYUSA,C.; GARCIA-SANDOVAL,B.; GUTIÉRREZ, R.; CENJOR, C. Síndrome de Usher: Estudio Clínico y Genético en España. Revista Tercer Sentido,n 32, Deziembro. pp.33-40, 2000.
8. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>; site acessado dia 17/03/2011 às 14:48.
9. MCGEE, T.L.; SEYEDAHMADI, B.J.; SWEENEY, M.O.; DRYJA, T.P.; BERSON, E.L. Novel mutations in the long isoform of the *USH2A* gene in patients with Usher syndrome type II or non-syndromic retinitis pigmentosa. Artigo publicado no Journal of Medical Genetics, 2010.

10. JOHN, S. W. M.; WEITZNER, G.; ROZEN, R.; SCRIVER, C. R. A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocyte. *Nucleic Acids Research*, London, V. 19, n. 2, p.408, 1990.
11. LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HWM DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids*, Oxford, V. 19, p.5444, 1991.
12. MULLIS, K.; FALOONA, F.; SCHARF, S.; SAIKI, R.; HORN, G.; ERLICH, H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 51, 263–273, 1986.
13. GUYTON, A. C.; HALL, J. E.. *Tratado de fisiologia médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.589, 1997.
14. GANONG, W. F. *Fisiologia médica*. 4 ed. São Paulo: Atheneu, p. 122–123, 1983.
15. CHEN, J.; SALLUM, J.M.F; LONGHITANO, S.B.; BRUNONI, D.. Anormalidades oculares em pacientes portadores de deficiência auditiva genética. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*. Dezembro, 2000.
16. LIARTH, J.C.S.; GONÇALVES, E.A.; GONÇALVES, J.O.R.; NEIVA, D.M.; LEAL, F.A.M.. Síndrome de Usher: características clínicas, Artigo publicado no arquivo brasileiro de oftalmologia, 2002.
17. AHMED, Z.M.; RIAZUDDIN, S.; BERNSTEIN, S.L.; AHMED, Z.; KHAN, S.; GRIFFITH, A.J.; MORELL, R.J.; FRIEDMAN, T.B.; RIAZUDDIN, S.; WILCOX, E.R. Mutations of the Protocadherin Gene PCDH15 cause usher syndrome type 1F. Maio, 2001.

18. JOENSUU, T.; HAMALAINEN, R.; YUAN, B.; JOHNSON, C.; TEGELBERG, S.; GASPARINI, P.; ZELANTE, L.; PIRVOLA, U.; PAKARINEN, L.; LEHESJOKI, A. E.; CHAPELLE, A.; SANKILA, E.M.. Mutations in a Novel gene with transmembrane domains underlie usher syndrome type 3. Julho, 2001.
19. GHR (Genetics Home Reference) - <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/USH2A> site acessado dia 31/10/2011 às 22h19min.
20. WESTON, M.D.; EUDY, J.D.; FUJITA, S.; YAO, S.F.; USAMI, S.; CREMERS, C.; GREENBURG, J.; RAMESAR, R.; MARTINI, A.; MOLLER, C.; SMITH, R.J.; SUMEGI, J.; KIMBERLING, W.J.. Genomic structure and identification of novel mutations in Usherin, the gene responsible for Usher Syndrome Type IIa. Am J Hum Genet. April; 66(4): 1199-1210; 2000.
21. NCBI (National Center for Biotechnology Information) - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=7399> site acessado dia 31/10/2011 às 21h39min.
22. Implante Coclear - <http://www.implantecoclear.com.br/> site acessado dia 22/10/2011 às 12h22min.